

勃起能の回復

—ホルモン補充と勃起神経の再生—

加藤 隆一¹⁾, 伊藤 直樹¹⁾, 佐藤 嘉一¹⁾,
塚本 泰司¹⁾, 木山 博資²⁾

¹⁾ 札幌医科大学医学部泌尿器科学講座

²⁾ 大阪市立大学大学院医学研究科機能細胞形態学講座

Recovery of Erectile Function

— Hormone Replacement and Regeneration of Peripheral Nerves involved in Erection —

Ryuichi Kato¹⁾, Naoki Itoh¹⁾, Yoshikazu Sato¹⁾, Taiji Tsukamoto¹⁾, Hiroshi Kiyama²⁾

¹⁾Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine

²⁾Department of Anatomy and Neurobiology, Graduate School of Medicine,
Osaka City University

ABSTRACT

Erectile function of men is easily damaged by many factors such as aging, surgery, psychological stress and drugs. In this review, we discuss what is needed for recovery of erectile function in men whose function is damaged. We also refer to andropause and regeneration of nerves involved in erectile function. Questionnaire studies using non-biased protocols indicated that erectile function decreases with age. This has been confirmed by objective measurement of the maximum increase in penile circumference during nocturnal penile tumescence. Erectile dysfunction is found in approximately 5% of men in their 40s, 5-20% in their 50s, 20-40% in their 60s and 40-50% in their 70s. Although many factors are involved in the decline of erectile function, a decrease of the serum testosterone level may be one of them. Experimental studies have indicated that replacement of testosterone in aged rats restores sexual behavior depending on the dose and administration timing. The restoration by testosterone may be achieved through its action on the sexual center, the medial preoptic area (MPOA) in the hypothalamus, as well as that on peripheral nerves responsible for erectile function. The action seems to be partly mediated by nitric oxide and dopaminergic responses enhanced by testosterone in the MPOA. The results can be partly translated into treatment of partial androgen decline in the aged male (PADAM). PADAM includes a wide range of disease conditions such as psychological disorders, sexual dysfunction, muscle and bone diseases and abnormal lipid metabolism. Thus, testosterone replacement may be beneficial for quality of life of men. Finally, molecular findings on the injured cavernous nerve in rats help us understand its regeneration, which may be applicable in the clinical setting. While we need further study, our current results indicated that cavernous nerve regeneration may occur through nerve sprouting of the remaining intact nerves.

(Accepted April 24, 2002)

Key words: Erectile function, Testosterone, Nerve regeneration, Hormone replacement

男性の勃起能は、多くの要因により容易に低下する。勃起能低下の原因は、加齢、手術、ストレス、薬剤など多岐にわたるが、その詳細な機序あるいは対処法は必ずしも明確ではない。ここでは、男性の勃起能がどのような要因により低下するのか、その回復は可能か、回復に必要なものは何か、特にホルモン補充、神経再生、などの点について

著者らの検討を交え概説する。

1 勃起能低下の原因

1・1 加齢による勃起能の低下の疫学

加齢により勃起能が低下することは、ある意味では生理的現象でもある。しかし、これには多くの要因が関与して

表1 加齢による勃起能の低下の頻度

Masumori et al (1)		丸井ら (2)	
年齢		年齢	
40 - 49	15 %	40 - 45	16 %
		46 - 50	20 %
		51 - 55	36 %
50 - 59	24 %	56 - 60	47 %
		61 - 65	57 %
60 - 69	39 %	66 - 70	70 %
70 - 79	78 %		

(1) : 文献2より引用 (2) : 文献3より引用

おりその原因, 程度は一様ではない. 性行動という側面もその原因の多様性に影響する. ストレスが容易に勃起能を低下させることは周知の通りである. さらに, 勃起能の個人差は加齢とともに大きくなることも指摘されており, この差も加齢による勃起能の低下の原因を単純化できない理由となる.

