下部尿路症状（LUTS）を有し，慢性骨盤痛症候群（CPPS）症状を合併する患者に対する α_1 アドレナリン受容体遮断薬ナフトピジルによる臨床的有効性の検討

―日本語版 NIH-CPSI を用いた投与前後 4 週間の比較―

鈴木　明[1]，大日向　充[2]，藤島　幹彦[3]，平野　繁[4]
工藤　卓次[5]，船木　廣英[6]，赤坂　俊幸[6]
[1]盛岡友愛病院泌尿器科，[2]大日向医院，[3]三愛病院附属矢巾クリニック
[4]平野医院，[5]くどう医院，[6]赤坂病院

EFFECTS OF α_1 ADRENOCEPTOR ANTAGONIST, NAFTOPIDIL, ON NON-BACTERIAL CHRONIC PELVIC PAIN SYNDROME IN PATIENTS WITH LOWER URINARY TRACT SYNDROME

―THE EVALUATION OF ITS EFFICACY USING NIH-CPSI AFTER 4-WEEK TREATMENT―

Akira Suzuki[1], Mitsuru Ohinata[2], Mikihiko Fujishima[3], Shigeru Hirano[4], Takuji Kudou[5], Hiroyoshi Funaki[6] and Toshiyuki Akasaka[6]
[1]*The Department of Urology, Morioka Yuai Hospital*
[2]*Ohinata Clinic*
[3]*Sanai Yahaba Clinic*
[4]*Hirano Clinic*
[5]*Kudou Clinic*
[6]*The Department of Urology, Akasaka Hospital*

We investigated the effect of naftopidil an α_1 adrenoceptor antagonist on non-bacterial chronic pelvic pain syndrome (CPPS) in middle-aged and older male patients with lower urinary tract symptoms (LUTS). Patients who had given informed consent were treated with naftopidil (daily 50 mg), and were evaluated using the Japanese edition of NIH chronic prostatitis symptom index (NIH-CPSI) and the international prostate symptom score (IPSS) at 2 and 4 weeks after the administration. The NIH-CPSI (total score) was significantly improved by naftopidil for 4 weeks (11.5 ± 6.0, $n = 62$, $p < 0.001$) as compared with the baseline (19.8 ± 5.7). Other items of NIH-CPSI of pain, urinary symptoms, and quality of life-impact, and IPSS were also ameliorated by naftopidil as compared with the baseline ($n = 62$, $p < 0.001$ each). One patient had slight dizziness, but no severe adverse events were noted in any patient. It is suggested that naftopidil could be an effective and safe therapeutic option for middle-aged and older male LUTS patients with CPPS.

(Hinyokika Kiyo **56**: 215-219, 2010)

Key words: Chronic pelvic pain syndrome, LUTS, NIH-CPSI, Naftopidil

緒　　言

慢性前立腺炎は症状が多彩で，排尿に伴う症状以外に下腹部から亀頭・陰嚢，恥骨・骨盤内，大腿内側部に疼痛や不快感を訴えることが多い．慢性前立腺炎のうち細菌感染によらないものは，米国国立衛生研究所（National Institutes of Health，以下 NIH と略す）によって提唱された分類に従い category III とされ，慢性非細菌性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群（chronic non-bacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome，以下 CPPS と略）と呼ばれている．本邦における慢性前立腺炎の重症度や治療効果の判定には日本語版慢性前立腺炎症状スコア（NIH Chronic Prostatitis Symptom Index; NIH-CPSI）が用いられる．

近年，Kunishima[1)] らが日本語版 NIH-CPSI（以下，単に NIH-CPSI）を用いたガチフロキサシンによる治療効果の検討を報告している．これまでに α_1 アドレナリン受容体遮断薬（以下，α_1 遮断薬）については海外においてタムスロシンやアルフゾシンの報告がなされているが[2~4)]，国内において α_1 遮断薬の有効性

