

下部尿路症状を伴う性腺機能低下症患者に対する タダラフィル 5 mg 連日投与の付随効果

—テストステロン・性機能・高感度 C-reactive protein に対する効果—

重原 一慶¹, 島村 正喜², 川口 昌平¹, 野原 隆弘¹
泉 浩二¹, 角野 佳史¹, 庄田 良中³, 溝上 敦¹

¹金沢大学大学院医薬保健学総合研究科泌尿器科

²能美市立病院泌尿器科, ³市立輪島病院泌尿器科

EFFECTS OF TADALAFIL 5 mg ONCE-DAILY ON SERUM TESTOSTERONE LEVEL, ERECTILE FUNCTION, AND HIGHLY SENSITIVE C-REACTIVE PROTEIN VALUE IN HYPOGONADAL PATIENTS WITH LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS

Kazuyoshi SHIGEHARA¹, Masayoshi SHIMAMURA², Shohei KAWAGUCHI¹, Takahiro NOHARA¹,
Kouji IZUMI¹, Yoshifumi KADONO¹, Ryouchu SHOUDA³ and Atsushi MIZOKAMI¹

¹The Department of Integrative Cancer Therapy and Urology,
Kanazawa University Graduate School of Medical Science

²The Department of Urology, Nomi City Hospital

³The Department of Urology, Wajima City Hospital

Five mg tadalafil was administered once-daily to 48 patients for 6 months. Their International Prostatic Symptoms Score (IPSS), Overactive Bladder Symptoms Score (OABSS), Sexual Health Inventory for Men (SHIM), post-voided residual (PVR) volume, free testosterone (FT) level, prostate-specific antigen level, and highly sensitive C-reactive protein (hsCRP) value obtained before and 6 months after the treatment were analyzed. The treatment significantly improved the IPSS, OABSS, SHIM score, and PVR volume ($P<0.05$), and significantly increased the mean FT level from 6.68 to 7.10 pg/ml; $P<0.05$. We observed no significant changes in the hsCRP value and PSA level. However, elevated FT values were noted in 25 (52.1%) patients 6 months after the treatment (FT-increased group). Compared with the non-FT-increased group, the FT-increased group had markedly lower baseline FT value and higher prostatic volume. In both groups, IPSS and OABSS improved considerably. Moreover, the PVR volume, SHIM score, and hsCRP value markedly improved in the FT-increased group ($P<0.05$). Thus, 5 mg tadalafil administered once-daily improved IPSS, OABSS, and erectile function, and increased the FT value, in hypogonadal patients with lower urinary tract symptoms. Furthermore, the hsCRP value declined considerably in patients with posttreatment elevated FT level.

(Hinyokika Kiyo 66: 259-264, 2020 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_66_8_259)

Key words: Lower urinary tract symptoms, Benign prostatic hypertrophy, Tadalafil, Testosterone, C-reactive protein

緒 言

高齢化社会が進む本邦において前立腺肥大症 (benign prostate hypertrophy : BPH) の罹患数は増加してきている。BPH に伴う下部尿路症状 (lower urinary tract symptoms : LUTS) の治療としては、有効かつ安全性の高い薬物療法が第一選択として広く選択されており、 $\alpha 1$ 受容体遮断薬や phosphodiesterase-5 (PDE-5) 阻害薬の投与が中心に行われている。

一方、前立腺肥大症が発症し始める40歳代頃からテストステロン値は低下することが知られており、加齢

に伴うテストステロンの低下に伴う諸症状は、加齢男性性腺機能低下症候群 (Late Onset Hypogonadism : LOH 症候群) として広く知られている¹⁾。近年、テストステロンが、下部尿路に存在する自律神経系や、膀胱・尿道・前立腺に分布する nitric oxide synthetase (NOS)、骨盤内血管内皮細胞に分布する endothelial NOS (eNOS) などに相互作用することが知られるようになり²⁾、テストステロンの減少が LUTS に影響することが報告されるようになった。さらに加齢やメタボリック症候群に伴う動脈硬化や骨盤内血流障害も LUTS の発症と深く関連することが分かってきてお

