

## $\alpha_2$ -アドレナリン受容体拮抗薬の射精障害治療への応用 —基礎からのアプローチ—

米澤 章彦, 木村 行雄<sup>a</sup>, 櫻田 忍

十和田泌尿器科<sup>a</sup>

### Application of $\alpha_2$ -adrenoceptor antagonist to ejaculatory dysfunction: approach from the basic study

Akihiko YONEZAWA, Yukio KIMURA and Shinobu SAKURADA

(Received November 22, 2003)

#### 1. はじめに

クエン酸シルденаフィルの登場が勃起障害 (Erectile Dysfunction, ED) の治療を飛躍的に進歩させたことは周知の通りである。現在も、選択性のより高い phosphodiesterase type 5 阻害剤の開発が精力的に進められ<sup>1-3)</sup>, さらに新たな治療方法の確立に向けて中枢神経系を標的とした治療薬の開発<sup>4)</sup>, K-チャネル<sup>5)</sup> や Rho-キナーゼ<sup>6,7)</sup>などを標的分子とした治療薬の検索も行われており, ED 治療は経口治療薬を中心とした薬物療法に完全にシフトしようとしている。

では, もう一方の ED (Ejaculatory Dysfunction, 射精障害) の現状はどうだろうか。残念ながらごく一部の障害を除き, その薬物療法は満足するには程遠いものがある。実際, 臨床現場にはごく限られた有効性の乏しい薬物による治療方法しか存在しない<sup>8)</sup>。皮肉なことに勃起障害の治療が進むにつれ, これまで潜在化していた射精障害の実体が浮き彫りとなり, その診断や治療方法に関する問題点が指摘されている<sup>9)</sup>。また, 世界5地域の下部尿路症状を呈する男性を対象とした最近の疫学調査<sup>10)</sup>では勃起障害 (63%) とほぼ同程度に射精障害 (62%) が認められ, 約 20% の男性は射精時の苦痛や不快を示しており, 射精障害が決して特殊な疾患ではないことをこの調査は裏付けている。人口の高齢化が加速度的に進行する今日, その患者数は今後さらに増加することが予想され, 射精障害に特異的で有効な治療薬の開発が強く望まれている<sup>8,9)</sup>。

射精障害の薬物療法が勃起障害のように進展しない理由の一つは基礎における薬効評価法の欠如にあることは間違いない。勃起機能には *in vitro* ならびに *in vivo* で多様な評価法が存在し, 最近ではヒトの病態を想定したモデル動物による評価も行われている<sup>11)</sup>。クエン酸シルденаフィンを例にとると, 陰茎海綿体平滑筋の弛緩反応の増強作用<sup>12)</sup>あるいは骨盤神経電気刺激による陰茎海綿体内圧の上昇作用<sup>13)</sup>が基礎評価の指標として用いられ, このような評価が基礎から臨床応用へのアプローチを容易にした。一方, 射精機能については射精自体を誘発することの困難さ故に動物実験における適切な評価法は確立されておらず, 未だ手探りの治療が続いている。

本稿では, 射精障害における薬物療法の確立を目標に, 我々が開発した射精機能の薬効評価法を紹介するとともに, その有用性については最近射精障害への臨床応用が開始された  $\alpha_2$ -アドレナリン受容体 ( $\alpha_2$ -受容体) 拮抗薬を例に, 基礎から臨床応用に至るまでの経緯を交えて概説する。さらに, 射精発現と密接な関係にある男性の orgasm については最近の基礎研究におけるトピックを紹介する。

#### 2. 射精の発現過程と神経支配

射精という生理現象は, 1) seminal emission (精液の後部尿道への排出), 2) projectile ejaculation (狭義の射精; 後部尿道に排出された精液が外尿道括約筋, 球海綿体筋, 坐骨海綿

体筋などの尿道周囲筋群の律動的な収縮によって体外へ射出される現象) および3) 射精時における内尿道口の閉鎖(射精時に排尿を防ぐとともに膀胱内への精液の逆流を阻止する)という3つの過程から成り立ち, 射精時の絶頂感(orgasm)はこれらに付随して存在する. このような射精の発現過程は後部尿道内圧曲線を指標とした我々の実験結果からも支持されている<sup>14-17</sup>. すなわち, Fig. 1-B に示したように, 後部尿道における精液の動きは seminal emission (Fig. 1-B (A): 後部尿道内圧の緩やかな上昇) と projectile ejaculation (Fig. 1-B (B): 後部尿道内圧の律動的な変化) の2段階に区別することができる. 健常人を対象とした経直腸的超音波カラードプラによる射精の観察においても上記の過程は概ね確認されている<sup>18</sup>. すなわち, projectile ejaculation が始まる数秒前に最初に, 1)

前立腺部尿道が拡張し(前立腺液の後部尿道への移動と考えられ, seminal emission に相当する), ほぼ同時に, 2) 前立腺の収縮にともなう膀胱頸部の平坦化が起こり(内尿道口の閉鎖と考えられる), 続いて, 3) 精嚢から尿道へ向かう精液の律動的な射出現象が十数秒間にわたり持続する. 従来, projectile ejaculation は精液の後部尿道への貯留による内圧上昇が引き金となって発現すると考えられており<sup>14,15</sup>, 精液が精嚢から射精管, 前立腺部尿道および後部尿道を通過する直線的な動きを示したことは興味深く, 他の動物種との比較を含め今後の更なる展開に期待したい.

このような複雑な過程をへて発現する射精の神経支配についてはイヌを用いた検討から現在, 次のように考えられている<sup>14-16</sup>. すなわち, 陰茎に加わる触刺激は陰部神経を介して脊髄, さらに視床下部の射精中枢へと伝わる. そして,

