

過活動膀胱症状を有する前立腺肥大症に対する ナフトピジルの有効性の検討

—朝投与と夕投与の前向き無作為化比較試験—

酒井 英樹¹, 井川 掌¹, 大仁田 亨¹, 古川 正隆²
計屋 知彰², 林 幹男³, 松屋 福蔵³, 志田 洋平³
西村 直樹⁴, 与儀 安男⁴, 鶴崎 俊文⁵, 竹原 浩介⁵
野俣浩一郎⁶, 白石 和孝⁷, 正野 武文⁸, 青木 大勇⁸
金武 洋¹

¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科腎泌尿器病態学, ²佐世保市立総合病院泌尿器科

³国立病院機構長崎医療センター泌尿器科, ⁴健康保険諫早総合病院泌尿器科

⁵長崎県島原病院泌尿器科, ⁶長崎市立市民病院泌尿器科

⁷聖フランシスコ病院泌尿器科, ⁸五島中央病院泌尿器科

EFFICACY OF NAFTOPIDIL IN PATIENTS WITH OVERACTIVE BLADDER ASSOCIATED WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA: PROSPECTIVE RANDOMIZED CONTROLLED STUDY TO COMPARE DIFFERENCES IN EFFICACY BETWEEN MORNING AND EVENING MEDICATION

Hideki SAKAI¹, Tsukasa IGAWA¹, Toru ONITA¹, Masataka FURUKAWA²,
Tomoaki HAKARIYA², Mikio HAYASHI³, Fukuzo MATSUYA³, Yohei SHIDA³,
Naoki NISHIMURA⁴, Yasuo YOGI⁴, Toshifumi TSURUSAKI⁵, Kousuke TAKEHARA⁵,
Koichiro NOMATA⁶, Kazutaka SHIRAISHI⁷, Takefumi SHONO⁸, Daiyu AOKI⁸
and Hiroshi KANETAKE¹

¹The Department of Nephro-Urology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

²The Department of Urology, Sasebo General Hospital

³The Department of Urology, Nagasaki Medical Center

⁴The Department of Urology, Isahaya General Hospital

⁵The Department of Urology, Nagasaki Prefecture Shimabara Hospital

⁶The Department of Urology, Nagasaki Municipal Hospital

⁷The Department of Urology, St Francis Hospital

⁸The Department of Urology, Goto Chuoh Hospital

A total of 100 patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) and overactive bladder (OAB) symptoms (BPH/OAB), enrolled between June 2006 to March 2008, were randomly divided into 2 groups of morning medication (M) and evening medication (E) groups, then 50 mg of naftopidil was given once a day after breakfast or supper for 8 weeks. Data were available for efficacy analysis on 80 patients (M group; 43, E group; 37). Naftopidil significantly improved the overall international prostatic symptom score; from 19.2 ± 7.9 to 11.7 ± 5.8 in the M group and from 19.4 ± 6.4 to 12.3 ± 6.8 in the E group ($p < 0.0001$), QOL score from 4.9 ± 0.8 to 3.2 ± 1.4 in the M group and from 5.0 ± 0.8 to 3.6 ± 1.3 in the E group ($p < 0.0001$), and OAB symptom score from 7.8 ± 2.6 to 5.0 ± 2.5 in the M group ($p < 0.0001$) and from 8.6 ± 2.9 to 5.8 ± 3.3 in the E group ($p < 0.0001$). There was no significant difference in the incidence of adverse effects between the M group (6.1%) and E group (2.2%). These results suggest that naftopidil improves storage symptoms as well as voiding symptoms regardless of timing of administration.

(Hinyokika Kyo 57 : 7-13, 2011)

Key words : Benign prostatic hyperplasia, Overactive bladder, Naftopidil, Timing of administration

緒 言

前立腺肥大症に対する薬物治療の目的は、前立腺肥

大症が致命的な疾患ではないことから、下部尿路症状によって損なわれた quality of life (QOL) を回復させることにある。一般に日常生活に影響を及ぼす下部尿

路症状は排尿症状よりもむしろ蓄尿症状であり、中でも夜間頻尿は最も日常生活を障害する症状である¹⁾。また、「尿意切迫感を有し、通常は頻尿および夜間頻尿を伴い、切迫性尿失禁を伴うこともあれば伴わないこともある状態」は過活動膀胱 (overactive bladder: OAB) と定義され²⁾、前立腺肥大症患者の50~75%がこの OAB 症状を伴っているとされている³⁾。したがって、前立腺肥大症の薬物治療において、OAB 症状の改善は QOL の向上へと繋がる重要な治療目標である。

