

過活動膀胱を有する前立腺肥大症患者に対する薬物治療の 臨床的検討：クロスオーバー法を用いた比較検討

兵庫 UB (Unstable Bladder) 研究会

宇都宮紀明^{1*}, 松本 敬優^{1**}, 常森 寛行^{1***}, 六車 光英^{1****}

川喜田睦司¹, 上山 裕樹^{2*****}, 金丸 聡淳², 伊藤 哲之²

塚崎 秀樹^{3*****}, 白波瀬敏明^{3*****}, 高橋 毅^{4*****}

¹神戸市立医療センター中央市民病院泌尿器科, ²西神戸医療センター泌尿器科

³国立病院機構姫路医療センター泌尿器科, ⁴兵庫県立塚口病院泌尿器科

A CROSSOVER COMPARISON STUDY ON LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS WITH OVERACTIVE BLADDER SECONDARY TO BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA: NAFTOPIDIL VERSUS TAMSULOSIN WITH SOLIFENACIN

Hyogo UB (Unstable Bladder) Study Group

Noriaki UTSUNOMIYA¹, Keiyu MATSUMOTO¹, Hiroyuki TSUNEMORI¹, Koei MUGURUMA¹,

Mutsushi KAWAKITA¹, Yuki KAMIYAMA², Sojun KANAMARU², Noriyuki ITO²,

Hideki TSUKAZAKI³, Toshiaki SHIRAHASE³ and Takeshi TAKAHASHI⁴

¹The Department of Urology, Kobe City Medical Center General Hospital

²The Department of Urology, Nishi-Kobe Medical Center

³The Department of Urology, National Hospital Organization Himeji Medical Center

⁴The Department of Urology, Hyogo Prefectural Tsukaguchi Hospital

We compared the efficacy of naftopidil monotherapy with combination therapy using tamsulosin hydrochloride and solifenacin succinate in the treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) with overactive bladder (OAB) secondary to benign prostatic hyperplasia (BPH). Thirty one patients were enrolled in a randomized crossover study. Fourteen patients were initially prescribed naftopidil 75 mg (N) for 8 weeks, followed by tamsulosin 0.2 mg and solifenacin 5 mg (TS) for 8 weeks (group N); another 17 were initially prescribed TS, followed by N (group TS). The efficacy variables were the changes in international prostate symptom score (I-PSS), quality of life (QOL) score, overactive bladder symptom score (OABSS), and post-void residual (PVR) urine volume. After the study, a questionnaire survey was carried out about the choice of treatment. After treatment with each agent, total I-PSS, storage symptom score, QOL score and OABSS except for the daytime frequency were significantly improved from baseline. PVR was significantly increased after TS treatment. There were no significant differences between the two treatments except for PVR. As a result of the questionnaire survey, 13 patients chose N and 17 chose TS. In conclusion, N monotherapy can be expected to have an equal effect in the treatment of LUTS with OAB secondary to BPH in comparison with TS combination therapy.

(Hinyokika Kiyo 62 : 341-347, 2016 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_62_7_341)

Key words : OAB, BPH, Naftopidil

緒 言

* 現：京都大学医学部泌尿器科
** 現：国立病院機構京都医療センター泌尿器科
*** 現：香川大学医学部泌尿器科
**** 現：関西医科大学附属滝井病院腎泌尿器外科
***** 現：日本赤十字社和歌山医療センター泌尿器科
***** 現：ツカザキ病院泌尿器科
***** 現：公立豊岡病院組合立豊岡病院泌尿器科
***** 現：大阪赤十字病院泌尿器科

前立腺肥大症における下部尿路症状の治療において α1 遮断薬が広く使われている。下部尿路症状の中では排尿症状よりも蓄尿症状の方が日常生活に影響を及ぼし、夜間頻尿が最も日常生活を障害する¹⁾。前立腺肥大症患者においては α1 遮断薬により排尿症状は軽減されても、蓄尿症状、特に夜間頻尿に改善が見られない場合が多く、有効な対処法の検討が必要である。

また、「尿意切迫感を必須とした症状症候群であり、通常は頻尿と夜間頻尿を伴い、切迫性尿失禁は必須ではない」と定義される過活動膀胱 (OAB) は²⁾、前立腺肥大症の 50~75% に認めるとされる³⁾。したがって前立腺肥大症の治療において OAB 症状の改善は QOL の向上に大きく貢献する。

