

## KT-611 (ナフトピジル) によるヒト前立腺組織の 収縮抑制効果と臨床例における検討

福島県立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 白岩康夫教授)

山中 直人, 山口 脩, 亀岡 浩

深谷 保男, 横田 崇, 白岩 康夫

大原総合病院泌尿器科 (部長: 横山 純)

横 山 純

寿泉堂総合病院泌尿器科 (部長: 熊川健二郎)

熊 川 健 二 郎

太田総合病院附属太田熱海病院泌尿器科 (部長: 伊東賢二)

伊 東 賢 二

公立相馬総合病院泌尿器科 (副院長: 熊 佳伸)

熊 佳 伸

公立岩瀬病院泌尿器科 (部長: 小林正人)

小 林 正 人

米沢市立病院泌尿器科 (医長: 高岩正至)

高 岩 正 至

## EFFECT OF KT-611 (NAFTOPIDIL) ON THE CONTRACTION OF HUMAN PROSTATIC TISSUE AND ITS USE IN BENIGN PROSTATIC OBSTRUCTION

Naoto Yamanaka, Osamu Yamaguchi, Hiroshi Kameoka,  
Yasuo Fukaya, Takashi Yokota and Yasuo Shiraiwa

*From the Department of Urology, Fukushima Medical College*

Jun Yokoyama

*From the Department of Urology, Oohara General Hospital*

Kenjirou Kumakawa

*From the Department of Urology, Jusendou Sogo Hospital*

Kenji Ito

*From the Department of Urology, Branch Oota Atami Hospital, Oota General Hospital*

Yoshinobu Kuma

*From the Department of Urology, Souma Public Hospital*

Masato Kobayashi

*From the Department of Urology, Iwase Public Hospital*

Masashi Takaiwa

*From the Department of Urology, Yonezawa City Hospital*

A new  $\alpha_1$ -adrenergic receptor antagonist, KT-611 (naftopidil) antagonized dose dependently the contraction induced by agonists, noradrenaline and phenylephrine in the human prostatic tissue.

KT-611 at a dosage of once or twice a day was evaluated for its effects on 49 patients with benign prostatic hypertrophy. The drug improved subjective and objective symptoms significantly. The residual urine was reduced in volume and percentage significantly. The average and maximum flow rates increased significantly. The optimal dosage was presumed to be in the range of 25 to 75 mg once a day or 25 to 100 mg twice a day. Adverse reactions and abnormal laboratory findings were all slight.

KT-611 was concluded to be useful in the treatment of patients with benign prostatic hypertrophy.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1759-1772, 1991)

**Key words:** KT-611 (naftopidil),  $\alpha_1$ -blocker, Benign prostatic hypertrophy

## 結 言

$\alpha_1$  遮断薬は、主として降圧薬として高血圧症の治療に使用されてきたが、近年前立腺肥大症に伴う頻尿、残尿感、排尿困難、尿線の減弱など排尿障害の治療にも使用されるようになり注目を集めている。

前立腺肥大症に伴う排尿障害の原因は、従来、肥大腺腫に基づく後部尿道部位や膀胱頸部の機械的閉塞によるものと考えられてきたが、近年、前立腺部の神経薬理学的研究から前立腺の実質や皮膜に  $\alpha_1$  受容体が豊富に存在し<sup>1,2)</sup>、交感神経の亢進に伴う平滑筋の筋緊張による尿道閉鎖圧の上昇も一因と考えられるようになってきた。事実、排尿障害を訴える前立腺肥大症患者に  $\alpha_1$  遮断薬を投与し、排尿障害の改善を示す報告が数多くなされておられ<sup>3-7)</sup>、前立腺肥大症に伴う排尿障害の一因として前立腺部の収縮が関与していることを示している。

KT-611 (ナフトピジル) は選択的  $\alpha_1$  遮断作用を示し<sup>8)</sup>、血漿中半減期が従来の  $\alpha_1$  遮断薬に比して長く、1日1回投与でも臨床効果が期待される long acting の  $\alpha_1$  遮断薬である<sup>9)</sup> (Fig. 1)。

今回われわれは KT-611 についてヒト前立腺組織を用いた基礎的検討および主として前立腺肥大症に伴

う排尿障害に対する臨床的研究を実施し、本薬剤の有効性、安全性を検討するとともに、適正な用法(投与回数)の決定と用量の推察を行ったのでその成績を報告する。

## 対象および方法

### I. ヒト前立腺組織に対する検討

前立腺肥大症患者に対して行った TURP 時にえられた前立腺切片を用いた。切片は長さ約 8 mm、幅約 2 mm の大きさに切り取り、両端を6-0絹糸で結紮し、一端を張力トランスジューサーに、他端をオルガンバス内のフックに固定した。オルガンバス(容量 50 ml)を Krebs-Ringer 液(37°C)でみだし、ここへ95% O<sub>2</sub>+5% CO<sub>2</sub>の混合ガスを通気した。実験に際しては標本に 1.0 g の負荷をかけ、その静止張力が安定した後薬物投与を開始した。 $\alpha$ -stimulant (noradrenaline, phenylephrine)の投与量は段階的に増量させてゆき、収縮反応が飽和するまで続けた。

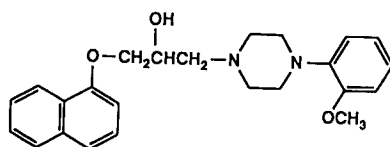
つぎにオルガンバス内にあらかじめ一定量の  $\alpha_1$  遮断薬(塩酸プラゾシン, KT-611)を前投与し、約20分間放置した後同じ条件で  $\alpha$ -stimulant を加え、収縮曲線を描かせることにより  $\alpha_1$  遮断薬による収縮抑制効果を検討した。

### II. 臨床例における検討

#### 1. 対象患者

1988年3月から9月の期間に福島県立医科大学附属病院および関連病院の泌尿器科において主として前立腺肥大症と診断された患者で、投与に先立ち本試験の参加の同意がえられた51名を対象にした。なお、対象の選択にあたり以下の項目に該当する患者は対象から除外した。

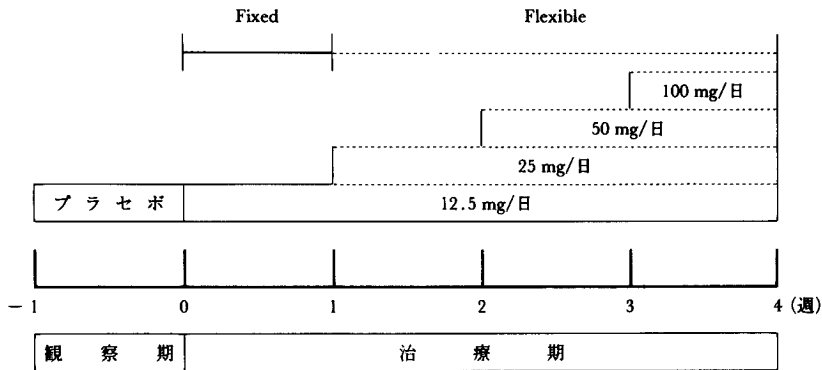
- 1)年齢が80歳を越える症例
- 2)尿閉状態の症例
- 3)カテーテル留置中の症例



