
原 著 (第12回徳島医学会賞受賞論文)

バイアグラ® (一般名: クエン酸シルデナフィル) の使用経験と前後研究による効果評価 第1編: 来院者の特徴

小 倉 邦 博

小倉診療所

(平成16年6月1日受付)

(平成16年6月16日受理)

勃起不全治療経口剤バイアグラ®の発売を契機に, 旧来からの侮蔑的で社会的弱者を意味する「不能」に代わり, 病態を表す「ED」(Erectile Dysfunction)と改められた。また, 社会的認識も変化し始め, EDを主訴とする患者の受診機会が増えた。一般開業医でも要指示医薬品ではあるが, EDの診断に関する検査が必要でなく, 一般身体診察にて処方が可能になった。

EDは全国で1,130万人¹⁾と推定されており, 成人男性の20%にも及んでいる。労働損失に直接結びつく状態とは異なるが, 性生活に対する影響や精神的な負担などQOLの低下は少なくなく, パートナーとの関係にも悪影響を及ぼし, 離婚にまで発展する場合もある。最高裁判所事務総局「司法統計年報」によれば, 離婚の原因として性的不満が毎年増加しており, EDとの関連が推定される。また, 結婚年齢, 平均余命の上昇とともに少子化の原因の一つと考えられる。

WHOによれば「健康とは, 身体的にも精神的にも社会的にも完全に良好な状態をいい, 単に疾病が無いとか虚弱で無いということではない」とされていることからEDは健康な状態であるとはいい難く, 医療的な対策が求められている。EDの原因も心因性のものから器質的なものまで広範囲にわたっている。それに対する治療法はこれまで, 心因性EDには心理療法, 薬物療法が行われており, 器質性EDには陰圧式勃起補助具の使用, 血行再建術, 陰茎プロステーシス移植手術などの観血的治療が行われているが, 侵襲的である。

しかしながら現在, 厚労省はEDに関する診療は, 理由は明確にされていないが政策的に健康保険の適応を認めていない²⁾。その為, 患者の経済的負担は大きく, 実際に推計ED有病者数のうち医療機関を実際に訪れる患

者は, 推定患者数の4.8%と少ない³⁾。一般開業医にとっては, 死に至った有害事象の報告があった薬剤⁴⁾の処方にあたっては慎重に行うことになる。初診時に十分な診療を行い, 患者の性交に対応する身体的, 精神的健康状態を把握した上で処方の決定を行い, 薬剤の特性, 副作用, 用法, 用量などの説明を行い, 使用同意を得る必要がある。医療提供者側の経済的側面からは, バイアグラ®処方を含むED診療はすべて自費診療であるため, 処方医師には所得税のみではなく, 保険診療では免除されている事業税, 消費税の負担も増える。万一死亡例が出たならばバイアグラ®の処方だけでなく一般保険診療にとっても大きなマイナスとなるなど, 積極的診療の妨げとなっている。

著者の診療所でもこれまで20年間にわたり, EDにかかわってきたが, これまでEDに対する治療はきわめて限定的であった。バイアグラ®は, 勃起が発現持続せず, 満足な性交のできない症状に適応し, 高い効果が期待できる。社会的な反響も大きく一般的な認知度も極めて大きい。EDをもつ男性自身のQOLだけでなく, パートナーとの性生活にとっても有益と考えられる⁵⁾。

プライマリケアの現場としての一般開業医には専門的な検査の実施は不可能である。唯一可能な器質的EDの除外検査法としては, NPTテスト⁶⁾がある(図1)。NPTテストは, 夜間REM睡眠に一致してみられる夜間陰茎勃起現象をバンド式簡易 Erectometer™ (ムトウ株式会社製)で3晩連続記録し, 陰茎周径が2cm以上の増大が認められたら, 器質的EDは無いと判断するものである。これも時間と費用がかかり実際的ではなく, むしろ今日ではEDの原因如何にかかわらずバイアグラ®を投与し, 再診の際に効果を聴取するという治療的診断法が

