

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—

近畿大学医学部泌尿器科学教室(主任: 栗田 孝教授)

朴 英哲*1, 西岡 伯, 栗田 孝*2

耳原総合病院泌尿器科(部長: 永井信夫)

永 井 信 夫

泉大津市立病院泌尿器科(部長: 片岡喜代徳)

片 岡 喜代徳

滋賀医科大学泌尿器科学教室(主任: 友吉唯夫教授)

新井 豊, 友吉唯夫

公立高島病院泌尿器科(医長: 林田英資)

林 田 英 資

市立守山市民病院泌尿器科(科長: 井上 均)

井 上 均

大阪医科大学泌尿器科学教室(主任: 宮崎 重教授)

北川慶幸, 宮崎 重

高槻赤十字病院泌尿器科(部長: 長谷川史明)

長谷川 史 明

北摂病院泌尿器科(部長: 出村 愷)

出 村 愷

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室

(主任: 前川正信教授)

安本亮二, 吉原秀高, 前川正信

大野記念病院泌尿器科(部長: 田中 寛)

田 中 寛

PL 病院泌尿器科(部長: 川村正喜)

川 村 正 喜

兵庫医科大学泌尿器科学教室(主任: 生駒文彦教授)

井原英有, 有馬正明, 生駒文彦

宝塚市立病院泌尿器科(部長: 黒田治朗)

黒 田 治 朗

神戸大学医学部泌尿器科学教室(主任: 守殿貞夫教授)

安野博彦, 宮崎治郎, 守殿貞夫

関西労災病院泌尿器科(部長: 広岡九兵衛)

広 岡 九兵衛

国立神戸病院泌尿器科(医長: 梅津敬一)

梅 津 敬 一

A MULTICENTER, FIXED-FLEXIBLE DOSE STUDY OF TERAZOSIN HYDROCHLORIDE IN THE TREATMENT OF THE SYMPTOMATIC BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY

Young-Chol Park, Tsukasa Nishioka
and Takashi Kurita

*From the Department of Urology,
School of Medicine, Kinki University*

Nobuo Nagai

*From the Department of Urology,
Mimihara General Hospital*

Kiyonori Kataoka

*From the Department of Urology,
Izumiohtsu City Hospital*

Yutaka Arai and Tadao Tomoyoshi

*From the Department of Urology,
Shiga University of Medical Science*

Hidesuke Hayashida

*From the Department of Urology,
Takashima General Hospital*

Hitoshi Inoue

*From the Department of Urology,
Moriyama City Hospital*

Yoshiyuki Kitagawa and
Shigeru Miyazaki

*From the Department of Urology,
Osaka Medical School*

*1: 論文執筆者, *2: 治験総括医師

Fumiaki Hasegawa

*From the Department of Urology,
Takatsuki Red Cross Hospital*

Akira Demura

*From the Department of Urology,
Hokutsu Hospital*

Ryoji Yasumoto, Hidetaka Yoshihara
and Masanobu Maekawa

*From the Department of Urology,
Osaka City University Medical School*

Hiroshi Tanaka

*From the Department of Urology,
Ohno Memorial Hospital*

Masaki Kawamura

From the Department of Urology, PL Hospital

Hideari Ihara, Masaaki Arima
and Fumihiko Ikoma

*From the Department of Urology,
Hyogo College of Medicine*

Jirou Kuroda

*From the Department of Urology,
Takarazuka City Hospital*

Hirohiko Yasuno, Jirou Miyazaki
and Sadao Kamidono

*From the Department of Urology,
Kobe University School of Medicine*

Kyubei Hirooka

*From the Department of Urology,
Kansai Rousai Hospital*

Keiichi Umezu

*From the Department of Urology,
Kobe National Hospital*

In this study the multicenter, fixed-flexible dose regimen was taken to evaluate the effective dose range of Terazosin for the treatment of micturition disturbance in benign prostatic hypertrophy (BPH) and to clarify the characteristics of patients who are more responsive to Terazosin therapy. After a 1-week washout (placebo) the first two weeks 1 mg/day of Terazosin was administered, then depending on efficacy of subjective symptoms, Terazosin doses were increased up to 2 mg/day and 4 mg/day at intervals of two weeks. After six weeks the final efficacy and safety were assessed.

The subjective symptom improvement rate was 18.5% by 1 mg/day, 55.6% by 2 mg/day and 65.4% by 4 mg/day cumulatively. The objective symptom improvement rate were 13.2% by 1 mg/day, 42.1% by 2 mg/day and 50.0% by 4 mg/day cumulatively. The global improvement rate was 14.5% by 1 mg/day, 50.0% by 2 mg/day and 61.8% by 4 mg/day cumulatively. The patients who had a higher subjective symptom score in the lead-in period were more improved rather than those who had a lower score. In objective symptoms, voided volume, maximum flow rate (MFR), MFR nomogram score and average flow rate improved and the ratio of residual urine volume decreased. There was no relationship between clinical improvement on either subjective or objective symptoms and prostatic weight. Adverse reactions, such as dizziness, vertigo, tinnitus, nausea and blurred vision, were seen in 10 cases.

In conclusion Terazosin was effective and well tolerated for the treatment of patients who had micturition disturbance with BPH in the dose range of 2 to 4 mg/day.

(Acta Urol. Jpn. 38: 857-868, 1992)

Key words: Benign prostatic hypertrophy, Terazosin hydrochloride, Fixed-flexible dose regimen, Multicenter open study, alpha blocker

緒 言

ヒト前立腺には豊富な α_1 受容体が分布しており^{1,2)}, 交感神経末端より分泌されるカテコラミンのみならず, 体液中の微量カテコラミンにも反応して尿道内圧を上昇させることが知られている³⁾. 前立腺肥大症では腺腫の腫大による機械的閉塞のみならず, 肥大腺腫内平滑筋に分布する α_1 受容体がこれらのカテコラミン刺激に敏感に反応して尿路閉塞症状を増強している. α_1 遮断薬はこれらのカテコラミンと前立腺

平滑筋の α_1 受容体を post synaptic に遮断することにより, 前立腺肥大症における閉塞症状を軽減すると考えられている⁴⁾. 臨床的にはすでに幾つかの α_1 遮断薬が二重盲検比較試験によりその有効性を確認されている⁵⁻⁷⁾.

