

勃起不全の患者で紅参濃縮粉末の有効性と安全性： 多機関、無作為化、二重盲検、プラセボ対照臨床研究

Won Sik Ham, Won Tae Kim, Jin Sun Lee, Hee Jeong Ju, Shin Jyung Kang¹, Jin Hwan Oh¹,
Youl Her¹, Jae Yong Chung², Kwangsung Park³, Young Deuk Choi

延世大学医科大学校泌尿器科学研究所、¹中部大学産学協力団、²MECOX CureMed、³全南大学医学部泌尿器科教室

目的：OKBT(高麗人参エキス粉末)の勃起不全治療薬としての安全性と有効性を評価するため。

材料及び方法：様々な病因の勃起不全の軽度から中等度の69人の成人患者をランダム化してプラセボまたは紅参抽出粉末を投与した。本研究で使用した、紅参抽出粉末をOKBTと命名した。一次効能性パラメータは基準値及び8週後の国際勃起機能指数(IIEF)の勃起機能ドメインに対する反応である。他のIIEFドメインスコアを第2のパラメータとして評価した。安全性評価のために、基準値と8週後に履歴検査、身体検査、臨床検査、ベースライン及びホルモン検査を実施した。

結果：2群間の患者の特徴に有意差はなかった。8週間の投与後、OKBT群ではプラセボ群と比較して一次効能(勃起機能領域)及び二次有効領域が有意に改善した($p < 0.05$)。特に、OKBT群では、性的欲求、頻度及び性的欲望に関連する領域で改善された($p < 0.001$)。OKBT投与で有意な有害反応はなく、投与後2群間での実験室試験の結果にも有意差はなかった。

結論：私たちのデータは、高麗人参抽出粉末が、軽度から中等度の勃起不全を患う韓国人男性の代替療法として使用できることを示している。(Korean J Urol 2009;50:159-164)

キーワード：高麗人参、勃起不全、治療効果

Received : October 1, 2008 Accepted : December 15, 2008

Correspondence to : Young Deuk Choi Department of Urology, and Urological Science Institute, Yonsei University College of Medicine, 250, Seongsan-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
TEL : 02-2228-2317 FAX : 02-312-2538 E-mail : youngd74@yuhs.ac

This study was supported by BTgin, Inc. (4-2004-0018) and a grant of the Korea Healthcare technology R&D Project, Ministry for Health, Welfare & Family Affairs, Republic of Korea (A084120)。©TheKorean Urological Association, 2009年

序論

勃起不全は、全世界で約1.5億人の男性が経験している一般的な疾患である。勃起不全の有病率と程度は、年齢の増加と肥満、糖尿病、高血圧およびうつ病のような内科的、または精神的疾患が伴うとより高くなる。¹国内報告でも30歳以上の男性の半分以上で勃起不全が現れ、これは年齢の増加だけでなく、成人病の発生増加とも密接な関連性があると報告されている。²⁻⁴韓国では、昔から勃起不全の治療のための民間用法として、人参、紅参、鹿茸、クコの実、サンシュユ、トククリイチゴ、トサジャと五味子など様々な薬剤が用いられており、外国の場合にも、Lepidium meyenii エキス(マカ)⁵や Ferula hermonis (フェルラ ヘルモニス)の根の抽出物⁶などの生薬製剤が、性機能改善薬として利用されている。特に高麗人参は古くから漢方治療で多くの病気の予防と治療に使われている代表的な薬剤として高麗人参や紅参は動物実験だけでなく、臨床

的にも効果があるという報告もある。^{7,8}しかし、このような薬剤の勃起不全の治療効果と安全性の臨床研究は不足している状態で、本著者は紅参濃縮粉末が、実際に臨床適用において有用性と安全性があるのかを調査した。

