

前立腺肥大症患者に対するナフトピジルの QOL index からみた有効性

中津 裕臣, 直井 牧人, 関山 和弥, 濱野 聡
鈴木 規之, 田中 方士, 村上 信乃
国保旭中央病院泌尿器科

THE EFFECTIVENESS OF NAFTOPIDIL IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA EVALUATED BY QOL INDEX

Hiroomi NAKATSU, Makito NAOI, Kazuya SEKIYAMA, Satoshi HAMANO,
Noriyuki SUZUKI, Masashi TANAKA and Shino MURAKAMI
The Department of Urology, Asahi General Hospital

We examined the effectiveness of naftopidil in 81 patients with lower urinary tract symptoms (LUTS) caused by benign prostatic hyperplasia (BPH). We examined quality of life (QOL) and determined which symptoms improved as a result of naftopidil administration. The findings indicated that storage symptoms, voiding symptoms, total International Prostate Symptom Score (IPSS), QOL index, Qmax and residual urine volume were significantly improved after treatment when compared to baseline. Improvement of nocturia and incomplete emptying by naftopidil contributed to improvement in QOL, odds ratio between the good response group and poor response group were 3.6 and 2.3, respectively. During naftopidil treatment, two of the 81 patients complained of adverse events. The results show that naftopidil is effective for LUTS caused by BPH, and that improvement of nocturia and incomplete emptying contributed to the improvement in QOL.

(Hinyokika Kyo 53 : 13-18, 2007)

Key words : Benign prostatic hyperplasia, Naftopidil, QOL index, Nocturia

緒 言

前立腺肥大症 (benign prostatic hyperplasia: 以下 BPH) は, 推定患者数, 来院患者数ともに年々増加しており¹⁾, 泌尿器科医にとってもっとも遭遇する疾患の1つである. BPHに伴う下部尿路症状 (lower urinary tract symptoms: 以下 LUTS) の治療は bothersome の改善による QOL の向上を目的とされる. その中で夜間頻尿をはじめとした蓄尿症状は最も困る症状の1つであり²⁾, 治療にも苦渋すると言われている³⁾.

BPHに伴う LUTS に対する薬物治療の第一選択は, α_1 受容体遮断薬であることが多い. しかし, α_1 受容体遮断薬を投与された症例は, どのような症状の改善によって満足な QOL が得られるかについては報告が少ない.

そこで今回われわれは, BPHに伴う LUTS を訴える症例に対して, 蓄尿症状に有効性が高いとされるナフトピジル (フリバス®)⁴⁻⁶⁾ を投与し, その有用性を検証した. さらにナフトピジルの有効性が QOL 改善に影響を与える要因, すなわちどのような症状の改善が QOL の改善に影響するのかについて検討し

た.

対 象 と 方 法

1) 対 象

2000年10月から2002年6月までの間に当院を受診した, 国際前立腺症状スコア (International prostate symptom score: 以下 IPSS) 8点以上, QOL index 2点以上の前立腺肥大症と診断された症例を対象とした. なお, 重篤な心疾患, 腎疾患, 肝疾患, 血液疾患, 神経因性膀胱およびそれを疑わせる疾患, その他合併症を有する患者は除外した.

2) 方 法

上記条件を満たした症例について, ナフトピジル 25~50 mg/日を1日1回投与した. 投与量は初回 25 mg とし, 副作用がなければ 50 mg に増量した. 原則として単独投与とし, コリン作動薬など下部尿路機能に影響を及ぼす薬剤は併用しなかった. その他の薬剤を併用した場合は, 観察期間中の変更を不可とした.

3) 臨床評価

IPSS, QOL index, 最大尿流率 (以下 Qmax), 残尿量をナフトピジル投与開始時および観察終了時 (投与開始8週以降) に測定した. また, 経腹超音波検査

による前立腺容積を投与開始時に測定した。排尿障害臨床試験ガイドライン⁷⁾の判定に従って、部位別治療効果および全般治療効果を判定した。ナフトピジルがQOLの改善に影響を与える要因の検討については、投与開始時にQOL indexが4以上であった症例を対象として、観察終了時にQOL indexが3未満となっ

た症例を有効例、観察終了時にQOL indexが3以上であった症例を無効例として検討を加えた。

統計学的解析は、投与前後での比較についてはWilcoxon Signed-ranks test、2群間の比較については年齢、前立腺推定体積(Prostate volume: 以下PV)はUnpaired t-test、その他の項目はMann-Whitney U

