

AMCoR

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

泌尿器外科 (2008.05) 21巻5号:709~716.

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とソリフェナシン併用療法の検討 有効性と安全性の短期評価

柿崎秀宏, 和田直樹, 沼田篤, 稲田文衛, 藤澤真, 小山内裕昭, 金川匡一, 水永光博, 石田裕則

(研 究)

前立腺肥大症に伴う過活動膀胱に対する
タムスロシンとソリフェナシン併用療法
の検討 — 有効性と安全性の短期評価 —

柿崎秀宏*¹、和田直樹*¹、沼田 篤*¹、
稲田文衛*²、藤澤 真*³、小山内裕昭*⁴、
金川匡一*⁵、水永光博*⁶、石田裕則*⁷

*¹ 旭川医科大学泌尿器科

*² いなだ泌尿器科クリニック

*³ 深川市立病院泌尿器科

*⁴ 富良野協会病院泌尿器科

*⁵ 市立旭川病院泌尿器科

*⁶ 仁友会泌尿器科クリニック

*⁷ 北彩都病院

key words :

前立腺肥大症、過活動膀胱、タムスロシン、
ソリフェナシン

running title :

前立腺肥大症に伴う過活動膀胱に対するタム
スロシンとソリフェナシンの併用療法

Comparison of tamsulosin with or without
solifenacin in men with benign prostatic
hyperplasia and overactive bladder:
short-term results on efficacy and safety

Hidehiro Kakizaki*¹、Naoki Wada*¹、
Atsushi Numata*¹、Fumie Inada*²、Makoto
Fujisawa*³、Hiroaki Osanai*⁴、Kouichi
Kanagawa*⁵、Mitsuhiro Mizunaga*⁶、
Hironori Ishida*⁷

Department of Urology, Asahikawa Medical
College *1; Inada Urology Clinic *2;
Fukagawa City Hospital *3; Furano
Kyoukai Hospital *4; Asahikawa City
Hospital *5; Jinyukai Urology Clinic *6;
Kitasaito Hospital *7

key words :

benign prostatic hyperplasia,
overactive bladder,
tamsulosin, solifenacin

連絡先 :

柿崎 秀宏

旭川医科大学泌尿器科学講座

〒078-8510

旭川市緑が丘東2条1丁目1-1

電話 : 0166-68-2533

Fax : 0166-68-2539

e-mail: kaki@asahikawa-med.ac.jp

和 文 要 旨

前立腺肥大症に対して α_1 遮断薬を4週以上投与しても過活動膀胱の症状が残っている患者を、タムスロシン 0.2 mg 単独群 (26 例) とソリフェナシン 2.5 mg 併用群 (25 例) の2群に交互割付けし、4週後に有効性、安全性につき評価した。I-PSS 合計スコア、I-PSS の蓄尿症状スコア、QOL スコアは併用群でのみ有意に改善した。併用群では OABSS のうち夜間頻尿、尿意切迫感、尿失禁の各スコアが有意に改善したが、単独群では OABSS のうち尿意切迫感スコアのみが有意に改善した。両群とも残尿量や尿流率に影響を与えなかった。 α_1 遮断薬投与後も過活動膀胱症状が残る前立腺肥大症患者に対して、タムスロシンとソリフェナシンの併用は有用な治療法であることが示された。

英文要旨

The effects of tamsulosin with or without solifenacin were compared in men with benign prostatic hyperplasia and overactive bladder. Men with benign prostatic hyperplasia who had overactive bladder symptoms after treatment with α_1 -blocker were alternately allocated to 4-week treatment with either tamsulosin (0.2 mg) alone (26 patients) or tamsulosin with solifenacin (2.5 mg) (25 patients). I-PSS total score, I-PSS storage symptom score, and QOL score were significantly improved in only those with solifenacin. Of 4 items of OABSS, scores for nocturia, urgency, and urgency incontinence were improved in those with solifenacin, while in those without solifenacin only urgency score was improved. Maximal flow rate or postvoid residual urine volume did not change significantly in either

group. These data suggest that tamsulosin plus solifenacin is more effective treatment for men with benign prostatic hyperplasia and overactive bladder.

はじめに

下部尿路症状は、男女を問わず頻度が高く、QOL に大きな影響を与えることが指摘されている¹⁾。50歳以上の男性で下部尿路症状を有する場合、まず留意すべき病態は前立腺肥大症と過活動膀胱であろう。前立腺肥大症に伴う下部尿路症状の出現には、下部尿路閉塞、排尿筋過活動、排尿筋収縮不全などの因子が様々な程度に関与する²⁾。一方、尿意切迫感を中心とする蓄尿症状により診断される過活動膀胱は、前立腺肥大症の50～75%に合併する³⁾。過活動膀胱を合併する前立腺肥大症患者に対するより効果的な治療方針の確立は、泌尿器科医の重要な課題である。