対象と方法

1. 研究対象と評価

2007年6月から10月まで、2つの大学病院泌尿器科に最少3ヶ月以上持続した勃起不全を原因に来院した患者の内、6ヶ月以上1人の女性パートナーとの性関係を維持し、本臨床試験の目的を理解して、自分の意志で参加を決定した後に、書面同意した成人男性73名を対象とした。勃起不全の定義は、満足いく性交に十分な陰茎勃起の誘発あるいは、維持できない場合にし、勃起不全の程度はInternational Index of Erectile Function (IIEF) アンケートの調査項目の中、勃起機能領域のスコアに基づいて17点以上は軽度、11-16点は中等度、0-10点は、高度に分類し、高度勃起不全患者は、試験対象から除外した。また、過去6ヶ月以内に脳卒中、心筋梗塞、不安定形狭心症のような心血管系疾患を診断されたり、試験開始前2週間以内に勃起不全の治療のためにphosphodiesterase-5 (PDE-5) 阻害剤または血管拡張剤の自己注射療法を使用した場合も、試験対象から除外した。勃起不全の原因は、患者の過去歴、身体検査と検査実際の結果と、従来の診断的検査法によって決定された。詳細な病歴聴取と相談を通じて勃起不全の原因が精神的理由や人間関係から来ていると判断された場合、心因性勃起不全と定義し、気質的な原因を伴う場合は複合性勃起不全と定義した。

選定された被験者をランダム、二重盲検法で紅参濃縮粉末(200 mg / 1カプセル、1日2回、1日4カプセル)投与群とプラセボ投与群に選定した。被験者は投与前と8週間投与した後、病院を訪問し、安全性と有効性の評価と検査を実施した。薬剤の有効性は、IIEFアンケート調査で評価した。IIEFの勃起機能領域の結果を一次有効性評価変数とし、IIEFの残りの領域である絶頂感、性的欲求、性交の満足度、そして全般的性生活の満足度の領域の結果を二次有効性評価可変数とした。

安全性の評価に薬物投与前と投与8週後に、各自病歴の調査、活力徴候、心電図を検査し、臨床試験室の検査では、血液学や血液凝固検査、血液化学検査、尿検査、HbA1C、総テストステロンおよび前立腺特異抗原(prostate specific antigen; PSA) 検査を実施した。薬を服用している間、あるいは服用後に発生する異常反応も報告ように教育した。臨床試験の全過程は、各病院の臨床試験審査委員会の審議と監督の下で実施された。

2. 薬物の製造方法

本研究に使用した紅参濃縮粉末は、有効成分を強化するために、次の精製過程を経て製造し、これをOKBTと命名することにした。乾燥人参1kgを90%エタノールで60°Cで3時間抽出し濃縮して、これを再び95%エタノールで60°Cで3時間抽出する過程を2回繰り返して、抽出物約100gを取得した。これに水に溶かしてDIAION HP-20イオン交換樹脂(Mitsubishi Chemicals Corp., Tokyo, Japan)が充填されたcolumnに通過させ、吸着させた後95%エタノールで脱着させRb1、Rb2、Rc、Rd、Re、Rg1、Rfその他微量の他のginsenoside混合物で構成された、純度90%以上の複合ginsenoside 30gを得た。複合ginsenoside 12gをBacillus sp.由来のベータグルコナーゼと反応させ(75°C、12時間、pH 6.0) ginsenoside Rdの含有量が40%以上になるように製造し、このプロセスを介して得られた複合ginsenoside 10gを10%酢酸溶液2lに反応させた(80°C、12時間)。この反応物をDIAION HP-20イオン交換樹脂が充填されたcolumnに通過させて吸着させた後、95%エタノールで脱着させRg2 150 mg、F4 110 mg、Rg6 120 mg、Rg3 2.32 g、Rg5 0.84g、Rk1 1.27 g、Rh1 1.73 g、Rh4 1.1 g、Rk3 0.73 g、Rh2 80mg、Rh3 20 mg、Rk2 20 mg、PPT 40 mgおよびその他の510 mgを含有した純度90%以上のginsenosideの混合物を得た。試験薬OKBTは、最終的に得られた複合ginsenoside 100 mgと4-5年根紅参濃縮粉末100 mgを重量比1:1で均質に混合して製造し、試験薬OKBTと同じ香りと味を持つプラセボ200 mgに結晶セルロース200 mgが含まれた。本実験に使用したOKBTと偽薬は(株)BTGinから提供され、使用した。

3.統計分析方法

臨床試験と関連するすべての被験者のデータを各群別に評価し、連続型のデータは、平均と標準偏差で表し、カテゴリ型データは頻度と割合を求めた。両群間の差は、連続変数、Student's t-test で比較し、カテゴリ型変数は Fisher's exact を利用して比較した。