塩酸テラゾシン (Fig. 1) は, 米国アボットラボラトリーズにより開発され, 日本においては三菱化成株式会社とダイナボット株式会社が共同で臨床開発を進めている新しい α_1 遮断薬である. 本剤は未変化体血漿中濃度の半減期が約12時間と長く, 持続性をもつ

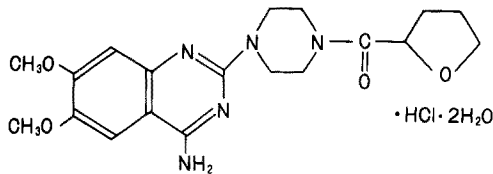


Fig. 1. Chemical structure of terazosin hydrochloride

抗高血圧剤としてすでに承認を受け、発売されている^{8,9)} また、前立腺肥大症に伴う排尿障害に対しての効果は熊本ら¹⁰⁾による第Ⅱ相用量比較試験、Leporら¹¹⁾による二重盲検比較試験により確認されている。今回、fixed-flexible法を用いた漸増法による適正用量の設定、ならびに前立腺肥大症の重症度と本剤の効果を比較すべく、多施設による臨床試験を実施したのでその成績を報告する。

対象および方法

1. 対象患者

1990年3月から1991年3月までの間に、筆者らの施設において入院または外来受診した前立腺肥大症に伴う排尿障害を訴える患者のうち、原則として50歳以上80歳未満の未治療例を対象とした。対象を選択するにあたり、以下に該当する者は本試験対象から除外した。

- 1) 尿閉状態の患者
- 2) カテーテル留置中のもの
- 3) 膀胱炎による膀胱刺激症状の強いもの
- 4) 排尿に影響を与えると思われる合併症を有するもの
- 5) 虚血性心疾患、脳血管障害、老年痴呆、重篤な腎機能障害、肝機能障害を伴うもの
- 6) 薬剤アレルギーの既往を有するもの
- 7) その他主治医が本試験を実施するに不適当と判断したもの

なお、試験開始に先立ち、患者に本試験の目的、内容、予想される効果および副作用について説明し試験参加の同意をえた。

2. 試験方法

1) 試験薬剤

観察期用プラセボおよび塩酸テラゾシン 0.5 mg錠、1 mg錠、2 mg錠を使用した。

2) 試験スケジュール

(1) 観察期

本剤投与前に原則として1週間以上の観察期を設け、この期間中観察期用のプラセボを1回1錠、1日

2回、朝夕食後に投与した。

(2) 治療期

6週間を治療期とし、最初の2週間は塩酸テラゾシン 1 mg/日 (分2, 0.5 mg/回、朝夕食後) を投与した。治療期第2週終了時の自覚症状改善度判定で「著明改善」あるいは「改善」と判定され、かつ忍容性が良好と判断された場合には、投与量の変更を行わなかった。一方「やや改善」および「不変」と判定され、かつ忍容性が良好と判断された場合には、治療期第3週より2 mg/日に増量した。以後同様に、2週間毎の自覚症状改善度判定と忍容性をもとに、投与量の維持あるいは増量を判断した。増量する場合は、1→2→4 mg/日とした。

3. 併用禁止薬等

ホルモン性前立腺肥大症治療薬は本剤投与開始1カ月前から治療期終了時まで使用を禁止した。非ホルモン性排尿障害治療薬、 α_1 遮断薬、 β 遮断薬、 $\alpha\beta$ 遮断薬、交感神経作動薬、神経因性膀胱治療薬、抗コリン作用薬および抗うつ薬は本剤投与開始1週間前から治療期終了時まで使用を禁止した。本剤の評価に影響をおよぼさないと考えられる合併症治療薬の使用は可としたが、試験開始前からの用法・用量は試験期間中変更しないこととした。

4. 観察および検査項目

観察・検査項目およびその時期を Table 1 に示した。観察期に現病歴、前立腺肥大の程度 (触診、推定

Table 1. Observation schedule

		観 察 期		治 療 期			
		-1週以上		2 週	4 週	6 週	
観 効 性 の 察	現病歴、前立腺肥大の 程度、合併症の有無などの 患者の背景調査	○					
	排尿障害 (自覚症状)	○		○	○	○	
	排尿回数 (昼／夜)	○		○	○	○	
	残尿量	○		△	△	○	
	尿流量率	○		△	△	○	
安 全 性 の 察	副作用			○	○	○	
	臨床検査	○				○	
	血圧脈拍	○		○	○	○	
効 果 判 定	自覚症状改善度			○	○	○	
	他覚所見改善度			△	△	○	
	全般改善度					○	
	概括安全度					○	
	有用度					○	
治療日誌の内容確認 服薬状況、症状の経過など		○		○	○	○	

○; 必ず実施 △; 可能な限り実施

重量), 合併症の有無等患者の背景を調査した。観察期および治療期に有効性(遅延性排尿, 再延性排尿, 尿線の状態, 腹圧排尿, 残尿感については4段階のスコアで評価, 昼間・夜間の排尿回数, 残尿量, 尿流量率)と安全性(血圧・脈拍, 副作用, 臨床検査値)の観察・検査を行った。

5. 効果判定

1) 自覚症状改善度

観察期終了時と比較し, 治療期2週毎ならびに試験終了時に主治医が「著明改善」, 「改善」, 「やや改善」, 「不変」, 「悪化」, 「判定不能」の6区分で判定した。

2) 他覚所見改善度

試験終了時の他覚所見を観察期終了時のものと比較し, 主治医が自覚症状改善度判定と同様の6区分で判定した。

3) 全般改善度

試験終了時に自覚症状改善度判定および他覚所見改善度判定をもとに自覚症状改善度判定と同様の6区分で判定した。

4) 概括安全度

副作用としての愁訴, 症状, 臨床検査値異常および合併症・偶発症の発現を考慮し, 「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」, 「臨床的に問題あるが服薬継続可能」, 「副作用のため治療などの処置を必要としたが服薬継続可能」, 「副作用のため投与を中止した」, 「判定不能」の6区分で主治医が評価した。

