

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

小川 毅彦<sup>1</sup>, 上村 博司<sup>1</sup>, 佐野 太<sup>1</sup>, 星野 耕二<sup>1</sup>  
喜寿かおる<sup>1</sup>, 林 成彦<sup>1</sup>, 籠田 雅予<sup>1</sup>, 村上 貴之<sup>1</sup>  
榎山 和秀<sup>1</sup>, 三好 康秀<sup>1</sup>, 中井川 昇<sup>1</sup>, 矢尾 正祐<sup>1</sup>  
志村 英俊<sup>2</sup>, 古畑 哲彦<sup>3</sup>, 藤川 直也<sup>4</sup>, 塩井 康一<sup>4</sup>  
植木貞一郎<sup>4</sup>, 原 芳紀<sup>4</sup>, 齊藤 清<sup>4</sup>, 河上 哲<sup>5</sup>  
里見 佳昭<sup>6</sup>, 服部 裕介<sup>7</sup>, 寺西 淳一<sup>7</sup>, 近藤 慶一<sup>7</sup>  
岸田 健<sup>7</sup>, 斎藤 和男<sup>7</sup>, 野口 和美<sup>7</sup>, 藤井 浩<sup>8</sup>  
山口 豊明<sup>9</sup>, 木下 裕三<sup>10</sup>, 野村 栄<sup>11</sup>, 吉田 実<sup>12</sup>  
酒井 直樹<sup>12</sup>, 寺尾 秀行<sup>13</sup>, 松本 達也<sup>13</sup>, 梅本 晋<sup>13</sup>  
大古 美治<sup>13</sup>, 小林 一樹<sup>13</sup>, 野口 純男<sup>13</sup>, 朝倉 智行<sup>14</sup>  
公平 昭男<sup>15</sup>, 井口 梢<sup>16</sup>, 泉 浩司<sup>16</sup>, 平野 雅巳<sup>16</sup>  
菅野ひとみ<sup>16</sup>, 高橋 俊博<sup>17</sup>, 貫井 文彦<sup>18</sup>, 空尾 泰洋<sup>19</sup>  
村岡研太郎<sup>20</sup>, 長田 裕<sup>20</sup>, 船橋 亮<sup>20</sup>, 北見 一夫<sup>20</sup>  
杉浦 晋平<sup>21</sup>, 太田 純一<sup>21</sup>, 三浦 猛<sup>21</sup>, 石橋 克夫<sup>22</sup>  
増田 光伸<sup>23</sup>, 小宮 敦<sup>24</sup>, 諏訪 裕<sup>24</sup>, 榛葉 隆文<sup>25</sup>  
三賢 訓久<sup>26</sup>, 小林 将貴<sup>27</sup>, 逢坂 公人<sup>27</sup>, 高野 哲三<sup>27</sup>  
土屋ふとし<sup>27</sup>, 岩崎 皓<sup>27</sup>, 山下 雄三<sup>28</sup>, 松崎 純一<sup>28</sup>  
窪田 吉信<sup>1</sup>

<sup>1</sup>横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器病態学, <sup>2</sup>志村クリニック  
<sup>3</sup>古畑泌尿器科クリニック, <sup>4</sup>秦野赤十字病院泌尿器科, <sup>5</sup>Kクリニック  
<sup>6</sup>里見腎・泌尿器科, <sup>7</sup>横浜市立大学附属市民総合医療センター泌尿器・腎移植科  
<sup>8</sup>三ツ境中央クリニック, <sup>9</sup>山口皮フ・泌尿器科, <sup>10</sup>木下クリニック  
<sup>11</sup>多摩泌尿器科クリニック, <sup>12</sup>横須賀北部共済病院泌尿器科  
<sup>13</sup>横須賀共済病院泌尿器科, <sup>14</sup>朝倉医院泌尿器科, <sup>15</sup>公平泌尿器科医院  
<sup>16</sup>東芝林間病院泌尿器科, <sup>17</sup>横浜市立脳血管センター泌尿器科, <sup>18</sup>鶴見クリニック  
<sup>19</sup>もくお泌尿器科皮フ科クリニック, <sup>20</sup>藤沢市民病院泌尿器科  
<sup>21</sup>神奈川県立がんセンター泌尿器科, <sup>22</sup>石橋泌尿器科皮フ科クリニック  
<sup>23</sup>増田泌尿器科, <sup>24</sup>藤沢湘南台病院泌尿器科, <sup>25</sup>はしば泌尿器科皮フ科クリニック  
<sup>26</sup>さくらクリニック, <sup>27</sup>横浜市立みなと赤十字病院泌尿器科  
<sup>28</sup>大口東総合病院泌尿器科

MULTI-CENTER TRIAL ON THE EARLY EFFECTS OF  
SILODOSIN ON LOWER URINARY TRACT  
SYMPTOMS ASSOCIATED WITH BENIGN  
PROSTATIC HYPERPLASIA