(±)-1-[4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl]-2-(1-naphthyl)propan-2-ol

Fig. 1. KT-611 (ナフトピジル)

<1日1回朝食後投薬>



<1日2回朝・夕食後投薬>

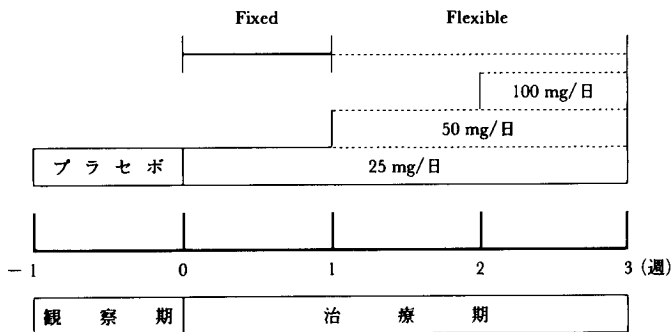


Fig. 2. 試験投薬スケジュール

4)排尿に影響をおよぼすと考えられる合併症を有する症例

5)薬剤アレルギー既往歴を有する症例

6)心疾患, 腎疾患, 肝疾患, 血液疾患, その他重篤な合併症あるいはその既往歴を有する症例

7)低血圧, 老年痴呆, その他試験担当医師が本試験に組み入れることを不適当と判断した症例

2. 投与方法

試験薬は KT-611 (ナフトピジル) を 12.5 mg, 25 mg, 50 mg 含有する錠剤を用い, 原則として Fig. 2 に示すような投薬スケジュールで試験を実施した。試験薬は 1日1回 (朝食後) または 1日2回 (朝食後および夕食後) 投与とした。1日1回投与群における治療期間は4週間, 1日2回投与群における治療期間は3週間とした。どちらの群も1回量 12.5 mg より開始し, 臨床症状 (自覚症状) の改善がみられなければ1週間単位で試験薬の投与量を段階的に増量し, 改善がみられれば同じ投与量を投与し続けるという fixed-

flexible 法に従って投与した。1日量の最高量は 100 mg であった。

なお, KT-611 の投与前に排尿に影響を与えると考えられる薬剤を投与されている場合にはプラセボ錠を1週間投与しその薬剤の wash out を行った。

原則として KT-611 単独投与とし, ホルモン性製剤,  $\alpha$ 遮断薬,  $\beta$ 遮断薬, 交感神経に作用する薬剤, 抗うつ薬などの併用は禁止した。

3. 観察項目

1) 前立腺肥大の程度

KT-611 投与開始前に触診により前立腺肥大の程度を①クルミ大未満, ②クルミ大, ③クルミ大以上ケイラン大未満, ④ケイラン大, ⑤ケイラン大以上の5段階に分類した。

2) 自覚症状

患者自身に記録させた「経過日記」に基づいて試験薬投与開始時, 試験薬投与1週後, 2週後, 3週後および, 4週後に以下の項目について症状の程度を4段階

に分類した（ただし4週後の観察は1日1回投与群のみ）。すなわち、自覚的排尿障害として①排尿開始までの時間、②排尿開始から終了までの時間、③尿線の状態、④排尿時の腹圧、⑤残尿感、⑥昼間および夜間の排尿回数の6項目である。

### 3) 他覚所見

他覚所見として以下の項目について試験薬投与開始時、試験薬投与1週後、2週後、3週後および1日1回投与群のみ4週後に記録した。すなわち尿流量測定およびカテーテル導尿法により①排尿量、②残尿量③残尿率、④排尿時間、⑤最大尿流量率、⑥平均尿流量率を測定した。他に座位血圧の記録も行った。

### 4) 安全性の評価項目

#### ①副作用の有無

発現した副作用は、症状、程度、発現日、処置、試験薬の投与状況、経過および消失までの日数などを調査・記録した。また、試験薬との因果関係について担当医の見解を記録した。

#### ②臨床検査

試験薬投与開始時および終了時に血液学的検査（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、血小板数、白血球分画）、血液生化学的検査（総蛋白、アルブミン、S-GOT、S-GPT、AL-P、LDH、総コレステロール、尿酸、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl）、尿検査（蛋白、糖、ウロビリノーゲン、沈渣）を実施した。

### 4. 有効性および安全性の判定

#### 1) 自覚症状の評価

自覚症状評価項目の総合した改善度を試験薬投与開始時と比較し、試験薬投与1週後、2週後、3週後、4週後（1日1回投与群のみ）に「非常によくなった」、「よくなった」、「ややよくなった」、「変わらない」、「悪くなった」の5段階で評価した。また、試験終了時に最終自覚症状改善度の評価も行った。

#### 2) 全般改善度

自覚症状の改善度および他覚所見の推移を総合して試験薬投与開始時と比較して試験薬投与1週後、2週後、3週後、4週後（1日1回投与群のみ）に「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の6段階で評価した。また、試験終了時に最終全般改善度の評価も行った。

#### 3) 概括安全度

副作用、臨床検査値の異常変動などを考慮して試験終了時に「安全性に問題なし」、「安全性にやや問題があったが、継続治療した」、「安全性に問題があったが、減量、対症療法により継続治療した」、「安全性に

問題があり、投薬を中止した」、「判定不能」の5段階で評価した。

#### 4) 有用性

最終全般改善度、安全性などを総合して評価し「きわめて有用」、「有用」、「やや有用」、「無用」、「禁使用」、「判定不能」の6段階で評価した。

#### 5. 試験の中止・脱落

試験期間の途中で試験を中止・脱落した場合は、その時期、理由およびその後の経過などを記録した。なお来院しなくなった患者については、電話、手紙などでその理由と経過を明らかにした。

#### 6. 解析方法

患者の背景に対しては  $\chi^2$  検定および non-paired t-test で群間差を比較した。各群内の自覚症状の推移は Wilcoxon の rank sum test を、排尿回数の推移および他覚所見の推移は paired t-test を用いた。

## 結 果

### I. 前立腺収縮に対する抑制効果

ヒト前立腺の TUR 切片は、noradrenaline および phenylephrine に対して用量依存性の収縮反応を示した。noradrenaline に対しては  $1 \times 10^{-7}$  M から収縮反応が起こり、投与量を段階的に増量するにつれ収縮反応も増大し  $5 \times 10^{-5}$  M で最大となった。KT-611 ( $5 \times 10^{-7}$  M) 投与下では noradrenaline に対する収縮反応は明らかに抑制され、収縮反応は  $5 \times 10^{-6}$  M より始まった。prazosin ( $1 \times 10^{-7}$  M) の場合にはこの抑制作用はさらに強くなり、noradrenaline の用量が  $5 \times 10^{-5}$  M で初めて収縮反応が観察された (Fig. 3)。なお、phenylephrine 収縮に対しても同様の抑制効果がえられた。