治療前後好転するかどうかの分析には、線形代線形結合分析 (linear by linear association) を利用し、有効性の評価分析のために治療前の平均スコアの影響を制御するために共分散分析 (analysis of covariance; ANCOVA) を実施して両群間で治療後の平均スコアを比較分析した。p 値が 0.05 未満の場合、統計的に有意なものと判断し、統計プログラムは、SPSS12 (SPSS Inc, Chicago, USA) を用いた。

結果

1.臨床的特徴

勃起不全の患者 73 人を対象に無作為に二群に分け、37 人に OKBT を投与し、残りの 36 人はプラセボをそれぞれ投与した。この患者の中、8 週間投与した後の薬物の効果および安全性評価を完了した 69 人を対象にした (OKBT 群 35 人、プラセボ群 34 人)。中途脱落した被験者 4 人の脱落の理由は、4 人とも同意撤回であった。

対象患者の年齢、婚姻状況および期間、配偶者の年齢は、二群間の有意差はなかった ($p > 0.05$)。飲酒歴は二群間に有意な差がなかったが、喫煙歴において OKBT 群では、過去喫煙歴がある場合が多く、プラセボ群では現在喫煙者が多い群間の差を示した ($p = 0.012$)。勃起不全の原因による分類は、両群間で差がなかった ($p = 1.000$)、対象患者の血清総テストステロン値と前立腺特異抗原の数値はすべて正常範囲で、両群間で有意な差はなかった。 ($p > 0.05$) (Table1)。

2.治療前後、好転例の分析

治療前 IIEF 症状スコアに比べて、治療後の IIEF 症状スコアの増加可否を分析した結果、IIEF のすべての項目で OKBT 群でプラセボ群に比べて、有意に IIEF 症状スコアが増加した。 ($p < 0.05$) (Table2)。しかし、3 番質問と 9 番質問では、50%未満の患者で OKBT 治療後 IIEF 症状スコアが増加した。

3.一次有効性評価変数：勃起機能領域

治療前スコアの影響を制御するために実施した共分散分析結果で OKBT 群がプラセボ群に比べて、治療後の勃起機能領域の平均スコアが有意に高かった ($p = 0.003$) (Table3)。

4.二次有効性評価変数：性交の満足度、絶頂感、性的欲求、全体の性生活の満足度の領域

性交の満足度、絶頂感、性的欲求と、全体の性生活の満足度領域に対する、二次有効性評価でも、共分散分析の結果、すべての領域で OKBT 群がプラセボ群に比べて治療後の平均スコアが有意に高かった (それぞれ、 $p = 0.009$ 、 0.021 、 < 0.001 、 0.024) (Table 4)。

5.薬物の安全性

8 週間 OKBT とプラセボを投与する過程で、11 人から 14 件の異常反応が発現されたが、OKBT 群で 8 件 (23.2%) 発生し、プラセボ群で 5 件 (14.5%) に発生した。すべて試験薬との関連性はなかったし、重大な異常反応はなかった (Table5)。8 週の訪問時に実施した、実験室検査の結果を両群間で比較した結果、一般的な血液検査の WBC を除いては、他の検査は両群間で差が見られる項目はなかった。

Table 1. Characteristics of patients

| Characteristics | OKBT (n=35) | Placebo (n=34) | p-value |
|-----------------------------------------|-------------|----------------|--------------------|
| Mean age (years) ^a | 53.2±9.7 | 50.8±8.0 | 0.256 ^b |
| Marital status | | | |
| Mean duration (years) ^a | 26.1±10 | 23.1±8.4 | 0.169 ^b |
| Mean age of spouse (years) ^a | 50.2±8.9 | 48.4±7.7 | 0.362 ^b |
| Smoking history (%) | | | 0.012 ^c |
| Smokers | 4 (11.4) | 14 (41.2) | |
| Ex-smokers | 23 (65.7) | 12 (35.3) | |
| Never smoked | 8 (22.9) | 8 (23.5) | |
| Alcohol history (%) | | | 0.296 ^c |
| Drinker | 27 (77.1) | 22 (64.7) | |
| Past drinker | 4 (11.4) | 3 (8.8) | |
| No drinker | 4 (11.4) | 9 (26.5) | |
| Diabetes mellitus (%) | 10 (28.6) | 5 (14.7) | 0.244 ^c |
| Hypertension (%) | 8 (22.9) | 9 (26.5) | 0.785 ^c |
| Etiology of erectile dysfunction (%) | | | 1.000 ^c |
| Psychogenic | 16 (45.7) | 15 (44.1) | |
| Organic | 17 (48.6) | 18 (52.9) | |
| Mixed | 2 (5.7) | 1 (2.9) | |
| Testosterone (ng/ml) ^a | 4.5±2 | 4.7±1.8 | 0.695 ^b |
| PSA (ng/ml) ^a | 1.4±1.4 | 1.0±0.7 | 0.215 ^b |

