

慢性骨盤痛症候群を併発する BPH 患者に対する Tadalafil の有用性

西野 好則¹, 三輪 好生², 守山 洋司², 藤広 茂²
 増栄 孝子³, 菊地 美奈⁴, 中井 千愛⁵, 出口 隆⁵

¹西野クリニック, ²岐阜赤十字病院泌尿器科, ³大垣市民病院泌尿器科

⁴東海中央病院泌尿器科, ⁵岐阜大学医学部泌尿器科

TADALAFIL AMELIORATES SYMPTOMS OF PATIENTS
 WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA COMPLICATED
 BY CHRONIC PELVIC PAIN SYNDROME

Yoshinori NISHINO¹, Kousei MIWA², Yoji MORIYAMA², Shigeru FUJIIHRO²,
 Takako MASUE³, Mina KIKUCHI⁴, Chie NAKAI⁵ and Takashi DEGUCHI⁵

¹Nishino Clinic

²The Department of Urology, Japanese Red Cross Gifu Hospital

³The Department of Urology, Ogaki Municipal Hospital

⁴The Department of Urology, Tokai Central Hospital

⁵The Department of Urology, Division of Disease Control, Research Field of Medical Sciences,
 Graduate School of Medicine, Gifu University

To examine the efficacy and safety of tadalafil in the treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia with chronic pelvic pain syndrome, we treated 23 Japanese men with tadalafil 5 mg once daily for 4 weeks. The mean age of the participants was 58.7 years and the prostate volume was 25.2 ml. Significant improvements in total International Prostatic Symptom Score, International Prostatic Symptom Score Quality of Life Index, total National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index score, pain subscore, urinary symptom subscore, and quality of life impact subscore, were observed for tadalafil versus before treatment. These findings confirm that tadalafil is a valuable new treatment option for patients with benign prostatic hyperplasia complicated by chronic pelvic pain syndrome.

(Hinyokika Kiyo 63 : 101-105, 2017 DOI : 10.14989/ActaUrolJap_63_3_101)

Key words : Tadalafil, BPH, LUTS, CP, CPPS

緒 言

前立腺炎は会陰部痛などの前立腺に由来した独特の症状を有する一連の疾患である。急性細菌性前立腺炎は細菌感染によるものであり、診断は比較的容易であり治療に対する反応性も良好である。一方、慢性前立腺炎は多彩な臨床症状を呈し、しばしば治療に難渋する。特に非細菌性ではその病因について十分解明されていないのが現状である。

一方、前立腺肥大症の発症や進展には組織炎症の関与が示唆されており、慢性非細菌性前立腺炎と共通の組織像を呈することから、日常診療において、前立腺肥大症患者が慢性非細菌性前立腺炎を併発している症例をしばしば見受ける。

Tadalafil (ザルティア®錠) は前立腺肥大症に伴う排尿障害改善剤として2014年に国内販売が開始されたPDE5 (Phosphodiesterase-5) 阻害剤であり、多彩な作用機序を有することから、前立腺肥大症に伴う慢性前

立腺炎症状に対しても有効性が期待できる。そこで今回、慢性骨盤痛症候群 (非細菌性慢性前立腺炎) を併発する前立腺肥大症に対する有効性と安全性を検討した。

対 象 と 方 法

1. 対象と方法

2014年4～9月に西野クリニックにおいて、慢性骨盤痛症候群を併発する前立腺肥大症の治療のために外来受診した患者に tadalafil 5 mg を1日1回投与し、その有効性と忍容性について検討した。投与対象とした患者はいずれも薬物療法未治療の新規症例で、前立腺触診、超音波検査で前立腺肥大症を認め、主訴として頻尿などの下部尿路症状に加え、陰部の疼痛ないし違和感を訴え、日常生活に不満を感じる症例であった。尿沈渣と前立腺マッサージ後尿沈渣、共に白血球5未満/1視野、尿培養陰性にて、細菌性前立腺炎を否定した。

