

前立腺肥大症に伴う排尿障害に対するウラピジル(エブランチル(R))の長期使用に関する多施設共同研究

| | |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 朴, 英哲, 栗田, 孝, 並木, 幹夫, 郡, 健二郎, 友吉, 唯夫, 吉田, 修, 渡邊, 洋, 奥山, 明彦, 岸本, 武利, 守殿, 貞夫, 生駒, 文彦, 岡島, 英五郎, 宮川, 征男, 香川, 征, 竹中, 生昌, 竹内, 正文, 執印, 太郎 メールアドレス: 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/2297/40147 |

前立腺肥大症に伴う排尿障害に対するウラピジル (エブランチル[®])の長期使用に関する多施設共同研究

朴 英哲^{*1*2} 栗田 孝^{*1} 並木 幹夫^{*2} 郡 健二郎^{*3} 友吉 唯夫^{*4*2}
 吉田 修^{*5*3} 渡邊 洋^{*6*4} 奥山 明彦^{*7} 岸本 武利^{*8} 守殿 貞夫^{*9}
 生駒 文彦^{*10} 岡島英五郎^{*11} 宮川 征男^{*12} 香川 征^{*13} 竹中 生昌^{*14}
 竹内 正文^{*15} 執印 太郎^{*16}

*1 近畿大学泌尿器科 *2 金沢大学泌尿器科 *3 名古屋市立大学泌尿器科 *4 滋賀医科大学泌尿器科
 *5 京都大学泌尿器科 *6 京都府立医科大学泌尿器科 *7 大阪大学泌尿器科 *8 大阪市立大学泌尿器科
 *9 神戸大学泌尿器科 *10 兵庫医科大学病院泌尿器科 *11 奈良県立医科大学泌尿器科
 *12 鳥取大学泌尿器科 *13 徳島大学泌尿器科 *14 香川医科大学泌尿器科 *15 愛媛大学泌尿器科
 *16 高知医科大学泌尿器科
 (※1 現・ぼく泌尿器科クリニック ※2 現・財団法人豊郷病院
 ※3 現・日本赤十字社和歌山医療センター ※4 現・明治鍼灸大学附属病院)

要旨：前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する患者 211 例にウラピジルを投与し、長期投与の有効性と安全性について調査した。主治医の最終全般改善度の評価で、改善率は 49.7% であった。排尿障害臨床試験ガイドラインに基づく評価で、有効率は 30.1% であった。I-PSS、最大尿流率とも、6 カ月迄経過とともに改善し、長期使用に伴う効果の減弱は認められなかった。副作用は 21 例に認められ、そのほとんどは、立ちくらみなどの循環器系症状で、軽微ないし中等度であった。副作用発現は投与初期に集中し、投与が長期になるほど発生は低下しており長期使用に伴う新たな問題点は見いだされなかった。

key words : 前立腺肥大症、ウラピジル、長期成績

はじめに

前立腺肥大症では、腺腫の腫大による後部尿道の圧迫、変形(解剖学的閉塞)のみならず、前立腺間質平滑筋に豊富に存在する α 受容体を介した、神経性、液体性カテコラミンに対する後部尿道の過剰反応(機能的閉塞)が、排尿障害に強く関与していることが知られており^{1,2)}、すでにウラピジル(エブランチル[®])をはじめとする数種の α 遮断薬については、その治療薬としての有効性が認められ、臨床使用されている^{3~5)}。

前立腺肥大症に伴う排尿障害は、他覚的には尿流率の低下や残尿量の増加として、自覚的には国際前立腺症状スコア(I-PSS)で点数化される下部尿路症状(LUTS)および生活の質(QOL)の劣化として表現さ

れる⁶⁾。治療効果の判定には、これらの数値の改善が最も信頼できる指標とされている⁷⁾。

ウラピジルは 1988 年に降圧剤として承認され、その後 1995 年 6 月に「前立腺肥大症に伴う排尿障害」の追加承認を受けた α 遮断薬である。疾患の性質上、長期に服用が継続される可能性のある薬剤であることから、市販後の使用実態下における長期服用時の有効性と安全性について検証・確認する必要がある。そこで、有効性評価に前述の指標を採用し、さらに安全性評価には問診、血圧測定、血液検査、尿検査等を加えた、6 カ月の長期使用に関する臨床的検討を実施した。本調査には西日本地区の主な医療機関 40 施設が参加し、211 例の成績を収集、解析したので報告する。なお、前述のように本調査は市販後調査の一環として、治療の実態下で実施されることから、治験時に必要とされる患者の同意取得等の手続きは義務付けなかった。

