

日本循環器学会：バイアグラの 心血管問題検討委員会報告

解説

浜松労災病院院長 篠山重威
Shigetake Sasayama

勃起不全あるいは勃起障害 (erectile dysfunction : ED) とは性的満足が得られる性行為を行うのに十分な勃起の達成または維持ができない状態が持続していることを言う¹⁾。1990年代の終わりには、米国で3,000万人、全世界では1億人を超える男性がEDに悩んでいると推定されていた。このような性的機能障害は患者の生活の質を著しく低下させる重要な要因の一つであるが、20世紀が終わりに近づいたとき、シルデナフィルが登場し、その治療の道が少しでも開かれたことは患者に大きな福音をもたらすことになった。

シルデナフィルの作用機序と心血管問題

陰茎の勃起は性的刺激に伴い神経伝達系を経て陰茎海綿体の非アドレナリン非コリン作動性 (NANC) 神経および内皮細胞から放出される一酸化窒素がサイクリックグアノシンーリン酸 (cGMP) を介して海綿体平滑筋を弛緩させ、陰茎の血管を拡張させることによって起こる。cGMPはサイクリックヌクレオチド (ホスホジエステラーゼ、PDE) によって加水分解される。ところで、1990年代になって狭心症の治療薬として研究が続けられていた選択的ホスホジエステラーゼタイプ5阻害薬 (PDE5)、シルデナフィルがこの分解を阻害してcGMPの濃度を高め、性的刺激による勃起反応を増強することが明らかになり、ED治療薬として開発されることになった。第1相臨床試験でシルデナフィルが投与された

患者は4,913患者・年にのぼり、安全性が十分に確かめられたという前提の下に米国では1998年4月に上市された。その後わが国においても、この画期的な治療薬の一日も早い上市が望まれ、米国に1年遅れて1999年3月から市販が開始された。ところが、その直前になってFDAが米国では1998年4月の上市から1998年11月までの半年間に、シルデナフィルの処方量は640万枚を超え、累積で約2,500万人・週に投与されたが、これらの患者の内128例が死亡したことを公表した³⁾。心血管系疾患の治療には有機硝酸薬やNO供与薬がよく用いられるが、これらもシルデナフィルと同様にNO-cGMP経路を介して作用する。したがって、シルデナフィルは共通のメカニズムによって硝酸薬の降圧作用を増強し、重篤な低血圧をもたらす。また、シルデナフィル使用後に改善した性行為が過度のストレスを与え、虚血性心疾患発作や脳卒中の原因となることも考えられる。共通した危険因子の同定や治療薬による医原性のED (β-遮断薬、ある種の降圧薬) などシルデナフィルに関して循環器系にまつわる憂慮は多い。そこで、わが国におけるシルデナフィルの発売を機に、日本循環器学会は、日本心臓病学会、日本救急医学会、日本性機能学会と協力してシルデナフィルの心血管問題検討委員会を設置した。この委員会の報告は2報よりなり、第1報はEDの疫学研究、心血管系疾患に関して現存する統計、シルデナフィルの作用機序、およびそれまでに発表された臨床試験の成績のレビュー

よりなり、第2報ではシルデナフィルの正しい適応、有害事象に対する対応を一般医家と循環器専門医の立場からまとめた。これらの報告は本薬の発売に伴い緊急性が要求されたために、まずは日本循環器学会の会告に掲載され、後に合同委員会報告としてまとめられた⁴⁾。

一般開業医における ED患者に対する対応

わが国の医療機関は様々な形態を取っており、最近は、病診連携が推進されていることもあって、職能区分がかなり明確になってきた。病気を生命の躍動力の減退と考える時、医療に携わる者の使命は、生命それ自身が持つ自発的躍動力を援助することにある。「かかりつけの医者」の役目はまさにこの点にある。日本人の伝統的な気質、道徳観、人生観などからEDを直接的な主訴として医療機関を受診する患者は欧米ほど多くない。潜在するEDを顕在化させ、その治療に関して正しい助言と対応が最初に求められるのは一般医家である。