以上の結果を、用量-反応曲線として Fig. 4 および Fig. 5 に示す。すなわち、noradrenaline の用量-反応曲線は KT-611 ( $5 \times 10^{-7}$  M) によって有意の右方移動を起こした。一方、prazosin ( $1 \times 10^{-7}$  M) による右方移動は KT-611 よりもさらに著しかった。phenylephrine の用量-反応曲線についても同様の所見がえられた。

### II. 臨床成績

#### 1. 患者背景

総症例数は、51例でそのうち前立腺肥大症が49例、膀胱頸部硬化症が1例、神経因性膀胱が1例であった。前立腺肥大症のうち1日1回投与例が25例、1日2回投与例が24例であった。このうち1日1回投与例で増量不十分かつ投与期間不足の1例、1日2回投与例で投与1週間後に TURP 施行で脱落した1例、酢

酸クロルマジノン (プロスタール) の投与を試験開始前より受けていて同薬の wash out が十分でなかった 1 例の計 3 例は, 安全性の評価対象としてのみ採用とした。したがって, 残りの 1 日 1 回投与の 24 例および 1 日 2 回投与の 22 例を最終全般改善度・有用性の解析対象例とした (Table 1)。なお, 年齢, 投与方法など実施方法から逸脱した症例があったが, 本試験の評価に影響しないと判断し採用することとした。

解析対象例の治療形態, 年齢, 体重, 前立腺の大きさ, 重症度, 合併症の有無, 特記すべき既往歴の有無, 試験薬投与開始時の他覚所見等の各項目に関する集計結果を Table 2 に示した。本試験では 1 日 1 回投与と 2 回投与の対象選択を無作為に行ったが, 両投与群で 1 日 1 回投与群の方が最大尿流量率がより高い症例が多かった。

2. 自覚症状の改善度

自覚症状の項目別改善度を Fig. 6 および Fig. 7 に示した。「排尿開始までの時間」, 「排尿開始から終了までの時間」, 「尿線の状態」, 「排尿時の腹圧」, 「残尿感」いずれの項目においても 1 日 1 回および 1 日 2 回投与群で有意な改善がみられた。「排尿回数」については昼間・夜間とも 1 日 1 回および 1 日 2 回投与群で有意な減少を示した (Fig. 8)。自覚症状の最終評価を Table 3 に示した。1 日 1 回投与群では 24 例中「非常によくなった」6 例, 「よくなった」14 例, 「ややよくなった」2 例, 「変わらない」2 例で「よくなった」以上で 83.3% (20/24) の改善率であった。一方, 1 日 2 回投与群では 22 例中「非常によくなった」

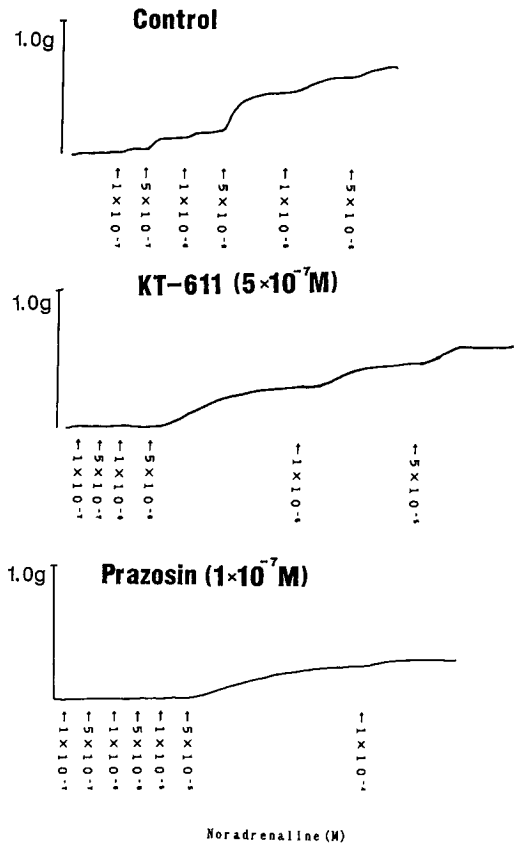


Fig. 3. ヒト前立腺 TUR 切片における noradrenaline の収縮反応に対する KT-611, prazosin の影響

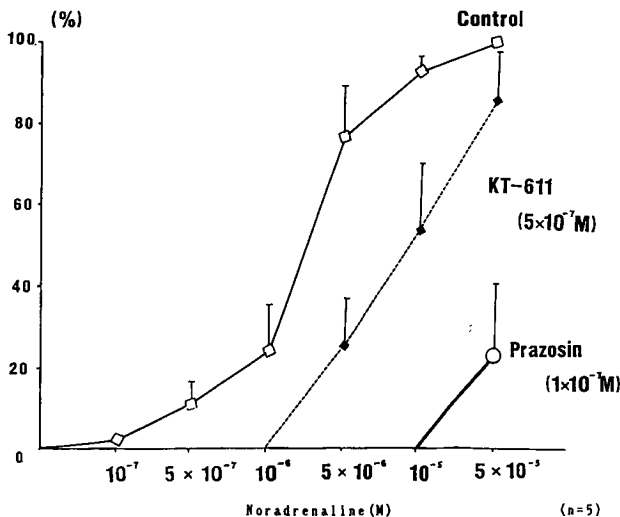


Fig. 4. ヒト前立腺 TUR 切片における noradrenaline の収縮反応曲線に対する KT-611, prazosin の影響

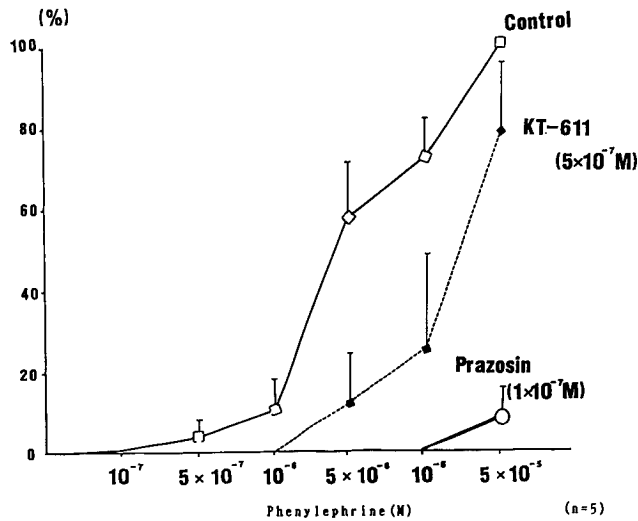
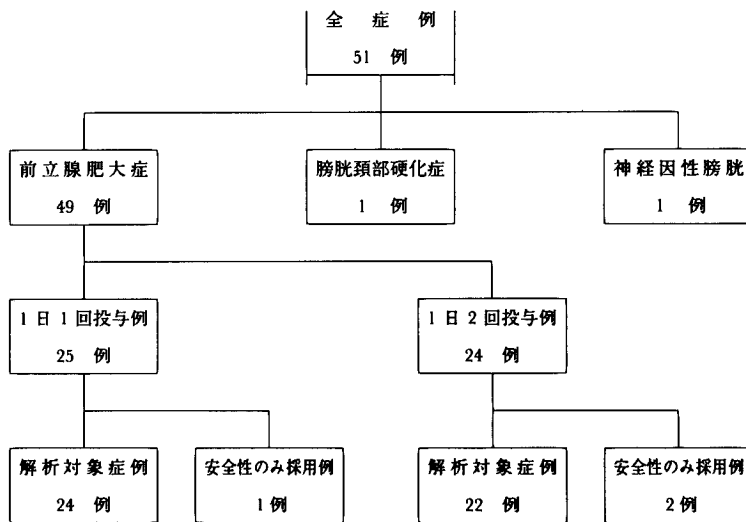


