

前立腺肥大症患者の夜間頻尿と睡眠障害に対する ナフトピジルの有用性について

岩城秀出¹, 成田 充弘², 曾我 弘樹¹
坂野 祐司³, 小西 平⁴, 岡田 裕作²

¹豊郷病院泌尿器科, ²滋賀医科大学泌尿器科

³社会保険滋賀病院泌尿器科, ⁴医療法人輝生会小西医院

THE EFFICACY OF NAFTOPIDIL FOR NOCTURIA AND CONSEQUENT SLEEP DISTURBANCE IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Hideaki IWAKI¹, Mitsuhiro NARITA², Hiroki SOGA¹,
Yuji SAKANO³, Taira KONISHI⁴ and Yusaku OKADA²

¹The Department of Urology, Toyosato Hospital

²The Department of Urology, Shiga University of Medical Science

³The Department of Urology, Shiga Social Insurance Hospital

⁴Konishi Clinic

Nocturnal urinary frequency is a predominant complaint among males presenting with benign prostatic hyperplasia (BPH), which markedly impacts quality of life (QOL) and often causes sleep disturbance. We studied the efficacy of naftopidil an alpha 1-adrenoreceptor antagonist used for treatment of BPH for improvement of nocturia and consequent sleep disturbance. Twenty-five patients diagnosed with BPH were administered daily oral doses of naftopidil (50 or 75 mg/day) for eight weeks. The symptoms were assessed quantitatively using the following criteria: International Prostate Symptoms Score (I-PSS), QOL index, frequency volume chart, and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). After treatment, the mean $\pm$ SD of total I-PSS and nocturia decreased from 16.9 ± 5.2 to 10.3 ± 4.9 ($p < 0.001$) and 3.5 ± 1.2 to 2.3 ± 1.3 ($p < 0.001$), respectively. In addition, all categories of storage symptoms in I-PSS were also significantly improved. PSQI results were obtained in 21 of the 25 patients, and decreased from 6.4 ± 4.2 to 5.3 ± 3.5 ($p = 0.026$) (normal range: less than 5.5). This is the first report of a quantitative analysis of the effect of naftopidil on sleep quality in BPH patients. In conclusion, naftopidil appears to be an effective agent not only for nocturia and other urinary storage symptoms, but also for improving the quality of sleep.

(Hinyokika Kyo 56 : 209-213, 2010)

Key words : Benign prostatic hyperplasia, Naftopidil, Nocturia, Sleep disturbance, Pittsburgh sleep quality index

緒 言

前立腺肥大症による下部尿路症状 (male LUTS) のうち, QOL への影響が最も大きいのは夜間頻尿とされる¹⁾. さらに夜間頻尿は熟眠不全や中途覚醒などの睡眠障害を引き起こし²⁾, これらは加齢に伴い増悪するため³⁾, 前立腺肥大症による夜間頻尿を治療して睡眠の質を向上させることは, 高齢化が進む中でより大きな課題である.

前立腺肥大症に伴う排尿障害, すなわち male LUTS の治療薬として $\alpha 1$ 受容体遮断薬は広く使用されている. ナフトピジルは $\alpha 1D$ 受容体に選択性の高いことから蓄尿症状に対してはより高い効果がえられると期待され^{4,5)}, 夜間頻尿に対しても数多くの報告

により有効性が示されているが⁶⁾, 睡眠の質についての検討はなされていない.

今回, われわれは前立腺肥大症患者を対象として, 夜間頻尿と睡眠障害に対するナフトピジルの有用性を検討した.

対 象 と 方 法

【対 象】

2005年4月から2007年4月までに本調査に参加した滋賀医科大学泌尿器科関連施設 (豊郷病院, 社会保険滋賀病院, 野洲病院, 小西医院) 泌尿器科を受診し, 前立腺肥大症と診断された50歳以上の患者のうち, 新患または治療中を問わず以下の項目を満たし, かつ本調査への同意がえられた患者を対象とした. (1) 夜間

