

前立腺肥大症に伴う男性下部尿路症状に対する ナフトピジルとシロドシンの 無作為クロスオーバー試験

増田 光伸¹, 神座慎一郎², 増子 洋³
朝倉 智行⁴, 榛葉 隆文⁵

¹増田泌尿器科, ²じんざクリニック, ³ますこクリニック
⁴朝倉医院泌尿器科, ⁵はしば泌尿器科皮膚科クリニック

COMPARISON OF NAFTOPIDIL AND SILODOSIN IN THE TREATMENT OF MALE LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS ASSOCIATED WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA : A RANDOMIZED, CROSSOVER STUDY

Mitsunobu MASUDA¹, Shin-ichirou JINZA², Hiroshi MASUKO³,
Tomoyuki ASAKURA⁴ and Takafumi HASHIBA⁵

¹Masuda Urological Clinic

²Jinza Clinic

³Masuko Clinic

⁴Asakura Urological Clinic

⁵Hashiba Urological and Dermatological Clinic

We compared the efficacy, safety, and patient preferences for two α_1 -adrenoceptor (AR) antagonists with different affinity for AR subtypes, naftopidil (Naf) and silodosin (Silo), for the treatment of male lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (male LUTS/BPH). New patients diagnosed with male LUTS/BPH were randomly divided into either the Naf-Silo group or the Silo-Naf group (Naf: 50-75 mg once daily for 2 weeks followed by 75 mg once daily for 4 weeks; Silo: 2-4 mg twice daily for 2 weeks followed by 4 mg twice daily for 4 weeks). A survey was conducted to evaluate patient drug preferences after completion of the study and the reasons for the preferences. Naf and Silo improved the total International Prostate Symptom Score (IPSS) compared with baseline. There was no significant difference between Naf and Silo in improvement in the IPSS total score. Adverse effects were more frequent with Silo than with Naf ($P = 0.002$). No significant difference in patient preference for the drugs was observed. These findings indicate that Naf and Silo provide similar clinical efficacy, with no difference in patient preference for the drugs, although adverse effects were significantly more frequent with Silo than with Naf.

(Hinyokika Kyo 58 : 671-678, 2012)

Key words : Benign prostatic hyperplasia, α_1 -adrenoceptor antagonist, Naftopidil, Silodosin, Crossover study

緒 言

前立腺肥大症 (BPH) に伴う男性下部尿路症状 (male LUTS) (male LUTS/BPH) に対して, α_1 受容体 (AR) 遮断薬が第 1 選択薬として広く使用されている。AR サブタイプは, 現在薬理的に α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} の 3 種類が同定されている¹⁾。AR 遮断薬の中でもナフトピジル (Naf) は α_{1D} -AR に比較的親和性が高い薬剤であり²⁾, 排尿症状だけでなく蓄尿症状に対しても優れた効果があると報告されている³⁻⁵⁾。シロドシン (Silo) は新規の AR 遮断薬であり, α_{1A} -AR に対する親和性がきわめて高い⁶⁾。本邦における第Ⅲ相

臨床試験においても Silo 群はプラセボ群と比較して投与 1 週目の早期から国際前立腺症状スコア (IPSS) の有意な低下が認められている⁷⁾。また α_{1A} -AR に対する親和性が比較的高い AR 遮断薬であるタムロシン (Tam) とのクロスオーバー試験において, Silo は先行投与でも切り替え投与でも優れた自覚症状の改善効果を示している⁸⁾。Naf と Tam との臨床効果に関する比較検討は多数報告されているが⁹⁻¹³⁾, Naf と Silo との臨床効果に関する比較検討は少ない¹⁴⁾。

今回, male LUTS/BPH を有する患者を対象として AR サブタイプ選択性の異なる Naf と Silo の無作為クロスオーバー試験を行い, その臨床的有用性について

比較検討を行った。さらに今後どちらの薬剤の継続を希望するか、また薬剤選択理由についてアンケート調査を行い患者側から見た各薬剤の特性についても検討を行った。

対 照 と 方 法

(1) 対 象

2009年11月から2011年3月までに male LUTS/BPH にて受診し、経腹的エコーにて前立腺推定体積が 20 cm³ 以上、IPSS が 8 点以上、QOL スコアが 3 点以上で臨床的に前立腺肥大症と診断された50歳以上の未治療症例を対象とした。患者には本試験の目的および方法について十分に説明を行い、文書での同意を取得した。

