

# 前立腺肥大症に対する $\alpha_1$ ブロッカー単独療法および $\alpha_1$ ブロッカーとアンチアンドロゲン剤併用療法の 無作為長期比較試験の検討

—I-PSS 改善効果を中心に—

茨城県立中央病院泌尿器科 (医長：大谷幹伸)

大 谷 幹 伸

筑波メディカルセンター病院泌尿器科

(科長：菊池孝治)

菊 池 孝 治

水戸済生会総合病院泌尿器科 (部長：野口良輔)

野 口 良 輔

県西総合病院泌尿器科 (医長：近藤福次)

近 藤 福 次

東京医科大学霞ヶ浦病院泌尿器科

(主任：土屋 哲助教授)

土 屋 哲

筑波大学臨床医学系 泌尿器科学

(主任：赤座英之教授)

赤 座 英 之

せんぽ東京高輪病院 (院長：小磯謙吉)

小 磯 謙 吉

## A RANDOMIZED LONG-TERM COMPARATIVE STUDY OF CLINICAL EFFICACY OF $\alpha_1$ -BLOCKER WITH OR WITHOUT ANTIANDROGEN THERAPY FOR BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA: FOCUSING ON IMPROVEMENT OF I-PSS

Mikinobu OHTANI

*From the Department of Urology, Ibaraki Prefectural  
Central Hospital*

Koji KIKUCHI

*From the Department of Urology, Tsukuba Medical  
Center Hospital*

Ryosuke NOGUCHI

*From the Department of Urology, Mito Saiseikai  
Hospital*

Fukuji KONDO

*From the Department of Urology, Kensei Sogou  
Hospital*

Akira TSUCHIYA

*From the Department of Urology, Tokyo Medical  
University Kasumigaura Hospital*

Hideyuki AKAZA

*From the Department of Urology, Institute of  
Clinical Medicine, University of Tsukuba*

Kenichi KOISO

*From the Department of Urology, Senpo Tokyo  
Takanawa Hospital*

This study was conducted to examine the efficacy of administration of tamsulosin hydrochloride alone or in combination with chlormadinone acetate (CMA) against lower urinary tract symptoms for a period of 52 weeks in 33 patients with benign prostatic hyperplasia. The patients were randomly allocated into a group administered tamsulosin alone and a group administered tamsulosin in combination with CMA. Based on the assessment of the total I-PSS (International Prostate Symptom Score), significant symptomatic improvement was noted 4 weeks after the commencement of drug administration in the tamsulosin+CMA group, whereas no significant improvement was observed in the tamsulosin group. Both irritative and obstructive bladder symptoms improved significantly at any time of assessment after 4 weeks of drug administration in the tamsulosin+CMA group; however, significant improvement was noted only at week 16 and week 52 for irritative symptoms and at week 16 for obstructive symptoms in the tamsulosin group. In particular, obstructive symptoms showed significant improvement at week 4 in the tamsulosin+CMA group, as compared with that in the tamsulosin group. The average value of peak urinary flow rate was significantly increased in the tamsulosin+CMA group (10.4 ml/s to 15.6 ml/s) as compared with that in the tamsulosin group (8.5 ml/s to 10.5 ml/s).

These findings indicate that combined administration of tamsulosin and CMA resulted in early improvement of lower urinary tract symptoms in these patients. Long-term combined administration of tamsulosin and CMA thus appears to be a promising treatment strategy for the improvement of obstructive symptoms and peak urinary flow rate, particularly, 16 weeks onward after administration in patients with benign prostatic hyperplasia.

(Acta Urol. Jpn. 46: 791-797 2000)

**Key words:** Randomized comparative study, Benign prostatic hyperplasia, Chlormadinone acetate, Tamsulosin hydrochloride

