

前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する 塩酸タムスロシンの臨床評価： 尿道内圧曲線および膀胱内圧曲線に対する効果

国立金沢病院泌尿器科（医長：勝見哲郎）

村山 和夫，勝見 哲郎

富山県立中央病院泌尿器科（医長：田近栄司）

田 近 栄 司

公立能登総合病院泌尿器科（医長：川口光平）

川口 光平，上木 修

CLINICAL EVALUATION OF TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE ON BLADDER OUTLET OBSTRUCTION ASSOCIATED WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA: EFFECT ON URETHRAL PRESSURE PROFILE AND CYSTOMETROGRAM

Kazuo MURAYAMA and Tetsuo KATSUMI

From the Department of Urology, Kanazawa National Hospital

Eiji TAJIKA

From the Department of Urology, Toyama Prefectural Central Hospital

Kouhei KAWAGUCHI and Osamu UEKI

From the Department of Urology, Noto General Hospital

The efficacy and safety of tamsulosin hydrochloride were evaluated in 54 patients with bladder outlet obstruction associated with benign prostatic hyperplasia. Oral tamsulosin hydrochloride 0.2 mg was administered once daily for 7 weeks. The international prostate symptom score, residual urine, uroflowmetrogram, urethral pressure profile and cystometrogram were obtained before and after treatment. The international prostate symptom score improved significantly, and the residual urine volume and ratio of residual urine decreased significantly. In uroflowmetry, voided volume, maximum flow rate and average flow rate increased significantly. In urethral pressure profile, prostatic urethral pressure decreased significantly. In cystometry, bladder capacity at the first sensation increased significantly. No adverse reactions except for slight elevation in laboratory data in 3 patients were observed.

In conclusion, tamsulosin hydrochloride is a useful drug in the treatment of bladder outlet obstruction associated with benign prostatic hyperplasia.

(Acta Urol. Jpn. 43 : 799-803, 1997)

Key words: Benign prostatic hyperplasia, Tamsulosin hydrochloride, Urethral pressure profile, Cystometrogram

緒

言

対象および方法

前立腺肥大症に伴う排尿障害には α 受容体が関与していることから，前立腺肥大症に対する保存的治療として α 受容体遮断薬が使用されている．塩酸タムスロシンは $\alpha 1$ 受容体遮断薬であり，前立腺肥大症に対する臨床の有効性および安全性は証明されている^{1,2)}．今回，同薬剤の有用性について追試し，さらに尿道内圧曲線，膀胱内圧曲線におよぼす効果についても検討したので報告する．

1. 対象患者

1994年7月から1996年10月までの間に国立金沢病院，富山県立中央病院および公立能登総合病院泌尿器科を受診し，つぎの条件を満たす前立腺肥大症患者を対象とした．自覚症状として国際前立腺症状スコア（International prostate symptom score, I-PSS）の7項目の合計点数が7点以上であり，他覚所見として，残尿量が原則として30 ml以上の患者とした．なお

つぎの項目に該当する患者は除外した。

- 1) 本試験開始前に前立腺切除術を受けた患者および神経因性膀胱を合併している患者
- 2) 重篤な肝機能障害、腎機能障害、重篤な心、血管障害、起立性低血圧あるいは老年痴呆を伴う患者
- 3) 薬物過敏症またはアレルギーの既往のある患者
- 4) その他、主治医が本試験に不適当と判断した患者

2. 試験薬剤および試験方法

試験薬剤はハルナール® 0.2 mg カプセル (1 カプセル中に塩酸タムスロシン 0.2 mg を含有する) を用いた。投与方法はハルナール® 1 カプセル (0.2 mg) を1日1回朝食後に投与し、投与期間は原則として7週間とした。試験薬の投与は試験開始前の検査終了後1週間以内に開始した。

試験の開始にあたり被験者に本試験の内容等を説明し、試験参加の同意を口頭でえた。

3. 併用禁止薬

つぎの薬剤は試験期間を通じ併用禁止薬とした。

- 1) α 受容体刺激薬, 2) α 受容体遮断薬, 3) α , β 受容体遮断薬, 4) 神経因性膀胱治療薬, 5) 性ホルモン薬, 6) 非ホルモン性排尿改善薬, なお併用禁止薬を投与中の患者をやむえず試験対象患者とする場合には2週間の休薬期間をもうけた。

4. 調査, 検査項目

(1) 自覚症状

アンケート用紙によって I-PSS に準拠したつぎの7症状に関する質問に対して患者自身が5段階で回答を記入した。なお QOL スコアに関しては調査しなかった。調査は観察期、投与後1, 3, 5週および投与終了時に行った。

