

日本性機能学会雑誌

The Japanese Journal of Impotence Research

Vol.17 No.3, DECEMBER 2002

別刷

第17巻 第 **3** 号

2002年12月

射精障害に対するヨヒンビン製剤の治療効果

長野赤十字病院泌尿器科

天野俊康, 小堀善友, 松井 太, 竹前克朗

東北薬科大学機能形態学教室

米澤章彦



射精障害に対するヨヒンビン製剤の治療効果

長野赤十字病院泌尿器科

天野俊康, 小堀善友, 松井 太, 竹前克朗

東北薬科大学機能形態学教室

米澤章彦

要 旨

交感神経 $\alpha 2$ 受容体遮断作用とセロトニン拮抗作用を有するヨヒンビンを20～78歳の15名の射精障害症例に使用し、その臨床的效果を検討した。射精障害の原因は、心因性10名、精神病性2名、器質性3名であり、5名は勃起障害(ED)なく陰内射精障害を訴えヨヒンビン単独で治療し、10名はEDの治療後に射精障害が残存したためヨヒンビンを使用した。その結果、11名において評価可能であり、全体では有効6名、無効5名で有効率は54.5%であった。射精障害の原因別では、心因性では有効4、無効3、精神病性では有効1、無効1、器質性では有効1、無効1であった。EDなくヨヒンビン単独で治療した場合には有効4、無効1、ED治療後の射精障害には有効2、無効4であった。射精困難症例の治療は容易ではないが、一部の射精障害治療にヨヒンビンは期待できるものと推察された。

Key words : 射精障害, ヨヒンビン

緒 言

男性性機能障害のうち勃起障害に対しては、クエン酸シルデナフィルの登場により高い治療効果が認められるようになってきた。しかしながら勃起障害が改善された後にかえって、性欲、射精、オルガスムなど他の男性機能障害において、その診断や治療に関してまだ多くの問題点があることが明らかになってきた。射精障害もそのひとつであり、その治療に苦慮することも多い¹⁾。近年、射精障害の中でも早漏に対する選択的セロトニン再吸収阻害剤(SSRI)の効果が報告され、臨床的にもその有用性が報告されている^{2, 3)}。その一方で陰内射精障害や遅漏などの射精困難に対する治療法、特に薬物療法に有効なものは見あたらないのが現状である。 $\alpha 2$ 受容体遮断作用とセロトニン拮抗作用を有するヨヒンビンは、イヌにおいて、低用量では射精量の増加、高用量では射精量の減

少という効果が認められている^{4, 5)}。これらの結果に基づき、今回陰内射精障害などの射精困難症例に対しヨヒンビンを使用し、その臨床的效果につき検討したので報告する。

対象および方法

2001年11月～2002年8月までの10ヵ月間に当科性機能外来を受診した射精障害(困難)を訴える15名を対象とし、ヨヒンビン製剤(ガランポンTM, 大東製薬工業株式会社, 1錠100mg中塩酸ヨヒンビン3mg含有)を投与し、その効果につき検討した。ヨヒンビンの内服は、血中動態⁶⁾を考慮して性交の1時間前に頓用または1日3錠/分3で1～3日間の内服後、性交時に射精にまで至ったかどうかを患者自身に観察していただき、ヨヒンビン内服後に射精が1回以上可能であった場合を有効とした。

結 果

対象となった15名の平均年齢は、20～78歳(平均44.8±19.3歳)であった。射精障害の原因は、

心因性10名、精神病性2名、器質性3名であった。15名中5名は勃起障害(ED)なく陰内射精障害を訴えヨヒンビン単独で治療した。残りの10名はEDがありまずクエン酸シルデナフィルや漢方薬にてEDを治療後に射精障害が残存したためヨヒンビンを使用した。

15名中11名において評価可能であり、全体として有効6名、無効5名で有効率は54.5%であった。さらにその詳細をみると、射精障害の原因別では、心因性では有効4、無効3、判定不能3、精神病性では有効1、無効1、器質性では有効1、無効1、判定不能1であり、原因別による効果に有意差は認められなかった($p=0.86$, χ^2 検定)。またEDなくヨヒンビン単独で治療した場合には有効4、無効1、ED治療後に射精障害に対しヨヒンビン治療した場合には有効2、無効4、判定不能4であり、両者の間に有意差は認められなかった($p=0.12$, χ^2 検定)(表1)。

