

Title	前立腺肥大症患者に対するシロドシンの初回至適投与量・投与方法の検討
Author(s)	和田, 直樹; 沼田, 篤; 山口, 聡; 小山内, 裕昭; 森, 達也; 芳生, 旭辰; 藤澤, 真; 金子, 茂男; 柿崎, 秀宏
Citation	泌尿器科紀要 (2011), 57(6): 297-302
Issue Date	2011-06
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2433/143306">http://hdl.handle.net/2433/143306</a>
Right	許諾条件により本文は2012-07-01に公開
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

## 前立腺肥大症患者に対するシロドシンの 初回至適投与量・投与方法の検討

和田 直樹<sup>1</sup>, 沼田 篤<sup>2</sup>, 山口 聡<sup>2</sup>  
 小山内裕昭<sup>2</sup>, 森 達也<sup>3</sup>, 芳生 旭辰<sup>4</sup>  
 藤澤 真<sup>4</sup>, 金子 茂男<sup>5</sup>, 柿崎 秀宏<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>旭川医科大学腎泌尿器外科, <sup>2</sup>富良野協会病院  
<sup>3</sup>旭川厚生病院, <sup>4</sup>深川市立病院, <sup>5</sup>北彩都病院

### OPTIMUM INITIAL DOSE OF SILODOSIN FOR TREATMENT OF LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS ASSOCIATED WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Naoki WADA<sup>1</sup>, Atsushi NUMATA<sup>2</sup>, Satoshi YAMAGUCHI<sup>2</sup>,  
 Hiroaki OSANAI<sup>2</sup>, Tatsuya MORI<sup>3</sup>, Kyokushin HOU<sup>4</sup>,  
 Makoto FUJISAWA<sup>4</sup>, Shigeo KANEKO<sup>5</sup> and Hidehiro KAKIZAKI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Department of Renal and Urologic Surgery, Asahikawa Medical University

<sup>2</sup>Furano Kyokai Hospital, <sup>3</sup>Asahikawa Kosei Hospital

<sup>4</sup>Fukagawa City Hospital, <sup>5</sup>Kitasaito Hospital

We investigated the optimum initial dose and timing of administration of  $\alpha 1A$ -adrenoceptor antagonist silodosin for treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (BPH/LUTS). Ninety-eight patients were given a 4 mg dose after breakfast (group A), 4 mg after supper (group B), or 4 mg after breakfast and after supper (group C). At baseline, 4, 8 and 12 weeks after treatment, we assessed International Prostate Symptom Score (IPSS) and quality of life (QOL) index. Twenty-five percent or less improvement of total IPSS and no improvement of QOL index compared with baseline were defined as treatment failure at each evaluation point. Otherwise treatment was considered effective. In group A and group B, patients with treatment failure at 4 or 8 weeks after treatment, the dose of silodosin was increased to 8 mg daily. At the end of the study, 83 patients were evaluable. At 12 weeks after treatment, 20 of the 31 patients in group A and 22 of the 29 patients in group B remained on the 4 mg dose; silodosin was effective in 65 and 76% of the patients, respectively. When patients with dose escalation were included, silodosin was effective in 81 and 90% of the patients, respectively. Silodosin was effective in 18 of the 23 (78%) patients in group C, although improvement of total IPSS and voiding symptom score of IPSS at 12 weeks after treatment was better in group C than in group A or group B, the difference was not significant. In patients with IPSS less than 20, the degree of improvement of IPSS was similar among the 3 groups. In contrast, in patients with IPSS of 20 or greater the degree of improvement was better in group C than in group B or group C, but the difference was not significant. Storage symptom score of IPSS was significantly improved in all 3 groups without any significant difference among the 3 groups. Three patients (52, 59 and 76 years old) experienced abnormal ejaculation. In conclusion, 4 mg of silodosin daily showed effectiveness against BPH/LUTS, but 8 mg of silodosin daily might be better for patients with severe LUTS.