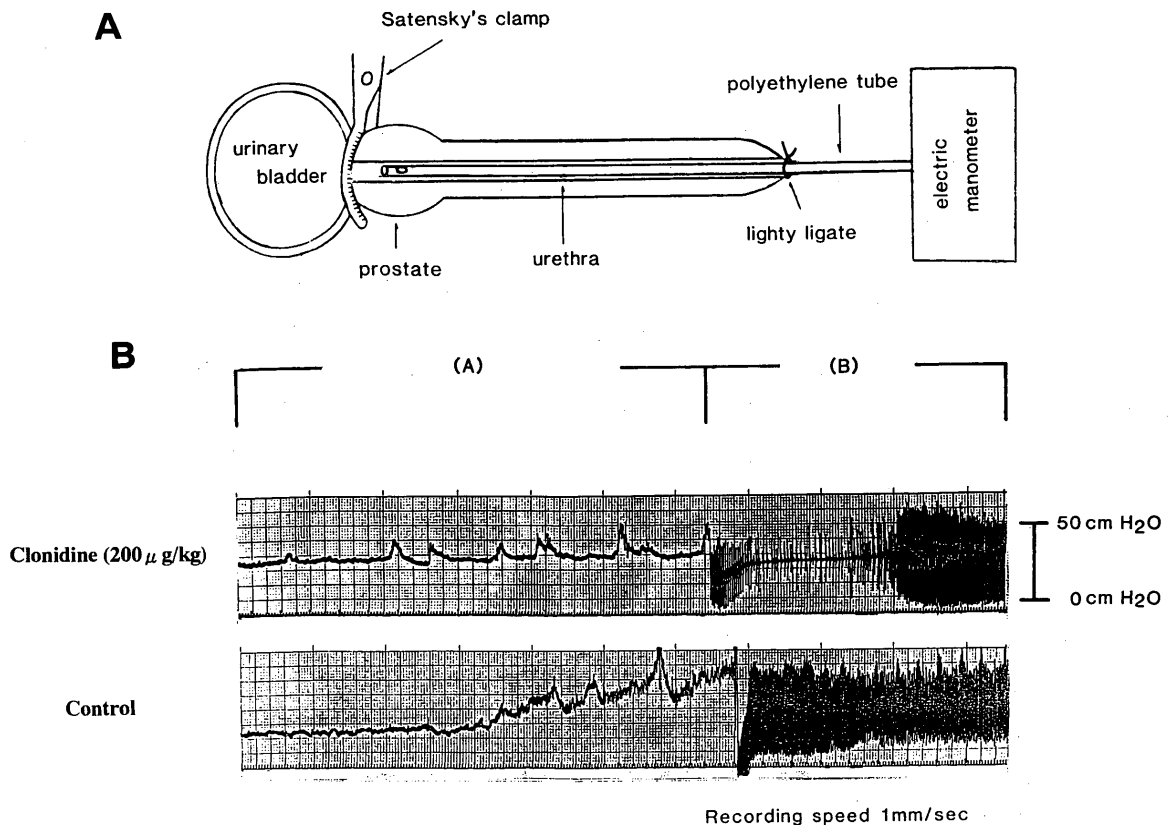


Fig. 1. Posterior urethrogram. A: Method for measuring the posterior urethral pressure. B: Polygraph tracing showing the effect of clonidine ( $200 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) on the posterior urethrogram. The posterior urethral pressure gradually increased with seminal emission (A) and the rhythmic alteration in the pressure occurred (B).

ここから遠心性出力が下部胸髄から上部腰髄に存在する射精中枢を介し、主に腰内臓神経、さらに下腹神経を経由して精管、前立腺や内尿道口に至り、seminal emissionと内尿道口の閉鎖を引き起こすが、加えてseminal emissionの発現には骨盤神経が正常に保たれていることが必要である。したがって、胸髄から仙髄までを含む広い範囲が射精発現に関係すると考えられる。また、腰内臓神経を通り精路に至るシグナルは腰内臓神経と下腹神経との間、さらに下腹神経叢と効果器との間で交差性（多重交差性支配）を示すことが明らかにされている<sup>19)</sup>。射精機能を支配する交感神経経路は体幹の半分以上の距離を走行することになるが、これが損傷されても、多重交差性支配によりその機能が温存されるシステムになっている。一方、ラットを用いた最近の研究から腰髄に限局する脊髄視床細胞群の重要性が指摘されており<sup>20)</sup>、この細胞群を選択的に破壊するとラットの射精は完全に消失する。また、胸髄レベル(T<sub>8-9</sub>)で脊髄を切断してもラットでは射出を伴った明らかな射精現象(projectile ejaculation)が認められるので<sup>21)</sup>、ラットの射精はイヌに比べてより限局した部位を介した脊髄反射としての要素が大きいようである。下腹神経の発する上下腹神経叢より上部ではseminal emissionと内尿道口の閉鎖の支配神経は異なった経路を通る。すなわち、seminal emissionは大動脈前方を下降して上下腹神経叢に入る線維群により支配され、一方、内尿道口の閉鎖は側方より直接上下腹神経叢に入る線維群により支配されている。

seminal emissionにより後部尿道に貯留される精液の量が増加すると、内圧の上昇が起こり、これが引き金となって脊髄反射としてのprojectile ejaculationが起こるが<sup>14-16)</sup>、前述したようにヒトでは精液が直線的な動きを示すことから内圧上昇以外の機序が関与する可能性も考えられる。この反射運動には主に陰部神経が関係するが、後部尿道は下腹神経由来の交感神経支配を濃厚に受けており<sup>19)</sup>、陰部神経からの運動性出力と協調してprojectile ejaculationの発現にも関係する。

### 3. 射精機能の薬効評価

性機能を対象とした薬効評価には、従来より、ラットなどげっ歯類の性行動が広く用いられている、この行動解析法は、雄ラットが発情期の雌ラットと遭遇した際に示すmounting, intromission, genital groomingなどの交尾に特徴的な行動要素を指標に、その出現回数、潜時ならびに持続時間などを測定するものである。この利点は特に、性的覚醒機構（人のリビドに相当すると考えられる）に対する影響を的確に捉えられることで<sup>22-26)</sup>、さらに種内闘争や隔離飼育といった社会的ストレスを負荷することで心因性の病態を想定した薬効評価も可能となる<sup>27-29)</sup>。しかし、評価の対象は行動面だけに限定され、射精といった個々の機能への影響を詳細に検討するには適さない。またこれとは別に、拘束したラットの陰茎包皮を反転することで惹起される陰茎反射を指標とする方法も用いられているが<sup>30)</sup>、射精に関しては勃起のような定量的評価ができない欠点がある。この他に、精囊や精管の内圧を指標とした方法も散見するが<sup>31)</sup>、射精は前述したようにseminal emission, projectile ejaculationおよび内尿道口の閉鎖という複数の器官の総合作用によって発現する生理現象なので、この方法では射精機能に対する総合的な評価はできない。このような問題点を考慮し、我々はprojectile ejaculationを確実に誘発できるイヌを用いた次のような実験方法を確立し、薬効評価を試みてきた<sup>17,32-36)</sup>。すなわち、1) 陰茎への触刺激により誘発される射精反応を指標とする方法、および2) 下腹神経電気刺激による後部尿道内圧曲線を指標とする方法である。これらの方法から評価された各種高血圧治療薬により惹起される射精障害は臨床での報告と良い相関性を示し<sup>32,37)</sup>、射精機能に対する前臨床的評価としての妥当性が確認されている。

#### 3-1) 触刺激による射精反応を指標とする方法

通常、イヌの陰茎を刺激すると30秒以内に最初の射精が起こり、その後も刺激を続けると断続的な精液の射出が観察される。採取した精液

量を測定すると、個体間によってその値は著しく異なるが、個々のイヌの射精量は刺激時間とその間隔を一定にすると回数を重ねてもほとんど変動しない (Table 1)<sup>38)</sup>。このことは射精量を指標に、1) 薬物の作用を個体レベルで短期ならびに長期的観点から評価できること、また、2) 従来、その評価が困難であった射精機能に対して促進作用を発現する薬物の検出も可能になることを意味している。また、本方法では勃起や交尾行動の成分である pelvic thrusting も同時に観察できるので、性機能に対する影響を広く評価できる利点がある。

Table 1. Basal ejaculate value by manual penile stimulation (for 5 min) and the coefficient of variation (C.V.).

| Number of animals | Basal ejaculate value |          |
|-------------------|-----------------------|----------|
|                   | Range (g)             | C.V. (%) |
| 21                | 1.54 - 13.92          | 9.80     |