Table 1. Baseline characteristics

		Mean (SD)	Median (25%, 75%)
Total IPSS	Baseline	19.0 (7.7)	16.0 (13.0, 25.0)
	Post	11.4 (7.4)	9.0 (7.0, 15.0)
	p-value	<0.0001	
Incomplete emptying	Baseline	2.7 (2.0)	2.0 (1.0, 5.0)
	Post	1.2 (1.6)	1.0 (0, 2.0)
	p-value	<0.0001	
Frequency	Baseline	3.2 (1.7)	4.0 (2.0, 5.0)
	Post	2.1 (1.6)	2.0 (1.0, 3.0)
	p-value	<0.0001	
Urgency	Baseline	2.5 (1.9)	2.0 (1.0, 5.0)
	Post	1.3 (1.5)	1.0 (0, 2.0)
	p-value	<0.0001	
Nocturia	Baseline	3.0 (1.2)	3.0 (2.0, 4.0)
	Post	2.4 (1.1)	2.0 (2.0, 3.0)
	p-value	<0.0001	
Strage symptoms	Baseline	8.7 (3.4)	9.0 (6.0, 11.0)
	Post	5.7 (3.3)	5.0 (4.0, 7.0)
	p-value	<0.0001	
Intermittency	Baseline	2.4 (2.0)	2.0 (1.0, 5.0)
	Post	1.5 (1.6)	1.0 (0, 2.0)
	p-value	0.0019	
Weak stream	Baseline	3.4 (1.5)	3.5 (2.0, 5.0)
	Post	2.0 (1.5)	2.0 (1.0, 3.0)
	p-value	<0.0001	
Straining	Baseline	1.8 (1.9)	1.0 (0, 3.0)
	Post	1.1 (1.5)	1.0 (0, 1.0)
	p-value	0.0016	
Voiding symptoms	Baseline	7.6 (4.0)	6.5 (5.0, 10.0)
	Post	4.5 (3.6)	3.5 (2.0, 7.0)
	p-value	<0.0001	
QOL index	Baseline	4.6 (1.2)	5.0 (4.0, 6.0)
	Post	3.0 (1.4)	3.0 (2.0, 4.0)
	p-value	<0.0001	

Changes in subjective symptoms from baseline to post treatment, and intergroup comparisons in the 54 cases. All items of the IPSS and QOL index were significantly improved after treatment vs baseline. Parameters are expressed in terms of mean $\pm$ standard deviation and median (interquartile range). The Wilcoxon signed rank test was used to compare data at the start and end of administration.

test, QOL 改善に影響を与える要因についてはロジスティック回帰分析を用い, 危険率0.05未満を有意差ありと判定した.

結 果

1) 評価対象症例

登録された81症例のうち, 症状改善のため投与中止 (9例), 手術など他治療へ移行 (11例), 副作用のため中止 (1例), 転院などにより再診せず (6例) の合計27例が観察期間 8 週間未満であった. これらを除いた54例を解析対象症例とした.

QOL に影響を与える要因の検討については, 投与開始時の QOL index が 4 以上の43症例 (有効例15例, 無効例28例) に対して解析を加えた.

2) 患者背景

解析対象症例のナフトピジル投与期間は97 (70~135) 日, 投与開始時の年齢, PV はそれぞれ68歳 (57.3~75.0), 20.0 ml (13.5~30.2) であった (median, interquartile range).

3) 有効性評価

Total IPSS は, 16.0 (13.0~25.0) から9.0 (7.0~15.0), 蓄尿症状は9.0 (6.0~11.0) から5.0 (4.0~7.0), 排尿症状は6.5 (5.0~10.0) から3.5 (2.0~7.0) と投与前後で有意な改善を示した. QOL index は5.0 (4.0~6.0) から3.0 (2.0~4.0) と投与前後で

患者満足度は向上していた (いずれも median, interquartile range, $p < 0.0001$, Table 1). 一方, 他覚所見については, $Q_{\max}$ は9.0 (7.0~10.8) ml/s から12.0 (8.0~15.5) ml/s, 残尿量は20.0 (0~50.0) ml から0 (0~17.0) ml とともに投与開始時に比べて観察終了時には有意な改善が得られた (いずれも median, interquartile range, それぞれ $p = 0.0015$, Table 2). IPSS, QOL index, $Q_{\max}$ すべてが評価できた47例の症状 (IPSS), QOL (QOL index), 機能 ($Q_{\max}$) および全般治療効果は, やや有効以上でそれぞれ72.3, 70.2, 46.8, 70.2%であった (Table 3).