を多数例で検討した報告は少ない[5]．

今回，われわれは日常診療の中で，下部尿路症状（以下 LUTS と略）の治療目的で来院した中高年男性で CPPS を合併している症例に対してナフトピジルを投与し，その臨床効果について NIH-CPSI を用いた検討を行った．

対象と方法

1．対象と方法

著者らの施設を2004年 9 月～2008年 8 月の期間内に頻尿など LUTS の治療目的で外来受診した中高年男性患者のうち，陰部の疼痛ないし違和感を訴え，非細菌性慢性前立腺炎（慢性骨盤痛症候群：CPPS）を合併すると診断された症例を対象とした．CPPS の診断は，前立腺マッサージ前後の尿検査において 1 視野あたり10個以上の白血球や細菌を認めなかったことからなされた．これら LUTS を有する CPPS 合併症例に対して，文書による研究趣旨の説明を実施した上で，研究参加に対して同意がえられた患者109例を本研究の対象症例とした．なお受診時に直腸診などを行い前立腺癌の否定は行っている．いずれの症例にも明らかな神経因性膀胱，尿路感染症，前立腺癌などの合併症は認められなかった．

2．研究デザイン

ナフトピジル 1 日 1 回 50 mg 投与を 4 週以上継続するものとした．ただし IPSS および NIH-CPSI の各項目のスコア変化から，2 週時点で変化がみられなかった症例については主治医の判断で，その後 75 mg へ増量することを可とした．変化がみられないとされた 5 症例が 75 mg へ増量された．観察期間は原則 4 週間以上とした．他の α_1 遮断薬など，ナフトピジルの効果に影響を与えると考えられた薬剤は併用しなかった．

ナフトピジル投与開始時，投与 2，4 週後にNIH-CPSI質問票，国際前立腺症状スコア（IPSS）質問表を用いて，患者の状態を確認した．各観察時点では NIH-CPSI の項目である pain，urinary symptoms，quality of life impact（QOL-impact）も評価した（以下 pain，urinary symptoms，QOL-impact と略す）．主要評価項目は開始時に対する 4 週後の NIH-CPSI（total score）（以下 total score と略す）の変化とした．

3．データ集計と統計解析

結果は，平均値±標準偏差で示した．Pain については，ナフトピジル投与後の点数が開始時に比べて25％以上低下した症例を有効とした．IPSS については投与開始 4 週後の合計値が 7 点以下（軽症）へ減少したものを有効とした．各項目について，投与開始時に対するナフトピジルの効果の解析には，対応のある t 検定（SPSS II）を用い，有意水準を両側 5 ％とした．また投与 4 週後の QOL の改善に影響を与える因子（IPSS，pain，urinary symptoms など）については QOL-impact を中心に，おのおののスコア変化を元に回帰方程式と Speaman 順位相関係数を求め，危険率 5 ％未満を有意点として相関の有無を解析した．

調査開始時および各観察時の問診において取得した NIH-CPSI，IPSS の調査票に患者の記載不備があった症例，また初診のみ受診し，登録以後に再来なく治療経過の追えなかった症例を解析から除外した．

結　　果

1．患者背景

ナフトピジルを投与した109名の患者のうち，調査票の記載不備が認められた10症例および登録以後に外来受診がなく経過が追えなかった24例を除く75症例を解析対象とした．解析対象となった患者背景を Table 1 に示した．75症例の平均年齢は52.9±13.7歳であった．試験開始時に前立腺体積を測定できた59症例の平均値は 25.6±7.2 cm^3 であった．ナフトピジルの投与量については，観察期間中に主治医の判断で 1 日 75 mg へ増量された 5 症例を除き，70症例が 1 日 1 回 50 mg の投与量で期間中継続された．開始時75症例の total score は20.0±5.6，pain は8.6±3.7，urinary symptoms は3.9±2.5，QOL-impact は7.5±1.6，IPSS は9.9±6.6であった．CPPS の合併例を中心に登録したため，IPSS に関して15例の軽症例（IPSS 合計が 7 点以下）を含んでいた．併用薬が使用された症