前立腺肥大症以外の器質的疾患（前立腺癌、膀胱腫瘍、前立腺炎、尿道狭窄など）を有する患者、TURP や低侵襲治療などを受けた患者、カテーテル留置中の患者および自己導尿中の患者、活動性の尿路感染症を有する患者、神経因性膀胱および神経系疾患を合併している患者、試験開始6カ月前にホルモン系の前立腺肥大症治療薬の投与を受けた患者、試験6週間前にAR遮断薬の投与を受けた患者、その他主治医が不適当と判断した患者は除外とした。また排尿機能に影響を及ぼすと考えられる薬剤の新規の併用は行わないこととした。

(2) 投与方法

対象患者に対して Naf を 6 週間先行投与した後に Silo を 6 週間投与する「Naf-Silo 群」と、Silo を 6 週間先行投与した後に Naf を 6 週間投与する「Silo-Naf 群」の 2 群に割り付けをした。Naf は 50~75 mg を朝 1 回 2 週間投与し、副作用などの問題がなければ Naf 75 mg 朝 1 回でさらに 4 週間投与した。Silo は 2~4 mg を 1 日 2 回朝夕 2 週間投与し、副作用などの問題がなければ Silo 4 mg 1 日 2 回朝夕でさらに 4 週間投与した。治療の中断が患者に及ぼす不利益を考慮し、

薬剤をクロスオーバーする際の休薬期間は設けなかった。患者の割り付け方法は各クリニックごとに基準に合致した症例はもれなく連続して登録し、同意の得られた患者について順に「Naf-Silo 群」、「Silo-Naf 群」に交互に割り付けた。

(3) 評価方法

本研究開始時、投与 6 週後（薬剤切り替え時）、12 週後に IPSS、QOL スコア、過活動膀胱症状質問票 (OABSS)、最大尿流率 (Q_{max})、経腹的エコーでの残尿測定による評価を行った。OABSS のトータルスコアが 3 点以上でかつ尿意切迫感スコアが 2 点以上を過活動膀胱 (OAB) とした¹⁵⁾。また試験終了時に今後どちらの薬剤の継続を希望するか、また薬剤選択理由についてのアンケート調査を行った。

各薬剤投与前後の IPSS の合計スコアを主要評価項目とし、IPSS の排尿症状および蓄尿症状スコア、IPSS のサブスコア、QOL スコア、OABSS、経腹エコーによる残尿量 (PVR)、副作用、最大尿流率 (Q_{max})、試験終了時の薬剤選択を副次評価項目とした。

(4) 解析方法

割り付け群間の患者背景の比較には、対応のない t 検定を用いた。薬剤投与前後の経時的比較には反復測定二元配置分散分析 (ANOVA) を用い、有意差が認められた場合には Bonferroni 法による多重比較を行った。対応のない t 検定および固定効果 ANOVA にて IPSS 合計スコアに対するクロスオーバー分析を行った。さらに、両割り付け群を開始時および各薬剤投与後データに合算し、対応のある t 検定で比較した。患者による薬剤選択、副作用の比較には χ^2 検定を用いた。解析は SPSS Statistics ver 20.0 で行い、 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

結 果

対象患者92例が登録され (Naf-Silo 群48例, Silo-

Table 1. Baseline characteristics of the study population

Parameters	Naf-Silo group (n = 34)	Silo-Naf group (n = 30)	P-value
Age (years)	68.5 ± 5.7 (58-79) (34)	66.5 ± 5.6 (53-77) (30)	ns
Prostate volume (ml)	45.7 ± 17.8 (21-102) (34)	38.8 ± 13.1 (23-75) (30)	ns
IPSS total score	17.6 ± 5 (11-32) (34)	18.6 ± 5.5 (11-30) (30)	ns
QOL score	4.8 ± 0.9 (3-6) (34)	5.0 ± 0.8 (3-6) (30)	ns
OABSS (defined as OAB)	7.5 ± 2.2 (4-13) (26)	7.4 ± 2.3 (4-12) (16)	ns
PVR (ml)	34.5 ± 43.5 (0-165) (31)	23.4 ± 26.6 (0-96) (30)	ns
Q _{max} (ml/s)	9.3 ± 4.9 (3-22) (19)	8.0 ± 3.7 (2-16) (15)	ns

Data are expressed as means ± SD (minimum-maximum) (number of subjects). P-values were obtained by unpaired t-test. ns, not significant; Naf-Silo group, patients who received naftopidil followed by silodosin; Silo-Naf group, patients who received silodosin followed by naftopidil; IPSS, International Prostate Symptom Score; QOL, Quality of Life; OABSS, Over Active Bladder Symptom Score; PVR, post-void residual urine volume; Q_{max}, maximum flow rate.