まず、開業医を受診した20歳以上の男性がEDを訴えた場合には、それが本人であることを確認する必要がある。なぜならば、性欲減退や淫らな性行為など病的なED治療以外の目的で本薬が使用されることを防がねばならぬからである。投与量は25mgまたは50mgを性交の1時間前に服用させ、効果が見られなくても追加投与はせず、24時間以上の投与間隔を空けることを原則とした。高齢者、肝機能障害、腎機能障害を有する患者では注意して少量を投与すること、また、食後には吸収が遅延して効果の出現が遅れることなどが注意事項として挙げられた。

シルデナフィルと硝酸薬（ニトログリセリン、硝酸イソソルビド、ニブラジール）またはNO供与薬（ニコランジル、ニトロプルシド）を誤って併用した時、著しい低血圧を来すことがある。この場合には、体位（下肢挙上位）、補液（血漿あるいは電解質輸液）、昇圧（末梢血管収縮薬、強心薬）、専門の救急施設への移送が勧告された。さらに、シルデナフィル使用後に急性冠

症候群を発症した時には、専門医のいる施設に速やかに移送する必要があることと、この際、24時間以内に硝酸薬とNO供与薬を使用してはいけないことが重ねて強調された。

循環器専門医による シルデナフィル適応の判断

性機能障害はヒトの生活の質と健康感を大きく左右する重大な問題である。確かに性行為は心臓に対するリスクの一つとなるが、心血管系に少しでも問題があれば、すべて控えねばならぬということではない。そこで循環器疾患患者の管理に当たっている専門医が、これらの患者におけるED治療をどう判断するかに関して指針が求められた。まず、虚血性心疾患を有するが症状は安定しており、硝酸薬やNO供与薬をなんら使用していない患者に対する対応を明確にした。文献によると、性行為に必要とされる運動量は5～6METsとされており、このレベル以上の運動耐容能を有している患者では、性行為中に虚血が誘発される危険性は少ないと判断される。一般開業医からこのような患者にシルデナフィル投与の可否の判断を求められたときには、運動耐容能のデータを詳細に報告し、それに基づいた判定を主治医と患者に委ねることを勧告した。硝酸薬/NO供与薬が投与されている患者にはシルデナフィル投与は禁忌であることはいうまでもない。中等度以上の心不全患者においては、シルデナフィルの投与は慎重にすべきと考えられ、もし、一般開業医からその投与の可否を問われた場合には、専門家の立場として重症度をあらゆる角度から明らかにして、その結果を基に当該者に決断を求めることが勧告された。さらに、心疾患の存在が考えられない場合にシルデナフィルの投与に関する患者の診断をすべて循環器医に依存することには問題があることが追加された。

このレポートはシルデナフィルの発売開始当時、本薬が心血管系疾患で治療を受けている患者ではかえって死亡率を増加させる危険性があるという懸念に基づいて緊急にまとめたものであるが、今読み直してみても不十分

