

非泌尿器科医による α_1 ブロッカー治療が無効で経尿道的 前立腺切除を行った前立腺肥大症症例の検討

古屋 亮兒¹, 小椋 啓¹, 古屋 聖兒¹, 舩森 直哉²

¹古屋病院泌尿器科, ²札幌医科大学医学部泌尿器科

STUDY OF PATIENTS WITH SYMPTOMATIC BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA WHO UNDERWENT TRANSURETHRAL RESECTION OF THE PROSTATE AFTER INEFFECTIVE ALPHA-1 BLOCKER TREATMENT BY NON-UROLOGISTS

Ryoji FURUYA¹, Hiroshi OGURA¹, Seiji FURUYA¹ and Naoya MASUMORI²

¹The Department of Urology, Furuya Hospital

²The Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine

We evaluated the clinical courses of 60 patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH) who underwent transurethral resection of the prostate (TUR-P) in our hospital after ineffective alpha-1 blocker treatment by non-urologists between January 2001 and September 2004. Overall severity just before TUR-P estimated by the criteria for severity in BPH was mild in 0%, moderate in 37%, and severe in 63%. Urinary retention was noted in 5 patients (8.3%). Nine patients (15.0%), four of whom had received an anti-cholinergic agent, had a residual urine volume over 200 ml. Excellent or good overall efficacy of TUR-P according to the criteria for efficacy of treatment in BPH was 86.7%. According to a questionnaire survey, only 28.9% of non-urologists in the Abashiri district had knowledge of the clinical practice guideline for BPH. We should strengthen the partnership among urologists and non-urologists to appropriately treat patients having BPH by using evidence-based information such as the clinical practice guideline.

(Hinyokika Kiyo 52 : 95-98, 2006)

Key words : Shared care, Non-urologist, Benign prostatic hyperplasia, Transurethral resection of the prostate, Alpha-1 blocker

緒 言

交感神経アルファ1受容体遮断薬 (α_1 ブロッカー) は前立腺肥大症による排尿障害治療薬として短期、長期ともにその有効性が確認されている¹⁻³⁾。一方, α_1 ブロッカー無効例も存在し^{4,5)}, 非泌尿器科医がそのような症例を経験した場合には泌尿器科専門医に紹介する必要がある。その目安として, 前立腺肥大症診療ガイドライン⁶⁾などの情報を用いて病院連携を密接にすることが最近の動向となっている^{7,8)}。しかし, 非泌尿器科医による α_1 ブロッカー治療無効例の中には受診時にすでに慢性尿閉状態であった症例を少なからず認めたとのわれわれの経験や, 非泌尿器科医の前立腺肥大症診療ガイドラインの認知度は約3割と低いという報告からも⁹⁾, 非泌尿器科医がガイドラインに沿って重症度を判定して診療を行っている割合は実際には少ないと考えられる。当院が位置する網走管内の人口は2002年で約34万人であるが, 管内における泌尿器科医師は13人と少なく, このうち8人が北見市内に

集中している。泌尿器科専門医のいない市町村の住民は距離やアクセスなどの問題から専門医を受診することが困難である。このため, 各市町村の非泌尿器科医より処方を受けている割合が首都圏や大都市と比較して多いと推測されるが, その現状は明らかではない。

そこで, 非泌尿器科医より α_1 ブロッカーの投与を受けたが症状の改善が不良で当院を受診した症例を対象に, 受診時の排尿状態や重症度および引き続き施行した経尿道的な前立腺切除術 (TUR-P) の効果について retrospective に検討した。また, 網走管内における非泌尿器科医の前立腺肥大症に対する認識度を確認するため, 非泌尿器科開業医を対象に, 排尿障害を訴えた男性が来院した際のマネージメントなどにつき質問紙を用いて調査した。