## 緒 言

高齢化が加速する昨今、前立腺肥大症 (benign prostatic hyperplasia: 以下 BPH) は急激に増加しつつある。BPH の薬物療法として、志田ら<sup>1)</sup>が肥大結節を縮小させる目的でアンチアンドロゲン剤、酢酸クロルマジノン (chlormadinone acetate: 以下、CMA) を開発して以来20年が経過し、その間 CMA は、実地臨床において前立腺肥大結節を縮小する薬剤として普遍的に用いられている。そのため、新薬開発における二重盲検比較試験の対照薬として選択され、アリルエストレノール<sup>2)</sup>やフィナステリド<sup>3)</sup>との比較試験では、いずれの薬剤よりも前立腺縮小効果が優れていることが確認されている。一方、近年前立腺間質平滑筋に分布する交感神経の緊張を緩和する目的で  $\alpha_1$  ブロッカーも使用されるようになり<sup>4)</sup>、最近では前立腺選択性が高いとされる塩酸タムスロシン<sup>5)</sup>やナフトピジル<sup>6)</sup>が開発され臨床に供されている。しかし、BPH による諸症状は、交感神経の緊張と肥大結節による解剖学的な圧迫が複合して発現していると考えられ、単に  $\alpha_1$  ブロッカーのみを用いても肥大結節の縮小は期待できず、加えて長期投与中の肥大の進行も懸念される。

このような理由により、実地臨床の場合は前立腺肥大結節の縮小を目的に、アンチアンドロゲン剤との併用療法が行われているが、本併用療法の有用性を長期的に検討した報告はない。

そこで今回、塩酸タムスロシンと CMA の長期 (52週間) 併用療法の有用性を検討する目的で、多施設共同無作為比較試験を行ったのでその結果を報告する。

## 対 象 と 方 法

### 1. 参加施設および試験実施期間

筑波大学および関連4施設で1996年1月から1998年6月までの2年6カ月間実施した。

### 2. 対 象

対象は以下の基準を満たす BPH 患者とし、入院外来の別は不問とした。

#### 1) 選択基準

(1) 随伴症状として排尿障害を有する症例

(2) 原則として80歳以下の症例

2) 除外基準

(1) 1年以内にホルモン剤による治療を受けた症例

(2) 2週間以内に排尿障害治療薬、 $\alpha_1$  ブロッカー (高血圧症の治療目的含む) による治療を受けた症例

(3) 下記の合併症を有する症例

①尿閉、前立腺炎、精神神経系疾患、心・脳血管系障害、重篤な肝障害、高度な糖尿病、腎機能障害などの合併症を有する症例

②BPH を除く器質的疾患による排尿障害を有する症例

③前立腺癌および他の癌を合併する症例

(4) 試験開始直前に留置カテーテルを装着している症例

(5) その他、医師が対象として不適当と判断した症例

### 3. 被験者の同意

担当医師は試験実施に際し、自由意志による被験者の同意を得た。

### 4. 試験デザイン、薬剤、投与法、投与期間

中央登録方式により基準を満たす症例を登録し、乱数表により作成した割付表に従い、無作為に下記治療群に割付けた。

単独群: 塩酸タムスロシン 0.2 mg/日 (ハルナール®カプセル)・52週単独投与

併用群: CMA 50 mg/日 (プロスター®L錠)・塩酸タムスロシン 0.2 mg/日 52週併用投与

### 5. その他の併用療法

抗前立腺剤 (性ホルモン剤)、排尿障害治療剤、 $\alpha_1$  ブロッカー、睡眠導入剤などの中樞神経用剤など効果判定に影響を与えると判断される薬剤は、治療期間中には併用しないこととした。

### 6. 観察・検査項目

#### 1) 被験者背景

薬剤投与開始前に被験者の生年月日 (年齢)、入院・外来の別、症状発現時期、尿閉の既往、その他の既往歴、合併症、前治療などを調査した。

2) 自覚症状 (I-PSS QOL スコア 性機能スコア)

投与前, 4, 16, 26, 52週時に I-PSS (International Prostate Symptom Score), 排尿症状 QOL スコアについて, また, 性欲, 早朝勃起の程度について 0 点 (障害なし) ~ 5 点の 6 段階で評価した。

### 3) 他覚所見

本試験は自覚症状に関する調査であったが, 前立腺容積 (超音波断層法), 最大尿流量率について測定した症例については, 別にその評価を行った。

### 4) 臨床検査

安全性確認のため, 投与前および16週時, 52週時に血液一般検査, 生化学的検査, 尿検査を実施した。

### 5) 異常所見

薬剤投与開始後に異常所見 (副作用含む) が認められた場合には, その所見, 重篤度, 発現日, 薬剤との関連性, 処置, 転帰などを調査した。

### 7 不完全例の取扱い

患者の都合により来院しなくなった症例を脱落例, 患者または医師の判断で治療を中止した症例を中止例とした。

### 8. データの解析

症例の取扱いを決定した後に集計, 解析を行った。2 群間の比較は解析データの尺度, 性質を考慮して, Two sample t-test, Chi-square test または Wilcoxon two sample test を用いて解析した。経時的な群内データは, 解析データの尺度, 性質を考慮して, Paired t-test または Wilcoxon one sample test を用いて解析した。検定の有意水準は, 群内の経時的比較 (投与前との比較) においては両側 5 % とした。単独群と併用群の群間比較においては, 各観察項目の投与前値を含む背景因子の比較は両側 5 %, 有効性にかかわる観察項目の比較については片側 5 % とした。