り、テストステロンがそれらに何らかの影響を及ぼしている可能性も示唆されている²⁻⁴⁾。

近年、動脈硬化は血管内皮の慢性炎症であると捉えられるようになり、その生化学的指標の1つである高感度 (highly-sensitive) C-reactive protein (hsCRP) 値が全身血管の慢性炎症を反映し、将来の心血管系障害のリスクと相関することが報告されている⁵⁾。hsCRP 値は、心血管系障害の予測因子の1つとされている erectile dysfunction (ED) の重症度とも相関する⁶⁾。テストステロンの減少は、メタボリック症候群や動脈硬化の発症と深く関連しており、心血管系障害の1つの危険因子とされている^{1,4,7)}。

前立腺肥大症を罹患する患者の中には、LOH 症候群に該当するケースが多いと予想される。しかし LOH 症候群患者に対するタダラフィル投与に伴うテストステロンの変動の影響に関する検討はほとんどない。そこで LUTS を伴う性腺機能低下症患者に対するタダラフィルの付随効果について、テストステロン値・性機能・hsCRP 値に対する効果を前向きに検討した。

対象と方法

2017年1月～2019年6月までの間に、当院および協力施設において前立腺肥大症かつ性腺機能低下症と診断された患者のうち、本試験の参加に同意され6カ月間のタダラフィル 5 mg 連日投与による治療を施行した患者58例を対象とした。前立腺肥大症の診断は、自覚症状・直腸診所見・前立腺超音波検査によって行われ、タダラフィルによる治療の適応は各主治医の裁量で考慮された。性腺機能低下症は、本邦における LOH 症候群診療の手引きにしたがって血清遊離テストステロン (free testosterone ; FT) 値 11.8 pg/ml 未満とした⁷⁾。

タダラフィル投与による治療前および治療後に

International Prostatic Symptoms Score (IPSS)、Overactive Bladder Symptoms Score (OABSS)、Sexual Health Inventory for Men (SHIM) の3つのアンケート調査、経腹超音波検査による残尿量測定、FT・前立腺特異抗原 (prostate specific antigen ; PSA)・hsCRP を含む血液生化学検査を行った。血液検査は、午前9～11時の間に実施した。また患者背景として年齢、基礎疾患、併用薬剤の有無を調査した。

前立腺癌の既往および治療中の患者、治療中の担癌患者、6カ月以内の抗アンドロゲン薬・5 α 還元酵素阻害薬・テストステロン製剤の使用例のある患者、その他のテストステロン値に影響を及ぼしえる薬剤 (抗うつ薬、抗精神病薬など) を使用中の患者、各主治医によって神経因性膀胱による排尿障害の影響が強いと判断されている患者、hsCRP 値に影響を及ぼしうる炎症性疾病・膠原病・リウマチ性疾患のある患者、文書による同意を取得できない患者、タダラフィル投与に適しない患者は、本試験から除外した。排尿症状に対するその他の薬剤 ($\alpha 1$ ブロッカー、抗ムスカリン薬など) は併用可能としたが、本試験期間中にそれらの薬剤の変更、追加が必要となった症例は除外した。

治療前後の各パラメータの変化は、Wilcoxon t-test を用いて比較した。またタダラフィル 6 カ月投与によって FT 値が増加した群 (FT 増加群) と増加しなかった群 (FT 非増加群) に分けてサブ解析を行い、両群の患者背景は Mann-Whitney U test もしくは Fisher's exact test を用いて比較し、治療に伴う各パラメータの変化は Wilcoxon t-test を用いて比較した。すべての解析は $p < 0.05$ で有意差ありと判定した。本研究は金沢大学附属病院の医学倫理審査委員会の承認のもと実施され [試験番号2016-252 (2301)]、試験参加者から十分なインフォームドコンセントを行った後に文書による同意を得た。

Table 1 Patients' backgrounds before (baseline) and after 6 months of tadalafil treatment

Variables	Before (baseline) Mean $\pm$ SD	After 6 months tadalafil Mean $\pm$ SD	p value
Age (years)	73.2 $\pm$ 5.4		
Total prostate volume (ml)	31.9 $\pm$ 16.7		
FT level (pg/ml)	6.68 $\pm$ 2.40	7.10 $\pm$ 1.89	0.021
PSA level (ng/ml)	3.69 $\pm$ 3.91	3.46 $\pm$ 3.53	0.065
Post-voiding residual volume (ml)	47.0 $\pm$ 48.2	34.9 $\pm$ 30.3	0.014
IPSS	14.3 $\pm$ 7.1	10.6 $\pm$ 6.6	<0.001
OABSS	6.4 $\pm$ 3.3	4.7 $\pm$ 2.4	<0.001
SHIM score	7.3 $\pm$ 5.6	10.0 $\pm$ 7.0	0.025
hsCRP value (mg/dl)	0.13 $\pm$ 0.10	0.11 $\pm$ 0.10	0.058