### 3-2) 後部尿道内圧曲線を指標とする方法

麻酔下のイヌを背位に固定し、下腹部正中切開にて開腹しS状結腸側面にて露出した両側下腹神経を切断する。切断した神経の末梢端に刺激電極を装着し、ポリエチレンチューブを先端が前立腺部尿道に位置するように外尿道口より尿道内に挿入する (Fig. 1-A)。さらに、逆行性射精を防ぐ目的で膀胱頸部に止血鉗子をかけ後部尿道と膀胱の連絡を遮断した後、電気刺激装置にて安定した seminal emission と projectile ejaculation を誘発できる条件で刺激する。本方法は後述するラット射精誘発モデルとともに、薬物の作用機序を探る際に有用となる。実際に、この方法で評価した中枢性降圧薬 clonidine の射精抑制機序を検討した結果を Fig. 1-B に示す。陰茎の触刺激による射精反応を著明に抑制する用量 (200  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) の clonidine を投与しても、下腹神経電気刺激後に誘発される後部尿道内圧の緩やかな上昇 (seminal emission: A) と最高圧が 50 cmH<sub>2</sub>O 付近に達すると起こる律動的な内圧の変動 (projectile ejaculation: B) は確実に起

こり、この結果から中枢性の射精抑制機序を結論づけた<sup>17,35)</sup>。

### 3-3) ラット射精誘発モデルを用いた方法

従来、交尾行動以外では確実な射精現象 (seminal emission, projectile ejaculation) を誘発することが困難であったラットにおいて、我々は薬物による簡便で確実な射精誘発方法を見だし<sup>21)</sup>、現在薬効評価にこの方法を応用している<sup>39)</sup>。その特徴は、1) seminal material (ラットでは凝固腺のため固体状となる) の外尿道口からの射出とその際に尿道周囲筋群の律動的な収縮を伴うこと、2) ラット射精時に特徴的な glans 部 (尿道海綿体先端部) のトランペット状の膨張 (penile cup)<sup>40)</sup> が認められること、3) 後部尿道内圧を測定すると、内圧の緩やかな上昇 (seminal emission) 後に律動的な変動 (projectile ejaculation) が認められることなどである。このような特徴から、このモデルはラット精管や精囊の内圧を指標とした方法に比べて射精機能に対する作用をより詳細に評価できると考えられる。

## 4. $\alpha_2$ -受容体拮抗薬と射精機能

高血圧治療薬による性機能障害の発生頻度は高く、障害にともなうコンプライアンスの低下が指摘され、個々の患者、特に性的活動期にある男性に対する薬剤選択の問題点ならびに各薬剤により誘発される性機能障害の発現様式や障害機序の解明は重要な課題であった<sup>41-44)</sup>。そこで前述した評価法を用いて中枢性降圧薬 ( $\alpha_2$ -受容体作動薬) clonidine の射精抑制作用を検討したが<sup>17,35)</sup>、その障害機序を探る過程で用いた  $\alpha_2$ -受容体拮抗薬の yohimbine が clonidine の射精抑制作用を完全に阻止し、さらに単独投与では著明な促進作用を発現することを見いだした。射精機能を抑制する薬物については動物実験や臨床的観察からも多数報告されていたが、このような促進作用を発現する薬物については評価法の欠如も相まってそれまで全く知られていなかった。また薬理学的観点からも、 $\alpha_2$ -受容体作動薬と拮抗薬が全く逆の作用を発現したとい

う事実は興味深く、射精の発現過程において  $\alpha_2$ -受容体を介した抑制的な調節機構の存在を想定させた。また当時、Stanford 大学の Davidson 等のグループがラットの性行動を指標に  $\alpha_2$ -受容体拮抗薬の性的覚醒作用に関する研究を精力的に展開していたこともあり<sup>22-26,45)</sup>、我々は  $\alpha_2$ -受容体拮抗薬の射精機能に対する作用を前述した評価法を用いて詳細に調べてみた。

その結果、yohimbine は射精機能に対して二相性の効果を発現することが判明した (Fig. 2)<sup>38)</sup>。すなわち、低用量 (10 ~ 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) で用量依存的な促進作用 (100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  では対照群の 1.7

倍の射精量増加) を、逆に高用量 (1000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) では抑制作用を発現した。臨床的には射精量が減少する原因の大部分は逆行性射精によるが、膀胱内より採取した尿中に精子は観察されず、高用量の yohimbine による抑制機序としてこの可能性は低い。高用量では勃起機能や pelvic thrusting の発現も同時に抑制されるので、その抑制作用は性功能全般にわたる非特異的なものである。おそらく、高用量の yohimbine が示す  $\alpha_1$ -受容体遮断作用あるいは 5-HT<sub>1A</sub> 受容体刺激作用がこの抑制機序に関係すると考えられる<sup>46)</sup>。ラットの性行動や陰茎反射でも上述した抑

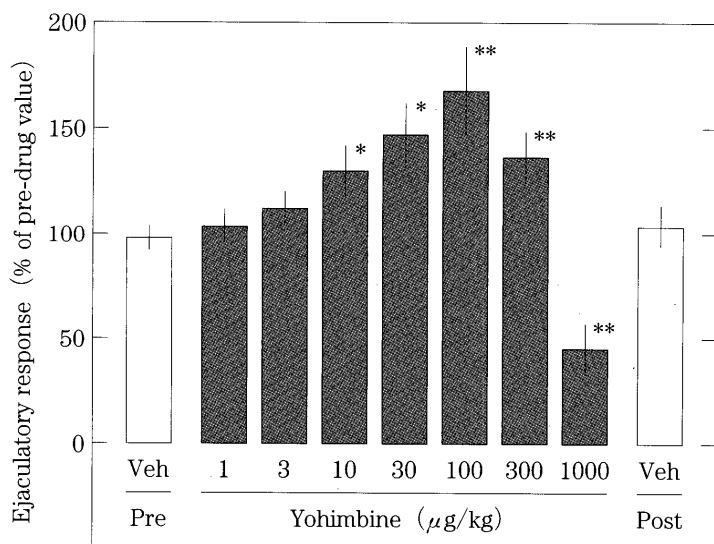


Fig. 2. Dose-dependent effects of yohimbine on the ejaculatory response elicited by manual penile stimulation in dogs. The symbol indicates a significant difference (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ ) from vehicle (VEH)-treated animals.

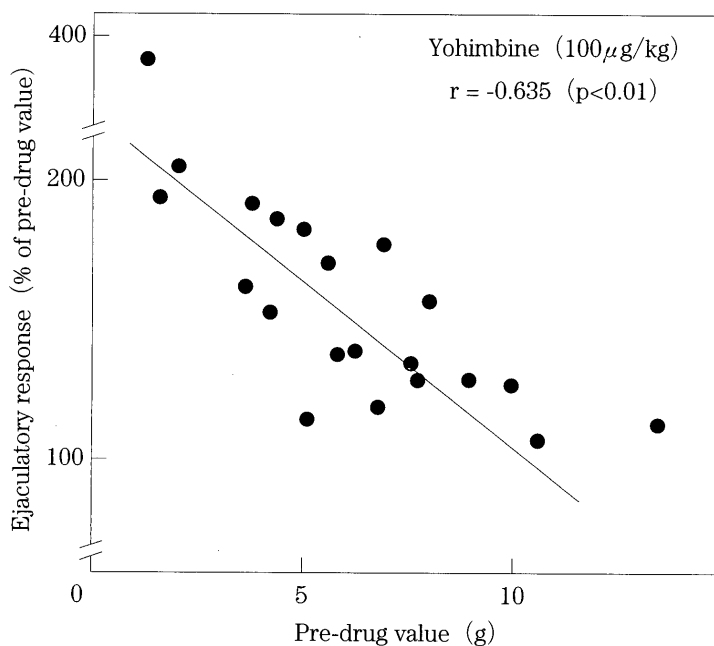


Fig. 3. Correlation between increasing rate of the ejaculated semen by yohimbine and basal ejaculate value.