## 結 果

### 1. 症例の構成, 背景因子

登録例は37例 (単独群17例, 併用群20例) であったが, 症例の取扱いについて検討した結果, 尿閉, 腎結石などの合併症を有していた4例を除いた33例 (単独群15例, 併用群18例) を適格例とした。中止 脱落例は16週までに7例 (単独群3例, 併用群4例), 16週以降52週までは9例 (単独群4例, 併用群5例) であった。脱落例の多くは「来院せず」であり症状の改善によるものと考えられた。適格例の背景因子を Table 1 に示した。平均年齢および PSA 値において, 10% 以下の p value を示したが ( $p=0.087$ ,  $p=0.098$ ), その他の項目に差は認められなかった。

### 2. 自覚症状・排尿症状 QOL

#### 1) Total I-PSS

I-PSS の投与前の合計点数 (Total I-PSS) の平均値は, 単独群が  $15.2 \pm 4.7$  点, 併用群が  $15.6 \pm 4.3$  点で

Table 1. Characteristics of eligible patients

|             | 単独群<br>(n=15)             | 併用群<br>(n=18)             | p value             |
|-------------|---------------------------|---------------------------|---------------------|
| 年齢 (歳)      | $65.0 \pm 9.2$<br>(44-78) | $70.0 \pm 6.7$<br>(58-80) | 0.087 <sup>1)</sup> |
| 合併症         |                           |                           |                     |
| なし          | 12                        | 11                        | 0.240 <sup>2)</sup> |
| あり          | 3                         | 7                         |                     |
| 前治療         |                           |                           |                     |
| なし          | 15                        | 17                        | 0.354 <sup>2)</sup> |
| あり          | 0                         | 1                         |                     |
| 併用薬         |                           |                           |                     |
| なし          | 14                        | 16                        | 0.658 <sup>2)</sup> |
| あり          | 1                         | 2                         |                     |
| 前立腺容積 (cc)  | $28.2 \pm 12.1$           | $26.8 \pm 10.0$           | 0.715 <sup>1)</sup> |
| I-PSS (点)   | $15.2 \pm 4.7$            | $15.6 \pm 4.3$            | 0.856 <sup>3)</sup> |
| PSA (ng/ml) | $1.98 \pm 1.76$           | $3.89 \pm 4.04$           | 0.098 <sup>1)</sup> |

Mean  $\pm$  S.D., 1) Two sample t-test, 2) Fisher's exact test, 3) Wilcoxon two sample test.

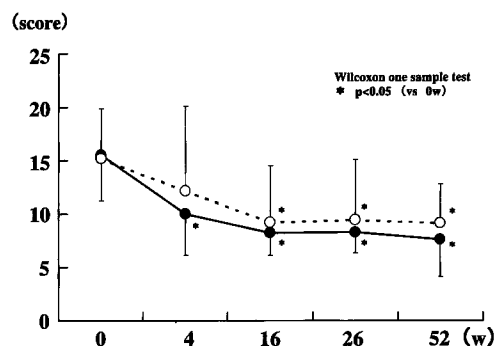


Fig. 1. Changes of total I-PSS. ○: Tamsulosin group (Mean  $\pm$  S.D.). ●: Tamsulosin+CMA group (Mean  $\pm$  S.D.).