加齢による勃起能の低下がどのように出現してくるのかに関しては, わが国ではバイアスのかからない調査がなかったため不明であった. しかし, 最近このような調査結果が相次いで報告されている. 著者らは, ある特定の地域を対象に前立腺肥大症の有病率の調査のために community-based study を行ったが, その際アンケート調査により加齢による勃起能の低下についても検討を行った^{1, 2)}. 勃起能低下を, 「あまり勃起しない」, 「まったく勃起しない」と定義するとその割合は40歳代の15%から70歳代の78%と, 加齢により著明に増加していた(表1). 全国の男性を対象にしたアンケート調査(無作為抽出)では, 勃起能低下の定義を「時々あるいはそれ以上の頻度で性交渉に必要な勃起が得られず, 持続できないことがある」とすると, その割合は40歳代では20%前後であるが, 加齢により増加し60歳では60%前後に達する³⁾. これらの調査からは, バイアスのかからないように行われた結果でも自覚的な勃起能は加齢により低下することは明らかである.

一方, 客観的な指標を用いて加齢による勃起能の低下は評価することができないか, という期待も生ずる. この評価を簡便に行うには夜間睡眠時勃起の際の陰茎周最大増加値を用いるのが便利であるとされている. 著者らのグループ⁴⁾が, この方法により性機能障害以外の泌尿器科疾患症例での勃起能を検討したところ, 陰茎周最大増加値は20歳代の平均約30mmを頂点に70歳代の平均15mmまで緩徐に低下していた(図1). この値が20mm以下の場合には, 臨床的にも勃起能低下が疑われるが, その割合は40歳代の5%から加齢により増加し, 50歳代: 23%, 60歳代: 50%, そして70歳代では71%に達していた. したがって, 客観的にも加齢により勃起能が低下することは明白である.

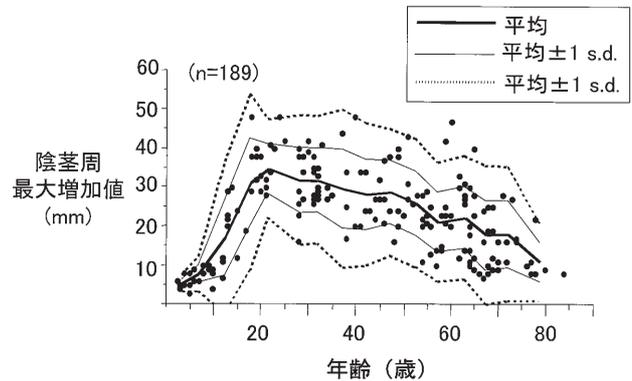


図1 陰茎周最大増加値の加齢による変化(文献4より許可を得て引用)

しかし, 図1からもわかるように70歳代でも30歳代に匹敵する勃起能を認める症例が存在する反面, 逆の状況もある. 個人差が大きいことを示す所見と考えられる.

これまでの著者らの検討あるいは他の検討結果から, 加齢による勃起能の低下を推測すると, 個人差はあるものの, 40歳代で5%前後, 50歳代で5-20%, 60歳代で20-40%, 70歳代では40-50%以上と考えられる.

1・2 加齢による勃起能低下に関与する要因

それでは, 加齢による勃起能の低下にどのような要因が関与するのであろうか? これらは大きく器質的要因と機能的要因に分けることができるが, 前者には末梢の陰茎海綿体組織構築の変化あるいは血管系(動脈)の組織学変化(動脈硬化など)などある(表2). これらは, いずれも陰茎への血流流入低下を招き勃起能低下を引き起こす. 一方, 機能的要因には, 末梢神経の機能低下, 陰茎海綿体血管内皮細胞機能の低下などとともに, 性中枢の機能低下が要因として挙げられる. 加齢によるこの機能の低下の詳細に関しては明らかではない. 男性ではtestosterone (T)を中心とした男性ホルモンが何らかの形で関与していることが報告されているが, この点については後述する. 男性ホルモンの作用は末梢神経の機能にも影響することも指摘されている⁵⁾. 一般に, 勃起に際しての神経薬学的状況としては, 1) 交感神経作用抑制による norepinephrine の低下, 2) nonadrenergic, noncholinergic 神経由来の nitric oxide