頻尿 2 回以上で、国際前立腺症状スコア (I-PSS) 合計点 8 点以上、QOL スコア 3 点以上、(2) 超音波検査による前立腺推定容積が 50 cc 未満、(3) 残尿量 50 ml 未満、(4) 尿流量測定で最大尿流率 15 ml/s 未満。なお、除外症例を、前立腺癌・前立腺炎・尿道狭窄など前立腺肥大症以外の器質的疾患、活動性の尿路感染、神経因性膀胱、重篤な虚血性心疾患、脳血管障害、肝機能障害、腎機能障害を伴う患者、および排尿機能に影響する薬剤の服用またはナフトピジルに対する過敏症を有する患者とし、そのほか重症の前立腺肥大症のため内服薬治療が不適当と主治医が判断した場合も除外した。

【方 法】

(薬剤投与方法および投与期間)

対象条件を満たした患者に対して、ナフトピジルを 1 日 1 回、原則として夕食後に経口投与した。投与開始時は全例 50 mg/日とし、開始 2 週間後の I-PSS をもとに、第 7 項目である夜間頻尿スコアが 2 点未満の場合はそのまま 50 mg/日で継続、2 点以上の場合には 75 mg/日に増量し、投与開始 8 週間まで経過観察を行った。調査期間中は、原則として本試験の評価に影響を与える薬剤の新規追加は行わないこととした。ナフトピジル投与中に有害事象が発生した場合や、患者の希望その他で服薬の継続が困難と判断した場合は、その時点で調査を中止とした。

(調査項目)

ナフトピジル投与開始前、投与開始 2 および 8 週後に、下部尿路症状については I-PSS、QOL スコアおよび排尿日誌を用いた夜間頻尿 (夜間睡眠中排尿回数) を記録した。睡眠障害の調査にはピッツバーグ睡眠質問票 (PSQI)⁷⁾ を用い、交代勤務や不規則なライ

フスタイルのため就床時刻や起床時刻が一定しない患者は除外した。これらの自己記入式質問表は、必要に応じて外来看護師やアシスタントの協力で作成した。(統計学的解析)

治療効果判定は Wilcoxon 順位和検定を用いて解析し、危険率の有意水準を 0.05% 未満とした。

結 果

(患者背景)

調査開始時に 34 例の前立腺肥大症患者が対象となり、8 週間まで追跡できたものは 25 例であった。これら 25 例の年齢は 60~83 歳で平均 72.0 歳、前立腺容積は 12~48 cc で平均 23.2 cc、残尿量は 0~50 cc で平均 16.9 cc であった。ナフトピジル投与量は 19 例が 50 mg を継続し、6 例が調査開始 2 週目以降に 75 mg に増量となった。

(下部尿路症状の評価)

ナフトピジル投与前後の I-PSS、QOL スコア、夜間頻尿の比較検討結果を示す (Table 1)。I-PSS は 25 例からえられたが、QOL スコアと夜間頻尿は 1 例で記載の不備があり 24 例での集計となった。ナフトピジル投与開始前と 8 週間後の比較で、I-PSS 合計点の平均値 $\pm$ SD は 16.9 ± 5.2 から 10.3 ± 4.9 ($p < 0.001$)、夜間頻尿は 3.5 ± 1.2 回から 2.3 ± 1.3 回 ($p < 0.001$) と有意に減少し、QOL スコアも 4.5 ± 1.0 から 3.1 ± 1.4 へと有意に改善した ($p < 0.001$)。さらに IPSS 項目別でも、第 6 項目の腹圧排尿以外の全項目において、ナフトピジル投与後 8 週までに有意な改善がえられた。

(睡眠の評価)

ナフトピジル投与前後で PSQI 結果がえられたのは 25 例中 21 例であった。これらの患者において、ナフト

Table 1. Results of quantitative analysis of lower urinary tract symptoms and sleep disturbance

	症例数	平均 $\pm$ SD		p 値***
		投与前	8 週時	
IPSS 合計*	25	16.9 ± 5.2	10.3 ± 4.9	< 0.001
項目別				
①残尿感		1.6 ± 1.4	0.9 ± 1.2	0.031
②頻尿		3.2 ± 1.1	1.9 ± 1.2	< 0.001
③尿線の減弱		1.9 ± 1.7	0.9 ± 0.9	0.014
④尿意切迫感		2.2 ± 1.8	1.0 ± 1.2	0.001
⑤尿線の勢い		3.4 ± 1.4	2.1 ± 1.4	0.004
⑥腹圧排尿		1.3 ± 1.4	0.9 ± 1.2	0.208
⑦夜間頻尿		3.4 ± 0.9	2.6 ± 1.2	0.002
QOL スコア	24	4.5 ± 1.0	3.1 ± 1.4	< 0.001
夜間頻尿	24	3.5 ± 1.2	2.3 ± 1.3	< 0.001
PSQI**	21	6.4 ± 4.2	5.3 ± 3.5	0.026

