

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

排尿障害プラクティス (2006.06) 14巻2号:128～134.

【前立腺肥大症の治療の再検討】 前立腺肥大症治療によるOABの改善効果

柿崎秀宏, 沼田篤, 北雅史, 加藤祐司, 奥山光彦, 佐賀祐司

前立腺肥大症治療による OAB の改善効果

柿崎秀宏、沼田 篤、北 雅史、加藤祐司、奥山光彦、佐賀祐司
旭川医科大学泌尿器科学講座

要旨

前立腺肥大症の約半数に過活動膀胱が合併する。前立腺肥大症に対する初期治療の主体である α_1 ブロッカーにより過活動膀胱の症状が有意に改善することが報告されているが、過活動膀胱の症状が改善しない症例も少なくない。このような場合には、残尿に留意しつつ抗ムスカリン薬の併用を考慮するのが一般的であるが、前立腺肥大症に伴う過活動膀胱に対する抗ムスカリン薬の単独使用の有用性、安全性も報告されつつあり、今後のさらなる臨床研究が望まれる。TURP に代表される手術療法による過活動膀胱の改善効果は、排尿筋過活動の有無を含め、もともと術前に膀胱機能異常の合併があるかどうかに影響される。

KEY WORDS:

前立腺肥大症、過活動膀胱、 α_1 ブロッカー、抗ムスカリン薬、TURP

はじめに

前立腺肥大症 (BPH) では様々な程度に下部尿路症状 (lower urinary tract symptoms: LUTS) が出現する。BPH においてみられる尿意切迫感、昼間頻尿、夜間頻尿などの蓄尿症状は、過活動膀胱という言葉に置き換えることができる。過活動膀胱とは蓄尿障害を示唆する症状症候群である¹⁾。尿意切迫感(urgency)を主症状とし、通常これに頻尿や夜間頻尿を伴い、場合によっては切迫性尿失禁を伴う状況は、過活動膀胱症候群 (overactive bladder syndrome) と呼ばれ、しばしば過活動膀胱あるいは OAB と略される。ここでいう尿意切迫感とは、膀胱の充満により次第に強くなる生理的な尿意とは異なり、急に起こる、抑え

られないような強い尿意で、我慢することが困難という愁訴である。一方、ウロダイナミクスにより証明される蓄尿時の不随意的な膀胱収縮は、排尿筋過活動と呼ばれる。過活動膀胱の症状は排尿筋過活動の存在を示唆するが、他の尿道－膀胱機能障害に起因する場合も少なくない。

過活動膀胱の症状は QOL に大きな影響を及ぼす²⁾。臨床的な BPH の約半数に排尿筋過活動が合併し³⁾、また、臨床的な BPH の約半数に過活動膀胱を認める。したがって BPH という頻度の高い疾患における過活動膀胱の病態を明らかにし、適切な治療を行うことは、泌尿器科医としてきわめて重要なことであろう。本稿では、まず BPH に合併する過活動膀胱の病態について概説し、BPH に対する薬物療法、そして手術療法による過活動膀胱の改善効果について解説する。

I. BPH に合併する過活動膀胱

臨床的な BPH は、前立腺肥大により引き起こされる LUTS という単純な疾患ではなく、LUTS、前立腺腺腫 (benign prostatic enlargement: BPE)、良性前立腺閉塞 (benign prostatic obstruction: BPO) という 3 つの要素がさまざまな程度に交錯する疾患として理解されている (図 1 A)。LUTS の発現に関与するウロダイナミクス上の因子としては、下部尿路閉塞 (bladder outlet obstruction: BOO) という前立腺側の因子に加えて、排尿筋過活動と排尿筋収縮不全という膀胱側の因子が存在する (図 1 B)。臨床的 BPH においては、BOO の頻度は 60~70% (つまり 30~40% は明らかな閉塞なし) であり、また排尿筋過活動、排尿筋収縮不全の頻度はそれぞれ 40~60%、30~40% と報告されている (図 1 B)。