有効性評価項目として IPSS（国際前立腺症状スコア）、QOL スコア、および NIH-CPSI（NIH-慢性前立腺炎症スコア）を設定した。安全性評価項目として有害事象の有無や程度を聴取した。NIH-CPSI は、今回の基準でみると、部門別に疼痛スコアは2点以上、排尿スコア2点以上、QOL は5点以上で、総スコアは10点以上が治療の対象となる。

これらの症例に対し、本研究の趣旨を、文書により丁寧に説明し、治療薬は自由に選択できることや変更、中止が可能であることなどを理解して頂き、参加に対して同意の得られた患者を対象とした。

なお、問診にてメタボリック症候群（高血圧、糖尿病、高脂血症、肥満）を中心に併存疾患を確認した。また、CPSI との関連が疑われる長時間の座位（1日8時間以上の座位）、毎日の習慣的運動の有無（毎日能動的に運動をするか否か）も聴取した。

評価時期は、投薬開始前および投薬開始4週後の来院時の2回とした。

2. 統計学的検討

結果は平均値±標準偏差で表した。統計解析は投薬前後間で比較を行い、Wilcoxon's signed ranks test を用いて $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

解析対象症例は23例であり、平均年齢は58.7歳（52～64歳）、PSA 値は 1.35 ng/ml （ $0.160 \sim 2.980 \text{ ng/ml}$ ）、前立腺体積は 25.2 ml （ $19.6 \sim 32.6 \text{ ml}$ ）であった。併存疾患としては、高血圧12例、脂質異常14例、糖尿病3例、勃起機能不全11例、肥満（ $\text{BMI} \geq 25$ ）14例であり、生活習慣としてはアルコール摂取（毎日）16例、長時間座位14例、毎日の習慣的運動18例であった（Table 1）。また、投薬開始4週後の来院時における投薬期間は31.43日（28～42日）であった（患者通院都合にて1名が42日服用後判定）。

Table 1. Baseline patient characteristics

Number	23
Age (range)	58.7 (52-64)
PSA (range)	1.35 ng/ml (0.160-2.980)
Prostate volume (range)	25.2 ml (19.6-32.6)
Comorbidity and lifestyle habit	
Hypertension	12
Dyslipidemia	14
Diabetes	3
Erectile dysfunction	11
Obesity ($\text{BMI} \geq 25$)	14
Daily alcohol intake	16
Long hours of sitting	14
Daily exercise	18

Tadalafil 4週間の投与により、IPSS トータルスコアは 17.3 ± 5.4 から 11.9 ± 4.9 へと投与前に比べて有意に改善した（ $p < 0.01$ ；Fig. 1）。QOL スコアも 5.1 ± 1.4 から 2.9 ± 1.5 へと有意に改善した（ $p < 0.01$ ；Fig. 1）。

NIH-CPSI については、トータルスコアが 30.9 ± 12.8 から 19.5 ± 11.2 へと有意に改善した（ $p < 0.01$ ；Fig. 2a）。サブスコアについても、痛みや不快感に関するスコア（問1～4）が 13.5 ± 3.8 から 7.4 ± 3.1 へ（Fig. 2b）、排尿に関するスコアである残尿感（問5）が 3.8 ± 1.2 から 2.6 ± 1.2 へ、頻尿（問6）が 4.0 ± 1.9 から 2.9 ± 1.1 へ（Fig. 2c）、症状の影響やQOLに関するスコア（問7～9）が 9.6 ± 3.4 から 6.6 ± 2.8 へ（Fig. 2d）といずれも有意に改善した（ $p < 0.01$ ）。