対 象 と 方 法

1 検討 1

対象は, 非泌尿器科医より α_1 ブロッカーの投与を受けたが症状の改善を認めず, 2001年1月から2004年

9月までの間に当院を受診した症例のうち、前立腺肥大症との診断でTUR-Pを施行した60例である。全例 α_1 ブロッカー服用中にもかかわらず、後述する全般重症度が中等度以上の症例であった。15例(25%)は当院初診時に紹介状を持参した。年齢は中央値72歳(範囲47~85歳)であった。46例(76.7%)は塩酸タムスロシン(0.2 mg/日)、14例(23.3%)はナフトピジル(50 mg/日)の処方を受けていた。抗コリン剤(塩酸オキシブチニンあるいは塩酸プロピペリン)の処方を併用薬として受けていた症例は6例(10.0%)であった。

TUR-P前の下部尿路症状の評価には国際前立腺症状スコア(I-PSS)およびQOL indexを、他覚所見の評価には最大尿流率(Qmax)、残尿量および前立腺容積を用いた。Qmaxは150 ml以上の排尿量が得られた時の値を採用した。前立腺容積および前立腺移行域の容積は、経直腸の超音波断層法(TRUS)により「 $0.52 \times \text{横径} \times \text{上下径} \times \text{前後径}$ 」として算出し、TZ indexは「前立腺移行域の容積÷前立腺容積」として算出した。前立腺肥大症診療ガイドライン⁶⁾を用いてTUR-P施行前の前立腺肥大症の重症度を判定した。また、TUR-P施行3カ月後に、排尿障害臨床試験ガイドライン¹⁰⁾を用いて全般治療効果を判定した。

統計学的解析にはFisher's exact testを用い、 $p < 0.05$ を統計学的有意差ありとした。

2. 検討2

当院が位置する網走管内の非泌尿器科開業医42名

付録 非泌尿器科医に対するアンケート調査

- 日本泌尿器科学会推薦の「前立腺肥大症診療ガイドライン」を御存じですか？
(はい/いいえ)
- 排尿障害のある男性患者が受診した場合、どのような検査を行いますか？(複数回答可)
a. 前立腺直腸診 b. PSA測定 c. 残尿測定
d. 尿流率測定 e. 前立腺画像検査
f. 国際前立腺症状スコア(I-PSS)
g. その他()
- 排尿障害のある男性患者に対し、どのような治療を行いますか？(複数回答可)
a. 泌尿器科へ紹介 b. α_1 ブロッカー
c. 抗コリン剤 d. コリン作動薬
e. 抗アンドロゲン剤 f. 漢方製剤 g. 植物製剤
h. その他()
- 排尿障害のある男性患者を泌尿器科専門医に紹介する目安やきっかけは何でしょうか？(複数回答可)
a. 尿閉 b. 残尿の多さ c. 症状の不変
d. 前立腺が大きい e. 腎機能障害
f. 初診時の症状が悪い
g. 患者より訴えがあればすぐ h. PSA高値
i. 蓄尿症状が改善されない
j. その他()

(内科28名、外科17名)に対し、2004年11月から2005年1月までの間に、前立腺肥大症診療ガイドラインの認知度や男性排尿障害患者が受診した場合の検査や処置についてアンケート調査を行った(付録)。

結 果

1. 検討1の結果

当院受診までの α_1 ブロッカーの投与期間は中央値12カ月(範囲1~156カ月)で、29例(48.3%)が1年以上投薬されていた。 α_1 ブロッカー内服開始直後の自覚的な効果が聴取できた症例が50例にあったが、服薬期間が1年未満の群で有意に治療開始直後の自覚症状の改善が不良な症例が多かった(Table 1)。

当院初診時のI-PSSは 18.3 ± 7.8 、QOL indexは 5.1 ± 0.8 、Qmaxは 8.6 ± 3.8 ml/秒、残尿量は 89 ± 126 ml、前立腺容積は 37.4 ± 16.0 ml、TZ indexは 0.53 ± 0.10 であった。前立腺容積が40 ml以上の症例は20例(33.3%)、TZ indexが0.5以上の症例は32