Fig. 5. ヒト前立腺 TUR切片における phenylephrine の収縮反応曲線に対する KT-611, prazosin の影響

Table 1. 症例の内訳



安全性のみ採用例

| 症例 No. | 性別 | 年齢 (歳) | 投与期間 (日) | 最終投与量        | 理由              |
|--------|----|--------|----------|--------------|-----------------|
| 16     | 男  | 70     | 7日間      | 12.5 mg×2回/日 | 脱落 手術 (TURP) 施行 |
| 6      | 男  | 74     | 21日間     | 50 mg×2回/日   | Wash out 不十分    |
| 25     | 男  | 77     | 21日間     | 25 mg×1回/日   | 増量不十分かつ投与期間不足   |

7例, 「よくなった」10例, 「ややよくなった」3例, 「変わらない」2例で「よくなった」以上で77.3% (17/22) の改善率であった。

3. 他覚所見の改善度

KT-611 投与前後の他覚所見の推移を Fig. 9, 10 に示した。

1) 排尿量に対する効果

1日1回投与群では試験薬投与開始時に比べ、投与

Table 2. 患者背景

| 項目          | 1日1回投与例                   | 1日2回投与例     | 計           | χ <sup>2</sup> 検定 |         |
|-------------|---------------------------|-------------|-------------|-------------------|---------|
| 解析対象例数      | 24                        | 22          | 46          |                   |         |
| 治療形態        | 入院                        | 9           | 13          | N.S.              |         |
|             | 外来                        | 20          | 13          |                   |         |
| 年齢<br>(歳)   | 51~59                     | 2           | 8           | N.S.              |         |
|             | ~69                       | 13          | 20          |                   |         |
|             | ~79                       | 7           | 16          |                   |         |
|             | 80~                       | 0           | 2           |                   |         |
|             | 平均年齢±S.D.                 | 66.1± 8.7   | 65.6± 6.5   | 65.9± 7.7         |         |
| 体重<br>(kg)  | 40~49                     | 2           | 2           | N.S.              |         |
|             | ~59                       | 10          | 24          |                   |         |
|             | ~69                       | 7           | 15          |                   |         |
|             | 70~89                     | 2           | 4           |                   |         |
|             | 不明                        | 1           | 1           |                   |         |
|             | 平均体重±S.D.                 | 60.6± 7.4   | 57.6± 7.4   | 59.2± 7.5         |         |
| 前立腺の<br>大きさ | ケイラン大<<br>クルミ大<<br>≤ケイラン大 | 17          | 37          | N.S.              |         |
|             | ≤ケイラン大                    | 4           | 8           |                   |         |
|             | ≤クルミ大                     | 4           | 8           |                   |         |
| 重症度         | 軽症                        | 7           | 16          | N.S.              |         |
|             | 中等症                       | 14          | 28          |                   |         |
|             | 重症                        | 1           | 2           |                   |         |
| 合併症         | 有                         | 5           | 7           | N.S.              |         |
|             | 無                         | 17          | 39          |                   |         |
| 既往歴         | 有                         | 4           | 5           | N.S.              |         |
|             | 無                         | 18          | 41          |                   |         |
| 他覚所見        | 排尿量 (ml)                  | 161.2±150.6 | 140.1± 92.6 | 151.4±126.0       | N.S. *  |
|             | 残尿量 (ml)                  | 60.7± 89.9  | 46.6± 43.7  | 54.3± 72.2        | N.S. *  |
|             | 残尿率 (%)                   | 24.4± 24.9  | 25.1± 20.1  | 24.7± 22.6        | N.S. *  |
|             | 排尿時間 (sec)                | 36.6± 18.5  | 42.6± 23.3  | 39.5± 20.9        | N.S. *  |
|             | 最大尿流量率 (ml/sec)           | 14.8± 8.1   | 10.5± 5.2   | 12.7± 7.2         | P<0.05* |
|             | 平均尿流量率 (ml/sec)           | 4.7± 3.2    | 3.8± 2.5    | 4.3± 2.9          | N.S. *  |

\*: non-paired t-test

終了時で増量をみた (161.2 ml→201.3 ml) ものの有意な変化はみられなかった。これに対し1日2回投与群では 140.1 ml→180.7 ml に有意の増量をみた。

2) 残尿に対する効果

残尿量については、1日1回投与群では試験薬投与開始時 60.7 ml に比し、投与終了時 22.6 ml で減少する傾向をみたが、1日2回投与群では 46.6 ml から 33.3 ml に減少したものの有意の変化は認められなかった。

残尿率については、1日1回投与群では24.4%から13.7%、1日2回投与群でも25.1%から12.0%と試験薬投与開始時に比べ、投与終了時に有意の減少をみた。

3) 排尿時間

1日1回投与群では試験薬投与開始時36.6秒に比

し、投与終了時31.9秒で短縮する傾向をみたが、1日2回投与群では42.6秒から39.0秒へと短縮したものの有意な改善はえられなかった。

4) 最大尿流量率

1日1回投与群、1日2回投与群ともに、試験薬投与開始時に比べ、投与終了時に有意の上昇を示した (14.8 ml/sec→18.9 ml/sec, 10.5 ml/sec→15.2 ml/sec)。

5) 平均尿流量率

1日1回投与群、1日2回投与群ともに、試験薬投与開始時に比べ、投与終了時に有意の上昇を示した (4.7 ml/sec→6.1 ml/sec, 3.8 ml/sec→5.3 ml/sec)。