ナフトピジルは塩酸タムスロシンと同様に $\alpha 1$ 遮断薬に分類され、プラセボとの二重盲検比較試験により下部尿路症状の改善における有効性が確認されている⁴⁾。ナフトピジルと他の $\alpha 1$ 遮断薬との比較試験では他剤に比べ蓄尿症状の改善が優れているという報告もある^{5,6)}。Chen らは $\alpha 1D$ 受容体の膀胱機能への関与を証明しており⁷⁾、 $\alpha 1D$ 受容体に親和性が高いナフトピジル⁸⁾は蓄尿症状に対する有効性が高いと考えられる。蓄尿症状に対して $\alpha 1$ 遮断薬と抗コリン薬を併用したスタディは国内でも散見されるが⁹⁻¹¹⁾、蓄尿症状の改善に優れたナフトピジル単剤と他の $\alpha 1$ 遮断薬 + 抗コリン薬との比較はなされていない。

今回 OAB 症状を有する前立腺肥大症患者を対象に、 $\alpha 1D$ 受容体に選択性が高いナフトピジルを用いた治療法と、 $\alpha 1A$ 受容体に選択性の高い塩酸タムスロシンと抗コリン薬であるコハク酸ソリフェナシンを併用した治療法を、クロスオーバー法にて比較検討した。

対 象 と 方 法

対 象

2009年12月~2013年3月までに UB 研究会参加施設 (神戸市立医療センター中央市民病院・西神戸医療センター・国立病院機構姫路医療センター・兵庫県立塚口病院) を受診し、臨床的に OAB 症状を合併する前

立腺肥大症と診断された患者のうち、下記の選択基準を満たし既治療において排尿障害治療薬 (生薬製剤を除く) を投与されていない患者を対象とした。なお、既治療薬がある患者においては 2 週間の wash out 期間を設ければ対象とした (性ホルモン剤を除く)。

①IPSS (国際前立腺症状スコア) が 8 点以上

②QOL スコアが 2 点以上

③OABSS (過活動膀胱症状スコア) が 3 点以上 (尿意切迫感が 2 点以上)

なお、以下の除外基準に該当する患者は本研究の対象外とした。

①ナフトピジル、塩酸タムスロシン、コハク酸ソリフェナシンに対し過敏症の既往歴のある患者

②閉塞隅角緑内障の患者

③幽門部、十二指腸又は腸管が閉塞している患者および麻痺性イレウスのある患者

④胃アトニー又は腸アトニーのある患者

⑤重症筋無力症の患者

⑥重篤な心疾患の患者

⑦重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 C)