制作用は観察されているが<sup>30,47)</sup>, 低用量投与による射精促進作用の報告はなく, 射精量を指標とした本評価法から初めてその作用が明らかになったわけである. この特徴として注目すべき点は射精量の少ないイヌほどその促進作用が強く発現し, 射精量と yohimbine 投与後の増加率との間に有意な負の相関関係が認められたことである (Fig. 3). この理由は明らかではないが, 後述するように人為的に作製した射精機能低下では, 正常時と比較して yohimbine がより強い促進作用を発現すること<sup>48)</sup>, またこのような特徴は  $\alpha_2$ -受容体拮抗薬に共通すること<sup>46)</sup> などから,  $\alpha_2$ -受容体を介した射精抑制機構がより強く働いている可能性が考えられる. このような作用特性は後述する射精障害への臨床応用を考えるうえで重要な情報となった.

一方, 精子数の変化を同時に調べたところ, 精子濃度は射精量増加に伴い減少したが, 総精子数の変動はなかった. このことは, 精子輸送系に対して yohimbine が促進作用を示さないことを示唆しているが, 射精機能低下時には射精量増加とともに総精子数が有意に増加するので<sup>48)</sup>, 薬物投与時の射精機能の状態によってその作用は異なる. イヌの精管は経壁電気刺激やノルアドレナリ

ン投与による収縮が all or none に近い反応様式を示すことから<sup>49)</sup>, このような平滑筋の収縮特性が精子数の変化に反映された可能性がある.

## 5. 射精機能低下に対する $\alpha_2$ -受容体拮抗薬の改善効果

先に述べたように, 低用量の yohimbine は射精機能に対して促進作用を発現し, その効果は個々の動物の射精機能と密接に関係する. ただし, この結果は正常な射精機能を保持する動物から得られたもので, 機能が低下した状態でもこのような効果が発現するかは不明であった. そこでヒトを含めた動物が短時間内の反復射精により射精機能が著しく低下する<sup>50-52)</sup> ことに着目し, 上述の点に検討を加えた. イヌにおける射精機能の低下は, 先に示した陰茎への触刺激を 30 分間隔で連続して 5~8 回施行することにより惹起し, 解析はすべて最初の刺激で得られた射精量 (正常な状態で得られたもの) に対する比をもとに行った.

その結果, Fig. 4 に示したように, 射精量はすでに第 2 回目の刺激から著明に減少し (最初の射精量の約 1/2), 以後も刺激回数に依存して減少した. ところが, 最初の射精の直後に

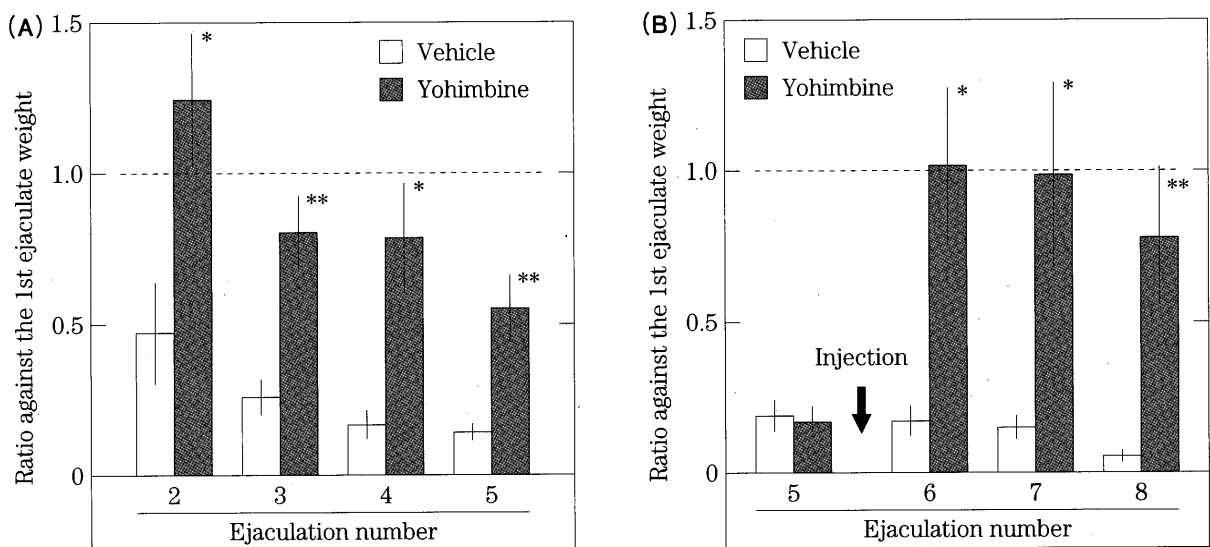


Fig. 4. Effects of yohimbine on the diminution of the ejaculatory capacity induced by frequent ejaculation in dogs. Yohimbine (100ug/kg) was injected immediately after the first ejaculation (A) or the fifth ejaculation (B). Each value is represented as a ratio against the weight of the first ejaculate. The symbol indicates a significant difference (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ ) from vehicle-treated animals.

yohimbine を投与すると、その後を観察される射精量の減少はほぼ完全に阻止された (Fig. 4A). さらに射精機能がほぼ完全に低下した状態 (第5回目の射精後) に投与すると、正常レベルまでに射精量を回復させることが判明した (Fig. 4B). この yohimbine の効果を個体レベルで解析すると、正常時と比較して射精機能低下時の方がより強力な促進作用を発現するという特徴が認められた.

次に、促進機序を探る目的で前立腺の基礎分泌量を測定したところ、低用量の yohimbine は腺分泌作用を全く示さなかった<sup>53)</sup>. このことは、射精量の増加が前立腺の基礎分泌亢進にともなう二次的作用ではないことを示している. 後部尿道内圧曲線を指標とした研究から、seminal emission, projectile ejaculation および内尿道口閉鎖のすべてに交感神経 (主に下腹神経) が深く関与することが明らかにされている<sup>15,17,54)</sup>. yohimbine は  $\alpha_2$ -受容体遮断作用に基づく交感神経活動の上昇 (血漿中ノルアドレナリン量の増加や平均血圧の上昇) を引き起こすので<sup>55,56)</sup>, このような作用が射精促進に関与すると考えら