*1 羽曳野市白鳥 1-4-13(0729-50-5100) 〒 583-0856

I. 対象ならびに方法

本調査の実施期間は1996年4月から1997年9月までの1年半とし、症例の組み入れを1996年4月から1997年3月までの1年間とした。

調査対象患者は「前立腺肥大症に伴う排尿障害が認められる患者で、ウラピジルを新たに投与開始し、かつ、6ヵ月以上の投与が可能と考えられる患者」とした。

調査方法は中央登録方式を採用し、ウラピジルを新たに投与開始した症例の患者名イニシャル、診療録No、投与開始日を「症例登録票」に記入し、2週間以内に科研製薬株式会社医薬情報部内事務局にFAX送信し、このFAXされた「症例登録票」をもとに症例の登録を行った。

1. 調査項目

調査項目としては次の各項目を観察することとした。

1) 患者背景

患者名イニシャル、診療録No、生年月日、受診区分、使用理由、罹病期間、前立腺肥大の程度、合併症、主な既往歴、アレルギー歴、腎・肝機能障害の有無、本剤投与直前までの排尿障害改善薬投与状況

2) ウラピジルの使用状況

用法・用量(1日量・投与回数)、使用期間(投与開始日・投与終了日)

3) 併用薬剤および併用療法

本剤投与期間中の併用薬剤(薬剤名・1日投与量・投与経路・使用期間)、併用療法

4) 自覚症状(排尿障害の程度)

残尿感、2時間以内の排尿、尿線の途切れ、尿意切迫、尿勢の減少、排尿開始時のいきみ、夜間排尿回数

5) 他覚所見

排尿開始までの時間、排尿量、排尿時間、平均尿流率、最大尿流率、残尿量、残尿率

6) QOL

7) 血圧、脈拍数および臨床検査

- ・血圧、脈拍数

- ・血液学的検査：赤血球数、白血球数、血色素量、

ヘマトクリット、血小板数

- ・血清生化学検査：GOT、GPT、Al-P、総ビリルビン、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl

- ・尿検査：蛋白、糖、ウロビリノーゲン

*本剤に起因すると判断される臨床検査値の異常変動が認められた場合には、その内容を副作用欄に記入することとした。

8) 安全性

(1)異常所見

ウラピジルの投与中または投与後に発現した異常所見の有無

(2)副作用

*副作用が発現した場合には、その種類、症状の程度(強さ)、発現日、重篤度、本剤の処置、転帰およびその年月日、本剤との因果関係等を記入することとした。

*副作用および臨床検査値の異常変動については、症状の回復・軽快あるいは検査値が正常に復するまで経過の追跡をすることとした。

9) 有効性

(1)主治医判定

①自覚症状改善度

投与1ヵ月後、3ヵ月後、6ヵ月後、終了時に「自覚症状」の推移をもとに、自覚症状改善度を「著明改善」「改善」「軽度改善」「不变」「悪化」「判定不能」の6段階で評価することとした。

②他覚所見改善度

投与1ヵ月後、3ヵ月後、6ヵ月後、終了時に「他覚所見」の推移をもとに、他覚所見改善度を「著明改善」「改善」「軽度改善」「不变」「悪化」「判定不能」の6段階で評価することとした。

③最終全般改善度

観察期間終了時(6ヵ月)の自覚症状改善度、他覚所見改善度、QOLをもとに最終全般改善度を「著明改善」「改善」「軽度改善」「不变」「悪化」「判定不能」の6段階で評価することとした。

(2)排尿障害臨床試験ガイドライン判定

表1に示す判定基準に基づき、自覚症状、他覚所見およびQOLを評価し、その中央値をもって全般治療効果を判定した。

10) 中止・脱落

中止・脱落例はその年月日、理由についても記入をすることとした。

11) 観察・検査時期

観察は○印の時期に実施し、検査結果を記入することとした(表2)。

II. 結 果

1. 調査参加施設

本調査には表3に示す西日本地区40施設の医療機関が参加した。

2. 収集症例の構成(図1)

