

前立腺肥大症に伴う排尿障害に対するテラゾシンと タムスロシンの有効性と安全性の比較

岩手医科大学泌尿器科学教室 (主任: 藤岡知昭教授)

鈴木 泰, 加藤 利基, 岩動 一将, 小原 航
大森 聡, 後藤 康樹, 藤岡 知昭

盛岡赤十字病院泌尿器科 (部長: 沼里 進)
沼 里 進

THE EFFICACY AND SAFETY OF TERAZOSIN AND TAMSULOSIN IN PATIENTS WITH URINARY DISTURBANCE ACCOMPANYING PROSTATIC HYPERTROPHY

Yasushi SUZUKI, Toshiki KATO, Kazumasa ISURUGI, Wataru OBARA,
So OMORI, Yasuki GOTO and Tomoaki FUJIOKA

From the Department of Urology, Iwate Medical University School of Medicine

Susumu NUMASATO

From the Department of Urology, Morioka Red Cross Hospital

Terazosin (TE) and tamsulosin (TA) were allocated randomly to 38 patients who had urinary disturbance accompanying prostatic hypertrophy, and the efficacy and safety of the drugs were examined. Subjective symptoms due to I-PSS were improved significantly in both TE and TA groups. On the other hand, objective symptoms such as the maximum urinary flow and mean urinary flow were improved more in the TE group. TE showed hypotensive and cholesterol-decreasing effects in patients who also had hypertension and hyperlipemia. No unknown adverse reactions were observed in either groups, and the drugs were shown to be highly safe.

TE was considered to be useful as the first choice drug for the patients with hypertension and or hyperlipemia and those with severe objective symptoms. TA was considered to be useful for the patients with impaired drug compliance or those with severe subjective symptoms though objective symptoms were not so severe.

(Acta.Urol. Jpn. 47: 15-21, 2001)

Key words: Terazosin, Tamsulosin, I-PSS, Prostatic hypertrophy

緒 言

前立腺肥大症 (benign prostatic hypertrophy: BPH) の排尿障害に対する薬物治療として、機能的閉塞に対する $\alpha 1$ 遮断薬および機械的閉塞に対する抗アンドロジェン薬が主流を占めている¹⁾。特に、 $\alpha 1$ 遮断薬は自覚・他覚症状の改善に対して即効性があり、現在、BPH の排尿障害に対して第一選択薬として位置付けられている。 $\alpha 1$ 遮断薬として、本邦では当初塩酸ブラゾシンが用いられていたが、short-acting type であり、いわゆる $\alpha 1$ syndrome といわれる、めまい、立ちくらみ、起立性低血圧の副作用の問題があり、より安全性の高い long-acting type の塩酸テラゾシンの使用に代わってきた。一方近年、薬理学的研究から、 $\alpha 1$ 受容体のサブタイプとして、 $\alpha 1A$ 、 $\alpha 1B$ および $\alpha 1D$ に分類され²⁾、塩酸テラゾシンが非選択的な

のに対し、 $\alpha 1A$ に選択性のある塩酸タムスロシンが開発され、その有用性が報告されている³⁾

今回、塩酸テラゾシンと塩酸タムスロシンの有用性および安全性について検討を行い、患者背景を中心に解析を行い、若干の知見を得たので報告する。

対象および方法

1 対象症例

前立腺肥大症 (BPH) と診断され、国際前立腺症状スコア (international prostate symptom score: I-PSS) の合計が 8 点以上 (前立腺肥大症領域別重症度判定基準で中等あるいは重症) で、原則として排尿量 100 ml 以上の時、最大尿流率が 15 ml/秒以下の患者を対象とした。

2. 試験薬剤

対象症例を無作為に以下の 2 群に割付け、原則とし

て以下の用法 用量とした。

1) 塩酸テラゾシン (TE) 群

塩酸テラゾシン (パソメット®錠) 1日1mg (1回0.5mg, 1日2回) より投与を始め, 2週間後に1日2mg (1回1mg, 1日2回) に増量し分割投与。

