

日本人男性における α 1-Blocker 抵抗性の LUTS/BPH に対して Tadalafil 追加投与の有効性の検討

林 圭一郎¹, 深貝 隆志¹, 佐々木春明²

森田 将¹, 五十嵐 敦¹, 古敷谷 淳¹

¹昭和大学江東豊洲病院泌尿器科, ²昭和大学藤が丘病院泌尿器科

A STUDY OF THE EFFICACY OF THE ADDITIONAL ADMINISTRATION OF TADALAFIL IN JAPANESE MEN WITH α 1-BLOCKER-RESISTANT LUTS/BPH

Keiichiro HAYASHI¹, Takashi FUKAGAI¹, Haruaki SASAKI²,
Masashi MORITA¹, Atsushi IGARASHI¹ and Atsushi KOSHIKIYA¹

¹The Department of Urology, Showa University Koto Toyosu Hospital

²The Department of Urology, Showa University Fujigaoka Hospital

Alpha 1-blockers are widely used at present for lower urinary tract symptoms (LUTS)/benign prostatic hyperplasia (BPH). However, some patients experience little improvement of symptoms, and it is difficult to provide additional treatment. We have additionally administered tadalafil to patients with inadequate symptom improvement, despite treatment with alpha-1 blockers. The subjects were 57 patients with a diagnosis of LUTS/BPH who showed a poor response to treatment with alpha-1 blockers for 1 month or more (international prostate symptom score [IPSS] ≥ 8 and/or quality of life [QOL] index ≥ 3). Tadalafil 5 mg was administered on consecutive days to patients orally receiving alpha-1 blockers. We determined IPSS, the QOL index, overactive bladder symptom scores (OABSS), maximum urine flow, residual urine volume, and the sexual health inventory for men (SHIM) before, and 4, 8, and 12 weeks after administration, and then evaluated improvement effects. IPSS, the QOL index, OABSS, and SHIM showed significant improvement ($P < 0.05$) at 4 weeks after the start of treatment and onward. IPSS and the QOL index showed greater improvement effects at 8 and 12 weeks. Residual urinary volume was significantly improved only at 8 weeks. However, the maximum urine flow showed no improvement at any time point. Our results demonstrated the additional administration of tadalafil to patients with LUTS showing poor responses to alpha-1 blockers to improve LUTS/BPH symptoms as well as sexual function.

(Hinyokika Kyo 62: 117-121, 2016)

Key words: BPH, LUTS, tadalafil

緒 言

前立腺肥大症 (benign prostate hyperplasia: BPH) に伴う下部尿路症状 (lower urinary tract symptoms; LUTS) に対しては α 1 アドレナリン受容体遮断薬 (α 1-blocker) が第一選択薬として長らく使用されてきた。しかし、単剤では治療効果に満足できない症例もしばしば経験する。近年、前立腺体積 30 ml 以上の患者には 5- α 還元酵素阻害薬、また過活動膀胱 (overactive bladder: OAB) を伴う LUTS には抗コリン薬との併用がコンセンサスを得ており、患者ごとの症状に合わせた処方が可能となった。さらなる新規薬剤として phosphodiesterase-type5 inhibitor tadalafil が2014年4月に本邦において発売された。tadalafil は膀胱頸部の閉塞を改善させる α 1-blocker と、機能的閉塞の解除を目的とし、平滑筋を弛緩させることで膀胱血流の改善をさせる tadalafil はそれぞれ機序が異なることから併用

療法は有用だと考えられる。しかし、併用に関しては、降圧作用を増強するおそれがあるため慎重投与とされており、また本邦において併用療法のエビデンスが不足している。今回、われわれは α 1-blocker と tadalafil 併用療法の有用性と安全性について検討した。

対 象 と 方 法

昭和大学江東豊洲病院泌尿器科を受診し、国際前立腺症状スコア International Prostate Symptom Score: IPSS) ≥ 8 、前立腺体積が 15 ml 以上で明らかな尿道狭窄、膀胱炎、神経因性膀胱を認めない患者を LUTS/BPH と診断した。対象は LUTS/BPH に対して α 1-blocker による内服治療を1カ月以上行っているにもかかわらず効果不十分、あるいは症状のさらなる改善を希望した IPSS ≥ 8 and/or QOL index ≥ 3 、を満たす50歳以上の日本人男性患者57例を対象とし