ナフトピジルは、 α_{1D} アドレナリン受容体 (α_{1D} 受容体) に親和性が高い α_1 アドレナリン受容体遮断薬 (α_1 遮断薬) であり⁴⁾、前立腺肥大症に伴う排尿症状に加え、夜間頻尿などの OAB 症状にも有効である⁵⁻⁷⁾。ナフトピジルの用法は、食後経口投与とされているだけで、朝あるいは夕などの投与時期に規定はない。臨床試験時には朝投与で試験が行われたが、市販後においては患者の症状やライフスタイルによって、主治医の判断により朝投与、夕投与など様々な服用方法が選択されている⁸⁾。前立腺肥大症に伴う下部尿路症状に対するナフトピジルの朝夕の投与時期に関する検討は山田ら⁹⁾が報告しているが、OAB 症状を有する前立腺肥大症患者だけを対象とした報告はない。

今回われわれは、OAB 症状を有する前立腺肥大症患者におけるナフトピジルの症状改善効果について、朝投与と夕投与の前向き無作為化比較試験を実施したので報告する。

対象と方法

1. 対象

2006年6月~2008年3月までに長崎大学泌尿器科および関連施設を受診し、臨床的に前立腺肥大症と診断された患者のうち、下記の選択基準を満たす症例を対象とした。

(1) 過活動膀胱スクリーニング調査で、1日の排尿回数が8回以上かつ夜間排尿回数が2回以上、かつ尿意切迫感のある患者

(2) 国際前立腺症状スコア (I-PSS) が8点以上の患者

(3) QOL スコアが3点以上の患者

なお、以下の除外基準に該当する患者は本研究の対象外とした。

(1) 排尿に影響を及ぼす可能性のある疾患 (前立腺癌、慢性細菌性前立腺炎、活動性の尿路感染症、膀胱頸部硬化症、尿道狭窄、神経因性膀胱、間質性膀胱炎、尿路結石、腹圧性尿失禁など) を有する患者

(2) 前立腺手術 (TURP など) や薬物療法以外の治療 (バルーン拡張術、尿道ステント、温熱療法、骨盤

放射線療法など) を受けた患者

(3) カテーテル留置中および自己導尿中の患者

(4) 重篤な虚血性心疾患、脳血管障害、肝機能障害、低血圧症、起立性低血圧症、重症高血圧症を合併している患者

(5) 過去4週間以内に α_1 遮断薬 (降圧薬含む) による治療を受けた患者

(6) 過去6カ月以内に、ホルモン系の前立腺肥大症治療薬による治療を受けた患者

(7) 過去1週間以内に、ホルモン系の前立腺肥大症治療薬以外の排尿に影響を与えると考えられる薬剤による治療を受けた患者

(8) その他主治医が不相当と判断した患者

また、排尿機能に影響を及ぼすと考えられる以下の薬剤の併用は行わないこととした。

(1) ホルモン系製剤

(2) 非ホルモン系排尿障害治療薬

(3) α 遮断薬

(4) β 遮断薬

(5) $\alpha \cdot \beta$ 遮断薬

(6) 交感神経および副交感神経に作用する薬剤

(7) 抗うつ薬

2. 方法

本研究の条件を満たした患者に対し、文書で研究参加の同意を取得した後、投与時期に関して無作為に割付をした。ナフトピジル朝投与群はナフトピジル 50 mg を1日1回朝食後に投与し、夕投与群はナフトピジル 50 mg を1日1回夕食後に投与した。ナフトピジルの投与期間は8週間とした。

なお、本研究は各研究参加施設における臨床研究審査委員会の承認を経て実施された。

3. 評価項目

投与時期別の有効性、すなわち朝投与群および夕投与群におけるナフトピジル投与8週後の I-PSS、QOL スコアおよび過活動膀胱症状スコア (overactive bladder symptom score: OABSS) における自覚症状改善効果を主要評価項目とした。また、副次的にナフトピジルの OAB 症状に対する効果および切迫性尿失禁の有無別の自覚症状に対する有効性についても解析した。

4. 統計解析

結果は平均±標準偏差で表した。I-PSS、QOL スコアおよび OABSS の投与前後の比較は Wilcoxon signed-rank test、朝および夕投与の群間比較は chi square test、t test または Mann-Whitney U test を用いて解析した。有意水準は両側 5% とした。