(Hinyokika Kyo 57 : 297-302, 2011)

**Key words :** Silodosin, BPH, LUTS

### 緒 言

$\alpha 1$  受容体遮断薬は、前立腺肥大症に伴う下部尿路症状 (BPH/LUTS) に対する薬物治療の第一選択薬である。BPH/LUTS に対する  $\alpha 1$  受容体遮断薬の歴史は、プラゾシンやテラゾシンに始まったが、これらは高血圧治療薬として開発された薬剤であり、血圧低下という問題が含まれていた。この問題を解決すべく

$\alpha 1$  受容体サブタイプの研究が進められた結果、 $\alpha 1A$  受容体や  $\alpha 1D$  受容体に選択性をもつ、いわゆる第 2 世代の  $\alpha 1$  受容体遮断薬 (塩酸タムスロシン、ナフトピジル) が登場した。それらの薬剤は BPH/LUTS に対して高い有効性が認められ、現在でも広く用いられているのは周知の事実である。

一方、シロドシンは本邦で 2006 年に発売された 3 番目の選択的  $\alpha 1$  受容体遮断薬である。腫大した前立腺

組織内では  $\alpha 1A$  受容体の発現が増加している事実<sup>1)</sup>をもとに、シロドシンは  $\alpha 1A$  受容体に非常に高い選択性をもつ薬剤として開発された。プラセボおよび塩酸タムスロシンと比較された国内第Ⅲ相試験<sup>2)</sup>では、シロドシンの高い有効性が確認されている。しかしシロドシンの特徴的な有害事象として射精障害が挙げられている。これは  $\alpha 1A$  受容体が前立腺のほかに精管や精囊にも発現しているため、シロドシンの薬理学的特徴から、これらの組織の平滑筋収縮を抑制することで引き起こされると考えられている。

本邦におけるシロドシンの用量は 1日 8 mg (4 mg を 1日 2回) 投与であるが、BPH/LUTS の自覚所見による重症度、年齢や有害事象の回避などを考慮した上で、シロドシン 1日 4 mg の投与方法も考えられる。そこで今回は BPH/LUTS に対するシロドシンの有効性が、投与量、投与方法によって異なるかどうかを検討した。

## 対象と方法

当院および共同研究施設を受診した50歳以上の BPH/LUTS 患者を以下の3群に各施設で来院した順に割付した。A群：シロドシン 4 mg を 1日朝食後 1回投与群、B群：シロドシン 4 mg を 1日夕食後 1回投与群、C群：シロドシン各 4 mg を 1日朝および夕食後 2回投与群。今回の検討では BPH/LUTS は LUTS を主訴に受診された男性患者とし、前立腺体積についての基準は設けなかったが、明らかな神経因性下部尿路機能障害を疑う患者は除外した。

投与前および投与後 4, 8, 12週目に国際前立腺症状スコア (IPSS), QOL index を用いて症状を確認し、効果判定を行った。効果判定については各評価時期で投与前と比較して IPSS の改善が 25% 以下 (すなわち前後比が 0.75 以上), かつ QOL index の改善がない (すなわち前後差が 0 以下) ものを無効と定義し、それ以外は有効と判定した。IPSS 以外に排尿症状スコア (IPSS における Q3, Q5, Q6 の合計) および蓄尿症状スコア (IPSS における Q2, Q4, Q7 の合計) についての検討も加えた。研究期間中に 98 名が登録された。全体の平均年齢は 71.3 歳 (52~89 歳), 前立腺体積は平均 30.2 ml (12~97 ml) であった。A, B および C 群にそれぞれ 35, 32, 31 名が割付された (Table 1)。患者背景は 3 群間で有意差を認めなかったが、C 群では他の 2 群と比較して IPSS が高い傾向にあり、前立腺体積が大きい傾向にあった。

A および B 群においては、無効と判断された時点でシロドシン 4 mg を 1日 2回投与に増量した。実際の臨床においては 4 mg を投与し、効果のみで 8 mg への増量を行うことも多いと考えられる。そこで A および B 群については増量した患者を含めた検討と増量し