Table 2. Changes in evaluation parameters in each group

Parameters	Group	Baseline	Week 6	Week 12	Baseline vs week 6 (P-value)	Baseline vs week 12 (P-value)	Week 6 vs week 12 (P-value)
IPSS total score	Naf-Silo	17.6 ± 5.0 (34)	10.8 ± 4.7 (34)	9.6 ± 5.5 (34)	<0.001	<0.001	ns
	Silo-Naf	18.6 ± 5.5 (30)	10.0 ± 4.8 (30)	10.4 ± 5.8 (30)	<0.001	<0.001	ns
Voiding symptoms	Naf-Silo	7.9 ± 4.4 (34)	4.7 ± 3.1 (34)	3.9 ± 3.3 (34)	<0.001	<0.001	ns
	Silo-Naf	8.3 ± 3.0 (30)	4.2 ± 2.8 (30)	4.4 ± 3.3 (30)	<0.001	<0.001	ns
Storage symptoms	Naf-Silo	7.6 ± 3.2 (34)	4.7 ± 2.3 (34)	4.5 ± 2.9 (34)	<0.001	<0.001	ns
	Silo-Naf	7.9 ± 3.4 (30)	4.5 ± 2.6 (30)	4.8 ± 3.0 (30)	<0.001	<0.001	ns
Incomplete emptying	Naf-Silo	2.1 ± 1.5 (34)	1.4 ± 1.0 (34)	1.2 ± 1.1 (34)	0.039	0.021	ns
	Silo-Naf	2.4 ± 1.4 (30)	1.3 ± 1.0 (30)	1.2 ± 0.9 (30)	0.002	<0.001	ns
Frequency	Naf-Silo	3.2 ± 1.4 (34)	1.7 ± 1.0 (34)	1.8 ± 1.3 (34)	<0.001	<0.001	ns
	Silo-Naf	3.4 ± 1.4 (30)	1.9 ± 1.3 (30)	1.9 ± 1.3 (30)	<0.001	<0.001	ns
Intermittency	Naf-Silo	2.3 ± 1.9 (34)	1.3 ± 1.1 (34)	1.4 ± 1.5 (34)	0.001	0.014	ns
	Silo-Naf	2.4 ± 1.7 (30)	1.0 ± 0.9 (30)	1.2 ± 1.3 (30)	<0.001	<0.001	ns
Urgency	Naf-Silo	2.1 ± 1.6 (34)	1.3 ± 1.2 (34)	1.2 ± 1.4 (34)	<0.001	<0.001	ns
	Silo-Naf	1.9 ± 1.5 (30)	0.9 ± 1.0 (30)	1.0 ± 1.2 (30)	0.006	0.002	ns
Weak stream	Naf-Silo	3.6 ± 1.5 (34)	2.5 ± 1.8 (34)	1.8 ± 1.5 (34)	<0.001	<0.001	0.039
	Silo-Naf	3.8 ± 1.1 (30)	2.1 ± 1.4 (30)	1.9 ± 1.3 (30)	<0.001	<0.001	ns
Straining	Naf-Silo	2.1 ± 1.8 (34)	0.9 ± 1.2 (34)	0.8 ± 1.0 (34)	0.001	<0.001	ns
	Silo-Naf	2.2 ± 1.8 (30)	1.1 ± 1.3 (30)	1.2 ± 1.3 (30)	0.009	<0.001	ns
Nocturia	Naf-Silo	2.3 ± 1.2 (34)	1.7 ± 1.1 (34)	1.5 ± 0.9 (34)	<0.001	<0.001	ns
	Silo-Naf	2.7 ± 1.4 (30)	1.7 ± 1.2 (30)	1.9 ± 1.2 (30)	0.003	<0.001	ns
QOL score	Naf-Silo	4.8 ± 0.9 (34)	3.5 ± 1.5 (34)	3.0 ± 1.5 (34)	<0.001	<0.001	ns
	Silo-Naf	5.0 ± 0.8 (30)	3.0 ± 1.5 (30)	3.4 ± 1.6 (30)	<0.001	<0.001	ns
OABSS	Naf-Silo	7.5 ± 2.2 (26)	5.4 ± 2.6 (26)	4.5 ± 3.4 (26)	<0.001	<0.001	ns
	Silo-Naf	7.4 ± 2.3 (16)	4.3 ± 3.3 (16)	5.0 ± 3.4 (16)	0.009	0.019	ns
PVR (ml)	Naf-Silo	34.5 ± 43.5 (31)	20.1 ± 31.3 (31)	22.8 ± 27.0 (31)	0.029	ns	ns
	Silo-Naf	23.4 ± 26.6 (30)	19.8 ± 26.8 (30)	17.6 ± 20.0 (30)	ns	ns	ns
Qmax (ml/s)	Naf-Silo	9.3 ± 4.9 (19)	11.8 ± 7.4 (19)	11.1 ± 5.7 (19)	ns	ns	ns
	Silo-Naf	8.0 ± 3.7 (15)	12.5 ± 6.0 (15)	11.2 ± 7.0 (15)	0.014	ns	ns