結 果

1. 症例の構成

Table 1. Patient characteristics in each group

| | | Total | Morning | Evening | p value |
|-------------------------|-----------------------|------------|------------|------------|-----------------|
| No of patients | | 80 | 43 | 37 | — |
| Age (years) | 50 ≤ < 60 | 5 | 3 | 2 | ns ^a |
| | 60 ≤ < 70 | 20 | 13 | 7 | |
| | 70 ≤ < 80 | 46 | 23 | 23 | |
| | 80 ≤ | 9 | 4 | 5 | |
| Mean ± SD | | 71.7 ± 6.7 | 71.2 ± 6.2 | 72.4 ± 7.2 | ns ^b |
| Concomitant disease (%) | | 56.3 | 51.2 | 62.2 | ns ^a |
| I-PSS | Incomplete emptying | 2.2 ± 2.0 | 2.2 ± 2.1 | 2.1 ± 2.0 | ns ^c |
| | Frequency | 3.2 ± 1.6 | 3.0 ± 1.6 | 3.5 ± 1.6 | ns ^c |
| | Intermittency | 2.4 ± 1.9 | 2.3 ± 1.8 | 2.5 ± 2.0 | ns ^c |
| | Urgency | 2.9 ± 1.6 | 2.9 ± 1.7 | 3.0 ± 1.6 | ns ^c |
| | Weak stream | 3.4 ± 1.8 | 3.3 ± 2.0 | 3.5 ± 1.7 | ns ^c |
| | Straining | 1.7 ± 1.9 | 1.9 ± 2.0 | 1.5 ± 1.8 | ns ^c |
| | Nocturia | 3.5 ± 1.1 | 3.6 ± 1.1 | 3.4 ± 1.1 | ns ^c |
| | Total I-PSS | 19.3 ± 7.2 | 19.2 ± 7.9 | 19.4 ± 6.4 | ns ^c |
| | I-PSS storage symptom | 9.6 ± 3.0 | 9.5 ± 3.1 | 9.8 ± 3.0 | ns ^c |
| | I-PSS voiding symptom | 7.5 ± 4.4 | 7.5 ± 4.7 | 7.4 ± 4.0 | ns ^c |
| QOL score | | 4.9 ± 0.8 | 4.9 ± 0.8 | 5.0 ± 0.8 | ns ^c |
| OABSS | Daytime frequency | 0.9 ± 0.6 | 0.8 ± 0.6 | 1.1 ± 0.6 | ns ^c |
| | Nighttime frequency | 2.7 ± 0.5 | 2.7 ± 0.5 | 2.8 ± 0.5 | ns ^c |
| | Urgency | 3.3 ± 1.3 | 3.3 ± 1.3 | 3.2 ± 1.3 | ns ^c |
| | Urgency incontinence | 1.2 ± 1.7 | 1.0 ± 1.5 | 1.6 ± 1.8 | ns ^c |
| | Total OABSS | 8.2 ± 2.8 | 7.8 ± 2.6 | 8.6 ± 2.9 | ns ^c |

Data are shown as mean ± SD. a) Comparison between morning and evening at pre-administration (pre) by chi square test. b) Comparison between morning and evening at pre by t test. c) Comparison between morning and evening at pre by Mann-Whitney U test.

登録症例は100例であり, 朝投与群53例, 夕投与群47例であった. 初診後來院しなかった5例, 合併症により入院した1例を除き安全性解析症例数は94例(朝投与群49例, 夕投与群45例)であった. さらに, 併用薬違反3例, 選択基準違反2例, 有害事象による中止2例, 評価時期逸脱1例, 途中来院せず1例, 他疾患治療による中止1例, データ不備4例の14例を除いた80例で有効性解析を行った(朝投与群43例, 夕投与群37例).

2. 患者背景

有効性解析対象症例の年齢, 合併症, 投与前の I-PSS, QOL スコアおよび OABSS のいずれも朝投与, 夕投与の両群間に有意差は認められなかった (Table 1).

3. 有効性

(1) 投与時期別の有効性の比較

ナフトピジル投与前および投与8週間後における I-PSS, QOL スコアおよび OABSS のデータを投与時期別に示した (Table 2, 3). 投与前と投与8週間後の比較

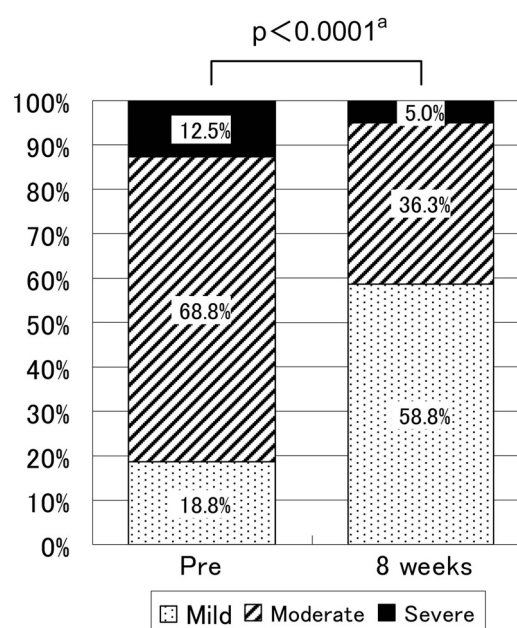


Fig. 1. Efficacy of naftopidil on change of OABSS severity (n = 80). a) Chi square test.