Table 1. 各群の患者背景

	A 群	B 群	C 群	
患者数	35	32	31	
年齢 (歳)	71.2±7.3	72.9±7.8	69.9±8.3	ns
IPSS	16.7±6.9	16.4±8.0	19.4±6.8	ns
排尿症状	7.8±4.2	7.7±3.8	9.3±3.6	ns
蓄尿症状	6.9±3.8	6.8±4.1	7.5±3.6	ns
QOL	4.2±1.2	4.2±0.9	4.7±1.3	ns
前立腺体積 (ml)	27±11	30±18	34±18	ns

た患者を除き、純粋に 4 mg で検討を終えた患者での検討を行った。

統計学的有意差の検定には対応のある 2 群間のデータの比較には paired t 検定を、対応のない 2 群間のデータ比較には unpaired t 検定を用い、 $p < 0.05$  を統計学的有意差があると判定した。

## 結 果

有害事象や脱落のために試験を中断した A 群 4 名、B 群 3 名、C 群 8 名を除いた各群 31 名、29 名、23 名を評価可能患者とした (Table 2)。A および B 群で無効と判断され 8 mg へ増量したものはそれぞれ 11, 7 名であり、投与 4 週目でそれぞれ 3, 6 名が、8 週目でそれぞれ 8, 1 名が 8 mg へ増量された。最終的に有効と判定されたものはシロドシン初回投与量 4 mg のままで試験終了した A, B 群でそれぞれ 20 名 (65%), 22 名 (76%) であり、さらに無効例に対して 8 mg へ増量したものを含めると、それぞれ 25 名 (81%), 26 名 (90%) であった。C 群では最終的に 18 名 (78%) で有効と判断された (Table 3)。

Table 2. 各群の評価可能患者数

	A 群 シロドシン 4 mg/1×朝	B 群 シロドシン 4 mg/1×夕	C 群 シロドシン 8 mg/2×
登録時患者数	35	32	31
試験中断	4	3	8
評価可能患者数	31	29	23
4 mg で試験終了	20	22	—
8 mg まで増量	11	7	—

Table 3. 各群の有効症例数

	A 群	B 群	C 群
4 mg 投与	20	22	—
8 mg 投与	—	—	18
8 mg への増量	5	4	—
合計	25	26	18
有効率	81%	90%	78%

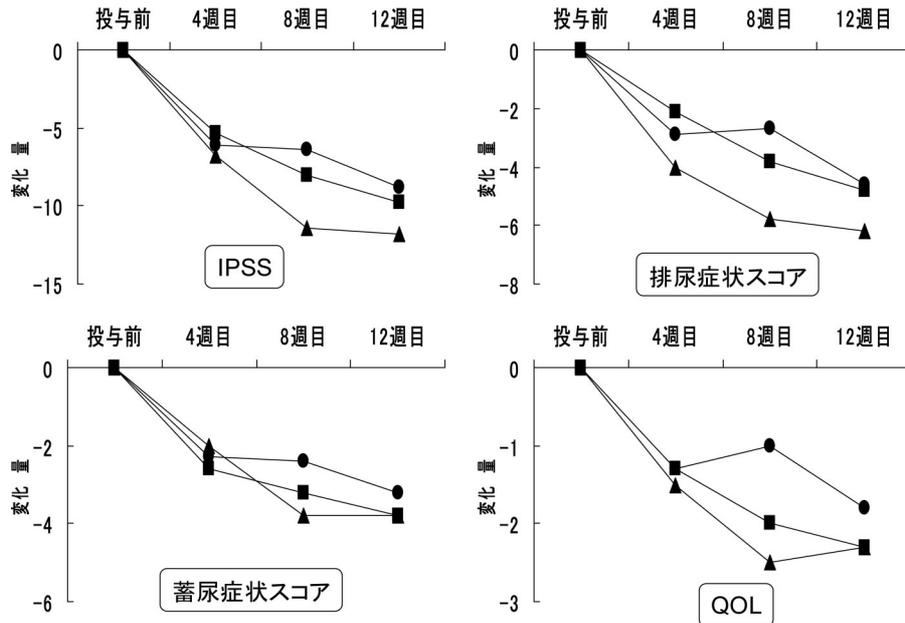


Fig. 1. 評価可能患者全体での各評価項目の変化量の推移. 投与前との比較ですべての時点で有意に改善 ( $P < 0.01$ ) (●: A群 (31名), ■: B群 (29名), ▲: C群 (23名)).