- 1) 残尿感 (過去1カ月間に排尿後も尿の残る感じがありましたか)
- 2) 昼間頻尿 (過去1カ月間に昼間の排尿後2時間以内に再び排尿に行ったことがありましたか)
- 3) 尿線の中絶 (過去1カ月間に尿が何回もとぎれることがありましたか)
- 4) 尿意切迫感 (過去1カ月間に急に尿意を感じ、便所へ急ぐことがありましたか)
- 5) 尿線の勢い (過去1カ月間に尿の勢いが弱いと感じたことがありましたか)
- 6) 排尿時のいきみ (過去1カ月間にお腹に力を入れて排尿しましたか)
- 7) 夜間頻尿 (過去1カ月間に睡眠中に何回排尿に行きましたか)

質問1から6の回答はつぎのとおりである。0点: そんなことは1度もない, 1点: 5回に1回はそうです, 2点: 3回に1回はそうです, 3点: 2回に1回はそうです, 4点: 2回に1回以上はそれです, 5点:

ほとんどいつもそうです 質問7の回答は0点: 0回, 1点: 1回, 2点: 2回, 3点: 3回, 4点: 4回, 5点: 5回以上

(2) 尿流検査および残尿量検査

尿流検査は自然排尿によって、観察期および投与後3, 5週および投与終了時に行い、排尿量、排尿時間、最大尿流率、および平均尿流率について検討した。なお残尿量は観察期および投与終了時に測定した。

(3) 尿道内圧および膀胱内圧検査

尿道内圧および膀胱内圧検査は観察期および投与終了時に行った。尿道内圧曲線に関しては、前立腺部尿道圧、最高尿道内圧および前立腺部尿道長について、膀胱内圧曲線に関しては初発尿意時容量、最大膀胱容量、最大静止圧および最大排尿時圧 (排尿を命じて排尿が可能であった時の最大膀胱内圧) について検討した。なお前立腺部尿道長は内尿道口から最高尿道内圧を示す部位までの長さで、前立腺部尿道圧は前立腺部尿道長の間点で測定した。内圧測定は41例では DISA 社製ウロシステムおよび11例では Dantec 社製 UD5500 マーク II を使用した。前者では注入媒体は二酸化炭素で、尿道内圧は 10 ml/min, 膀胱内圧は 100 ml/min の注入速度で、後者では注入媒体は水で、尿道内圧は 5 ml/min で、膀胱内圧は 50 ml/min の注入速度で測定した。カテーテルは Fr. 10 の側孔2穴のものを用いた。直腸内圧は測定しなかった。体位は仰臥位とし、尿道内圧測定は膀胱空虚時で行なった。

(4) 血圧, 脈拍

観察期および投与終了時に座位で測定した。

(5) 臨床検査

観察期および投与終了時に血液学検査 (赤血球数, 白血球数, Hb, Ht, 血小板数), 血液生化学検査 (総蛋白, 総ビリルビン, GOT, GPT, Al-p, 総コレステロール, クレアチニン, BUN, 尿酸) および尿検査 (糖, 蛋白, ウロビリノーゲン, 沈渣) を施行した。投与終了時に異常な変動が認められた項目については、試験終了後も追跡調査するとともに試験薬との関連性について考察した。

(6) 副作用, 異常所見

試験期間中に新たに出現した症状ならびに合併症の増悪がみられた場合はその内容ならびに薬剤との関連性について調査表に記載した。また必要におうじて、主治医の判断で投薬を中止することが出来ることとした。

5. 効果判定

自覚症状および機能検査に対する効果判定は長寿科学総合研究河邊班試案³⁾の判定基準を使用した。すなわち自覚症状では I-PSS の治療前後比 (後/前) が 0.25 以下では著効, 0.50 以下では有効, 0.75 以下では

やや有効, 0.75を越える場合は無効とし, 機能検査では最大尿流率の治療前後差(後-前)が10 ml/sec以上では著効, 5 ml/sec以上では有効, 2.5 ml/sec以上ではやや有効, 2.5 ml/sec未満では無効とした. なお全般有効性の判定は症状, 機能およびQOLの3項目で判定することになっており, 今回はQOLスコアを調査していないため, 全般有効性は判定しなかった.

6. 統計解析方法

有意差検定はWilcoxon T検定で行った.