6) 坐位血圧

1日1回投与群、1日2回投与群ともに、拡張期血

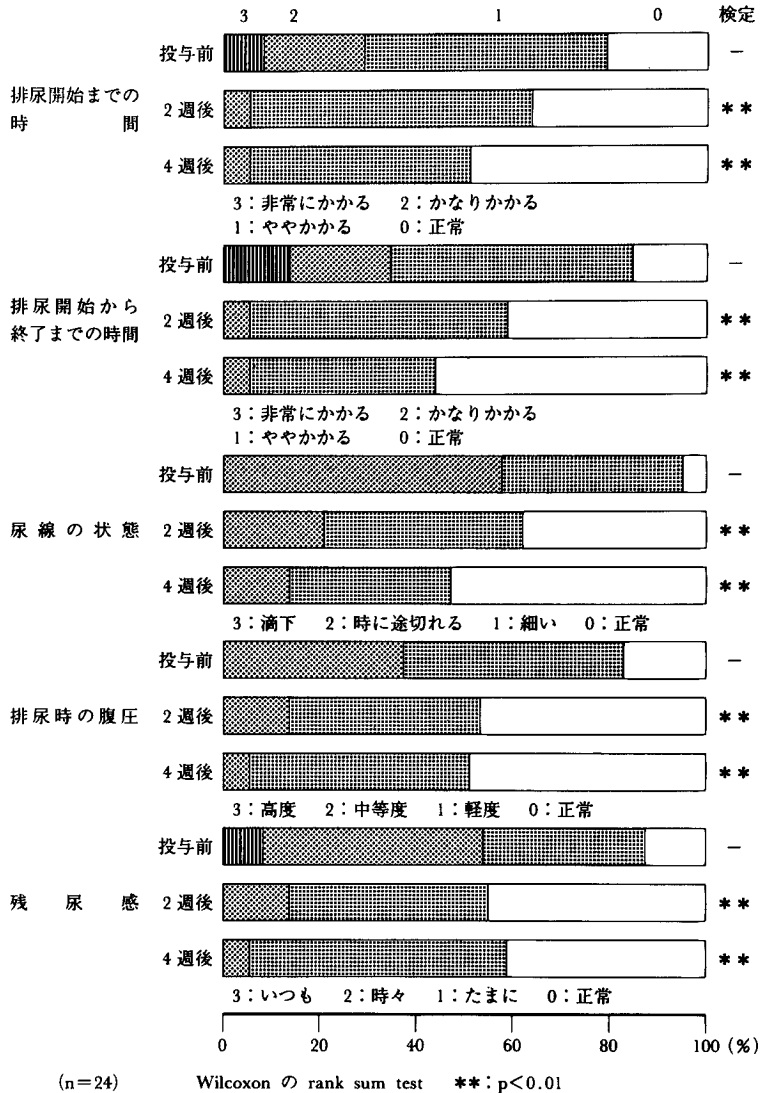


Fig. 6. 自覚症状の推移 (1日1回投与)

圧および収縮期血圧とも試験薬投与開始時に比べ投与終了時で低下したもののいずれも有意の低下ではなかった (136 mmHg/82 mmHg → 132 mmHg/79 mmHg, 138 mmHg/79 mmHg → 130 mmHg/75 mmHg). しかし投与開始時の収縮期血圧が 140 mmHg 以上かつ拡張期血圧が 80 mmHg 以上の症例群では有意な血圧の下降がみられた (160 mmHg/90 mmHg → 140 mmHg/84 mmHg, 157 mmHg/91 mmHg → 132 mmHg/81 mmHg).

4. 全般改善度

自覚症状の改善と他覚所見の改善を総合した全般改善度判定を Table 4. に示した. 中等度改善以上を「有効」とすると, 1日1回投与群では投与量が 25

mg/日での累積有効率は16.7%, 50 mg/日で70.8%, さらに 75 mg/日 までの累積有効率は79.2%であり, 100 mg/日 まで増量を要した症例はなかった. 一方, 1日2回投与群では 25 mg/日 の累積有効率は31.8%で, 50 mg/日 での累積有効率は45.5%, さらに最高投与量の 100 mg/日までの累積有効率は72.7%であった.

膀胱頸部硬化症の1例は, 自覚症状の改善がみられたが, 残尿量など他覚所見の改善が不十分で最終全般改善度は「やや改善」であった.

神経因性膀胱の1例は, 自覚症状, 他覚所見ともほとんど改善がみられず最終全般改善度が「不変」であった.

5. 副作用および臨床検査値の異常



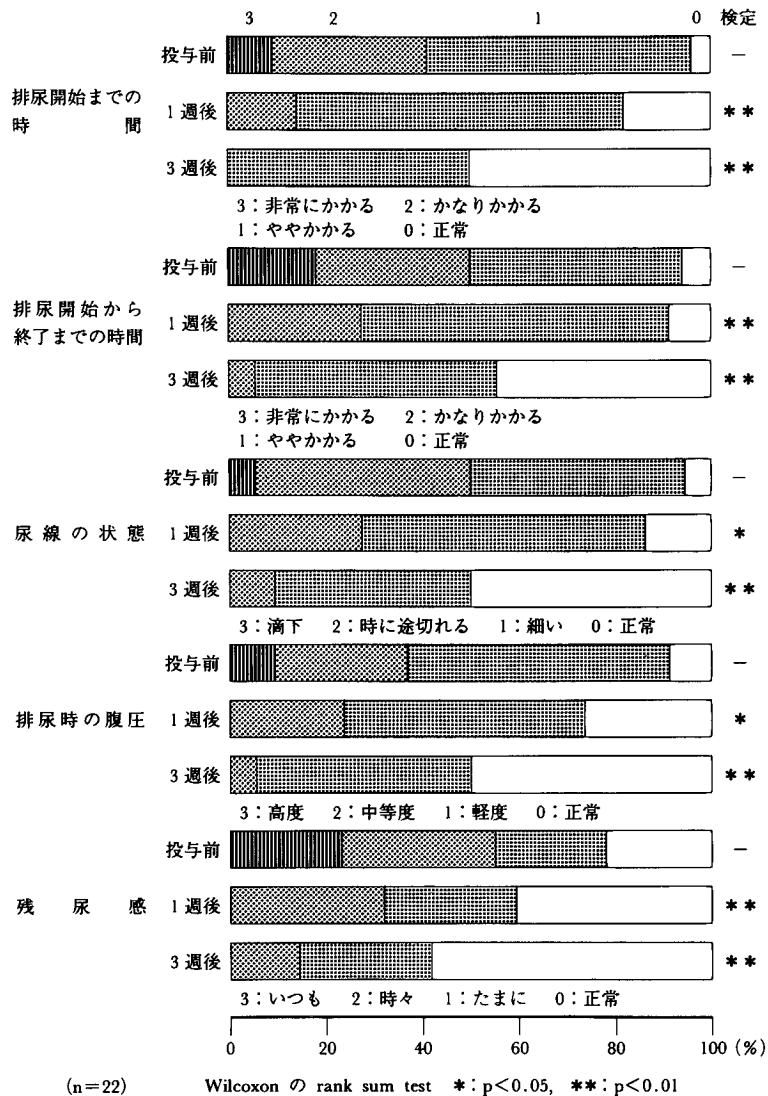


Fig. 7. 自覚症状の推移 (1日2回投与)