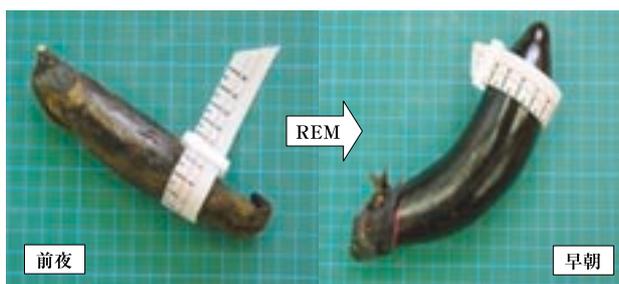


図1 NPT（夜間勃起現象）

陰莖周径増大の最大値20mm以上を示せば正常
（3晩連続測定）

多く採用されている⁷⁾。バイアグラ®無効例，あるいは禁忌症例は，より上級の専門医に治療を託すこととなる。この治療的診断法が使えるようになったことは，これまで視聴覚的性刺激試験，血管作動性薬剤陰莖海綿体注入試験などの一部検査が省略可能となり，患者自身の利便性，及び医療経済面での軽減につながると考えられる。

第1編では当診療所にバイアグラ®を求めに来た来院者の特徴について報告する。さらに初診時に注意すべき，無症候性の網膜色素変性症やアッシャー症候群など，バイアグラ®処方禁忌とそれに関連する疾患について考察し報告する。

対象と方法

平成11年3月23日から平成16年3月22日の5年間に，当診療所にEDを訴えて来院した男性208名を対象とした。本人確認は，死亡例の有害事象が報告されていることから，処方を受けた本人のみに服薬してもらう為，写真付の身分証明書で厳密に行った。平均年齢は57.2歳（29～84）であった。また，住所についても集計を行った。来院時期は，月単位で集計した。また1年を1月からの3ヵ月毎の4半期に区切り，季節的分類を試みた。

EDの診断は，IIEF 5（International Index of Erectile Function 5）⁸⁾を用いて行った。

バイアグラ®処方にあたっては，公式添付文書に7つの禁忌が記載されている。そのうち4つの禁忌は，心血管系障害に関連した疾患を有する患者に対してであり，行為は心臓への負担を伴うため，バイアグラ®治療開始前に心血管系の状態の的確な把握と患者本人への適切な指導が求められている。著者は，初診時に，既往歴・家族歴の問診，身体計測，尿検査，特に心血管系の異常を検出するために負荷心電図検査を全例に行った。来院

者208名のうち，IIEF 5による診断結果と負荷心電図検査の結果を考慮しバイアグラ®を処方したものは198名であった。

また，循環器疾患に関する既往歴あるいは合併症の割合を平成12年度循環器疾患基礎調査⁹⁾と比較するために，既往歴あるいは合併症を有する症例の割合を，平成12年度循環器疾患基礎調査の年齢別対象者数を基準人口として標準化を行った。

結 果

EDの診断は，IIEF 5の総得点が21点以下を基準としている¹⁰⁾。IIEF 5の初診時の総得点の分布を図2に示した。初診時のIIEF 5総得点は，平均値9.49±標準偏差4.14と低く，最小値は0で最大値が20であり，全例EDと診断した。IIEF 5の各ドメイン別で2点以下つまり重度の問題をもつものの割合を表1に示した。その割合は，ドメイン（勃起の自信）が85.6%と最も高く，次いでドメイン（性交頻度）77.9%，ドメイン（勃起硬度）73.6%，ドメイン（性交の満足度）の72.1%と70%を超えており，最も低いドメイン（勃起維持）でも63.9%と60%を越えていた。