Data are expressed as means ± SD (number of subjects). P-values were obtained by the Bonferroni test. ns, not significant; Naf-Silo group, patients who received naftopidil followed by silodosin; Silo-Naf group, patients who received silodosin followed by naftopidil; IPSS, International Prostate Symptom Score; QOL, Quality of Life; OABSS, Over Active Bladder Symptom Score; PVR, post-void residual urine volume; Qmax, maximum flow rate.

Table 3. Changes in IPSS scores after treatment with naftopidil and silodosin

Parameters	Baseline (B)	Naf (N)	Silo (S)	B vs N (P-value)	B vs S (P-value)	N vs S (P-value)
IPSS total score	18.1 ± 5.2	10.6 ± 5.2	9.8 ± 5.1	<0.001	<0.001	ns
Voiding symptoms	8.1 ± 3.8	4.5 ± 3.2	4.1 ± 3.1	<0.001	<0.001	ns
Storage symptoms	7.8 ± 3.3	4.8 ± 2.7	4.5 ± 2.7	<0.001	<0.001	ns
Incomplete emptying	2.2 ± 1.5	1.3 ± 0.9	1.3 ± 1.0	<0.001	<0.001	ns
Frequency	3.3 ± 1.4	1.8 ± 1.2	1.8 ± 1.3	<0.001	<0.001	ns
Intermittency	2.4 ± 1.8	1.3 ± 1.2	1.2 ± 1.3	<0.001	<0.001	ns
Urgency	2.0 ± 1.6	1.1 ± 1.2	1.1 ± 1.2	<0.001	<0.001	ns
Weak stream	3.7 ± 1.3	2.2 ± 1.6	1.9 ± 1.4	<0.001	<0.001	ns
Straining	2.1 ± 1.8	1.1 ± 1.2	0.9 ± 1.2	<0.001	<0.001	ns
Nocturia	2.5 ± 1.3	1.8 ± 1.1	1.6 ± 1.0	<0.001	<0.001	ns

Data are expressed as means ± SD (n = 64). P-values were obtained by the paired t-test. ns, not significant; Naf, patients who received naftopidil first in the Naf-Silo group and second in the Silo-Naf group; Silo, patients who received silodosin first in the Silo-Naf group and second in the Naf-Silo group; IPSS, International Prostate Symptom Score.

Naf 群44例), 有効性解析症例は64例であった (Naf-Silo 群34例, Silo-Naf 群30例). 中止・脱落症例は28例で内訳は, 来院の中断13例 (Naf 投与中中断7例, Silo 投与中中断6例), IPSS の欠損4例, 前立腺癌4例, 有害事象3例 (Naf 2例, Silo 1例), 患者の中止希望3例, 服薬コンプライアンス違反1例であった. 副作用のために Naf 投与例のうち1例が 50 mg/日, Silo 投与例のうち1例が 4 mg/日 の投与量で試験を継続した. 有効性解析症例の Naf-Silo 群と Silo-Naf 群の患者背景には有意な差は認められなかった (Table 1).

主要評価項目である IPSS 合計スコアは, Naf-Silo 群および Silo-Naf 群ともに試験開始時と比べ各薬剤とも有意な改善が見られたが, 両薬剤間での有意な差は見られなかった. 副次評価項目である IPSS の排尿症状および蓄尿症状スコア, Naf-Silo 群での尿勢低下を除く IPSS のサブスコア, QOL スコア, OABSS においても同様の結果であった. PVR および Qmax においても, 両薬剤間での有意な差は認められなかった (Table 2). IPSS 合計スコアに関するクロスオーバー

分析において, 持ち越し効果 ($P=0.997$, 対応のない t-test) および時期効果 ($P=0.511$, ANOVA) は認められなかった. Naf-Silo 群と Silo-Naf 群での各薬剤の投与例を薬剤ごとに合計した64例についての結果を Table 3 に示した. IPSS 合計スコア, IPSS の排尿症状および蓄尿症状スコア, IPSS のサブスコアは, 薬剤投与前と比べ有意な改善が見られたが, 各薬剤間での有意な差は見られなかった. 排尿障害臨床試験ガイドラインに基づいて薬剤の治療効果を IPSS 合計スコアの治療前後の比で示した (Table 4)¹⁶⁾. Naf と Silo は約半数の症例において同等の効果であったが, 一方で Naf がより有効な症例と Silo がより有効な症例もほぼ同数存在していた.