では、朝投与および夕投与の各群において I-PSS の各症状、蓄尿症状サブスコア、排尿症状サブスコア、合計スコアおよび QOL スコアはいずれもナフトピジル投与により有意な改善が認められた。OABSS についても同様に、各症状スコアおよび合計スコアは朝投与群および夕投与群において有意に改善した。朝投与および夕投与による I-PSS, QOL スコアおよび OABSS の差はみられず、いずれも同程度の改善効果が認められた。

(2) OAB 重症度分類によるナフトピジルの有効性

有効性を評価した全80症例を対象として、OAB 重症度分類に基づいたナフトピジルの効果を解析した。ナフトピジル投与前は中等症以上の症例が65例 (81.3%) であったが、投与8週後には33例 (41.3%) と減少し、重症度の有意な改善が認められた ($p < 0.0001$, Fig. 1)。

(3) 切迫性尿失禁の有無別のナフトピジルの有効性
投与前の OABSS の切迫性尿失禁スコアが1点以上の症例を OAB wet, 0点の症例を OAB dry と定義し、切迫性尿失禁の有無別にナフトピジルの効果を検討し

Table 2. Efficacy of naftopidil on I-PSS and QOL score in each administration time

| | Administration | Pre | 8 weeks | Δ (8 weeks-Pre) | p value | | |
|-----------------------|---------------------|-----------|------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|----|
| | | | | | Intra-group ^a | Inter-group ^b | |
| I-PSS | Incomplete emptying | Morning | 2.2 ± 2.1 | 1.3 ± 1.4 | -1.0 ± 1.7 | 0.001 | ns |
| | | Evening | 2.1 ± 2.0 | 1.3 ± 1.6 | -0.8 ± 1.7 | 0.0071 | |
| | | Total | 2.2 ± 2.0 | 1.3 ± 1.5 | -0.9 ± 1.7 | <0.0001 | — |
| | Frequency | Morning | 3.0 ± 1.6 | 2.3 ± 1.5 | -0.7 ± 1.7 | 0.0194 | ns |
| | | Evening | 3.5 ± 1.6 | 2.1 ± 1.5 | -1.4 ± 1.7 | 0.0002 | |
| | | Total | 3.2 ± 1.6 | 2.3 ± 1.5 | -1.0 ± 1.7 | <0.0001 | — |
| | Intermittency | Morning | 2.3 ± 1.8 | 1.3 ± 1.4 | -1.0 ± 1.5 | 0.0002 | ns |
| | | Evening | 2.5 ± 2.0 | 1.6 ± 1.7 | -0.9 ± 2.1 | 0.0293 | |
| | | Total | 2.4 ± 1.9 | 1.4 ± 1.5 | -1.0 ± 1.8 | <0.0001 | — |
| | Urgency | Morning | 2.9 ± 1.7 | 1.2 ± 1.3 | -1.7 ± 1.8 | <0.0001 | ns |
| | | Evening | 3.0 ± 1.6 | 1.5 ± 1.5 | -1.5 ± 1.6 | <0.0001 | |
| | | Total | 2.9 ± 1.6 | 1.3 ± 1.4 | -1.6 ± 1.7 | <0.0001 | — |
| | Weak stream | Morning | 3.3 ± 2.0 | 2.0 ± 1.6 | -1.3 ± 1.6 | <0.0001 | ns |
| | | Evening | 3.5 ± 1.7 | 2.4 ± 1.6 | -1.1 ± 1.7 | 0.0012 | |
| | | Total | 3.4 ± 1.8 | 2.2 ± 1.6 | -1.2 ± 1.6 | <0.0001 | — |
| | Straining | Morning | 1.9 ± 2.0 | 1.3 ± 1.3 | -0.6 ± 1.4 | 0.0087 | ns |
| | | Evening | 1.5 ± 1.8 | 0.9 ± 1.4 | -0.6 ± 1.4 | 0.0133 | |
| | | Total | 1.7 ± 1.9 | 1.1 ± 1.4 | -0.6 ± 1.4 | 0.0003 | — |
| | Nocturia | Morning | 3.6 ± 1.1 | 2.3 ± 1.2 | -1.2 ± 0.9 | <0.0001 | ns |
| | | Evening | 3.4 ± 1.1 | 2.5 ± 1.0 | -0.9 ± 0.9 | <0.0001 | |
| | | Total | 3.5 ± 1.1 | 2.4 ± 1.1 | -1.1 ± 0.9 | <0.0001 | — |
| | Total I-PSS | Morning | 19.2 ± 7.9 | 11.7 ± 5.8 | -7.5 ± 6.8 | <0.0001 | ns |
| | | Evening | 19.4 ± 6.4 | 12.3 ± 6.8 | -7.1 ± 6.2 | <0.0001 | |
| | | Total | 19.3 ± 7.2 | 12.0 ± 6.2 | -7.3 ± 6.5 | <0.0001 | — |
| I-PSS storage symptom | Morning | 9.5 ± 3.1 | 5.9 ± 3.0 | -3.6 ± 3.5 | <0.0001 | ns | |
| | Evening | 9.8 ± 3.0 | 6.1 ± 3.3 | -3.7 ± 3.1 | <0.0001 | | |
| | Total | 9.6 ± 3.0 | 6.0 ± 3.1 | -3.7 ± 3.3 | <0.0001 | — | |
| I-PSS voiding symptom | Morning | 7.5 ± 4.7 | 4.6 ± 3.6 | -2.9 ± 3.6 | <0.0001 | ns | |
| | Evening | 7.4 ± 4.0 | 4.9 ± 3.9 | -2.5 ± 3.8 | 0.0006 | | |
| | Total | 7.5 ± 4.4 | 4.8 ± 3.7 | -2.7 ± 3.7 | <0.0001 | — | |
| QOL score | Morning | 4.9 ± 0.8 | 3.2 ± 1.4 | -1.7 ± 1.6 | <0.0001 | ns | |
| | Evening | 5.0 ± 0.8 | 3.6 ± 1.3 | -1.4 ± 1.3 | <0.0001 | | |
| | Total | 4.9 ± 0.8 | 3.4 ± 1.4 | -1.6 ± 1.5 | <0.0001 | — | |