一方、有害事象は認められなかった。

考 察

慢性前立腺炎は骨盤周囲の疼痛や不快感とともに、排尿時や射精時の疼痛・不快感を主症状とする症状症

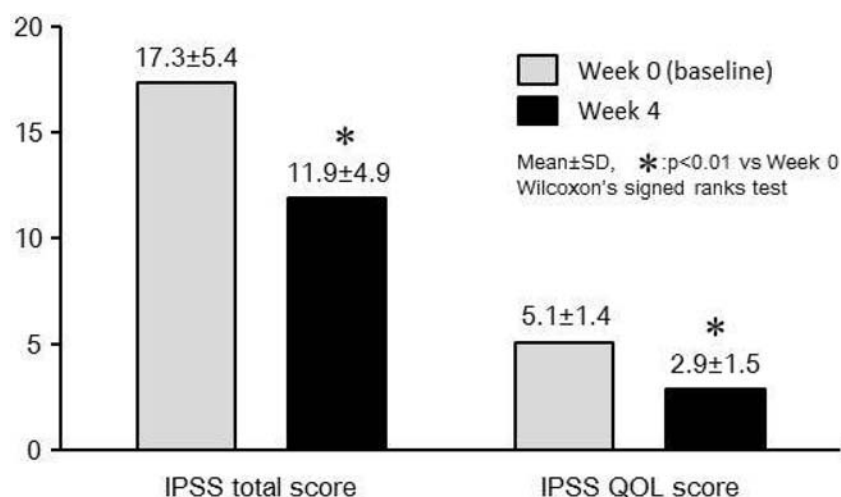


Fig. 1. Change in IPSS of subjects treated with tadalafil 5 mg daily for 4 weeks.