前立腺肥大症に伴う下部尿路症状に対する薬物療法の第1選択は α_1 受容体遮断薬であり、その有用性についてこれまでに多くの報告がなされている^{4~6)}。 α_1 受容体遮断薬により、前立腺肥大症に伴う蓄尿症状も改善する。しかし、過活動膀胱を合併する前立腺肥

大症患者では、過活動膀胱を合併しない前立腺肥大症患者に比較して、 α_1 受容体遮断薬単独の効果が少なく、抗コリン薬の併用が有用であることが報告されている⁷⁾。これまでの国内^{8,9)}、および海外^{3,10,11)}からの報告で、過活動膀胱を合併する前立腺肥大症患者に対する α_1 受容体遮断薬と抗コリン薬併用の有用性が示されているが、抗コリン薬としてプロピペリンやトルテロジンを使用したものが多い。

本研究は、過活動膀胱を合併する前立腺肥大症患者に対する α_1 受容体遮断薬と新規抗コリン薬であるソリフェナシン¹²⁾の併用の有用性、安全性について検討することを目的とした。

I . 対象と方法

前立腺肥大症に対して α_1 受容体遮断薬を4週間以上投与しても過活動膀胱の症状を認める50歳以上の患者を対象とした。過活動

膀胱の症状は、過活動膀胱診療ガイドライン¹³⁾に準拠し、過活動膀胱症状質問票 (Overactive bladder symptom score: OABSS) の尿意切迫感スコアが2点以上(週1回以上あり)、かつ OABSS の合計スコアが3点以上で判断した。本試験参加時に残尿が100 mL以上の症例、尿流測定における最大尿流率が5 mL/秒未満の症例、 α_1 受容体遮断薬の継続が不適切な症例、抗コリン薬の投与が不適切な症例は除外した。

試験方法は、塩酸タムスロシン 0.2 mg を1日1回単独投与する群(タムスロシン単独群)とタムスロシンに加えてコハク酸ソリフェナシン 2.5 mg を1日1回併用する群(ソリフェナシン併用群)に交互割付して、自覚症状、QOLスコア、他覚所見について4週後に評価した。自覚症状の評価には、I-PSS と OABSS を用い、他覚所見としては、尿流測定における最大尿流率と残尿量を検討した。

結果は、mean ± SD で記載した。統計検定

には、Wilcoxon rank sum test および Wilcoxon signed-rank test を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

II . 結果

ソリフェナシン併用群は 25 例、タムスロシン単独群は 26 例で、両群の背景を表 1 に示す。登録時（交互割付時）の患者年齢、I-PSS、QOL スコア、OABSS、最大尿流率、残尿量には 2 群間に有意差を認めなかった。

登録時と 4 週後の比較では、I-PSS はソリフェナシン併用群では、 13.9 ± 6.0 から 11.2 ± 7.6 へと有意な改善がみられたが、タムスロシン単独群では有意な変化は認められなかった（ 11.6 ± 5.7 から 10.8 ± 5.6 ）（図 1）。I-PSS を蓄尿症状スコア（昼間頻尿、尿意切迫感、夜間頻尿）と排尿症状スコア（尿勢低下、尿線途絶、腹圧排尿）に分けて検討すると、ソリフェナシン併用群では蓄尿症状スコアの有意な改善がみられたが、タムスロシン単独群

では蓄尿症状スコアの有意な改善は認められなかった(図1)。排尿症状スコアは両群とも有意な変化はみられなかった(図1)。

QOLスコアは、ソリフェナシン併用群では 4.0 ± 0.8 から 3.3 ± 1.2 へと有意な改善が認められたが、タムスロシン単独群では有意な改善はみられなかった(図2)。

OABSSの変化については、ソリフェナシン併用群では 7.3 ± 2.2 から 4.4 ± 2.4 、タムスロシン単独群では 6.4 ± 2.0 から 5.0 ± 2.7 へと両群ともに有意な改善が認められた(図3)。両群におけるOABSSの変化量を比較すると、ソリフェナシン併用群における変化量はタムスロシン単独群における変化量より有意に大きかった($p < 0.01$)。OABSSを構成する4項目別に検討すると、ソリフェナシン併用群では、夜間頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁の3項目において有意な改善がみられたが(図4)、タムスロシン単独群では尿意切迫感の項目のみで有意な改善が認められた(図4)。

OABSS の 4 項目別に 変化量を 検討すると、尿意切迫感の 変化量は ソリフェナシン 併用群で タムスロシン 単独群より 有意に 変化量が 大きかった ($p < 0.05$)。

