

前立腺肥大症に対する塩酸タムスロシン 0.2 mg から 0.3 mg への増量効果の検討

久松 浩, 山下 修史
光晴会病院泌尿器科

CLINICAL EFFECTS OF INCREASE IN THE LOADING DOSE OF TAMSULOSIN (FROM 0.2 mg TO 0.3 mg) ON URINARY DISTURBANCE ASSOCIATED WITH BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA

Hiroshi HISAMATSU and Syuji YAMASHITA
The Department of Urology, Kouseikai Hospital

We determined the clinical efficacy of a loading dose of tamsulosin (0.2-0.3 mg) in patients with benign prostate hyperplasia (BPH). Tamsulosin was administered at a dose of 0.3 mg to 26 patients with BPH and moderate or severe urinary disturbance, as determined on the basis of the international prostate symptom score (I-PSS) and quality of life (QOL) severity. The I-PSS and QOL index were calculated before and at the end of the 12-week administration period. The total I-PSS and QOL index were significantly decreased at 12 weeks compared with the baseline ($p = 0.003$, and $p = 0.011$, respectively). Significant differences were observed in the changes in 3 I-PSS items (stream, $p = 0.042$; nocturia, $p = 0.012$; urgency, $p = 0.003$). On the basis of these findings, we conclude that the administration of 0.3 mg tamsulosin to patients with BPH improves the scores of objective indexes, and may specifically ameliorate urinary storage symptoms.

(Hinyokika Kyo 56 : 297-300, 2010)

Key words : Tamsulosin, Loading dose, Benign prostate hyperplasia

緒 言

前立腺肥大症の薬物療法では、 α_1 遮断薬と抗アンドロゲン剤が用いられている。 α_1 遮断薬は尿道抵抗を低下させる作用をもち、前立腺腺腫を縮小させる効果はないが、その効果が即効性であることから第1選択薬と考えられている。中でも塩酸タムスロシン（以下タムスロシン）はその患者満足度、服薬コンプライアンス、副作用の低さなどで現在本邦では最も処方されている α_1 遮断薬である。その用量は通常1日1回0.2 mg であるが、添付文書上年齢、症状により適宜増減との記載があり、今回タムスロシン投与にもかかわらず中等度以上の国際前立腺スコア（International Prostate Symptom Score, 以下 I-PSS）かつ中等度以上の QOL スコアの症例に1日1回0.3 mg を12週間投与して、その臨床効果を検討した。

対 象 ・ 方 法

(1) 対 象

2009年3月から5月までに、当院において前立腺肥大症に伴う排尿障害で α_1 遮断薬である塩酸タムスロシン0.2 mg で加療中の患者で、I-PSS 中等度以上かつ QOL スコアの重症度分類中等度以上の患者のう

ち、増量を希望された26症例にタムスロシン0.3 mg を12週間投与してその増量効果を検討した。また試験終了時の治療満足度も調査した。

(2) 投与方法

本試験の条件を満たした症例に対しインフォームドコンセントを行い、タムスロシン0.2 mg に0.1 mg を追加して1日朝1回、12週間継続投与した。併用禁止薬剤としては、抗コリン剤、抗男性ホルモン剤、他の α_1 遮断薬、交感神経および副交感神経に作用する薬剤など下部尿路機能に影響を及ぼすものとした。また本研究中は他の合併症治療薬の用法、用量は変更ないことも確認した。

(3) 臨床評価および副作用調査

本試験開始日および投与12週後に I-PSS, QOL スコアについて患者自身に記載してもらった。また試験終了時にタムスロシン増量治療の治療満足度も調査した。統計学的解析は Wilcoxon 符号順位検定を用いて、危険率0.05未満を有意差ありと判定した。また合わせて治療前後の副作用調査も行った。

結 果

(1) 患者背景

当科外来にてタムスロシン継続投与中の患者89例

Table 1. Characteristics of the patients

症例数 n=26	平均±SD 値 (中央値) (最小値-最大値)
年齢	73.6±8.5 (75) (50-85)
前立腺体積 (ml)	40.8±15.0 (38.4) (15.8-72.1)
タムスロシン投与期間 (月)	51.2±27.6 (59) (1-93)
I-PSS 重症度分類	
中等症 (8-19)	20 (76.9%)
重症 (20-35)	6 (23.1%)
QOL 重症度分類	
中等症 (2-4)	24 (92.3%)
重症 (5-6)	2 (7.7%)

中, I-PSS, QOL とともに中等度以上の重症度である62例のうち, 増量希望のあった26例を対象にした. 年齢は平均73.6歳(中央値75歳)であった. 前立腺体積は平均40.8 ml(中央値38.4 ml), 増量までのタムスロシン投与期間は平均51.2カ月(中央値59カ月)であった. I-PSS は, 中等度(8~19)は20例(76.9%), 重症(20~35)は6例(23.1%)であった. QOL は, 中等度(2~4)は24例(92.3%), 重症(5~6)は2例(7.7%)であった(Table 1).