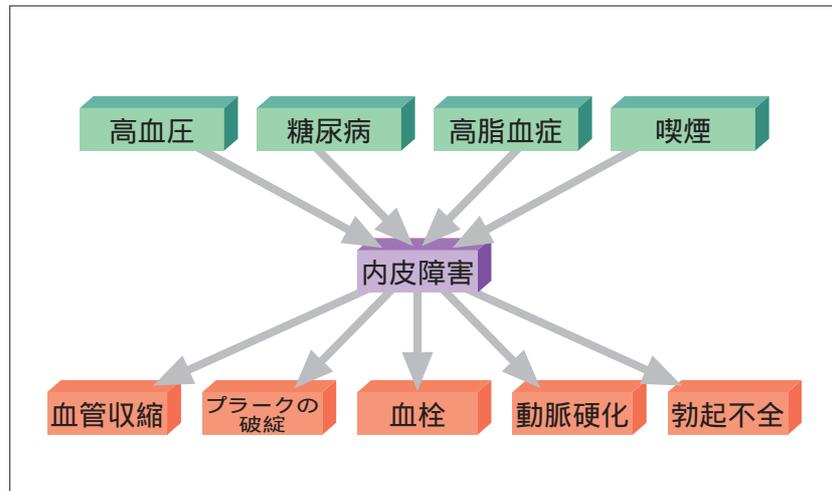


図1 EDの成因について

なところが多い。その後、心血管系疾患患者における性機能障害の管理に関してプリントン・コンセンサス・パネルにおける勧告が公表された⁵⁾。この勧告では、患者を心臓へのリスクに応じて、高リスク群、低リスク群、中等度リスク群に分類し、既往症、病状、治療成績などを基準にして、安心して性行為の開始または再開、あるいはEDの治療が推奨できる場合と、さらに心臓病の評価を行う必要のある場合、あるいは各々の心臓の状態に応じて特異的な治療が必要であり病状が安定したうえで性行為の開始やED治療が勧められる場合がきわめて明解に示されている。心臓リスクをもつ患者の性機能障害の管理において指導的役割を担う医師のための、心臓のリスクに応じた実にわかりやすいアルゴリズムである。わが国における最初の問題検討委員会では、初期の段階でここまで詳細な指針を決定する余裕がなかった。

・シルデナフィル使用中の患者が急性冠症候群や心不全を来した時の循環器専門医としての対応

当時の厚生省から今回のレポートに求められたのは、メディアを賑した多くの死亡例の報告に対して「シルデナフィルを服用したことを救急医療を受ける際に医師にはっきり伝えなければ何が起きてても知りませんよ」とい

う医療を行う側の弁明ともとれる初期の警告に対して、責任ある指針を示せというものであった。

シルデナフィルの使用に関しては次の5つの場合を想定した。

患者は24時間以内にシルデナフィルを使用しており、現在軽度の狭心症がある場合。

患者は24時間以内にシルデナフィルを使用しており、不安定狭心症の状態にある場合。

患者は24時間以内にシルデナフィルを使用しており、心筋梗塞を発症した場合。

患者にシルデナフィルが投与されているが、実際に服用したかどうか不明の場合。

患者がシルデナフィルと硝酸薬/NO供与薬を併用し著明な低血圧を来した場合。

～ の場合には、いずれも硝酸薬やNO供与薬の使用を避けることが原則で、その代わりに遮断薬（ニブラジロール以外）やカルシウム拮抗薬をうまく使用することが示唆された。その他、酸素の投与、鎮痛薬、抗凝固療法、インターベンションなどは通常の場合と変わるところはない。～ の場合には、硝酸薬を血圧のモニター下に低用量から開始する。血圧の低下がみられなければ通常通りの治療が可能であるが、著明な低下が発生すれば～ の治療法に順ずる。～ の場合には、治療として、

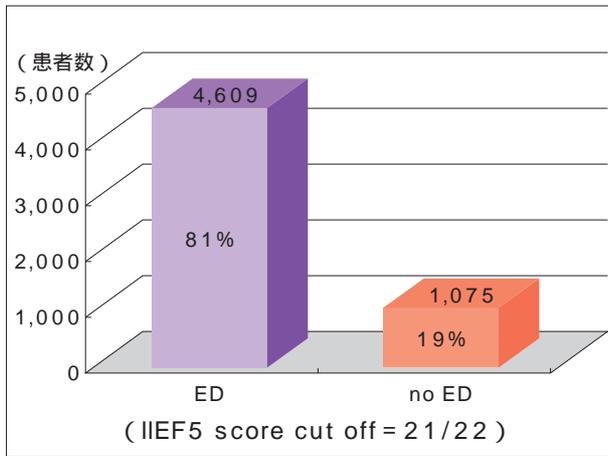


図2 調査結果 (ED合併頻度)
外来患者の8割はEDである (文献6)

下肢拳上位、補液、昇圧 (血管収縮薬と強心薬)、IABPなどが勧められる。使用薬物に関しては、わが国で市販されているものだけを対象とし、日本人に固有の用量が示された。