表1. ヨヒンビンによる射精障害の治療成績

	有効	無効	判定不能
心因性	4	3	3
精神病性	1	1	
器質性	1	1	1
	有効	無効	判定不能
ED(-)	4	1	
ED(+)	2	4	4
	有効	無効	判定不能
全体	6	5	4

以下に、今回の症例において有効であった2例を提示する。

症例1; 20歳、初めての性交で挿入可能なも射精に至らず、当科を受診した。マスターベーションでは勃起、射精とも可能であり、性交時の勃起障害なく陰内射精障害のみを認め、ヨヒンビンを性交1時間前のon demandで投与した。その結果、性交時の勃起、射精とも満足にでき、その後の性交も順調に可能となり、ヨヒンビンからも離脱できた。

症例2; 26歳、強迫神経症として精神科よりト

ランキライザー、SSRIなどの投与を受けている。マスターベーションでは勃起は可能だが射精に至らず、性欲低下も認め、当科を受診した。1日3錠/分3で3日間ヨヒンビン内服後のマスターベーションにて、勃起、射精とも可能となった。しかしながらその後、強迫神経症が増悪し、精神科よりSSRIが増量された。セロトニンに対する効果がSSRIとヨヒンビンでは拮抗することより、ヨヒンビンを中止して漢方薬投与にて経過観察中であるが、現在のところ性欲低下、勃起障害および射精障害を認めている。

考案

交感神経 α_2 受容体拮抗作用およびセロトニン拮抗作用を有するヨヒンビンは、末梢(陰茎)より主に中枢(脳)に対して作用し⁷⁾、以前よりEDの治療薬として用いられ、最近でもEDに対する有用性の報告があるが⁸⁾、二重盲検試験でのEDに対する効果は認められず⁹⁾、米国FDAにおいてはEDに対する承認は得られていないのが現状である¹⁰⁾。

一方、射精に対するヨヒンビンの効果は、低用量ではイヌにおいて射精量の増加させる促進的効果が認められている^{4, 5)}。さらにSSRIが早漏に対し有効であることより^{2, 3)}、セロトニン拮抗作用を有するヨヒンビンには、陰内射精障害などの射精が困難な症例には有効であると考えられ、今回の検討を行った。その結果、全体の有効率は54.5%であり、これまでの射精障害に対する治療の困難さ¹⁾からみれば、ヨヒンビンの射精障害に対する効果は今後検討する価値は十分にあるものと考えられた。さらにヨヒンビン以外の α_2 受容体拮抗剤も中枢性に射精を促進する効果も報告されており¹¹⁾、今後の臨床的応用が期待される。

ヨヒンビンの射精に対する効果は濃度と関連性が高く、基礎実験の結果より低用量では射精量の増加、高用量では射精量の減少という二峰性の効果が認められて^{4, 5)}、また有効濃度の範囲が狭いこと¹²⁾が指摘されている。ヨヒンビン10mg内服による血中濃度の検討では、腸にて速やかに吸収

され(吸収半減期約11分)、血中濃度は30分~1時間でピークとなり、以後速やかに低下する⁶⁾。今回の検討ではこれらの結果を考慮して、投与方法(性交の1時間前に頓用または1日3錠/分3で1~3日間の内服後)を決定した。吸収、排出が早く、二峰性に作用するため射精障害を促進させるヨヒンビンの至適濃度を定めることは、容易ではないと思われる。今後の検討課題として、ヒトにおいて射精障害を促進するヨヒンビンの濃度を計測し、それに応じたヨヒンビン製剤の投与量と投与時間を決定して、その上で一定のプロトコールにて臨床試験を行うことが必要であろう。

ヨヒンビンはいわゆるOTC(over the counter)にあたる薬剤で、薬局にて購入可能である。安全性という点からみると、ヨヒンビンの副作用としては、動悸、冷汗、めまい、虚脱感、拡張期血圧の上昇、セロトニン拮抗作用による胃液分泌亢進のための胃痛などが挙げられるが、これらはいずれも重篤なものではなく、コントロール可能とされている^{12, 13)}。今回の検討では特に副作用は認められなかった。しかしながら、症例2に示したように、SSRIを内服中で、ヨヒンビン投与後に射精は可能になったものの、強迫神経症が増悪したため、ヨヒンビンを中止した症例を認めた。ヨヒンビン投与と強迫神経症の増悪との直接的な関係は必ずしも明白ではないが、セロトニンに対する作用から鑑みて、両者の因果関係は否定できないものと考えられ、薬剤の相互作用などには十分配慮して治療を行うことの重要性が再認識された。