Takehiko OGAWA<sup>1</sup>, Hiroji UEMURA<sup>1</sup>, Futoshi SANO<sup>1</sup>, Kouji HOSHINO<sup>1</sup>,  
Kaoru KITA<sup>1</sup>, Narihiko HAYASHI<sup>1</sup>, Masayo KAGOTA<sup>1</sup>, Takayuki MURAKAMI<sup>1</sup>,  
Kazuhide MAKIYAMA<sup>1</sup>, Yasuhide MIYOSHI<sup>1</sup>, Noboru NAKAIGAWA<sup>1</sup>, Masahiro YAO<sup>1</sup>,  
Hidetoshi SHIMURA<sup>2</sup>, Akihiko FURUHATA<sup>3</sup>, Naoya FUJIKAWA<sup>4</sup>, Koichi SHIOI<sup>4</sup>,  
Teiichiro UEKI<sup>4</sup>, Yoshinori HARA<sup>4</sup>, Kiyoshi SAITOU<sup>4</sup>, Satoshi KAWAKAMI<sup>5</sup>,

Yoshiaki SATOMI<sup>6</sup>, Yusuke HATTORI<sup>7</sup>, Junichi TERANISHI<sup>7</sup>, Keiichi KONDO<sup>7</sup>,  
 Takeshi KISHIDA<sup>7</sup>, Kazuo SAITO<sup>7</sup>, Kazumi NOGUCHI<sup>7</sup>, Hiroshi FUJII<sup>8</sup>,  
 Toyoaki YAMAGUCHI<sup>9</sup>, Yuzo KINOSHITA<sup>10</sup>, Sakae NOMURA<sup>11</sup>, Minoru YOSHIDA<sup>12</sup>,  
 Naoki SAKAI<sup>12</sup>, Hideyuki TERAU<sup>13</sup>, Tatsuya MATSUMOTO<sup>13</sup>, Susumu UMEMOTO<sup>13</sup>,  
 Yoshiharu OGO<sup>13</sup>, Kazuki KOBAYASHI<sup>13</sup>, Sumio NOGUCHI<sup>13</sup>, Tomoyuki ASAKURA<sup>14</sup>,  
 Teruo KOHDAIRA<sup>15</sup>, Kozue IGUCHI<sup>16</sup>, Koji IZUMI<sup>16</sup>, Masami HIRANO<sup>16</sup>,  
 Hitomi KANNO<sup>16</sup>, Toshihiro TAKAHASHI<sup>17</sup>, Fumihiko NUKUI<sup>18</sup>, Yasuhiro MOKUO<sup>19</sup>,  
 Kentaro MURAOKA<sup>20</sup>, Yutaka OSADA<sup>20</sup>, Makoto FUNAHASHI<sup>20</sup>, Kazuo KITAMI<sup>20</sup>,  
 Shimpei SUGIURA<sup>21</sup>, Junichi OHTA<sup>21</sup>, Takeshi MIURA<sup>21</sup>, Yoshio ISHIBASHI<sup>22</sup>,  
 Mitsunobu MASUDA<sup>23</sup>, Atsushi KOMIYA<sup>24</sup>, Yutaka SUWA<sup>24</sup>, Takafumi HASHIBA<sup>25</sup>,  
 Kuniyoshi MITAKA<sup>26</sup>, Masataka KOBAYASHI<sup>27</sup>, Kimito OHSAKA<sup>27</sup>, Tetsuzo TAKANO<sup>27</sup>,  
 Futoshi TSUCHIYA<sup>27</sup>, Akira IWASAKI<sup>27</sup>, Yuzo YAMASHITA<sup>28</sup>, Junichi MATSUZAKI<sup>28</sup>,  
 Yoshinobu KUBOTA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Department of Urology, Yokohama City University Graduate School of Medicine,

<sup>2</sup>Shimura Clinic, <sup>3</sup>Furuhata Urological Clinic,

<sup>4</sup>The Department of Urology, Red Cross Hospital Hadano City,

<sup>5</sup>K-Clinic, <sup>6</sup>Satomi Renal and Urological Clinic,

<sup>7</sup>The Department of Urology, Yokohama City University Medical Center,

<sup>8</sup>Mitsukyo Central Clinic, <sup>9</sup>Yamaguchi Urological and Dermatological Clinic,

<sup>10</sup>Kinoshita Clinic, <sup>11</sup>Tama Urological Clinic,

<sup>12</sup>The Department of Urology, Yokosuka Hokubu Kyouzai Hospital,

<sup>13</sup>The Department of Urology, Yokosuka Kyouzai Hospital,

<sup>14</sup>Asakura Urological Clinic, <sup>15</sup>Kodaira Urological Clinic,

<sup>16</sup>The Department of Urology, Toshiba Rinkan Hospital,

<sup>17</sup>The Department of Urology, Yokohama Stroke and Brain Center,

<sup>18</sup>Tsurumi Clinic, <sup>19</sup>Mokuo Urological and Dermatological Clinic,