⑧パーキンソン病

また、下記の「併用禁止薬」「禁止療法」以外の薬剤の使用は可とした。

①併用禁止薬

i. 対象薬以外の排尿障害治療薬 ($\alpha 1$ 受容体遮断薬、抗コリン薬など) 2 週間の wash out 期間を設ければ使用は可

ii. α 受容体刺激薬

iii. MAO 阻害剤

iv. 抗うつ薬

v. 抗不安薬

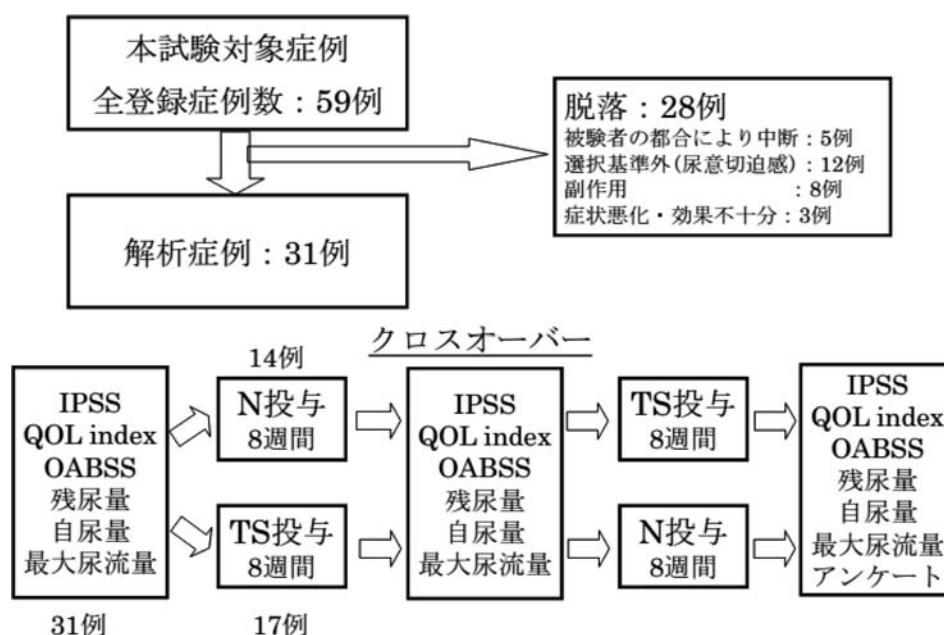


Fig. 1. The trial overview

- vi. 性ホルモン剤
- vii. 勃起不全治療薬
- ②併用禁止療法
 - i. カテーテル留置中もしくは間欠自己導尿中
 - ii. 電気刺激法
 - iii. バイオフィードバック法
 - iv. 膀胱トレーニング
 - v. 骨盤底筋体操

方 法

本研究の条件を満たした患者に対し、文書で研究参加の同意を取得した後、投薬に関して無作為に割り付けをした。Fig. 1 のようにナフトピジル先行投与群 (N 先行群) はナフトピジル 75 mg (N) を 1 日 1 回朝食後に 8 週間経口投与し、その後塩酸タムスロシン 0.2 mg (T) とコハク酸ソリフェナシン 5 mg (S) を 1 日 1 回朝食後 8 週間経口投与した。一方塩酸タムスロシン・コハク酸ソリフェナシン先行投与群 (TS 先行群) では T と S を 1 日 1 回朝食後 8 週間経口投与し、その後 N を 1 日 1 回朝食後に 8 週間経口投与した。各群は封筒法にて無作為に割り付けを行った。

なお、本研究は各研究参加施設における臨床研究審査委員会の承認を経て実施された。

臨 床 評 価

以下の項目について、投与開始時、投与開始 4、

8、12、16 週後にて評価した。ただし、ウロフロメトリ検査 (自尿量、最大尿流量) は可能な場合に実施した。

また、試験終了後に患者アンケートを実施した。患者アンケートの項目は、どちらの薬剤投与を希望するか、およびその理由 (効果が良い・副作用が少ない・薬剤費が少ない・その他から選択、複数選択可) とした。

- ①I-PSS (国際前立腺症状スコア)
- ②QOL index
- ③OABSS (過活動膀胱症状スコア)
- ④残尿量
- ⑤自尿量、最大尿流量 (可能な場合)
- ⑥患者アンケート
- ⑦有害事象 (副作用)

統 計 解 析

結果は平均 ± 標準偏差で表した。2 群間の比較は Mann-Whitney's U-test, 薬剤投与前後の比較と各薬剤投与後の比較は Wilcoxon signed rank test にて解析した。有意水準は両側 5 % とした。解析ソフトは JMP® 11 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を使用した。

Table 1. The baseline characteristics of the study population

		Total	N group	TS group
No		31	14	17
Age (years)*		73.2 ± 8.1	74.7 ± 8.0	71.9 ± 8.3
I-PSS	Incomplete emptying*	2.0 ± 1.5	1.6 ± 1.7	2.4 ± 1.3
	Frequency*	3.2 ± 1.3	3.2 ± 1.3	3.1 ± 1.4
	Intermittency*	2.1 ± 1.5	2.1 ± 1.9	2.1 ± 1.2
	Urgency*	2.8 ± 1.5	3.3 ± 1.5	2.5 ± 1.5
	Weak stream*	3.1 ± 1.5	3.1 ± 1.7	3.2 ± 1.3
	Straining*	1.6 ± 1.4	1.4 ± 1.7	1.7 ± 1.2
	Nocturia*	2.9 ± 1.2	2.6 ± 1.3	3.2 ± 1.1
	Total I-PSS*	17.8 ± 5.9	17.4 ± 6.7	18.1 ± 5.4
	I-PSS storage symptom*	8.9 ± 2.7	9.1 ± 2.8	8.8 ± 2.6
	I-PSS voiding symptom*	6.8 ± 3.8	6.6 ± 4.7	7.0 ± 3.0
QOL score*		5.1 ± 0.7	5.0 ± 0.7	5.1 ± 0.7
OABSS	Daytime frequency*	1.0 ± 0.6	0.8 ± 0.6	1.2 ± 0.6
	Nighttime frequency*	2.5 ± 0.9	2.4 ± 1.1	2.5 ± 0.8
	Urgency*	3.5 ± 0.9	3.5 ± 1.0	3.4 ± 0.9
	Urge incontinence*	1.8 ± 1.4	2.0 ± 1.4	1.6 ± 1.5
	Total OABSS*	8.7 ± 2.6	8.6 ± 2.8	8.8 ± 2.6
PVR (ml)*		42.5 ± 44.6	37.3 ± 49.2	46.7 ± 41.5