2) 塩酸タムスロシン (TA) 群

塩酸タムスロシン (ハルナール®) 0.2mg を1日1回食後に投与。

なお, 他の排尿障害治療薬, 抗うつ薬などの向精神薬および, その他排尿に直接影響を与えると考えられる薬剤については併用不可とした。

3. 調査項目

試験期間は観察期2週および治療期12週として, 評価項目について観察期およびその後4週ごとに調査を行った。

1) 患者背景

患者のイニシャル, 年齢, 罹病期間, 既往歴および合併症の有無について観察期に調査した。

2) 自覚症状に関する評価項目

I-PSS にしたがって, 残尿感, 頻尿の程度, 尿の途絶感, 尿意の切迫感, 尿勢の減弱感, いきみ感および夜間頻尿の程度について6段階についてそれぞれ, 「なし:0点」, 「5回に1回未満:1点」, 「2回に1回未満:2点」, 「2回に1回位:3点」, 「2回に1回以上:4点」および「ほとんどいつも:5点」の6段階で評価した。なお, 夜間頻尿の程度については「0回:0点」, 「1回:1点」, 「2回:2点」, 「3回:3点」, 「4回:4点」および「5回以上:5点」の6段階で評価した。

また, QOL-index については「現在の排尿の状態が今後一生続くとしたらどう感じますか」という問いに対して「うれしい:0点」, 「満足:1点」, 「大体満足:2点」, 「満足・不満のどちらでもない:3点」, 「不満:4点」, 「気が重い:5点」および「つらい:6点」の7段階で評価した。

3) 他覚症状に関する評価

尿流検査は自然排尿によって, 排尿量, 残尿量, 排尿開始時間, 最大尿流率および平均尿流率について測定した。

4) 安全性に関する評価項目

治療期間中に出現し, 試験薬との因果関係が完全に否定しえない症状ならびに合併症の悪化について副作用と規定し, 種類, 程度, 処置および経過を記録した。また, 以下の項目に関し, 臨床検査を施行し, 異常変動を示した症例については, 医師の判定により副作用と同様に記録した。

- 血液学検査: 赤血球数, 白血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数
- 血液生化学検査: GOT, GPT, アルカリフォス

ファターゼ, 総蛋白, 総コレステロール, BUN, クレアチニン

- 尿検査: 糖, 蛋白, 沈渣

4. 総合評価

以下の項目について, 治療期間終了時に観察期と比較して判定した。

1) 自覚症状改善度

自覚症状については I-PSS に関連する7項目の改善状態から「著明改善」(−9以上), 「改善」(−8から−6), 「やや改善」(−5から−3), 「不変」(±2), 「悪化」(+3以上)の5段階で評価した。

2) 他覚症状改善度

尿流検査の結果からノモグレード改善度として「著明改善」(+4以上), 「改善」(+3から+2), 「やや改善」(+1), 「不変」(±0), 「悪化」(−1以下)の5段階で評価した。

3) 全般改善度

自覚症状改善度および他覚症状改善度を総合し, 調査終了時に医師の判定により「著明改善」, 「改善」, 「やや改善」, 「不変」, 「悪化」の5段階で評価した。

4) 概括安全性

副作用の種類, 程度などを総合的に判定し「まったく副作用なし」, 「軽い副作用があるが臨床上問題なし」, 「副作用のため処置したが継続」, 「副作用のため投与中止」の4段階で評価した。

5. 血圧に対する影響

観察期および治療期間終了時に坐位にて収縮期および拡張期血圧を測定した。

6. 統計解析

ノンパラメトリックデータについては χ^2 あるいは Mann-Whitney の U-検定を, パラメトリックデータについては Student の t-test を用い, 両側5%未満を有意とした (* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$)。

結 果

1. 症例構成

本試験に登録された症例は38例 (TE 群21例, TA 群17例) であり, 全症例を安全性解析対象とした。TE 群では4週末満に発現した副作用により中止に至った1例および治療期に観察項目が評価されなかった4例を除いた16例を, 同じく TA 群では4週末満に発現した副作用のため中止に至った1例および治療期に観察項目が評価されなかった1例を除いた15例を有効性解析症例とした。

2. 患者背景

登録症例の患者背景を Table 1 に示したが, いずれの項目においても有意な差は認められなかった。

3. 自覚症状に関する評価項目

Fig. 1 に I-PSS 合計の推移を示したが, TE, TA

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of subjects treated with terazosin (TE) and tamsulosin (TA)