表2 加齢による勃起能低下に関与する要因

1. 器質的変化 陰茎海綿体の組織構築-平滑筋の減少, コラーゲン組織組成の変化 支配動脈の動脈硬化
2. 機能的変化 末梢-海綿体血管内皮細胞機能の低下 振動知覚の低下 中枢-性中枢の機能低下

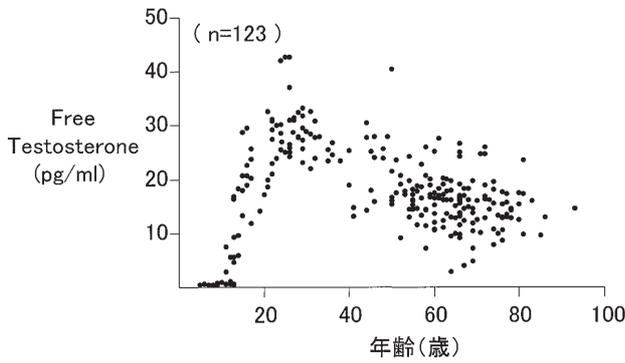


図2 加齢による血中 free testosterone の低下 (文献7より許可を得て引用)

(NO) を中心とした neuroeffectors の活性化・放出と海綿体平滑筋の弛緩, 3) 副交感神経由来 acetylcholine の活性化と NO 放出促進などが生じている⁶⁾. T は実験的には nitric oxide synthase (NOS) の活性への影響 (抑制) を介してこの NO cascade を促進することが指摘されている. また, 陰茎海綿体の alpha-adrenergic receptor, muscarinic receptor への作用もあるとされている. したがって, 加齢による男性ホルモンの低下はこのような機序を介して勃起能低下に影響している可能性がある.

2 勃起能低下と T 補充

2・1 T 補充で性行動は回復するか?

さて, 男性ホルモンそのものは加齢により徐々に低下する. いわゆる生物学的活性のある free-T で加齢による低下を著者らのグループでの検討結果で見ると, 20 - 30 歳でピークに達した後, 40 歳頃から次第に低下してくることがわかる (図2)⁷⁾. 特徴的なのは, 女性の場合と異なり低下の程度に個人差があることであり, 勃起能の低下の特徴と一脈通ずるものがある. このような T の低下が既述した末梢機能にのみならず, 性中枢にも影響を及ぼすことは容易に想像される.

著者らのグループは血中 T の変化とラットの性行動との

関係, その機序の解明を精力的に検討してきた^{8, 9)}. その結果をみるとこのホルモンの性中枢への影響がよくわかる. 12 週令の若年ラットと比較すると, 中年の 12 か月令あるいは高齢の 24 か月令のラットでは血中 T 値は半分以下に低下するが, それに平行してマウント回数, 挿入回数も著明に減少する (表3). 高齢ラットに短期間, 低用量の T を補充しても血中 T は十分には増加せず, したがって性行動も変化しない. しかし, 十分な量の T を補充すると血中 T の増加が認められ, それとともに性行動の改善が認められる. 表3には示していないが, 中年の 12 か月令から 12 か月令の長期 T の補充を行うと, 血中 T が若年ラットのレベル程度にしか回復しなくとも 24 か月令のラットの性行動は著明に改善する⁸⁾.

