

前立腺肥大症に伴う下部尿路症状に対する ナフトピジルの長期投与の臨床的検討

—国際前立腺症状スコア (IPSS) の変化, 閉塞症状, 膀胱刺激症状,
夜間頻尿および残尿量に関する検討—

赤坂病院泌尿器科 (院長: 赤坂俊幸)

赤坂 俊幸, 船木 廣英

平野医院 (院長: 平野 繁)

平 野 繁

大日向医院 (院長: 大日向 充)

大日向 充

三愛病院附属矢巾クリニック (院長: 藤島幹彦)

藤 島 幹 彦

くどう医院 (院長: 工藤卓次)

工 藤 卓 次

盛岡友愛病院泌尿器科 (科長: 鈴木 明)

鈴 木 明

秋田大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 加藤哲郎教授)

飯 沼 昌 宏

LONG-TERM EFFICACY OF NAFTOPIDIL FOR TREATMENT OF LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Toshiyuki AKASAKA and Hiroyoshi FUNAKI

From the Department of Urology, Akasaka Hospital

Mitsuru OHINATA

From Ohinata Clinic

Takuji KUDOU

From Kudou Clinic

Shigeru HIRANO

From Hirano Clinic

Mikihiko FUJISHIMA

From Sanai Yahaba Clinic

Akira SUZUKI

From the Department of Urology, Morioka Yuai Hospital

Masahiro INUMA

From the Department of Urology, School of Medicine, Akita University

Naftopidil was administered to 67 patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) for 12 months. Changes in total/each International Prostate Symptom Score (IPSS) for irritative and obstructive symptoms, nocturia, and residual urine volume were compared before and after its administration. As a result, a significant decrease of score was found in total-IPSS, obstructive and irritative symptoms, which also showed a tendency to decrease at the end of the first month. Nocturia and residual urine volume also significantly decreased after its administration. Naftopidil is considered to be effective in the treatment of BPH, especially irritative symptoms including nocturia in treatments for BPH, because both irritative and obstructive symptoms (IPSS subjective endpoints) and residual urine volume (objective endpoint) were improved after its long-term administration.

(Acta Urol. Jpn. 49: 189-193, 2003)

Key words: BPH, IPSS, Naftopidil, Residual urine, Nocturia

緒 言

現在, α_1 受容体遮断薬 (以下 α_1 ブロッカー) が前立腺肥大症に対する薬物治療として多く使用されている。1970年代に Caine ら¹⁾により α_1 および α_2 遮断効果を持つフェノキシベンザミンが初めて使用された。近年 α_1 受容体の研究が進み, その後, 選択的 α_1 ブロッカーの前立腺肥大症に対する有用性がプラ

ゾシンを中心に報告され²⁻⁴⁾, その作用機序も明らかにされつつある⁵⁾。現在ではプラゾシンに加え, タムスロシン, テラゾシン, ウラピジルなど多くの α_1 ブロッカーが開発され, 日常臨床での治療に供されている。 α_1 受容体サブタイプの研究が進むにつれ, 個々の薬剤の薬理学的特性を考慮した α_1 ブロッカーの重要性が高まりつつある。ナフトピジルは最近開発された α_1 ブロッカーで⁶⁾, α_1 受容体の α -1d 分画に, よ

り選択性が高い長時間作用型の新しい薬剤である。今回われわれは前立腺肥大症患者にナフトピジルを12カ月間投与し、国際前立腺症状スコア (IPSS) をもとに閉塞症状、膀胱刺激症状、夜間頻尿および残尿量の経時的变化から効果を検討した。

対象および方法

1 対 象

著者らの6医療機関に1999年4月から2000年5月までに受診した、治療歴のない下部尿路症状を有する前立腺肥大症患者を対象とした。ただし、排尿に影響を及ぼすと考えられる疾患を有する患者、尿閉患者および排尿に影響を与える薬剤を使用中の患者は除外した。