最大尿流率、残尿量は、両群とも 有意な変化は 認められなかった (図 5)。

副作用として、タムスロシン 単独群において 軽度の 慢性湿疹が 1 例で 認められた。

III . 考 察

前立腺肥大症に伴う 下部尿路症状に対する 薬物治療の 第 1 選択は、 α_1 受容体遮断薬であり、排尿症状のみならず 蓄尿症状も 改善する^{4),6)}。 α_1 受容体サブタイプに対する 選択性の相違から、 α_1 受容体遮断薬には いくつかの種類が存在するが、下部尿路症状の改善の度合いには、明らかな相違はないことが報告されている⁶⁾。一方、 α_1 受容体遮断薬投与後の 下部尿路症状の改善が 不良な場合、 α_1 受容体遮断薬を 変更することにより 下部尿路

症状の改善が期待できるとの報告もみられている¹⁴⁾。したがって、 α_1 受容体遮断薬投与後も過活動膀胱の症状が残存する場合、 α_1 受容体遮断薬を変更するオプションと抗コリン薬を併用するオプションが存在する。前立腺肥大症患者に抗コリン薬を使用すると、副作用としての排尿困難、残尿の増加が危惧され、前立腺肥大症患者に抗コリン薬を併用する場合には、慎重な投与が望まれてきた。

これまでの国内の報告では、 α_1 受容体遮断薬（タムスロシン）と抗コリン薬（プロピベリン 20 mg を 1 日 1 回投与）の併用は、 α_1 受容体遮断薬単独投与に比較して、蓄尿症状の改善に優れるものの、排尿困難、残尿の有意な増加、尿閉などの排尿に関する副作用が 16.4%で認められ、尿閉の頻度は 3%であった⁸⁾。また、 α_1 受容体遮断薬（タムスロシンあるいはナフトピジル）投与後も蓄尿症状が残存する前立腺肥大症患者に対して、抗コリン薬（プロピベリン 20 mg を 1 日 1 回投与）を

併用した報告⁹⁾では、尿閉などの合併症はなかったものの、残尿量は抗コリン薬併用前 29.5 ± 35.1 mLから併用後 42.6 ± 57.2 mLへと統計学的に有意な残尿の増加が認められている。その他に、前立腺肥大症に伴う蓄尿症状に対するナフトピジル単独投与とナフトピジルと抗コリン薬（プロピペリン $10 \sim 20$ mg/day、あるいはオキシブチニン $2 \sim 6$ mg/day）の併用投与を比較した試験では、単独療法と併用療法間では臨床効果に差はないが、残尿量が 50 mL以上増加した症例の割合は、単独群 5.0% に対し、併用群では 22.9% と有意に高いことが報告されている¹⁵⁾。

海外からの報告でも、過活動膀胱を伴う前立腺肥大症患者^{3,7,10)}あるいは過活動膀胱の症状を有する男性患者¹¹⁾に対しては、 α_1 受容体遮断薬単独投与より α_1 受容体遮断薬と抗コリン薬の併用療法がより有効性が高いことが報告されている。その一方で、尿閉の発生率は $0 \sim 3.3\%$ と低く、併用療法の安全性は高

いことが指摘されている。さらに、膀胱出口部閉塞 (bladder outlet obstruction) とウロダイナミクス上の排尿筋過活動を有する男性患者に対して、抗コリン薬 (トルテロジン 4 mg/day) あるいはプラセボを投与した検討¹⁶⁾では、プラセボ群に比較して抗コリン薬投与群では、膀胱出口部閉塞の程度の軽減、排尿筋の不随意収縮出現までの膀胱容量の増加、膀胱内圧検査における最大膀胱容量の増加がみられ、残尿量の増加はプラセボ群より平均で 25 mL 多いだけで、尿閉の発生もなかったことが報告されている。このように、過活動膀胱あるいは排尿筋過活動を合併する前立腺肥大症患者に対する抗コリン薬の使用は、従来考えられていたよりも、安全であることが示唆されつつある。

本試験では、 α_1 受容体遮断薬を一定期間投与しても OAB 症状が残存している症例に α 遮断薬であるタムスロシン単独投与を継続する群とタムスロシンに新規の抗コリン薬で

あるソリフェナシン低用量（2.5 mg を 1 日 1 回投与）の併用治療を行う群の 2 群を短期的に評価した。両群の最大尿流率、残尿量の推移は有意な変化は認められず、問題となる副作用の発現もなかったことから、タムスロシン 0.2 mg / 日とソリフェナシン 2.5 mg / 日の併用療法に問題はなく、安全性も確認されたものと考ええる。

タムスロシン単独群とソリフェナシン併用群の OABSS は有意に改善していた。一方 I-PSS、QOL スコアの改善において、ソリフェナシン併用群の方がタムスロシン単独群より優れていて、抗コリン薬の有効性が示唆された。今回の短期間の検討では、排尿症状については両群ともに変化がみられなかったが、これは一定期間の α 遮断薬の投与により既に症状が十分に改善されていた事に起因すると考えられる。