2・2 T 補充による性行動回復の機序

高齢ラットにおける T 補充で性行動がどのような機序で回復するのが, 非常に興味ある点である. ラットの性中枢は視床下部の内側視索前野 (medial pre-optic area, MPOA) にあるが, 一般にこの部位での dopamine の動向が性行動に大きく影響するところが指摘されている. 実際, 著者ら^{10, 11)} の検討でも性行動中には MPOA の dopamine 放出が亢進しており, MPOA における dopamine の動向と性行動との関係を示唆する結果と考えられる. 既述の T 補充実験でも, T 補充を受けた高齢ラットでは N-methyl-D-aspartic acid 刺激による MPOA 内の dopamine の反応性が亢進している結果が得られている⁸⁾. したがって, T 補充によるラットの性行動の回復にはこの点に関与している可能性がある.

さらに, これまでの研究ではこの部位における NO の動向が性行動に大きく影響することも指摘されている. 著者ら^{12, 13)} の検討でも, 微小還流法を用いて NO の前駆体である L-arginine で MPOA を還流し, この部位の細胞外 NO level (実際には, nitrite, nitrate で測定) を上昇させると, ラットの性行動が増強された. 一方, NOS 阻害物質 (N-monomethyl-L-arginine) による還流では NO level が低

表3 Testosterone 補充とラットの性行動

	若年ラット (12 週令)	中年ラット (12 か月令)	高齢ラット (24 か月令)		
			T-補充なし	T-補充あり	
				短期	長期
血清 T (ng/ml)	234.0 (21.6)	92.4 (38.7)	78.0 (16.9)	3.3 (58.2)	880.4 (9.4)
マウント回数 (回/分)	2.5 (0.8)	0.9 (0.3)	0	0	1.9 (0.3)
挿入回数 (回/分)	1.3 (0.6)	0.4 (0.4)	0	0	0.5 (0.3)

mean (s.d.)

T: testosterone

下しそれにともない性行動の著明に低下した。

MPOA における dopamine 反応性, NOS 活性は T 補充により増強されることが知られている。したがって, これまでのわれわれの検討結果を総合して考えると, 高齢ラットの T 補充による性行動の改善は MPOA における dopamine の反応性亢進, NOS 活性亢進による NO 産生増強によりもたらされていると推測できる⁹⁾。

2・3 男性更年期と testosterone 補充

これまで示した高齢ラットにおける T 補充の結果をそのまま臨床へ当てはめることは不可能であるが, 幾つかの重要な示唆は得られる。その一つは男性更年期と T 補充の問題である。男性に更年期があるのか, という議論は古くからあるが, 男性における T の加齢にともなう低下が緩徐なこともあり, 明確な結論が得られないまま経過していた。しかし, 男性にも T 低下にともなう生理学的変化があり, そのことが病的な状態をもたらすことが強く指摘されるようになってきている^{14, 15)}。このような状態を最近では partial androgen decline in the aging male (PADAM) と呼んでいるが, これをスクリーニングする質問票も作成されている¹⁶⁾。この日本語訳も作成され臨床的に使用されている(表4)。PADAM の臨床症状としては, 1) 「性機能関連症状」である性欲低下, 勃起障害, 射精感の消失などにとどまらず, 2) 「精神・心理症状」としての落胆, 抑うつ, 苛立ち, 不安, 疲労感, 3) 「身体症状」としての関節・筋肉関連症状, 発汗, ほてり, 睡眠障害, 記憶・集中力低下,

表4 St. Louis University ADAM (androgen decline in the aging male) 質問票
(日本語訳試案: 札幌医大泌尿器科)

-
1. 性欲(セックスをしたいという気持ち)の低下がありますか?
「はい」・「いいえ」
 2. 元気がなくなってきましたか?
「はい」・「いいえ」
 3. 体力あるいは持続力の低下がありますか?
「はい」・「いいえ」
 4. 身長が低くなりましたか?
「はい」・「いいえ」
 5. 「日々の楽しみ」が少なくなってきましたか?
「はい」・「いいえ」
 6. 物悲しい気分・不機嫌ですか?
「はい」・「いいえ」
 7. 勃起力はよくなりましたか?
「はい」・「いいえ」
 8. 最近, 運動する能力が低下したと感じていますか?
「はい」・「いいえ」
 9. 夕食後, うたた寝をすることがありますか?
「はい」・「いいえ」
 10. 最近, 仕事の能力が低下したと感じますか?
「はい」・「いいえ」
-