Table 1. Relationship between initial efficacy of alpha-1 blocker and treatment period

服薬期間	内服当初 効果あり (n=26)	内服当初 効果なし (n=24)
1年未満 (n=26)	7 (26.9%)	19 (73.1%)
1年以上 (n=24)	19 (79.2%)	5 (21.8%)

($p=0.002$, Fischer's exact test)

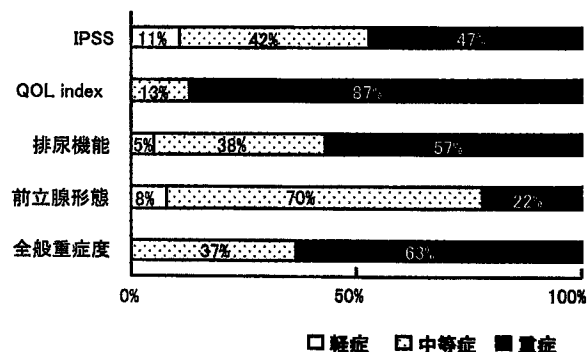


Fig. 1. Overall severity according to estimated criteria for severity in BPH at first visit.

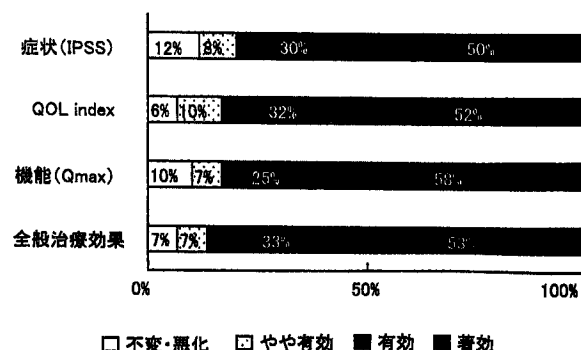


Fig. 2. Overall treatment efficacy according to estimated criteria for efficacy of treatment in BPH 3 months after TUR-P.

例 (53.3%), TRUS 上中葉肥大を認めた症例は10例 (16.7%) であった。100 ml 以上の残尿を認めた症例は20例 (33.3%), 200 ml 以上は9例 (15.0%) で、尿閉状態で術前に尿道留置が必要であった症例は5例 (8.3%) であった。また、抗コリン剤が処方されていた6例中4例 (66.7%) では200 ml 以上の残尿量を認めた。前立腺肥大症診療ガイドラインにおける領域別重症度判定では、当院初診時の I-PSS, QOL index, 排尿機能, 前立腺形態のいずれの領域も中等症が約90%を占めていた (Fig. 1)。全般重症度で軽症と判定された症例は認めなかった。

TUR-P 後3カ月の I-PSS は 7.2 ± 5.6 (後/前: 0.49 ± 0.53), QOL index は 1.8 ± 1.3 (前→後: 3.4 ± 1.5), Qmax は 18.7 ± 6.7 ml/秒 (後→前: 10.1 ± 7.7), 残尿は 19 ± 34 ml (前→後: 69 ± 131) であった。全般治療効果は52例 (86.7%) が著効・有効を示した (Fig. 2)。

検討2の結果

前立腺肥大症診療ガイドラインを知っていると回答した非泌尿器科医は45名中13名 (28.9%) であった。

排尿障害を訴えて来院した症例に対する検査項目としては、「PSA 測定」と回答した医師が38名 (88.9%) と最も多く、「直腸診」は17名 (37.8%), 「前立腺画像検査」は12名 (28.9%) で、「I-PSS」, 「残尿測定」と回答した医師はそれぞれ6名であった。

治療法に関しては、「泌尿器科へ紹介」が39名 (86.7%) と最も多く、次いで「 α_1 ブロッカー」が31名 (68.9%) であった。以下、「抗コリン剤」が20名 (44.4%), 「漢方製剤」が8名 (19%), 「抗アンドロゲン剤」が2名 (4.4%) で、「コリン作動薬」や「植物製剤」と回答した医師はいなかった。