結 果

1. 症例の内訳および患者背景

登録総症例数は59例であり, このうち5例は患者自身の都合で途中来院せず中止, 脱落例となった. 試験

Table 1. Patients' background

項目	例数
年齢(歳)	
50~59	3
60~69	26
70~79	21
80~89	2
区 分	
入 院	0
外 来	52
合 併 症	
な し	37
あ り	15
既 往 歴	
な し	35
あ り	17
前 治 療	
な し	48
あ り	4
罹 病 期 間	
1 カ月未満	0
1 カ月~6 カ月未満	23
6 カ月~1 年未満	9
1 年以上	12
不 明	8
前立腺の大きさ	
栗の実大	16
小鶏卵大	35
鶏 卵 大	1

完了例は54例であり, このうち2例は自覚症状スコアが7点未満で対象基準外であり, これらの症例は効果判定から除外し, 副作用調査には加えた. 患者の背景はTable 1に示すごとくである.

2. 自覚症状に対する効果

1) 治療前後の自覚症状のスコアの変化

自覚症状個別および自覚症状総合計の治療前後のスコアの平均値をTable 2に示した. すべてのスコアは有意の改善を示した.

2) 自覚症状改善度

自覚症状改善度では著効14例(26.9%), 有効17例(32.7%), やや有効13例(25.0%), 無効8例(15.4%)であった.

3. 他覚所見に対する効果

1) 治療前後の他覚所見の変化

治療前後の尿流測定および残尿量測定結果をTable 3に示した. 排尿量, 最大尿流率および平均尿流率は有意の増加を示したが, 排尿時間には変化は認められなかった. 残尿量および残尿率は有意の減少を示した.

2) 他覚所見改善度

他覚所見改善度では著効3例(5.8%), 有効9例(17.3%), やや有効14例(25.0%), 無効26例(50.0%)であった.

4. 副 作 用

1) 血 圧 脈 拍 数

治療前後の血圧および脈拍数には有意な変化は認められなかった(Table 4).

2) 副作用

臨床検査値異常は3例に認められた. その内容はBUN高値, GPT高値およびコレステロール高値であり, すべて軽度の異常高値であった.

5. 尿道内圧曲線に対する効果

治療前後の尿道内圧の各測定値をTable 5に示した. 前立腺部尿道圧は有意の低下を示した. 最高尿道内圧および前立腺部尿道長には有意の変化は認められなかった.

Table 2. Change of subjective symptom score before and after treatment

自 覚 症 状	観 察 期	終 了 時	検 定
残 尿 感	2.15±1.924	0.44±0.873	p<0.001
昼 間 頻 尿	2.62±1.870	1.15±1.564	p<0.001
尿 線 中 絶	1.65±1.919	0.56±1.056	p<0.001
尿意切迫感	1.08±1.835	0.40±1.159	p<0.001
尿線の勢い	3.73±1.646	1.42±1.661	p<0.001
排尿時のいきみ	1.29±1.696	0.58±1.161	p<0.001
夜 間 頻 尿	2.87±1.284	2.08±1.250	p<0.001
自覚症状総合計	15.38±5.187	6.63±4.206	p<0.001

数値: 平均値±標準偏差

6. 膀胱内圧曲線に対する効果

治療前後の膀胱内圧の各測定値を Table 6 に示した。初発尿意時膀胱容量は有意の増加を示した。最大膀胱容量も増加を示したが有意なものではなかった。最大静止圧および最大排尿時圧は低下を示したが有意なものではなかった。

考 察

前立腺肥大症においては肥大結節平滑筋は交感神経

Table 3. Change of objective findings before and after treatment

	観 察 期	終 了 時	検 定
排 尿 量 (ml)	137±102 (52)	170±72 (52)	p<0.05
排 尿 時 間 (sec)	35±17 (52)	36±18 (52)	NS
最大尿流率 (ml/sec)	8.4±4.6 (52)	10.9±4.9 (52)	p<0.001
平均尿流率 (ml/sec)	3.7±2.1 (52)	5.2±1.9 (52)	p<0.001
残 尿 量 (ml)	50±41 (51)	42±55 (51)	p<0.05
残 尿 率 (%)	30±23 (51)	17±14 (51)	p<0.001

数値：平均値±標準偏差 (例数)

Table 4. Change of blood pressure and pulse rate before and after treatment

	観 察 期	終 了 時	検 定
収縮期血圧 (mmHg)	139±21	136±20	NS
拡張期血圧 (mmHg)	79±15	75±14	NS
脈 拍 数	75±11	75±11	NS

