

前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する 塩酸テラゾシンの有用性の検討

— 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与の多施設共同比較試験 —

東京慈恵会医科大学附属青戸病院泌尿器科
鈴木 英訓, 大西 哲郎

東京慈恵会医科大学本院泌尿器科
池本 庸, 大石 幸彦

東京慈恵会医科大学附属第三病院泌尿器科
鈴木 康之, 山崎 春城

A RANDOMIZED COMPARATIVE STUDY ASSESSING ONCE VERSUS TWICE A DAY TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA WITH TERAZOSIN

Hidenori SUZUKI and Tetsuro OHNISHI

From the Department of Urology, Jikei University School of Medicine, Aoto Hospital

Isao IKEMOTO and Yukihiro OHISHI

From the Department of Urology, Jikei University School of Medicine

Yasuyuki SUZUKI and Haruki YAMAZAKI

From the Department of Urology, Jikei University School of Medicine, Daisan Hospital

We compared the efficacy of once a day administration of terazosin hydrochloride with that of twice a day administration for benign prostatic hyperplasia (BPH) patients. Forty-two patients with BPH were randomly assigned to receive a maximum dose of 2 mg terazosin either once (n=21) or twice (n=21) a day. International prostate symptom score (IPSS), uroflowmetry and side effect profile were determined before and 4 weeks after randomization. Both groups were similar with respect to patient age, baseline IPSS and prostate volume. After 4 weeks of treatment with terazosin, significant improvement in IPSS, maximum flow rate and mean flow rate were observed in both groups. However, these improvements did not differ significantly between them. In addition, there were no differences in side effects between the groups. In conclusion, once a day administration of terazosin hydrochloride is as effective and safe as twice a day administration in patients with BPH.

(Acta Urol. Jpn. 47: 77-81, 2001)

Key words: Benign prostatic hyperplasia, α_1 -blocker, Terazosin hydrochloride

緒 言

欧米では前立腺肥大症にもとづく排尿障害に対する治療法として、 α_1 -ブロッカー塩酸テラゾシン（ハイトラシン®）1日1回投与が広く普及している。しかし、本邦では塩酸テラゾシンは1日2回投与が用法とされている。薬剤コンプライアンスの点からは1日1回投与が望ましいと思われ、1日1回投与が用法とされている塩酸タムスロシン（ハルナール®）が本邦では広く普及している。しかし、近年、下部尿路 α_1 受容体機構の解明が進み、 α_1 -ブロッカーの排尿障害に関する効果もそれぞれ異なることが推察され¹⁾、したがって個々の α_1 -ブロッカーの使い分けも重要となっ

てきている。そこで塩酸テラゾシンをはじめ他の α_1 -ブロッカーの有用性を再評価し、かつ1日1回投与の有用性が確認できれば前立腺肥大症の薬物療法はさらに幅広いものとなろう。

そこで今回われわれは前立腺肥大症に対して1日2回投与が用法とされる塩酸テラゾシンの1日1回投与法の有効性と安全性について、封筒法による1日2回投与法との無作為割付比較試験を多施設共同で行い、検討を行った。

対象および方法

1. 対 象

対象は1995年8月から1999年3月までに東京慈恵会

医科大学付属病院本院, 付属青戸病院, 付属第三病院を受診した前立腺肥大症患者42例である。これら42例はいずれも年齢50歳以上, 国際前立腺症状スコア (international prostate symptom score; IPSS) 13点以上で, かつ下記のいずれかの条件を満たすものである。

最大尿流率 15 ml/sec 未満, 平均尿流率 7.5 ml/sec 未満, 残尿量 30 ml 以上。

封筒法により割り付けられた投与症例は塩酸テラゾシン 1日1回投与群21例, 1日2回投与群21例であった。1日1回投与群は本院17例, 青戸病院3例, 第三病院1例, 1日2回投与群は本院16例, 青戸病院3例, 第三病院2例であった。