などがある。また, 臨床所見としては骨粗鬆症, 筋組織の量的・機能的低下, 脂質代謝異常, 過剰肥満, などがある。このように男性更年期の病的状態ははば広く認められることがわかっており, 単に性機能低下のみの問題ではない^{17, 18)}。残念ながら, 男性更年期の診断基準は現時点では十分には確立されていない。症状の評価, ホルモンの評価に問題を残していることは事実であり, 今後の検討が必要である。しかし, T を中心としたホルモン補充療法で, 男性更年期を治療することが上記の症状あるいは所見の改善に結びつくと, 男性の quality of life の向上が期待できる。その意味からも testosterone 補充の持つ意義の検討が欠かせない。

3 勃起に関する神経機能の回復と神経再生

3・1 手術による勃起障害と勃起機能の回復

根治的前立腺摘除術, 根治的膀胱摘除術, 直腸癌の手術など, 骨盤内臓器摘出術後の合併症の一つに勃起障害の問題がある。術後の勃起障害の原因としては神経障害や血行障害などが挙げられるが, 術後の検査では陰茎海綿体の血管系は正常の場合が多く, 神経障害の影響が強いと考えられる。根治的前立腺摘除術や根治的膀胱摘除術では, 前立腺の後外側から膜様部尿道付近に向かう海綿体神経(勃起神経)損傷によるものが, 直腸癌の手術では骨盤神経叢自体かその節前線維(下腹神経や骨盤神経)の損傷によるものが主たる原因であると考えられる。最近では, 術後の勃起能維持のために根治的前立腺摘除術などでの神経温存術式が開発され¹⁹⁾, 癌の進行度にもよるが骨盤神経叢や勃起神経を温存する術式の施行が薦められている。

神経を温存しなかった場合の勃起能の自然回復はほとんど望めないが, 神経温存を施行した場合には術後しばらくして勃起能の自然回復が見られることがある^{20, 21)}。しかしその回復率は約30%から60%と決して高くはない^{21, 22)}。しかも, 回復には時間経過が必要であり, 基本的には片側のみ海綿体神経温存よりも, 両側の海綿体神経温存の方が勃起能回復率は高く, また術前の勃起能や年齢によって勃起能回復の程度は異なってくる^{21, 23)}。

3・2 勃起神経(海綿体神経)の再生とその機序

術後の勃起障害の自然回復においては, 血行動態の改善も必要と思われるが, 海綿体神経の再生が起こることが一つの重要な鍵となっていることが推測される。臨床的にはその詳細を明確にすることは困難であるが, 実験的にはラットのモデルにおける検討結果が有用な情報を与えてくれる。両側海綿体神経を切断した場合はほぼ勃起能の回復は期待できない²⁴⁾が, 片側海綿体神経損傷後では, 術後6か月目で海綿体神経の再生が見られ, 勃起能が回復するとの報告がある²⁵⁾。その回復は, 成長ホルモンの投与によって促進され, 損傷された側の骨盤神経節よりむしろ反対側の骨盤神経節で神経再生が起きていると推測されている。海綿体神経損傷後の, 骨盤神経節を起点とした神経再生が

起きていることは推測されるが、その分子学的な機序は現在まで明らかにされていない。

実験的検討では、ラットの海綿体神経が比較的太く同定しやすいこと、また勃起能に携わる神経の多くが neuronal NOS (nNOS) 陽性とされていることから、nNOS をマーカーとして損傷神経として用いるのに適している。そこで、片側海綿体神経を損傷させたラットモデルを用いて骨盤神経節における神経再生の詳細な機序と海綿体神経損傷後の勃起能回復の機序について検討した。詳細は原著論文に譲るが、以下のような所見を得た²⁶⁾。