投与開始時の QOL index が 4 以上の症例に対して, 有効例と無効例の患者背景を比較すると, 2 群間に有意差があった項目はなかったが, 有効例は無効例に比べて PV が小さく, また年齢が低い傾向が見られた (Table 4). ナフトピジル投与例における QOL の改善はどのような症状の改善によって影響を受けるのかについては, IPSS 7 項目それぞれの投与前後の差を独立変数, 有効例と無効例を従属変数として検討した. その結果, 統計学的に有意であった項目は, 「夜間頻尿」の改善および「残尿感」の改善であり (それぞれ $p = 0.0252$, 0.0382), そのオッズ比はそれぞれ 3.639, 2.322であった (Fig. 1).

4) 安全性評価

今回登録された81例中, 有害事象が発現したのは,

Table 2. Baseline characteristics

	N	Mean (SD)	Median (25%, 75%)
$Q_{\max}$ (ml/s)	47	Baseline 9.3 (4.5)	9.0 (7.0, 10.8)
		Post 12.8 (6.8)	12.0 (8.0, 15.5)
		p-value	0.0015
Voided volume (ml)	47	Baseline 141.5 (96.8)	108.0 (75.3, 191.0)
		Post 196.4 (137.6)	158.0 (93.8, 255.8)
		p-value	0.0015
Residual urine volume (ml)	50	Baseline 41.7 (60.8)	20.0 (0, 50.0)
		Post 19.6 (43.1)	0 (0, 17.0)
		p-value	0.0059

Changes in objective symptoms from baseline to post treatment, and intergroup comparisons. All objective symptoms were significantly improved after treatment when vs. baseline. Parameters are expressed in terms of mean $\pm$ standard deviation and median (interquartile range). The Wilcoxon signed rank test was used to compare data at the start and end of administration.

Table 3. Evaluation of efficacy of treatment in BPH by various criteria. Improvement was at least fair for symptoms in 72.3% of patients, for QOL in 70.2%, for function in 46.8%, and for overall efficacy in 70.2%

	Excellent	Good	Fair	Poor/worse
Symptom (total IPSS)	8/47 (17.0%)	12/47 (25.5%)	14/47 (29.8%)	13/47 (27.7%)
QOL (QOL index)	8/47 (17.0%)	2/47 (4.3%)	23/47 (48.9%)	14/47 (29.8%)
Function ($Q_{\max}$)	6/47 (12.8%)	9/47 (19.2%)	7/47 (14.9%)	25/47 (53.2%)
Overall efficacy	4/47 (8.5%)	8/47 (17.0%)	21/47 (44.7%)	14/47 (29.8%)

Table 4. Baseline characteristics of intergroup comparisons

	Group	Mean (SD)	Median (25%, 75%)
Age (years)	Effective	62.6 (10.1)	62.3 (53.3, 68.0)
	Poor	68.9 (9.5)	71.7 (59.5, 77.6)
	p-value	0.0501	
Prostate volume (ml)	Effective	18.2 (9.0)	17.7 (13.6, 21.1)
	Poor	25.1 (11.6)	22.5 (14.7, 33.9)
	p-value	0.0539	
Total IPSS	Effective	20.5 (8.9)	16.0 (13.5, 28.0)
	Poor	20.2 (7.4)	18.5 (14.0, 26.0)
	p-value	0.9288	
QOL index	Effective	4.9 (0.9)	5.0 (4.0, 6.0)
	Poor	5.1 (0.8)	5.0 (5.0, 6.0)
	p-value	0.4321	
Q _{max} (ml/s)	Effective	9.3 (3.5)	9.0 (7.0, 11.0)
	Poor	8.7 (3.8)	9.0 (6.0, 10.0)
	p-value	0.6539	
Voided volume (ml)	Effective	122.9 (63.0)	102.0 (78.8, 192.5)
	Poor	144.9 (109.2)	101.0 (68.5, 189.5)
	p-value	0.9475	
Residual urine volume (ml)	Effective	48.4 (69.5)	20.0 (0, 50.0)
	Poor	43.1 (67.7)	24.0 (0, 52.5)
	p-value	0.8185	