下部尿路閉塞により過活動膀胱が発生する機序は複雑であり、神経性因子、筋原性因子、そして膀胱の高圧環境に伴う虚血性因子が関与する⁴⁾ (図 2)。

II. BPH に対する薬物療法による過活動膀胱の改善効果

BPH に対する薬物療法の first choice としての α_1 ブロッカーを十分な期間 (例えば 3 ヶ月程度) 使用しても過活動膀胱の症状が改善しない場合には、残尿をモニタリングしながら抗ムスカリン薬を併用するなど、安全性に配慮しな

から治療内容を変更する姿勢が一般的であろう。最近では、抗ムスカリン薬の単独使用の有効性、安全性に関する成績も報告されている。

1. α_1 ブロッカー

BPH に伴う LUTS の薬物治療の第 1 選択として、 α_1 ブロッカーが広く使用されている。 α_1 ブロッカーは効果発現が早く、4 週間投与で有意に症状が改善し、投与後 2～3 ヶ月でほぼ最大の効果が発現し、その後も効果が持続する^{4,5)}。国際前立腺症状スコア (I-PSS) を用いた効果判定では、一般的に α_1 ブロッカー投与により症状スコアは約 40% 改善する^{5,6)}。 α_1 ブロッカーであるナフトピジルを用いた著者らの検討では、I-PSS による自覚症状、QOL、最大尿流率の領域別の有効性は、有効以上がそれぞれ 34.7%, 20.4%, 20.7% であり、やや有効以上がそれぞれ 61.2%, 67.4%, 41.2% であった。全般治療効果は、有効以上 20.7%, やや有効以上 62.1% であった (排尿障害臨床試験ガイドラインの判定基準による有効性)⁶⁾。

α_1 ブロッカーにより、排尿症状のみならず蓄尿症状 (すなわち過活動膀胱の症状) も改善する。 α_1 ブロッカーによる蓄尿症状の改善には、BOO の改善による間接的な効果と膀胱平滑筋および脊髄への直接作用の両方が指摘されている。前者の間接的な効果は、 α_1 ブロッカーが BOO を改善することにより排尿圧が低下し、蓄尿時の膀胱平滑筋機能が改善して蓄尿症状が軽減するという機序によるものである。しかし、一般的に α_1 ブロッカーによる閉塞の改善効果はウロダイナミクス的には軽度であり⁷⁾、 α_1 ブロッカーによる蓄尿症状の改善は主として膀胱平滑筋や脊髄に対する直接作用によりもたらされる可能性も推測される。

2. α_1 ブロッカーと抗ムスカリン薬の併用

α_1 ブロッカーを 3 ヶ月程度投与しても、過活動膀胱の症状が改善しない場合には、抗ムスカリン薬の併用を考慮する。ただし、抗ムスカリン薬使用により排尿困難、残尿の増加、尿閉などの合併症が発生する可能性があるため⁸⁾、投与前に超音波を用いて残尿量を計測し、残尿が多くない場合に抗ムスカリン薬を併用することが推奨されている⁴⁾。これまでの国外の報告では、あらかじめ

めウロダイナミクスを行い、BOO が軽度と判定され、かつ排尿筋過活動を認める場合には、 α_1 ブロッカーと抗ムスカリン薬の併用は α_1 ブロッカー単独より有効性が高いとされている⁹⁾。また、残尿が膀胱内圧測定上の最大膀胱容量の30%未満の患者を対象とすると、 α_1 ブロッカーと抗ムスカリン薬の併用は投与後に残尿がやや増加するものの、重篤な副作用はなく、 α_1 ブロッカー単独より過活動膀胱の症状の改善がより良好であることが報告されている(表1)¹⁰⁾。