Table 1. 患者背景

Age (±SD)	74.1±6.94 (平均値)
PSA (ng/ml)	2.89±2.55
Prostate volume (ml)	37.8±20.9
Qmax (ml/sec)	10.8±5.60
Residual urine volume (ml)	41.9±44.0
IPSS	13.9±6.67
Storage subscore (IPSS 2, 4, 7)	5.11±2.92
Voiding subscore (IPSS 3, 5, 6)	6.71±3.29
QOL score	3.65±1.41
OABSS	4.08±2.23
SHIM	6.79±6.69
Sexual activity with female in a month (+) (%)	(13/57) (22.9%)
Previous α1-blocker	
Range	21 months (1-103)
Kind of α1-blocker (number)	1.55±0.62
Tamsulosin (0.2 mg/day)	(24/57) (42.1%)
Naftopid (75 mg/day)	(15/57) (26.8%)
Silodosin (8 mg/day)	(18/57) (31.5%)

た。残尿量>200 mlの重度の排尿障害の患者、硝酸薬を内服している患者、勃起障害に対してPDE-5 inhibitorの使用歴がある患者、性ホルモン薬を服用している患者、前立腺癌の患者、認知症等で質問を理解できない患者は本研究の対象外とした。対象患者の患者背景をTable 1に示す。前立腺体積は経腹の超音波検査にて測定した。PSAが4 ng/ml以上の患者については前立腺生検、あるいはMRIにて前立腺癌でないことを確認している。また、対象患者のうち本研究開始前1カ月以内にパートナーと性行為を行った患者の割合は22.9%だった。投与方法はtadalafil (Zalutia錠®) 5 mgを1日1回朝食後30分に投与した。通院は2週間毎に行い、tadalafil投与前と投与後4週間後、8週間、12週間後のIPSS、QOL index、OABSS、最大尿流率 (maximum urinary flow rate: Qmax)、残尿量 (postvoid residual urine volume: PVR)、SHIM (sexual health inventory for men)の改善効果を評価、検討した。統計学的解析はWilcoxonの符号付順位検定を行い、危険率5%未満を統計学的に有意とした。なお、本研究は昭和大学江東豊洲病院臨床研究倫理審査委員の承認を得て行った。

結 果

対象患者のうち、有害事象にて中止した2例、患者の意思によりdrop outした5例を除いた50例で検討した。

Tadalafil投与前と比較し、IPSSが投与開始4週間より有意に下降し ($p<0.001$) 8週間、12週間ではさらなる改善効果 ($p<0.001$) を示した (Fig. 1)。また、IPSSサブスコア解析においては、蓄尿症状スコア

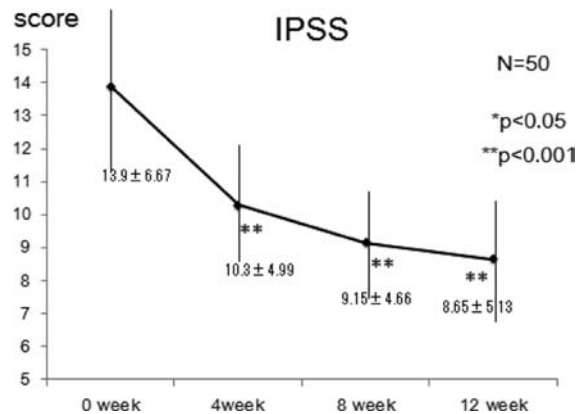


Fig. 1. Tadalafil 投与前と4, 8, 12週後のIPSSにおける変化。

Storage sub score (IPSS 2, 4, 7)

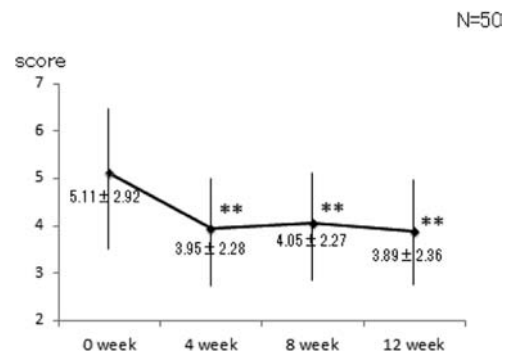


Fig. 2. Tadalafil 投与前と4, 8, 12週後のStorage-scoreにおける変化。

(IPSS 2, 4, 7)は4週間後 ($p<0.001$)、8週間後 ($p<0.001$)、12週間後ともに有意な改善効果を示した (Fig. 2)。排尿症状スコア (IPSS 3, 5, 6) において、同様に有意な改善を示した (Fig. 3)。QOL indexは4週間後より改善し ($p<0.001$)、8週間、12週間ではさらなる改善を示した (Fig. 4)。OABSSは4週間後 ($p<0.001$) より有意な改善を示した。12週間ではさらな