各評価時期における症状の改善を評価可能患者全体で検討すると (Fig. 1), IPSS (12週目での変化量; A群 -8.8, B群 -9.8, C群 -11.8), 排尿症状スコア (12週目での変化量; A群 -4.6, B群 -4.8, C群 -6.2), 蓄尿症状スコア (12週目での変化量; A群 -3.2, B群 -3.8, C群 -3.8) および QOL index (12週目での変化量; A群 -1.8, B群 -2.3, C群 -2.3) とともに, 投与前と比較して各群で有意な改善を認めた. 12週目の時点でのIPSS や排尿症状ス

コアは, A群やB群と比較してC群において改善度が優れていたが, 統計学的有意差は認められなかった. 蓄尿症状スコアは, 3群ともにシロドシン投与で有意な改善を認め, 群間において有意差を認めなかった.

初回投与量のまま, すなわちA, B群ではシロドシン 4 mg, C群ではシロドシン 8 mg で試験を終了した患者に絞って各評価項目の変化を検討した (Fig. 2). IPSS (12週目での変化量; A群 -10.5, B群 -10.2, C群 -11.8) や排尿症状スコア (12週目で

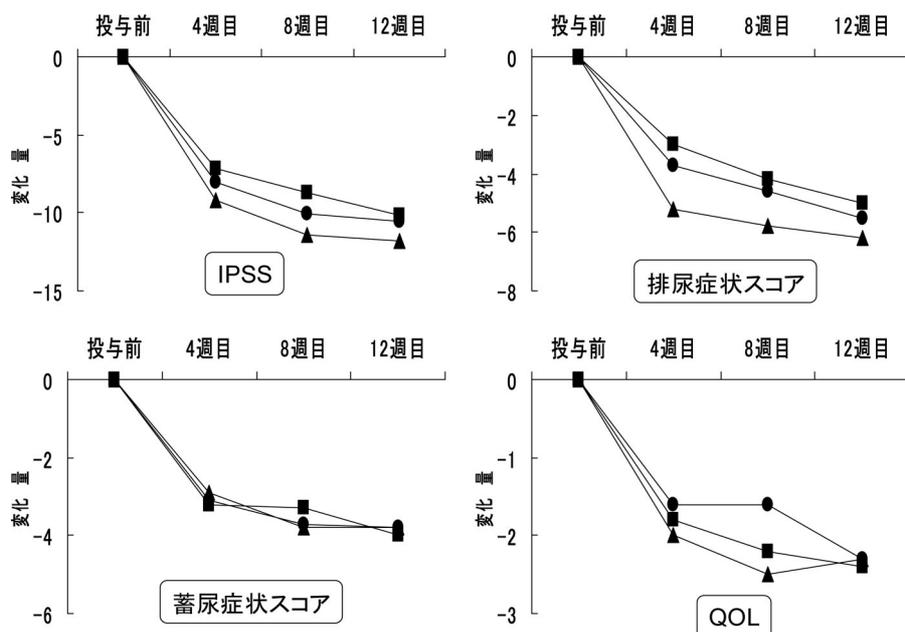


Fig. 2. 初回投与量が有効のまま試験を終了した患者の各評価項目の変化量の推移. 投与前との比較ですべての時点で有意に改善 ( $P < 0.01$ ) (●: A群 (20名), ■: B群 (22名), ▲: C群 (18名)).

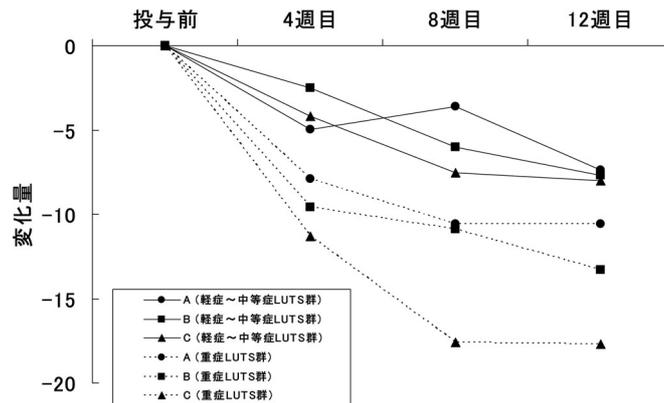


Fig. 3. 投与前の IPSS が19点以下（軽症～中等症 LUTS：実線）と20点以上（重症 LUTS：点線）に分けた場合の各群の IPSS の変化量の推移. 各評価時点で投与前と比較して有意に改善 ( $P < 0.01$ ).

