夜間頻尿症状を有する前立腺肥大症患者に対するナフトピジルの臨床効果の検討

兵庫 UB (unstable bladder) 研究会（主任：川喜田睦司部長）

神戸市立中央市民病院泌尿器科
杉野　善雄，福澤　重樹*，竹内　秀雄**

公立豊岡病院泌尿器科
瀧　　洋二

国立姫路病院泌尿器科
橋村孝幸

西神戸医療センター泌尿器科
添田　朝樹，荒木　勇雄***

CLINICAL EFFECTS OF NAFTOPIDIL ON NOCTURIA ASSOCIATED WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Hyogo UB (unstable bladder) Study Group

Yoshio SUGINO, Shigeki FUKUZAWA and Hideo TAKEUCHI
From the Department of Urology, Kobe City General Hospital

Youji TAKI
From the Department of Urology, Toyooka Public Hospital

Takayuki HASHIMURA
From the Department of Urology, Himeji National Hospital

Tomoki SOEDA and Isao ARAKI
From the Department of Urology, Nishi-kobe Medical Center

We studied the efficacy of naftopidil (50 mg/day) on nocturia associated with benign prostatic hyperplasia in 35 patients (62–80 years old). The patients had BPH>20 ml, nocturia, more than 3 times, international prostate symptom score (IPSS)>7, quality of life score (QOL)<1, and maximum flow rate (Qmax)<15 ml/sec. They received naftopidil for more than 6 weeks. IPSS, QOL, Qmax, micturition volume, and side effects were analyzed. Naftopidil was effective for nocturia associated with benign prostatic hyperplasia, especially when taken at night.

(Acta Urol. Jpn. **49**: 445–449, 2003)

Key words: Benign prostatic hyperplasia, Naftopidil, Alpha-1 blocker, Nocturia, Pollakisuria

緒　　言

現在前立腺肥大症に対する治療は手術，内服治療にかかわらずおもに下部尿路の閉塞を改善する目的で行われるが，実際に患者が苦痛に感じる症状としては，頻尿や切迫性尿失禁といった刺激症状であることもしばしばある．特に夜間頻尿は睡眠の妨げとなり，直接患者の QOL に悪影響を及ぼす因子であり，治療の end point に設定すべき要素であると考えられる[1]．今回われわれは，一晩に3回以上の夜間頻尿症状を有する患者に対し，膀胱刺激症状の改善に有効であるとされる α1 受容体拮抗剤ナフトピジルを投与し，その臨床効果を検討した．

対象と方法

1）対　象

対象は2001年1月から8月の間に兵庫 UB 研究会所属の4病院（Table 1）を受診した前立腺肥大症の

* 現：島田市民病院泌尿器科
** 現：公立豊岡病院泌尿器科
*** 現：山梨医大付属病院泌尿器科

Table 1. Hyogo Unstable Bladder Study Group

参加施設名	各施設担当者一覧
神戸市立中央市民病院	杉野 善雄，岩村 博史，岡 裕也，福澤 重樹，竹内 秀雄
公立豊岡病院	寒野 徹，伊藤 将彰，河瀬 紀夫，瀧 洋二
国立姫路病院	山崎 俊成，岩村 浩志，白波瀬敏明，橋村 孝幸
西神戸医療センター	田上 英樹，浅妻 顕，武縄 淳，荒木 勇雄，添田 朝樹

Table 2. Entry criteria

選択基準および除外基準

「排尿障害臨床試験ガイドライン（平成9年10月）」に準じた．

1）選択基準

(1) 年齢50～80歳
(2) 前立腺肥大症と診断されるもの
(3) I-PSS 8点以上
(4) QOL index 2点以上
(5) 前立腺容積 20 ml 以上
(6) Qmax 15 ml/sec 未満
(7) 夜間頻尿3回以上

2）除外基準

(1) 前立腺切除術が施行された症例
(2) 骨盤内に放射線療法を実施された症例
(3) カテーテル留置症例
(4) 尿閉症例（残尿量＞100 ml）
(5) 尿路感染症例
(6) 老年性痴呆，精神病などの試験に不適切と判断される症例
(7) 前立腺癌，尿道狭窄などの排尿機能に影響ある合併症を有する症例
(8) ホルモン製剤投与症例（1カ月以内）
(9) α1 受容体遮断薬，排尿障害治療薬などの前投薬があり，1週間の wash out 未実施症例