明らかな神経因性膀胱, 尿路感染症例, 尿閉, カテーテル留置例, また臨床的に前立腺癌が疑われた例は本研究の対象外とした。さらに前治療薬として α_1 -ブロッカーや抗アンドロゲン薬を使用している患者も対象外とした。その他の非ホルモン性排尿障害治療薬を使用している患者は, 本治療開始前2週間の wash out 期間を置いた。なお本試験開始前に上記条件を満たす患者に本試験の目的, 方法, 予想される有害事象などにつき説明をし, 承諾の得られた患者にのみ本試験を行った。

2. 方法

投与開始から2週間は塩酸テラゾシンを 1 mg, 3~4週にかけては 2 mg を, 1日1回投与群は分1 (朝) で, 1日2回投与群は分2 (朝・夕食後) で内服させた。投与4週目までの IPSS・QOL スコア, 最大尿流量率, 平均尿流量率, 血圧の推移を追跡した。

統計学的解析は IPSS, 最大尿流率, 平均尿流率の評価については Wilcoxon signed Rank Sum Test を用いた。またノモグラムグレードの評価には t-検定を用いた。治療効果は排尿障害臨床試験ガイドラインの判定基準²⁾にしたがい, その2群間の検定には U-検定, χ^2 検定 (Fisher 検定) を用いた。

結 果

1 患者背景

塩酸テラゾシン 1日1回投与群は平均年齢66.0 $\pm$ 8.4歳, 1日2回投与群は平均年齢63.2 $\pm$ 5.6歳であった。治療前の自覚症状 (IPSS) は1日1回投与群 18.1 $\pm$ 4.2, 1日2回投与群 17 $\pm$ 3.9であり, また経直腸式超音波断層法での前立腺容量は1日1回投与群で 33.2 $\pm$ 12.0 ml, 1日2回投与群で 33.3 $\pm$ 9.6 ml であった。その他, 罹病期間, 既往歴を含めた患者背景に2群間で差を認めなかった。治療経過中, 有害事象により1日1回投与群で2例が, 1日2回投与群で1例が脱落したため, 最終解析可能症例は1日1回投与群で19例, 1日2回投与群で20例となった。また

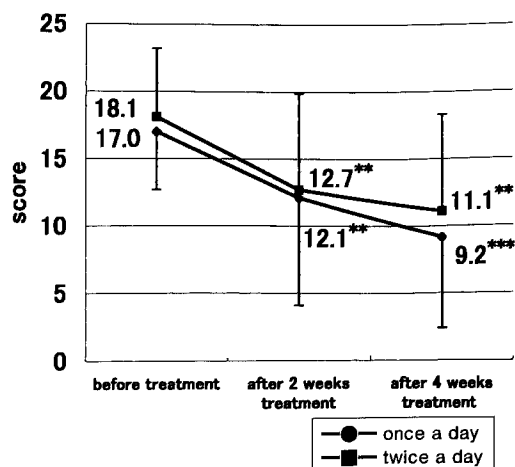


Fig. 1. The change in IPSS. IPSS was significantly improved after 2 and 4 weeks of treatment with terazosin in both groups compared to the pretreatment level (** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$).

IPSS, QOL アンケート不備が1日1回投与群で1例, 排尿流量測定不備が1例みられ, それぞれの解析から除外した。

2. 自覚症状の推移

IPSS については1日1回投与群で治療前 18.1 $\pm$ 4.2から4週後 11.1 $\pm$ 6.6へ有意に ($p < 0.01$) 低下し, 1日2回投与群においても 17 $\pm$ 3.9から 9.2 $\pm$ 6.8へ有意に ($p < 0.001$) 低下したが, 2群間で有意差はなかった (Fig. 1)。排尿障害臨床試験ガイドライン (以下ガイドラインと略) による投与4週後の領域別治療効果判定では (Table 1a) やや有効以上が1日1回投与群13例 (68.4%), 1日2回投与群で14例 (73.7%) で, 2群間でやはり差を認めなかった。