れる. 興味深いことに、1) 立体異性体のうち、 $\alpha_2$ -受容体に選択性の高いものは射精機能を促進するが、選択性が低くなると促進作用は消失する<sup>38)</sup>, 2) インドール骨格をもたない高選択的  $\alpha_2$ -受容体拮抗薬はより強い射精促進作用を発現する<sup>46)</sup>, 3)  $\alpha_2$ -受容体作動薬の全身性投与および側脳室内投与は射精機能を抑制するが、この抑制は yohimbine の全身性投与により完全に阻止される<sup>35,36)</sup>, 4) 血液脳関門を通過しない選択的  $\alpha_2$ -受容体拮抗薬は射精機能に対して促進作用を示さない<sup>46,47)</sup>, 5) 性的覚醒機構に対して  $\alpha_2$ -受容体拮抗薬と同様に興奮作用を発現する opioid 受容体拮抗薬や 5-HT<sub>1A</sub> 受容体作動薬は射精促進作用を示さない<sup>58,59)</sup>. したがって、上述した現象には  $\alpha_2$ -受容体が深く関与し、これは交感神経終末に局在し負のフィードバック調節に関与するものより、むしろ交感神経の抑制系に介入する中枢  $\alpha_2$ -受容体<sup>60,61)</sup> が中心的な役割を果たすものと考えられる. 事実、電気生理学的実験から、射精促進作用を示した  $\alpha_2$ -受容体拮抗薬はいずれも低用量で交感神経節前線維の自発発火を増加し<sup>62)</sup>, また交感神経反射

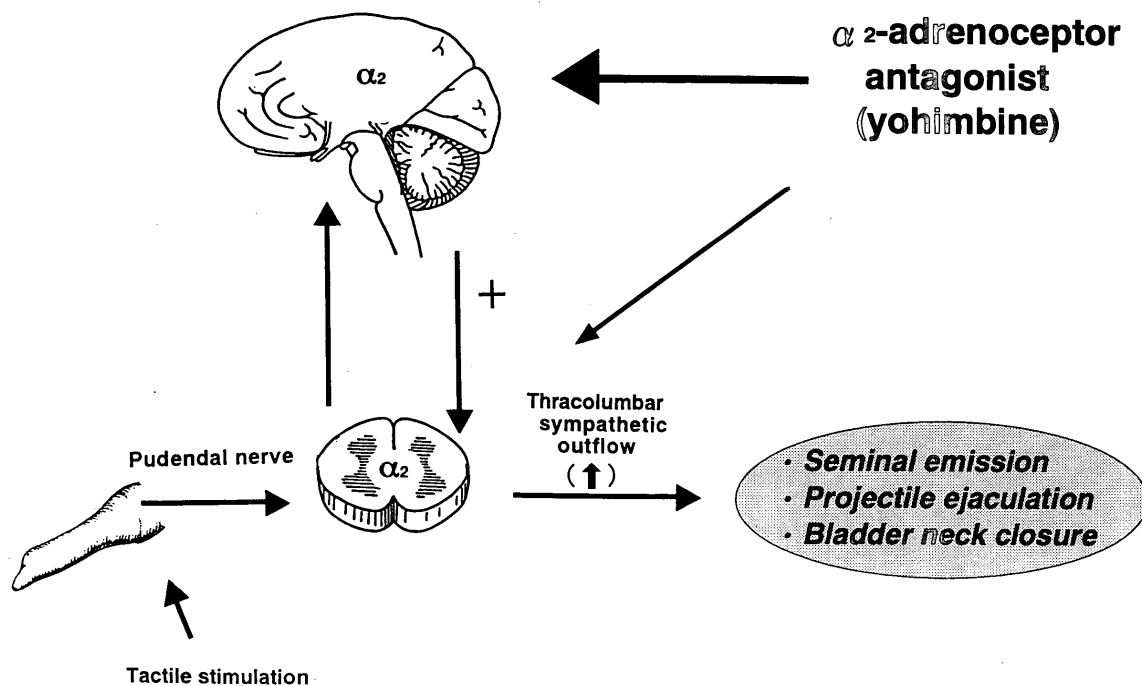


Fig. 5. Possible mechanism of the ejaculatory facilitation induced by  $\alpha_2$ -adrenoceptor antagonist.

を促進すること<sup>63)</sup>が明らかにされている。おそらく、陰茎刺激が引き金となって始動する射精反射の過程において中枢 $\alpha_2$ -受容体は抑制的な役割を演じており、拮抗薬はこの抑制機構を解除することで、上述のような促進作用を発現すると思われる (Fig. 5)。

## 6. ラット射精誘発モデルを用いた作用機序の解析

イヌを用いた薬理的検討から、射精機能に対する yohimbine の促進作用に中枢 $\alpha_2$ -受容体遮断作用が密接に関係することが示唆された。しかしながら、イヌでは正確な脳図譜が存在しないことや外科的処置に関する実験的制約もあり、作用発現部位を含めた詳細な機序は十分解明されていなかった。そこで、前述したラット射精誘発モデルを用いて作用発現機序の解明を試みた<sup>39)</sup>。その結果、yohimbine はこのモデルにおいてもイヌの場合と極めて類似する作用を発現した。すなわち、低用量では seminal material 量の増加作用を、逆に高用量では減少作用を示した。健常人を対象とした検討においても低用量の yohimbine は射精機能を促進することが確認されており<sup>64)</sup>、動物種や射精誘発方法が異なる場合でも共通した作用を発現する。このモデルにおいて急性の脊髄 (T<sub>8-9</sub>) 切断処置を施すと、低用量の yohimbine による seminal material 量の増加作用は対照群レベルまでに減少した。この結果はイヌで提唱された中枢性機序を強く支持するもので、yohimbine は主に切断部より上位の中枢に作用し、脊髄の射精中枢に対して下行性に促進作用を発現するものと考えられる。

一つの可能性として、下行性ノルアドレナリン神経群が考えられる。この神経の細胞群は青斑核 A6 腹側部、橋の A5, A7 および延髄に散在し、その下行性線維は脊髄の側索と前索を通過して、後角膠様質、前角運動細胞に中等度の、側角細胞周辺に濃密な神経終末をつくる<sup>65,66)</sup>。後角へのノルアドレナリン神経は痛覚制御に関与し、側角は自律神経系を、前角への投射は $\alpha$ -受容体を介して横紋筋を支配している。最近、

Giuliano 等のグループは逆行性標識と免疫組織化学的手法を用い、生殖器を支配する交感神経ならびに副交感神経の節前神経細胞体、あるいは会陰部括約筋を支配する運動神経の細胞体にカテコールアミン作動性神経が投射することを示している<sup>67)</sup>。青斑核および橋には $\alpha_2$ -受容体が豊富に存在し<sup>68,69)</sup>、その活動を調節している。おそらく、低用量の yohimbine は下行性ノルアドレナリン神経群を介して自律ならびに体性神経系を広く活性化し、seminal emission ならびに projective ejaculation を促進するものと考えられる。また、視床下部内側視索前野の電気刺激によりラットに射精が誘発され<sup>70)</sup>、室傍核の破壊により seminal emission 量が減少することから<sup>71)</sup>、これら部位の関与も無視できない。この点に関しては更なる検討が必要である。