(2) I-PSS, QOL の変化

I-PSS は 16.2 ± 6.1 から 12.6 ± 4.4 へ有意に改善した($p=0.003$). QOL は 3.7 ± 0.6 から 3.3 ± 0.8 へと有意に改善した($p=0.011$). I-PSS の項目別では, すべての項目で改善傾向が認められたが有意差が認められたのは, 尿勢低下($p=0.042$), 夜間頻尿($p=0.003$), 尿意切迫感($p=0.012$)の3項目であった. 症状別に分けてみると, 排尿症状($p=0.037$), 畜尿症状($p=0.003$)と畜尿症状の改善が大きかった(Table 2).

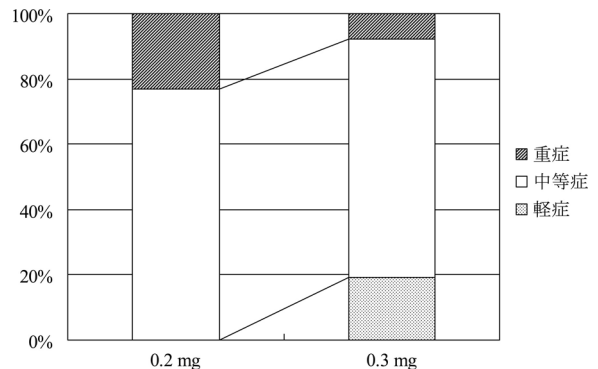
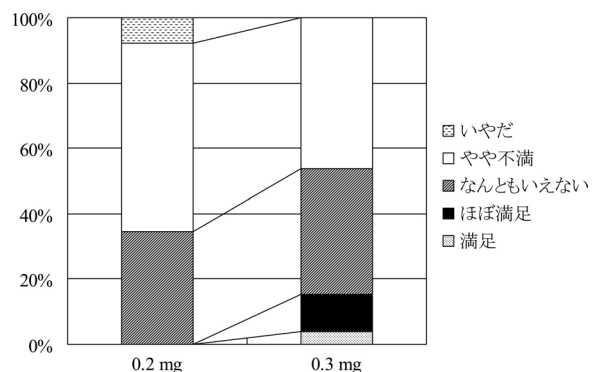
(3) I-PSS, QOL の重症度の推移

Table 2. Effect of increase in loading dose of tamsulosin from 0.2 mg to 0.3 mg on I-PSS and QOL index

	塩酸タムスロシン 0.3 mg (n=26)		Wilcoxon's signed ranks test
	投与前 (0.2 mg)	投与後 (0.3 mg)	
I-PSS total	16.2 ± 6.1 SD	12.6 ± 4.4 SD	$P=0.003$
QOL スコア	3.7 ± 0.6 SD	3.3 ± 0.8 SD	$P=0.011$
排尿症状	6.3 ± 3.8 SD	5.0 ± 3.3 SD	$P=0.037$
畜尿症状	7.7 ± 2.9 SD	5.6 ± 2.5 SD	$P=0.003$
残尿感	2.2 ± 1.9 SD	2.0 ± 1.4 SD	ns
尿勢低下	2.9 ± 1.7 SD	2.3 ± 1.6 SD	$P=0.042$
尿線途絶	1.8 ± 1.8 SD	1.3 ± 1.5 SD	ns
腹圧排尿	1.5 ± 1.7 SD	1.3 ± 1.5 SD	ns
昼間頻尿	3.0 ± 1.6 SD	2.3 ± 1.4 SD	ns
夜間頻尿	2.6 ± 1.1 SD	2.1 ± 1.1 SD	$P=0.003$
尿意切迫感	2.0 ± 1.8 SD	1.2 ± 1.0 SD	$P=0.012$

ns; not significant.