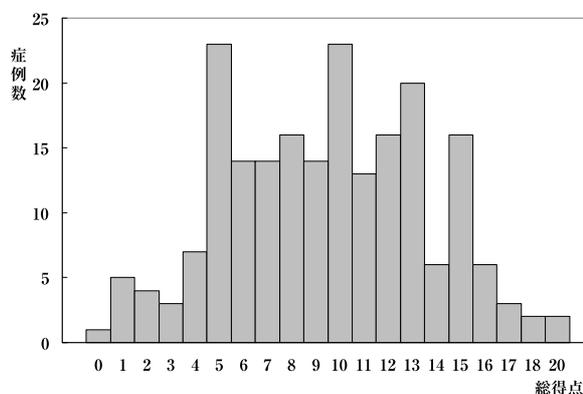


図2 初診時 IIEF 5 総得点分布

表1 各ドメイン別の問題をもつもの（2点以下）の割合

ドメイン	合計割合 (%)
勃起の自信	85.6
勃起硬度	73.6
性交頻度	77.9
勃起維持	63.9
性交の満足度	72.1

罹患期間を図3に示した。平均2年11ヵ月であった。分布は、対数正規に近似しており、半数は2年以下と短く、6年以上の長期EDは22例(10.6%)と比較的少なかった。

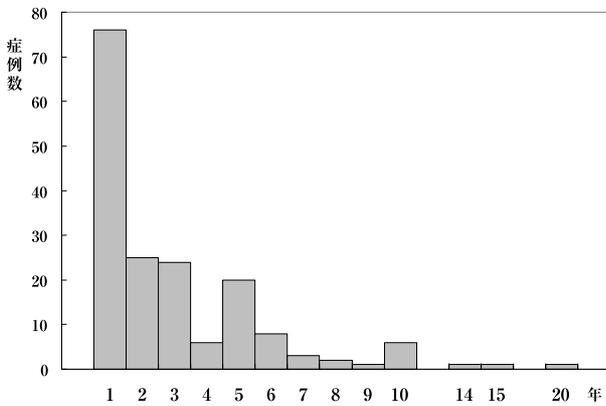


図3 罹患期間

月別来院者数を図4に示す。平成11年3月23日バイアグラ®発売日から次第に来院数は増加し、月平均11名となった。この間、平成11年5月16日の徳島新聞健康相談コーナーに、著者の“バイアグラ®に関する記事”が掲載された。ところが、平成11年8月31日付徳島新聞朝刊第一面に“バイアグラ®による死の副作用”が大きく取り上げられた。それ以降来院者は月平均2名と以前に比べ80%以下にまで減った。この水準はこれ以降も続いた。季節変動を検討するために1年を4半期に分けて来院者数を比較した(図5)結果、7~9月の真夏期に少ない傾向が認められた。

徳島県下郡市別来院数は図6に示した。来院数は徳島市が最も多く122名、次いで板野郡30名、名西郡18名、と10名を超えていた。続いて麻植郡8名、鳴門市7名、小松島市6名、美馬郡4名、阿南市4名、那賀郡3名、阿波郡2名、三好郡1名、勝浦郡1名、計206名と県下8割以上の郡市から来院していた。他に大阪在住で徳島に出張中の2名も来院した。著者の診療所は、徳島市の西部にあり、名西郡と隣接しており、国道で5kmの距離にある。各郡市20才以上の男性10万人当りに換算すると名西郡140.9人、徳島市122.1人、板野郡73.0人となり、近隣の交通アクセスの良い所からの来院者が多いことが認められた。

既往歴あるいは合併症を有する症例の割合を平成12年度循環器疾患基礎調査の対象集団を基準人口として標準化し表2に示した。高血圧症が最も多く19.9%、次いで糖尿病(18.3%)、心臓病(14.5%)は、10%を越え、高脂