	TE 群 (mean±SD)	n	TA 群 (mean±SD)	n	p 値
年齢 (歳)	65.0 ± 8.3	21	64.0 ± 8.8	16	0.839
罹病期間 (年)	1.8 ± 1.9	21	1.8 ± 1.6	16	0.945
自覚症状					
残尿感	2.1 ± 1.7	21	3.2 ± 1.8	17	0.065
頻尿の程度	2.6 ± 1.6	21	3.4 ± 1.7	17	0.149
尿の途絶感	2.0 ± 1.9	21	2.9 ± 1.9	17	0.146
尿意の切迫感	2.3 ± 1.6	21	2.9 ± 1.9	17	0.334
尿勢の減弱感	4.1 ± 1.5	21	4.6 ± 0.6	17	0.175
いきみ感	2.1 ± 2.0	21	2.9 ± 2.0	17	0.204
夜間頻尿の程度	2.9 ± 1.1	21	2.5 ± 1.5	17	0.445
I-PSS 合計	18.0 ± 7.0	21	22.5 ± 6.9	17	0.056
QOL-Index	4.6 ± 1.0	20	5.0 ± 1.0	14	0.198
他覚症状					
排尿量 (ml)	200.5 ± 86.1	21	159.9 ± 93.9	17	0.174
残尿量 (ml)	57.4 ± 76.9	21	114.1 ± 110.1	17	0.070
最大尿流量率 (ml/sec)	9.57 ± 3.94	21	7.85 ± 4.38	17	0.211
平均尿流量率 (ml/sec)	5.34 ± 1.91	18	4.68 ± 2.55	15	0.403
排尿開始時間 (sec)	20.8 ± 22.1	8	5.7 ± 3.6	7	0.100
血压					
収縮期血压 (mmHg)	142.2 ± 24.3	18	136.1 ± 15.6	17	0.386
拡張期血压 (mmHg)	78.2 ± 10.0	18	77.8 ± 9.9	17	0.906

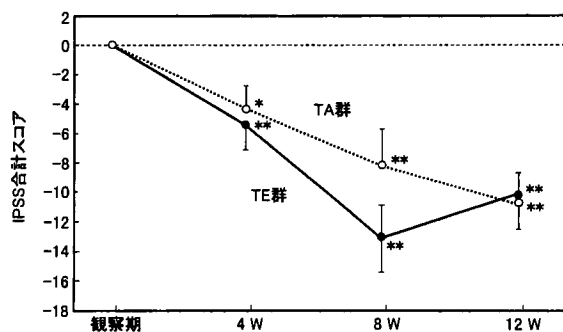


Fig. 1. Time course of improvement in total I-PSS score.

群ともに経時的に良好な改善効果を示した。特に、残尿感、頻尿の程度および夜間頻尿の程度について観察期に比し有意に改善した (Fig. 2)。QOL-Index についても、I-PSS の改善と同様な経緯で TE, TA 群ともに改善した (Fig. 3)。また、各症例の観察期と最終治療週を比較しても、TE および TA 群ともに同等の結果であった。

4. 他覚症状に関する評価項目

他覚症状の推移を Fig. 4 に示した。排尿量および最大尿流量率において TA 群に比し、TE 群で改善効果が高い傾向を示した。各症例の観察期と最終治療週を比較した場合、最大尿流量率および平均尿流量率は TE 群では有意に改善したが、TA 群では変動が認められなかった (Fig. 5)。

5. 安全性に関する評価項目

副作用は TE 群で21例中3例3件に認められた。

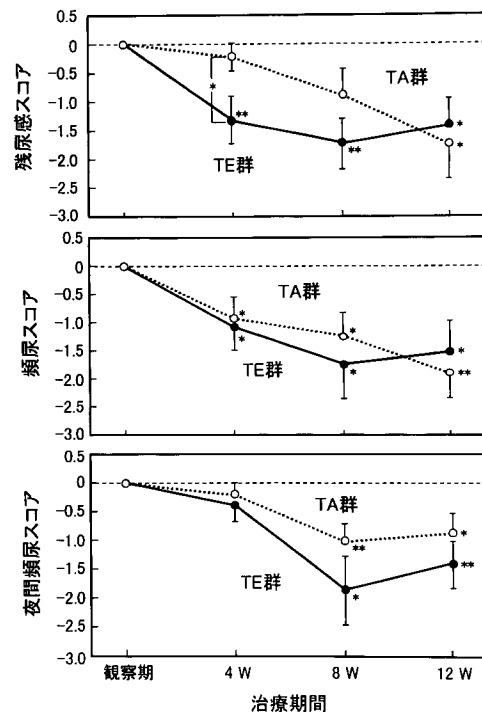


Fig. 2. Time course of improvements in subjective symptom score.