I-PSS の重症度については, 増量にて軽症(I-PSS スコア0~7)が5例(19.2%), 中等度(I-PSS スコア8~19)は, 増量前20例(76.9%)だったが19例(73.1%)へ, 重症(I-PSS スコア20~35)は, 増量前6例(23.1%)が2例(7.7%)と改善した. QOL についても, 増量にて満足(QOL スコア1)が1例, ほぼ満足(QOL スコア2)が3例と改善症例が認められ, なんともいえない(QOL スコア3)は増量前9例が10例, やや不満(QOL スコア4)は, 増量前15例が12例となり, いやだ(QOL スコア5)の2例は増量にて改善した(Fig. 1, 2).

**Fig. 1.** Effect of increase in loading dose of tamsulosin from 0.2 mg to 0.3 mg on I-PSS severity.**Fig. 2.** Effect of increase in loading dose of tamsulosin from 0.2 mg to 0.3 mg on QOL severity.

(4) 有害事象

増量前、射精障害は認められなかったが、増量にて1名に出現した。下痢・軟便は増量前6例あったが、増量後3例は症状が自然軽快し、3例に症状が継続した。立ちくらみ・ふらつきは増量前3例に認められたが、増量後2例は自然軽快し、1例は症状継続、3例に新規に立ちくらみ・ふらつきが出現した。しかしいずれの症状も軽微であり継続投与が可能であった。なお増量前の下痢・軟便の6例と立ちくらみ・ふらつきの3例に関してはタムスロシンとの因果関係は低いと考え、十分なインフォームドコンセントののちに増量を行った。

(5) 治療満足度

試験終了後に、患者に「今回の増量治療に満足していますか?」と調査したところ、18例(69.2%)が治療に満足していると回答した。

考 察

タムスロシンは、日本、韓国などでは通常1日1回0.2 mgを使用しているが、欧米では1日1回0.4 mg投与が一般的である。本邦においても添付文書上は適宜増減となっており増量での使用も可能である。これまでタムスロシンの増量効果を検討した報告はほとんどなかったが、ごく最近小林ら¹⁾がタムスロシン0.2 mgから0.4 mgへの増量効果を報告している。平均24.2カ月タムスロシン0.2 mgを投与し、効果不十分な31例に対して0.4 mgに増量してその効果を検討している。4, 8週後にI-PSS, QOL, 最大尿流率, 平均尿流率, 残尿量を検討したところ、I-PSS, QOLで有意な改善を示しており、特に畜尿症状を改善している。ただ他覚所見の有意な改善は認められない。結果はわれわれ同様であるが、われわれの試験では0.3 mgというやや低い用量でも有意な改善を認めている。また今回の結果は増量によるプラセボ効果があると考え、過去のプラセボ対照比較試験でも増量による自覚症状の改善効果が認められている。タムスロシン開発においては、河邊ら^{2,3)}がプラセボ, 0.1 mg群, 0.2 mg群, 0.4 mg群の4群にてプラセボ対象の無作為二重盲検試験による至適投与量設定試験を行っている。報告によると、自覚症状ではBoyarskyの9項目の改善率(%) (重症度が1段階以上改善した例/有症状例)にて、0.4 mg群が他群より勝るも、他覚所見(最大尿流量, 平均尿流量, 残尿率)では0.2 mg群, 0.4 mg群はほぼ同等であった。副作用発現率は0.1 mg群から0.4 mg群までは大差なく、その発現率も低かったため少なくとも0.4 mgまでは安全性が高いとされている。全般改善度は主治医判断で、著明改善の割合は0.4 mg群が勝るも、中等度改善以上の割合は0.2 mg群, 0.4 mg群は変わらず同等との判

断で、最終的な至適投与量は0.2 mgとされている。

BoyarskyとI-PSSの違いはあるも、われわれの試験同様にタムスロシンの増量にて自覚症状の改善傾向が認められている。また0.4 mgという高用量でも副作用・安全性は問題ないことがわかる。

欧米においては、Abramsら⁴⁾のプラセボ, 0.2 mg群, 0.4 mg群, 0.6 mg群の4群によるプラセボ対照の無作為二重盲検試験がある。結果としては、患者自身の評価・調査者の評価ともに0.4 mg群が最もよいという結果であったが、項目別には夜間頻尿のみが、0.4 mg群, 0.6 mg群ともにプラセボに比べて有意な改善を示していた($p=0.03, 0.02$)。副作用に関しては0.6 mg群がわずかに多いものの忍容性は良好であった。またLepor⁵⁾は、BPH患者756例に対してプラセボ, 0.4 mg群, 0.8 mg群の3群でのプラセボ対照の無作為二重盲検試験を行った。0.8 mg群でAUA症状スコア(畜尿症状・排尿症状・Bother)が有意に改善し、安全性・忍容性も良好であったと報告している。