Both good and poor responders scored above 4 on the QOL index at the start of administration. At the end of administration, 15 of 43 good responders (34.9%) scored under 3 for QOL index, while 28 of 43 poor responders (65.1%) scored over 3 for QOL index. Parameters are expressed in terms of mean $\pm$ standard deviation and median (interquartile range). Unpaired t-tests were used to compare age and estimated prostatic volume between groups, Mann-Whitney's U-test was used for intergroup comparisons of all other parameters.

たちくらみ 1 例, 手の震え 1 例の合計 2 例 (2.5%) であった. いずれの症例も投与開始から 2 カ月以内に発現し, 減量または投与中止により症状は消失した (Table 5).

考 察

今回われわれは, ナフトピジルの有効性の検証とともに, ナフトピジル投与症例が十分な満足度を得られる要因について, 患者の満足度を示す QOL index を指標に検討した. ナフトピジル投与により, 自覚症状, QOL index, 他覚所見ともに有意な改善が得られ, 全般治療効果はやや有効以上で 70.2% であった. ナフトピジルの有効性は, やや有効以上で 57.1 ~ 69.0%^{8,9)}, 他の $\alpha 1$ 受容体遮断薬では 64.3 ~ 84.5%^{3,10)} と報告されている. われわれの検討の結果, ナフトピジルの有用性は検証でき, 単純比較はできないが他の $\alpha 1$ 受容体遮断薬と比較しても遜色のない成績が得られたものと考えられる.

ナフトピジルの QOL 改善に影響を与える要因については, 投与開始時の患者背景で QOL の改善効果を予測することは困難であった. De La Rosette ら¹¹⁾ は $\alpha 1$ 受容体遮断薬を投与されている BPH 316 例を 5 年間フォローし, PV 40 ml 以上の症例は再治療率が高いことを報告している. 今回の検討において有意差はなかったものの, 有効例は無効例に比べて PV が小さく, PV が BPH に伴う LUTS に対する薬物治療の予後予測因子となりうる可能性はある. ただし, 今回の対象は PV が比較的小さく, 観察期間も短いため, さらなる検討が必要である. また, ナフトピジル投与によって夜間頻尿, 残尿感に改善がなかった症例は改善した症例と比較して QOL 上無効となりうる相対危険率が, それぞれ 3.6 倍, 2.3 倍であった. ナフトピジルは, 尿道前立腺部平滑筋に対する選択性が高く, 血圧への影響が少ないことが特徴である $\alpha 1$ 受容体遮断薬であり¹²⁾, $\alpha 1d$ 受容体サブタイプへの親和性が高く, 臨床的にも前立腺における $\alpha 1d$ 受容体サブタイプ