3. QOL スコア

治療前と投与4週後のQOL スコアは1日1回投与

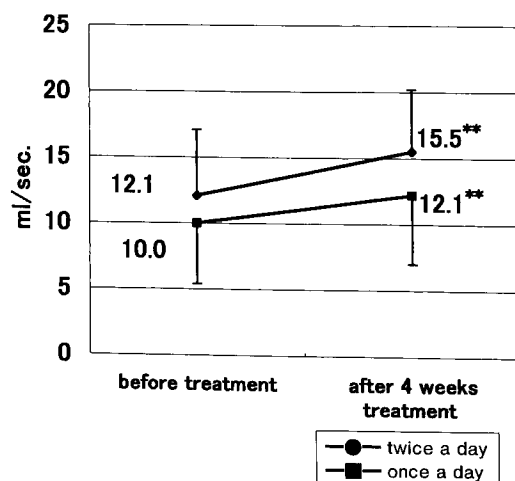


Fig. 2. The change in maximum flow rate. The maximum flow rate was significantly increased in each group after 4 weeks of terazosin treatment (** $p < 0.01$).

Table 1. The efficacy of terazosin for each parameter by clinical study guideline

a. IPSS の評価

評価症例	著効	有効	やや有効	不変	悪化	計	U検定	やや有効以上	χ^2 検定
1日1回投与	19	3	5	5	4	2	19	13(68.4%)	p=0.721
1日2回投与	19	3	5	6	5	0	19	14(73.7%)	

b. QOL スコアの評価

評価症例	著効	有効	やや有効	不変	悪化	計	U検定	やや有効以上	χ^2 検定
1日1回投与	18	1	2	7	6	2	18	10(55.6%)	p=0.638
1日2回投与	19	1	1	10	6	1	19	12(63.2%)	

c. 最大尿流率の評価

評価症例	著効	有効	やや有効	不変	悪化	計	U検定	やや有効以上	χ^2 検定
1日1回投与	18	3	1	3	6	5	18	7(38.9%)	p=0.321
1日2回投与	20	1	6	4	8	1	20	11(55.0%)	

d. 全般改善度の評価

含価症例	著効	有効	やや有効	不変	悪化	計	U検定	やや有効以上	Fisher 検定
1日1回投与	17	1	3	4	8	1	17	8(47.1%)	p=0.102
1日2回投与	19	0	5	9	5	0	19	14(73.7%)	

群 4.2 ± 1.2 から 3.4 ± 1.6 へ、1日2回投与群 4.8 ± 0.7 から 4.1 ± 1.4 となった。ガイドラインによる投与4週後の領域別効果判定では、やや有効以上が1日1回投与群で10例(55.6%)、1日2回投与群で12例(63.2%)で有意差を認めなかった(Table 1b)。

4. 他覚所見の推移

最大尿流量率は1日1回投与群では治療前 10.0 ± 4.6 ml/sec から4週後 12.2 ± 5.6 ml/sec に、1日2回投与群では治療前 12.1 ± 5.1 ml/sec から4週後 15.5 ± 4.9 ml/sec と有意な($p < 0.01$)改善を認め、また2群間では差を認めなかった(Fig. 2)。平均尿流量率においても1日1回投与群では治療前 5.0 ± 2.5 ml/sec から4週後 6.2 ± 2.4 ml/sec ($p < 0.001$)、1日2回投与群では治療前 6.1 ± 2.8 ml/sec から4週後

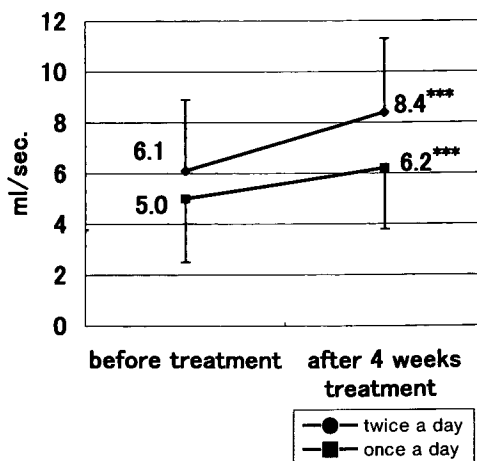


Fig. 3. The change in mean flow rate. The mean flow rate was significantly increased in each group after 4 weeks of terazosin treatment (*** $p < 0.001$).