総症例51例に対する副作用は1日2回投与群で1例認められた。副作用の内容は「頭痛, 目のはれぼったい感じ」で, 試験薬の投与量を50 mg/日から25 mg/日に減量して3日後, 症状は回復し試験の継続が可能であった。

試験薬投与前後の血液生化学的検査では1例に S-GOT (155→299→93 U/l), S-GPT (267→411→153 U/l) の増悪があったが, 以前より肝機能が悪く薬剤治療中であったものに試験期間中薬剤の投与を中止したための上昇と考えられた。

6. 概括安全度

総症例51例に対する概括安全度は「安全性に問題なし」が1日1回投与群では100% (26/26), 1日2回

投与群では96.0% (24/25) で全体のほとんどを占めた。そのほかは「安全性に問題があったが減量, 対症療法により継続治療」が1日2回投与群での1例のみであった。

7. 有用性

全般改善度, 安全性を総合して判定された有用性を Table. 5 に示した。「有用」以上は1日1回投与群では75.0% (18/24例), 1日2回投与群では72.7% (16/22例) であった。

膀胱頸部硬化症の1例は「やや有用」, 神経因性膀胱の1例は「無用」の判定であった。

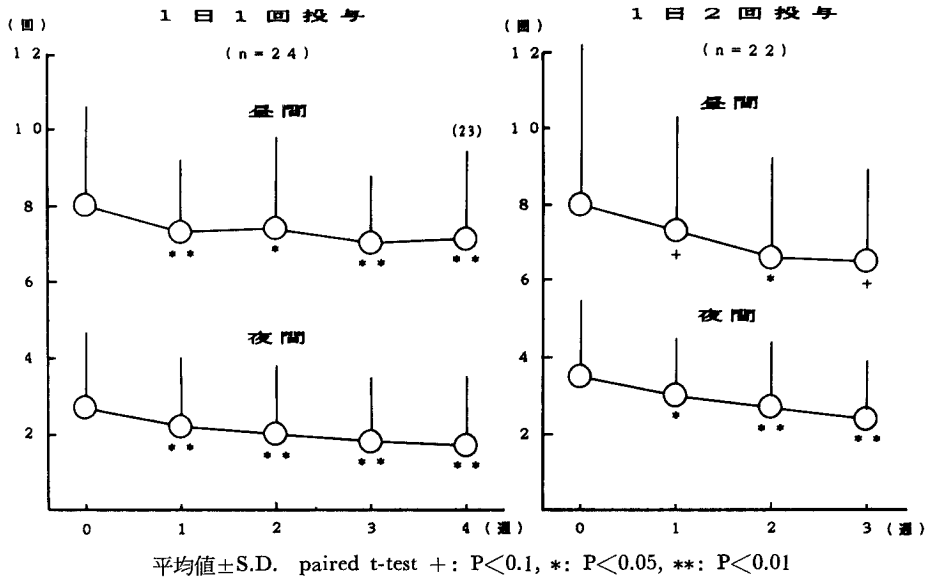


Fig. 8. 排尿回数推移

Table 3. 最終自覚症状改善度

| 群           | 非常に<br>よくなった      | よくなった | ややよくなった          | 変わらない           | 悪くなった | 計  |
|-------------|-------------------|-------|------------------|-----------------|-------|----|
| 1日1回<br>投与例 | 6<br>20/24 (83.3) | 14    | 2<br>2/24 (8.3)  | 2<br>2/24 (8.3) | 0     | 24 |
| 1日2回<br>投与例 | 7<br>17/22 (77.3) | 10    | 3<br>3/22 (13.6) | 2<br>2/22 (9.1) | 0     | 22 |

数字は例数を ( ) は%を示す。

考 察

前立腺には平滑筋が豊富に含まれ、交感神経支配下で α<sub>1</sub> 受容体を介する収縮機構が存在するといわれている。この前立腺収縮が排尿障害の一因となるため α<sub>1</sub> 遮断薬投与による治療が普及してきた。KT-611 はナフトール骨格を有するフェニルピペラジン誘導体の新しい α<sub>1</sub> 遮断薬である。健常人を対象とした第Ⅰ相試験が実施されており、経口投与された場合血漿中薬物半減期が10時間以上と比較的長い<sup>9)</sup>。

今回われわれは新しい α<sub>1</sub> 遮断薬 KT-611 についてヒト前立腺組織を用いた収縮抑制試験を行い、さらに前立腺肥大症患者を対象として臨床試験を実施し、自・他覚所見の変化と安全性ならびに適正な用法と用量を検討した。

ヒト前立腺の TUR 切片は、noradrenaline および phenylephrine に対し、用量依存性の収縮反応を示したが、これらの反応は KT-611 投与によって明らかに抑制された。一方、prazosin についても同様

の作用が認められ、同用量で比較すると KT-611 の約 10~50 倍の抑制効果がえられた。そこで KT-611 の活性が prazosin の 1/10~1/50 とすると、prazosin の臨床用量 1.5 mg/日~3 mg/日から KT-611 の用量は 15 mg/日~150 mg/日に相当し、KT-611 においてはこの範囲の用量で排尿障害の治療効果が期待されるものと推察された。

次に臨床的検討であるが、KT-611 は long acting な作用が期待できるため本試験では 1日1回投与と 1日2回投与の 2群に分けて実施した。

自覚症状の改善は遷延性排尿、再延性排尿、尿線の状態、腹圧排尿、残尿感に対して 1日1回投与群、1日2回投与群とも 3週~4週までに著明な改善がみられ、排尿回数も昼および夜とも両群で有意な減少を示した。最終自覚症状改善度は「非常によくなった」+「よくなった」で 1日1回投与群が 83.3% (20/24)、1日2回投与群が 77.3% (17/22) であった。