* International Prostate Symptoms Score. ** Pittsburgh Sleep Quality Index. *** Wilcoxon 順位和検定、有意水準: 0.05 未満。

ピジル投与前後の PSQI の平均値 $\pm$ SD は 6.4 ± 4.2 から 5.3 ± 3.5 へと有意に減少し ($p=0.026$) (Table 1), PSQI のカットオフとされる $5.5^{7)}$ を下まわり正常域へと改善した. さらに夜間頻尿の変化率と PSQI の変化率との間には弱いながらも相関が認められた ($r=0.52$).

(副作用)

調査開始時に対象とした34例の前立腺肥大症患者で副作用のために調査打ち切りとなったのは2例のみ(5.8%)で, 内訳は下痢1例, 射精障害1例でいずれも投与中止により速やかに回復した.

考 察

前立腺肥大症は, 典型的には前立腺の良性過形成による前立腺腫大から下部尿路通過障害を起こしさまざまな下部尿路症状を呈する疾患と言えるが, これら3要因のうち1要因のみでも前立腺肥大症としているのが現状で, それぞれに明確な基準もなくやや難解な病名となっている. これらの中で最も重要なのは症状であるため, 下部尿路機能障害によって引き起こされる症状症候群として, 現在では男女を問わず下部尿路症状(LUTS)の診断名が用いられるようになった. 本邦では60歳以上の高齢者の約78%がなんらかのLUTSを有するとされ, 症状別には男女とも夜間頻尿・昼間頻尿がおおむね頻度が高く, 次いで尿勢低下, 残尿感, 尿意切迫感, 切迫性尿失禁と続く¹⁾. これらは生命に関わることは稀であるもののQOLを障害し, わが国でのLUTSの日常生活における支障度についての包括的検討では男女ともに夜間頻尿が最もQOLを損なう症状であり, 特に男性では38.2%と高い割合を占める¹⁾.

夜間頻尿は睡眠障害と密接に関わっており, 内村⁸⁾は35~59歳の勤労者9,025人を対象にした調査で, 夜間排尿が2回以上の場合, 72.9%の例で睡眠になんらかの問題を有していたと報告し, 白川ら²⁾は夜間排尿回数と中途覚醒の間には有意で強い相関が認められるため, 夜間頻尿と睡眠障害は相互に原因と結果となり得ると述べている. 睡眠は加齢とともに浅くなる傾向がみられ²⁾, 前述のLUTSも年齢とともに頻度が上昇するため¹⁾, 夜間頻尿を改善して睡眠の質を向上させることは今後の高齢化に伴いますます重要性を増していくものと思われる.

男性のLUTSに対する治療を考える際は, 前立腺肥大症と関連付けて解釈せねばならず, このような男性特有のLUTSを強調する用語としてmale LUTSが使われるようになった. その意味するところは前立腺肥大症による症状と過活動膀胱の混在であり, 病態的には下部尿路閉塞および膀胱機能障害の合併である. 両者が偶然同時に存在していた可能性もあり得るが,

多くは下部尿路通過障害が長期化することで膀胱排尿筋の過活動が引き起こされると考えられており, 前立腺肥大症患者の50~75%が過活動膀胱を合併するとされている⁹⁾. そのため, male LUTSにおいては蓄尿症状を呈していても, 前立腺肥大症の症状改善に用いられる $\alpha 1$ 受容体遮断薬が第一選択となる^{10,11)}. $\alpha 1$ 受容体遮断薬は前立腺に局在する2種類の受容体サブタイプである $\alpha 1A$ 受容体と $\alpha 1D$ 受容体遮断を介して排尿障害を改善するが, Ishihamaらは膀胱上皮にも $\alpha 1D$ 受容体が存在し, 受容体刺激によりATP分泌と膀胱の知覚が亢進すると報告している¹²⁾. またChenらは $\alpha 1D$ 受容体のノックアウトマウスで膀胱容量が増大したと報告している¹³⁾. これらの報告から, 膀胱機能障害には $\alpha 1D$ 受容体が関与しており, $\alpha 1D$ 受容体選択性の高いナフトピジル^{4,5)}がより効率よく膀胱蓄尿障害を改善する可能性が示唆される.