3. 抗ムスカリン薬単独使用

少数例を対象とした検討ながら、 α_1 ブロッカーの failure 例(副作用あるいは無効例)において、抗ムスカリン薬単独使用が有効かつ安全であることが最近報告された¹¹⁾。I-PSS で判定した自覚症状のみならず、膀胱容量の増加に伴って最大尿流率が改善し、残尿の増加はみられなかった(表2)。BPH における抗ムスカリン薬の使用に関して慎重な姿勢をとってきたこれまでの常識を覆すような結果である。BOO と排尿筋過活動を合併する男性を対象として、ウロダイナミクスを用いて抗ムスカリン薬単独とプラセボの効果を比較した最新の報告¹²⁾でも、抗ムスカリン薬単独使用は最大尿流率(Qmax)を悪化させず、排尿圧の低下や残尿についても臨床的に意味のある変化は認められていない。BOO index (= pdetQmax - 2Qmax) は抗ムスカリン薬単独使用後に有意に低下しており、抗ムスカリン薬は BPH における尿道抵抗を低下させる可能性も推測される。前立腺間質の平滑筋にはコリン作動性の収縮機序があることが知られており¹³⁾、BPH における抗ムスカリン薬の効果については今後さらなる基礎・臨床研究の遂行が望まれる。

Ⅲ. BPH に対する手術治療による過活動膀胱の改善効果

先に述べたように、 α_1 ブロッカーによる BOO の改善効果はウロダイナミクス的には軽度であるが、TURP に代表される手術療法は閉塞の解除において劇的な効果をもつ。TURP により、I-PSS は 65~70%改善する³⁾(α_1 ブロッカーでは約 40%の改善)。

術後 3~6 ヶ月で判定した TURP の短期的効果は、術前の BOO の有無のみ

では差がなく、また術前の排尿筋過活動の有無のみでも差がないことが報告されている³⁾。しかし、術前に明らかな BOO がなく、かつ排尿筋過活動を合併する症例では、TURP 後の症状改善が不良である³⁾。術前に明らかな BOO がなく、かつ排尿筋過活動を合併する症例では、TURP 後も排尿筋過活動が残存する確率が 60%と高いのが原因と思われる。一方、BOO に伴う排尿筋過活動は TURP により約 70%の症例で排尿筋過活動が消失するため、TURP による症状改善が良好である。このように、前立腺肥大症に伴う過活動膀胱の症状が術後短期的に改善するかどうかは、ウロダイナミクスを行うことにより outcome を予測することが可能である。

TURP 後の長期的な膀胱機能に関する英国からの報告¹⁴⁾では、TURP 後平均約 13 年の時点で、閉塞のない状態が約 90%の症例で維持されているにもかかわらず、排尿筋過活動はもともと TURP 前に排尿筋過活動が陽性、陰性であった症例のそれぞれ 87%(48/55)、48%(39/82)に認められている (図 3)。このように、術前に排尿筋過活動を合併する閉塞症例では、TURP 後長期的には排尿筋過活動が再発する可能性が高いことが推測される。一方、TURP 後 13 年の時点での I-PSS からみた症状の程度とウロダイナミクス所見の相関を表 3 に示す¹⁴⁾。I-PSS の総スコアが 0～7 と LUTS が良好にコントロールされている 57 例における BOO、排尿筋収縮力低下 (DUA)、排尿筋過活動 (DO) の頻度はそれぞれ 0%、28%、56%であり、I-PSS 総スコア 8～19 の 51 例ではそれぞれ 19%、38%、72%、I-PSS 総スコア 20 以上の 29 例ではそれぞれ 24%、52%、62%であり、排尿筋過活動の存在自体は LUTS の再発とは無関係という興味深い結果であった。一方、LUTS のコントロールがもっとも不良な群では LUTS のコントロールがもっとも良好な群に比較して BOO (0% vs 24%) と DUA (28% vs 52%) の頻度が有意に高いという結果であった (表 3)。BOO の再発は全体で 12%に過ぎず、LUTS のコントロールがもっとも不良な群でもその頻度は 24%に過ぎないという結果から、TURP 後長期間経過した時点での自覚症状の再発には DUA がもっとも相関すると報告されている¹⁴⁾。術後長期での DUA 発生の予測因子として、術前の排尿筋圧の低値が挙げられている¹⁴⁾。