泌尿器科専門医に紹介する理由は、「PSA 高値」が35名 (77.8%) と最も多く、「尿閉」30名 (66.7%), 「患者より訴えがあればすぐ」29名 (64.4%), 「症状の不変」23名 (51.1%), 「初診時の症状が悪い」21名 (46.7%) がこれに続いた。以下、「腎機能障害」13名、「蓄尿症状が改善されない」11名、「前立腺が大きい」11名、「残尿の多さ」9名であった。

考 察

α_1 ブロッカーが無効にて外科的治療が必要な症例が少なからず存在することはいくつかの研究からも明らかである^{4,5)}。 α_1 ブロッカー無効例を非泌尿器科医が経験した場合、通常泌尿器科医に紹介する必要がある。当院が位置する網走管内は約1万 km² の面積を有する広い管区であるが、この管内における泌尿器科専門医は少なく、非泌尿器科開業医が排尿障害のマネジメントを行わなければならない機会が首都圏と比較して多いと推測される。

今回のアンケート調査では、排尿障害を有する男性患者に対して「 α_1 ブロッカーを投与する」と回答した非泌尿器科医は69%であったことより、この地域の非泌尿器科医は診療の場で日常的に α_1 ブロッカーを投与していると考えられる。一方で、前立腺肥大症診療ガイドラインの認知度は29%と不十分であった。当院を受診した症例は α_1 ブロッカー服用後も全般重症度が中等症以上であり、外科的治療も考慮される症例であったにもかかわらず、紹介状を持参した割合は25%と低かった。したがって、この地域の非泌尿器科医は排尿障害を有する男性には α_1 ブロッカーを投与して経過をみるが、後述するように前立腺癌の恐れがなく尿閉などの明らかな排尿障害の悪化を認めなければ積極的に泌尿器科に紹介していないのが現状と考えられた。

今回のアンケート調査から、非泌尿器科医においても PSA の認知度が高いことが示された。一方、前立腺の大きさや排尿に関する自・他覚所見を診断や治療上考慮している医師は少なかった。泌尿器科医に紹介する契機としては、尿閉や投薬後の自覚症状の不変が比較的多かったが、前立腺が大きいくことや残尿が多いなどの他覚所見によるものは少なかった。以上より、当地域の非泌尿器科医は、排尿に関する自・他覚所見よりもむしろ血清 PSA 値を重視する傾向がうかがえた。管内非泌尿器科医に対する前立腺癌に関する啓発は講演会などによって進められている。排尿障害を認める患者の PSA 値が高い場合には前立腺癌を否定するために泌尿器科専門医へ紹介することが一般的になっているため、マネジメントとして「泌尿器科へ紹介する」と回答した医師が78%と高い結果になった可能性がある。すなわち、PSA が高値でなければ α_1 ブロッカーを自分で処方する、もし経過中に PSA の上昇や尿閉などの重大なイベントが出現すれば泌尿器科に紹介するとの方針をとっていると推測された。

α_1 ブロッカーによる効果が期待できない臨床因子として、前立腺容積が40 ml 以上¹¹⁾, TZ index が0.5 以上¹²⁾, 中葉肥大, 50 ml 以上の残尿¹³⁾が報告されている。今回の検討ではこれらの要因を1つ以上有する症例は60例中49例 (81.7%) であった。非泌尿器科において TZ index や中葉肥大を検出することは困難と思われるが、前立腺容積や残尿測定は泌尿器科医でなくとも腹部超音波断層装置を用いれば算出可能である。診療ガイドラインに基づいた前立腺肥大症の重症度を決定する意味でも、泌尿器科医は非泌尿器科医に積極的にその施行を啓発する必要がある。

最近、過活動性膀胱を有する BPH に対して、 α_1 ブロッカー単独よりも抗コリン剤との併用が有意に QOL を改善し、安全性も高いと報告されている^{14,15)}。今回の検討では、非泌尿器科医の約半数が