FT, free testosterone ; PSA, prostatic specific antigen ; IPSS, international prostatic symptoms score ; OABSS, overactive bladder symptoms score ; SHIM : sexual health inventory for men ; hsCRP, highly-sensitive C-reactive protein.

結 果

本試験に参加した患者58例のうち、タダラフィルによる治療を6カ月間完了したのは48例であった。平均年齢は 73.2 ± 5.4 歳、FT の平均値は 6.68 ± 2.40 pg/ml であった (Table 1)。タダラフィル単一での治療は26例、何らかの薬剤を併用した症例は22例 (重複例を含み $\alpha 1$ ブロッカー16例、 $\beta 3$ アゴニスト9例、抗ムスカリン薬3例) であった。前立腺体積の平均値は 31.9 ± 16.7 ml、IPSS および OABSS の平均値はそれぞれ 14.3 ± 7.1 、OABSS は 6.4 ± 3.3 であり、前立腺体積が比較的小さい割には中等度の LUTS および OAB を有する母集団であった。6カ月の治療によって、IPSS、OABSS、SHIM スコア、残尿量はいずれも有意に改善していた。治療後の FT 値は 7.10 ± 1.89 pg/ml であり、FT 値も有意に増加していた ($p=0.021$) (Table 1)。hsCRP 値は低下傾向を示していたものの、有意な低下ではなかった ($p=0.058$)。PSA 値にも有意な変化は認めなかった。タダラフィルによる治療によって FT 値が増加した患者 (FT 増加群) は25例 (52.1%) であった。FT 増加群では、FT 値は治療によって約20%増加していた (治療前 6.03 ± 1.97 pg/ml、治療後 7.25 ± 2.03 pg/ml)。FT 増加群と非増加群の患者背景を比較すると、FT 増加群では非増加群に比べて有意に治療前 FT 値が低く、前立腺体積は大きかった (Table 2)。一方、その他のパラメータにおいては両群間に有意差は認めず、BPH に対する薬物の使用状況にも相違は認めなかった。両群ともに IPSS および OABSS は有意に改善していた

(Fig. 1)。それに加えて FT 増加群では残尿量、SHIM スコア、hsCRP 値に有意な改善を認めていた。一方、FT 非増加群ではそれらのパラメータに有意な変化は認めなかったものの、PSA 値は有意に低下していた。

考 察

タダラフィルは ED 治療薬として開発された PDE5 阻害薬であるが、膀胱頸部や前立腺部尿道に分布する PDE5 を介して、下部尿路の平滑筋弛緩や骨盤内血流増加によって排尿症状を改善させる BPH 治療薬である。本邦のガイドラインでも、BPH 治療薬として $\alpha 1$ ブロッカーとともに推奨グレード A、エビデンスレベル 1a となっている⁸⁾。日本人を対象にした無作為化プラセボ対照二重盲検試験では、タダラフィル12週間投与により IPSS の総スコアおよび排尿・蓄尿サブスコアともに改善した⁹⁾。今回の検討でも、中等度の LUTS および OAB を有する前立腺肥大症患者に対して、タダラフィル投与は IPSS、OABSS をともに改善させ、残尿量も有意に減少させた。さらに SHIM スコアも有意に改善しており、タダラフィル投与は LUTS/OAB だけでなく性機能も改善させた。 $\alpha 1$ ブロッカー抵抗性の日本人 LUTS 患者41例を対象としたタダラフィルの追加効果についての検討でも、タダラフィルは LUTS、残尿量だけでなく性機能も改善させた¹⁰⁾。タダラフィルには $\alpha 1$ ブロッカーのような性機能障害・射精障害はなく、性活動を有する男性に対して性機能を改善させて LUTS の治療を行える有効な治療薬であることが再確認できた。

本検討において LUTS を有する性腺機能低下症患者

Table 2 Background parameters of patients whose FTG level increased after 6 months of tadalafil treatment (FT-increased group) and that of patients whose FT level was not increased (non-FT-increased groups)