本試験の結果から、 α_1 遮断薬投与後も過活動膀胱症状が残る前立腺肥大症患者に対して、タ

ムスロシンとソリフェナシンの併用は有用な治療法であることが示された。本試験は4週間という短期間の試験であり、かつ併用したソリフェナシンも2.5mgと低用量であった。今後はソリフェナシン併用の長期の有効性と安全性を検討することが必要であり、また、本試験よりも高い用量設定でのソリフェナシン併用の有効性、安全性について検討する必要があると思われる。

IV . ま と め

1. 前立腺肥大症に対して α_1 遮断薬を4週以上投与しても過活動膀胱症状が残っている患者を、タムスロシン0.2mg単独群(26例)とソリフェナシン2.5mg併用群(25例)の2群に交互割付けし、4週後に有効性、安全性につき評価した。
2. I-PSS 合計スコア、I-PSS の蓄尿症状スコア、QOLスコアは併用群でのみ有意に改善した。併用群ではOABSSのうち夜間頻尿、尿意切迫感、尿失禁の各スコアが有意に改善し、単独群ではOABSSのうち尿意切迫感スコアが有意に改善した。

3. 両群とも残尿量や尿流率に影響を与えなかった。
4. α_1 遮断薬投与後も過活動膀胱症状が残る前立腺肥大症患者に対して、タムスロシンとソリフェナシンの併用は有用な治療法であることが示された。

文献

- 1) 本間之夫、柿崎秀宏、後藤百万、他：排尿に関する疫学的研究．日本排尿機能学会誌 14：266-277，2003
- 2) 柿崎秀宏、沼田篤、北雅史、他：前立腺肥大症治療によるOABの改善効果．排尿障害プラクティス 14：128-134，2006
- 3) 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
- 4) Schulman CC, Cortvriend J, Jonas U, et al: Tamsulosin: 3-year long-term

efficacy and safety in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction: analysis of a European, multinational, multicenter, open-label study. Eur Urol 36: 609-620, 1999

5) Kakizaki H and Koyanagi T: Current view and status of the lower urinary tract symptoms and neurogenic lower urinary tract dysfunction. BJU Int 85(suppl.2): 25-30, 2000

6) Gotoh M, Kamihira O, Kinukawa T, et al: Comparison of tamsulosin and naftopidil for efficacy and safety in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized controlled trial. BJU Int 96: 581-586, 2005

7) Lee JY, Kim HW, Lee SJ, et al: Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with

symptomatic bladder outlet obstruction
and an overactive bladder. BJU Int 94:
817-920, 2004

- 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) 杉山高秀、清水信貴、吉岡伸浩、他：前立腺肥大症の蓄尿症状に対する抗コリン剤の臨床的検討．日本排尿機能学会誌 15：191-197, 2004
- 10) Athanasopoulos K, Gyftopoulos K, Giannitsas K, et al: Combination treatment with an α -blocker plus an anticholinergics for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. J Urol 169: 2253-2256,

2003

11) Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, et al: Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. JAMA 296: 2319-2328, 2006

12) Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H, et al, on behalf of the Japanese Solifenacin Study Group. Randomized, double-blind, placebo- and propiverine-controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin in Japanese patients with overactive bladder. BJU Int 100: 579-587,

2007

13) 過活動膀胱診療ガイドライン. 日本排尿

機能学会過活動膀胱ガイドライン作成委員会編集、ブラックウェルパブリッシング、東京、2005

- 14) Ikemoto I, Kiyota H, Ohishi Y et al..
Usefulness of tamsulosin hydrochloride and naftopidil in patients with urinary disturbances caused by benign prostatic hyperplasia: a comparative, randomized, two-drug crossover study. Int J Urol. 2003; 10: 587-94

書式変更

- 15) 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

- 16) Abrams P, Kaplan S, de Koning Gans HJ, et al: Safety and tolerability of

tolterodine for the treatment of
overactive bladder in men with bladder
outlet obstruction. J Urol 175: 999-
1004, 2006