男性に対する排尿障害に対して抗コリン剤を処方すると回答していた。しかし、抗コリン剤が処方されていた6例中4例では残尿量が200 ml以上であり、抗コリン剤の併用が自・他覚所見の増悪に結びついていた可能性があった。このように、非泌尿器科医による抗コリン剤の投与は現時点では避けるべきと考えられた。

本検討においては、 α_1 ブロッカー無効症例に対してもTUR-Pの奏効率（著効・有効）は87%と高かった。以上のように、前立腺肥大症に対するTUR-Pの有用性を非泌尿器科医に積極的に啓発することにより、 α_1 ブロッカーの漫然とした長期投与を回避することが可能になると考えられた。

結 語

今後の泌尿器科医の役割としては、ガイドラインのようなエビデンスに基づいた情報を非泌尿器科医に啓発するとともに、自覚症状や他覚所見の重要性を認識してもらい、PSA高値例のみならず、排尿障害重症例や α_1 ブロッカー無効例についても速やかに泌尿器科に紹介してもらうという連携を強化していく必要があると思われた。

文 献

- Schulman CC, Lock TM, Buzelin JM, et al.: Long-term use of tamsulosin to treat lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia. *J Urol* **170**: 1358-1363, 2001
- Kawabe K, Ueno A, Takimoto Y, et al.: Use of an α_1 -blocker, YM617, in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *J Urol* **144**: 908-912, 1990
- 舩森直哉, 佐藤嘉一, 伊藤直樹, ほか: 前立腺肥大症に対するナフトピジルの臨床的有用性の検討—蓄尿症状に対する効果を中心として— *泌尿器外科* **17**: 335-344, 2004
- 古屋亮兒, 竹山 康, 堀田 裕, ほか: 前立腺肥大症に対する塩酸タムスロシン長期投与後の臨床経過に関する検討. *泌尿器外科* **12**: 1369-1372, 2001
- McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al.: The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* **349**: 2387-2398, 2003
- 泌尿器科領域の治療標準化に関する研究班: EBMに基づく前立腺肥大症診療ガイドライン. じほう, 東京, 2001
- 出河雅彦, 山田ゆかり, 池上直己: 医療連携に関する研究 熊本県における実態. *病院管理* **40**: 303-311, 2003
- 太田偉子, 田淵正登, 四木和之: 地域医療連携における情報提供システム. *日病院会誌* **50**: 427-432, 2003
- 松川宜久, 後藤百万, 吉川羊子, ほか: 前立腺肥大症診療ガイドラインのコンプライアンス（認知・利用度）に関する調査. 第11回日本排尿機能学会（口演）, 2003
- 排尿障害臨床試験ガイドライン作成委員会: 排尿障害臨床試験ガイドライン. 医学図書出版, 東京, 1997
- De la Rosette JJ, Kortmann BB, Rossi C, et al.: Long-term risk of re-treatment of patients using alpha-blockers for lower urinary tract symptoms. *J Urol* **167**: 1734-1739, 2002
- 雄谷剛士, 藤本清秀, 吉田克法, ほか: 前立腺肥大症の治療効果予測における Transition zone index の意義. *日泌尿会誌* **93**: 20-27, 2002
- 北川憲一, 赤倉功一郎, 秋元 晋, ほか: 前立腺肥大症に対する薬物療法の経過と限界. *泌尿紀要* **40**: 781-788, 1994
- 斉藤 博, 山田拓己, 大島博幸, ほか: 頻尿 尿失禁を合併する前立腺肥大症患者に対する塩酸タムスロシン単独投与と塩酸プロピペリンと塩酸タムスロシン併用投与の有効性と安全性の比較. *泌尿器外科* **12**: 525-536, 1999
- Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K, et al.: Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol* **169**: 2253-2256, 2003

(Received on March 22, 2005)

(Accepted on August 11, 2005)