Table 1.　Patient characteristics at baseline

項　目	Mean±SD	例　数
平均年齢（歳）	52.9±13.7	75
前立腺体積（cm^3）	25.6± 7.2	59
NIH-CPSI		
Total score	20.0± 5.6	75
Pain score	8.6± 3.7	75
Urinary symptoms	3.9± 2.5	75
QOL-impact	7.5± 1.6	75
IPSS	9.9± 6.6	75

項　目	例　数
合併症	
あ　り	58
な　し	17
既往歴	
あ　り	30
な　し	45
併用薬	
あ　り	7
な　し	68
併用療法	
あ　り	0
な　し	75

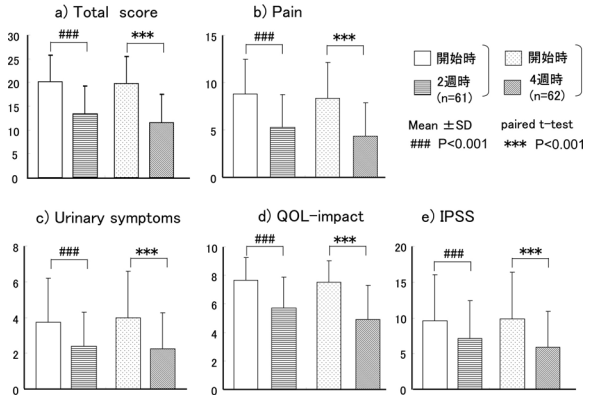

Fig. 1. The effects of naftopidil on NIH-CPSI (total score), each item of NIH-CPSI and IPSS for subjective score 2 weeks and 4 weeks after administration.

例は7例であり，内訳はセルニルトン2例，桂枝茯苓丸2例，その他であった．また，合併症が認められていた症例は17例であり，その内訳は，脂質異常症3例，高尿酸血症3例，その他であった．合併疾患の治療以外の併用療法がなされた症例は認められなかった．なお2週後，調査できた症例は61例であり4週後の症例は62例であった．2および4週後でそれぞれに調査できなかった症例が異なるため一致しなかった．

2．臨床評価

ナフトピジル投与開始4週後の total score は11.5±6.0であり，開始時の19.8±5.7と比較して有意に減少した（n＝62，p＜0.001，Fig. 1）．投与開始時および投与開始4週後の total score の度数分布を Fig. 2 に示した．投与4週後における total score の開始時スコアからの変化については，不変が4人，1～3点改善が7人，4～10点改善が24人，11～15点改善が11人，16～20点改善が10人，21～24点改善が1人，悪化が5人であった（Fig. 3）．Capodice らは，total score による臨床的な改善は，開始時と比較して4点以上の減少と報告している[6]．これに従えば本研究において4週時では62例中46例が4点以上の改善を示し，改善率は74.2%（46/62例）であった（Fig. 3）．ナフトピジル投与開始時および投与4週後の pain，ならびに urinary symptoms の値は，それぞれ8.3±3.8および4.4±3.5，ならびに4.0±2.6および2.2±2.0であり，ナフトピジルによる有意な改善が認められた（n＝62，

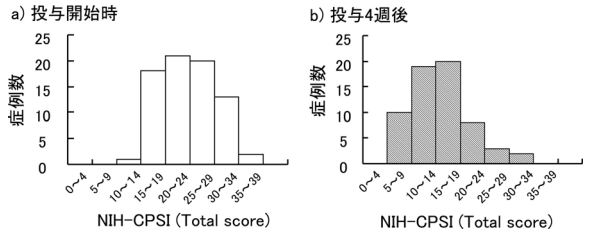

Fig. 2. Frequency distribution of NIH-CPSI (total score) at baseline (a), and 4 weeks after administration of naftopidil (b).