頻尿1件、嘔気2件であり、いずれも軽度と判定されたものであった。一方、TA 群では17例中4例5件に発現し、めまい、立ちくらみ1例2件に、GPT 異常、肝機能障害それぞれ1件、下腹部痛1件であり、めまい、立ちくらみが中等度以外、軽度と判定されたものであった。副作用の種類については、TE, TA

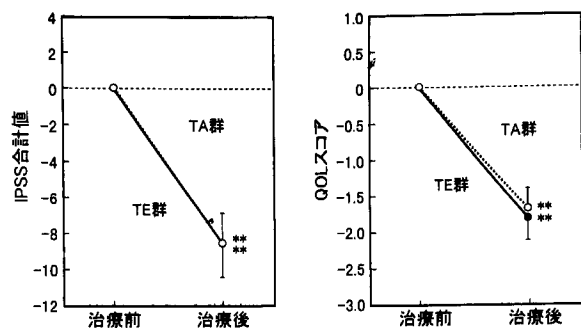


Fig. 3. Time course of improvements in I-PSS and QOL scores.

群ともにいずれも既知であり、新規な副作用は発現しなかった (Table 2).

6. 総合評価 (Table 3)

1) 自覚症状改善度

「改善」以上の評価は TE 群で16例中10例 (62.5%), TA 群で判定不能1例を除く14例中9例 (64.3%), 「やや改善」以上の評価は TE 群で13例 (81.3%), TA 群で11例 (78.6%) であり、群間で有意な差は認められなかった。

2) 他覚症状改善度

「改善」以上の評価は TE 群で16例中4例 (25.0%), TA 群で15例中1例 (6.7%), 「やや改善」以上の評価は TE 群で12例 (75.0%), TA 群で5例 (33.3%) であり、「やや改善」以上の評価で有意な差が認められた ($p < 0.05$).

3) 全般改善度

「改善」以上の評価は TE 群で16例中10例 (62.5%), TA 群で15例中3例 (20.0%), 「やや改善」以上の評価で TE 群で13例 (81.3%), TA 群で7例 (46.7%) であり、「改善」以上の評価で有意な差が認められた ($p < 0.05$).

4) 概括安全度

「軽い副作用があるが臨床問題なし」以上の評価は TE 群で21例中19例 (90.5%), TA 群で17例中15例 (88.2%) であり、群間で有意な差は認められなかった。

7 血圧に対する影響

収縮期血圧を 140 mmHg 以上および未満の2群化し、TE および TA の影響を検討した (Fig. 6). 140

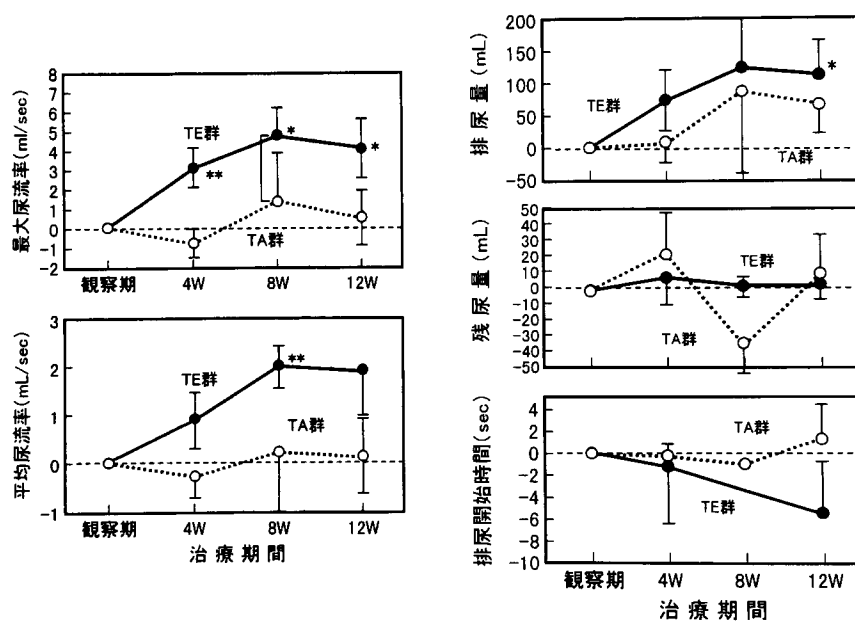


Fig. 4. Time course of improvements on objective score.