2. 投与方法

原則としてナフトピジルを1日1回25mgより投与を開始し、効果が不十分な場合は1～2週間の間隔において50～75mgまで漸増し、12カ月間経口投与した。

3. 評価項目

国際前立腺症状スコア (IPSS) の評価は、投与開始時から12カ月後までその全項目を評価できた外来通院患者67例を対象とした。また、残尿量の評価は超音波断層装置を用いての簡便法で計測した35例を対象とし、実施した。IPSSは閉塞症状と膀胱刺激症状および夜間頻尿に分けて評価した。すなわち、IPSSの7項目のうち尿意切迫感、昼間頻尿、残尿感のスコアの合計を膀胱刺激症状スコアと定義し、同様に尿の勢い、尿線途絶、腹圧排尿のスコアの合計を閉塞症状スコアと定義した。夜間頻尿は回数をスコアとした。

1) Total-IPSS (合計点数) の経時的变化

ナフトピジル投与開始時、投与1カ月後および3カ月毎の total-IPSS を比較し、その変化について検討した。

2) 膀胱刺激症状スコア

膀胱刺激症状スコアの経時的变化について、ナフトピジル投与開始時、投与1カ月後および3カ月ごとの膀胱刺激症状スコアを比較し、その変化について検討した。

3) 閉塞症状スコア

閉塞症状スコアの経時的变化について、ナフトピジル投与開始時、投与1カ月後および3カ月ごとの閉塞症状スコアを比較し、その変化について検討した。

4) 夜間頻尿スコア

夜間頻尿スコアの経時的变化について、ナフトピジル投与開始時、投与1カ月後および3カ月ごとのスコアを比較し、その変化について検討した。

5) 残尿量

残尿量の変化について、ナフトピジル投与開始時お

よび12カ月後の残尿量を比較、検討した。

4 解析方法

ナフトピジル投与前後の total-IPSS (合計点数)、閉塞症状スコア、刺激症状スコアおよび夜間頻尿スコアの推移について有意差検定は paired t-test を用いた。

5. 副作用

投与期間中に出現した副作用、または新たな合併症の有無については、外来調査表に記載した。

結 果

1. 患者背景

症例数は67例で年齢は48～89歳 (68.2 ± 20.2) であった。

2. Total-IPSS (合計点数) の経時的变化

IPSS の投与前合計点数の平均値は 16.03 ± 7.23 であり、1カ月後には 10.12 ± 7.03 まで減少した ($p < 0.001$)。Total-IPSS の増加傾向は12カ月後までみられなかった。12カ月後のスコアは 10.00 ± 5.00 であり、投与前の 16.03 ± 7.23 と比較して有意に減少していた ($p < 0.001$) (Fig. 1)。

(Total-IPSS)

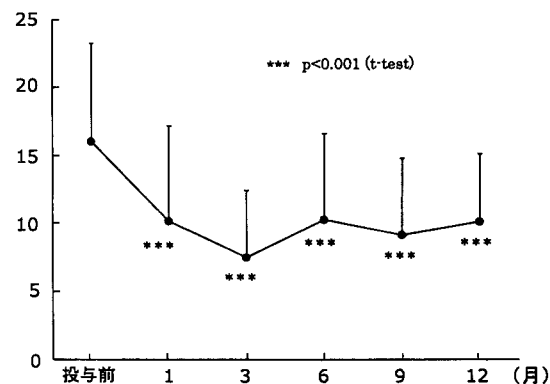


Fig. 1. Changes in total IPSS for 12 months.

(Score)

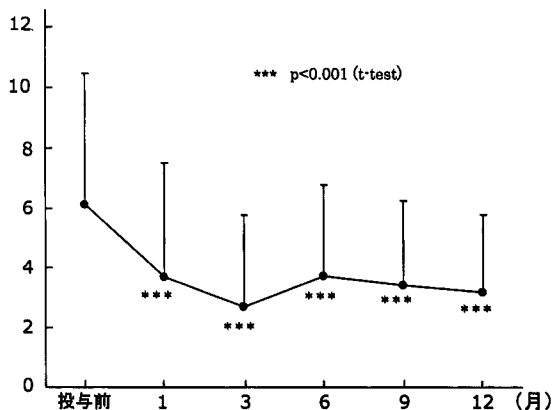


Fig. 2. Changes in irritative symptom scores for 12 months.