男性56例である．IPSS 8点以上，QOL 2点以上、夜間尿3回以上の人を対象とした．詳しいエントリー基準と，除外基準は，Table 2 に示している．

2）方 法

上記患者に対し，ナフトピジル 50 mg/day を6週間内服させ，治療効果を判定した．投与時間帯は主治医の判断で決定している．投薬開始前と，6週間の内服後に I-PSS，QOL スコア，最大尿流率，およびその際の排尿量を測定した．前投薬があった9例については，投薬前に2週間の wash out 期間をおいた．前立腺容量，残尿量，投与時間帯別にそれぞれわけて，IPSS（各項目別，閉塞スコア，刺激スコア，全体スコア），QOL スコア，最大尿流率，排尿量の推移を層別解析した．全般改善度としては，排尿障害臨床試験ガイドライン[2]の治療判定基準に則って判断した．統計学的解析は，I-PSS，QOL スコア，最大尿流率，排尿量について，U検定により評価した．

結 果

1）評価対象症例

集積症例数56例の内，最終解析対象症例は35例であった．年齢は62～80歳（平均72.4歳），前立腺容積は 20.0～60.0 ml（平均 31.9 ml），残尿量は 0～100 ml（平均 31.7 ml）であった．脱落例は，IPSS 未測定9例，残尿量超過4例，夜間頻尿不足3例，前立腺容積不足3例，最大尿流率超過1例，併用薬違反1例であった．脱落例がやや多いが，治療後の評価に協力がえられない例が目立ったせいである．

2）自，他覚所見の推移

IPSS，QOL については投与前後で有意な改善が見られたが，Qmax，排尿量などの他覚所見について

Table 3. Effects of naftopidil on IPSS, QOL index and urodynamic parameter

	Before		After (6 weeks)		Statistical comparison	
	Mean±S.D.		Mean±S.D.		(n)	p value
IPSS total scores	18.3	6.1	12.4	5.5	(35)	<0.001
Pollakiuria	3.1	1.6	2.1	1.5	(35)	0.004
Urinary urgency	2.5	1.5	1.7	1.6	(35)	0.013
Nocturia	3.8	0.9	2.7	0.9	(35)	<0.001
Stimulative symptom	9.3	2.7	6.5	3.4	(35)	<0.001
Residual sensation	2.2	1.7	1.3	1.3	(35)	0.006
Intermittency	1.9	1.7	1.6	1.6	(35)	0.375
Stream weakness	3.2	1.7	2.2	1.5	(35)	0.003
Micturition straining	1.7	1.8	0.9	1.0	(35)	0.003
Obstructive symptom	8.9	5.3	6.0	3.6	(35)	0.002
QOL index	4.5	0.9	3.5	1.3	(32)	<0.001
Maximum flow rate	8.4	3.6	10.3	5.6	(35)	0.066
Voided urine volume	144.7	76.4	167.0	125.9	(34)	0.348

Values are indicated with mean±S.D.

は，改善傾向は見られたものの，統計学的には有意差を認めなかった（Table 3）.

3）層別解析

解析対象の35例を，残尿量，投与時間帯別にそれぞれ分類し，IPSS（各項目別，閉塞スコア，刺激スコア，全体スコア），QOL スコア，最大尿流率，残尿量，排尿量の推移を層別解析した．結果は，前立腺容積，残尿量では効果の傾向に顕著な違いは認められなかったが，投与時間帯別に分けたところ，IPSS の閉塞スコアでは改善度に違いは見られなかったにもかかわらず，夜間頻尿を含む刺激症状スコアでは朝夕内服した群（16例）に比べて，夕（もしくは就寝前）に内服した群（9例）で有意にスコアの改善が大きかった（Table 4）.

4）全般改善度

排尿障害臨床試験ガイドラインの治療判定基準[2]に基づく判定では，著効2例，有効2例，やや有効14例であり，60.0%（18/30）の症例で何らかの改善を認めている.