以上より、陰内射精障害などの射精困難症例の治療は容易ではない現状からみて、ある程度治療効果が認められ、経口投与可能でかつ比較的安全性も高いヨヒンビン製剤は、症例を慎重に選択する必要はあるが、射精障害の治療薬として一考する価値のあるものと推察された。

本論文の要旨は日本性機能学会第13回学術総会(大阪、2002年9月5~7日)において発表した。

文献

- 1) 天野俊康: 射精障害症例の臨床的検討. 日性会誌, 15: 15-19, 2000.
- 2) McMahon, CG. et al.: Treatment of premature ejaculation with paroxetine hydrochloride as needed: 2 single-blind placebo controlled crossover studies. J Urol, 161: 1826-1830, 1999.
- 3) 丘 勇超, 他: 早漏に対する塩酸 paroxetine の臨床評価. 日性会誌, 16: 331-334, 2001.
- 4) Yonezawa, A. et al.: Biphasic effects of yohimbine on the ejaculatory response in the dog. Life Sci, 48: 103-109, 1991.
- 5) Yonezawa, A. et al.: Diminution of ejaculatory capacity induced by frequent ejaculation in dogs; Prevention and reversal by yohimbine. Andrologia, 23: 71-74, 1991.
- 6) Owen, JA. et al.: The pharmacokinetics of yohimbine in man. Eur J Clin Pharmacol, 32: 577-582, 1987.
- 7) Crenshaw, TL. et al.: Yohimbine, Sexual pharmacology-Drugs that affect sexual functioning. P. 427-441, W. W. Norton & Company, New York, 1996.
- 8) Guay, AT. et al.: Yohimbine treatment of organic erectile dysfunction in a dose-escalation trial. Int J Impot Res, 14: 25-31, 2002.
- 9) Vogt, HJ. et al.: Double-blind placebo-controlled safety and efficacy trial with yohimbine hydrochloride in the treatment of nonorganic erectile dysfunction. Int J Impot Res, 9: 155-161, 1997.
- 10) 武井実根雄: 治療薬物療法. 日性会誌, 17(増刊号): 36-38, 2002.
- 11) Yonezawa, A. et al.: α_2 -Adrenoceptor antagonists: effects on ejaculation, penile erection and pelvic thrusting behavior in dogs. Pharmacol Biochem Behav, 70: 141-

- 147, 2001. 886, 1995.
- 12) Morales, A. et al.: Oral and topical treatment of erectile dysfunction ; present and future. Urol Clin North Am, 22 : 879— 2001.
- 13) Tam, SW. et al.: Yohimbine : a clinical review. Pharmacol Ther, 91 : 215 — 243, 2001.

Treatment for ejaculation dysfunction with the administration of Yohinbin

Department of Urology, Nagano Red Cross Hospital
Toshiyasu AMANO, Yoshitomo KOBORI,
Futoshi MATSUI and Katsurou TAKEMAE

Department of Physiology and Anatomy
Tohoku Pharmaceutical University
Akihiko YONEZAWA

The clinical efficacy of Yohinbin, which is an α 2-adrenoceptor antagonist and serotonin antagonist was assessed in 15 patients, aged 20 to 78, with ejaculation dysfunction. The causes of ejaculation dysfunction of the 15 patients were as follows : 10 functional, 2 psychological and 3 organic. The 5 patients without erectile dysfunction (ED) were treated with Yohinbin alone while Yohinbin was later used to treat the 10 with ED upon treatment of their ED. The efficacy of Yohinbin for ejaculation dysfunction was analyzed in 11 of 15 patients. Yohinbin was effective for ejaculation dysfunction in 6 of 11 assessed patients or 54.5%. Specifically, Yohinbin was effective in 4 of 7 with functional, 1 of 2 with psychological and 1 of 2 with organic ejaculation dysfunction. Although, the treatment of ejaculation dysfunction is rather complex, Yohinbin appears to be a promising agent for treatment in some patients.

〔 受付 : 2002年11月 6日 〕
〔 受理 : 2002年11月30日 〕