5) 有用度

全般改善度および概括安全度を総合し, 「きわめて有用」, 「有用」, 「やや有用」, 「無用」, 「禁使用」, 「判定不能」の6区分で主治医が判定した。

6) 脱落・中止例等の取扱い

脱落・中止例はその時点で主治医が可能なかぎり効果判定を行った。これらの症例やプロトコル違反例の取扱いは判定委員会にて検討し, その評価の採否を決定した。

7. 統計解析

解析には尺度に応じ, Mann-Whitney のU検定, t検定, 分散分析の各法を用い, 危険率はいずれも両側危険率を採用し, 危険率5%以下を有意水準とした。

図表中には危険率5%以下($P \leq 0.05$)の場合には*, 1%以下($P \leq 0.01$)の場合には**, 0.1%以下($P \leq 0.001$)の場合には***で示し, 有意差の認められない場合には N.S. とした。

成 績

1. 症例構成

本試験に組み入れられた症例は91例であった。効果が認められなかったにもかかわらず一度も増量されなかった3例と患者の都合により4週未満で服用を中止した2例の計5例は完全除外とされ, 86例が安全性の解析対象となった。改善度解析対象は安全性解析対象86例のうち, 副作用により投与期間が短いため改善度解析に不適とされた4例と, 副作用のため患者が服用量を自分で調節した1例の計5例を除いた81例であった。このうち自覚症状改善度は全81例, 他覚所見改善度は他覚所見未実施の5例を除く76例, 全般改善度は自覚症状および他覚所見がともに解析対象となった76例を解析対象とした。この76例と改善度解析の対象から除外された5例(いずれも副作用発現例)の計81例が有用性の解析対象となった。

2. 患者背景

Table 2. Patients' background

項 目		例 数
年 齢 (歳)	53 ~ 59	16
	60 ~ 69	29
	70 ~ 79	38
	80 ~ 86	3
	平均±S.E.	68.3±0.8
体 重 (kg)	37 ~ 49	13
	50 ~ 59	32
	60 ~ 69	27
	70 ~ 75	7
	不 明	7
	平均±S.E.	57.6±0.9
区 分	入 院	2
	外 来	83
	そ の 他	1
合 併 症	あ り	28
	あ な し	58
既 往 歴	あ り	17
	あ な し	69
最近3ヵ月以内の治療歴	あり(薬剤治療)	31 ⁽²⁸⁾
	な し (その他)	55
罹 病 期 間	1 年 未 満	44
	1 年 ~ 4 年	27
	4 年 以 上	13
	不 明	2
併 用 薬	あ り	10
	あ な し	76

完全除外の5例を除いた86例の年齢, 体重, 入院・外来の別, 合併症など背景因子を Table 2 に示した.

3. 前立腺肥大の程度

直腸内触診により前立腺の大きさがクルミ大のもの29例, 小鶏卵大のもの35例, 鶏卵大のもの12例, 鶯卵大のもの1例であった. 超音波診断等による前立腺推定重量は9~110g, 平均31.4gであった. 触診の程度と推定重量の関係を Table 3 に示した.

4. 投与量の推移

改善度解析対象81例での治療期第2週, 4週, 6週および最終効果判定時点の平均投与量はおのおの1.0

mg/日, 1.7mg/日, 2.4mg/日, 2.3mg/日であった. 各週における投与量別症例数の推移とともに Fig. 2 に示した.

5. 自覚症状

1) 自覚症状重症度推移

観察期終了時および最終効果判定時の遷延性排尿, 再延性排尿, 尿線の状態, 腹圧排尿, 残尿感の各自覚症状の重症度推移を Fig. 3 に示した. いずれの症状においても観察期終了時に比べ最終効果判定時は有意な改善が認められた ($P<0.001$). 観察期終了時および最終効果判定時の昼間の平均排尿回数は, それぞれ

Table 3. Finding of digital examination vs. estimated weight, based on ultrasonic tomograph etc. of the prostate

触診 重量(g)	触れない	クルミ大	小鶏卵大	鶏卵大	鶯卵大	合 計
~ 19	0	16	7	0	0	23
20 ~ 29	0	8	11	0	0	19
30 ~ 39	0	4	9	1	0	14
40 ~ 49	0	1	5	4	0	10
50 ~	0	0	3	7	1	11
合 計	0	29	35	12	1	77