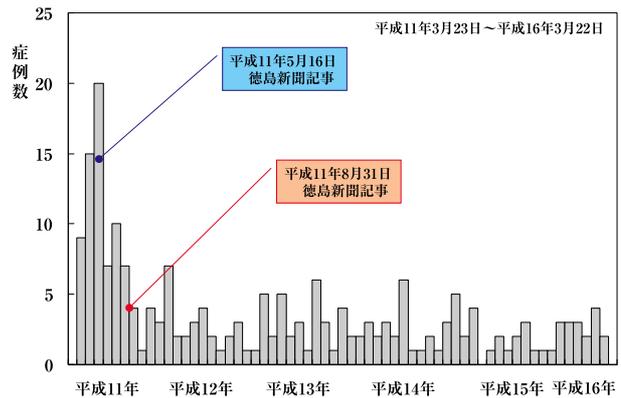


図4 月別初診症例数

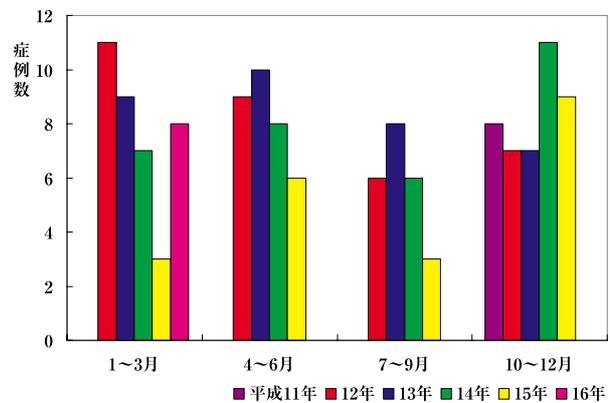


図5 四季別初診症例数

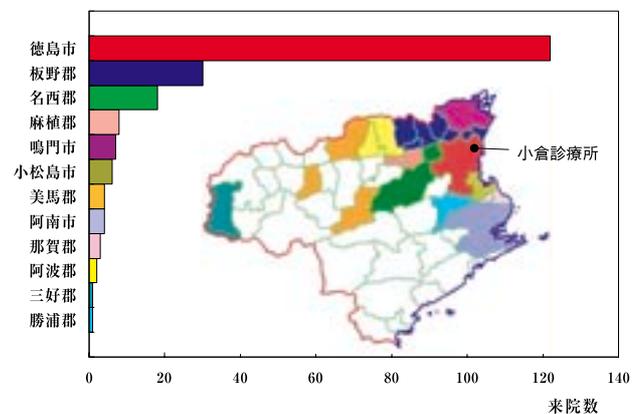


図6 徳島県郡市別来院者数

表2 既往歴 / 合併症の割合 (%)

既往歴 / 合併症	当診療所	平成12年度循環器疾患基礎調査
高血圧症	19.9	24.5
糖尿病	18.3	13.7
心臓病	14.5	6.0
高脂血症	6.7	16.7
脳卒中	4.9	4.0

血症(6.7%),脳卒中(4.9%)も認められた。また、前立腺肥大症に代表されるLUTS(Lower Urinary Tract Symptoms:下部尿路症状)を呈する疾患の既往歴あるいは合併症も12.4%に認められた。網膜色素変性症の家族歴、視力障害、聴力障害をもったものはいなかった。

勃起は正常であるが陰茎自体の構造上の欠陥により膣内挿入が困難で性行為が行えない、ペロニー病の患者が3例認められた。ペロニー病の確定診断は、CT検査で陰茎白膜にペロニー斑の存在を確認することにより行った。また、両側巨大精巣水腫の1例を経験した。

考 察

一般開業医は、EDを訴えバイアグラ®を求める来院者に対し、副作用のリスクをできるだけ回避するために適切な診断と診療を行わねばならない。バイアグラ®処方には7項目の禁忌があるが、そのうち4項目は心血管系異常に関連している。最近の報告¹¹⁾によれば、バイアグラ®単独の服用では、心血管動態への影響はほとんど無く安全性が強調されている。しかし、バイアグラ®と硝酸剤の併用ではショック、あるいは心筋梗塞が起こる可能性が残るといわれているため、問診と運動負荷試験等により無症候性心筋虚血の有無を確かめるべきであることは論をまたない。この検査による除外診断により患者の不安も軽減され、より良い効果を期待できることになる。