あり, 群間に差は認められなかった。4 週時には単独群は  $12.2 \pm 8.0$  点と平均値としては減少したものの改善はみられなかったが, 併用群では  $10.0 \pm 3.9$  点と早期に有意な改善がみられた ( $p=0.0002$ )。16 週時以降では両群とも有意な改善が認められた (Fig. 1)。また, 各症例ごとの Total I-PSS の変化率 (投与前値を 100 として換算) について, その平均値を各調査時期で比較した。4 週時には単独群が  $75.6 \pm 41.0\%$ , 併用群が  $65.3 \pm 22.1\%$  に減少し, 以後いずれの観察時期においても併用群が低値を示したが, 両群間に統計学的な差はみられなかった。

#### 2) 刺激症状, 閉塞症状

I-PSS の各症状のうち, 頻尿, 尿意切迫感, 夜間排尿回数を刺激症状として, また尿線途絶, 尿勢, いきみを閉塞症状として合計し, その平均値の推移を検討した。

投与前の刺激症状の合計点数は, 単独群が  $5.9 \pm 2.7$  点, 併用群が  $7.3 \pm 2.9$  点で, 併用群の方が高値を示したが両群間に差はみられなかった。4 週時には単独群は  $4.7 \pm 2.8$  点と平均値としては減少したものの改善はみられなかったが, 併用群では  $5.4 \pm 2.5$  点と投与前に比し有意な改善がみられた ( $p=0.008$ )。16 週時以降

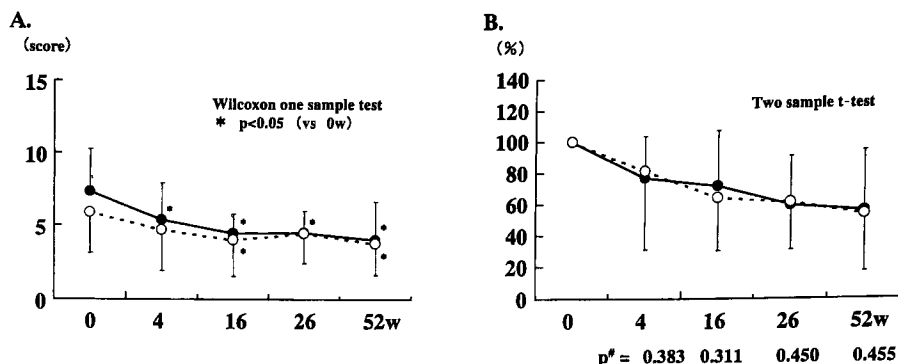


Fig. 2. Changes of I-PSS in irritative symptoms. A: Changes of symptom score. B: Change of relative values of symptom score. ○: Tamsulosin group (Mean ± S.D.). ●: Tamsulosin+CMA group (Mean ± S.D.). #: Tamsulosin group vs Tamsulosin+CMA group.

では、単独群では16週時および52週時に有意な改善はみられたものの26週時にはみられなかったが、併用群ではすべての観察時期に有意な改善がみられた。しかし、各観察時期における両群間の変化率の比較では、いずれの時期においても両群間に差がみられず、まったく同様の推移を示した (Fig. 2)。

一方、投与前の閉塞症状の合計点数は、単独群が  $6.5 \pm 2.7$  点、併用群が  $6.1 \pm 2.5$  点で、両群間に差はみられなかった。4週時には単独群は  $5.8 \pm 4.7$  点と平均値としては減少したものの改善はみられなかったが、併用群では  $3.3 \pm 1.0$  点と有意な改善がみられた ( $p = 0.0002$ )。16週時以降では、単独群では16週時のみ投与前に比し有意な改善がみられたものの ( $p = 0.002$ )、26、52週時には改善はみられなかった。併用群では投与前に比し、すべての観察時期に有意な改善がみられた。また、各観察時期における両群間の変化率の比較では、4週時において単独群が  $82.6 \pm 43.3\%$ 、併用群が  $59.2 \pm 28.7\%$  まで減少し、併用群が単独群に比し有意に優れていた ( $p = 0.046$ )。16、26、52週時の両群間の変化率の差は12.7、19.2、19.7%であり、併用群が単独群に比し優れていたが統計学的な差はみられなかった (Fig. 3)。

### 3) 排尿症状 QOL スコア

投与前の排尿症状 QOL スコアは単独群が  $4.6 \pm 0.9$  点、併用群が  $4.4 \pm 1.3$  点で、両群間に差はみられなかった。投与4週時以降、単独群は1.6~2.6点、併用群は2.1~2.7点に推移し、両群間に統計学的な差はみられなかった。