Data are shown as mean ± SD, Morning: n = 43, Evening: n = 37, Total: n = 80. a) Intra-group: Comparison between pre and 8 weeks by Wilcoxon signed-rank test. b) Inter-group: Comparison of changes between morning and evening after treatment by Mann-Whitney U test.

Table 3. Efficacy of naftopidil on OABSS in each administration time

| | | Admini- stration | Pre | 8 weeks | Δ (8 weeks-Pre) | p value | |
|-------|----------------------|---------------------|-----------|-----------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | | | | | Intra-group ^a | Inter-group ^b |
| OABSS | Daytime frequency | Morning | 0.8 ± 0.6 | 0.6 ± 0.5 | -0.2 ± 0.6 | 0.0455 | ns |
| | | Evening | 1.1 ± 0.6 | 0.6 ± 0.5 | -0.4 ± 0.7 | 0.0018 | |
| | | Total | 0.9 ± 0.6 | 0.6 ± 0.5 | -0.3 ± 0.6 | 0.0002 | — |
| | Nighttime frequency | Morning | 2.7 ± 0.5 | 2.1 ± 0.9 | -0.6 ± 0.8 | 0.0001 | ns |
| | | Evening | 2.8 ± 0.5 | 2.2 ± 0.7 | -0.5 ± 0.7 | 0.0003 | |
| | | Total | 2.7 ± 0.5 | 2.2 ± 0.8 | -0.6 ± 0.7 | <0.0001 | — |
| | Urgency | Morning | 3.3 ± 1.3 | 1.7 ± 1.5 | -1.6 ± 1.3 | <0.0001 | ns |
| | | Evening | 3.2 ± 1.3 | 2.1 ± 1.7 | -1.1 ± 2.0 | 0.0019 | |
| | | Total | 3.3 ± 1.3 | 1.9 ± 1.6 | -1.4 ± 1.6 | <0.0001 | — |
| | Urgency incontinence | Morning | 1.0 ± 1.5 | 0.5 ± 0.9 | -0.5 ± 1.2 | 0.0122 | ns |
| | | Evening | 1.6 ± 1.8 | 0.8 ± 1.4 | -0.8 ± 1.4 | 0.0015 | |
| | | Total | 1.2 ± 1.7 | 0.6 ± 1.1 | -0.6 ± 1.3 | <0.0001 | — |
| | Total OABSS | Morning | 7.8 ± 2.6 | 5.0 ± 2.5 | -2.8 ± 2.3 | <0.0001 | ns |
| | | Evening | 8.6 ± 2.9 | 5.8 ± 3.3 | -2.9 ± 3.2 | <0.0001 | |
| | | Total | 8.2 ± 2.8 | 5.3 ± 2.9 | -2.8 ± 2.7 | <0.0001 | — |

Data are shown as mean ± SD, Morning: n = 43, Evening: n = 37, Total: n = 80. a) Intra-group: Comparison between pre and 8 weeks by Wilcoxon signed-rank test. b) Inter-group: Comparison of changes between morning and evening after treatment by Mann-Whitney U test.