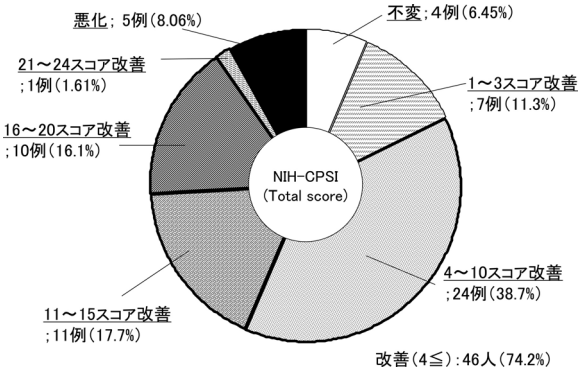

Fig. 3. Change of NIH-CPSI (total score) during 4-week treatment with naftopidil.

p＜0.001，Fig. 1）．また，ナフトピジル投与開始時および投与4週後の QOL-impact，ならびに IPSS の値はそれぞれ7.5±1.5および4.9±2.4，ならびに9.9±6.5および5.9±5.0であり，ナフトピジルによる有意な改善が認められた（n＝62，p＜0.001，Fig. 1）．さらに，pain の点数が投与開始時に比べて25%以上低下した症例，すなわちナフトピジルが有効であった症例は62症例中38例であり，有効率は61.3%（38/62例）であった．投与開始時の IPSS 合計が8点（中等症）以上であった症例の IPSS 合計は，開始時13.8±5.3，4週後8.1±5.3であり，ナフトピジルによる有意な改善が認められた（n＝37，P＜0.001）．そのうちナフトピジルにより IPSS 合計点数が7点以下に減少した（投与開始時における中等症以上の）症例は21例あり，有効率は56.8%（21/37例）であった．

ナフトピジル投与2週後についてみると，total score は13.7±5.9であり，投与開始時の20.1±5.7に対して有意な改善効果が認められた（n＝61，p＜0.001，Fig. 1）．同じく pain，urinary symptom および QOL-impact はそれぞれ5.3±3.5，2.4±1.9および5.7±2.2であり，開始時の8.8±3.7，3.7±2.5および7.6±1.6と比べていずれも有意に減少した（n＝61，p＜0.001，Fig. 1）．またナフトピジル投与開始2週後の IPSS の値は7.1±5.3であり，投与開始時の9.6±6.4（n＝61）と比べて有意に減少した（p＜0.001，Fig. 1）．投与2週後の判定でナフトピジル 50 mg では効果不十分と考えられた5症例には 75 mg/日が分1もしくは分2で投与され，うち2例には total score および IPSS においてスコアの改善が認められた（data not shown）．

ナフトピジルの QOL-impact に対する改善に影響する因子を解析した結果，painとの間に有意な相関が認められた（r＝0.56，p＜0.01）．一方，IPSS ならびに urinary symptoms との間には有意な相関は認められなかった（Table 2）．

3．安全性

ナフトピジル 50 mg/日を投与した2週後において，

Table 2. Analysis of correlation between NIH-CPSI (QOL-impact) improvement and some factors

因　子	r	p
NIH-CPSI (pain)	0.56	<0.01
NIH-CPSI (urinary symptoms)	0.07	ns
IPSS	0.11	ns

1例に「ふらつき」が認められたため投与を中止したが，その程度は軽度であり予後は良好であった．

考　　察

今回われわれは LUTS 治療で受診し CPPS を合併すると診断された患者を対象に α_1 遮断薬の臨床効果を前向きに検討し，total score の改善から，LUTS に合併するCPPSに対してナフトピジルが有効であることを明らかにした．ナフトピジルの効果発現時期については，投与2週後から CPPS の症状を有意に改善しており，治療の早期より有効であることも明らかになった．