Table 2. Adverse events in this study

薬剤	患者	年齢	合併症	発現	副作用	程度	投与	転帰	因果関係
TE 群	T.K.	61歳		15日目	頻尿	軽度	減量	治癒	可能性大
	I.F.	67歳		3日目	嘔気	軽度	継続	不明	可能性大
	T.S.	76歳	糖尿病	3日目	嘔気	軽度	中止	治癒	不明
TA 群	D.S.	76歳		1カ月目	めまい, 立ちくらみ	中等度	中止	改善	ある
	T.K.	63歳		84日目	GPT 異常 (25→50)	軽度	継続	改善	不明
	H.S.	70歳	C型肝炎	不明	肝機能異常	軽度	継続	不変	可能性小
	S.Y.	56歳		4日目	下腹部痛	軽度	中止	不変	不明

Table 3. General assessments

自覚症状改善度

	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能
TE 群	8 (50.0)	2 (62.5)	3 (81.3)	3 (100)	0 (100)	0
TA 群	6 (42.9)	3 (64.3)	2 (78.6)	3 (100)	0 (100)	1

他覚症状改善度

	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化
TE 群	1 (6.3)	3 (25.0)	8 (75.0)	4 (100)	0 (100)
TA 群	0 (0.0)	1 (6.7)	4 (33.3)	8 (86.7)	2 (100)

全般改善度

	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化
TE 群	1 (6.3)	9 (62.5)	3 (81.3)	3 (100)	0 (100)
TA 群	1 (6.7)	2 (20.0)	4 (46.7)	7 (93.3)	1 (100)

概括安全度

	全く副作用なし	軽い副作用がある 臨床問題なし	副作用のため 処置したが継続	副作用のため 投与中止
TE 群	18 (85.7)	1 (90.5)	1 (95.2)	1 (100)
TA 群	13 (76.5)	2 (88.2)	0 (88.2)	2 (100)

(累積%)

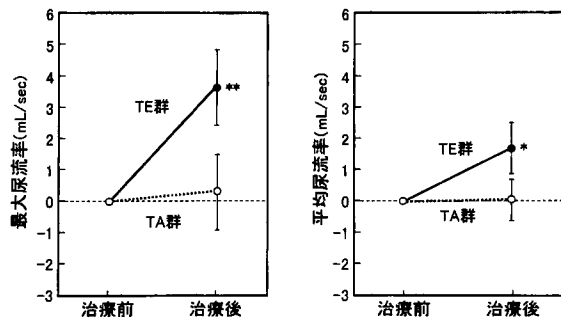


Fig. 5. Final clinical efficacy of terazosin and tamsulosin on maximum and mean urinary flow rate.

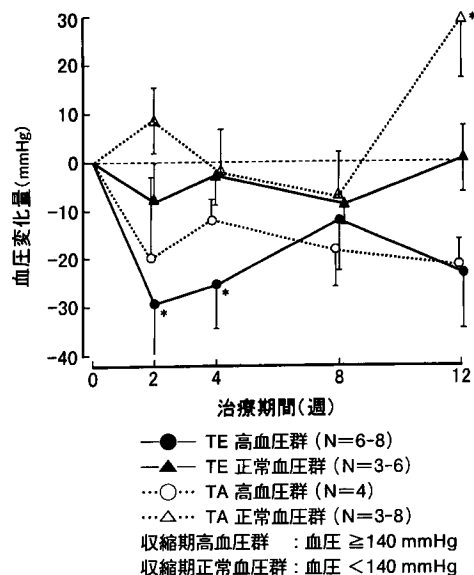


Fig. 6. Change of systolic blood pressure.

mmHg 未満の患者においては両剤とも影響を認めなかったが, 140 mmHg 以上の患者ではいずれも降圧傾向を示し, 特に TE 群において 2 週, 4 週で有意な効果を示した。また, 拡張期血圧 90 mmHg 以上および未満の 2 群化したところ, 収縮期血圧の変動と同様な結果を得た。

考 察

BPH に伴う排尿障害に対して $\alpha 1$ 遮断薬が第一選択であることは, その効果の速効性からも明らかである。高血圧症の適応承認を得ているテラゾシンは, 米国の HYCAT study の結果からでは, 他降圧薬を服用している患者に追加併用しても, 過度の降圧作用を示さないことが明らかになっている⁴⁾。一方, タムスロシンは $\alpha 1A$ 受容体選択性薬剤として, 初めて開発された BPH 治療薬である。