PVR = post-void residual urine volume. *: Not significant between the groups.

Table 2. The changes after treatment with N and TS

		Baseline	N treatment	TS treatment
I-PSS	Total I-PSS	17.8±5.9	12.1±4.2*	11.9±6.2*
	I-PSS voiding symptom	6.8±3.8	4.4±3.0*	5.1±3.5
	I-PSS storage symptom	8.9±2.7	6.6±2.8*	6.0±3.3*
QOL score		5.1±0.7	4.0±1.3*	3.8±1.5*
OABSS	Daytime frequency	1.0±0.6	1.0±0.4	0.8±0.5
	Nighttime frequency	2.5±0.9	1.9±1.0*	1.8±1.0*
	Urgency	3.5±0.9	2.0±1.3*	1.7±1.3*
	Urge incontinence	1.8±1.4	0.9±1.0*	0.7±1.0*
	Total OABSS	8.7±2.6	5.6±2.7*	5.1±2.2*
PVR (ml) [#]		42.5±44.6	38.7±38.1	61.7±72.3*

PVR = post-void residual urine volume. *: $p < 0.05$ Comparison with baseline. #: $p < 0.05$ Comparison between the two treatments.

結 果

症例構成

登録症例は59例であり、そのうち被験者の都合により中断した5例、選択基準違反12例、有害事象による中止8例、効果不十分または症状悪化による中止3例を除く31例で解析を行った。N 先行群14例、TS 先行群17例であった (Fig. 1)。

患者背景

解析対象症例の年齢、投与前の I-PSS, QOL score, OABSS, 残尿量のいずれにおいても N 先行群, TS 先行群の両群間に有意差は認められなかった (Table 1)。

臨床評価

両群合わせた31症例において、研究開始前および各薬剤投与終了後 (N 投与終了後は N 先行群の8週および TS 先行群の16週, TS 投与終了後は N 先行群の16週および TS 先行群の8週) における I-PSS, QOL score, OABSS, 残尿量のデータを Table 2 に示した。また、各群における I-PSS, QOL score, OABSS, 残尿量の経時変化を Table 3 に示した。各薬剤投与終了後において I-PSS 合計、蓄尿症状サブスコア, QOL score は試験開始前に比べて有意な改善を認め、排尿症状サブスコアに関しては N 投与後で有意な改善を認めた。OABSS については昼間頻尿を除く各症状スコアおよび合計スコアにおいて各薬剤投与終了後で有意な改善を認めた。残尿量においては TS 投与終了後において有意に増加した。各薬剤間では残尿量以外有意な差を認めなかった。尚、ウロフロメトリー検査は可能な場合に実施としていたため欠損値が多く患者背景や臨床評価の解析対象から外した。

患者アンケート調査結果

研究終了後どちらの薬剤投与を希望するか患者アン

ケートを実施したところ、N を希望が13例 (効果が良い7件、副作用が少ない4件、薬剤費が少ない1件、その他4件)、TS を希望が17例 (効果が良い14件、副作用が少ない2件、その他2件)、どちらともいえないが1例であった (Fig. 2)。

安全性

解析対象症例での有害事象は N 投与中が5例 (ふらつき1例、夜間頻尿1例、倦怠感1例、立ちくらみ1例、低血圧1例)、TS 投与中が11例 (便秘2例、口渇2例、頭痛1例、残尿感1例、胃痛1例、立ちくらみ1例、低血圧1例、倦怠感1例、めまい1例) であった。いずれの症状も軽微であり投薬は継続可能であった。一方副作用にて試験終了となった8症例を見ると、N 投与中がふらつき、倦怠感で各1例、TS 投与中が残尿、低血圧、便秘で各1例、眩暈・立ちくらみが1例、胃痛・便秘が1例、倦怠感・口渇・頭痛が1例であった。尚、尿閉となった症例はなかった。