数値：平均値±標準偏差

Table 5. Change of maximum urethral pressure, prostatic urethral pressure and prostatic urethral length before and after treatment

	観 察 期	終 了 時	検 定
前立腺部尿道圧 (cmH ₂ O)	30.5±9.6 (44)	27.6±8.4 (44)	p<0.05
最高尿道内圧 (cmH ₂ O)	87.3±25.5 (44)	86.0±28.8 (44)	NS
前立腺部尿道長 (cm)	3.4±0.9 (44)	3.3±0.9 (44)	NS

数値：平均値±標準偏差 (例数)

Table 6. Change of bladder capacity and bladder pressure before and after treatment

	観 察 期	終 了 時	検 定
初発尿意時膀胱容量 (ml)	130±78 (52)	153±83 (52)	p<0.01
最大膀胱容量 (ml)	234±98 (52)	255±114 (52)	NS
最大静止圧 (cmH ₂ O)	24.3±34.0 (51)	19.6±13.6 (51)	NS
最大排尿時圧 (cmH ₂ O)	82.8±40.2 (43)	76.2±43.6 (43)	NS

数値：平均値±標準偏差 (例数)

刺激薬で収縮し、これは α 受容体遮断薬にて抑制されること^{4,6)}、尿道内圧曲線での前立腺部尿道圧が交感神経刺激薬で上昇すること^{5,7)}、さらに肥大前立腺組織では正常前立腺に比して $\alpha 1$ 受容体数が増加していること⁸⁾などが明らかになった。これらの研究によって、前立腺肥大症に伴う排尿障害の原因は腺腫による機械的閉塞だけでなく、この $\alpha 1$ 受容体の機能亢進による機能的尿道抵抗の増大も一因として考えられている^{7,9)}。このような病態生理にもとづいて、前立腺肥大症に伴う排尿障害の保存的治療薬として α 受容体遮断薬が使用されている。われわれもフェノキシベンザミン¹⁰⁾、ウラビジル¹¹⁾、塩酸ブナゾシン¹²⁾の使用経験を発表してきた。

塩酸タムスロシンは選択的かつ強力な $\alpha 1$ 受容体遮断薬であり^{13,14)}、すでに前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する有用性が認められている^{1,2)}。その至適用量は0.2 mg/日 (分1) とされている¹⁾。今回われわれは塩酸タムスロシンの有用性を追試するとともに尿道内圧、膀胱内圧に対する効果を検討した。

自覚症状の有効以上の改善は59.6%に認められた。自覚症状スコアの治療前後の比較でも7項目すべてが有意の改善を示した。 $\alpha 1$ 受容体遮断薬の自覚症状の改善率はおおむねは40%から60%代で報告されている^{15,16)}。尿流測定においても排尿量、最大および平均尿流率が有意の改善を示し、また残尿量および残尿率も有意の改善を示した。これらの結果から塩酸タムスロシンの前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する有効性が再確認された。

塩酸タムスロシンの尿道内圧曲線に対する効果では、最高尿道内圧および前立腺部尿道長には変化を認めなかったが、前立腺部尿道圧が有意の低下を示した。文献^{5,9,17)}では前立腺部尿道圧が α 受容体遮断薬

によって低下すると報告されている。最高尿道内圧については低下すると報告^{9,19)}と変化しないとの報告^{17,18)}がある。前立腺部尿道圧の低下は尿道抵抗の減少を意味するものと考えられる。

塩酸タムスロシンの膀胱内圧曲線に対する効果では、初発尿意時膀胱容量の有意の増加を認めた。Gerstenberg ら¹⁹⁾はフェノキシベンザミンで最小、最大尿意時膀胱容量の増加と膀胱コンプライアンスの増加を報告している。瀧田ら¹⁸⁾はプラゾシンで同様に膀胱容量の増加と膀胱コンプライアンスの増加を認めている。また国沢⁹⁾は膀胱容量の小さいものでは容量の増大を認めたと報告している。これらの膀胱容量の増大は膀胱三角部、体部の α 受容体が遮断されるためと考えられている^{9,18)}。最大排尿時圧は有意なものではないが低下を示した。この低下は腹圧を測定していないため必ずしも排尿筋圧の低下を表しているとはいえないが、膀胱の代償性高圧排尿が改善したこと²⁰⁾を示唆するものと考えられる。

結 語

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者に対して塩酸タムスロシン 0.2 mg/日、7週間投与して、その臨床的有用性について検討した。