図の説明

図 1 I-PSS の推移

図 2 QOL スコアの推移

図 3 OABSS の推移

図 4 OABSS の項目別スコアの推移

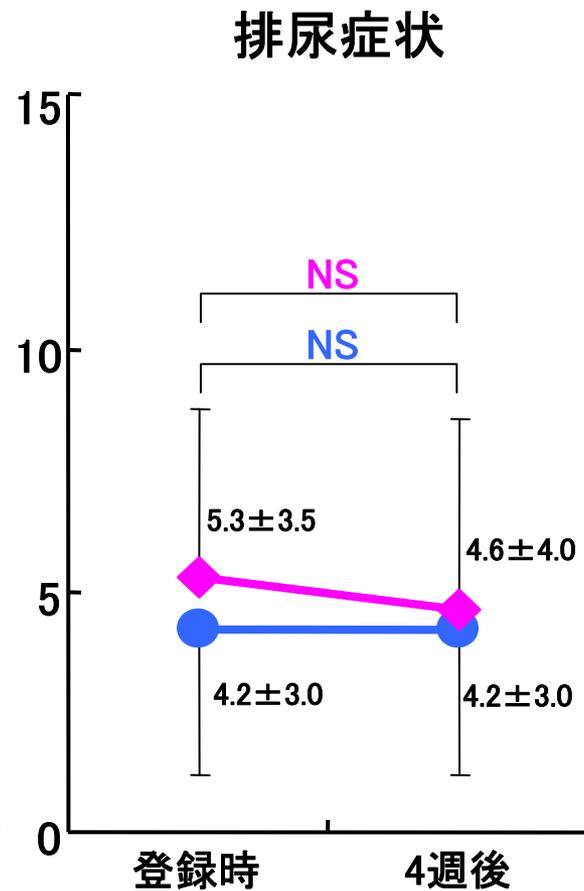
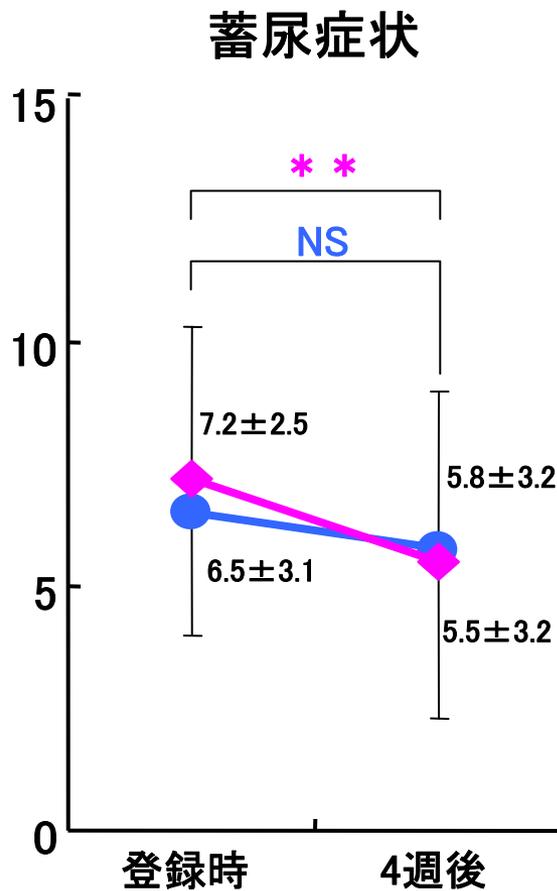
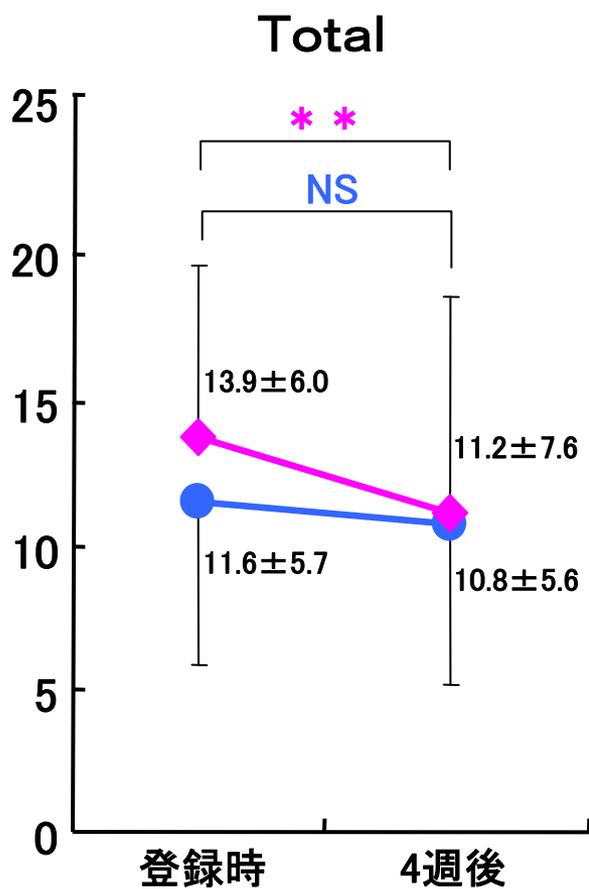
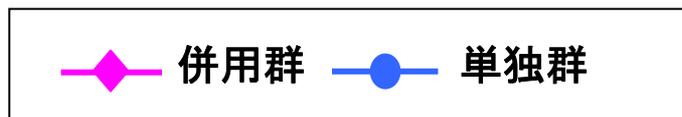
図 5 最大尿流率 (Q_{max}) と残尿量の推移

表1 患者背景の比較

(Mean ±SD)