Nickel らの最近の報告ではアルフゾシン（10 mg）の12週間投与におけるプラセボとの二重盲検比較試験において total score の4ポイント以上の減少率，さらに総合的な反応率の双方から評価されたが，プラセボとの有意差が認められず，その有効性は否定されている[4]．しかしながら，タムスロシン 0.4 mg/日がプラセボに対して有効であったという報告などから[2,3,5]，CPPS は α_1 遮断薬が奏効する疾患であることが示唆され，本研究におけるナフトピジルの効果もそれらを支持する結果である．なお，Nickel らはタムスロシン投与の45日後に有効性を評価しているのに対し，本研究ではナフトピジル投与2週間後に有効性が認められた．これらの違いは，人種などの患者背景や研究デザインに起因することや，α_1 アドレナリン受容体サブタイプに対する親和性の違いにみられるような薬剤の特徴によるものなのかもしれない．アルフゾシンの臨床効果についてはさらに高い投与量での検討も必要であろう．

現在，α_1 遮断薬は前立腺肥大症に伴う排尿障害に対して複数が使用されている．また最近では男性下部尿路症状診療ガイドラインでも治療の第一選択にも位置づけられている．各薬剤の α_1 受容体サブタイプに対する親和性が異なることが知られており，薬剤によって CPPS に対する臨床効果にも違いがみられる可能性がある．total score および pain に対する各種 α_1 遮断薬の効果の違いについては，今後の検討課題である．本研究では対照群あるいは他剤との比較を行ったわけではなく，また自然経過での改善やプラセボ効果については検討を行っていないので，ナフトピジルの薬効を必ずしも検証できたわけではないが，自然治癒のみでは2週後においてすべての項目が有意に改善するとは考えにくく，本研究の結果はナフトピジルによる効果が寄与していることが示唆できる．α_1 遮断薬が CPPS に有効であることの機序の1つとして前立腺組織内圧の低下が示唆されている[7]．Schneider らは排尿異常によって尿の前立腺導管内逆流が生じて炎症が惹起され，その結果誘導される炎症性，抗炎症性サイトカインや NGF などが関わって CPPS が出現するのではないかと述べている[8,9]．また炎症により前立腺組織内圧が上昇し，それが原因となって CPPS に発展するという Machik らの見解[10]もあり，α_1 遮断薬によって前立腺や尿道の組織内圧が寛解され，サイトカイン産生による炎症反応の亢進が改善され，最終的に CPPS の多彩な症状に有効に作用するのかもしれない．なお，これらの仮説は α_1 遮断薬全般に当てはまるものであるが，本研究でみられたナフトピジルが疼痛ないし違和感の改善に有効であるといった結果は，組織内圧の低下以外にも機序があり得るのかもしれない．さらに CPPS は何らかの炎症を背景として，これに続く知覚過敏がその発症に影響を与えているとも報告されている[13,14]．

Pain に関しては QOL との相関が強く，CPPS の特徴的な症状である[11,12]．本研究においても，pain と QOL-impact 間では有意な相関がえられ，ナフトピジルの疼痛ないし陰部違和感に対する改善効果が QOL の改善に寄与したことが示唆された．QOL-impact と IPSS や urinary symptoms について有意な相関が見られなかったことは，前立腺組織内圧の低下により炎症が改善されるという先の仮説に一部矛盾するが，今後さらに詳細を検討していく必要がある．

α_1遮断薬であるナフトピジルが，pain の疼痛・不快感の項目に改善効果を示したことは興味深いものの，どのような作用機序で total score，特に「痛み」を改善するのかは，明らかではない．Yokoyama らは，ナフトピジルの排尿障害改善作用に求心性C線維が関与している可能性を示唆している[15]が，C線維は痛みの知覚も伝達する神経であり[16,17]，1つの可能性としてこのC線維を介する作用により pain を改善しているのかもしれない．この点については CPPS の痛みの発現機序にC線維が関与しているかも含め，今後さらに詳細な検討がなされることが期待される．