Variables	FT-increased group (n = 25) Mean $\pm$ SD	Non-FT-increased group (n = 23) Mean $\pm$ SD	p value
Age (years)	72.7 $\pm$ 5.5	74.1 $\pm$ 5.1	0.319
Total prostate volume (ml)	36.9 $\pm$ 18.9	26.9 $\pm$ 12.3	0.017
FT level (pg/ml)	6.03 $\pm$ 1.97	7.62 $\pm$ 2.47	0.008
PSA level (ng/ml)	4.55 $\pm$ 4.46	2.95 $\pm$ 2.98	0.080
Post-voiding residual volume (ml)	43.7 $\pm$ 38.2	51.1 $\pm$ 58.1	0.216
IPSS	14.7 $\pm$ 6.4	14.0 $\pm$ 7.6	0.360
OABSS	5.8 $\pm$ 3.4	7.2 $\pm$ 3.2	0.071
SHIM score	7.6 $\pm$ 6.1	6.9 $\pm$ 4.9	0.375
hsCRP value (mg/dl)	0.11 $\pm$ 0.13	0.14 $\pm$ 0.18	0.241
Medications for BPH	Number	Number	
None	15	11	0.397
$\alpha 1$ blocker	8	8	0.918
$\beta 3$ agonist	4	5	0.889
Antimuscarinics	1	2	0.601

FT, free testosterone; PSA, prostatic specific antigen; IPSS, international prostatic symptoms score; OABSS, overactive bladder symptoms score; SHIM, sexual health inventory for men; hsCRP, highly-sensitive C-reactive protein; BPH, benign prostatic hypertrophy.