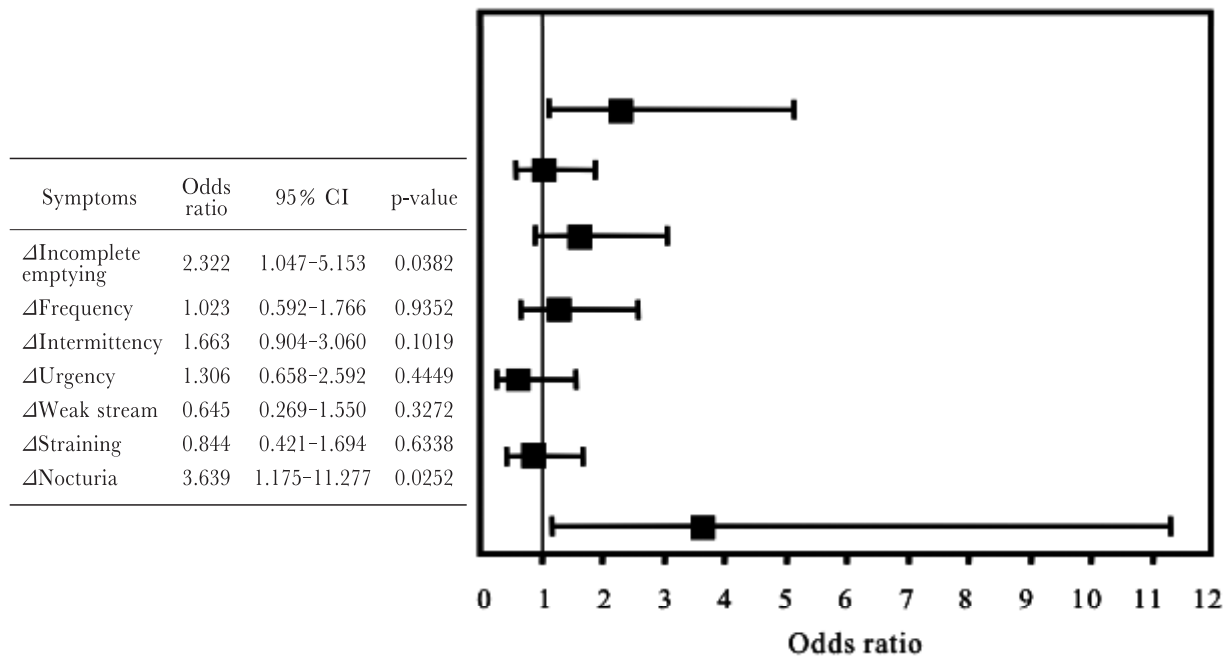


Fig. 1. Logistic regression analysis was used to evaluate the factors influencing subjective improvement of QOL. Improvement of “nocturia” and “incomplete emptying” contributed to improvement in QOL due to naftopidil. Moreover the odds ratio predicting 15 good responders vs 28 poor responders was 3.6 for nocturia and 2.3 for incomplete emptying.

Table 5. Adverse events. Two of 81 patients (2.5%) complained of adverse events. One experienced tremor of the hand and the other experienced dizziness. Administration was discontinued or decreased and symptoms resolved in both participants

Age	Adverse events	Experience time from the start of administration	Dose/day	Continuance of drugs	Outcome
61	Tremor of the hand	After 4 week	50 mg/day	Discontinued	Recovery
55	Dizziness	After 8 week	50 mg/day	Decreased to 25 mg/day	Recovery

mRNA 量が優位な症例に対して有効性が高いという¹³⁾。また、ラットやヒト排尿筋、脊髓、膀胱上皮レベルでの $\alpha 1d$ 受容体サブタイプの発現が多く¹⁴⁻¹⁶⁾、ナフトピジルの脊髓投与による律動性膀胱収縮抑制効果や¹⁷⁾、膀胱知覚神経刺激伝達物質である ATP の膀胱上皮細胞から産生抑制効果¹⁸⁾ など、 $\alpha 1d$ 受容体サブタイプと蓄尿症状との関与が示唆されている。さらに Chen ら¹⁹⁾ は $\alpha 1d$ 受容体ノックアウトマウスの排尿パターンと膀胱内圧について報告しており、1 日排尿回数の減少、平均 1 回排尿量の増加、膀胱容量の増加を認めている。また、増田ら⁶⁾ は、ナフトピジルが 1 回排尿量を増加させることによって夜間頻尿を改善し、QOL index は有意に改善すると報告している。これらの報告から、ナフトピジルは蓄尿症状の改善に有効であり、さらにわれわれの検討から、ナフトピジルに関しては夜間頻尿と残尿感の改善が QOL 向上に影響を与えたと考えられた。しかし、治療前の各症状がどの程度 QOL に影響を与えていたかは、今回の検討では明らかではない。また、他の $\alpha 1$ 受容体遮断薬でも同様の結果が得られるのかは不明である。

有害事象は 2 例に発現した。そのうち、たちくらみ

が 1 例に発現したが減量により消失している。ナフトピジルは起立性低血圧に関与する副作用は少なく安全に使用できるものと考えられる。

今回の検討から、ナフトピジルの有効性が検証され、ナフトピジル投与例における QOL の改善は夜間頻尿の改善と残尿感の改善という 2 つの要因に影響を受けていることが判明した。

結 語

BPH に伴う LUTS 症例に対し、ナフトピジルを 25～50 mg/日を 8 週間以上投与し、ナフトピジルの有用性およびナフトピジル投与症例が十分な満足度を得られる要因について、QOL index を指標に検討した。