われわれの検討でも, 前立腺肥大症患者25例において8週間のナフトピジル投与により, IPSS合計点は平均 16.9 ± 5.2 から 10.3 ± 4.9 ($p<0.001$)へと減少し, QOLスコアも 4.5 ± 1.0 から 3.1 ± 1.4 へと有意に改善され ($p<0.001$), Male LUTSにナフトピジルが有効であることが示された. さらに夜間睡眠中排尿回数についても平均 3.5 ± 1.2 回から 2.3 ± 1.3 回 ($p<0.001$)に減少し, 夜間頻尿に対してナフトピジルが有用であることが示唆される. 男性の夜間頻尿に対する α 受容体遮断薬単独療法について, 多くのエビデンスから本邦ではタムスロシン, ナフトピジル, テラゾシンの3剤の使用が推奨されているが⁶⁾, この中でタムスロシンとテラゾシンについては内外で投与量が異なっていることに留意しなければならない. ナフトピジルは本邦においてのみ使用されている薬剤で, タムスロシンとのランダム化比較試験でより高い改善度が示されるなど⁵⁾, 夜間頻尿に対して有用とされている. 一方で, 夜間頻尿に対してはナフトピジルよりもタムスロシンのほうで効果が高かったとする報告¹⁴⁾や, 両者の効果に差を認めなかったとする報告もあり¹⁵⁾, ランダム化比較試験によっても見解が一定しないものの, 国内での使用成績に限ってみればより多くの報告によりナフトピジルの有効性が示されている⁶⁾.

今回の検討では, ナフトピジルが夜間頻尿の改善を通して睡眠の質を向上させるかについて, ピッツバーグ睡眠質問表(PSQI)を使用して定量的に検討した. PSQIは睡眠の質, 入眠時間, 睡眠時間, 睡眠効率, 睡眠困難, 眠剤の使用, 日中の眠気などによる日常生活への支障といった7項目を総合得点0~21点で加算し不眠を含む主観的睡眠の質を評価するもので, 5.5点をカットオフに正常域を設定し得点が高いほど睡眠が障害されていると判定する⁷⁾. PSQIはすでに信頼

性・妥当性が証明され標準化された尺度であり、日常よく用いるベンゾジアゼピン系睡眠剤であるプロチゾラムの効果を PSQI によって検討した報告もみられ¹⁶⁾、その中では原発性不眠症患者へのプロチゾラム投与により、PSQI が11.4から5.2に改善したとされる。一方で、PSQI は睡眠不足や過眠を伴う睡眠障害、概日リズム睡眠障害、交代勤務、不規則なライフスタイルのように、就床時刻や起床時刻が一定しない場合の睡眠障害の評価には適していない⁶⁾。今回の調査では PSQI がえられた症例は21例と少数であったが、ナフトピジルの投与により PSQI の低下には有意差がみられ ($p=0.026$)、その平均値は6.4の睡眠障害域から5.3の正常域へと改善した。さらにナフトピジル投与前後の夜間睡眠中排尿回数変化率および PSQI 変化率について弱い相関 ($r=0.52$) が認められたことから、ナフトピジルによる夜間頻尿の改善が睡眠障害の改善に繋がったと考えられる。

ナフトピジルによる夜間頻尿と睡眠障害の改善について定量的に検討した報告はこれまでにないが、塩酸タムスロシンについては鈴木ら¹⁷⁾が68例の BPH 患者を対象として同様の報告をしており、PSQI は6.5±0.7から5.0±0.5へと有意に改善したとしている。 $\alpha 1$ 受容体サブタイプ親和性の異なる薬剤でも同様の結果がえられていることは興味深い。彼らの報告では対象患者の前立腺容積は平均 41.2 cc であり、前立腺腫大による膀胱出口部閉塞を伴うような、いわゆる典型的な前立腺肥大症が多く含まれていたと思われる。これに対してわれわれの検討では前立腺容積の平均が23.2 cc と大きく下まわっており、前立腺腫大と膀胱出口部閉塞が必ずしも原因とはなっていないような症例が多く含まれる。すなわち蓄尿症状に膀胱機能障害の要因が大きく関わっている可能性の高い集団と考えられる。これら前立腺容積の比較的小さい症例にナフトピジルが有効であったことは、前述したようにナフトピジルの $\alpha 1D$ 受容体親和性と膀胱機能障害への $\alpha 1D$ 受容体の関与を考えれば矛盾しない。