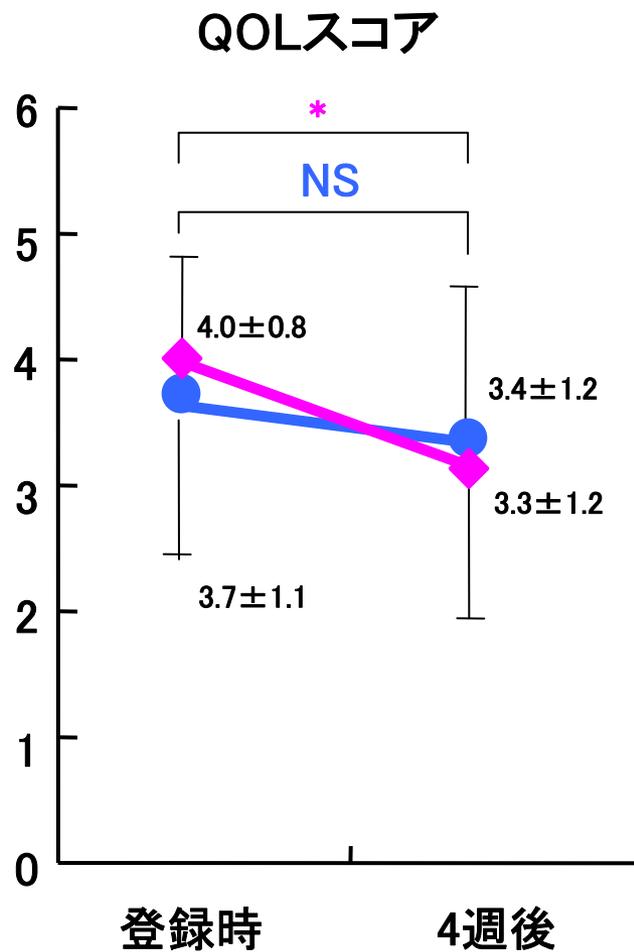
	ソリフェナシン 併用群 (n=25)	タムスロシン 単独群 (n=26)	Wilcoxon rank sum test
年齢 (歳)	75.1 ± 16.4	73.3 ± 27.8	NS
I-PSS合計点数	13.9 ± 6.0	11.6 ± 5.7	NS
蓄尿症状スコア	7.2 ± 2.5	6.5 ± 3.1	NS
排尿症状スコア	5.3 ± 3.5	4.2 ± 3.0	NS
夜間頻尿 (回/日)	2.7 ± 1.2	2.5 ± 1.2	NS
QOLスコア	4.0 ± 0.8	3.7 ± 1.1	NS
OABSS	7.3 ± 2.6	6.4 ± 2.0	NS
最大尿流率 (mL/s)	13.0 ± 8.5	13.5 ± 7.3	NS
残尿量 (mL)	41.4 ± 24.9	33.5 ± 31.7	NS

図1



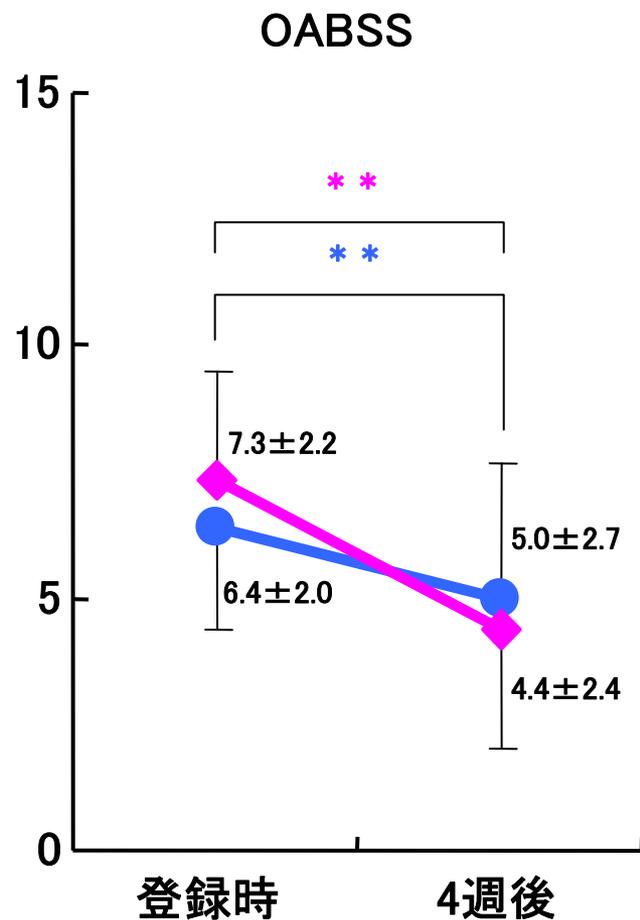
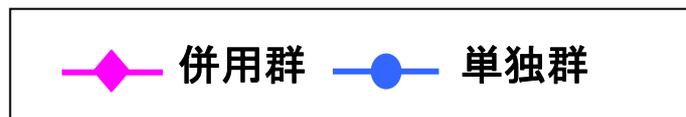
Wilcoxon signed-rank test ** : $p < 0.01$