一般に疾病に対し十分な薬効を引き出す要因として, 重症度, 合併症の有無, 服用コンプライアンスなどがあげられる。特に, BPH の場合, 自覚症状と他覚症状が必ずしも相関していないことが指摘されている⁵⁾。また, 従来のテラゾシン, プラゾシンのように高血圧症の適応が承認されている薬剤では, 高血圧症に関する米国合同委員会 (JNC) や WHO/ISH において, BPH や高脂血症を合併する高血圧症には第一選択剤として位置付けられている^{6,7)}。逆に, このような薬剤はタムスロシンと異なり, 漸増法が一般的でありコンプライアンスという意味ではタムスロシンの方が服用しやすいと考えられる。

したがって, それぞれ特徴を持つ, テラゾシンやタ

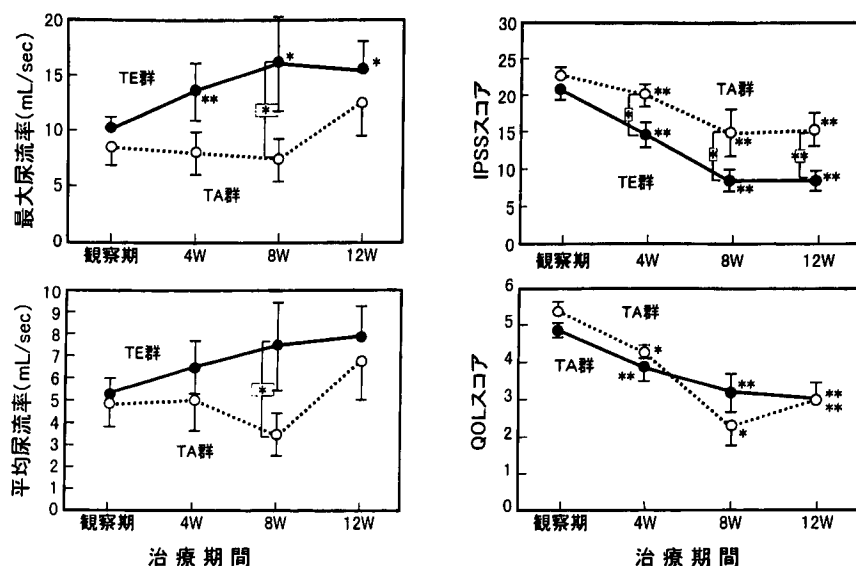


Fig. 7. Time course of improvement in objective and subjective symptom score of the patients ($15 \leq \text{I-PSS score} < 30$).

ムスロシンを臨床的にどのような患者を対象にするかという問題は患者の危険度と有効度を考える際重要な点となる。そこで、今回、テラゾシンとタムスロシンについて比較研究を行った。

今回の試験では症例数が少ないという問題はあるが、自覚症状の改善については、両剤とも同等な効果を示したが、他覚症状について TE 群の方が TA 群に比し優れる結果となった。この結果が、患者背景的に起因しているかどうか検討した結果、I-PSS で有意差はないものの、I-PSS における重症度では重症 (I-PSS ≥ 20) の患者が TE 群で 21 例中 7 例 (33.3%)、TA 群で 17 例中 13 例 (76.5%) と重症患者の偏りが認められた。そこで、重症度範囲が均等になるように I-PSS が 15 以上 30 未満となる症例で TE 群、TA 群各 10 例について検討を行ったところ、I-PSS 合計値、最大尿流率および平均尿流率においてテラゾシンが優れる結果 (Fig. 7) であったが、観察期における他覚症状についても、Table 1 に示したように有意な差はないものの TA 群の方が重症とも考えられ、さらに症例数を増やして検討する必要があると考えられる。血圧の変化については従来、報告されているとおり、テラゾシンでは高血圧症の患者においては降圧作用を示したが、タムスロシンはほぼ血圧に影響を与えなかった。一方、総コレステロールについては 200 mg/dl 以上の患者でテラゾシンは前値に比し 10~15% 程度減少させたが、これはテラゾシンの市販後使用成績調査 (高血圧) の結果と一致するものであった⁸⁾