<sup>20</sup>The Department of Urology, Fujisawa City Hospital,

<sup>21</sup>The Department of Urology, Kanagawa Cancer Center Hospital,

<sup>22</sup>Ishibashi Urological and Dermatological Clinic, <sup>23</sup>Masuda Urological Clinic,

<sup>24</sup>The Department of Urology, Fujisawa Shounandai Hospital,

<sup>25</sup>Hashiba Urological and Dermatological Clinic, <sup>26</sup>Sakura Clinic,

<sup>27</sup>The Department of Urology, Yokohama City Minato Red Cross Hospital,

<sup>28</sup>The Department of Urology, Ohguchi Higashi General Hospital

Silodosin (URIEF®), a new so-called 3rd generation alpha-1 blocker, is widely expected to be effective and useful for lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH), due to its high specificity to alpha-1A receptor. We evaluated the efficacy of Silodosin, on 187 males 50 years old or over with the diagnosis of BPH. Silodosin significantly improved the International Prostate Symptom Score (IPSS) and quality of life (QOL) score from the day after administration was started. Among 166 patients whose data were available for the analysis of efficacy of Silodosin, 77.5% showed apparent subjective improvement. Eighty three patients, who had been taking another alpha-1 blocker but without satisfactory effects, showed almost the same improvements in IPSS and QOL score after switching to Silodosin as the remaining 83 patients who had no preceding treatment with an alpha-1 blocker. The improvements were not only in voiding symptoms but also in storage symptoms. The patients, who had serious storage symptoms, responded rather well to Silodosin and showed significant improvement. Taken together, Silodosin showed a quick effect for improving subjective symptoms and QOL, and was found to be useful for the management of LUTS with BPH.

(Hinyokika Kiyo 54 : 757-764, 2008)

**Key words** : Benign prostatic hyperplasia, Silodosin, Lower urinary tract symptoms, Alpha-1 blockers, International Prostate Symptom Score (IPSS)

## 緒 言

前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する第一選択薬は  $\alpha 1$  遮断薬である。  $\alpha 1$  遮断薬の歴史は1970年代にフェノキシベンザミンを用いた臨床研究に端を發し<sup>1,2)</sup>, プラゾシン, テラゾシンなどが臨床応用されたが, これらは高血圧治療薬として開発された薬剤であり, 血圧低下作用の軽減が課題であった。一方, 分子生物学的な研究から  $\alpha 1$  受容体サブタイプとして, 血管系では  $\alpha 1B$  が関与するのに対し<sup>3)</sup>, 前立腺, 尿道および膀胱頸部では主に  $\alpha 1A$  が関与していることが明らかになってきた<sup>4,5)</sup>。そこで,  $\alpha 1A$  や  $\alpha 1D$  に選択性を持ち血圧低下作用を軽減した, いわゆる第2世代の  $\alpha 1$  遮断薬 (塩酸タムスロシン, ナフトピジル) が開発され, 現在の前立腺肥大症における標準治療薬の位置づけを築いた。

シロドシンは第3世代の  $\alpha 1$  遮断薬とも言われ,  $\alpha 1A$  に非常に高い選択性を持つことが特徴である<sup>6-8)</sup>。肥大した前立腺においては  $\alpha 1A$  の比率がさらに増すことも報告されており<sup>9)</sup>, シロドシンは既存の薬剤以上の効果を発揮することが期待されている。実際, プラセボ・塩酸タムスロシンを対象とした第Ⅲ相臨床試験において高い有効性と安全性が確認されている<sup>10)</sup>。

このような背景のもとに, 今回の研究では服用後超早期 (数日~2週間) でのシロドシンの有効性を検討することとした。これまで  $\alpha 1$  遮断薬の服用後数日目の有効性に関する調査はほとんどない。多施設において使用実態下の調査を行うことにより, シロドシンの有効性および安全性を評価するのみならず, その特徴をさらに明らかにすることを目的とした。

## 対象と方法

### 1. 対象

2006年11月から2007年10月までの期間に神奈川県下28施設の泌尿器科を受診した患者を対象とした。実施に際しては各施設の倫理委員会 (IRB) において承認を得た。

選択対象は, 直腸診または超音波検査により前立腺肥大症 (前立腺推定体積が20 ml 以上) と診断された50歳以上の男性で, 国際前立腺症状スコア (International prostate symptom score: 以下 IPSS) トータルスコアが8点以上かつ排尿に関する quality-of-life (QOL) スコアが4点以上の患者とした。なお下記の除外基準に該当する患者は対象外とした。