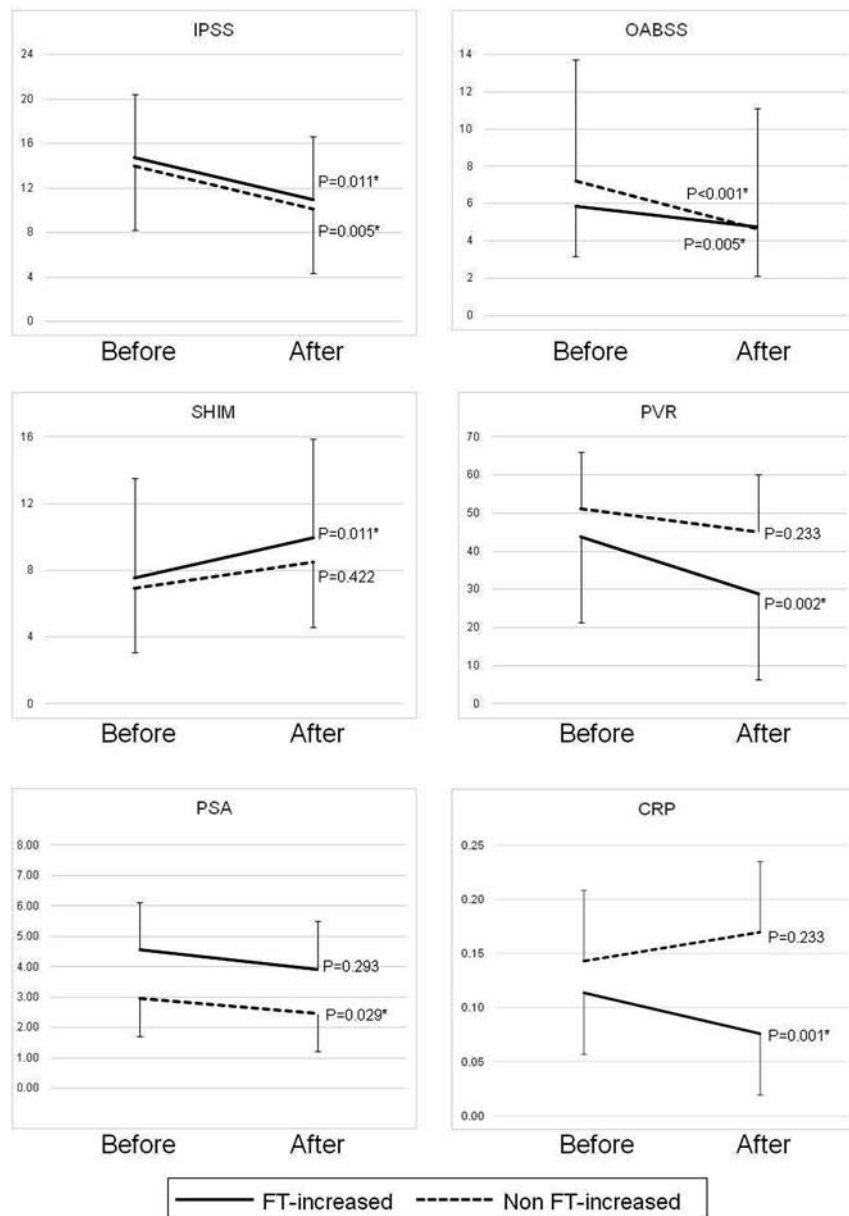


Fig. 1 Comparison of each parameter before (baseline) and after 6 months of tadalafil treatment between the FT-increased and non-FT-increased groups. In both groups, IPSS and OABSS improved considerably. Moreover, the PVR volume, SHIM score, and hsCRP value markedly improved in the FT-increased group ($P<0.05$), whereas they were not improved in the non-FT-increased group. * significant difference ($P<0.05$) FT, free testosterone; IPSS, international prostatic symptoms score; OABSS, overactive bladder symptoms score; SHIM: sexual health inventory for men; hsCRP, highly-sensitive C-reactive protein; PVR, post-voiding residual.

者に対してタダラフィル投与の治療を行うことによってFT値の上昇が得られた。メタボリック症候群およびEDを合併したLUTS患者40例を対象とした過去の報告では、タダラフィル連日投与は総テストステロン値を有意に増加させ、luteinizing hormone値を有意に低下させた¹¹⁾。また日本人LUTS・ED合併症例を対象とした検討では、6カ月間のタダラフィル投与は総テストステロン値を有意に増加させたとともに、aging male symptoms (AMS) scaleを有意に改善させ

た¹²⁾。タダラフィルがテストステロン値を増加させるメカニズムの1つとして、テストステロンを産生する精巣内のライディヒ細胞内にはPDE5が存在し、PDE5阻害薬はcGMPを介してライディヒ細胞内へのコレステロール取り込みを促進させテストステロンを増加させることが報告されている¹³⁾。一方、タダラフィルだけでなく α ブロッカーであるシロドシンによる治療でもテストステロン値が増加したことも報告されており¹⁴⁾、LUTSの改善によって排尿障害に

対する心身ストレスが改善し、テストステロン値が増加することも1つのメカニズムとして考えられる。さらにテストステロン分泌は睡眠に依存することも知られており、夜間頻尿・睡眠障害によってテストステロン分泌が低下する¹⁵⁾。LUTSに伴う夜間頻尿が改善することによってテストステロン値が増加した可能性も考えられる。本検討では、QOLや性腺機能低下の症状に関する情報がなく、タダラフィル投与に伴うテストステロン値の上昇が、直接作用、間接作用のどちらに大きく起因していたのが不明であり、今後さらなる検討が望まれる。

タダラフィル投与により過半数の患者においてFT値の増加が得られた。FT増加群と非増加群のベースラインを比較すると、FT増加群では有意に治療前FT値が低く、前立腺体積が大きかった。すなわち性腺機能低下が強く、前立腺が大きい症例ほど、タダラフィル投与によってFT値の改善が得られ易かった。前述した通り、タダラフィルは精巣に対する直接作用があり、性腺機能低下症患者に対して精巣機能を改善させる作用があるのかもしれない。ただし本検討では性腺機能低下症患者のみを対象にしているため、正確な結論を出すにはFT値が正常である患者を含む多数の症例を含めた検討が必要であろう。