Voiding sub score (IPSS 3, 5, 6)

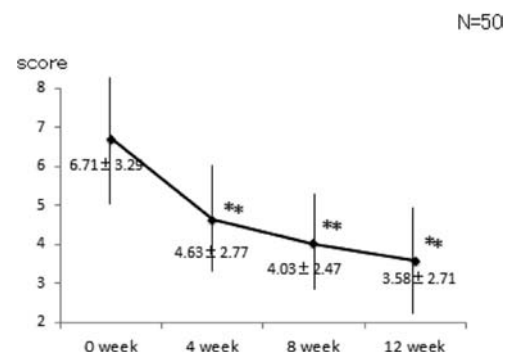


Fig. 3. Tadalafil 投与前と4, 8, 12週後のVoidingscoreにおける変化。

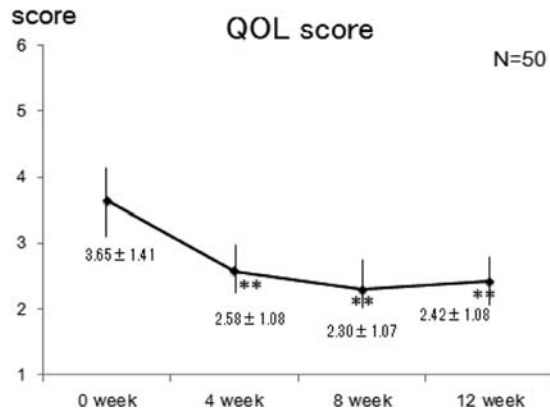


Fig. 4. Tadalafil 投与前と4, 8, 12週後のOABSSにおける変化.

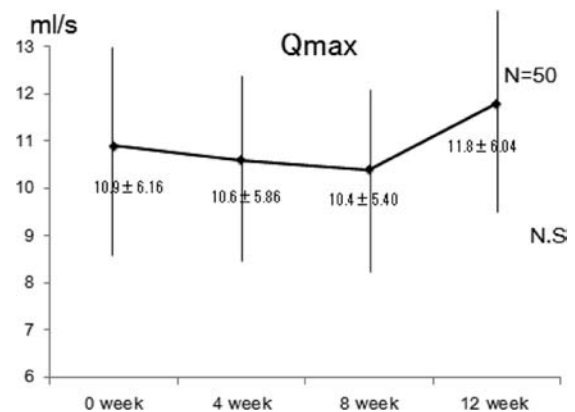


Fig. 7. Tadalafil 投与前と4, 8, 12週後のQmaxにおける変化.

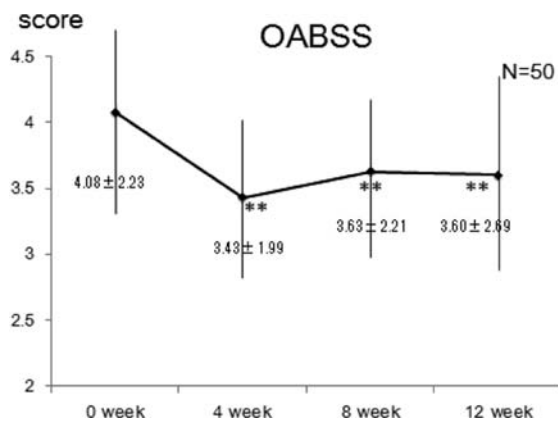


Fig. 5. Tadalafil 投与前と4, 8, 12週後のQOL indexにおける変化.

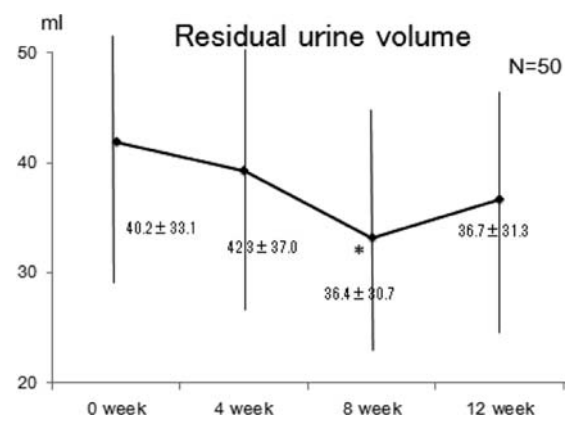


Fig. 8. Tadalafil 投与前と4, 8, 12週後の残尿量における変化.