除外基準

- 1) 前立腺癌の患者
- 2) 神経因性膀胱, 膀胱頸部硬化症, 尿道狭窄, 膀胱結石, 高度な膀胱憩室, 慢性細菌性前立腺炎あるい

は活動性の尿路感染症を疑われるもの

- 3) 自己導尿を実施している患者
- 4) 骨盤に放射線療法を受けた患者
- 5) 前立腺切除術を受けた患者
- 6) 高度な腎機能障害を有する患者 (血清クレアチニン値施設内基準値の2倍以上の患者)
- 7) 重篤な肝疾患を有する患者 (肝不全, 劇症肝炎, 肝硬変, 肝腫瘍, 黄疸,) 肝機能障害 (ALT 値施設内基準値の2倍以上の患者)
- 8) その他, 主治医が不適当と判断した患者

### 2. 方法

上記条件を満たした患者に試験の概要を説明し, 書面による同意を得たのちに, シロドシン 8 mg/日 (4 mg 1日2回 (朝・夕)) を2週間分処方した。排尿症状日誌を渡し, IPSS, QOL スコア, BPH impact index を服用開始日 (0日目), 1, 2, 3日目および14日目に記入してもらった。

### 3. 評価

排尿障害臨床試験ガイドライン<sup>11)</sup>にしたがって効果判定を行った。

## 結 果

### 1. 症例の内訳および患者背景

登録総症例数は187例であった。排尿症状日誌を紛失した1例と服用指示から逸脱した20例の計21例は除外し, 166例について有効性解析を施行した。安全性解析については187例で行った。有効性解析対象の患者背景を Table 1 に示した。尿流測定は32例に行い, 最大尿流率 (平均±標準偏差) は  $9.6 \pm 4.5$  ml/min, 平均尿流率は  $4.7 \pm 2.3$  ml/min であった。残尿量は36例に測定し,  $68.9 \pm 60.1$  ml であった。前立腺容積は49例で測定し,  $40.6 \pm 16.8$  cc であった。

### 2. 排尿症状日誌の解析

166例全症例の IPSS の推移を Fig. 1 に示した。服用開始時の IPSS は  $18.89 \pm 0.49$  (平均±標準誤差, 以下同様) で, 服用後1, 2, 3日目には  $15.79 \pm 0.53$ ,  $14.65 \pm 0.50$ ,  $13.41 \pm 0.52$  と低下した。いずれの観察日においても服用開始時との間に有意差を認めた。服用後14日目には  $11.99 \pm 0.51$  とさらなる低下を示した (Fig. 1)。QOL スコアも服用後1日目より有意に低下し, 2, 3, 14日目まで低下し続けた (Fig. 2)。IPSS と QOL スコアの相関を Spearman の順位相関係数で検定すると相関係数は0.68 ( $P < 0.001$ ) であり, 相関関係が認められ, IPSS の低下が QOL の改善に反映していることが裏付けられた。166例のうち83例は, 試験開始時に他の  $\alpha 1$  遮断薬を服用していたが効果が不十分のためシロドシンに切り替えた症例であった ( $\alpha 1$  切替患者群)。残りの83例は  $\alpha 1$  遮断薬服用が初めての患者 (新規患者群) であり, これらを

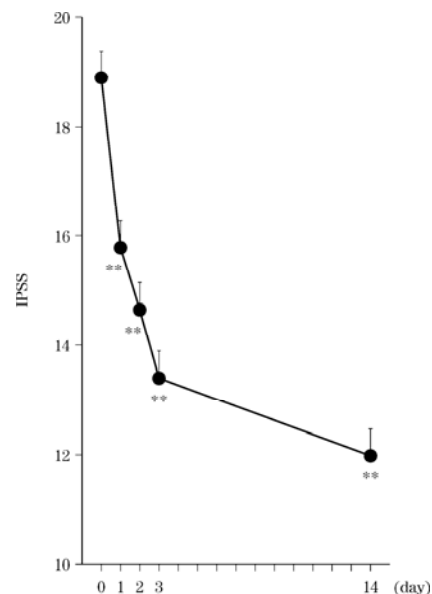
**Table 1.** Baseline characteristics

Case number		n=166	
		Mean ± SD	Case (%)
Age		69.9 ± 6.4	
PSA (μg/ml)		4.8 ± 7.6	
IPSS	Moderate (8-20)	18.9 ± 6.4	98 (59.0)
	Severe (20-35)		68 (41.0)
Voiding symptom score		8.5 ± 3.6	
Storage symptom score		7.8 ± 3.3	
QOL score		4.8 ± 0.8	
	Moderate (4)		62 (37.3)
	Severe (5, 6)		104 (62.7)
BPH impact index		5.2 ± 3.3	
Complications	-		76 (40.6)
	+		90 (59.4)
	Hypertension		63 (33.7)
	Diabetes Mellitus		16 ( 8.6)
Concomitant drugs	-		71 (42.8)
	+		95 (57.2)
	Number of drugs	2.2 ± 2.7	
Precedent α <sub>1</sub> blockers	-		83 (50.0)
	+		83 (50.0)
	Tamulosin hydrochloride		41 (49.4)
	Naftopidil		42 (50.6)
	Duration (days)	976 ± 1,093	