5）安全性

Table 4. Differential analysis of subjective and objective score with administration time

	Administration time	Before Mean	Before S.D.	After (6 weeks) Mean	After (6 weeks) S.D.	Statistical comparison (n)	Statistical comparison p value
IPSS total scores	Morning	20.1	5.5	15.3	6.5	(10)	
	Evening	20.6	5.6	11.3	4.1	(9)	
	Both	15.8	6.1	11.3	5.2	(16)	
Pollakiuria	Morning	3.0	1.6	2.2	1.8	(10)	0.144
	Evening	4.0	1.3	2.1	1.1	(9)	0.978
	Both	2.6	1.6	2.1	1.5	(16)	0.055
Urinary urgency	Morning	3.0	1.9	2.5	1.9	(10)	
	Evening	2.6	1.2	1.2	0.8	(9)	
	Both	2.1	1.4	1.4	1.5	(16)	
Nocturia	Morning	3.6	0.7	2.7	1.2	(10)	0.143
	Evening	4.3	0.9	2.8	0.8	(9)	0.711
	Both	3.6	0.9	2.6	0.9	(16)	0.039*
Stimulative symptoms	Morning	9.6	2.8	7.4	4.5	(10)	0.127
	Evening	10.9	2.7	6.1	1.7	(9)	0.936
	Both	8.3	2.3	6.1	3.3	(16)	0.022*
Residual sensation	Morning	2.5	1.6	1.5	1.5	(10)	
	Evening	2.6	1.4	1.2	0.8	(9)	
	Both	1.8	1.8	1.2	1.5	(16)	
Intermittency	Morning	2.2	1.7	2.1	1.7	(10)	
	Evening	2.2	2.0	1.3	1.7	(9)	
	Both	1.6	1.6	1.5	1.6	(16)	
Stream weakness	Morning	2.2	1.7	2.1	1.7	(10)	
	Evening	2.2	2.0	1.3	1.7	(9)	
	Both	1.6	1.6	1.5	1.6	(16)	
Micturition straining	Morning	2.1	2.0	1.3	1.3	(10)	
	Evening	1.3	1.4	0.8	0.8	(9)	
	Both	1.6	2.0	0.6	1.0	(16)	
Obstructive symptoms	Morning	10.5	5.6	7.9	4.0	(10)	
	Evening	9.7	3.9	5.2	3.0	(9)	
	Both	7.6	5.6	5.2	3.3	(16)	
QOL index	Morning	4.9	0.7	4.0	1.5	(10)	
	Evening	4.3	1.1	2.8	1.1	(9)	
	Both	4.5	0.7	3.6	1.1	(13)	
Maximum flow rate	Morning	8.8	3.5	12.5	6.6	(11)	
	Evening	6.5	3.2	8.5	2.8	(8)	
	Both	9.1	3.8	9.7	5.7	(16)	
Voided urine volume	Morning	147	93	194	145	(11)	
	Evening	129	55	146	83	(7)	
	Both	150	75	157	131	(16)	

Values are indicated with mean±S.D.

副作用の発現は56例中3例（5.4%）に見られ，2例のふらつきの症例では，投薬を続けたまま，自然軽快しており，胃部不快感を訴えた1例では内服を中止している．総じて重大な副作用は見られなかった．

考　　察

前立腺肥大症は下部尿路の閉塞をきたすと同時に，ある割合で，膀胱の蓄尿障害や，overactive bladder (OAB) といわれる膀胱刺激症状を併発し，切迫性尿失禁や夜間頻尿といった，直接患者の QOL を下げる病態を引き起こすことが知られているが，その機序ははっきりとは示されていず，治療に難渋することも少なくない．その中で，α1 受容体が，前立腺部尿道の平滑筋のみならず，膀胱平滑筋や脊髄神経根に存在するという報告が見られ，それらに対する α1 ブロッカーの直接的な作用が，OAB のコントロールに一役買っているのではないかと考えられてきている．膀胱平滑筋に関しては，Malloy ら[3]がヒト膀胱排尿筋に分布する α1 受容体を subtype 別に分析し，α1d 受容体が66%，α1a 受容体が34%と α1d 受容体が優勢であり，また，Hampel ら[4]はラットの下部尿路閉塞モデルでは，膀胱排尿筋の α1 受容体が α1d 受容体優位に増量していることを示し，前立腺肥大症に伴う OAB に α1d 受容体が深く関与していると示唆している．ところが，今年になって山口らが膀胱癌患者の膀胱全摘標本で，α1 受容体を分析したところ，β 受容体と比較して受容体の数は格段に少ないことを報告しており[5]，膀胱排尿筋に関連する α1 受容体の作用に対しては見解が別れている．

一方脊髄における α1 受容体の働きに関しては，以前から基礎研究が行われており，芳山ら[6]は，麻酔下のラットの L6-S2 のくも膜下腔に α1 受容体アゴニスト（フェニレフリン）と α1 受容体アンタゴニスト（ドキサゾシン）を注入して検討することで，脊髄の α1 受容体が