考 察

前立腺肥大症患者における OAB 症状に対しては過活動膀胱診療ガイドラインにより $\alpha 1$ 遮断薬が第1選択薬であり、効果不十分の場合は抗コリン薬が併用される。 $\alpha 1$ 遮断薬使用後に抗コリン薬を併用する “add-on therapy” における報告では、蓄尿症状や OAB 症状の有意な改善を認めている¹²⁻¹⁶⁾。 $\alpha 1$ 遮断薬が蓄尿症状の改善を起こすメカニズムとしては様々な仮説が提唱されている。ヒト膀胱平滑筋においては $\alpha 1D$ 受容体サブタイプが優位であることや、膀胱収縮に関係する仙髄の副交感神経中枢領域に $\alpha 1D$ 受容体の発現が多くみられる¹⁷⁾ ことなどより、 $\alpha 1D$ 受容体の抑制と蓄尿症状の改善の関係が推察されている。一方で $\alpha 1$ サブタイプに選択性がない薬剤や $\alpha 1A$ 受容体を選択性が高い薬剤を含めどの $\alpha 1$ 遮断薬も同じように蓄

Table 3. The changes from baseline to 16 weeks in each group

	N group					TS group				
	0 week	4 weeks	8 weeks	12 weeks	16 weeks	0 week	4 weeks	8 weeks	12 weeks	16 weeks
I-PSS										
Total I-PSS	17.4±6.7	13.1±5.2	11.9±4.2	9.5±4.4	10.6±6.0	18.1±5.4	14.1±5.0	12.9±6.3	11.8±5.0	12.2±4.4
I-PSS voiding symptom	6.6±4.7	5.1±3.7	4.1±2.8	3.0±3.1	4.6±3.5	7.0±3.0	5.4±2.9	5.1±3.5	4.2±3.2	4.6±3.2
I-PSS storage symptom	9.1±2.8	7.0±3.3	7.0±3.0	5.4±2.9	5.4±3.7	8.8±2.6	6.9±2.7	6.4±2.9	6.1±3.1	6.3±2.6
QOL score	5.0±0.7	4.1±1.7	4.1±1.5	3.7±1.7	3.6±1.6	5.1±0.7	3.8±1.3	3.9±1.4	3.6±1.5	3.9±1.2
OABSS										
Daytime frequency	0.8±0.6	0.9±0.3	1.0±0	0.9±0.4	0.9±0.4	1.2±0.6	1.0±0.4	0.8±0.5	0.8±0.6	1.0±0.5
Nighttime frequency	2.4±1.1	2.1±0.9	2.0±1.1	1.9±1.1	1.8±1.1	2.5±0.8	2.0±1.0	1.8±1.0	1.9±1.1	1.8±1.0
Urgency	3.5±1.0	2.2±1.5	2.1±1.2	1.5±1.7	1.4±1.4	3.4±0.9	2.3±1.3	2.0±1.1	1.7±1.2	1.9±1.5
Urge incontinence	2.0±1.4	0.8±1.0	0.9±0.9	0.6±1.1	0.9±1.4	1.6±1.5	0.8±1.0	0.6±0.6	1.0±1.3	0.9±1.1
Total OABSS	8.6±2.8	6.0±2.8	6.0±2.4	4.9±3.1	4.9±2.6	8.8±2.6	5.6±2.7	5.2±1.8	5.4±2.4	5.4±3.0
PVR (ml)	37.3±49.2	44.1±55.2	26.6±27.4	38.7±35.6	34.2±29.1	46.7±41.5	86.6±68.0	85.5±89.7	48.4±32.2	48.7±43.3

尿症状を改善する事実があり¹⁸⁻²⁰⁾, $\alpha 1$ 遮断薬が本来持つ作用, すなわち前立腺・尿道の過緊張を緩和させることで尿道求心性刺激を抑制する結果として尿道-膀胱反射経路を抑え, 蓄尿症状を改善する可能性も推察される²¹⁾.