- 1 自覚症状スコアは有意の改善を示した。
- 2 残尿量および残尿率は有意の減少を示した。
- 3 尿流検査で排尿量、最大尿流率および平均尿流率は有意の増加を示した。
- 4 尿道内圧曲線で前立腺部尿道内圧は有意の低下を示した。
- 5 膀胱内圧曲線で初発尿意時膀胱容量は有意の増加を示した。
- 6 副作用は3例の軽度検査値上昇以外は認められなかった。

文 献

- 1) 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. 泌外 3: 1247-1259, 1990
- 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 の臨床評価—プラセボを対照薬とした多施設共同二重盲検比較試験—. 泌外 4: 231-242, 1991
- 3) 本間之夫, 河邊香月, 阿曾佳郎: Symptom score と重症度, 治療効果の判定基準作成の動向. 臨泌 50増刊号: 49-53, 1996
- 4) Caine M, Raz S and Zeigel M: Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. Br J Urol 47: 193-202, 1975
- 5) Furuya S, Kumamoto Y, Yokoyama E, et al.: Alpha-adrenergic activity and urethral pressure in prostatic zone in benign prostatic hypertrophy. J Urol 128: 836-839, 1982
- 6) 北田真一郎: 前立腺肥大結節平滑筋の薬理学的特性とその臨床的意義. 日泌尿会誌 74: 2054-2069, 1983
- 7) 朴 英哲: 前立腺肥大症における交感神経系の関与について—神経性調節と体液性調節—. 日泌尿会誌 79: 203-213, 1988
- 8) 横山英二, 古屋聖児, 熊本悦明: ヒト前立腺組織中の交感神経受容体に関する研究. 日泌尿会誌 76: 325-337, 1985
- 9) 国沢義隆: $\alpha 1$ 遮断薬のヒト膀胱三角部と前立腺部尿道平滑筋に及ぼす基礎的, 臨床的研究. 日泌尿会誌 77: 600-611, 1986
- 10) 勝見哲郎, 中島慎一, 川口光平, ほか: 前立腺肥大症に対する Phenoxybenzamine の使用経験. 泌尿紀要 24: 609-616, 1978
- 11) 勝見哲郎, 村山和夫: 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する α ブロッカー Urapidil (Ebrantyl) の臨床評価. 西日泌尿 53: 115-118, 1991
- 12) 勝見哲郎, 村山和夫, 田近栄司, ほか: 前立腺肥大症による排尿障害に対する塩酸プラゾシンと臭化ジスチグミンの有用性の検討—単独使用群, 併用使用群の3群比較による検討—. 泌外 7: 1113-1121, 1994
- 13) Honda K, Miyata-Osawa A and Takenaka T: Alpha-1-adrenoreceptor subtype mediating contraction of smooth muscle in the lower urinary tract and prostate of rabbit. Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol 330: 16-21, 1985
- 14) Honda K and Nakagawa C: Alpha-1-adrenoreceptor antagonist effect of YM-12617 in rabbit lower urinary tract and prostate. J Pharmacol Exp Ther 239: 512-516, 1986
- 15) 熊本悦明, 塚本泰司, 土田正義, ほか: 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する塩酸テラゾシンの臨床評価 (I) —用量設定のための比較試験—. 泌外 5: 721-734, 1992
- 16) 朴 英哲, 西岡 伯, 栗田 孝: 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する塩酸テラゾシンの臨床的検討. 泌尿紀要 38: 857-868, 1992
- 17) 近藤厚生, 山田幸隆, 小林峰生: 前立腺肥大症の下部尿路機能—塩酸テラゾシン単回投与の影響—. 泌外 5: 441-446, 1992
- 18) 瀧田 徹, 小谷俊一, 近藤厚生, ほか: 下部尿路の尿流動態研究. 12. 前立腺閉塞症に対する塩酸プラゾシンの治療効果および不安定膀胱の病因に関する一考察. 日泌尿会誌 74: 1-14, 1983
- 19) Gerstenberg T, Blaabjerg J, Lykkegaard M, et al.: Phenoxybenzamine reduces bladder outlet obstruction in benign prostatic hyperplasia. a urodynamic investigation. Invest Urol 18: 29-31, 1980
- 20) 宮武竜一郎, 朴 英哲, 小池浩之, ほか: 前立腺肥大症に対する $\alpha 1$ 遮断薬の効果に関する Pressure-Flow Study を用いた検討. 日泌尿会誌 87: 1048-1055, 1996

(Received on May 29, 1997)

(Accepted on July 21, 1997)