(1) 膀胱からの求心性の信号を抑制的にコントロールする。

(2) 膀胱排尿反射の下行路を修飾して興奮させる．

といった2種類の機序を推測し，α1 受容体の膀胱排尿反射に対する複雑な関係を示唆している．その一方で菅谷ら[7]は，同じく麻酔下のラットの L6-S2 のくも膜下腔にナフトピジルと塩酸タムスロシンを注入して比較し，ナフトピジルがより効果的に膀胱排尿反射を抑制すると結論付けている．

ナフトピジルは膀胱排尿筋や脊髄に存在する α1d 受容体を比較的選択的にブロックし，膀胱刺激症状を改善すると期待される．α1a ブロッカーであるタムスロシンと比較して，閉塞症状や他覚所見の改善は同等以上であり，切迫感や夜間頻尿などの刺激症状スコアを中心とした IPSS の改善についてはより優れているとする α1d ブロッカーの使用報告[8]が見られる．今回の検討では特に，夜間頻尿を主訴とする患者において，投与時間帯を夕（もしくは就寝前）の1回にすることで，刺激症状の改善が顕著となり，より QOL が向上する可能性があることが示唆された．ナフトピジルの血中動態は，第Ⅰ相臨床試験[9]で報告されているように，50 mg 単回投与時で Tmax が 0.75±0.71 hr，$T_{1/2}\beta$ が 10.3±4.1 hr であり，特に半減期が短い訳ではないが，血中濃度が十分上昇しているときに刺激症状を緩和する働きを有している可能性も考えられた．投与時間帯による α ブロッカーの効果については Michel らによる塩酸タムスロシンを用いた研究の報告があるが[10]，朝の内服群と夕の内服群で，効果と副作用で，有意な違いはないとされている．この点については今後の更なる検討が望まれる．

結　　語

α1d 受容体は何らかの機序で，前立腺肥大症に伴う OAB に関与すると見られているが，その詳細は明らかではない．特に高齢者で問題となっている夜間頻尿の機序の解明に役立つ可能性が考えられた．今後とも，臨床的に薬剤の効果を検討していきながら，その結果をフィードバックすることで基礎的な裏付けを進めていく必要があると考えられた．

本論文の要旨は第90回日本泌尿器科学会総会で発表した．

文　　献

1) 古田　昭，鈴木正泰，滝沢明利，ほか：高齢者の夜間多尿に対するカルシウム拮抗薬の作用に関する検討．Jpn J Geriat **37**：739-743，2000
2) 排尿障害臨床試験ガイドライン作成委員会：前立腺肥大症：前立腺肥大症の治療効果判定．排尿障害臨床試験ガイドライン　第1版，pp 14-15，医学図書出版，東京，1997
3) Malloy BJ, Price DT, Price RR, et al.: Alpha1-adrenergic receptor subtypes in human detrusor. J Urol **160**: 937, 1998
4) Hampel C, Dolber PC, Savic SL, et al.: Changes in α1 adrenergic receptor (AR) subtype gene expression during bladder outlet obstruction of rats. J Urol **163**: 228, 2000
5) Nomiya M, Shishido K, Yamaguchi O, et al.: A quantitative analysis of mRNA expression of alpha-1 and beta-adrenoceptor subtypes and their functional roles in human normal and obstructed bladders. J Urol **170**(2 pt 1): 649-653, 2003
6) Yoshiyama M, Yamamoto T, de Groat W, et al.: Role of spinal α1-adrenergic mechanisms in the control of lower urinary tract in the rat. Brain Res **882**: 36-44, 2000

7) Sugaya K, Nishijima, S, Ogawa Y, et al.: Effects of intrathecal injection of tamsulosin and naftopidil, alpha-1A and -1D adrenergic receptor antagonists, on bladder activity in rats. Neurosci Lett **328**: 74-76, 2002
8) 林　哲夫，酒井康之，木原和徳，ほか：前立腺肥大症に対するナフトピジルと塩酸タムスロシンの臨床効果の比較検討．泌尿紀要 **48**：7-11，2002
9) Nakashima M, Kanemaru M, Uematsu T, et al.: Phase I clinical study of Naftopidil (KT-611), a new α_1-adrenoceptor blocker, Rinsyou Iyaku **8**: 25-43, 1992
10) Michel MC, Neumann HG, Goepel M, et al.: Does the time of administration (morning or evening) affect the tolerability or efficacy of tamusulosin? BJU Int **87**: 31-34, 2001

(Received on February 12, 2003
Accepted on May 10, 2003)