Growth-associated protein 43 (GAP-43) は、損傷神経の再生・可塑性のマーカー蛋白になりうると考えられている^{27, 28)}。そのため、これが再生神経のマーカーとしてしばしば使用されている。片側海綿体神経損傷ラットモデルを用いて、神経損傷後の骨盤神経節における GAP-43 mRNA の発現動態、および GAP-43 mRNA を発現する細胞の性質について検討してみると、海綿体神経損傷後7日目の損傷側の骨盤神経節では、GAP-43 mRNA の発現は nNOS 陰性細胞に多く認められ、また、交感神経細胞のマーカーとして用いられている tyrosine hydroxylase (TH) が陽性の細胞でも比較的多く認められた。しかし損傷後1か月以上では、徐々に発現量の低下がみられた。一方で反対側の骨盤神経節では、損傷後6か月目まで主に nNOS 陽性細胞で発現増加が持続した。これらの結果から、片側海綿体神経損傷後では、急性期において損傷側の交感神経を中心とした非損傷神経で、さらにその後反対側の標的臓器(陰茎海綿体)支配神経において、sprouting 等の可塑的变化が起り、これが機能的に勃起能回復に寄与している可能性が推測された。

今回さらに逆行性トレーサー (fluorogold, FG) を用いて、海綿体神経損傷後の骨盤神経節から末梢への軸索再投射の有無についても検討した。片側海綿体神経損傷後の損傷側と、両側海綿体神経損傷後の骨盤神経節では、損傷後6か月目まで FG 陽性かつ nNOS 陽性細胞はほとんど見られなかったのに対し、反対側の骨盤神経節では、損傷後6か月目まではほぼ一定の割合で FG 陽性かつ nNOS 陽性細胞が認められた。すなわち海綿体神経損傷後は、損傷を受けた神経の軸索再投射は極めて起こりにくいことが推測された。以上の結果は、両側海綿体神経切除後にはほとんど勃起能回復は起こらないが、片側海綿体神経切除後では術後6か月目くらいで反対側の骨盤神経節で神経再生が起り、勃起能が回復するという今までの報告を裏付けている^{24, 25)}。

骨盤神経節のような自律神経節では、可塑性変化が多く起こると推測されており、副交感神経節前線維が障害されると交感神経が機能上副交感神経の代償をするという報告もある^{29, 30)}。今回 GAP-43 mRNA の発現動態と、逆行性トレーサーによる軸索再投射の状態から考察すると、片側海綿体神経損傷後では、急性期には損傷神経の近傍の非損傷神経が、またその後は反対側の非損傷標的臓器支配神経が、

何らかの刺激によるシグナルに応答し、損傷神経の代償や可塑性変化を引き起こしていることが推測される。

このような sprouting を引き起こす機序はまだ明確ではないが、神経損傷後には損傷部あるいは神経細胞体などで様々な栄養因子や growth factor などの産生が起こると考えられており、まずこれらの関与が示唆される³¹⁾。海綿体神経損傷後の陰茎海綿体で TGF- β や IGF-1 の産生が起きているとの報告があるが、これらの海綿体神経再生への直接的な関わりは明らかにされていない。また、Neurturin や glial-cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) といった栄養因子とその受容体の骨盤神経節での発現が確認されている^{32, 33)}。今回我々はそれらの受容体である GFR- α 2 の、片側海綿体神経損傷後の骨盤神経節での変動を確認している(データは示していない)。これらの栄養因子や受容体の発現変動が、骨盤神経節での sprouting や可塑性変化に関わっている可能性は十分に考えられる。

上述の分子の変動などによって引き起こされると思われる刺激も、損傷部位から伝わってくる場合と、損傷神経の標的臓器(陰茎海綿体)から、あるいは骨盤神経節の節前線維から伝わってくる場合などが考えられ、さらなる研究による解明が必要である。またさらには、このような分子の発現が単に障害に応答して引き起こされるわけではなく、神経生存や sprouting に寄与している事実が確認できれば、将来的に遺伝子導入などにより神経再生・勃起能回復を促進させたりすることが可能になるかもしれない。