## 7. $\alpha_2$ -受容体拮抗薬の臨床応用

これまで述べてきたように、低用量の $\alpha_2$ -受容体拮抗薬はイヌ、ラット、及び健常人に対して射精促進作用を発現する。本研究で用いた $\alpha_2$ -受容体拮抗薬の中で yohimbine は性的覚醒機構に対する刺激作用を有することがラットで証明され、ヒトでは古くから ED 治療薬として応用されてきた (Table 2)<sup>72-76)</sup>。また、低用量では重篤な副作用や習慣性もなくその安全性が確立されている<sup>77)</sup>。そこで、射精障害に対する治療効果を期待し低用量の yohimbine による臨床応用を試みた。射精障害は現在、1) 射精と orgasm がともに欠如するもの (高位中枢および末梢神経系などの器質的異常を認めず、正常な性交では射精しないが、その他の性行為、例えば自慰などでは射精と orgasm が見られる場合、または脳神経系の器質的障害や抗精神病薬の投与による場合)、2) orgasm はあるが、射精のないもの (逆行性射精によることが多く、胸腰部交感神経節切除術、Cotte の手術、骨盤内悪性腫瘍の術後、糖尿病性神経障害、脊髄損傷など内尿道口の閉鎖に関与する神経系の損傷による場合、あるいは経尿道的前立腺切除術や経尿道的膀胱頸部切除術により内尿道口が物理的損傷をうけた場合に多く見られる)、3) 射精と



Table 2. Effects yohimbine on male sexual behavior and function

| Species | Sexual behavior / function      |  | Dose (mg/kg)   | Effects                          |
|---------|---------------------------------|--|----------------|----------------------------------|
|         | Condition                       |  |                |                                  |
| Rat     | Normal                          |  | 0.25 - 4.0     | Stimulate                        |
|         | Normal                          |  | >8.0           | Inhibite                         |
|         | Normal                          |  | <0.10 (i.c.v.) | Stimulate                        |
|         | Genital anesthetization         |  | 1.0, 2.0       | Stimulate (arousal / motivation) |
|         | Aging (sexual deficiencies)     |  | 1.0, 4.0       | Improve                          |
|         | naive or sexually inactive rats |  | 2.0            | Stimulate                        |
|         | Castration                      |  | 2.0            | Stimulate                        |
| Human   | Psychogenic impotence           |  | 6.0 mg t.i.d.  | Improve (48%)                    |
| Dog     | Ejaculatory reflex              |  | 0.01 - 0.10    | Stimulate                        |

orgasm はともにあるが、射精に達するまでの時間に異常のあるもの、4) 射精は正常にあるが orgasm のないもの、の4群に大きく分類されている<sup>78)</sup>。今回、対象となった症例は、前述した基礎実験から得られた  $\alpha_2$ -受容体拮抗薬の作用特性、すなわち、触刺激による射精閾値の低下作用ならびに射精量の増加作用を併せ持ち、作用機序として中枢性、特に上位中枢が関与するという結果を受けて、1) のケースのうち特に、自慰では射精可能であるが性交において射精困難を訴える15名の患者である<sup>79)</sup>。使用した yohimbine 製剤 (yohimbine 5mg 含有) はその体内動態を考慮し<sup>80,81)</sup>、性交1時間前の頓服または1日3錠/分3で1~3日間の内服とした。その結果、評価可能な11名のうち、射精発現を認めたもの6名、無効5名で有効率は54.5%であった。無効症例については今後、投薬量や投薬期間の変更による検討が予定されている。また、症例別ではEDに罹患しておらず射精障害のみを訴える症例5名のうち有効4名、無効1名という高い治療効果が得られており、これらの患者では中枢  $\alpha_2$ -受容体を介した射精抑制機構が強く働いている可能性が考えられる。また、Brindley<sup>82)</sup>も原発性 anorgasmia (射精と orgasm がともに欠如する) の治療において第一選択となっている陰茎への vibrator 刺激 (触刺激) に低用量 (< 0.4mg/kg) の yohimbine を併用すると vibrator 単独治療に比べてより高い治療効果が得られることを報告しており、動物実験による基礎評価から導入された  $\alpha_2$ -受容体拮

抗薬の有用性が臨床的にも証明されたわけである。今後、選択性のより高い  $\alpha_2$ -受容体拮抗薬の射精障害治療薬としての臨床評価がどのように進展するのか、極めて興味深い。

## 8. orgasm に関する基礎

Masters & Johnson<sup>83)</sup>により提唱されたヒト性反応周期のうち、orgasm 期は肉体的にも心理的にもその緊張ならびに快感が最高潮に達する時期と定義されている。男性の orgasm の特徴は射精現象に付随して発生することで、特に seminal emission の発現、すなわち後部尿道に精液が分泌する時期に一致することが経直腸的観察から示唆されている<sup>84)</sup>。精液分泌による尿道への化学的刺激あるいは伸展刺激のどちらがその引き金になるかは明らかではないが、後部尿道から伝達される知覚シグナルが orgasm 発現に重要と考えられ、実際、後部尿道に局所麻酔薬を適用すると射精はあっても orgasm が消失することが知られている。orgasm に関係する知覚シグナルを尿道から脊髄へ、さらに脊髄から上位中枢へ中継する経路は不明であったが、免疫組織化学的手法と行動生物学的手法を組み合わせた最近の研究から<sup>20,85)</sup>、腰髄 (L<sub>3-4</sub>) laminae VII 及び X に局在する脊髄視床細胞群 (Lumbar spinothalamic cells; LSt 細胞群) が射精の発現ならびに射精に関連するシグナルを伝達する中継路として機能する可能性が示唆されている。この細胞群は、1) 一次求心性ニューロンの神経伝達物質である substance P が高い

親和性を持って結合する neurokinin-1 受容体を発現し<sup>20)</sup>, さらに2) 種々の知覚シグナルを大脳皮質に伝える中継核である視床に神経線維を投射する<sup>86)</sup>のが特徴である。尿道粘膜下には substance P や CGRP を含む神経が多数神経終末を形成しており<sup>87,88)</sup>, 後部尿道における知覚シグナルが腰髄 (L3-4) LSt 細胞群→視床→大脳皮質 (あるいは扁桃体) という経路で伝達されている可能性が考えられる。事実, ヒトにおいて痛覚除去を目的に視床への上行路である脊髄前側索のコードトミーを行うと orgasm などの感覚の減退が起こることが知られている。また, ラットの射精時には神経の活動性マーカーである c-Fos の発現が LSt 細胞群や視床後部に局在する神経核 (medial portion of the parvocellular subparafascicular thalamic nucleus) など限局した部位に強く認められている<sup>89-91)</sup>。おそらく, これらの部位は男性の orgasm 発現における重要な中継路として機能し, 他の脳領域にシグナルを伝達するのであろう。

$\alpha_2$ -受容体拮抗薬に関しては, 前述したように yohimbine が男性の anorgasmia の治療に応用されている。脊髄レベルにおいて,  $\alpha_2$ -受容体刺激は Gi/o の活性化を介して N 型  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルを抑制し, 一次求心性ニューロンからの substance P 遊離を抑制する<sup>92)</sup>。この遊離抑制は  $\alpha_2$ -受容体拮抗薬により阻止されるので, yohimbine が上述した LSt 細胞群→視床という中継路を活性化する可能性もあるが, 射精機能が改善することによる二次的効果とも考えられ, その詳細は明らかではない。orgasm の評価はどうしてもヒトに依らねばならないが, これに関しては現在, ラットの genital grooming (射精後に高頻度に発現する行動) やイヌの intense ejaculatory reaction (骨盤部の激しいスラスト運動) を指標に実験動物からの評価の可能性について基礎実験を重ねているところである。