の変化量；A群 -5.5, B群 -5.0, C群 -6.2) は, A群やB群と比較してC群において改善度が優れていたが, 統計学的有意差は認められなかった. 蓄尿症状スコア (12週目での変化量；A群 -3.8, B群 -4.0, C群 -3.8) も, 3群間で有意差を認めなかった.

シロドシン投与前の IPSS が19以下の患者群（軽症～中等症 LUTS 群）と20以上の患者群（重症 LUTS 群）とに分けて各治療群での IPSS の変化を検討した (Fig. 3). 軽症～中等症 LUTS 群では, 投与前と比較し各評価時点で, A, B, Cの各群ともに有意な改善を認めたが, 3群間では有意差を認めなかった. 一方, 重症 LUTS 群でも, 投与前と比較し各評価時点で投与後有意な改善を認め, 8, 12週目の時点ではA群やB群と比較してC群で改善度が優れていたが, 統計学的有意差は認められなかった.

有害事象はシロドシン 4 mg 投与中に出現したものは下痢4例, 口内乾燥, 咽頭不快が各3例, 射精障害が2例, 鼻閉が各1例であり, シロドシン 8 mg 投与中に出現した有害事象は, 下痢, 射精障害および起立性低血圧が各1例であった. 射精障害の出現した3名の年齢は52, 59, 76歳であった.

## 考 察

本研究では, BPH/LUTS に対するシロドシンの有効性が投与量, 投与方法の違いによって異なるかどうかを検討した. シロドシン 4 mg 投与でも65～76%の患者で有効性が確認され, 蓄尿症状に対しては 8 mg 投与に劣らない改善効果を示した. 一方, シロドシン 8 mg 投与群では, シロドシン 4 mg 投与群と比較して, 統計学的有意差はなかったものの排尿症状の改善効果に優れ, 特に投与前の LUTS が高度の患者においてより良い改善傾向を認めた.

BPH/LUTS は腫大した前立腺が尿道を圧迫することによる機械的閉塞と, 前立腺および膀胱頸部の平滑筋の収縮による機能的閉塞とによって引き起こされる

と考えられている. 膀胱頸部や前立腺の平滑筋の収縮は主に  $\alpha 1A$  受容体を介して引き起こされ, 腫大した前立腺では  $\alpha 1A$  受容体が多く発現する. シロドシンは  $\alpha 1$  受容体のサブタイプの中でも, 特に  $\alpha 1A$  受容体に高い選択性を持つ薬剤である. 血管に多く発現する  $\alpha 1B$  受容体と比べて約580倍の選択性があるとされ,  $\alpha 1B$  受容体に対する  $\alpha 1A$  受容体選択性は, 従来の  $\alpha 1A$  受容体遮断薬である塩酸タムスロシンと比較してもシロドシンでは38倍高いとされる<sup>3)</sup>. プラセボ, 塩酸タムスロシンと比較したシロドシンの国内第Ⅲ相試験においてシロドシンの高い有効性が示され, 塩酸タムスロシンとの比較では, シロドシンは投与2週目で IPSS や排尿症状スコアの改善が良好である結果が示されている<sup>2)</sup>. また臨床試験データや基礎データから, シロドシンの通常量 8 mg は, 塩酸タムスロシンの 0.8 mg と同等であるとされており, 塩酸タムスロシンの通常量が 0.2 mg であることから考えても, シロドシンの  $\alpha 1A$  受容体に対する遮断作用は強いことが理解できる.