おわりに

BPH に対する薬物療法と手術療法による過活動膀胱の改善効果について解説した。臨床的 BPH の病態は多様であり、BPH に伴う過活動膀胱も閉塞に伴う場合とそうでない場合があり、詳細なウロダイナミクスを施行しない限りこれらの鑑別は不可能である。しかし、①詳細なウロダイナミクス所見に基づいて治療を行う、②症状および簡便な検査所見（例えば尿流測定+残尿測定）のみから治療内容を決定する、という 2 つの方針の間で治療効果にどれほどの差があるのかは未だ不明であり、今後の臨床研究の蓄積に期待したい。

文献

1. Arams P, Cardozo L, Fall M, et al: The standardization of terminology of lower urinary tract function: Report from the standardization sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*, 21: 167-178, 2002
2. 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. *日本排尿機能学会誌* 14: 266-277, 2003
3. Machino R, Kakizaki H, Ameda K, et al: Detrusor instability with equivocal obstruction: a predictor of unfavorable symptomatic outcomes after transurethral prostatectomy. *Neurourol Urodyn* 21: 444-449, 2002
4. 日本排尿機能学会編集：過活動膀胱診療ガイドライン. Blackwell Publishing、東京、2005
5. Kakizaki H, Koyanagi T: Current view and status of the treatment of lower urinary tract symptoms and neurogenic lower urinary tract dysfunction. *BJU Int* 85 (Suppl. 2): 25-30, 2000
6. 柿崎秀宏、田中 博、守屋仁彦、他：前立腺肥大症に伴う排尿障害の治療におけるナフトピジルの有効性. *泌尿器外科* 18: 825-831, 2005
7. Rossi C, Kortmann BBM, Sonke GS, et al: α -blockade improves symptoms suggestive of bladder outlet obstruction but fails to relieve it.

J Urol 165: 38-41, 2001

8. 齊藤 博、山田拓己、大島博幸、他：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）単独投与と塩酸プロピペリン（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
9. Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K, et al: Combination treatment with an α -blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. J Urol 169: 2253-2256, 2003
10. Lee KS, Choo MS, Kim DY, et al: Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. J Urol 174: 1334-1338, 2005
11. Kaplan SA, Walmsley K, Te AE: Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. J Urol 174: 2273-2276, 2005
12. Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, Millard R: Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. J Urol 175: 999-1004, 2006
13. Ventura S, Pennefather JN, Mitchelson F: Cholinergic innervation and function in the prostate gland. Pharmacol Ther 94: 93-112, 2002
14. Thomas AW, Cannon A, Bartlett E, et al: The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: Minimum 10-year urodynamic followup of transurethral resection of prostate for bladder outlet obstruction. J Urol 174: 1887-1891, 2005