このような実験系から、骨盤神経節のみならず自律神経系の再生や可塑的变化の機序の解明に近づくことも可能と考えられ、研究のさらなる発展が望まれる。

参考文献

1. Tsukamoto T, Kumamoto Y, Masumori N, Miyake H, Rhodes T, Girman CJ, Guess HA, Jacobsen SJ, Lieber MM. Prevalence of prostatism in Japanese men in a community-based study with comparison to a similar American study. *J Urol* 1995, 154: 391-395.
2. Masumori N, Tsukamoto T, Kumamoto Y, Panser LA, Rhodes T, Girman CJ, Lieber MM, Jacobsen SJ. Decline of sexual function with age in Japanese men compared with American men-Results of two community-based studies. *Urology* 1999, 54: 335-345.
3. 丸井英二, 白井将文, 石井延久, 阿部輝夫, 林 邦彦. 日本における勃起障害の疫学調査. *日本アンドロロジー学会総会記事* 1999, 18: 72-73.
4. 堀田浩貴, 熊本悦明. 健康男子における夜間睡眠時勃起現象の検討: 加齢性変化の検討. *日本泌尿器科学会雑誌* 1994, 85: 1502-1510.
5. Mills TM, Reilly CM, Lewis RW. Androgen and penile erection. *J Androl* 1996, 17: 633-638.
6. Anderson K-E. Pharmacology of erectile function and dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001, 28: 233-247.
7. 堀田浩貴, 熊本悦明. 健康男子における夜間睡眠時勃起現象