安全性に関しては，観察期間中にふらつきを1例認めたのみであり，ナフトピジルは安全性の高い薬剤であることがいえる．

本研究より LUTS を有し CPPS を合併する症例に対して α_1 遮断薬であるナフトピジルの有効性が示された．今後，他剤との比較研究などにより α_1 遮断薬の CPPS に対する作用の詳細や作用メカニズムなどが

明らかにされることが期待される．

結　　語

α_1 遮断薬ナフトピジルは男性下部尿路症状を有しCPPS を合併した症例に対して，有用な治療薬の 1 つになると考えられた．

文　　献

1）Kunishima Y, Takeyama K, Takahashi S, et al.: Gatifloxacin treatment for chronic prostatitis: a prospective multicenter clinical trial. J Infect Chemother **14**: 137–140, 2008
2）Nickel JC, Narayan P, McKay J, et al.: Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with tamusulosin: a randomized double blind trial. J Urol **171**: 1594–1597, 2004
3）Richard B, Kathleen J, Anthony J, et al.: Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. a randomized, double-blind trial. Intern Med **141**: 581–591, 2004
4）Nickel JC, Krieger JN, McNaughton-Collins M, et al.: Alfuzosin and symptoms of chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. N Engl J Med **18**: 2663–2673, 2008
5）三輪好生，守山洋司，増栄孝子，ほか：前立腺肥大症患者にみられる骨盤部不快感に対するエビプロスタットの有効性の検討．泌尿器外科 **21**：807–814，2008
6）Capodice JL, Jin Z, Bemis DL, et al.: A pilot stuon acupuncture for lower urinary tract symptoms related to chronic prostatitis/chronic pelvic pain. Chin Med **2**: 1, 2007
7）塚本泰司，福多史昌：若年者の下部尿路機能障害の病態と診断，ファーマナビゲーター下部尿路機能障害編．柿崎秀宏，吉田正貴編．pp 68–79，メディカルレビュー社，東京，2008
8）Schneider H, Wilbrandt K, Ludwig M, et al.: Prostate-related pain in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. BJU Int **95**: 238–243, 2005
9）Pontari MA and Ruggieri MR: Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. J Urol **172**: 839–845, 2004
10）Mehik A, Hellstrom P, Nickel JC, et al.: The chronic prostatitis-hronic pelvic pain syndrome can be characterized by prostatic tissue pressure measurements. J Urol **167**: 137–140, 2002
11）Ku JH, Kwak C, Oh SJ, et al.: Influence of pain and urinary symptoms on quality of life in young men with chronic prostatitis-like symptoms. Int J Urol **11**: 489–493, 2004
12）Monden K, Tsugawa M, Ninomiya Y, et al.: A Japanese version of the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI, Okayama version) and the clinical evaluation of cernitin pollen extract for chronic non-bacterial prostatitis. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi **93**: 539–547, 2002
13）渡辺豊彦，門田晃一，公文裕巳：高齢者の排尿障害の病態と対策―慢性前立腺炎による排尿障害―．排尿障害 **14**：307–314，2007
14）Hassan AA, Elgamal SA, Sabaa MA, et al.: Evaluation of intravesical potassium sensitivity test and bladder biopsy in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Int J Urol **14**: 738–742, 2007
15）Yokoyama O, Yusup A, Oyama N, et al.: Improvement of bladder storage function by alpha1-blocker depends on the suppression of C-fiber afferent activity in rats. Neurourol Urodyn **25**: 461–467, 2006
16）Yoshimura M, Yonehara N, Ito T, et al.: Effects of topically applied capsaicin cream on neurogenic inflammation and thermal sensitivity in rats. Jpn J Pharmacol **82**: 116–121, 2000
17）Ito A, Kumamoto E, Takeda M, et al.: Mechanisms for ovariectomy-induced hyperalgesia and its relief by calcitonin: participation of 5-HT1A-like receptor on C-afferent terminals in substantia gelatinosa of the rat spinal cord. J Neurosci **20**: 6302–6308, 2000

(Received on August 12, 2009
Accepted on January 4, 2010)