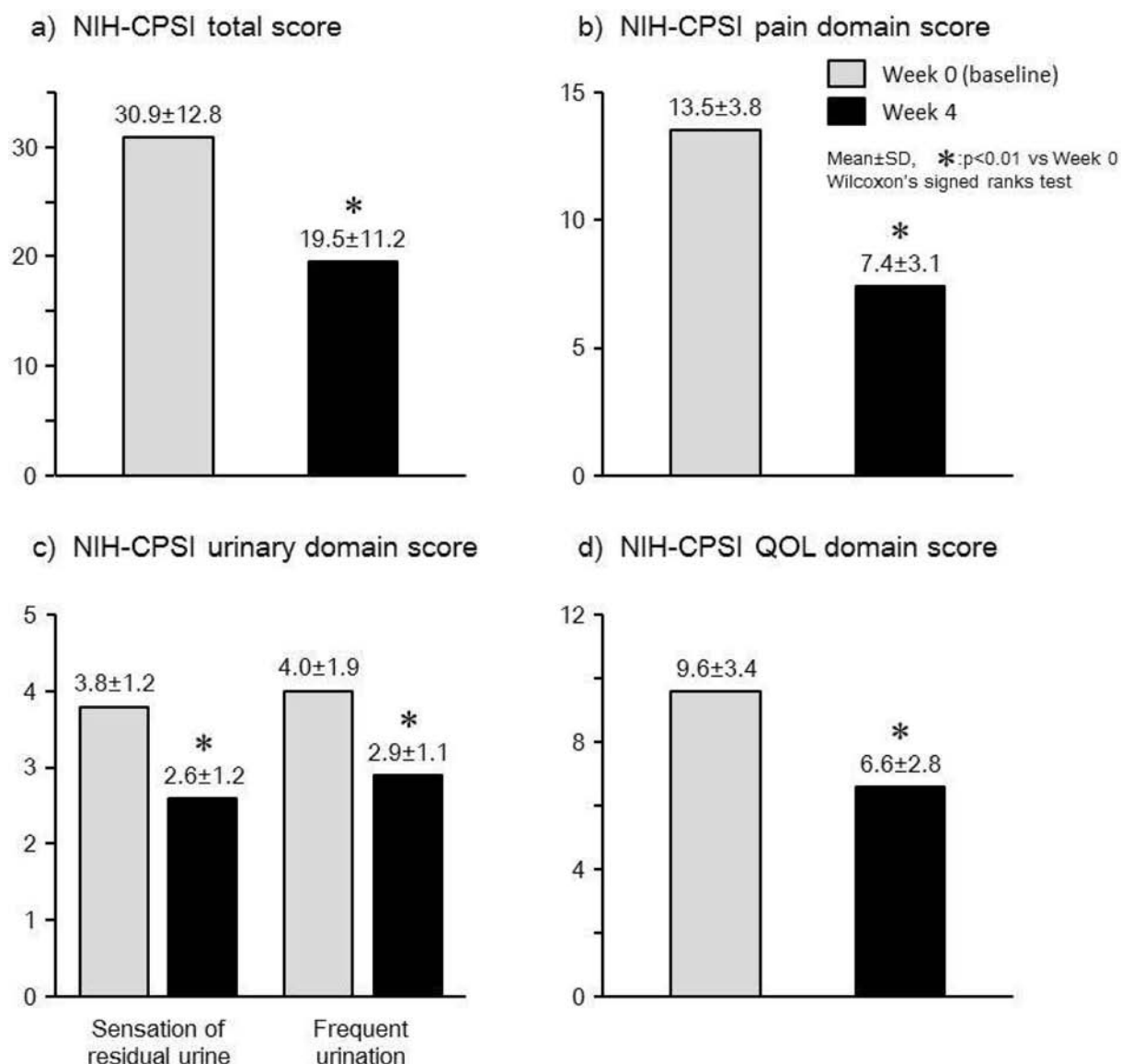


Fig. 2. Change in NIH-CPSI of subjects treated with tadalafil 5 mg daily for 4 weeks. a) NIH-CPSI total score. b) NIH-CPSI pain domain score. c) NIH-CPSI urinary domain score. d) NIH-CPSI QOL domain score.

候群であり、1995年にNIH(National Institutes of Health)から提唱された分類¹⁾に基づいて策定されたNIH-Chronic Prostatitis Symptom Index(NIH-CPSI)²⁾を評価に用いて様々な研究報告が行われている。

慢性前立腺炎の病因は不明な点が多いが、多彩な原因により前立腺組織の炎症が惹起され、さらにその炎症が遷延することにより生じるとされている。その病因の一部として、細菌感染や微生物感染、前立腺腺管内への尿の逆流、自己免疫疾患、骨盤底筋や神経調節の異常、間質性膀胱炎、血流の鬱滞などが関与すると考えられている。

慢性前立腺炎の治療としてこれまでさまざまな方法が試みられてきたが、決定的な治療法は確立されていないのが現状である。前立腺圧出液などの培養結果に関わらず、抗菌薬が治療の第一選択となる場合が多い。Nickelら³⁾のofloxacinを用いた検討では、症状の

改善は程度の差があるものの、7割程度で認められたとされている。一般的には4割程度の症例で抗菌薬が有効であるとされているものの、適切にデザインされた研究は少なく、長期的には再発を繰り返す症例も少なくない。排尿障害を改善することが前立腺腺管内逆流を予防するとの考えから α_1 遮断薬が用いられることもあり、カテゴリーⅢでは5～6割程度の有効率であると報告されている⁴⁾。炎症が存在するという前提から、非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)やステロイドなども有用とされている。植物などから抽出された物質による治療も以前から広く行われているものの、大規模な臨床報告がない。これらのように、既存の治療により、ある程度の有効性が得られているものの、既存薬に治療抵抗性の慢性前立腺炎患者も多数存在することから、新たな治療法が求められている。

一方、前立腺肥大症の病態形成や進展に前立腺の慢

性炎症の関与が示唆されており、実際に前立腺肥大症患者を対象とした臨床試験 (MTOPS 試験) において、初診時に生検標本を得た45%に前立腺組織の炎症所見が認められ、その大部分が慢性炎症であったこと、プラセボ投与群において初診時に炎症を認めた症例では、炎症のなかった症例と比べて急性尿閉の発症リスク高く、症状の臨床的進行が早いことが報告されている⁵⁾。また、前立腺肥大症の手術療法を受けた前立腺肥大症患者において、前立腺の炎症グレードが高い患者では IPSS スコアが高く、前立腺体積も大きいことも示されている⁶⁾。このように、前立腺肥大症も慢性前立腺炎もいずれも前立腺の炎症が病態と関連付けられており、前立腺肥大症の既往歴のある患者では前立腺炎の既往を伴う比率が7.7倍になること⁷⁾や、前立腺肥大症患者の18.6%に射精時の疼痛や不快感を伴う⁸⁾など、前立腺肥大症患者において慢性前立腺炎を合併する比率が高いことが報告されている。