図1 臨床的BPHの構成要素

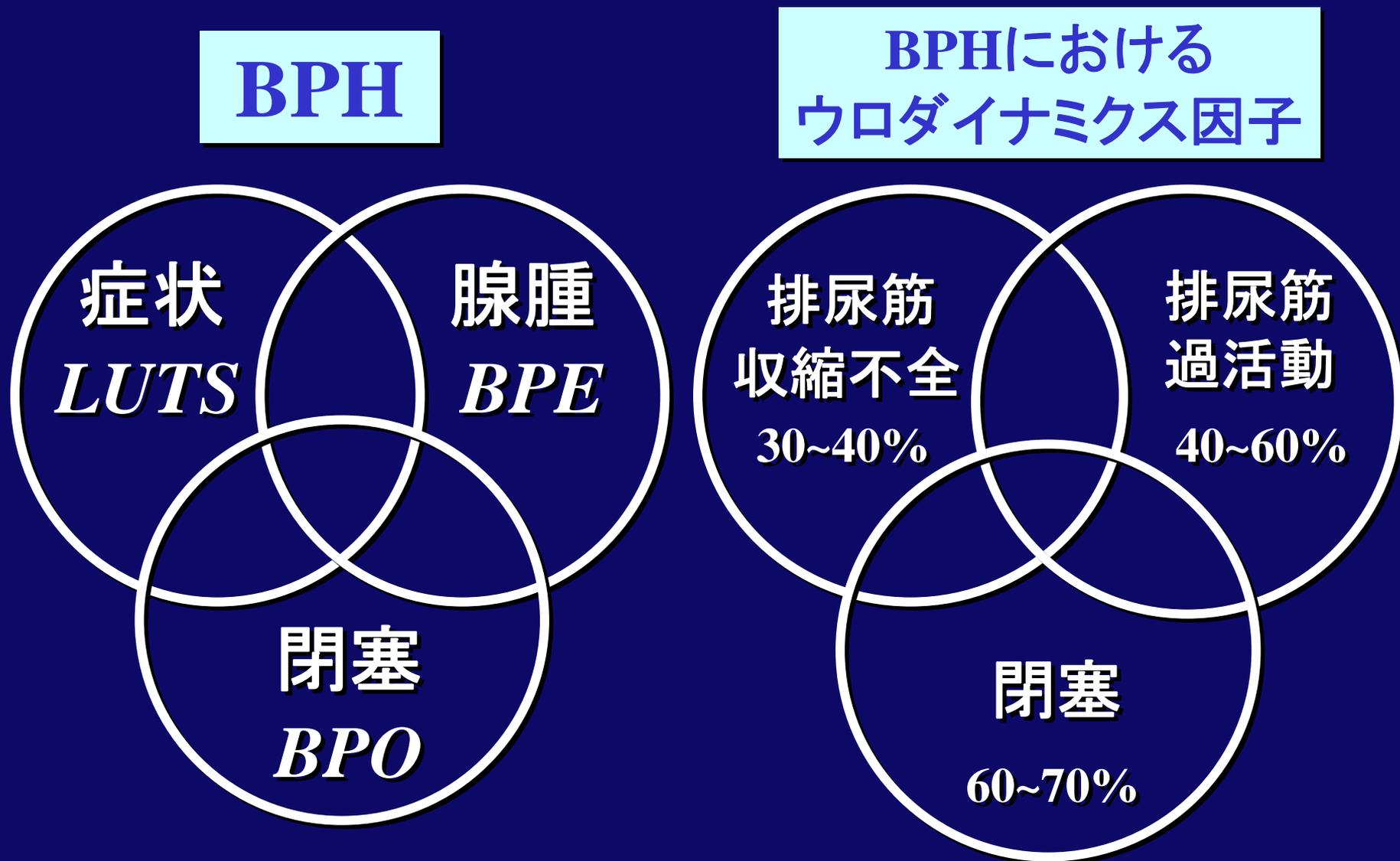


図2 下部尿路閉塞に伴う過活動膀胱の発生機序

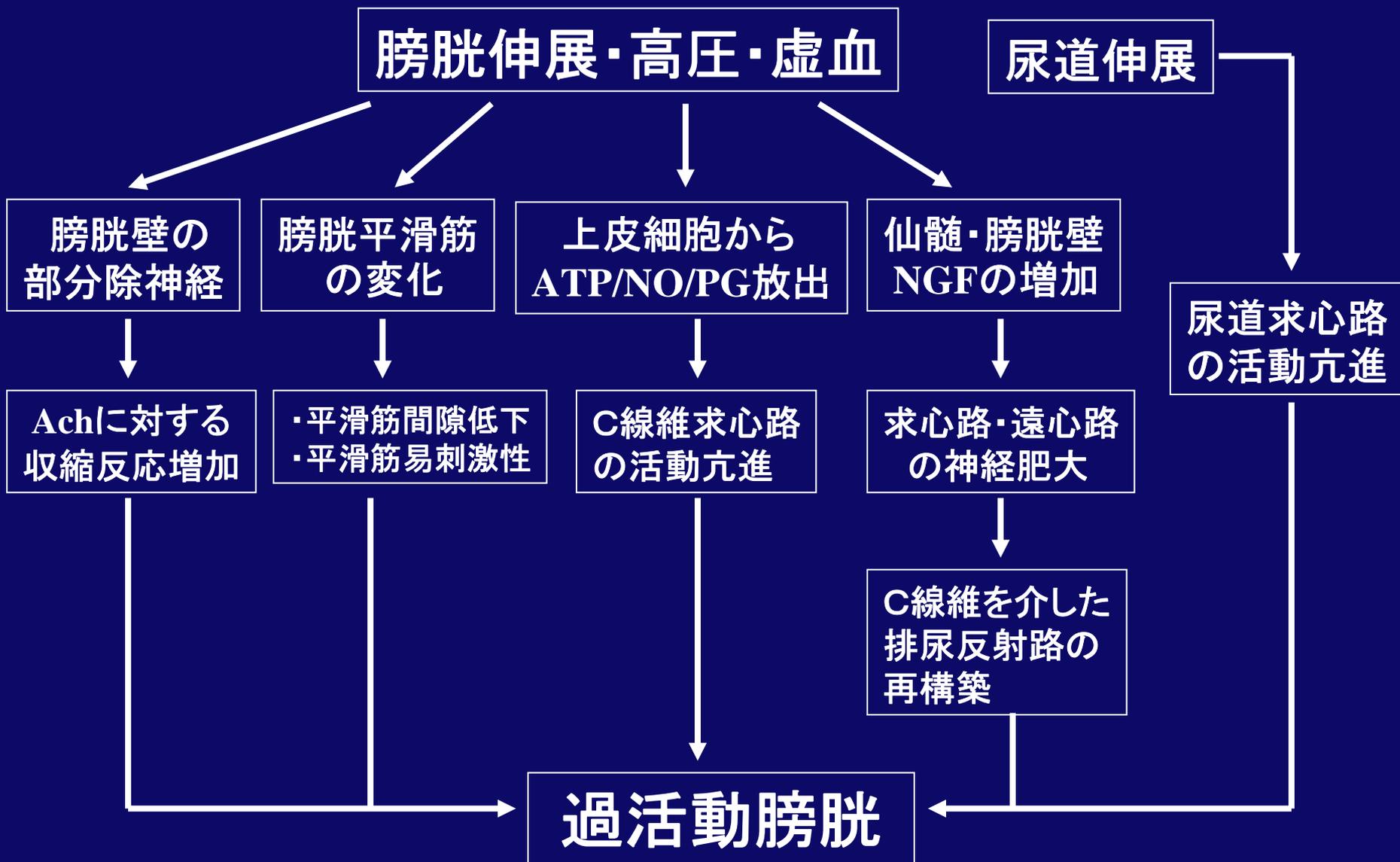


表1 α_1 ブロッカー(ドキサゾシン)と抗ムスカリン薬(プロピペリン)の併用効果 (8週間投与) (文献10より)

	昼間の 排尿回数	夜間の 排尿回数	1回 排尿量 (mL)	最大 尿流率 (mL/s)	残尿 (mL)
ドキサゾシン (4mg/日) 単独群 (67例)	8.5 ↓ 7.6*	2.2 ↓ 1.6*	164 ↓ 196*	10.5 ↓ 12.2*	30.8 ↓ 26.1
ドキサゾシン (4mg/日) プロピペリン (20mg/日) 併用群 (131例)	8.8 ↓ 6.9**	2.2 ↓ 1.5*	170 ↓ 224**	10.4 ↓ 11.4*	28.8 ↓ 49.6*

* 投与前に比較し、有意な変化あり

** ドキサゾシン単独群より有意な改善あり

表2 BPHにおける抗コリン薬単独使用の有用性
(tolterodine ER 4mg/day, 6ヶ月間服用) (文献11より)

	I-PSS	最大尿流率 (mL/s)	残尿 (mL)
投与前	17.3±3.2	9.8±3.8	97±3.4
6カ月後	11.2±2.8 (p<0.001)	11.7±2.9 (p<0.001)	75±3.6 (p<0.03)

図3 BPOに対するTURP後長期における排尿筋過活動(DO)の推移
(文献14より)