る改善を認めた ($p < 0.001$). (Fig. 5). 性機能の指標である SHIM における変化では4週間後に有意に改善し ($p = 0.007$), 8週後にさらなる改善効果 ($p < 0.0001$) が認められた. しかし, 12週後では8週後と比較しやや悪化の傾向を示した ($p = 0.004$) (Fig. 6). 尿流動態パラメーターに関して, 最大尿流量は, ベースラインと比較して4, 8, 12週後のいずれにおいて

も統計学的な改善を認めなかった (Fig. 7). 残尿量は, 8週後のみに有意な改善効果を認めた ($P = 0.01$) (Fig. 8). また, 有害事象は Table 2 に示す. いずれも軽微なもの (grade < 3) であり, 安全に投与できた. また, 有害事象による内服中止は血圧低下1例, 消化器症状1例, 合計2例だった (Table 2). この2例は, いずれも tadalafil の内服を中止することで症状は改善した.

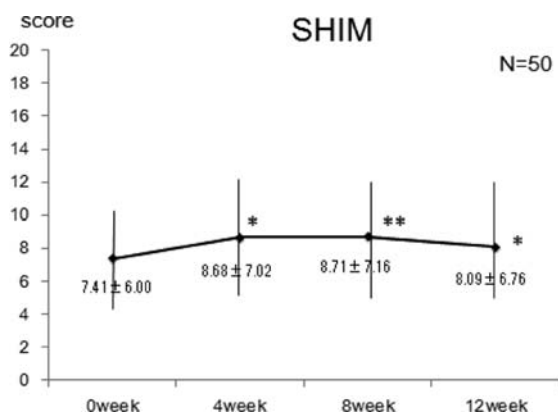


Fig. 6. Tadalafil 投与前と4, 8, 12週後のSHIMにおける変化.

考 察

BPH に対して $\alpha 1$ -blocker は有効で早期から効果を

Table 2. 有害事象

Treatment-related AE (+) (%)	7 (12.2%)
Dyspepsia	2 (3.5%)
Headache	2 (3.5%)
Fatigue	1 (1.8%)
Hotflash	1 (1.8%)
Decrease of blood pressure	1 (1.8%)
Discontinued treatment	2 (3.5%)

AE' = Adverse event.

示す。しかし、服用後も症状が改善しない症例をしばしば経験する。Lee らによるとメタボリックシンドロームを合併する LUTS/BPH の患者では $\alpha 1$ -blocker 内服にて十分な効果を得られないことが報告されている¹⁾。さらに、2011年にインターネットで行われた前立腺肥大症患者の意識調査において約51%が現在の治療で満足できる効果を得られていないと返答していることから $\alpha 1$ -blocker の単独療法では十分と言えない症例が多く存在することが示唆されている²⁾。PDE5-inhibitor は脈管、膀胱、尿道、前立腺、海綿体の平滑筋、および外尿道括約筋に分布する PDE-5 を阻害し、組織内の一酸化窒素 (NO) 刺激により産生される cGMP の濃度を上昇させ血管平滑筋が弛緩することで、組織内の血流や供給酸素量が増加し BPH/LUTS が改善すると言われている。Morelli ら³⁾によると高血圧自然発症ラットに tadalafil を連日投与することで、前立腺血流の改善したと報告した。また、膀胱伸展に伴う C 線維、A δ 線維の過剰な興奮を抑制することが報告されており⁴⁾蓄尿障害を改善させる効果も認められている。臨床的にも欧米では以前より LUTS が PDE-5 inhibitor により改善したことが多くの RCT にて証明されてきた。Oelke らは LUS/BPH を認める患者に tadalafil (5 mg) 群、tamsulosin (0.4 mg) 群、プラセボ群に割り付け、比較検討を行い、tadalafil 群、tamsulosin 群共にプラセボ群に対して有意に IPSS を改善し、tadalafil 群において Q_{max} が有意に改善したと報告した⁵⁾。今回、日本人と韓国人を対象にした 2 重盲検比較試験でタダラフィル 5 mg 1 日 1 回投与時の前立腺肥大症を伴う排尿障害に対する有効性および安全性が確認され、本邦に於いて承認に至った⁶⁾。