図2



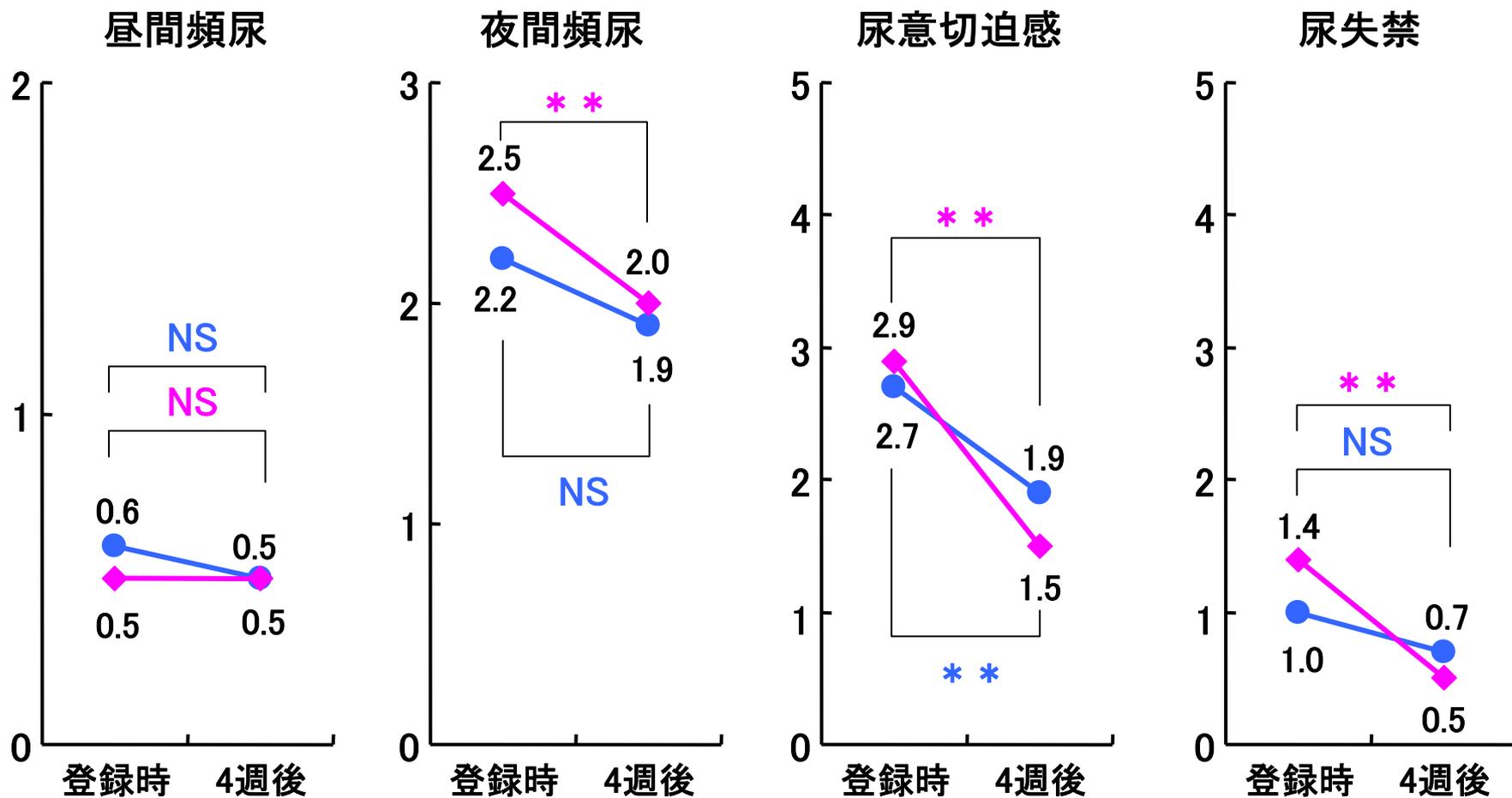
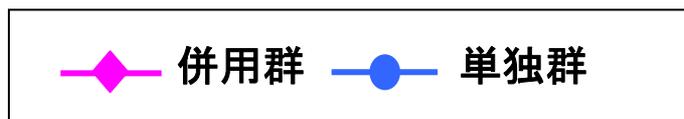
Wilcoxon signed-rank test * : $p < 0.05$