OKBT: red ginseng extract powder, PSA: prostate-specific antigen, ^a: mean±SD, ^b: Student's t-test, ^c: Fisher's exact test

Table 2. Change from baseline in IIEF erectile score

| IIEF questionnaire | Change from baseline in IIEF score (%) | | | p-value |
|--------------------|----------------------------------------|-----------|-----------|---------------------|
| | No increase | 1 | ?2 | |
| Q1 | | | | <0.001 ^a |
| OKBT | 13 (37.1) | 12 (34.3) | 10 (28.6) | |
| Placebo | 27 (79.4) | 5 (14.7) | 2 (5.9) | |
| Q2 | | | | <0.001 ^a |
| OKBT | 11 (31.4) | 13 (37.1) | 11 (31.4) | |
| Placebo | 27 (79.4) | 5 (13.9) | 2 (5.9) | |
| Q3 | | | | 0.016 ^a |
| OKBT | 18 (51.4) | 9 (25.7) | 8 (22.9) | |
| Placebo | 28 (82.4) | 3 (8.8) | 3 (8.8) | |
| Q4 | | | | 0.016 ^a |
| OKBT | 17 (48.6) | 10 (28.6) | 8 (22.9) | |
| Placebo | 27 (79.4) | 4 (11.8) | 3 (8.8) | |
| Q5 | | | | <0.001 ^a |
| OKBT | 10 (28.6) | 15 (42.9) | 10 (28.6) | |
| Placebo | 27 (79.4) | 7 (20.6) | 0 (0.0) | |
| Q6 | | | | <0.001 ^a |
| OKBT | 8 (22.9) | 18 (51.4) | 9 (25.7) | |
| Placebo | 27 (79.4) | 7 (20.6) | 0 (0.0) | |
| Q7 | | | | 0.016 ^a |
| OKBT | 12 (34.3) | 15 (42.9) | 8 (22.9) | |
| Placebo | 26 (76.5) | 2 (5.9) | 6 (17.6) | |
| Q8 | | | | <0.001 ^a |
| OKBT | 15 (42.9) | 9 (25.7) | 11 (31.4) | |
| Placebo | 27 (79.4) | 6 (17.6) | 1 (2.9) | |
| Q9 | | | | 0.006 ^a |
| OKBT | 20 (57.1) | 8 (22.9) | 7 (20.0) | |
| Placebo | 28 (82.4) | 6 (17.6) | 0 (0.0) | |
| Q10 | | | | 0.001 ^a |
| OKBT | 14 (40.0) | 13 (37.1) | 8 (22.9) | |
| Placebo | 27 (79.4) | 6 (17.6) | 1 (2.9) | |
| Q11 | | | | <0.001 ^a |
| OKBT | 9 (25.7) | 16 (45.7) | 10 (28.6) | |
| Placebo | 28 (82.4) | 5 (14.7) | 1 (2.9) | |
| Q12 | | | | 0.001 ^a |
| OKBT | 13 (37.1) | 14 (40.0) | 8 (22.9) | |
| Placebo | 28 (82.4) | 3 (8.8) | 3 (8.8) | |
| Q13 | | | | 0.033 ^a |
| OKBT | 14 (40.0) | 15 (42.9) | 6 (17.1) | |
| Placebo | 25 (73.5) | 5 (14.7) | 4 (11.8) | |
| Q14 | | | | 0.001 ^a |
| OKBT | 13 (37.1) | 14 (40.0) | 8 (22.9) | |
| Placebo | 29 (85.3) | 2 (5.9) | 3 (8.8) | |
| Q15 | | | | 0.002 ^a |
| OKBT | 12 (34.3) | 15 (42.9) | 8 (22.9) | |
| Placebo | 23 (67.6) | 10 (29.4) | 1 (2.9) | |