3. 膀胱刺激症状の経時的変化

投与前刺激症状スコアの平均値 6.12 ± 4.34 が1カ月後に 3.69 ± 3.81 まで減少した ($p < 0.001$). スコアの増加傾向は12カ月後までみられなかった. 12カ月後のスコアは 3.20 ± 2.57 であり, 投与前 6.12 ± 4.34 と比較して有意に減少していた ($p < 0.001$) (Fig. 2).

4. 閉塞症状の経時的変化

投与前スコアの平均値 7.06 ± 3.94 は1カ月後に 4.41 ± 3.78 まで減少した. スコアの増加傾向は12カ月後までみられなかった. 12カ月後のスコアは 5.33 ± 3.22 で, 投与前 7.06 ± 3.94 と比較して有意に減少していた ($p < 0.001$) (Fig. 3).

5. 夜間頻尿スコアの経時的変化

投与前スコアの平均値 2.85 ± 1.43 は1カ月後に 2.05 ± 1.25 まで減少した. スコアの増加傾向は12カ月後までみられなかった. 12カ月後のスコアは 1.47 ± 0.99 で, 投与前 2.85 ± 1.43 と比較して有意に減少していた ($p < 0.001$) (Fig. 4).

6. 残尿量の変化

12カ月後の残尿量の平均値は 35.1 ± 30.5 ml であり, 投与前の 54.8 ± 48.6 ml と比較して有意に減少

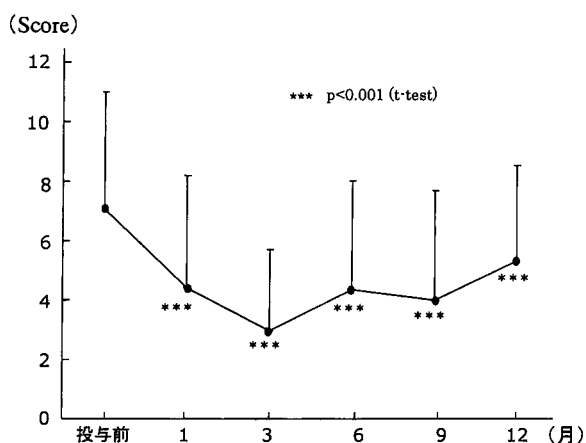


Fig. 3. Changes in obstructive symptom scores for 12 months.

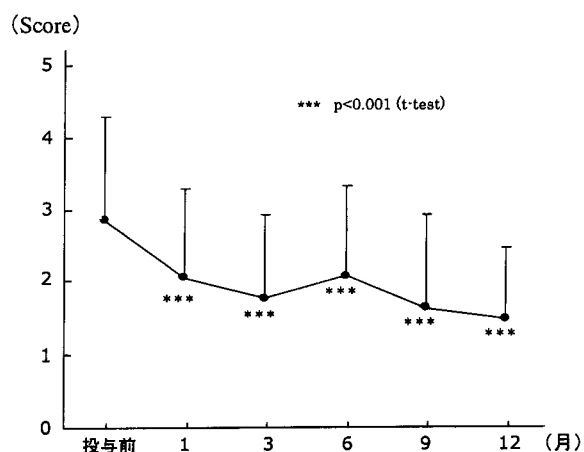


Fig. 4. Changes in nocturia scores for 12 months.

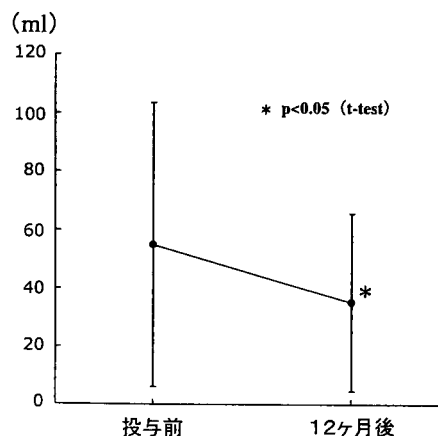


Fig. 5. Residual urine volume before and after naftopidil treatment.