ナフトピジルは $\alpha 1D$ 受容体に選択的親和性を示し⁸⁾, 類薬と比べ夜間頻尿などの OAB 症状にも有効という報告がある^{5,6)}. 前立腺肥大症患者において OAB 症状に対するナフトピジル (N) の効果をみるため, 国内で汎用されている塩酸タムスロシンとコハク酸ソリフェナシン (TS) の併用療法を対照に比較検討した. これまでナフトピジルにおける比較試験は 1 日 50 mg 投与が多かったが, 併用療法との比較という事もあり有効性を最大限に期待できる最高用量の 1 日 75 mg 投与で検討することとした. また, 塩酸タムスロシンおよびコハク酸ソリフェナシンは, それぞれ 1 日 0.2 および 5 mg, と一般的な使用量と思われる量で検討した.

両群とも N, TS を投与していることより, 全例について研究開始前と各薬剤投与終了後とを比較した.

各薬剤投与終了後において I-PSS 上, 蓄尿症状サブスコア, QOL スコアは有意な改善を認めたが, 排尿症状サブスコアに関しては TS 投与終了後有意な改善を認めなかった. 排尿症状サブスコアの各項目でみると, 尿線途絶および腹圧排尿の項目で TS 投与終了後に有意差を認めなかった (data not shown). 残尿量は TS 投与終了後で有意に増加しており, 抗コリン剤を併用することで $\alpha 1$ 遮断薬による排尿症状改善効果が薄れたものと思われる.

OABSS 上は両薬剤とも昼間頻尿以外有意に改善した. 一方, IPSS 上頻尿は両薬剤とも有意に改善している. OABSS の昼間頻尿スコアは 3 段階に分けられており, 各段階の排尿回数の幅が広く実際は回数が減少しているにもかかわらずスコア上は反映されないケースがあるという問題点²¹⁾が影響していると推測される.

IPSS や OABSS 上, N 投与終了後と TS 投与終了後では有意な差を認めなかった.

以上より, OAB 症状を有する前立腺肥大症患者において, N 単剤投与は排尿症状だけでなく TS 併用療法と同様 OAB 症状を含む蓄尿症状にも有効であり, TS 併用療法と比較し有効性に差があるとは言えないことが分かった.

切り替えた薬剤の効果については切り替えた薬剤の本来有する効果と切り替える前の薬剤の持ち越した効果の総合であるが, 各薬剤の投与期間を 8 週としており持ち越し効果を除外して検討可能と判断した. 本研究には, プラセボを入れた 2 剤同士の比較ではなく 1 剤と 2 剤の比較試験であること, ブラインド試験では

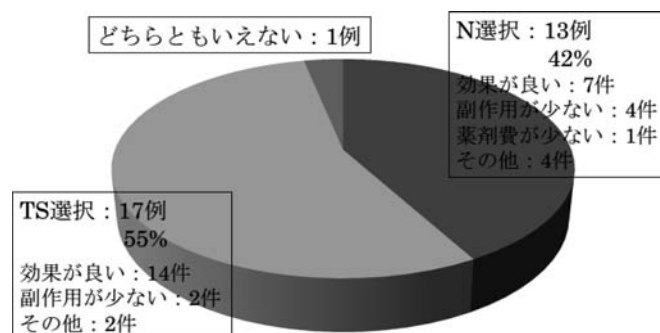


Fig. 2. Patient questionnaire results.

なくどちらの薬剤を服用しているかを患者が知っている、症例数が少ない、非劣性マージンをあらかじめ決めていないなどの問題があり、N単剤投与とTS併用療法とが統計学的に非劣性であるということは証明できなかった。しかし、いずれの群もOAB症状が有意に改善しており、その程度は同等であることから、N単剤投与とTS併用療法はOAB症状を有するBPH患者に対しいずれも有効であると言える。

患者アンケートでも「その他」の詳細は分からないものの31例中13例でNを希望しており、うち7例が「効果が良い」を選択していた。併用療法と比較し単剤でより効果を実感している患者が存在しており、アンケート上でもN単剤の有効性が示唆された。

今回の検討とナフトピジルは他の $\alpha 1$ 遮断薬と比較し蓄尿症状の改善に優れている報告があることを考慮すれば、OAB症状を伴う前立腺肥大症患者に対してはまずナフトピジル75mgを投与するという治療が適切ではないかと思われる。