副作用の発現は Naf 投与79例中9例 (11.4%) に Silo 投与83例中26例 (31.3%) に見られ, Silo 投与症例に副作用の発現が多く見られた ($P=0.002$) (Table 5). Naf の最も多い副作用は, 眠気であった. Silo の副作用では, 軟便/下痢が最も多かった. 両薬剤とも重篤な副作用は見られなかった.

試験終了時のアンケート調査では, Naf での継続治

Table 4. Comparison of drug efficacy between naftopidil and silodosin

Post/pre ratio of IPSS total score	Naf				
	0.75<	0.5< ≤0.75	0.25< ≤0.5	≤0.25	
Silo					
0.75<	10	7	1		
0.5< ≤0.75	1	11	3	1	
0.25< ≤0.5	2	7	10	1	
≤0.25	3	1	3	3	

Data are expressed as number of subjects. Treatment efficacy (ratio of post/pre scores) was assessed on the basis of the Guidelines for Clinical analysis in Urination Disturbance.

Table 5. Adverse effects

	Naf	Silo	P-value	
Number of treated patients	79	83		
Adverse effects (number of patients)	9 (11.4%)	26 (31.3%)	0.002	
Number of events				
	Drowsiness	4	Loose stool	8
	Orthostatic hypotension	1	Diarrhea	7
	Orthostatic dizziness	1	Ejaculation disorder	4
	Malaise	1	Dry mouth	3
	Headache	1	Frequent bowel movement	2
	Abdominal pain	1	Dizziness	2
	Nausea	1	Drug eruption	2
			Erectile dysfunction	1
			Nasal congestion	1
			Stomach discomfort	1
			Headache	1
			Sneezing	1

P-value was obtained by χ^2 test. Number of treated patients, patients who were evaluated after treatment in each group.

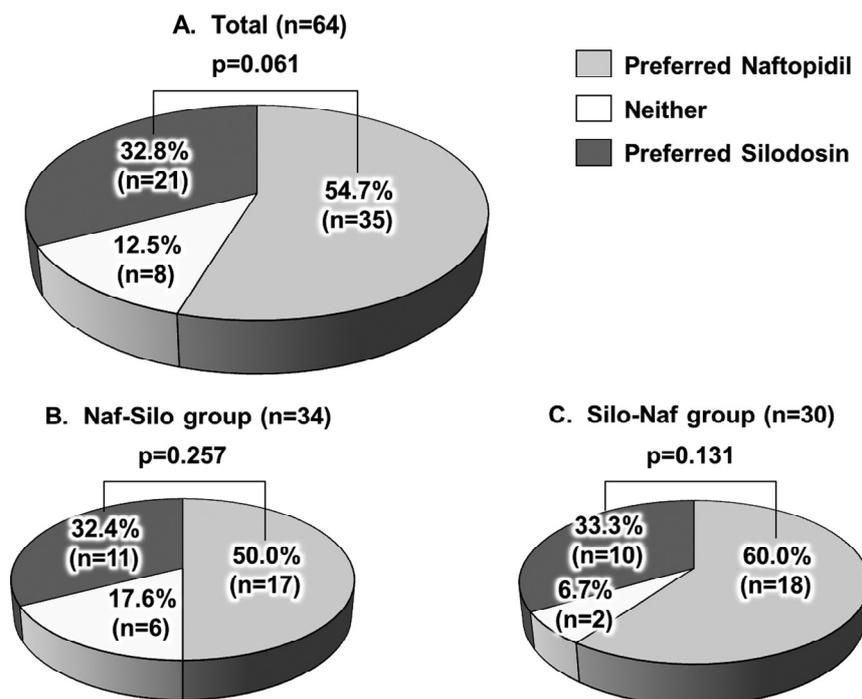


Fig. 1. Preference for continuation of drug treatment. P-values were obtained by the χ^2 test. A, preference of all patients; B, preference of Naf-Silo group (patients who received naftopidil followed by silodosin); C, preference of Silo-Naf group (patients who received silodosin followed by naftopidil).