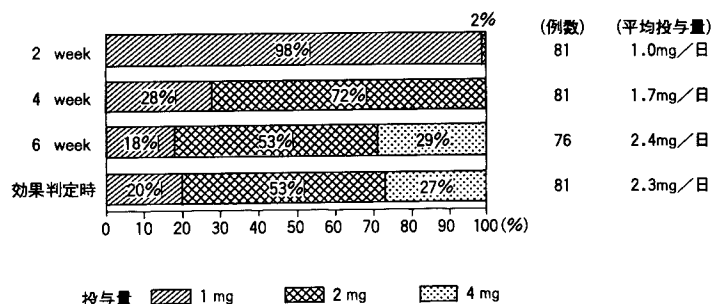


Fig. 2. Terazosin dosages during treatment period

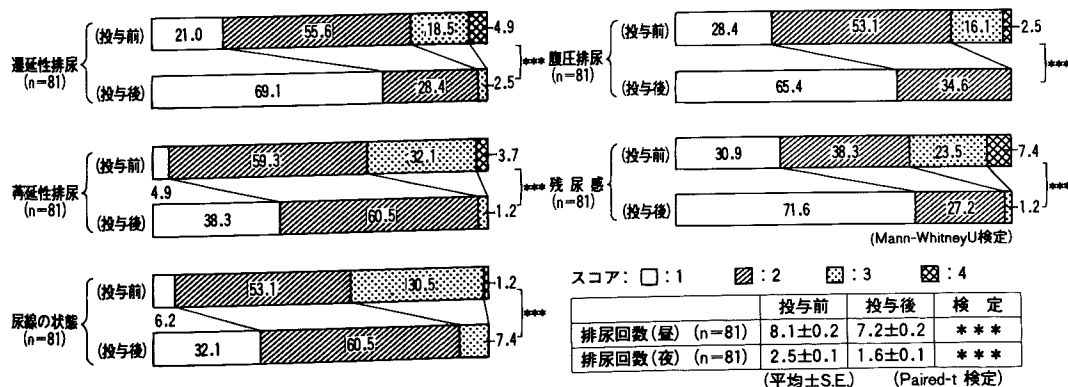


Fig. 3. Improvement of subjective symptoms

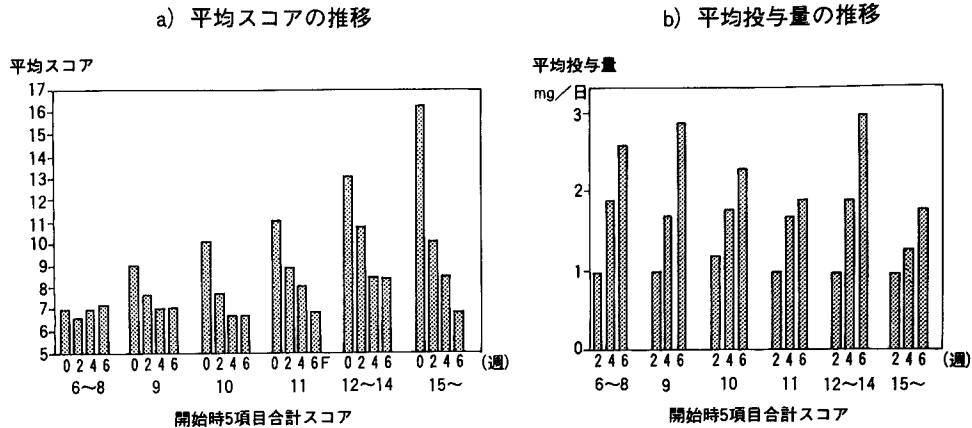


Fig. 4. a): Mean score change in each 5-symptom-scored group observed in lead-in period
b): Mean terazosin dose change in each 5-symptom-scored group observed in lead-in period

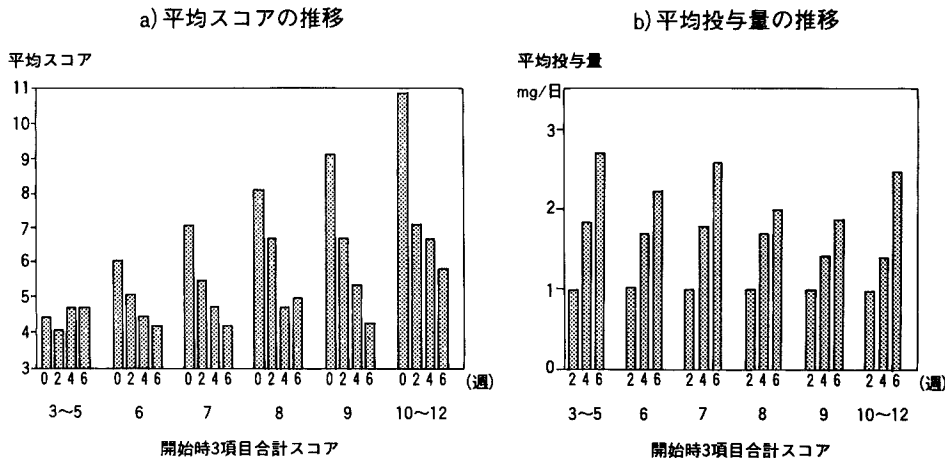


Fig. 5. a): Mean score change in each 3-symptom-scored group observed in lead-in period
b): Mean terazosin dose change in each 3-symptom-scored group observed in lead-in period

8.1回, 7.2回と本剤投与前に比べて有意に減少した。夜間の平均排尿回数も観察期終了時2.5回から最終効果判定時には1.6回へと有意に減少した ($p<0.001$)。2) 観察期自覚症状5項目合計スコア別平均スコア推移

観察期終了時の遷延性排尿, 再延性排尿, 尿線の状態, 腹圧排尿, 残尿感の合計スコア別に各平均合計スコアの推移を Fig. 4-a に示した。観察期の合計スコアにかかわらず, 治療期第4~6週の平均合計スコアはいずれも7点前後であり, 群間に有意な差は認められなかった。また, 同様に合計スコア別の平均投与量の推移を Fig. 4-b 示した。群間で投与量に有意な差は認められなかった。

観察期終了時の自覚症状の組み合わせを5項目か

ら, 遷延性排尿, 再延性排尿, 尿線の状態の3項目に変えた観察期自覚症状3項目合計スコア別の平均スコア推移 (Fig. 5-a) においても, テラゾシン投与後にはほぼ同一の平均合計スコアへ収束していた。また, 群間のテラゾシン投与量 (Fig. 5-b) にも有意な差を認めなかった。

3) 前立腺重量別自覚症状3項目合計スコアの推移

前立腺推定重量別の各群の自覚症状3項目 (遷延性排尿, 再延性排尿, 尿線の状態) 合計スコアの推移を Fig. 6-a に示した。観察期終了時の前立腺推定重量別自覚症状3項目合計スコアは, いずれの群でも6~7点であり, 群間に有意な差を認めなかった。治療期4~6週の合計スコアは, 各群いずれも4~5点であり, 観察期終了時同様群間に有意な差を認めなかった。