結 語

OAB症状を有する前立腺肥大症患者に対するナフトピジル75mg単剤の治療は、塩酸タムスロシン0.2mg+コハク酸ソリフェナシン5mg併用療法と比較し同等の効果が期待できる。

文 献

- 1) 本間之夫, 柿崎秀宏, 後藤百万, ほか: 排尿に関する疫学的研究. 日排尿機能会誌 **14**: 266-277, 2003
- 2) Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al.: The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. Urology **61**: 37-49, 2003
- 3) 日本排尿機能学会過活動膀胱ガイドライン作成委員会: 過活動膀胱診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 東京, 2005
- 4) 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 **31**: 1315-1360, 1997
- 5) 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 先行薬剤無効例に対する他剤への切り替え効果. 泌尿紀要 **48**: 7-11, 2002
- 6) Nishino Y, Masue T, Miwa K, et al.: Comparison of two $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonists, naftopidil and tamsulosin hydrochloride, in the treatment of lower urinary tract symptoms with benign prostatic hyperplasia: a randomized crossover study. BJU Int **97**: 747-751, discussion 751, 2006
- 7) Chen Q, Takahashi S, Zhong S, et al.: Function of the lower urinary tract in mice lacking $\alpha 1$ -adrenoceptor. J Urol **174**: 370-374, 2005
- 8) 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 human $\alpha 1$ -adrenoceptors. Jpn J Pharmacol **79**: 447-454, 1999
- 9) 斉藤 博, 山田拓巳, 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 (ハルナールカプセル) 単剤投与と塩酸プロピベリン (バップフォー錠) と塩酸タムスロシン併用投与の有効性と安全性の比較検討. 泌尿器外科 **12**: 525-536, 1999
- 10) Yokoyama T, Uematsu K, Watanabe T, et al.: Naftopidil and propiverine hydrochloride for treatment of male lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia and concomitant overactive bladder: a prospective randomized controlled study. Scand J Urol Nephrol **43**: 307-314, 2009
- 11) Maruyama O, Kawachi Y, Hanazawa K, et al.: Naftopidil monotherapy vs naftopidil and an anticholinergic agent combined therapy for storage symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a prospective randomized controlled study. Int J Urol **13**: 1280-1285, 2006
- 12) Chapple C, Herschorn S, Abrams P, et al.: Tolterodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with α -blockers. Eur Urol **56**: 534-541, 2009
- 13) MacDiarmid SA, Peters KM, Chen A, et al.: Efficacy

- and safety of extended-release oxybutynin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin proc* **83**: 1002-1010, 2008
- 14) Kaplan SA, McCammon K, Fincher R, et al.: Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to alpha-blocker treated men with residual urgency and frequency. *J Urol* **182**: 2825-2830, 2009
 - 15) Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y, et al.: Solifenacin as add-on therapy for overactive bladder symptoms in men treated for lower urinary tract symptoms--ASSIST, randomized controlled study. *Urology* **78**: 126-133, 2011
 - 16) Nishizawa O, Yamaguchi O, Takeda M, et al.: Randomized controlled trial to treat benign prostatic hyperplasia with overactive bladder using an alpha-blocker combined with anticholinergics. *LUTS* **3**: 29-35, 2011
 - 17) Smith MS, Schambra UB, Wilson KH, et al.: Alpha1-adrenergic receptors in human spinal cord: specific localized expression of mRNA encoding alpha1-adrenergic receptor subtypes at four distinct levels. *Brain Res Mol Brain Res* **63**: 254-261, 1999
 - 18) Elhilali MM, Ramsey EW, Barkin J, et al.: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology* **47**: 335-342, 1996
 - 19) Lepor H: Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group. *Urology* **51**: 892-900, 1998
 - 20) Kawabe K, Yoshida M and Homma Y: Silodosin, a new alpha1A-adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int* **98**: 1019-1024, 2006
 - 21) 吉田正貴, 稲留彰人, 松本賢士, ほか: 過活動膀胱を有する前立腺肥大症患者に対するタムスロシン塩酸塩の有効性と安全性に対する検討. *泌尿器外科* **21**: 595-602, 2008

(Received on December 17, 2015)

(Accepted on March 24, 2016)