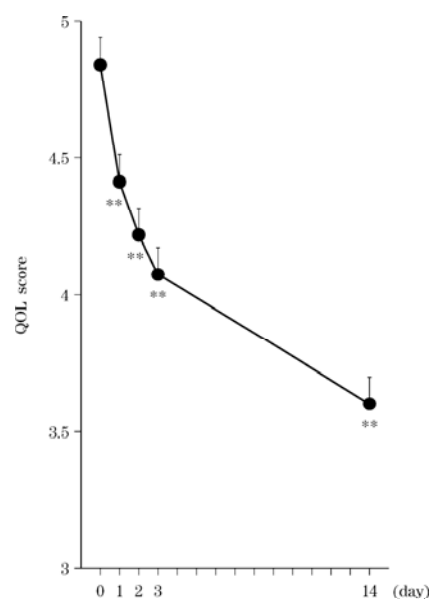
2群に分けてシロドシンの効果を比較した (Fig. 3). 両群とも服用後1日目から有意に IPSS は低下し, 14日目まで低下し続けた. 2群間の IPSS 変化量はいずれの観察日においても有意差はなかった.

次に排尿障害臨床試験ガイドラインの効果判定基準に基づき, 14日目の IPSS と QOL スコアから患者ごとの治療効果判定を行い, 著効症例を Excellent (25例), 有効およびやや有効症例を Well (99例), 不変であった症例を Poor (36例) と分類した. それら3群の IPSS の推移を Fig. 4 に示した. Poor 症例群においてはいずれの観察日においても IPSS の低下は認められなかった. 一方, Excellent 症例群と Well 症例群においては服用後1日目から有意に IPSS の低下を認めた. 特に Excellent 症例群においては服用後3日目の時点で IPSS が6.3まで低下し, 重症度判定基準の軽症 (7以下) になるまでの改善を認めた.

次に IPSS のサブスコア解析として排尿症状と蓄尿症状に分けてその変化量を比較した (Fig. 5). 排尿症



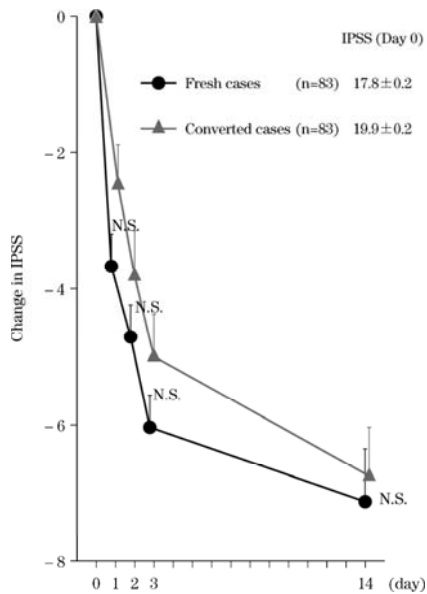
**Fig. 1.** The time-course of changes in total IPSS (n = 166). Mean ± SE, \*\*: P < 0.01, Wilcoxon test (Day 0 vs Days of analysis).



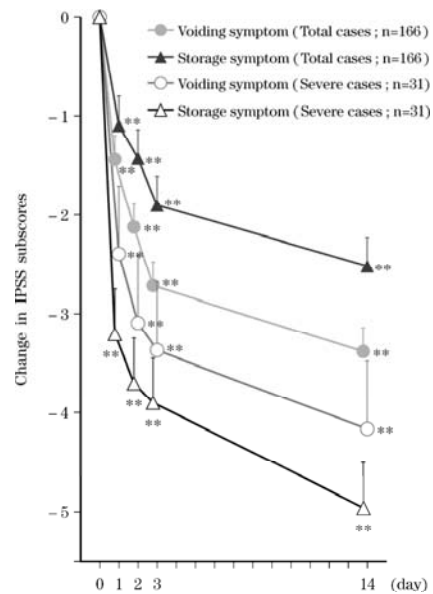
**Fig. 2.** The time-course of changes in QOL score (n = 166). Mean ± SE, \*\*: P < 0.01, Wilcoxon test (Day 0 vs Days of analysis).