### 4) 性機能スコア

投与前の性欲、早朝勃起は単独群に比し併用群の方が有意に低下していた ( $p = 0.019$ ・ $p = 0.048$ )。投与前、52週時の性欲スコアは単独群では  $3.3 \pm 1.0$ 、 $3.8 \pm 1.2$  点、併用群では  $4.4 \pm 1.1$ 、 $4.3 \pm 1.1$  点と有意な変化はみられなかった。投与前、52週時の早朝勃起スコアは単独群では  $3.3 \pm 1.2$ 、 $4.0 \pm 0.9$  点、併用群では  $4.4 \pm 0.8$ 、 $4.3 \pm 0.8$  点と有意な変化はみられなかった。

### 3. 他覚所見

本試験の目的は、自覚症状を中心とした改善傾向の検討だが、投与前および16週時または52週時に前立腺容積 (超音波断層法) および最大尿流量率を測定しえた症例について、その推移を検討した。なお、16、52週間投与が継続された症例数は単独群で12、8例で、併用群で14、9例である。

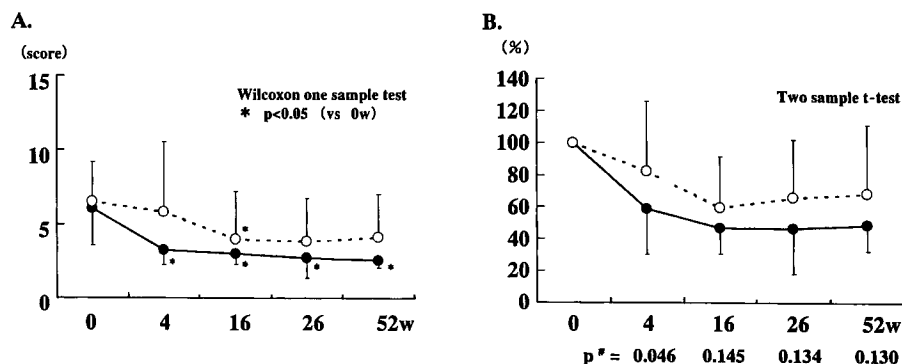


Fig. 3. Changes of I-PSS in obstructive symptoms. A: Changes of symptom score. B: Change of relative values of symptom score. ○: Tamsulosin group (Mean ± S.D.). ●: Tamsulosin+CMA group (Mean ± S.D.). #: Tamsulosin group vs Tamsulosin+CMA group.

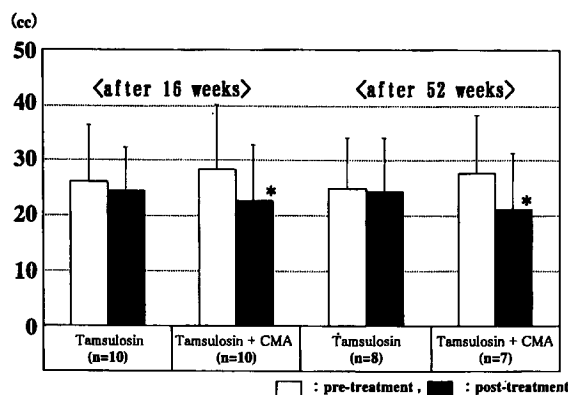


Fig. 4. Changes of estimated prostate volume. Bars represent standard deviation of mean. \*:  $p < 0.05$ , Paired t-test (vs pre-treatment).

#### 1) 前立腺容積

投与前および16週時に前立腺容積を単独群の83.3% (10/12例), 併用群71.4% (10/14例)の症例において測定した。投与前, 16週時の前立腺容積は, 単独群では $26.0 \pm 10.2$ ,  $24.5 \pm 7.8$  ccと変化はみられなかったが, 併用群では $28.3 \pm 11.7$ ,  $22.6 \pm 10.1$  ccと有意な縮小がみられた ( $p = 0.002$ )。

また, 単独群の100% (8/8例), 併用群77.8% (7/9例)の症例において, 投与前および52週時に前立腺容積を測定した。投与前, 52週時の前立腺容積は, 単独群では $24.8 \pm 9.2$ ,  $24.4 \pm 9.7$  ccと変化はみられなかったが, 併用群では $27.6 \pm 10.6$ ,  $21.1 \pm 10.1$  ccと有意な縮小がみられた ( $p = 0.035$ ) (Fig. 4)。

#### 2) 最大尿流量率

単独群の75.0% (9/12例), 併用群の57.1% (8/14例)の症例において, 投与前および16週時に最大尿流量率を測定した。投与前, 16週時の最大尿流量率は, 単独群では $7.9 \pm 3.0$ ,  $11.4 \pm 3.7$  ml/sと有意な改善がみられた ( $p = 0.008$ )。併用群では $9.7 \pm 5.1$ ,  $13.2 \pm 4.4$  ml/sと測定値としては良好に改善したが, 統計学的な差ではなかった。