## 9. おわりに

$\alpha_2$ -受容体拮抗薬が射精障害の治療に応用されるまでの経緯を, 薬効評価法の確立ならびにそれを用いて解析された作用特性を, 特に

yohimbine の結果を中心に概説した。 $\alpha_2$ -受容体拮抗薬は, この他にも, うつ病, 精神分裂病, アルツハイマー病といった精神科領域での臨床応用が検討されている。一方現在,  $\alpha_2$ -受容体は分子生物学的手法を用いた解析や遺伝子・タンパク質レベルでの解析から三つの subtype,  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$ ,  $\alpha_{2C}$  に分類されているが<sup>93)</sup>, それぞれの受容体が担う生理機能に関しては不明な点も多い。今後, どの受容体 subtype が射精の発現過程を制御するのかを明確にすることで, 射精障害に特異的な治療薬の開発とそれによる有効な薬物治療が可能になると思われる。

## REFERENCES

- 1) Porst H., Rosen R., Padma-Nathan H., Goldstein I., Giuliano F., Ulbrich E., Bandel T., *Int J Impot Res* **13**, 192-199 (2001).
- 2) Porst H., *Int J Impot Res* **14** (Suppl 1) S57-64 (2002).
- 3) Padma-Nathan H., *Int J Impot Res* **13**, 2-9 (2001).
- 4) Heaton J. P. W., *World J Urol* **19**, 25-31 (2001).
- 5) Moon D. G., Byun H. S., Kim J. J., *BJU Int* **83**, 837-841 (1999).
- 6) Chitale K., Wingard C. J., Clinton Webb R., Branam H., Stopper V. S., Lewis R. W., Mills T. M., *Nat Med* **7**, 119-122 (2001).
- 7) Rees R. W., Ralph D. J., Royle M., Moncada S., Cellet S., *Br J Pharmacol* **133**, 455-458 (2001).
- 8) Kamischke A., Nieschlag E., *Int J Androl* **25**, 333-344 (2002).
- 9) Amano T., *Jpn J Impotence Res* **18**, 117-119 (2003).
- 10) Rudolf H., "Sexual dysfunction in 3,230 men with LUTS suggestive of BPH in Europe, Russia, the Middle East, Latin America and Asia" American Urological Association, Illinois, Chicago 2003.
- 11) Giuliano, F., Rampin, O., McKenna, K. E., "Animal models used in the study of erectile dysfunction" Eds. by Carson C., Kirby R., Goldstein I., Textbook of erectile dysfunction, Isis Medical Media Ltd., Oxford 1999, pp43-49.

- 12) Ballard S. A., Gingell C. J., Tang K., Turner L. A., Price M. E., Naylor A. M., *J Urol* **159**, 2164-2171 (1998).
- 13) Carter A. J., Ballard S. A., Naylor A. M., *J Urol* **160**, 242-246 (1998).
- 14) Kimura Y., *Tohoku J Exp Med* **105**, 177-190 (1971).
- 15) Kimura Y., *Tohoku J Exp Med* **106**, 89-91 (1972).
- 16) Kimura Y., Miyata K., Adachi K., Kasaki N., *Urol Int* **30**, 218-227 (1975).
- 17) 木皿憲佐, 米澤章彦, 只野 武, 木村行雄, *応用薬理* **33**, 285-290 (1987).
- 18) Nagai A., Iguchi H., Kamitani A., Watanabe M., Kumon H., *Jpn J Impotence Res* **16**, 198-200 (2003).
- 19) Kihara K., de Groat W. C., *J Auton Nerv Syst* **62**, 134-42 (1997).
- 20) Truitt W. A., Coolen L. M., *Science* **297**, 1566-1569 (2002).
- 21) Yonezawa A., Watanabe C., Ando R., Furuta S., Sakurada S., Yoshimura H., Iwanaga T., Kimura Y., *Life Sci* **67**, 3031-3039 (2000).
- 22) Clark J. T., Smith E. R., Davidson J. M., *Science* **225**, 847-849 (1984).
- 23) Clark J. T., Smith E. R., Davidson J. M., *Physiol Behav* **35**, 517-521 (1985).
- 24) Kwong L. L., Smith E. R., Davidson J. M., Peroutka S. J., *Behav Neurosci* **100**, 664-668 (1986).
- 25) Smith E. R., Lee R. L., Schnur S. L., Davidson J. M., *Physiol Behav* **41**, 7-14 (1987).
- 26) Smith E. R., Davidson J. M., *Physiol Behav* **47**, 631-634 (1990).
- 27) Yoshimura H., Kimura N., *Neurosci Biobehav Rev* **15**, 497-500 (1991).
- 28) Sugiura K., Yoshimura H., Yokoyama M., *Psychopharmacology* **133**, 249-255 (1997).
- 29) Yoshimura H., Kimura N., Sugiura K., *Methods Find Exp Clin Pharmacol* **20**, 59-64 (1998).
- 30) Smith E. R., Lee R. L., Schnur S. L., Davidson J. M., *Physiol Behav* **41**, 15-19 (1987).
- 31) Seo K. K., Kim S. C., Lee M. Y., *J Urol* **165**, 2110-2114 (2001).
- 32) 米澤章彦, 只野 武, 浦野慎一, 木皿憲佐, 木村行雄, *日薬理誌* **80**, 239-249 (1982).
- 33) Kimura Y., Tadano T., Urano S., Yonezawa A., Watanabe H., Kisara K., *Andrologia* **16**, 118-123 (1984).
- 34) Kimura Y., Tadano T., Urano S., Yonezawa A., Watanabe H., Kisara K., *Andrologia* **17**, 166-171 (1985).
- 35) Yonezawa A., Andoh R., Tadano T., Kisara K., Miyamoto A., Kimura Y., *J Pharmacobio-dyn* **9**, 1032-1035 (1986).
- 36) Yonezawa A., Kawamura S., Ando R., Tadano T., Kisara K., Kimura Y., *Life Sci* **51**, 1999-2007 (1992).
- 37) 米澤章彦, 只野 武, 木皿憲佐, 木村行雄, *東北薬科大学研究誌* **32**, 107-111 (1985).
- 38) Yonezawa A., Kawamura S., Ando R., Tadano T., Nobunaga T., Kimura Y., *Life Sci* **48**, PL103-109 (1991).
- 39) Yonezawa A., Kutsuwa M., Monma M., Yamamoto M., Kimura Y., Sakurada S., *Jpn. J. Impotence Res* **18**, 135-136, 2003.
- 40) de Groat W. C., Booth A. M., "Neural control of penile erection" Ed by Maggi C. A., *Nervous Control of the Urogenital System*, Harwood Academic Publishers, Chur, Switzerland 1993, pp467-524.
- 41) Stevenson J. G., Umstead G. S., *Drug Intell Clin Pharm* **18**, 113-121 (1984).
- 42) Curb J. D., Borhani N. O., Blaszkowski T. P., Zimbaldi N., Fotiu S., Williams W., *JAMA* **253**, 3263-3268 (1985).
- 43) Rosen R. C., Kostis J. B., Jekelis A., Taska L. S., *Arch Sex Behav* **23**, 135-152 (1994).
- 44) Grimm R. H. Jr., Grandits G. A., Prineas R. J., McDonald R. H., Lewis C. E., Flack J. M., Yunis C., Svendsen K., Liebson P. R., Elmer P. J., *Hypertension* **29**, 8-14 (1997).
- 45) Clark J. T., Smith E. R., Davidson J. M., *Neuroendocrinology* **41**, 36-43.
- 46) Yonezawa A., Ando R., Watanabe C., Furuta S., Kutsuwa M., Sakurada S., Kimura Y., *Pharmacol*