療を希望する患者が64例中35例 (54.7%), Silo での継続治療を希望する患者が21例 (32.8%), どちらでもないが8例 (12.5%) であった (Fig. 1). Naf での継続治療希望例が Silo での継続治療希望例より多かったが, 両群間に有意な差は認められなかった. この結果は, Naf-Silo 群と Silo-Naf 群においても同様であった (Fig. 1). Naf 選択群での薬剤選択理由は, 「効果が良い」が13例, 「副作用がない (少ない)」が16例, 「飲みやすさ」が13例であった. Silo 選択群での薬剤選択理由は, 「効果が良い」が17例, 「副作用がない (少ない)」が1例, 「飲みやすさ」が1例, 「特に理由なし」が2例であった (Table 6).

考 察

AR 遮断薬のサブタイプ選択性が異なる Naf と Tam との臨床比較試験は多数報告されている⁹⁻¹³⁾. Tam

と Naf は自覚症状の改善に対してはほぼ同等の効果であるが, 蓄尿症状の改善は Naf の方が優れているとの報告もある^{9,11,13)}. Silo と Naf との臨床比較試験は少ない¹⁴⁾. 排尿症状の強い症例には Silo が, 蓄尿症状には Naf が有効であると報告されている¹⁴⁾. 今回, AR 遮断薬のサブタイプ選択性の違いと臨床効果との関係をより明確にする目的で, Naf と α_{1A} -AR に対する親和性が Tam よりきわめて高い Silo とのクロスオーバー試験を行った.

クロスオーバー試験は同じ母集団で2剤の有効性を評価でき, また2剤をいずれも服用した患者での薬剤評価の群内比較が可能である. そのため male LUTS/BPH 症例に対する α_1 -AR 遮断薬の比較臨床試験においても近年多くの報告がなされている^{8,9,11,12,17)}. 今回のわれわれの試験では対象患者の治療上のデメリットを考慮して薬剤変更時に休薬期間を設けなかった.

Table 6. Reasons for drug preferences

	Preferred Naf (multiple responses 7 patients)		Preferred Silo (multiple responses 0 patients)		Neither
	Naf-Silo group	Silo-Naf group	Naf-Silo group	Silo-Naf group	
Excellent effect	9	4	10	7	
No (fewer) adverse effects	8	8	0	1	
Easy to take	4	9	1	0	8
No particular reason	0	0	0	2	

Naf-Silo group, patients who received naftopidil followed by silodosin; Silo-Naf group, patients who received silodosin followed by naftopidil.

そこで主要評価項目である IPSS について先行する薬剤の効果が後ろの薬剤の投与開始時に残存する「持ち越し効果」と、治療開始時点が異なるために患者の初期状態が異なり治療への反応性が変化する「時期効果」についての検定を行ったが、「持ち越し効果」も「時期効果」も認められなかった。今回の試験では投与期間を他のクロスオーバー試験による α_1 -AR 遮断薬の比較臨床試験より長めの6週間とした事が^{8,11,12,17}、「持ち越し効果」が認められなかった一因ではないかと考えられた。

Naf の投与量は原則 75 mg とした。Naf の投与量は1日1回 25 mg から開始し、症状により 75 mg までの増量が承認されている。Naf は、用量と効果の関係において用量依存性が確認されている¹⁸。Naf 投与症例の約 4 割の症例で 75 mg 投与が行われており、初回から Naf 75 mg 投与での臨床的検討も多くなされている^{4,20-23}。また投与量と副作用の発現率との関連性はないとの報告もあり¹⁹、このような理由で今回 Naf の投与量を原則 75 mg とした。

Naf と Silo は投与開始前と比べ有意に主要評価項目である IPSS 合計スコアを改善したが、両薬剤間での IPSS 合計スコアの有意な差は見られず同等の効果であった。しかし排尿障害臨床試験ガイドラインに基づいた評価では、Naf と Silo に対する個々の患者の有効性がほぼ半数の症例で異なっていた。Tam で自覚症状の改善が得られなかった症例が Naf への薬剤の切り替えて、また Naf で自覚症状の改善が得られなかった症例が Tam への薬剤の切り替えて、症状の改善する症例があると報告されている^{9,24}。小島ら²⁵は male LUTS/BPH 患者75例の前立腺組織における α_1 -AR サブタイプの mRNA 発現量について検討し、全体の平均値としては α_{1A} -AR の発現量と α_{1D} -AR の発現量はほぼ同程度であったが個々の患者における各 α_1 -AR サブタイプの mRNA 発現量は異なっていたと報告している。さらに α_{1A} -AR 発現の優位な患者には Tam が効果的で α_{1D} -AR 発現の優位な患者には Naf が効果的であったと述べている²⁶。今回のわれわれの研究においても各 α_1 -AR サブタイプの発現量の個人差が、個々の症例における薬剤効果に影響を与えている可能性が示唆された。