なお、今回の結果が、 $\alpha 1$ 受容体サブタイプの親和性に起因しているかどうかは不明である。前立腺の肥大に伴い、 $\alpha 1A$ および D の mRNA 量が増加し、相対的に $\alpha 1B$ が減少することが報告されている⁹⁾ 一般的には、血管収縮については $\alpha 1B$ が主体を占める

と考えられるが、Takei らは麻酔犬を用いたフェニレフリンによる前立腺部尿道圧と血圧上昇に対して、タムスロシンはほぼ同等の用量で抑制し、タムスロシンの $\alpha 1A$ 選択性が消失することを報告している¹⁰⁾ したがって、今後、疾病状態にある前立腺および血管、特に静脈における $\alpha 1$ 受容体サブタイプのさらなる検討が望まれる。

副作用については、TE 群で 21 例中 3 例 3 件、TA 群で 17 例中 4 例 5 件発現したが、ともに軽度から中等度のものであった。また、発現した副作用はすべて既知のものであり、特に安全性に問題があるものは認められなかった。

以上の結果から、テラゾシンおよびタムスロシンの処方について、推定の範囲を超えない部分があるが、1) テラゾシンは高血圧症あるいは高脂血症合併患者および他覚症状が強い患者に対して、2) タムスロシンは薬物の漸増法あるいは 1 日 2 回などの服用コンプライアンスに対し心配のある、あるいは他覚症状は強くはないが、自覚症状の強い患者に対して、各々第一選択として用いることが示唆された。なお、今回の結果からも、頻度は低いですが、タムスロシンにおいてもめまい、立ちくらみなどの $\alpha 1$ syndrome が出現することから、テラゾシン同様に初めて処方する際には、患者よりあらかじめインフォームドコンセントを得ることが必要と思われる。

結 語

中等あるいは重症の前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する患者 38 例にテラゾシン (21 例)、タムスロシン (17 例) を無作為に割付け、その有効性および安全性について検討を行った結果

1) I-PSS による自覚症状については、TE 群、

TA 群ともに有意に改善した。

2) 最大尿流率および平均尿流率などの他覚症状については TE 群が優れる結果であった。

3) 高血圧症および高脂血症を合併する患者において、テラゾシンは降圧およびコレステロール低下作用を示した。

4) 安全性については、TE 群、TA 群ともに高く、未知の副作用は認められなかった。

5) テラゾシンは高血圧症あるいは高脂血症を合併する患者、あるいは他覚症状の強い患者に対して第一優先として用いることが有用と考えられた。

6) タムスロシンは服用コンプライアンスに対し心配のある患者、あるいは他覚症状は強くはないが、自覚症状の強い患者に対して用いることが有用と考えられた。

文 献

- 堀内和孝, 秋元成太: 前立腺肥大症に対する薬物療法の実際. 診療と新薬 **35**: 1189-1198, 1998
- Ford APDW, Williams TJ, Blue DR, et al.: α 1-adrenoceptor classification: sharpening Occam's razor. Trends Pharmacol Sci **15**: 167-170, 1994
- 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—. 泌尿器外科 **4**: 231-242, 1991
- Lowe FC, Olson PJ and Padley RJ: Effects of terazosin therapy on blood pressure in men with benign prostatic hyperplasia concurrently treated with other antihypertensive medications. Urology **54**: 81-85, 1999
- 本間之夫, 河邊香月, 阿曾佳郎: 前立腺疾患'96. Symptom score と重症度・治療効果の判定基準作成の動向. 臨泌 **50**(Suppl): 49-53, 1996
- The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The National High Blood Pressure Education. Program Coordinating Committee: The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med **157**: 2413-2446, 1997
- Guideline Subcommittee: 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens **17**: 151-183, 1999
- 石橋 昭: 持続性 α 1 遮断薬・塩酸テラゾシンの市販後使用成績調査報告—高血圧症—. Prog Med **20**: 345-360, 2000
- Nasu K, Moriyama N, Kawabe K, et al.: Quantification and distribution of alpha 1-adrenoceptor subtype mRNAs in human prostate: comparison of benign hypertrophied tissue and non-hypertrophied tissue. Br J Pharmacol **119**: 797-803, 1996
- 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 alpha 1-adrenoceptor. Jpn J Pharmacol **79**: 447-454, 1999

(Received on May 24, 2000)

(Accepted on August 1, 2000)