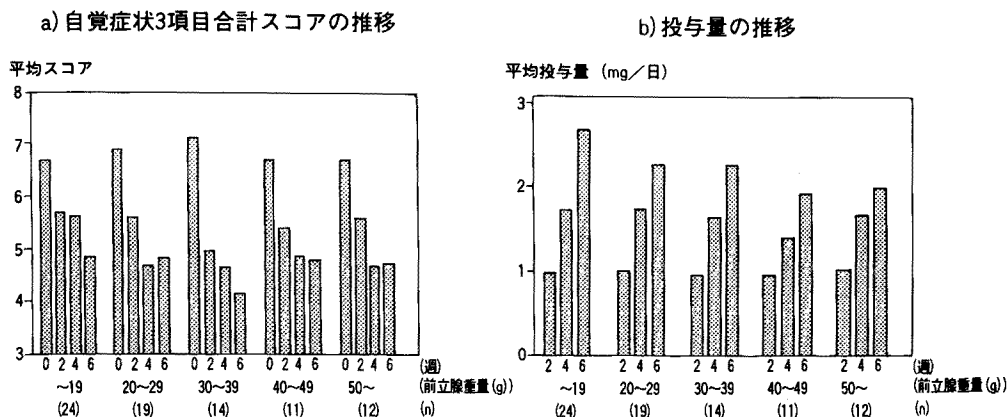


Fig. 6. a): Mean score change of subjective symptoms in each prostatic weight group
b): Mean terazosin dose change in each prostatic weight group

Table 4. Improvement rate of subjective symptoms at each visit

	著明改善 (%)	改 善 (%)	やや改善 (%)	不 変 (%)	悪 化 (%)	判定不能 (%)	合 計	改善率*
2 週 後	5 (6.2)	19 (23.5)	32 (39.5)	24 (29.6)	1 (1.2)	0	81	29.8% (24/81例)
4 週 後	5 (6.2)	39 (48.2)	20 (24.7)	16 (19.8)	0	1 (6.2)	81	54.3% (44/81例)
6 週 後	7 (9.2)	44 (57.9)	16 (21.1)	8 (10.5)	1 (1.3)	0	76	67.1% (51/76例)

* 「改善」以上

Table 5. Improvement rate of subjective symptoms and doses

判 定 時 投 与 量	著明改善 (%)	改 善 (%)	やや改善 (%)	不 変 (%)	悪 化 (%)	合 計	累 積 改善率*
1 mg/day	2 (2.5)	13 (16.1)	0	1 (1.2)	0	16	18.5% (15/81)
2 mg/day	4 (5.0)	26 (32.1)	8 (9.9)	5 (6.2)	0	43	55.6% (45/81)
4 mg/day	2 (2.5)	6 (7.4)	9 (11.1)	4 (5.0)	1 (1.2)	22	65.4% (53/81)
合 計	8 (9.9)	45 (55.6)	17 (21.0)	10 (12.4)	1 (1.2)	81	65.4%

* : 「改善」以上

前立腺推定重量別各群での投与量の推移を Fig. 6-b に示した。いずれの群でも治療経過とともに増量されているが、治療期 2, 4, 6 週の投与量は、群間に有意な差を認めなかった。

4) 自覚症状改善度

治療期 2 週後, 4 週後および 6 週後の自覚症状改善度判定を Table 4 に示した。2 週後では 81 例中著明改善は 5 例 (6.2%), 改善 19 例 (23.5%) であり, 改善以上の改善率は 29.8% (24/81 例), 4 週後では著明改善 5 例 (6.2%), 改善 39 例 (48.2%) と改善例が

増加し, 改善率は 54.3% (44/81 例) となった。6 週後では著明改善 7 例 (9.2%), 改善 44 例 (57.9%) に増加し, 改善率は 67.1% (51/75 例) へと上昇した。

試験期間全体についての自覚症状改善度判定を最終投与量別に Table 5 に示した。最終効果判定時の 81 例中, 著明改善は 8 例 (9.9%), 改善は 45 例 (55.6%) であり, 改善以上の改善率は 65.4% (53/81 例) であった。投与量別の改善率は, 今回の試験方法が fixed-flexible 法による漸増法であるので, 累積改善率でみると, 1 mg/日 では 18.5% (15/81 例), 2 mg/

Table 6. Change of objective findings, before & after treatment

		(平均±SE)		
項	目	n	観察期終了時	投与終了時
残尿量	(ml)	55	52.5±7.6	40.7±7.3
自排尿量	(ml)	64	197.8±11.7	236.4±16.5
残尿率	(%)	52	21.3±2.6	15.2±2.4
最大尿流量率	(ml/s)	69	8.9±0.5	11.8±0.8
ノモグラムスコア (N.U.)		67	3.1±0.1	3.8±0.2
平均尿流量率	(ml/s)	68	4.4±0.3	5.7±0.4
排尿時間	(s)	69	51.2±3.6	45.7±2.8
排尿開始までの時間	(s)	45	11.6±1.2	14.4±4.2
				N.S.

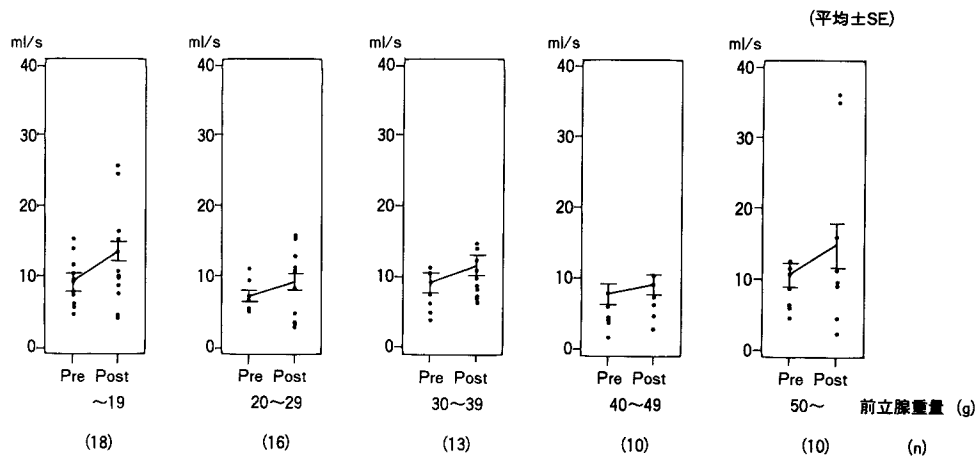


Fig. 7. Change of maximum flow rate in each prostatic weight group

日までで55.6% (45/81例), 4 mg/日までで65.4% (53/81例)であった。

6. 他覚所見

1) 他覚所見の変化

他覚所見検査項目の観察期終了時および最終効果判定時の結果を Table 6 に示した。残尿量は、52.5ml から 40.7 ml へと減少したが、統計的に有意ではなかった。自排尿量は 197.8 ml から 236.4 ml へと有意に増加し ($p<0.001$)、残尿率は21.3%から15.2%へと有意に減少した ($p<0.001$)。