今回のわれわれの検討結果からは、ナフトピジルが夜間頻尿と同時に睡眠障害も有意に改善することが示され、特に膀胱機能障害の要因が大きいと思われるような前立腺容積の比較的小さい症例でも有効であることが示唆された。今後は症例数を増やし、受容体選択性の異なる他の $\alpha 1$ 受容体遮断薬との比較検討により、さらに検証することが望まれる。

結 語

われわれは前立腺肥大症に伴う排尿障害患者に対して $\alpha 1D$ 受容体親和性の高いナフトピジルを8週間投与し、夜間頻尿の改善とともに PSQI を用いた睡眠障害の改善について検討した。その結果、ナフトピジル

投与前後の夜間頻尿は 3.5 ± 1.2 回から 2.3 ± 1.3 回 ($p<0.001$) に減少し、PSQI は 6.4 ± 4.2 から正常域の 5.3 ± 3.5 へと有意に改善した ($p=0.026$)。これらの結果より、ナフトピジルが前立腺肥大症患者の夜間頻尿だけでなく睡眠の質も改善することが示唆された。

文 献

- 1) 本間之夫, 柿崎秀宏, 後藤百万, ほか: 排尿に関する疫学的研究. 日排尿機能会誌 **14**: 266-277, 2003
- 2) 白川修一郎, 田中秀樹, 駒田陽子, ほか: 高齢者の睡眠障害と夜間頻尿. 泌尿器外科 **16**: 15-20, 2003
- 3) Bing MH, Moller LA, Jennum P, et al.: Prevalence and bother of nocturia, and causes of sleep interruption in a Danish population of men and women aged 60-80 years. BJU Int **98**: 599-604, 2006
- 4) Kojima Y, Sasaki S, Kubota Y, et al.: Expression of alpha1-adrenoceptor subtype mRNA as a predictor of the efficacy of subtype selective alpha1-adrenoceptor antagonists in the management of benign prostatic hyperplasia. J Urol **179**: 1040-1046, 2008
- 5) Nishino Y, Masue T, Miwa K, et al.: Comparison of two alpha1-adrenoceptor antagonists, naftopidil and tamsulosin hydrochloride, in the treatment of lower urinary tract symptoms with benign prostatic hyperplasia: a randomized crossover study. BJU Int **97**: 747-751, 2006
- 6) 日本泌尿器科学会夜間頻尿診療ガイドライン作成委員会編: 夜間頻尿診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 2009
- 7) 土井由利子: 睡眠障害の診断のための補助検査. 臨床睡眠検査マニュアル. 日本睡眠学会編. pp 157-163, ライフサイエンス, 東京, 2006
- 8) 内村直尚: 夜間頻尿と睡眠障害. 泌尿器外科 **21**: 967-970, 2008
- 9) Bates CP, Whiteside CG and Turner-Warwick R: Synchronous cine-pressure-flow-cysto-urethrography with special reference to stress and urge incontinence. Br J Urol **42**: 714-723, 1970
- 10) 日本排尿機能学会男性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会編: 男性下部尿路症状診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 2008
- 11) 日本排尿機能学会過活動膀胱ガイドライン作成委員会編: 過活動膀胱診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 2008
- 12) 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
- 13) 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
- 14) Momose H, Hosokawa Y, Kishino T, et al.: Crossover

- comparison study on the therapeutic effects of tamsulosin hydrochloride and naftopidil in lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Drugs Today* **43**: 1-10, 2007
- 15) Gotoh M, Kamihira O, Kinukawa T, et al.: Tokai Urological Clinical Trial Group: Comparison of tamsulosin and naftopidil for efficacy and safety in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized controlled trial. *BJU Int* **96**: 581-586, 2005
- 16) 武村 史, 神林 崇, 井上雄一, ほか: 不眠症の治療による日中の QOL の改善—DAY-QOL study—. *治療* **89**: 2376-2380, 2007
- 17) 鈴木康之, 高坂 哲, 鈴木英訓, ほか: 排尿障害と睡眠障害— α 遮断剤は BPH の睡眠障害を改善するか. *臨泌* **61**: 997-1001, 2007

(Received on September 16, 2009)

(Accepted on December 22, 2009)