今回の検討では, 初回 4 mg 投与群と比較して, 初回 8 mg 投与群では, 12週目の時点での排尿症状の改善が良好である傾向が示された. 本研究では, AおよびB群は初回にシロドシンを 4 mg 投与することによって改善効果が得られなかった場合には 8 mg に増量するといったプロトコルで試験を行ったため, 4もしくは 8 mg のままで試験を完遂した患者での比較検討も行ったが, やはり 8 mg 投与群では 4 mg 投与群と比較して12週目の時点での排尿症状の改善が良好である傾向が示された. これはシロドシンの  $\alpha 1A$  受容体遮断作用による機能的閉塞の解除が用量依存性に認められた結果であると推察される. また, シロドシン投与前の IPSS を19点以下, 20点以上の2群に分けて改善効果を検討した結果から, 投与前の IPSS が高い群ではシロドシン 8 mg 投与は 4 mg 投与と比較して症状改善に優れている傾向が示された. シロドシン

4 mg 投与群と 8 mg 投与群での 4 週間の比較を行った国内第 II 相試験においても、投与前の LUTS が高度の群では 8 mg 投与がより有効であるといった同様の結果が示されている。

一方シロドシン 4 mg 投与でも 65~76% の患者で有効性が確認された。初回投与量が 4 mg で効果不十分であった症例に対して 8 mg に増量を行ったが、増量することにより有効率は 81~90% まで上昇し、また初回から 8 mg 投与群でも 78% の有効率を得た。しかし、最終的にシロドシンが無効と判定されたのは全体の 17% (各治療群で 10~22%) であった。BPH/LUTS に対する選択的  $\alpha 1$  受容体遮断薬の有効性にも限界があることが示された。

$\alpha 1$  受容体遮断薬は、BPH/LUTS における蓄尿症状に対して改善効果があることは周知の事実である。 $\alpha 1$  受容体遮断薬が蓄尿症状に対してどのような機序で改善効果をもたらすのか、その詳細はまだ明らかではない。膀胱内圧測定での排尿筋過活動がシロドシン投与によって抑制されるとの報告もあり<sup>7,8)</sup>、 $\alpha 1$  受容体遮断薬が蓄尿障害に効果を示すことは明らかである。閉塞モデルラットの膀胱では  $\alpha 1D$  受容体が多く発現されており<sup>9)</sup>、 $\alpha 1D$  受容体遮断薬が膀胱に作用し、蓄尿症状を改善させるという報告もあるが、ヒトの膀胱では  $\alpha$  受容体の発現が少なく<sup>10)</sup>、また  $\alpha 1$  受容体サブタイプに対する選択性の違いにかかわらず、 $\alpha 1$  遮断薬は蓄尿症状を改善するため、膀胱の  $\alpha 1D$  受容体への作用のみでは説明がつかないであろう。前立腺や尿道の  $\alpha 1$  受容体の遮断によって、平滑筋の過剰な収縮が抑制され、尿道の C 線維を介した求心性の刺激を抑制する結果、蓄尿症状の改善を認めるのではないかとする報告<sup>11)</sup> や、 $\alpha 1$  受容体遮断薬による膀胱虚血の改善が蓄尿症状の改善につながるとする報告<sup>12)</sup> もある。今回の結果では、蓄尿症状の改善効果においては 4 mg 投与群と 8 mg 投与群では有意差を認めなかったことから、排尿症状に対する用量依存性の  $\alpha 1$  受容体遮断薬の効果とは異なった蓄尿症状の改善機序があると思われる。

今回は小規模の検討であるが、シロドシン 4 mg の朝食後投与群と夕食後投与群とでは症状改善に差を認めなかった。シロドシンの反復投与時の血中半減期は約 11 時間であり、3 日で定常状態に達するとされる。同じ  $\alpha 1A$  受容体遮断薬であるタムスロシンを用いた同様の検討が報告されているが、やはり服用時間による改善効果に差を認めていない<sup>13)</sup>。シロドシン 1 日 1 回投与の際に、朝食後投与にするか夕食後投与にするかは、患者の好みなどで決定して差し支えないと思われる。