一方、他覚所見においても両群でほぼ良好な改善がみられた。すなわち、1日1回投与群では「残尿量」

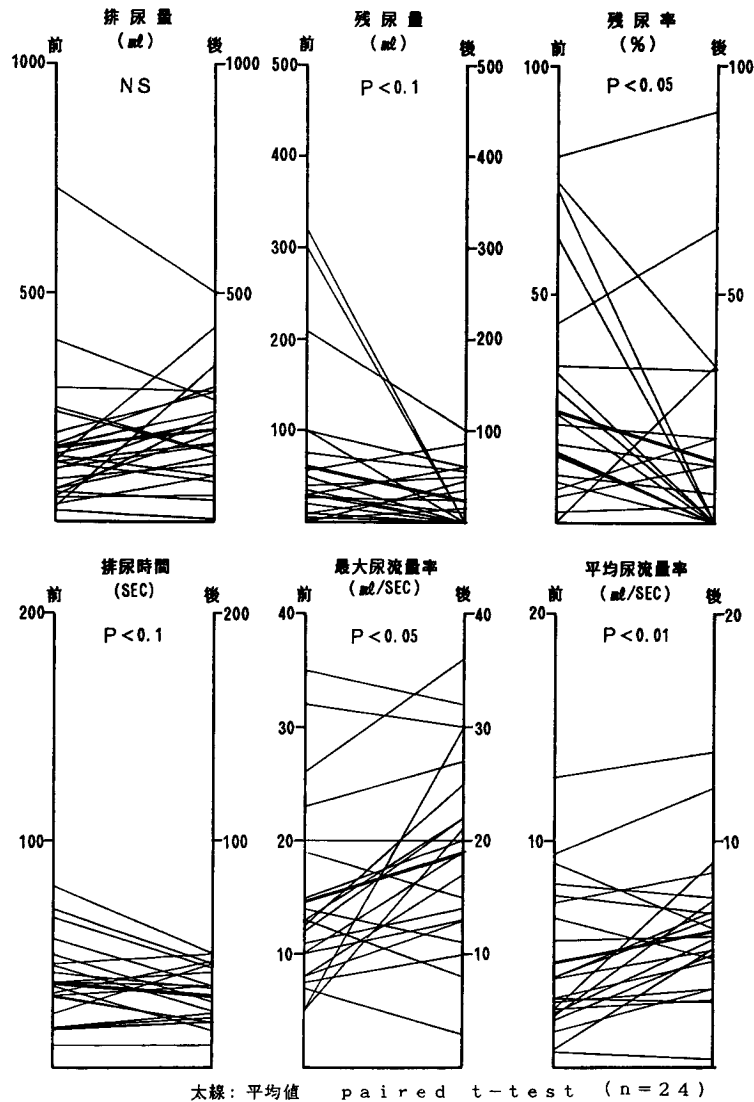


Fig. 9. 他覚所見の推移 (1日1回投与)

「排尿時間」に改善傾向がまた「残尿率」、「最大尿流量率」、「平均尿流量率」に有意の改善が認められ、1日2回投与群でも「排尿量」、「残尿率」、「最大尿流量率」、「平均尿流量率」に有意の改善が認められた。

血圧に対しては、試験期間を通して有意な減少はみられなかったが、高血圧に対しては強い降圧作用を示した。

つぎに自覚症状と他覚所見を総合した全般改善度を最終投与量別に累積で評価すると、1日1回投与群では投与量 25 mg/日~75 mg/日が用量範囲として妥当と推定され、75 mg/日 までの累積全般改善度は 79.2% であった。一方、1日2回投与群では 25 mg/日~100

mg/日が用量範囲として妥当と考えられ、100 mg/日 までの累積全般改善度は 72.7% (16/22) であった。これら 1日1回投与群での 12.5 mg/日~75 mg/日、1日2回投与群での 25 mg/日~100 mg/日 は基礎的検討において示された推定用量 15 mg/日~150 mg/日 とほぼ一致した。

副作用は軽度の頭痛・目のはれぼったい感じの1例のみであった。立ちくらみや過度の血圧低下など降圧作用による副作用がなかったのは投与方法として、低用量より徐々に増量する漸増法を取った影響もあると思われた。臨床検査値は1例に S-GOT, S-GPT の上昇を認めたが、合併症の肝疾患の悪化によると思わ

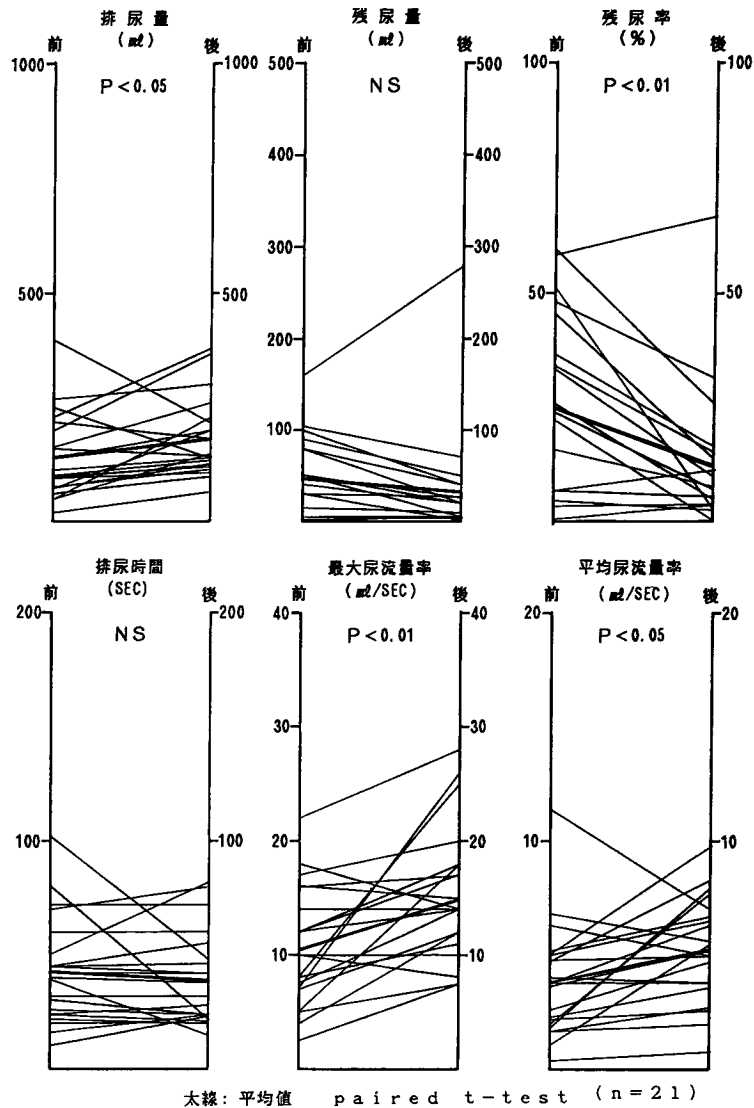


Fig. 10. 他覚所見の推移 (1日2回投与)

れ試験薬とは関連はないと考えられた。

有用度判定では「有用」以上で1日1回投与群で75.0%，1日2回投与群では72.7%で両群とも満足すべき結果がえられた。

以上，KT-611は前立腺肥大症に伴う排尿障害に著明な効果を示し，1日1回投与と1日2回投与を比較すると他覚所見・自覚症状の改善および安全性に大差なく，両投与方法とも有用と考えられた。しかし，コンプライアンスを考慮すると1日1回投与のほうが望ましいと考えられ，KT-611は，long actingな $\alpha_1$ 遮断薬として安全性も高く，前立腺肥大症にともなう排尿障害に有用性が期待できるものと考えられた。ま