EAU のガイドラインではすでに PDE5-inhibitor が $\alpha 1$ -blocker と同様に第 1 選択薬として記載されており $\alpha 1$ -blocker と遜色ない有効性を示す可能性が示唆される⁷⁾。ED と LUTS は共に加齢に伴い増加し、その重症度は相関することが報告されている^{8,9)}。両者は互いに生活の質を低下することから治療に関しては同時に行うことが望ましく、その点からも PDE-5 inhibitor は効果的な薬剤と考えられる。本邦での前立腺肥大症診断ガイドラインは2011年に発刊されたもので有効性を示す根拠は十分にあることが記載されているものの、未承認であったため治療、診断のアルゴリズムに PDE5-inhibitor は含まれていない¹⁰⁾。今後のガイドラインの改訂で EAU など欧州のガイドラインと同様に BPH の有効な治療薬とされる可能性は高いが、日本人における十分なエビデンスがなく、今後さらなる検討が必要な状況である。PDE-5 inhibitor と腺腫閉塞を解除する $\alpha 1$ -blocker は作用機序がまったく異なるために併用は有効とされている。両剤の併用に関しては、Kaplan らは BPH/LUTS と ED を持つ患者にアルフゾ

シン単独とアルフゾシン+シルデナフィル (25 mg) 併用し、12週後に比較した¹¹⁾。結果は後者が有意に IPSS, IIEF-5 を低下させ、有害事象に差は認めなかったと報告した。Yan らによる 7 つの RCT のメタアナリストでは PDE-5 inhibitor 単独と PDE-5 inhibitor + $\alpha 1$ -blocker の併用を比較し、併用群は IPSS, Q_{max} ともに単独群に対し有意に改善効果を認めた¹²⁾。さらに IIEF-5 において、併用群と同等の改善効果を示していた。本邦では辻村らが、シロドシンが投与されている LUTS と ED を合併している患者に、tadalafil 10 mg 隔日投与し、1 カ月後に IPSS, QOL-index, IIEF-5 が有意に改善したことを報告した¹³⁾。これらの報告は 2 剤を併用することで相乗効果が十分に期待できることを示唆している。 $\alpha 1$ -blocker による有害事象である勃起障害は性活動を有している男性にとってはさらなる悩みとなる。tadalafil の追加投与は性機能に悪影響を与えず BPH/LUTS の治療を行えることが可能でその側面からも有効な治療と考える。

Regadas らは LUTS の患者を tadalafil (5 mg) + tamsulosin (0.4 mg) 群と tamsulosin (0.4 mg) + プラセボ群に割り付け30日後のウロダイナミックス検査を用いて Q_{max}, PdetQ_{max} を比較した。結果は Q_{max} では両群に差を認めなかったが、PdetQ_{max} では併用群が単独群に対して有意に低下を認め、tadalafil により下部尿路の抵抗が低下したことが示された¹⁴⁾。

自験例において tadalafil 投与後 4 週後から有意に IPSS, QOL index, OABSS で有意な改善効果を認め12週後にはさらなる改善効果を示した。しかし、最大尿流量は有意な改善を認めなかった。残尿量に関しても 8 週後に有意な改善効果を示したのみであった。tadalafil に対する患者の期待感、あるいは性機能改善による多幸感、QOL の改善が主に自覚症状の改善につながった可能性が考えられる。Voiding sub score (IPSS 3, 5, 6) が改善しているが、最大尿流量が改善していないことに関して、副交感神経の活性化が起こっていることで患者はスムーズな排尿を自覚しているが、尿流量測定時の排尿量や体調によって date が変わることがこの原因と考えられる。また、対象患者の多くが高齢者であることから、尿路上皮で産生された NO の分泌が少なく¹⁵⁾膀胱血流の改善が不十分である可能性も考えられる。

さらに Nishizawa らによると $\alpha 1$ -blocker の服用歴がない方が tadalafil による改善効果がより大きい¹⁶⁾と述べておりこのことも関連しているかもしれない。

一方、性機能に関しては SHIM が 4, 8 週後に有意な改善を認めたが、12週後に悪化傾向を示した。これは対象患者に日本人男性の高齢者は性活動が少なく、性機能の評価は早朝勃起を自覚することのみで改善を実感したと推測される。しかし、性行為の頻度が少な