状, 蓄尿症状はいずれのスコアとも服用後1日目から有意な改善が認められた. そこで, 重度の蓄尿症状を有する患者に対する効果を検討するために, 蓄尿症状重症例を別個に解析した. 蓄尿症状重症例としては, IPSS の蓄尿症状サブスコア3項目がいずれも3点以上であることを条件とし, 31症例がこれに該当した. これら蓄尿症状重症例においても蓄尿症状, 排尿症状ともに服用後1日目から有意な改善効果を示した.

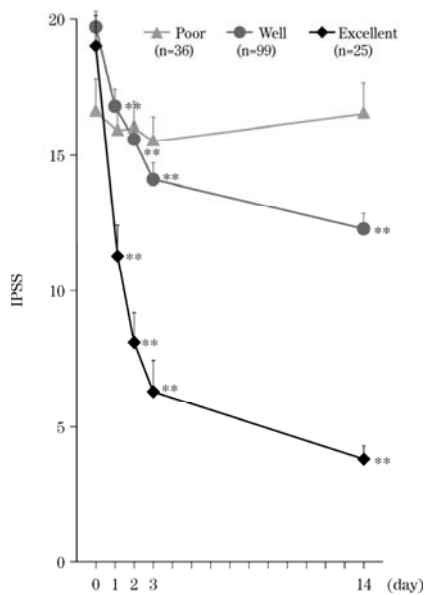
IPSS サブスコアの内訳とその推移を Table 2 に示した. 排尿症状, 蓄尿症状, 排尿後症状いずれのサブスコアも服用後1日目より有意に低下し, 14日目まで



**Fig. 3.** The time-course of changes in IPSS of fresh cases and cases converted from precedent  $\alpha 1$  blockers. Mean  $\pm$  SE, Mann-Whitney's U test (fresh cases vs conversion cases), (Change in IPSS = IPSS of Day of analysis-IPSS of Day 0).



**Fig. 5.** Silodosin effects on voiding and storage symptoms (Changes in subscores of IPSS). Mean  $\pm$  SE, \*\*: P < 0.01, Wilcoxon test (Day 0 vs Days of analysis), (Change in IPSS = IPSS of Day of analysis-IPSS of Day 0).



**Fig. 4.** The time-course of changes in IPSS of three groups; Excellent, Well, and Poor responders. Mean  $\pm$  SE, \*\*: P < 0.01, Wilcoxon test (Day 0 vs Days of analysis).

低下し続けた。項目別の変化量で比較すると、排尿症状項目の「尿勢低下」の変化量が最も大きく、次いで、蓄尿症状項目の「頻尿」、排尿後症状項目の「残尿感」の順であった。

### 3. 副作用

副作用の報告は187例中、23例 (12.3%) であった。内訳は下痢 (軟便を含む) が11例 (5.9%) と最も多かった。次いで、射精障害6例 (3.8%)、鼻閉感2例

(1.1%) であった。それら以外に口渇、めまい感、立ちくらみ、嘔気、下腹部痛が1例ずつであった。重篤な副作用は認められなかった。また、75歳以上の後期高齢者の副作用は48例中、6例 (12.5%) であり、高齢により副作用の発現頻度が高まる傾向はなかった。

### 考 察

今回のわれわれの研究はシロドシンを服用後1~14日目という超早期において被験者の自覚症状の改善を調べたものである。その結果、シロドシンはIPSS, QOL スコアともに服用後1日目から有意な改善効果を示した。シロドシンは服用後超早期から自覚症状およびQOLを改善する特徴を持つことが確認された。

本研究では、すでに他の $\alpha 1$ 遮断薬を服用している患者において、その薬効が不十分であった症例にもシロドシンへの切り替えを行い、その効果を評価した。その結果、切り替え症例においても、新規症例における効果に匹敵する高い効果が得られた。これは予想以上の結果だったが、先行薬に比べてシロドシンの $\alpha 1A$ 遮断作用が高いことによる上乗せ効果が主な要因であると考えられる。実際、シロドシンと塩酸タムスロシンを比較するとおのおのの $\alpha 1A$ への親和性、体内利用率、および日米の第III臨床試験のデータから、シロドシン8mg/日は塩酸タムスロシン0.8mg/日とはほぼ同等の $\alpha 1A$ 遮断作用を有すると推定される<sup>7,10,12,13</sup>。塩酸タムスロシンは0.2mg/日が本邦における通常の用量であるから、シロドシン8mg/日を用いた今回の研究では、塩酸タムスロシンを4倍量まで増加させた