一方尿流動態については、最大尿流量率 (以下 MFR と略す) は 8.9 ml/s から 11.8 ml/s へ、ノモグラムでは3.1ノモグラムユニット (N.U.) から 3.8 N.U. へ、平均尿流量率も 4.4 ml/s から 5.7 ml/s へと有意に増加していた (ともに $p<0.001$)。排尿時間は 51.2秒から45.7秒へと有意に減少していた ($p<0.05$)。排尿開始までの時間は11.6秒から14.4秒へ増加していたが有意な変化ではなかった。

2) 前立腺重量別最大尿流量率の変化

前立腺推定重量別最大尿流量率 (MFR) の変化を Fig. 7 に示した。観察期終了時の各群の MFR の

平均値は 7.8~10.2 ml/s であり、群間に有意な差は認められなかった。また、投与後の MFR の平均値は 9.3~14.5 ml/s へと改善したが、群間での投与後の MFR の改善に有意な差を認めなかった。さらに MFR をノモグラムスコアに直しても、観察期終了時のノモグラムスコアは群間で有意な差を認めなかった。また、投与後のノモグラムスコアも改善したが、MFR 値で見た場合と同様に群間での投与後のノモグラムスコアの改善に有意な差を認めなかった。

3) 他覚所見改善度

他覚所見改善度判定を Table 7 に示した。他覚所見改善度判定が行われた76例のうち、著明改善は10例 (13.2%)、改善は28例 (36.8%) であり、改善以上の改善率は50.0% (38/76例) であった。投与量との関係を累積改善率で見ると、1 mg/日では13.2% (10/76例)、2 mg/日までで42.1% (32/76例)、4 mg/日までで50.0% (38/76例) であった。

7. 全般改善度

全般改善度判定を Table 8 に示した。全般改善度が判定された76例で、著明改善8例 (10.5%)、改善39例 (51.3%) であり、改善以上の改善率は61.8%

Table 7 Improvement rate of objective findings and doses

判定時 投与量	著明改善 (%)	改 善 (%)	やや改善 (%)	不 変 (%)	悪 化 (%)	合 計	累 積 改善率*
1 mg/day	3 (3.9)	7 (9.2)	0	5 (6.6)	0	15	13.2% (10/76)
2 mg/day	5 (6.6)	17 (22.4)	5 (6.6)	13 (17.1)	0	40	42.1% (32/76)
4 mg/day	2 (2.6)	4 (5.3)	8 (10.5)	5 (6.6)	2 (2.6)	21	50.0% (38/76)
合 計	10 (13.2)	28 (36.8)	13 (17.1)	23 (30.3)	2 (2.6)	76	50.0%

*：「改善」以上

Table 8. Global improvement rate and doses

判定時 投与量	著明改善 (%)	改 善 (%)	やや改善 (%)	不 変 (%)	悪 化 (%)	合 計	累 積 改善率*
1 mg/day	3 (4.0)	8 (10.5)	3 (4.0)	1 (1.3)	0	15	14.5% (11/76)
2 mg/day	3 (4.0)	24 (31.6)	9 (11.8)	4 (5.3)	0	40	50.0% (38/76)
4 mg/day	2 (2.6)	7 (9.2)	7 (9.2)	4 (5.3)	1 (1.3)	21	61.8% (47/76)
合 計	8 (10.5)	39 (51.3)	19 (25.0)	9 (11.8)	1 (1.3)	76	61.8%

*：「改善」以上

Table 9. Safety of terazosin

副 作 用 な (%)	臨 床 上 問 題 な し (%)	問 題 ある が 服 薬 継 続 (%)	処 置 し た が 服 薬 継 続 (%)	投 与 中 止 (%)	合 計	副 作 用 発 現 率
76 (88.4)	5 (5.8)	1 (1.2)	0	4 (4.7)	86	11.6% (10/86)

(47/76例)であった。投与量との関係を累積改善率でみると、1 mg/日投与で14.5% (11/76例)、2 mg/日までで50.0% (38/76例)、4 mg/日までで61.8% (47/76例)であった。

8. 概括安全度

1) 血圧・脈拍数

拡張期血圧は観察期終了時 80 mmHg から治療期終了時 76 mmHg へと有意な減少がみられた ($p < 0.01$)。収縮期血圧は 137 mmHg から 131 mmHg へと変化したが無意味ではなかった。脈拍数は 73/分 から 73/分と変化を認めなかった。

2) 副作用

治療期間中にみられた副作用は、ふらつき 6 件、立ちくらみ 2 件、耳鳴り、むかつき、かすみ目各 1 件の計 11 件 (10 例) で、発現率は 11.6% (10/86 例)であった。発現時投与量別症例数でみると 1 mg/日で 7 例、2 mg/日で 2 例、4 mg/日で 1 例であった。

3) 合併症・偶発症

治療期間中に新たな合併症・偶発症の発現は認められなかった。

4) 臨床検査

主治医により本薬に起因すると判定された臨床検査値異常は認められなかった。

5) 概括安全度

血圧・脈拍数の変動、副作用症状、合併症・偶発症の発現および臨床検査値の変動から概括安全度を判定した (Table 9)。「まったく副作用なし」と判定されたもの 88.4% (76/86 例)、「軽い副作用はあるが臨床問題なし」は 5.8% (5/86 例)、「臨床的に問題あるが服薬継続可能」は 1.2% (1/86 例)、「処置を必要としたが服薬継続可能」は 0% (0/86 例)、「副作用のため投与を中止した」のは 4.7% (4/86 例)であった。