Table 4. Efficacy of naftopidil on I-PSS, QOL score and OABSS with OAB wet or OAB dry

| | | OAB wet (n = 38) | | | OAB dry (n = 42) | | |
|-----------|--------------------------------|------------------|------------|----------------------|------------------|------------|----------------------|
| | | Pre | 8 weeks | p value ^a | Pre | 8 weeks | p value ^a |
| I-PSS | I-PSS storage symptom | 10.6 ± 2.6 | 6.8 ± 3.6 | <0.0001 | 8.7 ± 3.1 | 5.3 ± 2.5 | <0.0001 |
| | I-PSS voiding symptom | 6.5 ± 4.6 | 4.4 ± 3.9 | 0.0010 | 8.4 ± 4.0 | 5.0 ± 3.5 | <0.0001 |
| | I-PSS post micturition symptom | 1.9 ± 2.0 | 1.1 ± 1.4 | 0.0021 | 2.4 ± 2.0 | 1.5 ± 1.6 | 0.0030 |
| | Total I-PSS | 19.1 ± 7.6 | 12.2 ± 6.9 | <0.0001 | 19.5 ± 6.9 | 11.8 ± 5.7 | <0.0001 |
| QOL score | | 5.1 ± 0.9 | 3.6 ± 1.5 | <0.0001 | 4.8 ± 0.7 | 3.2 ± 1.2 | <0.0001 |
| OABSS | Daytime frequency | 0.9 ± 0.6 | 0.6 ± 0.5 | 0.0073 | 0.9 ± 0.6 | 0.7 ± 0.5 | 0.0116 |
| | Nighttime frequency | 2.9 ± 0.3 | 2.2 ± 0.8 | <0.0001 | 2.6 ± 0.6 | 2.2 ± 0.8 | 0.0005 |
| | Urgency | 3.8 ± 1.3 | 2.6 ± 1.7 | 0.0008 | 2.8 ± 1.1 | 1.3 ± 1.3 | <0.0001 |
| | Urgency incontinence | 2.6 ± 1.5 | 1.2 ± 1.4 | <0.0001 | 0 ± 0 | 0 ± 0.2 | |
| | Total OABSS | 10.2 ± 2.4 | 6.7 ± 3.2 | <0.0001 | 6.3 ± 1.4 | 4.1 ± 1.8 | <0.0001 |

Data are shown as mean ± SD. a) Comparison between pre and 8 weeks by Wilcoxon signed-rank test.

た。その結果、ナフトピジルは OAB wet 症例においても I-PSS, QOL スコア, OABSS および切迫性尿失禁を含む OAB 各症状を有意に改善した (Table 4)。

4. 安全性

副作用は朝投与群49例中3例 (めまいと立ちくらみ1例, ふらつき1例, 立ちくらみ1例), 夕投与群45例中1例 (動悸1例) にみられ, 両群間に有意な副作用発現率の差は認められなかった ($p=0.35$)。いずれの症状も軽微であり, 中止あるいは減量にて症状は回復した。

考 察

これまで OAB 症状を伴う前立腺肥大症患者を対象として, ナフトピジルの投与時期 (朝投与対夕投与) による効果の違いを前向きに検討した報告はない。今回, ナフトピジルの用法による効果の違いを前向きに検討した結果, 朝投与群および夕投与群いずれにおいてもナフトピジルは I-PSS, QOL スコアおよび OABSS を有意に改善させ, 投与時期による効果の違いは認められなかった。副作用発現頻度においても, 両群間で有意な差は認められず, ナフトピジルは投与時期に関わらず OAB 症状を伴う前立腺肥大症治療薬

として有用であることが示された。

山田らは下部尿路症状を有する前立腺肥大症患者46例を対象として、ナフトピジルの投与時期別の効果を検討し、全般的には朝投与の効果が優れているが、夜間頻尿については夕投与群のみで有意な改善がみられたと報告している⁹⁾。また杉野らは、一晩に3回以上の夜間頻尿症状を有する前立腺肥大症患者35例を対象として、ナフトピジルの投与時期別に解析を行い、夜間頻尿および残尿感を含めた I-PSS 蓄尿症状スコアでは朝投与した群に比べて、夕(もしくは就寝前)に投与した群で有意に症状の改善が大きかったと報告している⁸⁾。今回のわれわれの検討では、夜間頻尿をはじめとする OAB 症状に対して、朝投与と夕投与いずれも同程度に有意な改善効果を認め、両群間に差はなかった。このように夜間頻尿に関する結果がこれまでの報告と異なった理由として、以前の研究は症例数が少なかったことに加え、山田らは下部尿路症状を伴う前立腺肥大症、杉野らは3回以上の夜間頻尿症状を有する前立腺肥大症を対象とし、われわれの研究とは患者背景が異なった可能性が考えられる。