さらに処方禁忌の網膜色素変性症に関しては、本人の視力障害とその家族歴の問診が重要となる。網膜色素変性症は、両眼性遺伝性の網膜疾患である。学童期に夜盲で始まり、視野狭窄や視力低下が次第に進行し、失明に至る。全国患者数約5万人、発生頻度は1/4000~1/8000人、男女比1対1.1、平均発症年齢:26歳、患者平均年齢:48歳、アッシャー症候群にも合併することが知られている。また、徳島県内認定および申請者数は225人(平成16年2月22日現在)で、平成16年2月現在の徳島県認定男性患者の年齢は60歳前後にピークを認める(日本網膜色素変性症協会徳島支部、徳島盲ろう者友の会、徳島県保健福祉部健康増進課の資料による)。本疾患とEDの年齢分布が類似していることから無症状の網膜色素変性症の素因をもつ者がEDを訴えて来院する可能性が考えられ、全来院者に視力障害の家族歴について厳重な問診が肝要である。

アッシャー症候群は、聴覚障害者の3~6%程にみい

だされ、盲ろう者の約半数を占める疾患であると海外では報告されている¹²⁾。典型的には、先天的ろうあるいは乳幼児期の感音性難聴、平衡機能障害、網膜色素変性症が併発する疾患である。病型により3タイプに分類されている。特にタイプ1は難聴、網膜変性とも思春期以降に生じてくる。また症状の程度や時期には個人差がみられるといわれている。アッシャー症候群は処方禁忌ではないがタイプ2は、網膜色素変性症との関連が認められるため、十分な注意が必要であると考えられる。

勃起はするが膣内挿入ができないことをEDと考えて来院した4例を経験した。3例はペロニー病であり、1例は両側性精巣水腫であった。ペロニー病¹³⁾は陰茎の結合組織に起こる限局性疾患で、陰茎海綿体白膜に緻密な繊維組織の硬結(ペロニー斑)が形成され、陰茎の変形や勃起痛を起こす。今回経験した3例中2例は保存的治療で軽快しているが、59歳の1症例は手術療法を考慮中である。

大きな陰囊のため、勃起はするが膣内挿入困難な症例を1例経験した。突発性精巣水腫¹⁴⁾は徐々に無痛性に陰囊内容の腫脹をきたす疾患である。両側性に発症した場合は、膣内挿入の妨げになる。また、精巣自体に外圧がかかり精巣の萎縮、造精機能の低下が報告されている。ペロニー病と精巣水腫の経験から陰部の視診と触診が重要であると考えられた。

循環器疾患基礎調査の結果と比較して高血圧症の既往割合は低く、心臓病、糖尿病の割合は大きかった(表2)。生活習慣病は、喫煙、飲酒、食生活の乱れ、運動不足、休養不足、ストレス等の生活の悪習慣に伴って起きるといわれている。EDのリスクファクターの多くが生活習慣病の生活習慣と似ており、EDも生活習慣病に関連が深いと考えられるようになってきている^{15,16)}。徳島県は人口10万人対の糖尿病による死亡率が全国一高い。野間¹⁷⁾によれば、いろいろな研究が行われているが、いまだにその原因は解明されていない。しかしながら糖尿病による死亡率が高いことは、合併症が高率に存在することを示唆し、EDを引き起す要因に関連していると考えられる。またLUTSを有する代表的疾患は、前立腺肥大症である。男性ホルモン依存性であり、加齢とともに増加する。性欲と夜間陰茎勃起現象はアンドロゲン依存性であり、加齢と共に減少してくる。QOLの改善の為にバイアグラ®の処方は有効であろうと考えられる。

来院者数の変動を検討した。バイアグラ®発売後6ヵ月経過した平成11年10月以降の来院者数減少は、新聞報

道のメディアによるスタンピード現象によるものか、あるいはバイアグラ®の需要がほぼ満たされた為などが関連していると考えられる。次に季節変動を検討するために1年を4半期に分けて、EDをもつ男性の来院数を分析した。EDをもつ男性の来院は、7～9月の真夏期に少ない傾向があった。このことは、若年者の性行為感染症の医療機関受診が9月に多いこととは対照的である^{18,19)}。これにより、性行動は年齢により異なる可能性が示唆された。