また, 単独群の87.5% (7/8例), 併用群の77.8% (7/9例)の症例において, 投与前および52週時に最大尿流量率を測定した。投与前, 52週時の最大尿流量率は, 単独群では $8.5 \pm 2.8$ ,  $10.5 \pm 4.1$  ml/sと改善はみられなかったが, 併用群では $10.4 \pm 3.2$ ,  $15.6 \pm 4.7$  ml/sと有意な改善がみられた ( $p = 0.013$ )。

#### 4. 異常所見

薬剤との関連が否定できない異常所見は, 単独群で15例中1例, 併用群で18例中4例にみられたが, 両群を通じて中止に到った症例は併用群にみられたインポテンスの2例のみであった。単独群の1例は, 血小板数の軽度低下例であった。インポテンスを除く併用群の2例はトリグリセリドの軽度上昇例および肝機能検

査値 (GPT, LDH) の軽度上昇例であり, いずれの群においても重篤な所見はみられなかった。

## 考 察

前立腺間質平滑筋には $\alpha_1$ 受容体が存在していることが知られており, BPH患者の前立腺の被膜, 腺腫, 尿道周囲部には健常者に比し $\alpha_1$ 受容体数が増加している<sup>7)</sup>など, 交感神経系が亢進している所見がみられる。このような知見から近年, BPHの保存的薬物療法として前立腺選択性が高いとされる $\alpha_1$ ブロッカーが臨床に供されるようになった。一方, 内分泌学的見地からは前立腺肥大結節はアンドロゲンに依存し腫大化することから, 従来から肥大結節の縮小を目的としてアンチアンドロゲン剤が用いられている。これらの薬剤はそれぞれBPHに伴う諸症状の異なる成因に対して作用するため, 理論的には両剤の併用は合理的であると考えられるが, 併用療法の有効性を臨床的に検討した報告はほとんどみられない。

Leporら<sup>8)</sup>は, 前立腺の縮小を目的として $5\alpha$ 還元酵素阻害剤のフィナステリド (5 mg/日),  $\alpha_1$ ブロッカーとしてテラゾシン (10 mg/日)を用い, それぞれの単独群および併用群についてプラセボ群を対照とし, 52週間の無作為4群比較試験の結果を報告している。自覚症状スコア (AUA symptom score), 最大尿流量率においてフィナステリド単独群に比し, テラゾシン単独群および併用群が有意な改善効果を示し, またテラゾシン単独群と併用群, およびフィナステリド単独群とプラセボ群に差がみられなかったことから, フィナステリドの併用意義を否定している。しかし, この結果については次の2点について解釈を加えておく必要がある。1点はテラゾシンの投与量である。本邦ではテラゾシンの投与量は2 mg/日であるが, 本試験に用いられたテラゾシンはその投与期間の大半において5倍量の10 mg/日が投与されている点である。もう1点はフィナステリドの前立腺縮小効果である。阿曾ら<sup>3)</sup>が実施した両剤の二重盲検比較試験では, 投与16, 24週の各時点においてフィナステリドの縮小効果はCMAに比し有意に劣っていた点である。すなわち, Leporらの報告では前立腺縮小治療の有効性は否定されているが, 本結果をもってCMAによる前立腺縮小治療の有効性が否定されたわけではない。

CMAを用いた併用療法の検討としてはOkadaら<sup>9)</sup>が, CMA単剤投与群, 塩酸タムスロシン単剤投与群および両剤の併用投与群の無作為3群比較試験の結果を報告している。16週間投与の結果, 有効性では群間に差がみられなかったが投与終了2週間後に再治療を望んだ症例がCMA投与群に少なく前立腺容積を縮小させるメリットを報告している。

CMAの効果の発現を確認するには16週間投与で十

分であるが、最大効果をえるには、さらに長期投与が必要とも考えられる。古川ら<sup>10)</sup>は投与前の平均前立腺容積が  $50.1 \pm 27.3$  cc であった BPH 患者23例に CMA 50 mg/日を単独で4カ月投与することにより有意な縮小が認められ、継続投与後の12カ月時には、4カ月時に比し、さらに有意な縮小が認められたことを報告している。また、森山ら<sup>11)</sup>も CMA 50 mg/日の単独12カ月投与により4カ月時に比し、自覚症状、最大尿流量率がさらに改善する傾向があることを報告している。このような知見から  $\alpha_1$  ブロッカーに CMA を併用した場合でも、その治療効果は16週（4カ月）以降の継続投与によりさらに期待できる可能性があるが、これまでに検討した報告は見あたらない。