今回、慢性前立腺炎を合併する前立腺肥大症患者に tadalafil 5 mg を1日1回投与したところ、評価に用いた4週後において、前立腺肥大症の症状スコアである IPSS とともに、慢性前立腺炎症状スコアの NIH-CPSI についてもすべての質問項目において改善効果を示すことが明らかになった。

Tadalafil は選択的かつ強力な PDE5 阻害作用を有する薬剤であり、血管、膀胱、尿道、前立腺、陰茎海綿体などの下部尿路の平滑筋において、強力な平滑筋弛緩物質 cGMP の分解酵素である PDE5 の活性を阻害することにより cGMP の細胞内濃度を上昇させる。本剤は、膀胱-精管動脈血管平滑筋において NO ドナーで誘発される弛緩に対して増強作用を示すこと⁹⁾や前立腺において平滑筋弛緩作用と細胞内 cGMP 含量増加作用を示すこと¹⁰⁾が明らかにされており、これらの作用に基づいて、下部尿路組織の血流や膀胱出口部閉塞を改善すると考えられている。実際に本剤が、膀胱出口部閉塞モデルや膀胱過伸展/解除モデル、腹部大動脈結紮/解除モデルで低下した膀胱血流を改善すること^{11,12)}や、自然発症高血圧ラットで生じる前立腺の低酸素状態を改善することが報告されている⁹⁾。さらに、tadalafil は膀胱伸展に伴う膀胱からの求心性神経活動に対して抑制作用を示すことも報告されており¹³⁾、亢進した尿意知覚に対しても直接的な抑制作用を示すと考えられている。

Tadalafil は上記の作用の他にも、高脂肪食摂取餌ウサギの前立腺で発現が増大する各種炎症性 mRNA レベルを低下させて前立腺の白血球浸潤を抑制し、組織の線維化抑制作用を示すことが報告されている¹⁴⁾。また、カラゲニン浮腫モデルや糖尿病性ニューロパシーモデルにおける疼痛刺激に対する逃避の潜時を延長させ、鎮痛効果を示すことも明らかにされている¹⁵⁾。

このような抗炎症作用や鎮痛作用も NIH-CPSI の改善作用に関与している可能性が考えられる。

Tadalafil の慢性前立腺炎に対する有用性については、Kirby ら¹⁶⁾から症例レベルの報告がされている。すなわち、NSAIDs などの治療に抵抗性であり、モルヒネで疼痛をコントロールしていた重症の慢性前立腺炎患者に tadalafil を投与したところ、著効が得られ、モルヒネを中止して tadalafil のみで症状がコントロールできるようになったとのことである。また、Hasan ら¹⁷⁾は慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群患者を対象としてタムスロシン 0.4 mg, レボフロキサシン 500 mg, インドメタシン坐剤 100 mg をグループ A, それにタダラフィル 5 mg を追加した群をグループ B とし、投与1カ月後に NIH-CPSI スコアで評価したところ、トータルスコアとともに、痛み、排尿症状および QOL に関するサブスコアにおいてタダラフィルを追加した B 群の方が有意に改善したことを報告している。

今回の検討は、国内における慢性前立腺炎を合併する前立腺肥大症患者を対象としてその有用性を統計的に評価した初めての報告である。今後、プラセボ比較研究などを含む大規模研究の実施を期待したい。