9. 有用度

全般改善度と概括安全度を総合して判定された有用

Table 10. Usefulness of terazosin

判定時 投与量	きわめて有用 (%)	有用 (%)	やや有用 (%)	無用 (%)	禁使用 (%)	合計	累積 有用率*
1 mg/day	3 (3.7)	8 (9.9)	4 (4.9)	2 (2.5)	2 (2.5)	19	13.6% (11/81)
2 mg/day	4 (4.9)	24 (29.6)	8 (9.9)	5 (6.2)	0	41	48.1% (39/81)
4 mg/day	2 (2.5)	7 (8.6)	7 (8.6)	5 (6.2)	0	21	59.3% (48/81)
合 計	9 (11.1)	39 (48.1)	19 (23.5)	12 (14.8)	2 (2.5)	81	59.3%

* : 「有用」以上

度を Table 10 に示した。きわめて有用 9 例 (11.1 %), 有用 39 例 (48.1 %) であり, 有用以上の有用率は 59.3 % (48/81 例) であった。投与量との関係を累積有用率でみると, 1 mg/日 で 13.6 % (11/81 例), 2 mg/日 まで 48.1 % (39/81 例), 4 mg/日 まで 59.3 % (48/81 例) であった。

考 察

前立腺肥大症における排尿障害の程度が, 腺腫の大きさと必ずしも一致しないことは良く知られている¹²⁾。今回の検討においても, 投薬前の自覚症状スコアや尿流量率と前立腺推定重量との間に相関関係を見出せなかった。これは前立腺の腫大という機械的閉塞以外の要素, すなわち交感神経系の活動や前立腺の炎症, 浮腫が, 腺腫の腫大とあいまって排尿困難や頻尿, 残尿感といった多様な愁訴を産んでいるためと考えられる。交感神経系の関与については, phentolamine の投与により前立腺部の尿道内圧が低下し, 尿流量率が改善すること¹³⁾, noradrenalin の投与により前立腺部の尿道内圧が上昇し, 尿流量率の悪化, 残尿量増加を引き起こすことより, 前立腺肥大症の閉塞症状には神経性調節のみならず体液性のカテコラミンの変動も関与していることが明らかにされている³⁾。従って, 前立腺肥大症の交感神経遮断療法は, 節前遮断薬や pre-synaptic に作用する薬剤では不十分であり, post-synaptic にカテコラミンの受容体への結合を競合的に阻害する α_1 遮断薬を用いる必要がある。

塩酸テラゾシンの α_1 遮断薬としての評価はすでに確立されている^{8,9)}。また, 前立腺肥大症に伴う諸症状に対する有用性についても, 第Ⅱ相用量比較試験により確認されている¹⁰⁾。今回の試験では漸増法により最終投与量 1 mg, 2 mg, 4 mg/日 の累積有効率を求め, 用量と効果の関係を明確にするとともに, 前立腺肥大症の重症度, すなわち前立腺の大きさや症状の強さと本剤の効果の関係について評価することを目的と

した。

改善および著明改善を改善例として評価すると, 自覚症状については 1 mg/日 で 18.5 %, 2 mg/日 まで 55.6 %, 4 mg/日 の最終投与量では 65.4 %, 他覚所見については 1 mg/日 で 13.2 %, 2 mg/日 まで 42.1 %, 4 mg/日 まで 50.0 % であった。全般改善度は 1 mg/日 で 14.5 %, 2 mg/日 まで 50.0 %, 4 mg/日 まで 61.8 % と, 1 mg/日 の投与では効果の不十分な症例が多いと思われるが, 2 mg/日 の投与では半数以上が改善しており, 前立腺肥大症に対する α_1 遮断薬の効果としてはほぼ満足できる結果と思われる⁵⁻⁷⁾。投与量を 4 mg/日 まで増量するとさらに改善例が増えるが, その増加率は鈍ることから, 4 mg/日 の投与量ではほぼ有効症例が淘汰されているのではないかと考えられる。一方, 副作用の出現は 1 mg 日の投薬開始時に集中しており, 増量時の出現は 1→2 mg/日 で 2 例, 2→4 mg/日 で 1 例と少数であった。従って塩酸テラゾシンの至適用量は 2 ないし 4 mg/日 と考えられる。

自覚症状各項目別の改善率をみると, 遷延性排尿や腹圧排尿の改善が著明だったが, いずれの項目でも有意な改善がえられ, 昼間, 夜間の排尿回数についても有意な減少が観察された。ここで自覚症状 5 項目をスコア化し, 治療前後の合計スコアの推移を観察したところ, 興味深いことに自覚症状の治療前のスコアが低いと改善度は悪く, スコアが高いと改善度は良好で, 最終的に治療前スコアの高低にかかわらず治療後のスコアはほぼ同値に収束していることが分かった。一方, 前立腺の大きさととの関係をみると, 治療前のスコアと前立腺の大きさには何ら相関はなく, 小腺腫でも大腺腫でもほぼ同じ自覚症状スコアを示した。本剤の効果についても腺腫の大小とは関係なく, どのようなサイズの前立腺でもほぼ同等の治療経過で改善し, 治療後のスコアは同レベルを呈した。すなわち, 塩酸テラゾシンは前立腺の大小にはかかわらず, 自覚症状の強い

症例に対して用いるのがより効果的と考えられる。

他覚所見の推移をみると、残尿量は有意に近い傾向で減少し、尿流量率各パラメーターはいずれも有意に改善した。これは本剤の前立腺閉塞症に対する効果を裏付けるものである。今回は患者に対する侵襲に配慮して尿道内圧の測定は行わなかったが、 α_1 遮断薬が尿道内圧を低下し、その結果として尿流を改善することはですにきらかである^{5,13)}。前立腺のサイズと他覚所見の改善度については、MFRのモノグラムスコアの変化を前立腺の大きさ別に比較検討したが、前立腺のサイズと本剤の効果には一定の傾向はみられなかった。実際、筆者の過去の研究でも前立腺の腫大にともない交感神経の分布は粗となるが、前立腺全体としての交感神経の分布に変化はみられなかった³⁾。しかし前立腺が大きくなるほど前立腺平滑筋の α_1 受容体は増加し^{1,2)}、血中カテコラミンに対する感受性は強くなるため、環境変化による生理的な血中カテコラミンの増加に反応して、症状の急性増悪を引き起こす可能性が高くなる³⁾。こういったことから、前立腺肥大症では尿流の改善効果のみならず、排尿困難の急性増悪を予防する意味でも α_1 遮断薬の臨床意義があると考えられる。