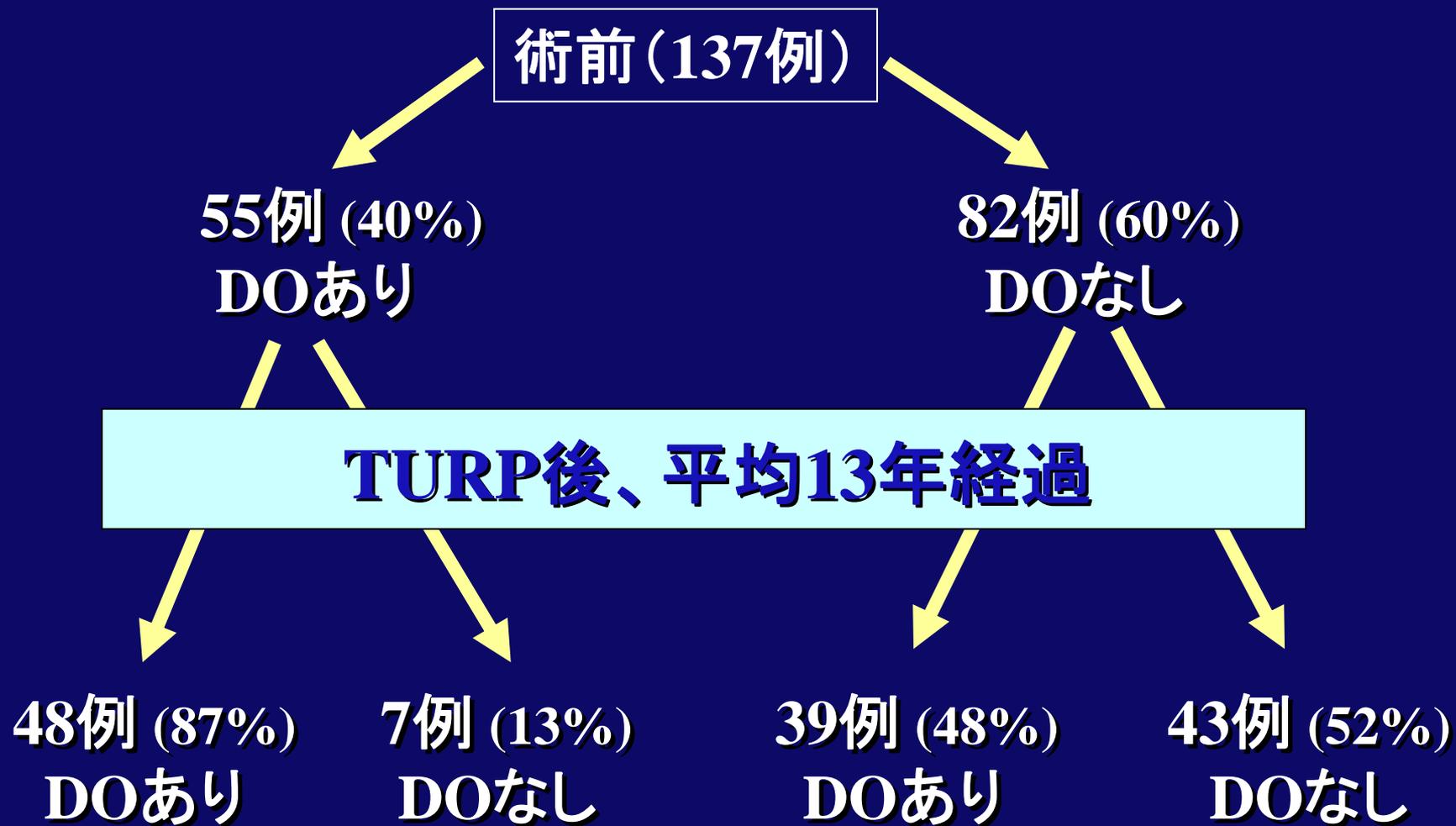


表3 I-PSSからみたTURPの長期成績とウロダイナミクス所見との相関
(文献11より)

I-PSS	長期成績評価時のウロダイナミクス所見			
	BOO	DUA	DO	機能異常なし
0 ~ 7 (57例, 42%)	0%	28%	56%	26%
8 ~ 19 (51例, 37%)	19%	38%	72%	4%
20 ~ 35 (29例, 21%)	24%*	52%**	62%	7%
全体 (137例)	12%	37%	64%	

* p < 0.001, ** p = 0.039

(DUA: detrusor underactivity, DO: detrusor overactivity)