

シロドシンの副作用

今回は本ニュース578号関連の話になります。

1) シロドシン(ユリーフ[®]錠)の副作用の説明で「精液量が減少する」とは

578号では前立腺肥大症に利用される α 1受容体遮断薬の3成分について記載していましたが、主に受容体選択性で終わっていました。

ある薬局の患者さん向けの薬剤情報提供書を見るとシロドシンの注意項目に「①めまい、ふらつきなどが起こることがありますので車の運転や機械の操作をするときにはご注意ください」とあり、さらに「②精液量が減少することがあります。気になる方は主治医にご相談ください」と続きます。

①については他の α 1受容体遮断薬が血管拡張作用をもつことで高血圧の適応症をもつ薬もあることから副作用の一つとして理解できます。②についてはどうでしょうか？添付文書を見ると「その他の副作用」に5%以上(17.2%)に射精障害(逆行性射精等)、1~5%にインポテンスなど男性機能に支障がでる副作用が記載されており、さらに8. 重要な基本的注意の8. 1には「…特徴的な副作用として射精障害が高頻度に認められているため…、患者に対しては副作用の説明を十分に行なった上で使用すること」との記載があります。射精障害の副作用を反映させるために情報提供書では「精液量が減少」の記載になったと思われませんが**射精障害と精液量の減少は同じ意味**と解釈して良いのでしょうか？

また女性の薬剤師の多い職場で①の副作用については窓口で容易に言えるかもしれませんが②の副作用の説明について踏み出すのは勇気がいるのではないのでしょうか？さらに「精液量減少」という記載を見た患者さんから「私は勃起障害(ED、インポテンス、さらなる俗語もありますが)になるのか？」と質問されたらどう答えれば良いのでしょうか？(例によって問題提起での話になります)

2) 勃起障害(ED)と射精障害(逆行性射精等)の違いについて

ユリーフ[®]錠のインタビューフォーム(2022年5月改訂版)の38pによると「精液量の減少と射精障害」は同じ意味を示唆する記載がありますが、ここではガイドン生理学第13版とインタビューフォームを参考にして両者の機能が正常な状態な時の機序について私なりに整理してみます。

①勃起

- ・脊髄の下部にある仙髄から陰茎へ行く**副交感神経**の刺激で起こります。
- ・この副交感神経終末からはアセチルコリンに加えて一酸化窒素(NO)、血管作動性腸管ペプチド(VIP)等も分泌します。

⇒NO^{*}、VIPとも血管平滑筋を弛緩し拡張する作用があり陰茎内部にある陰茎海綿体、尿道海綿体の網目構造の平滑筋と血管を弛緩する⇒陰茎海綿体に動脈血が急速に流れ込む。一方で静脈は部分的に閉塞しているために**血液が陰茎海綿体内で貯留し勃起**が起こる。

^{*}NOはグアニル酸シクラーゼ(GC)を活性化しcGMP濃度を上昇し陰茎海綿体血管平滑筋を弛緩する。一方cGMPは陰茎海綿体内のホスホジエステラーゼ5(PDE5)により5' GMPとなり不活性化される。シルденаフィルなどはPDE5を阻害することでcGMPによる陰茎海綿体血管拡張を維持しED治療薬として利用される。

②射精

- ・精子を含む精液を体外へ押し出す作用ですが射出と射精という**二つの現象**が起こります。

a. 射出 (射精の前段階の現象)

- ・ 射出とは精液を尿道へ放出する現象になります。
- ・ 高まった性的刺激は**交感神経系**の下腹神経叢や骨盤神経叢を通り生殖器に射出を促します。
- ・ 精子を合成する精巣から続く輸精管を通して精子が前立腺へと移動⇒**前立腺筋層が収縮**して精子、前立腺液、精嚢液が前立腺に押し出される⇒さらに尿道に押し出され、尿道腺粘液と共に尿道の中で精液が構成される。この精液が尿道へ出る過程を射出と呼びます。

b. 射精 (広義の射精を射出と合せたものとする、ここでは狭義な射精という意味)