IIEF: International Index of Erectile Function, OKBT: red ginseng extract powder, ^a: Linear by linear association test

Table 3. Results for primary efficacy (erectile function domain) analysis

| Group | Baseline | Last observ. | p-value |
|-----------------------------|----------|--------------|--------------------|
| OKBT (n=35) ^a | 17.2±9.4 | 23.2±7.3 | 0.003 ^b |
| Placebo (n=34) ^a | 17.7±8.2 | 19.6±8.3 | |

IIEF: International Index of Erectile Function, Last observ.: last observation after 8 weeks, OKBT: red ginseng extract powder, ^a: mean±SD, ^b: analysis of covariance (ANCOVA) test

Table 4. Results of the secondary efficacy (IIEF domain except erectile function) analysis

| Domain | Group | Baseline | Last observ. | p-value |
|---------------------------------------|----------------|----------|--------------|---------------------|
| Intercourse satisfaction ^a | OKBT (n=35) | 6.5±3.6 | 9.7±2.9 | 0.009 ^b |
| | Placebo (n=34) | 7.2±3.7 | 8.6±3.2 | |
| Orgasmic function ^a | OKBT (n=35) | 6.1±3.6 | 7.7±2.5 | 0.021 ^b |
| | Placebo (n=34) | 6.7±3.0 | 7.1±3.0 | |
| Sexual desire ^a | OKBT (n=35) | 4.9±1.8 | 6.9±1.6 | <0.001 ^b |
| | Placebo (n=34) | 5.6±1.9 | 5.8±1.8 | |
| Overall satisfaction ^a | OKBT (n=35) | 5.2±2.4 | 6.9±2.3 | 0.024 ^b |
| | Placebo (n=34) | 5.5±1.9 | 6.1±2.1 | |

IIEF: International Index of Erectile Function, Last observ: last observation after 8 weeks, OKBT: red ginseng extract powder, ^a: mean±SD, ^b: analysis of covariance (ANCOVA) test

Table 5. Results for adverse events in overall cases

| Adverse events | OKBT (n=35) | Placebo (n=34) |
|------------------------------------------------|-------------|----------------|
| Respiratory system disorder (%) | | |
| Acute nasopharyngitis | 0 | 3 (8.8) |
| Rhinitis | 1 (2.9) | 0 |
| Skin and appendages disorder | | |
| Eczema | 1 (2.9) | 0 |
| Skin disease | 1 (2.9) | 0 |
| Gastrointestinal system disorder | | |
| Diarrhea | 1 (2.9) | 0 |
| Anal bleeding | 0 | 1 (2.9) |
| Central and peripheral nervous system disorder | | |
| Voice disorders | 1 (2.9) | 0 |
| Visual system disorder | | |
| Ophthalmalgia | 1 (2.9) | 0 |
| Genital system disorder | | |
| Perineal pain | 1 (2.9) | 0 |
| Generalized disorder | | |
| Chest pain | 1 (2.9) | 0 |
| Urologic system disorder | | |
| Renal stone | 0 | 1 (2.9) |
| Total (%) | 8 (23.2%) | 5 (14.5) |

OKBT: red ginseng extract powder

考察

最近、工業化と平均寿命の延長による成人病の増加と勃起不全の露出を嫌がる社会的認識の変化で、性機能障害で病院に来院する患者が徐々に増えている。現在、ほとんどの勃起不全の1次治療剤である経口用PDE-5阻害剤は、陰茎海綿体内平滑筋のPDE-5を阻害しcGMPの分解を防止することにより、平滑筋の弛緩と陰茎血管の拡張が持続するようにする。⁹しかし、これらの経口用勃起不全治療剤の場合、消化不良、頭痛、顔ほてり、鼻炎などの薬の副作用があり、場合によっては、まれに深刻な視覚障害や、心血管系の副作用を起こすこともある。¹⁰⁻¹⁵

これに対し、勃起不全の治療のための民間療法で利用された、きたさまざまな薬剤は、比較的良好な治療効果と少ない副作用を表すという利点により、伝統的に多く使用されている。最近Kamなど¹⁶によりサンシュユ複合抽出粉末がプラセボに比べて血液や血液化学検査で異常を引き起こさない上に、有意に性機能を改善することが報告された。サンシュユ複合抽出粉末の性機能改善効果は、性機能障害が重度の集団ほど改善の程度がより一層明確し、治療せずに解消されるわずかな副作用だけを表し、サンシュユ複合抽出粉末の服用が安全で有意な性機能の改善効果があるとした。