図3



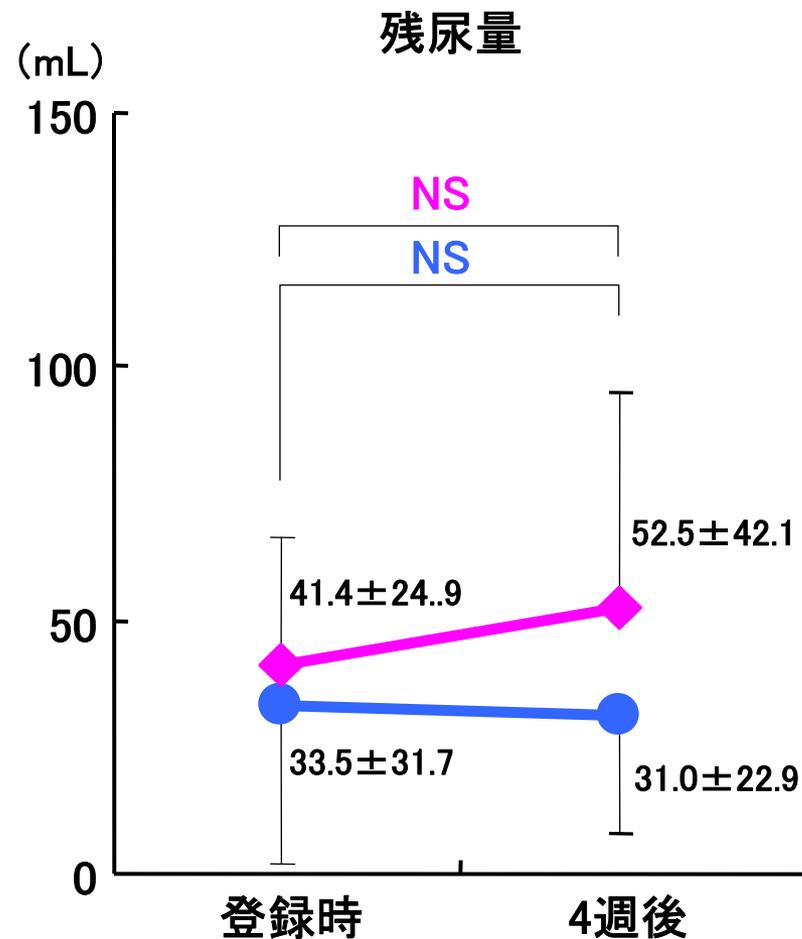
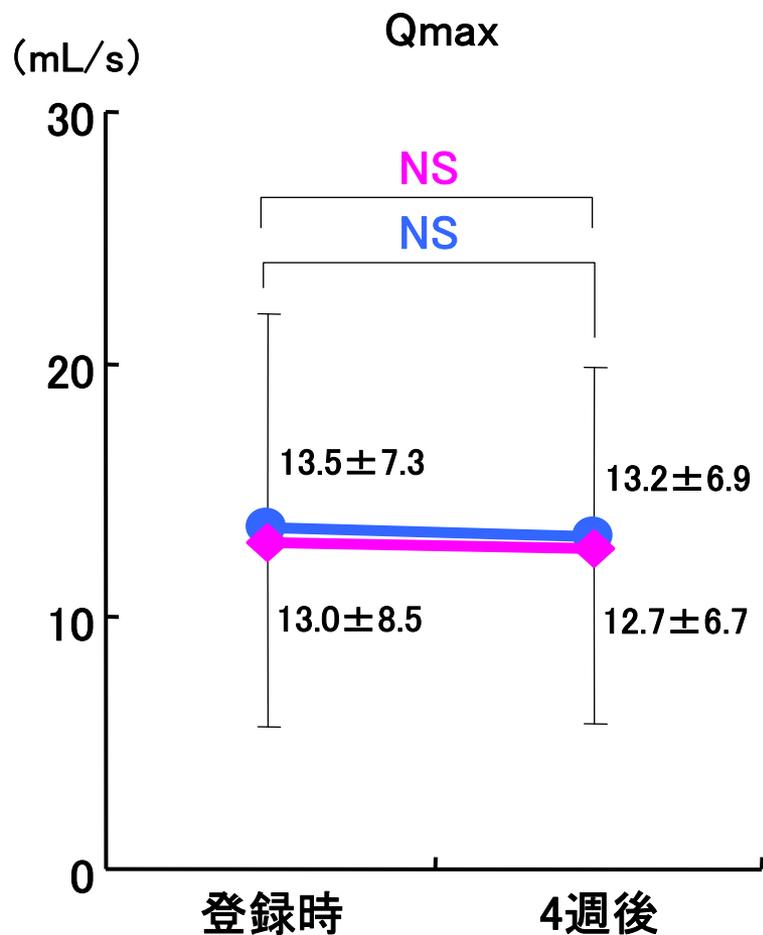
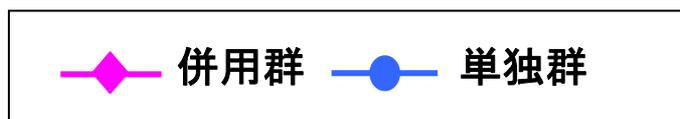
Wilcoxon signed-rank test ** : $p < 0.01$

図4



Wilcoxon signed-rank test * * : p < 0.01

図5



paired t-test

** : $p < 0.01$