またEDをもつ男性の受療行動は、近隣の市町村からが多かったことからアクセスのしやすさが要件の1つと考えられた。

ED患者数は、全国成人男性の約20%であると推定されており、徳島県全体の推定患者数は、6万人である。当診療所の5年間の累積患者数が208人であり、年平均42人となる。徳島県下のバイアグラ®処方可能医療施設は121機関あることから単純に計算すると、バイアグラ®を処方されている患者数は5,080人となる。これは、推定患者数の8.5%になる。またファイザー製薬の発表によれば、全国でこれまで90万人に処方されている。徳島県の全国人口に占める割合は0.63%であるから、バイアグラ®の処方を受けているものの推定人数は、5,670人(9.5%)となり、先の推定患者数の8.5%とほぼ一致する。わが国では、白井³⁾の報告によると全国ED患者数の4.8%が医療機関を受診しているにすぎないと推計している。今回の推計では白井の報告の約2倍となったが、これは推計方法の違いはあるが、白井の報告より3年以上経過しており患者本人の意識も変化し、バイアグラ®処方が増加していることも一因であると考えられる。欧米の報告²⁰⁾では受診率は10%であり、著者の推定受診率と近似していた。

推定受診率は8.5%～9.5%と必ずしも高くはないことから、今後EDをもつすべての男性が、何のためらいもなく、気軽に医療機関を訪れ、勃起不全改善薬を処方されることが必要であろうと考えられる。そのためには、EDが病態を現すだけでなく、誰でも罹患する可能性のある疾患であると認識され、EDの診断と治療が保険診療に適用されることが必要である。これにより医師も患者自身も不安感が軽減され、また社会全体のEDに対する認識が変化する契機となることが期待される。また、バイアグラ®には副作用による死亡例の報告があり患者は多少なりとも不安を持っていることは否定できない。今後さらに副作用の少ない、効果のより強い内服薬の開

発が望まれる。

結 論

- 1) 平成11年3月23日から5年間に当診療所にEDを訴えて来院したものの208例の特徴について検討した。平均年齢は、57.2歳であり、罹患期間は平均2年11ヵ月であった。IIEF-5総得点の平均は、9.49、最大値は20であり全例EDと診断した。来院者数は、新聞報道により影響をうけ、また季節変動が認められた。
- 2) 初診時診察にあたって必要なことは、身体診察と共に陰部の診察を必ず行うことが必要であると考えられた。
- 3) 処方にあたっては、禁忌の心血管系障害と共に網膜色素変性症を考慮し、視力障害の問診も重要であり、またアッシャー症候群にも十分な注意が必要であると考えられた。

本論文の要旨は、第228回徳島医学会学術集会(平成16年2月)において発表し、第12回徳島医学会賞を受賞した。

謝 辞

稿を終わるにあたり、私の患者、家族、医療スタッフ、その他論文作成に協力して頂いた方々に深謝致します。

文 献

- 1) 白井将文：男性性機能不全 勃起障害に関する疫学的事項 概論：臨牀統計(我が国および諸外国)．日本臨牀，60(Suppl. 6)：200-202, 2002
- 2) 櫻井秀也，河村信夫，三木 誠，金澤康徳 他：【座談会】クエン酸シルデナフィル(バイアグラ®)の適正使用をめぐって．日本医師会雑誌，122(4)：627-643, 1999
- 3) 白井将文：男性性機能不全 男性性機能不全 概論．日本臨牀，60(Suppl. 6)：91-96, 2002
- 4) 厚生省医薬安全局長：厚生省医薬安全局 企画課審査管理課 医薬発第87号 医薬発第90号：1999, 1-25
- 5) 堀田浩貴，福多史昌，門野雅夫，佐藤嘉一 他：男性性機能不全 勃起障害 その他の重要事項 クエ