$\alpha 1A$  受容体に強い選択性をもつシロドシンは精管や精囊に存在する  $\alpha 1A$  受容体も遮断するため、射精

障害が有害事象の 1 つとして起こりうる。興味深いことに、シロドシンによる症状の改善効果が良好な患者ほど射精障害の発生率が高いことが報告されている<sup>14)</sup>。過去の報告ではシロドシンによる射精障害の発生頻度は 3.8~22% と報告されているが<sup>2,14-16)</sup>、今回の検討では明らかな射精障害を訴えた患者は 3 名のみであった。射精障害が有害事象として問題となるかどうかは、患者個人の性活動の差によるところが大きいと考えられる。今回の検討において射精障害を訴えた 3 名のうち 2 名は 50 歳代と比較的若い患者であった。比較的若年の BPH/LUTS 患者へのシロドシン投与は射精障害に留意しなければならないことを再確認した。

## 結 語

BPH/LUTS に対して、初回投与量としてシロドシン 4 mg 投与、8 mg 投与のいずれも排尿症状、蓄尿症状を改善させたが、排尿症状の改善においては 8 mg 投与の方がより優れていると考えられた。また投与前の症状が重症例では、8 mg 投与が優れていると考えられた。よって特に排尿症状を中心とした重症例では初回から 8 mg 投与が推奨されると考えられる。

## 文 献

- 1) Nasu K, Moriyama N, Kawabe K, et al.: Quantification and distribution of alpha 1-adrenoceptor subtype mRNAs in human prostate: comparison of benign hypertrophied tissue and nonhypertrophied tissue. *Br J Pharmacol* **119**: 797-803, 1996
- 2) Kawabe K, Yoshida M, Homma Y, et al.: Silodosin, a new  $\alpha_{1A}$ -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
- 3) Shibata K, Foglar R, Horie K, et al.: KMD-3213, a novel, potent,  $\alpha_{1A}$ -adrenoceptor-selective antagonist: characterization using recombinant human  $\alpha_1$ -adrenoceptors and native tissue. *Mol Pharmacol* **48**: 250-258, 1995
- 4) Matsukawa Y, Gotoh M, Komatsu T, et al.: Efficacy of silodosin for relieving benign prostatic obstruction: prospective pressure flow study. *J Urol* **182**: 2831-2835, 2009
- 5) Yamanishi T, Mizuno T, Tatsumiya K, et al.: Urodynamic effects of silodosin, a new  $\alpha_{1A}$ -adrenoceptor selective antagonist, for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Neurourol Urodynam* **29**: 558-562, 2010
- 6) Chen Q, Takahashi S, Zhong S, et al.: Function of lower urinary tract in mice lacking  $\alpha 1d$ -adrenoceptor. *J Urol* **174**: 370-374, 2005
- 7) Nomiya M and Yamaguchi O: A quantitative analysis

- of mRNA expression of  $\alpha 1$  and  $\alpha$ -adrenoceptor subtypes and their functional roles in human normal and obstructed bladders. *J Urol* **170**: 649-653, 2003
- 8) 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
- 9) Pinggera GM, Mitterberger M, Pallwein I, et al.: Alpha-blockers improve chronic ischaemia of the lower urinary tract in patients with lower urinary tract symptoms. *BJU Int* **101**: 319-324, 2008
- 10) Michel MC, Neumann HG, Mehlburger L, et al.: Dose the time of administration (morning or evening) affect the tolerability or efficacy of tamsulosin? *BJU Int* **87**: 31-34, 2001
- 11) Homma Y, Kawabe K, Takeda M, et al.: Ejaculation disorder is associated with increased efficacy of silodosin for benign prostatic hyperplasia. *Urology* Article in press
- 12) 小川毅彦, 上村博司, 佐野 太, ほか: 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対するシロドシンの服用後早期効果に関する多施設共同臨床研究 (SELECTIVITY): Silodosin early effectiveness and safety multi center trial in Yokohama. *泌尿紀要* **54**: 757-764, 2008
- 13) 古屋亮兒, 舛森直哉, 古屋聖兒, ほか: シロドシン投与全症例の有害事象と継続率についての検討. *日泌尿会誌* **101**: 13-17, 2010

(Received on September 8, 2010)  
(Accepted on March 7, 2011)