そこで今回、 $\alpha_1$  ブロッカー長期投与における CMA の併用意義を確認するために、塩酸タムスロシン単独療法群（単独群）および塩酸タムスロシン、CMA 併用療法群（併用群）の無作為比較試験により52週間の治療効果を比較検討した。

自覚症状の評価方法には I-PSS を用いた。単独群、併用群の投与前平均 Total I-PSS は、それぞれ15.2、15.6点であったが、4週時には12.2点 ( $p=0.092$ )、10.0点 ( $p=0.0002$ ) と併用群にのみ有意な改善が認められ、CMA 併用により自覚症状が早期に改善することが確認された。4週時以降も併用群の方が52週時まで低値のままで推移した。

ここで重要な点は、単独群の治療効果にバラツキが見られた点である。各観察時期における Total I-PSS の標準偏差はいずれも明らかに単独群の方が大きい数値を示した。 $\alpha_1$  ブロッカー単独投与時の治療効果にバラツキがみられる理由として以下の点が考えられた。

すなわち、BPH 患者には病理組織学的多様性がみられることである。BPH には病理組織学的におもに腺上皮が過形成を示すタイプと平滑筋を含む間質がおもに過形成を示すタイプおよびこの両者が混合して過形成を示すタイプが存在することが知られている<sup>12)</sup> 坂井らはこれらの過形成のタイプと  $\alpha_1$  ブロッカーの治療効果に相関がみられることを報告している<sup>13)</sup> このような病理組織学的な差異が今回の単独群の効果のバラツキの原因と考えられた。

また一方、BPH 患者にみられる症状の違いにより  $\alpha_1$  ブロッカー単独療法の効果にバラツキがみられることが考えられる。上木ら<sup>14)</sup>は塩酸タムスロシン 0.2 mg/日を平均14.4週間投与したにもかかわらず、I-PSS が13点以上または最大尿流量率が 12 ml/s 以下を示す BPH 症例40例に CMA 徐放錠 50 mg/日を追加併用投与した結果、閉塞症状が著明に改善したと報告している。今回、われわれが刺激症状、閉塞症状別に投与前のスコアを100とした変化率を比較検討した

結果でも同様に、刺激症状では両群ともにほぼ同様の推移を示したが、閉塞症状では4週時においてすでに併用群が単独群に比し改善効果が有意に勝っており、その傾向は52週時まで続いた。

以上のことから、閉塞症状が少なく病理組織学的に間質過形成とみられる BPH 患者には  $\alpha_1$  ブロッカーのみの投与でも十分であると考えられるが、良性疾患である BPH の治療において事前に組織を採取し過形成の鑑別を行うことは患者負担が大きく実質的には困難であり、また、ほとんどの BPH 患者には腺上皮の過形成がみられることから基本的には CMA を併用しても差し支えないと思われる。今回の実測スコアの推移でも、単独群では刺激症状の16、52週時および閉塞症状の16週時にのみ改善がみられたのに対し、併用群では刺激症状、閉塞症状ともに4週時以降、すべての観察時期で有意な改善が認められた。すなわち、塩酸タムスロシンに CMA を併用することにより、未治療 BPH 症例に対しては刺激症状、閉塞症状ともに早期に改善が期待でき、また患者による治療効果のバラツキも少なく、より多くの BPH 患者に改善効果が期待できることが示唆された。

52週間におよぶ塩酸タムスロシンと CMA 長期併用療法で示された臨床効果の1つに、最大尿流量率の著明な改善があげられる。例えば塩酸タムスロシン単独1年間投与の最大尿流量率の改善値については、吉田ら<sup>15)</sup>は約 12 ml/s と報告しているが、今回のわれわれの検討でも 10.5 ml/s であった。一方、CMA 単独1年投与の結果は、古川ら<sup>10)</sup>は 14.4 ml/s、森山ら<sup>11)</sup>は 16.3 ml/s と報告しており、今回の併用群でも 15.6 ml/s まで改善がみられている。したがって、最大尿流量率の改善は長期併用療法の意義の1つと考えられた。