- ン酸シルデナフィルに対する女性の意識調査. 日本臨牀, 60(Suppl. 6): 508 511 2002
- 6) 沼田篤, 徳光正行, 金子茂男: 男性性機能不全 勃起障害の診断 夜間勃起テスト. 日本臨牀, 60(Suppl. 6): 148 152 2002
- 7) 白井將文: 男性性機能不全 勃起障害の診断 概論: 勃起障害の診断手順. 日本臨牀, 60(Suppl. 6): 107 111 2002
- 8) 日本性機能学会用語委員会: 国際勃起機能スコア(IIEF)と国際勃起機能スコア5(IIEF 5). Impotence, 13: 35 38, 1998
- 9) 平成12年度第5次循環器疾患基礎調査: 厚生労働省統計表データベースシステム(統計調査別公表データ)
- 10) 木元康介: 男性性機能不全 勃起障害の診断 勃起機能問診表 国際勃起機能スコア(IIEF)と IIEF の簡略版(IIEF 5). 日本臨牀, 60(Suppl. 6): 112 116, 2002
- 11) 石蔵文信: ED と心血管系障害. 治療, 84(11): 104 109 2002
- 12) 奥野秀次: Usher 症候群. CLIENT21 - 21世紀耳鼻咽喉科領域の臨床 -, 21巻 耳鼻咽喉科と全身疾患, 第1刷, 中山書店, 東京, 2001, pp 23 24
- 13) 永尾光一: 男性性機能不全 一般身体疾患にみられる勃起障害 泌尿器系疾患 Peyronie(ペロニー)病. 日本臨牀, 60(Suppl. 6): 360 363 2002
- 14) 川田望, 滝本至得: 男性性機能不全 一般身体疾患にみられる勃起障害 泌尿器系疾患 精巣水腫. 日本臨牀, 60(Suppl. 6): 348 351 2002
- 15) 丸茂健, 村井勝: 男性性機能不全 勃起障害に関する疫学的事項 勃起障害のリスクファクターの解析. 日本臨牀, 60(Suppl. 6): 203 206 2002
- 16) 丸井英二: わが国における ED の疫学とリスクファクター. 医学のあゆみ, 201(6): 397 400, 2002
- 17) 野間喜彦: 生活習慣病 - 危険因子 - 4. 糖尿病. 第228回徳島医学会学術集会プログラム, 2004, pp 23
- 18) 前田真一, 小島圭太郎, 玉木正義, 高橋義人 他: トヨタ記念病院における12年間の男子尿道炎の臨床的検討. 岐阜県医師会医学雑誌, 15: 167 172 2002 (6)
- 19) 熊本悦明, 塚本泰司, 利部輝雄, 赤座英之 他: 本邦における性感染症流行の実態調査(性及び年齢別による各種性感染症の10万人・年対罹患率). 日本性感染症学会誌, 12(1): 32 67 2001
- 20) Nehra, A., and Kulaksizoglu, H: Global perspectives and controversies in the epidemiology of male erectile dysfunction. Current Opinion in Urology, 12: 493 496 2002

*An estimate of the effectiveness of Sildenafil Citrate (Viagra®)
- Clinical features of outpatients with erectile dysfunction -*

Kunihiro Ogura

Ogura Shinryosho Clinic, Tokushima, Japan

SUMMARY

Since Sildenafil became available in Japan five years ago, 208 outpatients with Erectile Dysfunction(ED)have consulted the Ogura Shinryosho Clinic in Tokushima City, Japan. On August 31st 1999, an article in the Tokushima Newspaper warned readers of the possible side effects of Sildenafil including heart attacks. After the publication of this article, the number of patients in this clinic dropped by 80%. The mean age of the patients in this study was 57.2 with a distribution between 29 and 84. The morbidity period of ED is 35 months, and it is described as decreasing logarithmically ; only 22 outpatients in this study experienced symptoms occurring over six years. Several patients in this study experienced past medical problems including Diabetes Mellitus(18.3%) heart disease(14.5%) and benign prostatic hyperplasia(12.4%) Pigmentary retinal degeneration(PRD) is classified as one of Sildenafil's contraindications. Although no patients experienced PRD in this study, over 50 male patients in the prefecture of Tokushima have been diagnosed with PRD. It should be noted that there are possible complications associated with taking Sildenafil before the onset of PRD and Usher Syndrome.

Key words : erectile dysfunction(ED) sildenafil citrate(Viagra®) pigmentary retinal degeneration(PRD) usher syndrome