していた ($p < 0.05$) (Fig. 5).

7. 副作用および合併症の有無

特記するものはなかった.

考 察

前立腺肥大症は排尿障害の自覚症状が出現することが, 患者が医療機関を受診する動機となる. 実地医家の場合, 治療方針としての薬物療法か手術療法かの選択は他覚所見がきわめて重要な要素となる. 残尿など他覚所見に乏しければ, 薬物療法を選択することが多い.

夜間頻尿, 閉塞, 膀胱刺激症状の増悪が前立腺肥大症患者の QOL を低下させる. 今回, われわれは, 自覚症状の指標である IPSS の尿意切迫感, 頻尿, 残尿感スコアの合計を膀胱刺激症状スコアと定義し, 同様に尿の勢い, 尿線途絶, 腹圧排尿スコアの合計を閉塞症状スコアと定義したうえで, α_1 ブロッカーであるナフトピジルを12カ月間投与し効果の持続について検討を行った.

その結果 total-IPSS はナフトピジル投与により投与開始時スコアの平均値 16.03 ± 7.23 は1カ月後には 10.12 ± 7.03 まで減少した. 12カ月後には 8.82 ± 6.27 まで減少し, 投与開始時と比較して有意な改善がみられた ($p < 0.001$). 特に投与1カ月後からはスコアがプラトーになる傾向が認められた. このことはナフトピジルの効果は比較的早期に現れることを示唆し, 投与前と比較し, 12カ月後まで有意差をもって安定した効果が持続されることを示している. また膀胱刺激症状, 閉塞症状, 夜間頻尿それぞれのスコアも有意差をもって改善していた. さらに夜間頻尿は投与開始時と比較して12カ月後において減少していることから, 12カ月以降の長期の観察を行うことで頻尿回数の減少が続く可能性も期待できる. 大岡ら⁷⁾, 長久保ら⁸⁾もわれわれの結果と同様の成績を報告している.

自覚症状が改善していることは高齢化社会における

排尿 QOL 改善薬として、ナフトピジルは有用な薬剤であることが推察される。

前立腺には α -1a 受容体のみならず、 α -1d 受容体も分布し、前立腺部尿道抵抗に大きく関与している。さらに最近の研究によると、排尿筋や脊髄中にも α -1a 受容体、 α -1d 受容体の両受容体が分布し、特に α -1d 受容体の存在が優位で膀胱刺激症状との関連が示唆されている^{9,14)}。一方、ナフトピジルは α_1 受容体サブタイプに対する親和性の検討によると、他の α_1 ブロッカーと比較し、 α -1d 受容体への選択性が高い薬理作用をもった薬剤であることが明らかになっている¹⁰⁾。

林らは α -1a に比較的选择性の高い塩酸タムスロシンに比べナフトピジルは夜間頻尿の改善に優れていたと報告しており¹⁵⁾、われわれの研究でナフトピジルが閉塞症状のみならず膀胱刺激症状も有意に改善させたことの一因として、この α -1d 受容体への選択性が関与していると思われる。

自覚症状の指標である IPSS に加えて、他覚症状の客観的評価指標である残尿量の改善は患者の QOL にとっても重要なファクターであるが、従来の α_1 ブロッカーでは必ずしも満足のいく結果がえられていなかった¹¹⁻¹³⁾。しかし、今回の成績ではナフトピジルは IPSS のみならず、残尿量も有意に減少させること(投与前 54.8 ± 48.6 ml, 12カ月後 35.1 ± 30.5 ml) が確認され、前立腺肥大症治療において薬剤を選択する際の指標となりえるのではないかと考えられた。

一方、total-IPSS、残尿量の改善は経時的にも安定していることからナフトピジルは長期にわたって QOL の改善が維持できる薬剤と思われる。このように長期に使用できる治療薬は、結果的に前立腺肥大症患者の手術適応例を減少させる事に結びつくものと考えられた。