なお、ナフトピジル 50 mg 錠を空腹時単回投与した場合の最高血中濃度到達時間 (Tmax) は0.75時間、半減期 (T1/2) は10.3時間であり、ナフトピジルは速やかに吸収され、反復投与しても蓄積性がないという特性を持つ¹⁰⁾。つまり、夕投与群では朝投与群と比べ、夜間の薬剤血中濃度が高いと考えられる。それにもかかわらず、症状の改善に群間差がなかった理由として、ナフトピジルの血中濃度と受容体との結合状態の推移が一致していない可能性も考えられるが、詳細は不明である。

過活動膀胱診療ガイドラインによると OAB の診断基準として「OABSS の尿意切迫感スコアが2点以上、かつ OABSS 合計が3点以上」が推奨されている³⁾。しかし今回の研究では、前述のように夜間頻尿に対するナフトピジル夕投与の有用性を示す報告があることから^{8,9)}、夜間排尿回数を重要な評価項目と考え、「1日排尿回数8回以上、夜間排尿回数2回以上、かつ尿意切迫感のある」症例を対象とした。そのため尿意切迫感スコアについては1点の症例が11例(13.8%)あり、ガイドラインで推奨されている診断基準に合致しない症例も含まれていた。ただし、1例(OABSS 3点)を除く全例がOABSS 5点以上であった。また、ナフトピジル投与開始時点での OABSS 合計の平均は8.2点であり、70例(87.5%)が中等症あるいは重症の症例であった。

α_1 遮断薬は前立腺肥大症による下部尿路の機能的閉塞を軽減するが、 α_1 受容体サブタイプに対する特異性にかかわらず、排尿症状だけでなく蓄尿症状にも効果がある¹¹⁻¹³⁾。男性における OAB の主な原因は前

立腺肥大症を含む下部尿路閉塞と考えられ、 α_1 遮断薬は前立腺肥大症の OAB 症状に対して第一選択薬である³⁾。

本研究の結果でもナフトピジルは OAB 症状に対して有意な改善効果を認めた。さらにわれわれは OABSS の切迫性尿失禁に着目して解析を行った。今回有効性を解析した80例中、切迫性尿失禁のある OAB wet 症例は38例(47.5%)であったが、OAB dry 症例に比べ全般的に、より重症の OAB 症状を有していた (Table 4)。さらに、OAB wet 症例では投与前の QOL スコアが OAB dry 症例に比べて有意に高く ($p=0.0498$)、OAB wet 症例は QOL 障害がより重い可能性が示唆された。このような OAB wet を伴う前立腺肥大症患者においてもナフトピジルは有効であり、OAB wet 症例38例中15例(39.5%)で切迫性尿失禁が消失した。以上より、前立腺肥大症に伴う OAB 症状に対するナフトピジルの有用性が示された。

ナフトピジルの膀胱蓄尿機能を改善する機序はまだ解明されていない。ナフトピジルは α_1 アドレナリン受容体サブタイプの中で α_{1D} 受容体にもっとも親和性が高い薬剤である⁴⁾。Chen らは α_{1D} 受容体欠損マウスの実験から蓄尿期の膀胱機能の調節に α_{1D} 受容体が関与していると報告している¹⁴⁾。 α_{1D} 受容体はヒトの仙髄に存在し¹⁵⁾、ラットに対する脊髄腔内投与の実験から、ナフトピジルはラット脊髄において膀胱の過活動を抑制することが報告されている¹⁶⁾。最近ではラット膀胱上皮細胞における α_{1D} 受容体の存在¹⁷⁾、ナフトピジルの膀胱上皮細胞からの ATP 放出抑制作用および頻尿抑制効果が報告されている¹⁸⁾。臨床においてもナフトピジルは、1回排尿量の増加^{6,19)}や初発尿意時膀胱容量の増加^{5,20)}、膀胱コンプライアンスの改善²¹⁾など、膀胱の蓄尿機能を改善させるとの報告が散見される。これらの報告から、ナフトピジルの膀胱蓄尿機能改善の機序として、下部尿路閉塞解除による二次的な作用だけでなく、膀胱上皮あるいは脊髄への作用による膀胱の過活動抑制効果が示唆されるが、この点については今後の検討が待たれるところである。

結 語

前立腺肥大症に伴う OAB 症状に対するナフトピジルの自覚症状改善効果を朝投与群と夕投与群で前向きに比較検討した。

結果として、治療前と比較した8週後の IPSS、QOL スコアおよび OABSS のすべてが有意に改善し、投与時期による群間の差はなかった。また、ナフトピジルは OAB 重症度分類を用いた評価でも有効であり、切迫性尿失禁の改善効果も認められた。