表1 前立腺肥大症領域別治療効果判定基準

| 有効性 | 1. 症状* | 2. QOL* | 3. 機能* | 4. 形態 |
|-------|----------------|--------------------|---------------|-------------|
| | 後/前 (I-PSS) | 前一後 (QOL index) | 後一前 (Qmax) | 後/前 (PV) |
| 著効 | ≤0.25 | ≥4 | ≥10 mL/s | ≤0.5 |
| 有効 | ≤0.5 | 3 | ≥5 mL/s | ≤0.75 |
| やや有効 | ≤0.75 | 2, 1 | ≥2.5 mL/s | ≤0.9 |
| 不变/悪化 | >0.75 | ≤0 | <2.5 mL/s | >0.9 |

* 全般治療効果は、症状、QOL、機能の3項目の有効性の中央値とする。

表2 観察・検査時期

| | 投与前 | 1カ月後 | 3カ月後 | 6カ月後 | 終了時 |
|--------------|---------|------|------|------|-----|
| 患者背景 | ○ | | | | |
| 自覚症状 (I-PSS) | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 他覚所見 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| QOL | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 血圧・脈拍数 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 臨床検査 | ○ | (○) | ○ | (○) | (○) |
| 副作用 | | | ○ | | |
| 効果判定 | 自覚症状改善度 | | ○ | ○ | ○ |
| | 他覚所見改善度 | | ○ | ○ | ○ |
| | 最終全般改善度 | | | | ○ |

各施設より収集された全収集症例数は211例であり、そのうち初診のみでその後の来院がなく安全性の確認ができなかった症例、投与開始から症例登録までに15日以上要し、2週間以内の登録ができなかった症例等合計21例については安全性の解析対象から除外した。安全性解析から除外した症例の中に副作用の発現した症例はなく、異常所見の記載も「不明」または「なし」であった。

安全性解析の対象とした症例は190例であり、そのうち、使用期間が28日未満で、長期使用の評価としては不適当と考えられる症例、最終全般改善度が判定不能と記載された症例、投与開始時無症状の症例、投与開始時尿閉の症例、投与期間中導尿の症例等合計23例については有効性解析の対象から除外した。また、ガイドラインに準拠した有効性の解析を行っており、症状、QOL、機能の3項目のいずれかで投与前後の差が求められない症例54例については別途除外した。

3. 患者背景

安全性解析対象となった190症例の患者背景を表4に示した。平均年齢は68.1歳±8.0、平均使用期間は182.2日±93.5、1日平均投与量は42.2mg±15.6である。

り、他の患者背景については表4の通りであった。

4. 安全性

安全性解析対象190例中主治医が本剤によると判定した副作用は21例27件に認められた。内訳は立ちくらみ、ふらふら感等の軽微ないしは中等度の症状で、α-遮断薬投与後の副作用として一般的に認められる症状が多かった(表5)。

患者背景別に副作用発現状況の解析を実施したこと、使用期間別で1ヵ月未満の症例と、総投与量別で2.5g未満の症例で副作用発現症例率が有意に高かつたが、その他の背景因子については有意差は認められなかった(表6)。

副作用発現までの日数別に副作用発現率を集計すると、1~14日と投与初期の症例で副作用発現率が最も高く、投与期間が長くなると発現率は低下する傾向にあった(図2)。

血圧・脈拍数に対する影響は図3に示す通りで、投与1ヵ月後、3ヵ月後、6ヵ月後のいずれの観察時期においても、収縮期血圧、拡張期血圧ともに有意に低下していたが、投与前との差が6ヵ月後の収縮期血圧では4.9mmHg、拡張期血圧では2.7mmHgと軽度な低下であった。脈拍数に対しては影響は認められな