高麗人参は、勃起不全の主な原因である糖尿病、高血圧、高コレステロール症と高齢化などの代謝性疾患に対して、糖を減少させ、血圧を下げ、コレステロール代謝に改善効果があることが明らかになり、循環器の末梢血管の拡張と末梢抵抗を減少させ、末梢血液循環を改善するという報告があり、この結果をもとに、高麗人参が陰茎勃起に及ぼす影響について、多くの研究が進められた。^{17,18} 人参の勃起不全のための治療機序に高麗人参がnitric oxide (NO)の生産を増加させて、血管内皮細胞の異常を改善させ、末梢血管の拡張と末梢抵抗の減少に血液の循環をスムーズにする作用がある。また、高麗人参を蒸気などの方法で蒸して、乾燥させ製造する紅参の場合には、加工していない高麗人参に比べて東洋医学的な観点から体質による副作用が少なく、蒸熟及び乾燥の過程で、特定のginsenoside成分が消滅されたり、新たに発現され、治療効果が増加することが知られている。これらの紅参は、動物の生体外実験の結果NOやカルシウム、カリウム通路に関与して、陰茎海綿体平滑筋の弛緩作用をし、特に紅参のsaponin分画物は、陰茎海綿体平滑筋に対する弛緩作用と内圧を高める作用をし、ペニスの勃起力を向上させる効果があり、その効果は含有組成によって差別性があることが確認された。¹⁹⁻²¹

紅参の陰茎海綿体平滑筋の実験結果をもとに、本研究では実際の臨床適用でのOKBTの効用と安全性をIIEFアンケートを利用して、OKBT群とプラセボ群間の治療効果の差で評価した。勃起機能領域の一次有効性の評価でプラセボ群に比べて有意な治療効果があり、残りの4つのカテゴリの二次有効性評価でも、すべてOKBT群でプラセボ群に比べて統計学的治療効果があり、薬物の安定性の評価で薬物関連特異反応や特別な副作用がなかった。特異な結果は、性的欲求の領域の性欲の頻度と性欲の程度の項目でも、プラセボ群に比べてOKBT群で有意な治療効果を示したものである。食用植物から抽出したphytochemicalを利用する伝統医学では、疾患を体全体で適切な機能が調節されていない状態として定義しており、これらの根本的な原因を治癒する方向に焦点が当てられている。したがって勃起不全も身体全体の障害の一部であるという観点からアプローチしている。実際にTribulus terrestris Lから抽出したProtodioscinの場合、性的欲求の向上に役立つという報告があり、²² 高麗人参の成分が含まれた栄養補助食品が、女性の性的欲求が有意に増加したという報告もある状態である。^{23,24}したがって、これらの結果はOKBT群で性的欲求が増加するという本研究の結果と関連性があると考えられ、これについてはより多くの患者を対象とした追加的な研究で確認が必要である。本研究では、高度勃起不全患者は除外され、IIEF一部項目では、OKBT治療後も半数以上の患者が好転されなかった場合もあり、OKBTが勃起不全治療剤としての限界はある。しかし、OKBTは軽度と中等度の勃起不全患者において、安全で有意な性機能改善効果があることが判断される。

結論

紅参濃縮粉末は軽度と中等度の症状を示す勃起不全患者で、特別な毒性や副作用の無に、プラセボ群に比べて性機能全般にわたって有意な治療効果を示し、特に性的欲求にも改善効果を示した。高度勃起不全の患者を含む、より多くの患者を対象とした研究が必要であり、性的欲求の向上のためのメカニズムを明らかにする努力が必要であるが、経口用勃起不全治療剤の副作用や拒否感を表す患者には、代替薬の一つとして使用可能なものとする。