以上より、OAB 症状を伴う前立腺肥大症に対して、

ナフトピジルは投与時期にかかわらず下部尿路症状すべてを有意に改善する薬剤として有用である。

文 献

- 1) 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
- 2) Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al.: The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation subcommittee of the International Continence Society. *Urology* **61**: 37-49, 2003
- 3) 日本排尿機能学会過活動膀胱ガイドライン作成委員会: 過活動膀胱診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 東京, 2005
- 4) Takei R, Ikegaki I, Shibata K, et al.: Naftopidil, a novel α_1 -adrenoceptor antagonist, displays selective inhibition of canine prostatic pressure and high affinity binding to cloned human α_1 -adrenoceptors. *Jpn J Pharmacol* **79**: 447-454, 1999
- 5) Nishino Y, Masue T, Miwa K, et al.: Comparison of two α_1 -adrenoceptor antagonists, naftopidil and tamsulosin hydrochloride, in the treatment of lower urinary tract symptoms with benign prostatic hyperplasia: a randomized crossover study. *BJU Int* **97**: 747-751, 2006
- 6) Takahashi S, Tajima A, Matsushima H, et al.: Clinical efficacy of an α_{1A} /D-adrenoceptor blocker (naftopidil) on overactive bladder symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* **13**: 15-20, 2006
- 7) Yokoyama T, Uematsu K, Watanabe T, et al.: Naftopidil and propiverine hydrochloride for treatment of male lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia and concomitant overactive bladder: a prospective randomized controlled study. *Scand J Urol Nephrol* **24**: 1-8, 2009
- 8) 杉野善雄, 福澤重樹, 竹内秀雄, ほか: 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. 泌尿紀要 **49**: 445-449, 2003
- 9) 山田幸央, 金子智之, 高井計弘: 前立腺肥大症の下部尿路症状に対するナフトピジルの効果—朝投与と夕投与の有効性の差異—. 泌尿器外科 **16**: 765-769, 2003
- 10) 中島光好, 金丸光隆, 植松俊彦, ほか: 新規 α_1 アドレナリン受容体遮断薬 Naftopidil (KT-611) の第 I 相臨床試験—単回および反復投与による安全性, 薬理作用, 薬物動態の検討. 臨医薬 **8**: 11-29, 1992
- 11) Elhilali MM, Ramsey EW, Barkin J, et al.: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology* **47**: 335-342, 1996
- 12) Lepor H: Phase III multicenter placebocontrolled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. *Urology* **51**: 892-900, 1998
- 13) Kawabe K, Yoshida M, Homma Y, et al.: Silodosin, a new α_{1A} -adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int* **98**: 1019-1024, 2006
- 14) Chen Q, Takahashi S, Zhong S, et al.: Function of the lower urinary tract in mice lacking α_{1D} -adrenoceptor. *J Urol* **174**: 370-374, 2005
- 15) Smith MS, Schambra UB, Wilson KH, et al.: α_1 -adrenergic receptors in human spinal cord: specific localized expression of mRNA encoding α_1 -adrenergic receptor subtypes at four distinct levels. *Brain Res Mol Brain Res* **8**: 254-261, 1999
- 16) Sugaya K, Nishijima S, Miyazato M, et al.: Effects of intrathecal injection of tamsulosin and naftopidil, α_1 -1A and -1D adrenergic receptor antagonists, on bladder activity in rats. *Neurosci Lett* **328**: 74-76, 2002
- 17) Ishihama H, Momota Y, Yanase H, et al.: Activation of α_{1D} adrenergic receptors in the rat urothelium facilitates the micturition reflex. *J Urol* **175**: 358-364, 2006
- 18) Sugaya K, Nishijima S, Tasaki S, et al.: Effects of propiverine and naftopidil on the urinary ATP level and bladder activity after bladder stimulation in rats. *Neurosci Lett* **429**: 142-146, 2007
- 19) 増田光伸, 広川 信, 古畑哲彦, ほか: 前立腺肥大症患者における夜間頻尿の原因と夜間頻尿に対するナフトピジルの有用性について—Frequency volume charts を用いた検討—. 泌尿紀要 **50**: 309-314, 2004
- 20) Kakizaki H, Tanaka H, Misui T, et al.: Clinical efficacy of α_1 -blocker naftopidil in patients with overactive bladder associated with benign prostatic hyperplasia. *LUTS* **1**: 35-39, 2009
- 21) Oh-oka H: Effect of naftopidil on nocturia after failure of tamsulosin. *Urology* **72**: 1051-1055, 2008

(Received on April 19, 2010)
(Accepted on September 1, 2010)