また最近、 $\alpha 1$ 遮断薬は排尿症状のみならず畜尿症状も改善することが報告されていて、その機序に関しても報告されている。Yokoyamaら⁶⁾は、タムスロシンがc-fiberを介した尿道-脊髓-膀胱反射の抑制をしていると報告している。また松本ら⁷⁾は、タムスロシンの膀胱血流改善作用による畜尿症状の改善の可能性を報告している。本間ら⁸⁾は40歳以上の男性の生活に最も影響を与えた下部尿路症状の疫学調査を行ったところ、夜間頻尿, 昼間頻尿, 尿意切迫感の順となり、畜尿症状が上位に挙げられた。つまり夜間頻尿などの畜尿症状は、最も患者のQOLに関係する因子であり、本試験にてタムスロシンの増量にて主に畜尿症状が改善したのは興味深い。小林ら¹⁾の報告と河邊ら^{2,3)}の報告を合わせて考察すると、タムスロシンは通常投与量より高用量にて排尿症状や他覚所見は改善しないが、畜尿症状に効果を示す可能性が示唆される。

大園ら⁹⁾は、タムスロシンとシロドシンのクロスオーバー比較試験にて、患者満足度を指標として比較したところ71.1%がタムスロシン継続を希望したとしている。BPHがQOL疾患であることを考慮すると、患者満足度は重要な評価項目であるわけだが、われわれの試験においても0.3 mgへの増量治療に満足したのは全体の69.2%と非常に高い割合であった。またタムスロシン増量にて起こった副作用もいずれも軽微で続行可能であった点から、タムスロシンの増量は非常に有用と思われる。

結 語

タムスロシン0.2 mgで効果不十分な症例に対して

0.3 mg へ増量という選択肢は、自覚症状の改善が期待され試みる価値があると思われる。副作用も少なく、QOL に最も関係する因子である畜尿症状の改善が期待できるかも知れない。ただ最近抗コリン剤やデュタステリドなどの併用オプションが増えてきたためタムスロシンでの効果不十分な症例に対して、どのような治療が最も適しているかは、さらなる検討が必要であろう。

本論文の要旨は、第61回日本泌尿器科学会西日本総会において発表した。

文 献

- 1) 小林 実, 森田辰男: 前立腺肥大症に対するタムスロシン 0.2 mg から 0.4 mg への増量効果の検討. 泌尿器外科 **22**: 1411-1417, 2009
- 2) 河邊香月, 上野 精, 滝本至得, ほか: 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する YM617 の至適用量設定試験. 泌尿器外科 **3**: 1247-1259, 1990
- 3) Kawabe K, Ueno A, Takimoto Y, et al.: Use of an α 1-blocker, YM617, in the treatment of benign prostatic hypertrophy. J Urol **144**: 908-912, 1990
- 4) Abrams P, Speakman M, Stott M, et al.: A dose-ranging study of the efficacy and safety of tamsulosin, the first prostate-selective α _{1A}-adrenoceptor antagonist, in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic benign prostatic hyperplasia). Br J Urol **80**: 587-596, 1997
- 5) Lepor H: Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group. Urology **51**: 892-900, 1998
- 6) Yokoyama O, Yusup A, Oyama N, et al.: Improvement in bladder storage function by tamsulosin depends on suppression of C-fiber urethral afferent activity in rats. J Urol **177**: 771-775, 2007
- 7) 松本成史, 植村天受: BPH/OAB に対する α 1 受容体遮断薬の作用機序の検討. 泌尿紀要 **54**: 453-456, 2008
- 8) 本間之夫, 柿崎秀宏, 後藤百万, ほか: 排尿に関する疫学的研究. 日排尿機能会誌 **14**: 266-277, 2003
- 9) 大園誠一郎, 渡辺哲也, 影山慎二: 患者満足度を指標としたタムスロシンとシロドシンのクロスオーバー比較試験. 泌尿器外科 **21**: 1507-1512, 2008

(Received on January 6, 2010)
(Accepted on March 1, 2010)