今回の検討では、LUTSの治療によるテストステロン値の増加が及ぼす影響についても調べた。テストステロン低下と将来の心血管系障害の発症のリスクはよく知られているため¹⁾、本検討では動脈硬化の簡便な生化学マーカーであるhsCRP値を用いて検討した^{5,6)}。全体で見るとhsCRP値は低下傾向を示したものの有意差は認めなかったが、FT増加群ではSHIMスコアは改善し、hsCRP値は有意に低下していた。性腺機能低下症患者に対するテストステロン補充療法(testosterone replacement therapy: TRT)は、hsCRP値を低下させ、様々なメタボリック因子の改善、将来の心血管系障害のリスクを軽減させることが報告されている¹⁶⁻¹⁸⁾。またタダラフィル自体が炎症性サイトカインの抑制作用や抗酸化作用を有しており、慢性炎症に起因する血管内皮障害を改善させることも報告されている¹⁹⁾。実際、脈波伝導速度や反応性充血指数の測定を利用した過去の検討では、タダラフィル12週間投与によって血管内皮機能は有意に改善した²⁰⁾。今回の検討では、性機能およびhsCRP値の改善がFT増加群でのみ認められており、これらの現象は性腺機能低下症患者にとって、治療に伴って上昇したテストステロンの直接効果に起因するものか、またはテストステロンが増加した環境でタダラフィルによる抗炎症作用を増強させたことに起因するのかもしれない。hsCRP値の改善が血管内皮機能の改善を反映しているのであれば、FT増加群の患者にとってタダラフィ

ル投与は将来の心血管系障害のリスクを軽減できる可能性が示唆される。しかし今回の検討で認められたhsCRP値の低下と血管内皮機能の改善とが直接関連するかどうかは、脈波伝播速度などの血管内皮機能検査を組み合わせる必要がある。今後さらなる検討が望まれる。

FT増加群では、治療によってFT値は約20%増加していた。LOH症候群に対して日常臨床で行われているTRTに比べると、タダラフィル投与に伴うFT値の増加ははるかに少ない。この僅かなFTの増加が果たしてどれほど臨床的意義があるかについては議論の余地がある。1日6mgのテストステロン軟膏による6カ月間のTRTの有効性に関する過去の報告によると、テストステロン値は約40%増加し(治療前5.30 ng/mlから治療後7.43 ng/ml)、AMS scaleやIPSSが改善していた²¹⁾。その半量の1日3mgのテストステロン軟膏による6カ月間のTRTの報告でも、AMS scaleや性機能の改善が認められた²²⁾。さらにデュタステリドを対象とした過去の検討でも、3~12カ月のデュタステリド投与に伴う約20%のテストステロン上昇が骨塩量やAMS scaleを改善させた^{23,24)}。このように、わずかなテストステロン上昇であっても、その期間が持続すれば全身的效果が期待できるのかもしれない。

本検討の問題点としては、わずか48症例の少数の検討であり、特にFT値の変動によって2群に分けたサブ解析ではさらに症例数が少ない。次に性腺機能低下に起因する症状やQOLに関する情報がない。またタダラフィル投与が主治医判断でなされている点(選択バイアス)や、肥満、体脂肪量、喫煙歴、メタボリック因子の有無などのhsCRP値に影響を与える要素に関する情報の欠如が挙げられる。そのためタダラフィル投与に伴うFT値増加の臨床的意義や、FT増加群におけるhsCRP値の改善の意義について論ずるには、さらなる客観的検査や長期的な経過観察が必要であろう。

結 語

下部尿路症状を伴う性腺機能低下症の患者に対するタダラフィル5mg連日投与は、下部尿路症状および過活動膀胱を改善させるだけでなく、遊離テストステロン値も増加させた。さらに遊離テストステロン値が増加した症例において、動脈硬化の生化学的マーカーである高感度C-reactive protein値も有意に改善させた。