以上、ナフトピジルを前立腺肥大症患者に長期使用した結果、total-IPSS および膀胱刺激症状、閉塞症状、夜間頻尿を改善することが確認され、さらには他覚所見の残尿量を有意に改善したことから、ナフトピジルは前立腺肥大症の治療に有用な薬剤と考えられた。

結 語

下部尿路症状を有する前立腺肥大症患者67例にナフトピジルを長期投与し、国際前立腺症状スコア (IPSS) および残尿量の推移について検討を行い、以下の結果をえた。

- 1) Total-IPSS は投与前と比較し、有意に減少し効果が持続した ($p < 0.001$)。
- 2) 閉塞症状 (尿線の途絶、腹圧排尿、尿の勢い)、刺激症状 (尿意切迫感、昼間頻尿、残尿感) とともに

ナフトピジル投与により有意に減少し持続した ($p < 0.001$)。

- 3) 夜間頻尿スコアは投与前と比較し、有意に減少し持続した ($p < 0.001$)。
- 4) 他覚症状である残尿量を投与前後で比較したところ、有意な改善が認められた ($p < 0.05$)。
- 5) 副作用および合併症を示した症例はみられなかった。

文 献

- 1) Caine M, Raz S and Zeigler M: Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *Br J Urol* **47**: 193-202, 1975
- 2) 山口 脩, 白岩康夫, 小林正人, 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錠 (ミニプレス®錠) の臨床評価—多施設共同によるパラプロストカプセルとの二重盲検比較試験— *医と薬学* **19**: 411-429, 1988
- 3) 熊本悦明, 八竹 直, 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 (II)—プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験— *泌尿器外科* **5**: 823-840, 1992
- 4) 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
- 5) Kunisawa Y, Kawabe K, Nijima T, et al.: A pharmacological study of alpha adrenergic receptor subtypes in smooth muscle of human urinary bladder base and prostatic urethra. *J Urol* **134**: 396-398, 1985
- 6) 山口 脩, 深谷保男, 白岩康夫, ほか: 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対するナフトピジル (KT-611) の用量反応性および臨床的有用性の検討—プラセボ対照二重盲検比較試験— *基礎と臨床* **31**: 1315-1360, 1997
- 7) 大岡均至, 堅田昭浩, 荒川創一, ほか: 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対するナフトピジルの臨床的有用性の検討. *日神因性膀胱会誌* **12**: 179-188, 2001
- 8) 長久保一郎, 堀場優樹, 森川高光: 前立腺肥大症に対するナフトピジル (フリバス) の使用経験—特に刺激症状に対する治療効果— *排尿障害ブラクティス* **9**: 76-83, 2001
- 9) Malloy BJ, Price DT, Price RR, et al.: α 1-adrenergic receptor subtypes in human detrusor. *J Urol* **160**: 937-943, 1998
- 10) Takei R, Ikegaki I, Shibata K, et al.: Naftopidil, a novel α 1-adrenoreceptor antagonist, displays selective inhibition of canine prostatic pressure and high affinity binding to cloned human α 1 adrenoceptors. *Jpn J Pharmacol* **79**: 447-454, 1999
- 11) 高橋 悟, 本間之夫, 河邊香月, ほか: 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対するウラビジル (エブラ

- ンチル) 長期使用に関する臨床的検討. 泌尿器外科 **13**: 1319-1329, 2000
- 12) 鈴木 泰, 加藤利基, 岩動一将, ほか: 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. 泌尿紀要 **47**: 15-21, 2001
- 13) 古屋亮兒, 竹山 康, 田口圭介, 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 **14**: 1369-1372, 2001
- 14) Smith MS, Schambra UB, Wilson KH, et al.: α 1-adrenergic receptors in human spinal cord: specific localized expression of mRNA encoding α 1-adrenergic receptor subtypes at four distinct levels. *Brain Res Mol Brain Res* **63**: 254-261, 1999
- 15) 林 哲夫, 酒井康之, 斉藤一隆, ほか: 前立腺肥大症に対するナフトピジルと塩酸タムスロシンの臨床効果の比較検討. 泌尿紀要 **48**: 7-11, 2002
(Received on October 31, 2002)
(Accepted on February 13, 2003)
(迅速掲載)