結 語

前立腺肥大症に慢性前立腺炎を併発した症例では α 遮断薬などの既存の薬物治療では奏効しない症例もあり、治療に難渋する場合も多い。Tadalafil の適応症は前立腺肥大症であるが、慢性前立腺炎の症状に対しても効果を示す作用機序を有しており、今回の検討から、合併症の症状改善における新たな治療の選択肢として有望視できる薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ Jr, et al.: The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Urol* **162**: 369-375, 1999
- 2) Nickel JC, Nyberg LM, Hennenfent M, et al.: Research guidelines for chronic prostatitis: consensus report from the first National Institutes of Health International Prostatitis Collaborative Network. *Urology* **54**: 229-233, 1999
- 3) Nickel JC, Downey J, Johnston B, et al.: Predictors of patient response to antibiotic therapy for the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective multicenter clinical trial. *J Urol* **165**: 1539-1544, 2001
- 4) Cheah PY, Liong ML, Yuen KH, et al.: Terazosin therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, placebo controlled trial. *J*

- Urol **169**: 592–596, 2003
- 5) Roehrborn CG, Kaplan SA, Noble WD, et al.: The impact of acute or chronic inflammation in baseline biopsy on the risk of clinical progression of BPH: results from the MTOPS study. J Urol **173**: 346, 2005
 - 6) Robert G, Descazeaud A, Nicolaiew N, et al.: Inflammation in benign prostatic hyperplasia: a 282 patients' immunohistochemical analysis. Prostate **69**: 1774–1780, 2009
 - 7) Collins MM, Meigs JB, Barry MJ, et al.: Prevalence and correlates of prostatitis in the health professionals follow-up study cohort. J Urol **167**: 1363–1366, 2002
 - 8) Nickel JC, Elhilali M, Vallancien G, et al.: Benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostatitis: prevalence of painful ejaculation in men with clinical BPH. BJU Int **95**: 571–574, 2005
 - 9) Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P, et al.: Phosphodiesterase type 5 expression in human and rat lower urinary tract tissues and the effect of tadalafil on prostate gland oxygenation in spontaneously hypertensive rats. J Sex Med **8**: 2746–2760, 2011
 - 10) Uckert S, Sormes M, Kedia G, et al.: Effects of phosphodiesterase inhibitors on tension induced by norepinephrine and accumulation of cyclic nucleotides in isolated human prostatic tissue. Urology **71**: 526–530, 2008
 - 11) Yoshinaga R, Kawai Y, Oka M, et al.: Effect of a single treatment with tadalafil on blood flow in lower urinary tract tissues in rat models of bladder overdistension/emptying and abdominal aorta clamping/release. Eur J Pharmacol **754**: 92–97, 2015
 - 12) Kawai Y, Oka M, Yoshinaga R, et al.: Effects of the phosphodiesterase 5 inhibitor Tadalafil on bladder function in a rat model of partial bladder outlet obstruction. Neurourol Urodyn **35**: 444–449, 2016
 - 13) Minagawa T, Aizawa N, Igawa Y, et al.: Inhibitory effects of phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil, on mechanosensitive bladder afferent nerve activities of the rat, and on acrolein-induced hyperactivity of these nerves. BJU Int **110**: E259–E266, 2012
 - 14) Morelli A, Comeglio P, Filippi S, et al.: Mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibition in metabolic syndrome-associated prostate alterations: an experimental study in the rabbit. Prostate **73**: 428–441, 2013
 - 15) Otari KV and Upasani CD: Involvement of NO-cGMP pathway in anti-hyperalgesic effect of PDE5 inhibitor tadalafil in experimental hyperalgesia. Inflammopharmacology **23**: 187–194, 2015
 - 16) Kirby RS, Carson C and Dasgupta P: Daily phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy: a new treatment option for prostatitis/prostatodynia? BJU Int **113**: 694–695, 2014
 - 17) Hasan HF: The use of tadalafil in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Iraqi J Med Sci **11**: 78–83, 2013

(Received on August 3, 2016)
(Accepted on November 4, 2016)