たKT-611は正常血圧には影響を示さず，高血圧には降圧効果がみられ使いやすい薬剤と思われた。

## 結 語

1. KT-611はヒト前立腺切片に対するnoradrenalineおよびphenylephrineの収縮反応を抑制した。その強さはprazosinの約1/10～1/50であった。
2. 前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する患者49例にKT-611 1日量12.5mg～100mgを1日1回4週間または1日2回3週間投与して有効性，安全性を検討し，用法の決定と用量を推定した。

1) 「排尿開始から終了までの時間」，「尿線の状態」，

Table 4. 最終投与量別・最終全般改善度

| 最終1日投与量 (mg) | 群      | 著明改善              | 中等度改善 | 軽度改善             | 不変              | 悪化 | 判定不能            | 計  | 累積有効率*       |              |
|--------------|--------|-------------------|-------|------------------|-----------------|----|-----------------|----|--------------|--------------|
|              |        |                   |       |                  |                 |    |                 |    | 判定不能を含む      | 判定不能を除く      |
| 12.5         | 1日1回投与 | 1<br>2/3 (66.7)   | 1     | 1<br>1/3 (33.3)  | 0               | 0  | 0<br>0          | 3  | 2/24 (8.3)   | 2/24 (8.3)   |
|              | 1日1回投与 | 0<br>2/3 (66.7)   | 2     | 1<br>1/3 (33.3)  | 0               | 0  | 0<br>0          | 3  | 4/24 (16.7)  | 4/24 (16.7)  |
| 25           | 1日2回投与 | 3<br>7/8 (87.5)   | 4     | 0                | 0               | 0  | 1<br>1/8 (12.5) | 8  | 7/22 (31.8)  | 7/21 (33.3)  |
|              | 1日1回投与 | 4<br>13/15 (86.7) | 9     | 2<br>2/15 (13.3) | 0               | 0  | 0<br>0          | 15 | 17/24 (70.8) | 17/24 (70.8) |
| 50           | 1日2回投与 | 1<br>3/6 (50.0)   | 2     | 3<br>3/6 (50.0)  | 0               | 0  | 0<br>0          | 6  | 10/22 (45.5) | 10/21 (47.6) |
|              | 1日1回投与 | 1<br>2/3 (66.7)   | 1     | 0                | 1<br>1/3 (33.3) | 0  | 0<br>0          | 3  | 19/24 (79.2) | 19/24 (79.2) |
| 75           | 1日2回投与 | 2<br>6/8 (75.0)   | 4     | 1<br>1/8 (12.5)  | 1               | 0  | 0<br>0          | 8  | 16/22 (72.7) | 16/21 (76.2) |

数字は例数を ( ) は%を示す。

\*累積有効率=(著明改善+中等度改善)/全症例

Table 5. 有用性

| 群      | きわめて有用 | 有用 | やや有用 | 無用 | 禁使用 | 判定不能 | 計  | 有用率*         |              |
|--------|--------|----|------|----|-----|------|----|--------------|--------------|
|        |        |    |      |    |     |      |    | 判定不能を含む      | 判定不能を除く      |
| 1日1回投与 | 5      | 13 | 5    | 1  | 0   | 0    | 24 | 18/24 (75.0) | 18/24 (75.0) |
| 1日2回投与 | 4      | 12 | 4    | 1  | 0   | 1    | 22 | 16/22 (72.7) | 16/21 (76.2) |

数字は例数を ( ) は%を示す。

\*有用率=(きわめて有用+有用)/全症例

「排尿時の腹圧」, 「残尿感」の各自覚症状項目は1日1回投与群および1日2回投与群とも有意な改善がみられた。「排尿回数」についても両群で有意な減少が認められた。最終自覚症状改善度は「よくなった」以上で1日1回投与群83.3%, 1日2回投与群77.3%であった。

2) 残尿量は1日1回投与群では減少傾向がみられたが, 1日2回投与群では有意な減少はみられなかった。しかし残尿率は両群で有意な改善が認められた。

平均尿流量率は1日1回投与群, 1日2回投与群とも有意な増加が認められた。(4.7 ml/sec→6.1 ml/sec, 3.8 ml/sec→5.3 ml/sec) 最大尿流量率も1日1回投与群, 1日2回投与群とも有意な増加がみられた。

(14.8 ml/sec→18.9 ml/sec, 10.5 ml/sec→15.2 ml/sec)

3) 収縮期血圧, 拡張期血圧, 脈拍数とも薬剤投与後有意な変動は観察されなかった。

4) 1日1回投与群, 1日2回投与群とも用量依存的に改善がみられ, 1日1回投与による最終全般改善度は79.2% (19/24), 1日2回投与による最終全般改善度は72.7% (16/22) の改善率で両群とも良好な成績

であった。

5) 副作用は1例に認められたが軽度なものであった。

6) 有用性は「有用」以上で1日1回投与群75.0% (18/24), 1日2回投与群72.7% (16/22) で両群とも高い有用率を示した。

以上の結果より, KT-611 は前立腺肥大症に伴う排尿障害の治療に1日1回投与で十分な効果が期待できる薬剤と考えられた。その用量範囲は25 mg/日~75 mg/日と推定された。

### 文 献

- 1) 北田真一郎・前立腺肥大結節の薬理学的特性とその臨床的意義. 日泌尿会誌 74: 2054-2096, 1983
- 2) 国沢義隆: α<sub>1</sub> 遮断薬のヒト膀胱三角部と前立腺部尿道平滑筋に及ぼす基礎的, 臨床的研究. 日泌尿会誌 77: 600-611, 1986
- 3) Caine MA and Perlberg S: The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. Br J Urol 48: 255-263, 1976
- 4) Hedlund H, Andersson CE and EK A: Effects of prazosin in patients with benign

- prostatic obstruction. *J Urol* **130**: 275-278, 1983
- 5) 熊本悦明, 塚本泰司, 八竹 直, ほか: 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する塩酸プナゾシンの臨床効果. *泌尿紀要* **36**: 1213-1232, 1990
- 6) Yamaguchi O, Shiraiwa Y, Kobayashi M, et al.: Clinical Evaluation of Effects of Prazosin in Patients with Benign Prostatic Obstruction. A Double-Blind, Multi-Institutional, MuHi-Institutional Paraprost Controlled Study. *Urol Int* **45** (suppl 1): 40-46, 1990
- 7) 河邊香月, 土田正義, 島崎 淳, ほか: 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対するウラビジルの治療効果. *泌尿器外科* **3**: 1369-1375, 1990
- 8) 川崎博己, 中村 茂, 高崎浩一朗, ほか: 無麻酔・無拘束実験高血圧動物における新規  $\alpha_1$ -アドレナリン受容体遮断薬, Naftopidil (KT-611) の抗高血圧作用. *日薬理誌* **96**: 129-139, 1990
- 9) 中島光好, 植松俊彦, 金丸光隆: 新規  $\alpha_1$  アドレナリン受容体遮断薬 naftopidil (KT-611) の第 I 相臨床試験. 臨床医薬投稿中.  
(Received on June 19, 1991)  
(Accepted on July 22, 1991)  
(迅速掲載)