**Table 2.** Changes in subscores of IPSS (n=166)

Symptoms	Day 0	Day 1	Day 2	Day 3	Day 14
Voiding symptoms	8.50±0.28	7.06±0.31**	6.40±0.29**	5.84±0.29**	5.16±0.28**
Interruption	2.57±0.15	2.20±0.14**	2.01±0.13**	1.84±0.12**	1.60±0.12**
Weak stream	4.04±0.10	3.28±0.12**	3.04±0.12**	2.77±0.12**	2.49±0.12**
Straining	1.89±0.14	1.59±0.13**	1.35±0.11**	1.23±0.11**	1.07±0.10**
Storage symptoms	7.83±0.26	6.69±0.25**	6.36±0.24**	5.91±0.25**	5.31±0.23**
Pollakisuria	3.23±0.11	2.72±0.12**	2.59±0.11**	2.31±0.12**	2.10±0.11**
Urgency	1.99±0.13	1.67±0.12**	1.50±0.11**	1.46±0.11**	1.27±0.11**
Nocturia	2.61±0.09	2.29±0.09**	2.28±0.09**	2.14±0.09**	1.94±0.09**
Residual feeling	2.56±0.14	2.04±0.12**	1.89±0.12**	1.67±0.12**	1.52±0.11**

Mean±SE, \*\*: P<0.01, Wilcoxon test (Day 0 vs Days of analysis).

ことに相当する。この用量増加に相当するシロドシンへの切り替えが、切り替え症例における優れた効果として現れたと考えられる。一方で、薬剤を切り替える際に生じるプラシーボ効果もその要因になっているかもしれない。しかし、塩酸タムスロシンからナフトピジルへの変更を行った以前の検討では今回のような切り替え効果は認められていない<sup>14)</sup>。薬剤の切り替えが及ぼすプラシーボ効果が今回の調査でどの程度であったかは不明であるが、他の $\alpha 1$ 遮断薬で効果が不十分の場合にはシロドシンに切り替えることが実臨床の場で有用であることが示されたと考える。

今回の検討では160例中36例(22.5%)の症例ではその効果は明らかではなかった。他の $\alpha 1$ 遮断薬においても、その点は同様である。例えば、塩酸タムスロシンを用いた調査での非 responder 率(IPSSでの不変・悪化症例の割合)は、服用後6カ月でも31.8%<sup>15)</sup>、ナフトピジルでの調査では不変・悪化症例が27.7%(服用8週以降)<sup>16)</sup>、30.6%(1カ月)<sup>17)</sup>という報告がある。よって、20~30%の患者においては $\alpha 1$ 遮断薬が無効であることはむしろ一般的であると思われる。今回シロドシンが無効であった36例の内訳は、新規症例が14例、切り替え症例が22例であった。新規症例に限定すれば、無効症例は17.5%(14例/80例)であり、むしろ高い有効率であると思われる。また、切り替え症例における無効例は単にシロドシンに対して無効というよりも、 $\alpha 1$ 遮断薬全般に抵抗性を示す症例であるかもしれない。しかし、3種の $\alpha 1$ 遮断薬にはそれぞれ特徴があり、これらの薬剤間での切り替えは臨床的意義があると思われる。今回の調査では、シロドシン服用を先行し他の $\alpha 1$ 遮断薬への切り替えは検討しておらず、またそのような報告もまだないため今後の検討が待たれる。シロドシンの効果が早期から明らかになるという今回の結果から、無効な症例においてもより早い時点で症例ごとに適した薬剤・治療法を提供可能になると考えられる。

一方、シロドシンが著効を示した25例(15.6%)ではIPSSで3日目、QOLスコアでも14日目には重症度分類における軽症にまで改善した。これら著効例の内訳は、新規症例の13例、切り替え症例の12例であり他の $\alpha 1$ 遮断薬による前治療の有無による差はなかった。

蓄尿症状に対する $\alpha 1$ 遮断薬の効果についてはすでに報告がある<sup>10,18)</sup>。その機序は明確ではないが、一般的には、排尿症状の改善により、残尿量の軽減や排尿爽快感の回復などから、頻尿の改善や尿意切迫感の軽快につながると考えられる。また、動物実験において $\alpha 1D$ 受容体は膀胱機能に関与しており、蓄尿症状に対する $\alpha 1$ 遮断薬の効果と関係しているとの報告もある<sup>19)</sup>。しかしながら、ヒトでは膀胱での $\alpha 1$ 受容体の発現は低く、その抑制が蓄尿症状の改善につながるとは考えにくいとする報告もある<sup>20)</sup>。一方、最近の動物実験から、新たな機序を示唆する基礎データの報告が散見され始めた。すなわち、前立腺・尿道の平滑筋にある $\alpha 1A$ 受容体を遮断することで、同部平滑筋の過剰収縮を抑制し、その結果、同部からのC線維を介した知覚入力抑制され、蓄尿機能が改善するという<sup>21)</sup>。それにより、仙髄ならびに橋での排尿中枢への刺激が抑制され、膀胱過活動を抑える効果が生じると考えられる<sup>22)</sup>。これらのデータはこれまで、 $\alpha 1D$ 受容体が主体だと考えられてきた機序とは別に、 $\alpha 1A$ を選択的に遮断することで引き起こされる反応から蓄尿症状が改善されている可能性が示唆されていると考えられる。今回のわれわれの調査でもシロドシンは排尿症状のみならず、蓄尿症状に顕著な改善を示した症例が少なくない。シロドシンによる蓄尿症状の改善が排尿症状の改善に伴う副次的なものに留まることなく、一義的に蓄尿症状を直接改善していることを示唆するものではないかと考えられる。

## 結 語

今回, われわれはシロドシンの服用後超早期での有効性および安全性について多施設共同試験を行い検討した. その結果, 以下の特徴が明らかとなった.