- の検討: 血中 free testosterone 値との関連性の検討. 日本泌尿器科学会雑誌 1994, 85 : 1511-1520.
8. Sato Y, Shibuya A, Adachi H, Kato R, Horita H, Tsukamoto T. Restoration of behavior and dopaminergic neurotransmission by long term exogenous testosterone replacement in aged rats. *J Urol* 1998, 160: 1572-1575.
 9. Sato Y, Tsukamoto T. Effect of nitric oxide stimulation on the brain. *Drugs Today* 2000, 36: 83-92.
 10. Sato Y, Wada H, Horita H, Suzuki N, Shibuya A, Adachi H, Kato R, Tsukamoto T, Kumamoto Y. Dopamine release in the medial preoptic area during male copulatory behavior in rats. *Brain Res* 1995, 692: 66-70.
 11. Sato Y, Suzuki N, Horita H, Wada H, Shibuya A, Adachi H, Kato R, Tsukamoto T, Kumamoto Y, Yamamoto M. Effects of long-term psychological stress on sexual behavior and brain catecholamine levels. *J Androl* 1996, 17: 83-90.
 12. Sato Y, Horita H, Kurohata T, Adachi H, Tsukamoto T. Effect of the nitric oxide level in the medial preoptic area on male copulatory behavior in rats. *Am J Physiol* 1998, 43: R243-247.
 13. Sato Y, Christ GJ, Horita H, Adachi H, Suzuki N, Tsukamoto T. The effect of alterations in nitric oxide levels in the paraventricular nucleus on copulatory behavior and reflexive erections in male rats. *J Urol* 1999, 162: 2182-2185.
 14. Morales A, Heaton JPW, Carson III, CC. Andropause: A misnomer for a true clinical entity. *J Urol* 2000, 163: 705-712.
 15. Gooren LJG. The age-related decline of androgen levels in men: Clinical significant? *Br J Urol* 1996, 78: 763-768.
 16. Morley JE, Charlton E, Patric P, Kaiser FE, Cadeau P, McCready D, Perry III HM. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging male. *Metabolism* 2000, 49: 1239-1242.
 17. Kaufman JM, Vermeulen A. Androgens in male senescence. In: Nieschlag E, Behre HM, eds. *Testosterone: Action-Deficiency-Substitution*. 2nd ed. Berlin, Springer. 1998, 437-471.
 18. 塚本泰司, 伊藤直樹, 佐藤嘉一, 舩森直哉, 高橋 敦. 男子更年期の医学的問題点: 泌尿器科医の立場から (A). *ホルモンと臨床* 2001, 49 : 793-799.
 19. Quinlan DM, Epstein JI, Carter BS, Walsh PC. Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles. *J Urol* 1991, 145: 998-1002.
 20. Catalona WJ, Basler JW. Return of erections and urinary continence following nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1993, 150: 905-907.
 21. Miyao N, Adachi H, Sato Y, Horita H, Takahashi A, Masumori N, Kitamura H, Tsukamoto T. Recovery of sexual function after nerve-sparing radical prostatectomy or cystectomy. *Int J Urol* 2001, 8: 158-164.
 22. Kim ED, Scardino PT, Hampel O, Mills NL, Wheeler TM, Nath RK. Interposition of sural nerve restores function of cavernous nerves resected during radical prostatectomy. *J Urol* 1999, 161: 188-192.
 23. Catalona WJ, Carvalhal GF, Marger DE, Smith DS. Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 1999, 162: 433-438.
 24. Carrier S, Zvara P, Nunes L, Kour NW, Rehman J, Lue TF. Regeneration of nitric oxide synthase-containing nerves after cavernous nerve neurotomy in the rat. *J Urol* 1995, 153: 1722-1777.
 25. Jung GW, Kwak JY, Yoon S, Lue TF. IGF-I and TGF-beta2 have a key role on regeneration of nitric oxide synthase (NOS)-containing nerves after cavernous neurotomy in rats. *Int J Impot Res* 1999, 11: 247-259.
 26. Kato R, Seo SK, Sato Y, Hisasue S, Tsukamoto T, Kiyama H. Injured cavernous nerve hardly regenerates, but the plastic changes occur in the ipsilateral non-projecting neurons and the contralateral projecting neurons of the pelvic ganglia. *Int J Impot Res* (submitted for publication).
 27. Benowitz LL, Routtenberg A. GAP-43: an intrinsic determinant of neuronal development and plasticity. *Trends Neurosci* 1997, 20: 84-91.
 28. Kobayashi N, Kiyama H, Tohyama M. GAP-43 (B50/F1) gene regulation by axonal injury of the hypoglossal nerve in the adult rat. *Brain Res Mol Brain Res* 1994, 21: 9-18.
 29. Kepper ME, Keast JR. Specific targeting of ganglion cell sprouts provides an additional mechanism for restoring peripheral motor circuits in pelvic ganglia after spinal nerve damage. *J Neurosci* 1998, 18: 7987-7995.
 30. Dail WG, Walton G, Olmsted MP. Penile erection in the rat: stimulation of the hypogastric nerve elicits increases in penile pressure after chronic interruption of the sacral parasympathetic outflow. *J Auton Nerv Syst* 1989, 28: 251-257.
 31. Terenghi G. Peripheral nerve regeneration and neurotrophic factors. *J Anat* 1999, 194: 1-14.
 32. Laurikainen A, Hiltunen JO, Thomas-Crusells J, Vanhatalo S, Arumae U, Airaksinen MS, Klinge E, Saarma M. Neurturin is a neurotrophic factor for penile parasympathetic neurons in adult rat. *J Neurobiol* 2000, 43: 198-205.
 33. Laurikainen A, Hiltunen JO, Vanhatalo S, Klinge E, Saarma M. Glial cell line-derived neurotrophic factor is expressed in penis of adult rat and retrogradely transported in penile parasympathetic and sensory nerves. *Cell Tissue Res* 2000, 302: 321-329.

別刷請求先:

〒060-8556 札幌市中央区南1条西17丁目
札幌医科大学医学部泌尿器科学講座 加藤隆一