血圧は拡張期のみ有意に低下したが、その変動域は少なく、生理的変動の範囲内と考えられる。脈拍は治療前後で変化はみられなかった。また、本薬による臨床検査値の異常は認められなかった。今回の試験で副作用が出現したのは86例中10例、11.6%であったが、うち5例は臨床問題なく服薬を継続した。1例は減量して投薬を継続し、投薬を中止した症例は4例、4.7%であった。副作用の出現率は他の α_1 遮断薬とはほぼ同程度であり⁵⁻⁷⁾、安全性に特に問題はないと考えられる。

結 語

1. 新しい α_1 遮断薬塩酸テラゾシンの前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する臨床効果および副作用について、91例、18施設の多施設臨床試験を実施した。試験は1週間以上の観察期、6週間の治療期とし、観察期および治療2週目、4週目、6週目に自覚症状、他覚所見（尿流量率、排尿量、残尿量）の変化を評価した。また、超音波断層法、尿道造影、CTスキャンなどで前立腺の推定重量を求め、前立腺の大きさと本剤の効果についても検討した。観察期にはプラセボ錠を投与し、治療は塩酸テラゾシン1mg/日を初期投与量とし2週目で自覚症状が改善以上であれば1mg/日の投与量を維持し、やや改善以下であれば2mg/日に

増量、4週目で改善以上であれば2mg/日の投与量を維持し、やや改善以下であれば4mg/日に増量し、6週目に最終効果判定をする、1mg→2mg→4mgの漸増法とした。

2. 自覚症状の累積改善率は、1mg/日では18.5%、2mg/日までで55.6%、4mg/日までで65.4%であった。自覚症状をスコア化し、自覚症状の強さと本剤の効果について検討すると、観察期の自覚症状の強いものが症状の改善度が高く、治療終了時には自覚症状スコアは観察期のスコアにかかわらずほぼ同じレベルに収束した。前立腺重量との関係では、前立腺の大小にかかわらず、どの群も同様の経過で改善した。

3. 他覚所見の変化をみると、自排尿量、最大尿流量率、平均尿流量率、残尿率、ノモグラムスコアは、いずれも治療後有意に改善した。残尿量、排尿開始までの時間については有意差はえられなかった。また、前立腺重量と最大尿流量率、ノモグラムスコアの改善度の間に有意な相関は認めなかった。他覚所見の累積改善率は、1mg/日では13.2%、2mg/日までで42.1%、4mg/日までで50.0%であった。

4. 自覚症状、他覚所見を総合した全般改善度の累積改善率は、1mg/日14.5%、2mg/日までで50.0%、4mg/日までで61.8%であった。

5. 副作用は、ふらつき6件、立ちくらみ2件、耳鳴り、むかつき、かすみ目各1件の計11件（10例）で、発現率は11.6%であった。5例は臨床問題なく服薬を継続し、1例は減量して服薬を継続した。服薬を中止したのは4例、4.7%であった。本薬に起因すると思われる臨床検査値異常は認められなかった。また、拡張期血圧の有意な低下を認めたが、収縮期血圧、脈拍に有意な変動を認めなかった。

6. 以上の結果より、塩酸テラゾシンは前立腺肥大症に伴う排尿障害に対して有効、かつ安全な薬剤と考えられた。至適用量は2mg/日から4mg/日で、前立腺の大きさにはかわらず、自覚症状の強い症例により高い効果が期待できる。

文 献

- 1) 横山英二, 古屋聖児, 熊本悦明: ヒト前立腺組織中の交感神経受容体に関する研究. 日泌尿会誌 76: 325-337, 1985
- 2) 北田真一郎: 前立腺肥大結節平滑筋の薬理学的特性とその臨床的意義. 日泌尿会誌 74: 2054-2069, 1983
- 3) 朴 英哲: 前立腺肥大症における交感神経系の関与について; 神経性調節と体液性調節. 日泌尿会誌 79: 203-213, 1988
- 4) 国沢義隆: α_1 遮断薬のヒト膀胱三角部と前立腺

- 部尿道平滑筋に及ぼす基本的, 臨床的研究. 日泌尿会誌 77: 600-611, 1986
- 5) Kirby RS, Copping SW, Corcoran CR, et al.: Prazosin in the treatment of prostatic obstruction. A placebo controlled study. Br J Urol 60: 136-142, 1987
- 6) 熊本悦明, 塚本泰司, 八竹 直, ほか: 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する塩酸プラゾシンの臨床効果. 二重盲検比較試験による検討. 泌尿紀要 36: 1213-1232, 1990
- 7) 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 の至適用量設定試験. 泌尿器外科 3: 1247-1259, 1990
- 8) 石井當男, 金子好宏, 飯村 攻, ほか: 本態性高血圧症に対する塩酸テラゾシンの臨床的有用性の検討. 多施設共同オープン試験による臨床用量設定試験. Prog Med 7: 1331-1354, 1987
- 9) 金子好宏, 飯村 攻, 安田壽一, ほか: 本態性高血圧症に対する塩酸テラゾシン単独投与および利尿薬併用投与の臨床的有用性の検討. 塩酸プラゾシンを対象とした二重盲検比較試験. 臨と研 65: 242-277, 1985
- 10) 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), 泌尿器外科 (投稿中)
- 11) Lepor H, Henry D and Laddu AR: The efficacy and safety of terazosin for the treatment of symptomatic BPH. Prostate 18: 345-355, 1991
- 12) 朴 英哲, 高田昌彦, 杉山高秀, ほか: 排尿障害の診断基準と保存的薬物療法. 泌尿紀要 32: 1576-1583, 1986
- 13) 南 光二: 排尿障害にかんする検討. 第5報. 排尿機能検査よりみた成人男子下部尿路通過障害について. 日泌尿会誌 75: 881-892, 1979
- (Received on December 26, 1991)
(Accepted on February 12, 1992)
(迅速掲載)