副作用は、Naf 投与79例中9例 (11.4%) に、Silo 投与83例中26例 (31.3%) に認められ、Silo 投与例に有意に副作用の発現例数が多かった。Silo による副作用は、諸家の報告どおり軟便/下痢が多かった^{7,27}。また Silo による副作用の発現率が比較的高いとされている射精障害も^{7,27} 4例に認められた。一方 Naf の副作用は、眠気など α_1 -AR 遮断薬に共通する副作用であった。Silo による射精障害は、 α_{1A} -AR を遮断することによる loss of seminal emission が原因ではないか

と報告されている²⁸。軟便/下痢と Silo との関係についての報告はない。Scofield らは²⁹、ラットにおける α_{1A} -AR の mRNA の発現量について定量的 RT-PCR 法を用いて報告している。 α_{1A} -AR は小腸や大腸に多く発現されており、Silo による軟便/下痢も α_{1A} -AR との関係が示唆される。

試験終了時の薬剤の選択に関しては、Naf の継続を希望する症例数が多かったが、Silo 継続希望症例数との間に有意な差は見られなかった。各薬剤の投与時期との関係においても、同様の結果であった。薬剤選択理由については、Naf は効果が良い、副作用が少ない、飲みやすいが主な理由であったが、Silo は効果が良いが最も多かった。Silo 投与例に有意に副作用の発現例数が多かった事や用法の違いなどが、このようなアンケート調査の結果になったものと考えられた。患者の薬剤選択理由は、効果の良さだけでなく安全性や服薬コンプライアンスの良さなど多岐に渡っている。male LUTS / BPH の治療の目的は LUTS の軽減を通して QOL を改善することであり、個々の薬剤の特性を理解したうえで患者側の視点にも配慮した薬剤の選択が必要と思われた。

結 語

α_1 -AR サブタイプ選択性の異なる Naf と Silo の無作為クロスオーバー試験を行った。副作用の発現例数は Silo 投与例において有意に多かったが、薬剤の有効性および患者の各薬剤に対する満足度もほぼ同等であり、それぞれ有用な薬剤であることが確認された。

文 献

- 1) Hieble JP, Bylund DB, Clarke DE, et al. : International Union of Pharmacology: X: recommendation for nomenclature of alpha-1 adrenoceptors: consensus update. *Pharmacol Rev* **47**: 267-270, 1995
- 2) Takei R, Ikegaki I, Shibata K, et al. : Naftopidil, a novel alpha 1-adrenoceptor antagonist, displays selective inhibition of canine prostatic pressure and high affinity binding to cloned human alpha 1-adrenoceptors. *Jpn J Pharmacol* **79**: 447-454, 1999
- 3) Takahashi S, Tajima A, Matsushita H, et al. : Clinical efficacy of an $\alpha_{1A/D}$ -adrenoceptor blocker (naftopidil) on overactive bladder symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* **13**: 15-20, 2006
- 4) Yokoyama T, Kumon H, Nasu Y, et al. : Comparison of 25 and 75 mg/day naftopidil for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized control study. *Int J Urol* **13**: 932-938, 2006
- 5) Maruyama O, Kawachi Y, Hanazawa K, et al. :