1. シロドシンの効果発現は早く, 服用後1日目から早期改善効果を認めた.
2. 治療効果判定により, 77.5%の患者で明らかに有効であった.
3. 他の $\alpha 1$ 遮断薬による効果不十分例からの切り替えにおいて, 新規患者と同等の高い改善効果を認めた.
4. 排尿症状のみでなく, 蓄尿症状に対しても高い早期改善効果を認めた.

## 文 献

- 1) Caine M, Pfau A and Perlbert S : The use of alpha adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. *Br J Urol* **48** : 255-263, 1976
- 2) Caine M, Perlbert S and Meretyk S : A placebo-controlled double-blind study of the effect of phenoxybenzamine in benign prostatic obstruction. *Br J Urol* **50** : 551-554, 1978
- 3) Rudner XL, Berkowitz DE, Booth JV, et al. : Subtype specific regulation of human vascular alpha(1)-adrenergic receptors by vessel bed and age. *Circulation* **100** : 2336-2343, 1999
- 4) Hatano A, Takahashi H, Tamaki M, et al. : Pharmacological evidence of distinct alpha 1-adrenoceptor subtypes mediating the contraction of human prostatic urethra and peripheral artery. *Br J Pharmacol* **113** : 723-728, 1994
- 5) Walden PD, Durkin MM, Lepor H, et al. : Localization of mRNA and receptor binding sites for the alpha 1a-adrenoceptor subtype in the rat, monkey and human urinary bladder and prostate. *J Urol* **157** : 1032-1038, 1997
- 6) Murata S, Taniguchi T, Takahashi M, et al. : Tissue selectivity of KMD-3213, an alpha(1)-adrenoreceptor antagonist, in human prostate and vasculature. *J Urol* **164** : 578-583, 2000
- 7) 立道 聡, 小林久美, 前澤綾香, ほか: シロドシン (KMD-3213) の $\alpha 1$ -アドレナリン受容体サブタイプ選択性および臓器特異性. *Yakugaku Zasshi* **126** : 209-216, 2006
- 8) 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
- 9) 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 non-hypertrophied tissue. *Br J Pharmacol* **119** : 797-803, 1996
- 10) 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
- 11) 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: 第一部 前立腺肥大症. 医学図書出版, 1-17, 1997
- 12) 清水智司, 宮下 格, 松原靖人, ほか: シロドシンの臨床成績紹介—薬物動態を中心に—. *Yakugaku Zasshi* **126** : 257-263, 2006
- 13) Narayan P and Tewari A : A second phase III multicenter placebo controlled study of 2 dosages of modified release tamsulosin in patients with symptoms of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* **160** : 1701-1706, 1998
- 14) 鈴木康太郎, 河合正記, 黒川陽子, ほか: 塩酸タムスロシンからナフトピジルへの変更症例における IPSS・QOL スコアの検討. *西日泌尿* **65** : 539-543, 2003
- 15) Palacio A, Hernández C, Marqués A, et al. : Long-term study to assess the efficacy of tamsulosin in the control of symptoms and complications developed in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia (OMNICONROL study): first-year follow-up report. *Arch Esp Urol* **57** : 451-460, 2004
- 16) 中津裕臣, 直井牧人, 関山和弥, ほか: 前立腺肥大症に対するナフトピジルの QOL index からみた有効性. *泌尿紀要* **53** : 13-18, 2007
- 17) 金子茂男, 谷口成実, 沼田 篤, 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長期投与の臨床的検討. *泌尿器外科* **19** : 231-240, 2006
- 18) Takahashi S, Tajima A, Matsushima H, et al. : Clinical efficacy of an alpha1A/D-adrenoceptor blocker (naftopidil) on overactive bladder symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* **13** : 15-20, 2006
- 19) Chen Q, Takahashi S, Zhong S, et al. : Function of the lower urinary tract in mice lacking alpha1d-adrenoceptor. *J Urol* **174** : 370-374, 2005
- 20) 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
- 21) 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
- 22) Tatemichi S, Akiyama K, Kobayashi M, et al. : A selective  $\alpha 1A$ -adrenoceptor antagonist inhibits

detrusor overactivity in a rat model of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* **176**: 1236-1241, 2006

(Received on June 25, 2008)  
(Accepted on August 22, 2008)  
(迅速掲載)