- Biochem Behav* **70**, 141-147 (2001).
- 47) Sala M., Braida D., Leone M. P., Calcaterra P., Monti S., Gori E., *Physiol Behav* **47**, 165-173 (1990).
- 48) Yonezawa A., Kawamura S., Ando R., Tadano T., Nobunaga T., Kimura Y., *Andrologia* **23**, 71-74 (1991).
- 49) Arver S., Sjostrand N. O., *Acta Physiol Scand* **115**, 67-77 (1982).
- 50) Beach, F. A., *Physiol Behav* **15**, 91-95 (1975).
- 51) Rui H., Gerhardt P., Mevag B., Thomassen Y., Purvis K., *Int J Androl* **7**, 119-128 (1984).
- 52) Rodriguez-Manzo G., Fernandez-Guasti A., *Behav Brain Res* **62**, 127-134 (1994).
- 53) 米澤章彦, 川村俊介, 安藤隆一郎, 只野 武, 木村行雄, *東北薬科大学研究誌* **41**, 239-244 (1994).
- 54) Kimura Y., Adachi K., Kisaki N., Ise K., *Urol Int* **30**, 341-349 (1975).
- 55) Goldberg M. R., Robertson D., *Pharmacol Rev* **35**, 143-180 (1983).
- 56) Hubbard J. W., Buchholz R. A., Keeton T. K., Nathan M. A., *J Auton Nerv Syst* **15**, 93-100 (1986).
- 57) Yonezawa A., Kawamura S., Ando R., Tadano T., Nobunaga T., Kimura Y., "Diminution of ejaculatory capacity induced by frequent ejaculation in dogs: Involvement of central alpha-2 adrenergic mechanism", Ed by Yoshikawa T., *New Trends in Autonomic Nervous System Research-Basic and Clinical Integration-*, Elsevier Science Publishers B. V., 1991, pp505-511.
- 58) Yonezawa A., Kutsuwa M., Amano T., Kimura Y., Sakurada S., *Biomed Res* **24**, 71-75 (2003).
- 59) Yonezawa A., Ando R., Imai M., Watanabe C., Furuta S., Kutsuwa M., Kimura Y., Sakurada S., *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, **26**, 47-51 (2004).
- 60) Langer S. Z., *Trends Pharmacol Sci* **18**, 95-99 (1997).
- 61) Langer S. Z., *Pharmacol Rev* **32**, 337-362 (1980).
- 62) Ramage A. G., Tomlinson A., *Eur J Pharmacol* **109**, 153-160 (1985).
- 63) Koss M. C., Bernthal P. J., *Neuropharmacology* **18**, 295-300 (1979).
- 64) Yonezawa A., Kimura Y., Sakurada S., *Jpn. J. Impotence Res* **18**, 114-116, 2003.
- 65) Livett B. G., *Br Med Bull* **29**, 93-99 (1973).
- 66) Moore R. Y., Bloom F. E., *Annu Rev Neurosci* **2**, 113-168 (1979).
- 67) Yaici E. D., Rampin O., Tang Y., Calas A., Jestin A., Leclerc P., Benoit G., Giuliano F., *Int J Impot Res* **14**, 151-166 (2002).
- 68) Unnerstall J. R., Fernandez I., Orensanz L. M., *Pharmacol Biochem Behav* **22**, 859-974 (1985).
- 69) Unnerstall J. R., Kopajtic T. A., Kuhar M. J., *Brain Res* **319**, 69-101 (1984).
- 70) Courtois F. J., Macdougall J. C., Sachs B. D., *Physiol Behav* **53**, 721-726 (1993).
- 71) Ackerman A. E., Lange G. M., Clemens L. G., *Physiol Behav* **63**, 49-53 (1998).
- 72) Morales A., Surridge D. H., Marshall P. G., *N Engl J Med* **305**, 1221 (1981).
- 73) Morales A., Condra M., Owen J. A., Surridge D. H., Fenemore J., Harris C., *J Urol* **137**, 1168-1172 (1987).
- 74) Susset J. G., Tessier C. D., Wincze J., Bansal S., Malhotra C., Schwacha M. G., *J Urol* **141**, 1360-1363 (1989).
- 75) Ernst E, Pittle M. H., *J Urol* **159**, 433-436 (1998).
- 76) Morales A., *Int J Impot Res* **12**, Suppl 1, S40-S74 (2000).
- 77) Tam S. W., Worcel M., Wyllie M., *Pharmacol Ther* **91**, 215-243 (2001).
- 78) 白井將文, 木村行雄, インポテンス—診断と治療の実際—, インポテンス研究会編 メディカル トリビューン, pp3-23, (1982).
- 79) Amano T., Kobori Y., Matsui F., Takemae K., Yonezawa A., *Jpn J Impotence Res* **17**, 225-228, 2002.
- 80) Owen J. A., Nakatsu S. L., Fenemore J., Condra M., Surridge D. H., Morales A., *Eur J Clin Pharmacol* **32**, 577-82 (1987).

- 81) Grasing K., Sturgill M. G., Rosen R. C., Trout J. R., Thomas T. J., Kulkarni G. D., Maines P., Seibold J. R., *J Clin Pharmacol* **36**, 814-822 (1996).
- 82) Brindley G. S., "Impotence and ejaculatory failure" Ed by Rushton D. N., Handbook of Neuro-Urology, Marcel Dekker, Inc., New York, 1994, pp329-348.
- 83) Master W. A., Johnson V. E., "Human Sexual Response", Little & Brown, Boston, 1966.
- 84) Gil-Vernet J. M. Jr., Alvarez-Vijande R., Gil-Vernet A., Gil-Vernet J. M., *Br J Urol* **73**, 442-448 (1994).
- 85) Coolen L. M., Peters H. J., Veening J. G., *J Comp Neurol* **397**, 421-435 (1998).
- 86) Nicholas A. P., Zhang X., Hokfelt T., *Neurosci Lett* **270**, 9-12 (1999).
- 87) Iwanaga T., Tamaki M., Adachi I., Fujita T., *Regul Pept* **46**, 402-404 (1993).
- 88) Iwanaga T., Fujita T., Yanaihara N., *Arch Histol Jpn* **48**, 547-552 (1985).
- 89) Coolen L. M., Veening J. G., Petersen D. W., Shipley M. T., *J Comp Neurol* **463**, 117-131 (2003).
- 90) Truitt W. A., Shipley M. T., Veening J. G., Coolen L. M., *J Neurosci* **23**, 325-331 (2003).
- 91) Coolen L. M., Olivier B., Peters H. J., Veening J. G., *Physiol Behav* **62**, 881-891 (1997).
- 92) Takano M., Takano Y., Yaksh T. L., *Peptides* **14**, 371-378 (1993).
- 93) MacDonald E., Kobilka B. K., Scheinin M., *Trends Pharmacol Sci* **18** 211-219 (1997).