シルデナフィル上市2年後に行った 男性健康調査

シルデナフィルが発売されて今年で6年目を迎えるが、前述の指針に従って医師が処方した限りでは重要な問題は起こっていない。高血圧、脂質代謝異常、糖代謝異常、および肥満は欧米では生活習慣病のリスクファクターとして早くから取り上げられている。血圧が160/95以上になると冠動脈疾患は3倍、脳卒中は7倍、下肢動脈硬化は3倍に、心不全の発症は4~7倍に増加する。他の危険因子が重なるとこれらの疾患の発症率はさらに増加する。一方、EDを有する患者は年齢的にも生活習慣病を有する確率が高く、両者が内皮機能の障害を介してお互いの病態を相互に増強する因子となっている (図1)。そこで、この委員会では、シルデナフィル発売2年後の2001年8~11月の4カ月間に、主に生活習慣病の診療を担当する全国の医院や診療所で、わが国における生活習慣病とEDの実態を把握するために「男性のための健康調査」と題するアンケート調査を行った。全国447施設

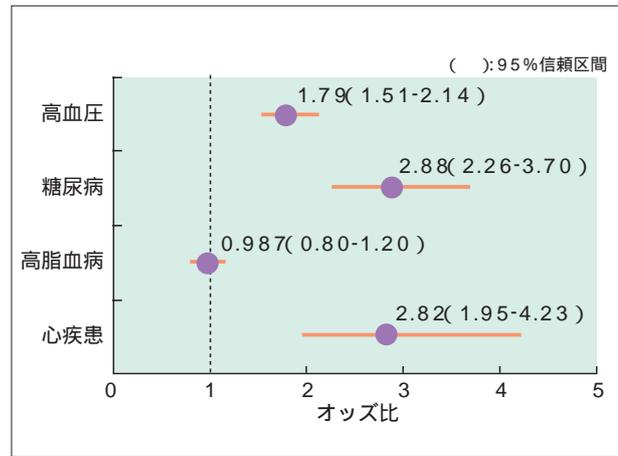


図3 合併疾患によるEDのリスク (文献6)

対象：この実地医家の外来男性 6,112例
方法：アンケート調査

から6,112例の男性外来受診患者に関するデータが集積された。これらの患者のうち、ある種のEDが認められたのは81%に及び (図2)、中等度以上のEDと判定された患者は全体の32%に達した。高血圧、糖尿病、および心疾患が存在する場合にはEDのリスクがそれぞれ1.79倍、2.88倍、そして2.82倍に増加した (図3)。心血管系疾患を有する患者においても性に関する問いかけを十分にいき、EDの積極的な治療の可能性を考慮する必要があると考えられた^{6,7)}。

文献

- 1) NIH consensus conference : Impotence .NIH consensus development panel on impotence .JAMA 270 : 83-90 ,1993
- 2) Morales A ,Gingell C ,Collins M ,et al : Clinical safety of oral sildenafil citrate (VIAGRA) in the treatment of erectile dysfunction .Int J Impot Res 10 : 69-73 ,1998
- 3) FDAのホームページ . アクセス日 ; 1998年11月24日 <http://www.fda.gov/cder/consumerinfo/viagra/viagupdate721.htm>
- 4) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (1999-2000年度合同研究班報告) : バイオグラの心血管系問題検討委員会報告書 . Jpn Circ J 64 (suppl V) : 1389-1401 ,2000
- 5) DeBusk R ,Droy Y ,Goldstein I ,et al : Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease. Recommendations of the Princeton Consensus Panel .Am J Cardiol 86 : 175-181 ,2000
- 6) Sasayama S ,Ishii N ,Ishikura F ,et al : Men's health study Epidemiology of erectile dysfunction and cardiovascular disease . Circ J 67 : 656-659 ,2003
- 7) 篠山重威 ,石井延久 ,石蔵文信ほか : 男性のための健康調査 : 全国の実地医家の外来患者6,112例における勃起不全の実態 . J Cardiol 42 : 57-65 ,2003