文 献

- 1) 重原一慶, 高 栄哲, 並木幹夫: 今注目されるLOH症候群の診断と治療, *Medicina* **48**: 1943-

- 1946, 2011
- 2) Shigehara K and Namiki M: Late-onset hypogonadism syndrome and lower urinary tract symptoms. *Korean J Urol* **52**: 657-663, 2011
 - 3) Nomiya M, Burmeister DM, Sawada M, et al.: Prophylactic effect of tadalafil on bladder function in a rat model of chronic bladder ischemia. *J Urol* **189**: 754-761, 2013
 - 4) 重原一慶, 溝上 敦: 前立腺肥大症に伴う下部尿路症状 (LUTS) に対するテストステロン補充療法の効果. *Prostate J* **6**: 118-124, 2019
 - 5) 目黒 周, 石橋みどり, 武井 泉: 健診における動脈硬化ハイリスク患者のスクリーニング検査臨床的な意義に差があるのか? 高感度 CRP のスクリーニング検査としての意義. *臨病理* **60**: 356-361, 2012
 - 6) Lee JW, Park HJ and Park NC: Serum high-sensitivity C-reactive protein levels and response to 5 mg tadalafil once daily in patients with erectile dysfunction and diabetes. *Korean J Urol* **54**: 858-864, 2013
 - 7) 「LOH 症候群診療ガイドライン」検討ワーキング委員会: 加齢男性性腺機能低下症候群診療の手引き. じほう, 東京, 2007
 - 8) 日本泌尿器科学会: 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 東京, 2017
 - 9) Takeda M, Nishizawa O, Imaoka T, et al.: Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms in Japanese men with benign prostatic hyperplasia: results from a 12-week placebo-controlled dose-finding study with a 42-week open-label extension. *Low Urin Tract Symptoms* **4**: 110-119, 2012
 - 10) 林 圭一郎, 深貝隆志, 古敷谷 淳, ほか: α 1-blocker 抵抗性の BPH/LUTS に対してタダラフィル追加投与の短期的検討. *日泌尿会誌* **107**: 28-33, 2016
 - 11) Ozcan L, Polat EC, Kocaaslan R, et al.: Effects of taking tadalafil 5 mg once daily on erectile function and total testosterone levels in patients with metabolic syndrome. *Andrologia* **49**: e12751, 2017
 - 12) 木村将貴, 佐々木賢一, 遠藤圭織, ほか: LUTS・ED 合併症例におけるタダラフィル連日単独投与が生活の質に与える影響. *泌尿器外科* **31**: 1-8, 2018
 - 13) Stojkov NJ, Janjic MM, Baburski AZ, et al.: Sustained in vivo blockade of α_1 -adrenergic receptors prevented some of stress-triggered effects on steroidogenic machinery in Leydig cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **305**: E194-204, 2013
 - 14) Matsukawa Y, Takai S, Funahashi Y, et al.: The change of testosterone secretion during the treatment of α -1 blocker in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* **88**: 149-154, 2016
 - 15) Shigehara K, Izumi K, Mizokami A, et al.: Testosterone deficiency and nocturia: a review. *World J Mens Health* **35**: 14-21, 2017
 - 16) Bassil N, Alkaade S and Morley JE: The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther Clin Risk Manag* **5**: 427-448, 2009
 - 17) Yassin A, Almeshmadi Y, Saad F, et al.: Effects of intermission and resumption of long-term testosterone replacement therapy on body weight and metabolic parameters in hypogonadal in middle-aged and elderly men. *Clin Endocrinol (Oxf)* **84**: 107-114, 2016
 - 18) Traish AM, Haider A, Doros G, et al.: Long-term testosterone therapy in hypogonadal men ameliorates elements of the metabolic syndrome: an observational, long-term registry study. *Int J Clin Pract* **68**: 314-329, 2014
 - 19) Koka S, Das A, Salloum FN, et al.: Phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil attenuates oxidative stress and protects against myocardial ischemia/reperfusion injury in type 2 diabetic mice. *Free Radic Biol Med* **60**: 80-88, 2013
 - 20) Fukumoto K, Nagai A, Hara R, et al.: Tadalafil for male lower urinary tract symptoms improves endothelial function. *Int J Urol* **24**: 206-210, 2017
 - 21) 重原一慶, 宮城 徹, 中嶋孝夫, ほか: テストステロン軟膏 (グローミン) の6カ月投与における全身効果に関する前向き試験. *日性機能会誌* **29**: 249-255, 2014
 - 22) Amano T, Iwamoto T, Sato Y, et al.: The efficacy and safety of short-acting testosterone ointment (Glowmin) for late-onset hypogonadism in accordance with testosterone circadian rhythm. *Aging Male* **21**: 170-175, 2018
 - 23) Maeda T, Kikuchi E, Hasegawa M, et al.: Influence of dutasteride treatment on serum hormone levels and aging male symptoms in patients with benign prostatic enlargement. *Int J Urol* **25**: 70-74, 2018
 - 24) Shigehara K, Koh E, Sakamoto J, et al.: Effects of dutasteride on lower urinary tract symptoms and general health in men with benign prostatic hypertrophy and hypogonadism: a prospective study. *Aging Male* **17**: 51-56, 2014

(Received on January 31, 2020)

(Accepted on April 14, 2020)