く、射精や性交満足度に関しての評価が難しいことが悪化傾向と関係している可能性がある。

今回の検討では12週という短期間の検討であるが α 1-blockerに抵抗性のLUTS/BPHに十分な治療効果を認めた。排尿機能、性機能のいずれも生活の質に影響を与える要因であり、同時に治療を行うことは患者のQOLを向上する事が示され、望ましいと思われる。他の論文に比べ対象年齢が高齢(73.7歳 $\pm$ 7.22)であったが、性機能の十分な改善を認めた^{5,6)}。また、有害事象は頭痛2例、消化器症状2例、全身倦怠感1例、ホットフラッシュ1例、血圧低下1例のみで、そのいずれもが軽微な(grade 3未満)のものであり安全性も示された。また、有害事象により中止した2例においてもtadalafil内服中止の後に速やかに改善を認めたことで経過良好であった。最後に、本研究期間は12週間の短期的なものであり、今後は症例数を増やし、長期間での有効性を検討する必要がある。さらに α 1-blocker単独と α 1-blocker+tadalafil併用治療との有効性に関する大規模臨床試験が行われることを期待したい。

結 語

LUTS/BPHに対して、 α 1-blockerの効果不十分症例に対するtadalafilの追加投与は、排尿状態を改善させるだけでなく、性機能も改善することが示された。2剤の併用が生活の質のさらなる向上に役立つ可能性が示唆された。

文 献

- Lee YC, Liu CC, Juan YS, et al.: The impact of metabolic syndrome on the responsiveness to α -1-blocker in men with BPH/LUTS. *Int J Clin Pract* **67**: 356-362, 2013
- 吉田正貴, 宮本 豊, 羽場知己, ほか: 前立腺肥大症に伴う下部尿路症状に対する診療に関する患者の意識調査. *泌尿器外科* **24**: 1501-1508, 2011
- Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P, et al.: Phosphodiesterase type 5 expression in human and rat lower urinary tract tissues and the effect of tadalafil on prostate gland oxygenation in spontaneously hypertensive rats. *J Sex Med* **8**: 2746-2760, 2011
- Aizawa N, Igawa Y, Nishizawa O, et al.: Effects of nitric oxide on the primary bladder afferent activities of the rat with and without intravesical acrolein treatment. *Eur Urol* **59**: 264-271, 2011
- Oelke M, Giuliano F, Mirone V, et al.: Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in a international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol* **61**: 917-925, 2012
- Takeda M, Yokoyama O, Lee SW, et al.: Tadalafil 5mg once-daily therapy for men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial carried out in Japan and Korea. *Int J Urol* **21**: 670-675, 2014
- Liu L, Zheng S, Han P, et al.: Phosphodiesterase-5 inhibitors for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Urology* **77**: 123-129, 2011
- Guy V, Mark E, Niels H, et al.: Sexual dysfunction in 1274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. *Urology* **169**: 2257-2261, 2003
- Rahman S, Jukka H, Juha K, et al.: Association between the bothersomeness of lower urinary tract symptoms and the prevalence of erectile dysfunction. *J Sex Med* **2**: 438-444, 2005
- 前立腺肥大症診療ガイドライン作成委員: 前立腺肥大症診療ガイドライン. RichiHill Medical, 東京, 2011
- Kaplan SA, Gonzalez RR and Te AETe AE: Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating low urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Eur Urol* **51**: 1717-1723, 2007
- Yan H, Zong H, Cui Yn, et al.: The efficacy of PDE5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for the treatment of erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: asystematic review and meta-analysis. *J Sex Med* **11**: 1539-1545, 2014
- 辻村 晃, 高尾徹也, 奥田英伸, ほか: タダラフィルのLUTSへの影響. *泌尿器外科* **24**: 385-390, 2011
- Regadas R, Reges R, Gadelha J, et al.: Urodynamic effects of the combination of tamsulosin and daily tadalafil in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Urology* **45**: 39-43, 2013
- 吉田正貴, 稲留彰人, 村上滋孝: 下部尿路平滑筋機能に関わる神経伝達物質の薬理学的解析. *日薬理誌* **121**: 307-316, 2003
- Nishizawa O, Yoshida M, Takeda M, et al.: Tadalafil 5 mg once daily for the treatment of Asia men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. analyses of date pooled from three randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Int J Urol* **22**: 378-384, 2015

(Received on August 11, 2015)

(Accepted on November 8, 2015)