- Naftopidil monotherapy vs naftopidil and an anticholinergic agent combined therapy for storage symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a prospective randomized controlled study. *Int J Urol* **13**: 1280-1285, 2006
- 6) 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 tissues. *Mol Pharmacol* **48**: 250-258, 1995
 - 7) Kawabe K, Yoshida M and Homma Y: 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
 - 8) Miyakita H, Yokoyama E, Onodera Y, et al.: Short-term effects of crossover treatment with silodosin and tamsulosin hydrochloride for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* **17**: 869-875, 2010
 - 9) Ikemoto I, Kiyota H, Ohishi Y, et al.: Usefulness of tamsulosin hydrochloride and naftopidil in patients with urinary disturbances caused by benign prostatic hyperplasia: a comparative, randomized, two-drug crossover study. *Int J Urol* **10**: 587-594, 2003
 - 10) Gotoh M, Kamihira O, Kinukawa T, et al.: Comparison of tamsulosin and naftopidil for efficacy and safety in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized controlled trial. *BJU Int* **96**: 581-586, 2005
 - 11) 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
 - 12) Momose H, Hosokawa Y, Kishino T, et al.: Crossover comparison study on the therapeutic effects of tamsulosin hydrochloride and naftopidil in lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Drugs Today* **43**: 1-10, 2007
 - 13) Ukimura O, Kanazawa M, Fujihara A, et al.: Naftopidil versus tamsulosin hydrochloride for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia with special reference to the storage symptom: a prospective randomized controlled study. *Int J Urol* **15**: 1049-1054, 2008
 - 14) 菊地悦啓, 鈴木駿一, 大地 宏, ほか: I-PSS からみた α_1 遮断薬 3 剤 (タムスロシン, ナフトピジル, シロドシン) の比較検討. *泌尿器外科* **23**: 89-93, 2010
 - 15) Yamaguchi O, Nishizawa O, Takeda M, et al.: Clinical guidelines for overactive bladder. *Int J Urol* **16**: 126-142, 2009
 - 16) 排尿障害臨床試験ガイドライン作成委員会: 排尿障害臨床試験ガイドライン, pp 1-17, 医学図書出版, 東京, 1997
 - 17) Watanabe T, Ozono S and Kageyama S: A randomized crossover study comparing patient preference for tamsulosin and silodosin in patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *J Int Med Res* **39**: 129-142, 2011
 - 18) 山口 脩, 深谷保男, 白岩康夫, ほか: 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対するナフトピジル (KT-611) の用量反応性および臨床的有用性の検討—プラセボ対照二重盲検比較試験—. *基礎と臨床* **31**: 1315-1360, 1997
 - 19) 服部 剛, 平林直樹, 門田雅之, ほか: 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 (フリバス錠・OD 錠) の製造販売後調査における安全性と有効性の検討. *新薬と臨床* **59**: 266-286, 2010
 - 20) 山下哲史, 杉下圭治, 片野英典, ほか: BPH/LUTS に対するナフトピジル 1 日 1 回 75 mg 投与の臨床的有効性と安全性の検討. *泌尿器外科* **21**: 703-708, 2008
 - 21) 辻畑正雄, 吉村一宏, 児島康行, ほか: 前立腺肥大症患者に対するナフトピジル 75 mg の有効性および安全性に関する検討. *泌尿紀要* **55**: 181-186, 2009
 - 22) Kadekawa K, Sugaya K, Ashitomi K, et al.: Clinical efficacy of α_1 -adrenergic receptor antagonists naftopidil 75 mg/day in patients with benign prostatic hyperplasia. *LUTS* **2**: 106-112, 2010
 - 23) 佐井紹徳, 小林峰生, 夏目 紘, ほか: 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 (75 mg 1 日 1 回投与) の効果. *泌尿器外科* **24**: 39-46, 2011
 - 24) 林 哲夫, 酒井康之, 斉藤一隆, 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—先行薬剤無効例に対する他剤への切り替え効果—. *泌尿紀要* **48**: 7-11, 2002
 - 25) Kojima Y, Sasaki S, Shinoura H, et al.: Quantification of alpha1-adrenoceptor subtypes by real-time RT-PCR and correlation with age and prostate volume in benign prostatic hyperplasia patients. *Prostate* **66**: 761-767, 2006
 - 26) Kojima Y, Sasaki S, Kubota Y, et al.: Expression of α_1 -adrenoceptor subtype mRNA as a predictor of the efficacy of subtype selective α_1 -adrenoceptor antagonists in the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* **179**: 1040-1046, 2008
 - 27) Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, et al.: Silodosin in the treatment of the signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: a 9-month, open-label extension study. *Urology* **74**: 1318-1324, 2009
 - 28) Kobayashi K, Masumori N, Hisasue S, et al.: Inhibition of seminal emission is the main cause of an ejaculation induced by a new highly selective alpha1A-blocker in normal volunteers. *J Sex Med* **5**: 2185-2190, 2008
 - 29) Scofield MA, Liu F, Abel PW, et al.: Quantification of steady state expression of mRNA for Alpha-1 adre-

nergic receptor subtypes using reverse transcription and a competitive polymerase chain reaction. *J Pharmacol Exp Ther* **275**: 1035-1042, 1995

(Received on April 23, 2012)
(Accepted on July 10, 2012)