1) Total IPSS、蓄尿症状、排尿症状、QOL index は、投与前後で有意な改善を示した。

2) 有害事象の発現は、たちくらみ 1 例、手の震え 1 例の合計 2 例 (2.5%) であった。

3) ナフトピジルによる QOL の改善は、夜間頻尿の改善および残尿感の改善に影響を受けていた。

参 考 文 献

- 1) 寺井章人, 寛 善行, 寺地敏郎, ほか: 1990年代の日本における前立腺肥大症治療の動向—厚生省統計資料に基づいた分析—. 泌尿紀要 **46**: 537-544, 2000
- 2) Jolleys JV, Donoban JL, Nanchahal K, et al.: Urinary symptoms in the community: how bothersome are they? Br J Urol **74**: 551-555, 1994
- 3) 村山和夫, 勝見哲郎, 田近栄司, ほか: 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. 泌尿紀要 **43**: 799-803, 1997
- 4) 大岡均至, 堅田明浩, 荒川創一, 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の臨床的有用性の検討. 日神因性膀胱会誌 **12**: 179-188, 2001
- 5) 長久保一朗, 堀場優樹, 森川高光, ほか: 前立腺肥大症に対するナフトピジル (フリバス®) の使用経験. 一特に刺激症状に対する治療効果—. 排尿障害 **9**: 76-83, 2001
- 6) 増田光伸, 広川 信, 古畑哲彦, ほか: 前立腺肥大症患者における夜間頻尿の原因と夜間頻尿に対するナフトピジルの有用性について. —Frequency volume charts を用いた検討—. 泌尿紀要 **50**: 309-314, 2004
- 7) Homma Y, Kawabe K, Tsukamoto T, et al.: Estimate criteria for efficacy of treatment in benign prostatic hyperplasia. Int J Urol **3**: 267-273, 1996
- 8) 舩森直哉, 佐藤嘉一, 伊藤直樹, ほか: 前立腺肥大症患者に対するナフトピジルの臨床的有用性の検討. 泌尿器外科 **17**: 335-344, 2004
- 9) 丸山 修, 川地義雄, 花澤喜三郎, ほか: 前立腺肥大症による下部尿路障害に対するナフトピジルの有効性と評価基準の問題点. 西日泌尿 **67**: 85-89, 2005
- 10) 山口秋人, 赤坂聡一郎, 岩本秀安, ほか: $\alpha 1$ 遮断薬ウラピジル (エブランチル®) の前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する排尿障害臨床試験ガイドラインに基づいた評価. 西日泌尿 **61**: 569-575, 1999
- 11) De La Rosette JJMCH, Kortmann BBM, Rossi C, et al.: Long-Term risk of re-treatment of patients using α -blockers for lower urinary tract symptoms. J Urol **167**: 1734-1739, 2002
- 12) 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
- 13) Kojima Y, Sasaki S, Hayashi Y, et al.: Correlation between alpha 1-adrenoreceptor subtype mRNA expression level and efficacy of naftopidil for BPH patients. J Urol **171**: 242, 2004
- 14) Malloy BJ, Price DT, Price RR, et al.: Alpha1-adrenergic receptor subtypes in human detrusor. J Urol **160**: 937-943, 1998
- 15) Hampel C, Dolber PC, Smith MP, et al.: Modulation of bladder $\alpha 1$ -adrenergic receptor subtype expression by bladder outlet obstruction. J Urol **167**: 1513-1521, 2002
- 16) Smith MS, Schambra UB, Wilson KH, et al.: $\alpha 1$ -adrenergic receptors in human spinal cord: specific localized expression of mRNA encoding $\alpha 1$ -adrenergic receptor subtypes at four distinct levels. Mol Brain Res **63**: 254-261, 1999
- 17) Sugaya K, Nishijima S, Miyazato M, et al.: Effects of intrathecal injection of tamsulosin and naftopidil, alpha-1A and -1D adrenergic receptor antagonists, on bladder activity in rats. Neurosci Lett **328**: 74-76, 2002
- 18) Ishihama H, Momota Y, Yanase H, et al.: Activation of $\alpha 1D$ adrenergic receptors in the rat urothelium facilitates the micturition reflex. J Urol **175**: 358-364, 2006
- 19) Chen Q, Takahashi S, Zhong S, et al.: Function of the lower urinary tract in mice lacking $\alpha 1d$ -adrenoceptor. J Urol **174**: 370-374, 2005

(Received on January 16, 2006)

(Accepted on September 6, 2006)