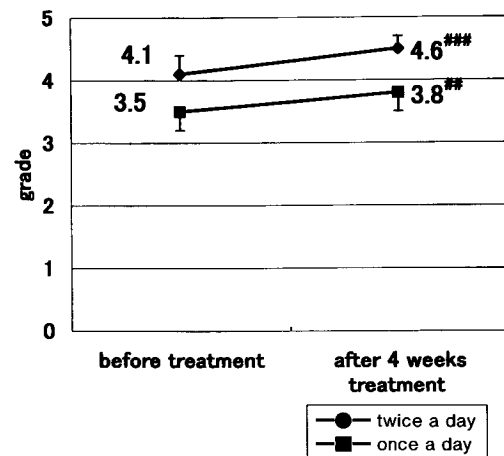


Fig. 4. The change of nomogram. The nomogram grade was significantly increased identified in both groups after 4 weeks of terazosin treatment (** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$).

8.4 ± 2.9 ml/sec ($p < 0.001$) と有意な改善を認めたが、2群間で有意差を認めなかった(Fig. 3)。八竹のノモグラム³⁾を用いて排尿流量率を一回排尿量で補正したが、投与4週後の最大尿流量率は、1日1回投与群では 3.5 ± 0.3 から 3.8 ± 0.3 ($p < 0.01$)へ、1日2回投与群では 4.1 ± 0.3 から 4.6 ± 0.2 ($p < 0.001$)へと両群とも有意な改善が認められた(Fig. 4)。

最大尿流量率のガイドラインによる投与4週間後の領域別治療効果判定では、やや有効以上が1日1回投与群で7例(38.9%)、1日2回投与群11例(55.0%)で2群間で有意差を認めなかった(Table 1c)。

5. 全般改善度

ガイドラインによる全般改善度は1日1回投与群ではやや有効以上が8例(47.1%)、1日2回投与群で

は14例 (73.7%) で、両群間で差を認めなかった (Table 1d)。

6. 血 圧

1日1回投与群で投与前収縮期血圧 127.9 ± 5.7 mmHg から4週後 133.7 ± 6.1 mmHg、拡張期血圧 74.8 ± 2.8 mmHg から 82.7 ± 3.2 mmHg と治療前後で、有意差を認めなかった。1日2回投与群でも投与前収縮期血圧 127.3 ± 4.1 mmHg から4週後 126.7 ± 3.6 mmHg、投与前拡張期血圧 80.0 ± 3.4 mmHg から4週後 78.1 ± 3.3 mmHg と有意な変動は治療前後でみられなかった。また両群間でも有意な差はみられなかった。

7. 有害事象

1日1回投与群で立ちくらみ1例 (4.8%)、下痢1例 (4.8%) がみられ、それぞれ投与を中止した。1日2回投与群ではめまい1例 (4.8%)、めまい・頭重感1例 (4.8%) で、めまいの1例は投与を中止したが、残りは症状軽度で、投与を継続した。

考 察

塩酸テラゾシンは欧米でも広く使用される α_1 -ブロッカーで、本邦では本態性高血圧の治療薬として1989年7月に発売、また前立腺肥大症に伴う排尿障害の治療薬として1994年10月効能追加の認可を受けている。排尿障害に対する本剤の有用性は既に本邦第2相試験⁴⁾や朴らの漸増法試験⁵⁾により多施設、多数例で検証されている。本研究での1日2回投与法による検討結果はIPSS、QOL、尿流量検査とも有意な改善がみられ、これまでの本邦試験結果を追認するものとなった。

ただ本剤は諸外国にて1日1回投与で使用され、また投与量も2~10 mg/日とされている。一方、本邦では1日2回投与が原則とされ、投与量も1~2 mg が推奨されている。この用法で行われた本邦における第2相試験⁴⁾では排尿時間に関して有意に2 mg 投与が1 mg 投与より改善がみられたとし、2 mg 投与がより臨床的に有用と結論され、また1日量1 mg 2週投与後、2 mg に増量する漸増投与法が副作用の点からも推奨された。確かに投与量の点では日本は欧米人より約3倍本剤の吸収がよく、日本人は2 mg/日投与で欧米人の有効血中濃度とほぼ同じ値に達することが推察されている⁶⁾。しかし1日1回投与の塩酸テラゾシンの有用性については本邦で臨床検討されたことはない。そこで本研究では1日2回投与、1日量1 mg 2週投与後、2 mg に増量するという第2相試験と同様の用法、用量、期間を対照群として採用し、これに対する1日1回投与1 mg 2週先行投与2 mg 2週投与法の比較検討を行った。