安全性については併用群に從來から知られている性機能の抑制と肝機能検査値などの軽度な異常所見が認められた。

今回の検討は、日常診療に則した無作為比較試験であったため最終的に52週時評価対象症例数は、単独群8例、併用群9例とそれぞれ開始時適格症例の53.3、50%と少数例であった。しかし、併用により中止 脱落例が増加する傾向はみられなかった。

われわれの今回の検討は症例数が少なく、今後さらに検討する必要があるが、早期に刺激症状、閉塞症状ともに有意な改善効果が認められ、また最大尿流量率についても改善がえられた点において塩酸タムスロシンと CMA の併用療法の効果が示唆されたと考える。

$\alpha_1$  ブロッカーのみでは十分な効果がえられず、合併症のために手術療法も適応とならない患者数が、人口の高齢化にともない着実に増加しつつあることを考慮すると、 $\alpha_1$  ブロッカーと CMA の併用療法は意義

ある治療法と思われた。

## 結 語

$\alpha_1$  ブロッカーと CMA との併用療法は、インポテンス発現の可能性に留意する必要があるが、自覚症状の早期改善が認められ、さらに16週以降、長期に継続投与することで、とくに閉塞症状および最大尿流量率の改善が期待できることが示唆された。

本論文の要旨は、第64回日本泌尿器科学会東部総会（東京）にて発表した。

## 文 献

- 1) 志田圭三, 近藤 厚, 高井修道, ほか: 前立腺肥大症に対する Chlormadinone Acetate (CMA) の臨床効果—二重盲検法による Paraprost との比較— 臨薬理 **8**: 285-299, 1977
- 2) 志田圭三, 小柳知彦, 川倉宏一, ほか: 二重盲検法におけるアリルエストレノールの前立腺肥大症に対する臨床効果. 泌尿紀要 **32**: 625-648, 1986
- 3) 阿曾佳郎, 本間之夫, 熊本悦明, ほか: 5 $\alpha$ -Reductase 阻害剤 MK-906 の前立腺肥大症に対する臨床第Ⅲ相試験—酢酸クロルマジノン徐放錠を対照薬とする二重盲検群間比較試験— 泌尿器外科 **8**: 237-256, 1995
- 4) 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ブラゾシン錠 (ミニプレス®錠) の臨床効果—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
- 5) 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
- 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 **31**: 1315-1360, 1997
- 7) 森田 隆, 近藤 俊: ヒト前立腺被膜, 腺腫および前立腺部尿道の  $\alpha$  受容体の定量的検討—肥大前立腺と正常前立腺の比較— 日泌尿会誌 **83**: 328-333, 1992
- 8) Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al.: The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med **335**: 533-539, 1996
- 9) Okada H, Kawaida N, Ogawa N, et al.: Tamsulosin and chlormadinone for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Scand J Urol Nephrol **30**: 379-385, 1996
- 10) 古川利有, 柳谷仁志, 高島 徹, ほか: 前立腺肥大症に対する Chlormadinone acetate 長期投与の臨床的検討. 泌尿紀要 **39**: 281-287, 1993
- 11) 森山正敏, 木下裕三, 野口和美, ほか: 前立腺肥大症患者に対する chlormadinone acetate (CMA) の有効性と安全性の臨床的検討. 西日泌尿 **53**: 563-571, 1991
- 12) 原田昌興: 前立腺肥大症と癌をめぐる臨床病理学的知見. 病理と臨 **7**: 332-339, 1989
- 13) 坂井誠一, 島崎 淳: 前立腺肥大症における組織構成成分と交感神経  $\alpha$  遮断剤の効果. 日泌尿会誌 **87**: 695-701, 1996
- 14) 上木 修, 川口光平, 勝見哲郎, ほか:  $\alpha_1$  ブロッカー単独療法無効前立腺肥大症患者に対する酢酸クロルマジノン徐放錠併用による臨床効果と前立腺縮小効果. 泌尿紀要 **44**: 565-573, 1998
- 15) 吉田 修, 竹内秀雄, 飛田収一, ほか: 下部尿路通過障害患者に対する YM617 の長期投与における有効性および安全性. 泌尿紀要 **37**: 421-429, 1991

(Received on July 21, 2000)

(Accepted on September 15, 2000)

(迅速掲載)