REFERENCES

1. McKinlay JB. The worldwide prevalence and epidemiology of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2000;12(Suppl 4):S6-11
2. Kim TH, Chung TG, Ahn TY. Relation between lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: epidemiologic study in Jeong-Eup, Korea. *Korean J Androl* 1998;16:87-91
3. Ryu SB, Min KD, Park KS, Park YI, Rhee JA, Kweon SS. Epidemiologic study of the male erectile dysfunction with risk factors in rural area. *Korean J Androl* 2001;19:125-31
4. Chun DC, Choi YD, Choi HK. The clinical characteristics of male patients complaining sexual dysfunction. *Korean J Urol*
5. Zheng BL, He K, Kim CH, Rogers L, Shao Y, Huang ZY, et al. Effect of a lipidic extract from *lepidium meyenii* on sexual behavior in mice and rats. *Urology* 2000;55:598-602
6. Hadidi KA, Aburjai T, Battah AK. A comparative study of *Ferula hermonis* root extracts and sildenafil on copulatory behaviour of male rats. *Fitoterapia* 2003;74:242-6
7. Kim DW, Kim DH, Choi DH, Kim DH, Jung GW. Effects of Ginseng alkaloid on the tension of rabbit corpus cavernosum. *Korean J Androl* 2002;20:16-22
8. Kim SW, Paick SC. Clinical efficacy of Korean Ginseng on vasculogenic impotent patients. *Korean J Androl* 1999;17:23-8
9. Juilfs DM, Soderling S, Burns F, Beavo JA. Cyclic GMP as substrate and regulator of cyclic nucleotide phosphodiesterases (PDEs). *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1999;135:67-104
10. Hayreh SS. Erectile dysfunction drugs and non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: Is there a cause and effect relationship? *J Neuroophthalmol* 2005;25:295-8
11. Danesh-Meyer HV, Levin LA. Erectile dysfunction drugs and risk of anterior ischaemic optic neuropathy: casual or causal association? *Br J Ophthalmol* 2007;91:1551-5
12. Kekilli M, Beyazit Y, Purnak T, Dogan S, Atalar E. Acute myocardial infarction after sildenafil citrate ingestion. *Ann Pharmacother* 2005;39:1362-4
13. Hayat S, Al-Mutairy M, Zubaid M, Suresh C. Acute myocardial infarction following sildenafil intake in a nitrate-free patient without previous history of coronary artery disease. *Med Princ Pract* 2007;16:234-6
14. Lee U, Lee M, Kim SY, Ji YH, Hong JH, Ahn TY. Clinical efficacy and safety of sildenafil in the men with erectile dysfunction in Korea. *Korean J Urol* 2001;42:435-40
15. Yoo C, Park J, Kim W, Hong B, Hong J, Ahn TY. Comparison of the efficacy, safety and patient preference of the phosphodiesterase type 5 inhibitors for the patients with erectile dysfunction. *Korean J Urol* 2007;48:219-25
16. Kam SC, Choi SM, Jeh SU, Lee SH, Hwa JS, Jung KH, et al. Efficacy and safety of a herbal formula that mainly consist of *cornus officinalis* for erectile dysfunction: a double-blind, placebo-controlled study. *Korean J Urol* 2007;48:741-7
17. Hah JS, Kang BS, Kang DH. Effect of *Panax ginseng* alcohol extract on cardiovascular system. *Yonsei Med J* 1978;19:11-8
18. Kim ND, Kang SY, Schini VB. Ginsenosides evoke endotheliumdependent vascular relaxation in rat aorta. *Gen Pharmacol* 1994;25:1071-7
19. Choi YD, Park JA, Choi HK, Nam KY. Effects of composition of saponin fraction from Korean Red Ginseng in the relaxation of rabbit and rat corpus cavernosum. *J Ginseng Res* 1999;23:13-20
20. Choi YD, Xin ZC, Choi HK. Effect of Korean Ginseng on the isolated rabbit corpus cavernosal smooth muscle. *J Ginseng Res* 1996;20:133-9
21. Nam KY, Ko SR, Choi KJ. Relationship of saponin and non-saponin for the quality of Ginseng. *J Ginseng Res* 1998;22:274-83
22. Adimoelja A. Phytochemicals and the breakthrough of traditional herbs in the management of sexual dysfunctions. *Int J Androl* 2000;23(Suppl 2):82-4
23. Ito TY, Polan ML, Whipple B, Trant AS. The enhancement of female sexual function with ArginMax, a nutritional supplement, among women differing in menopausal status. *J Sex Marital Ther* 2006;32:369-78
24. Ito TY, Trant AS, Polan ML. A double-blind placebo-controlled study of ArginMax, a nutritional supplement for enhancement of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2001;27:541-9