1日2回投与が原則とされる塩酸テラゾシンの半減

期は約12時間とされ⁶⁾、本邦でも発売され、1日1回投与が用法とされるナフトビジル (10~13時間⁷⁾) やタムスロシン (9~11時間⁸⁾) の半減期とも大きな差はない。 α_1 -ブロッカーの生体内での作用発現が血中の減衰と相関するかどうか不明ではあるが、少なくとも血中での薬剤動態からはこれら3剤の1日投与回数は同一であっても良いと考えられる。

その結果本剤の1日1回投与と1日2回投与で、自覚的、他覚的評価項目はいずれも4週投与後有意差をもって改善を示し、また両群の変化はほぼ同等であった。また排尿障害臨床試験ガイドラインによる効果判定でも全般改善度のやや有効以上の比率は1日1回投与群で47.1%、1日2回投与群で73.4%であり、明らかな有意差はなかった。さらに副作用の点でも両群とも脱落例を認めたものの、全体の93%は投薬継続でき、いずれも副作用は軽度であった。

以上の点から塩酸テラゾシン1日1回投与は1日2回投与に比べて主たる効果および副作用の点で遜色はなく、コンプライアンスの点から本邦においても推奨できる投与法と思われた。

結 語

前立腺肥大症による排尿障害に対する塩酸テラゾシン1日1回投与法の有効性と安全性について1日2回投与法との比較検討を多施設共同で行った。封筒法により1日1回投与21例、1日2回投与21例にランダム化された42例の前立腺肥大症患者を対象とした。投与開始から2週間は1日1 mg、3~4週にかけては2 mg を内服させ、投与4週目までの有用性を判定した。IPSS・QOLスコア、最大尿流量率、平均尿流量率において、1日1回投与群、1日2回投与群ともに有意な改善を認め、かつ2群間では差を認めなかった。副作用はいずれも軽度であった。よって2群間の有用性に差はないものと考え、塩酸テラゾシン1日1回投与法は薬剤コンプライアンスの点から推奨できる有用な治療法と考えた。

本論文の要旨は第64回日本泌尿器科学会東部総会 (1999年10月、東京) で発表した。

文 献

- 1) Kirby RS and Pool JL: Alpha adrenoceptor blockade in the treatment of benign prostatic hyperplasia: past, present and future. Br J Urol **80**: 521-532, 1997
- 2) 排尿障害臨床試験ガイドライン: 排尿障害臨床試験ガイドライン作成委員会編, 第1版, pp 1-17, 医学図書出版株式会社, 東京, 1997
- 3) 八竹 直: 尿流測定 of 臨床的意義について. 泌尿紀要 **27**: 1019-1024, 1981

- 4) 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 —. 泌尿器外科 **5** : 721-734, 1992
- 5) 朴 英哲, 西岡 伯, 栗田 孝, 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的検討 — 漸増法による多施設共同オープン試験 —. 泌尿紀要 **38** : 857-868, 1992
- 6) 海老原昭夫, 近藤和興, 大橋京一 : 新しい α_1 遮断薬塩酸 terazosin の薬物動態と薬理作用 (第1報) — 日本人健康人における1回経口投与試験成績 —. 臨医薬 **3** : 667-679, 1987
- 7) 寺門敬夫, 大木英嗣, 飯田政代, ほか : 健康人におけるナフトピジル (KT-611) の代謝. 臨医薬 **8** (suppl 3) : 3-9, 1992
- 8) 角尾道夫, 宍戸 亮, 添石良晃, ほか : 新規 α_1 遮断薬 YM617 の臨床試験第1相 — 第1報 : 健康成人男子における乳頭倍酸単回経口投与試験 —. 臨医薬 **6** : 2503-2528, 1990

(Received on March 31, 2000)
(Accepted on August 17, 2000)