- ・ 尿道から体の外部へと精液を押し出す現象を射精という。
- ・ 精液が尿道を満たす⇒陰部神経が仙骨部の脊髄に感覚情報を伝える⇒**陰茎勃起組織の基部**にある**座骨海綿体筋肉**と**球海綿体筋肉**(骨盤底筋肉の一つ)の**収縮を促す**⇒陰茎勃起組織と陰部の管の両方の圧を増加させ尿道から精液を外部へと押し出す。この時、**膀胱頸部は閉鎖**し精液の膀胱内への逆流を防いでいる。以上の作用には交感神経系が関与し、この過程を射精と呼びます。

以上の記載はガイトン生理学からの引用になりますが、ざっくりとですが**勃起には副交感神経**が関与しており、**射精には交感神経**が関与していると理解できます。ただ、どの受容体が関与しているかの記載はありません。シロドシンは交感神経遮断薬なので射精に関連する副作用が出て不思議ではないことが分かります。

3) ユリーフ[®]のインタビューフォームからの理解

a. **射出障害**： $\alpha 1 A$ 受容体は精嚢や精管にも豊富に存在していることから $\alpha 1 A$ 受容体遮断により精嚢・精管の内圧の低下、収縮の抑制が起こり尿道に精液が出てこない**射出障害**を起こします。

☛前項 a. での「前立腺筋層が収縮」が阻害され**射出が障害**されると理解できます。

b. **射精障害**： $\alpha 1 A$ 受容体のある下部尿路組織平滑筋が $\alpha 1 A$ 受容体遮断による弛緩作用によって膀胱頸部(内尿道口)の閉鎖不全が生じ精液が膀胱内へと逆流していきます(**逆行性射精**)。

☛前項 b. での「陰茎勃起組織基部…収縮を促す」や「膀胱頸部閉鎖」が阻害され**逆行性射精**になると理解できます。

本ニュース 578号で紹介した3つの前立腺肥大治療薬での受容体選択性は**シロドシンでは $\alpha 1 A$ 選択性が特に強く**、タムスロシンは $\alpha 1$ を全般的に遮断、ナフトピジルは $\alpha 1 D$ 選択性が比較的強いでした。それらの選択性の違いを反映するのか添付文書では3つの治療薬のうち**高頻度(17.2%)に射精障害のあるものはシロドシンのみで**、**タムスロシンは射精障害(頻度不明)**、**ナフトピジルには勃起障害(0.1%未満)**の記載はあるものの**射精障害の記載はありません**。つまり前立腺肥大による症状改善治療薬ではシロドシンが最も射精障害を被る可能性が高い薬剤と言えるようです。

4) シロドシンの副作用説明で「精液量が減少する」は正しいか

射出障害は尿道内に精液が出てこない、逆行性射精は尿道内に出ていた精液が膀胱内へ逆流するという現象でした。実際に外へ出ていく精液は減少しますから「精液量が減少する」の説明は正しいと言えます。逆行性射精の場合は膀胱内に精子が貯まっている可能性がありますから尿検査で精子が検出される場合もあります。またもともと逆行性射精や射出不全をもつ男性は男性不妊症の原因になります。

5) シロドシンで勃起障害(ED)は起こるか

添付文書によると「その他の副作用」で**インポテンスが1~5%未満**として紹介され射精障害と較べるとかなり低い頻度となっています。2)の考察では勃起は副交感神経系が関与するはずなので理論上は交感神経遮断薬のシロドシンでは**勃起障害(ED)は起こりにくい**と言えます。つまり**極端**に言うとシロドシンは「**勃起は起こり射精感もあるものの精液は出にくい**」副作用をもつといえます。逆にいうと中高年でパートナーに妊娠を求める男性には不向きな薬と言えるかもしれません。(終わり)