表3 参加施設および担当医師名

| | | |
|--------------------|---------|---------|
| 近畿大学医学部附属病院 泌尿器科 | 栗田 孝 | 朴 英哲 1 |
| 金沢大学医学部附属病院 泌尿器科 | 並木幹夫 | 横山 修 |
| | 国見一人 2 | |
| 名古屋市立大学病院 泌尿器科 | 郡健二郎 | 佐々木昌一 |
| 旭労災病院 泌尿器科 | 加藤 誠 | |
| 滋賀医科大学医学部附属病院 泌尿器科 | 友吉唯夫 3 | 金 哲將 |
| 社会保険滋賀病院 泌尿器科 | 成田充弘 | |
| 公立甲賀病院 泌尿器科 | 上田朋宏 | 影山 進 4 |
| 京都大学医学部附属病院 泌尿器科 | 吉田 修 5 | 岡田裕作 6 |
| 京都府立医科大学附属病院 泌尿器科 | 渡邊 洋 7 | 納谷佳男 8 |
| 国立京都病院 泌尿器科 | 福山拓夫 | 山本雅一 9 |
| | 福澤重樹 10 | |
| 大阪大学医学部附属病院 泌尿器科 | 奥山明彦 | 山中幹基 |
| | 西村憲二 | |
| 大阪市立大学医学部附属病院 泌尿器科 | 岸本武利 | 山本啓介 |
| | 吉村力勇 | |
| 星ヶ丘厚生年金病院 泌尿器科 | 山本雅司 11 | |
| 箕面市立病院 泌尿器科 | 菅尾英木 | |
| 淀川キリスト教病院 泌尿器科 | 羽間 稔 | |
| 大阪市立十三市民病院 泌尿器科 | 安本亮二 | |
| 若草第一病院 泌尿器科 | 際本 宏 12 | 片山孔一 |
| | 梅川 徹 13 | |
| 八尾德州会総合病院 泌尿器科 | 寺川知良 14 | |
| 大阪鉄道病院 泌尿器科 | 小早川等 | 成田敬介 15 |
| 同仁会耳原総合病院 泌尿器科 | 永井信夫 | |
| 堺温心会病院 泌尿器科 | 石井徳味 16 | |
| 泉大津市立病院 泌尿器科 | 片岡喜代徳 | 梶川博司 |
| | 紺屋英児 17 | |
| 貝塚市立貝塚病院 泌尿器科 | 井口正典 | |
| 和歌山労災病院 泌尿器科 | 藤永卓治 | |
| 神戸大学医学部附属病院 泌尿器科 | 守殿貞夫 | 樋口彰宏 |
| 国立神戸病院 泌尿器科 | 吉村光司 18 | 田中一志 19 |
| 西神戸医療センター 泌尿器科 | 大石賢二 20 | 中山義晴 |
| | 浅妻 頤 | |
| 兵庫医科大学病院 泌尿器科 | 生駒文彦 | 戴元秀典 21 |
| 川西市立川西病院 泌尿器科 | 田口惠造 | 久保雅弘 22 |
| 奈良県立医科大学附属病院 泌尿器科 | 岡島英五郎 | 大園誠一郎 |
| 奈良県立奈良病院 泌尿器科 | 金子佳照 23 | 上甲政徳 24 |
| 鳥取大学医学部附属病院 泌尿器科 | 宮川征男 | 実松宏己 25 |
| 山陰労災病院 泌尿器科 | 阿部文悟 | |
| 徳島大学医学部附属病院 泌尿器科 | 香川 征 | 小島圭二 26 |
| 香川医科大学医学部附属病院 泌尿器科 | 竹中生昌 | |
| 愛媛大学医学部附属病院 泌尿器科 | 竹内正文 | 西尾俊治 |
| 済生会松山病院 泌尿器科 | 亀井 修 | |
| 宇和町立宇和病院 泌尿器科 | 織田英昭 | 和田 崇 27 |
| 八幡浜市立八幡浜総合病院 泌尿器科 | 寺戸 隆 | |
| 高知医科大学医学部附属病院 泌尿器科 | 執印太郎 | 片岡真一 28 |

現在所属施設：

- 1：ぼく泌尿器科クリニック 2：横浜栄共済病院 3：財団法人豊郷病院
 4：滋賀医科大学附属病院 5：日赤和歌山医療センター
 6：滋賀医科大学附属病院 7：明治鍼灸大学附属病院 8：丸太町病院
 9：京都大学医学部附属病院 10：神戸市立中央市民病院
 11：国立奈良病院 12：新金岡豊川総合病院
 13：近畿大学医学部附属病院 14：寺川クリニック
 15：大阪市立大学医学部附属病院 16：近畿大学医学部奈良病院
 17：近畿大学医学部堺病院 18：赤穂市民病院 19：神鋼病院
 20：東亜大学 21：明和病院 22：市立芦屋病院 23：県立三室病院
 24：星ヶ丘厚生年金病院 25：清生会谷口病院 26：高松日赤病院
 27：県立今治病院 28：土佐市民病院

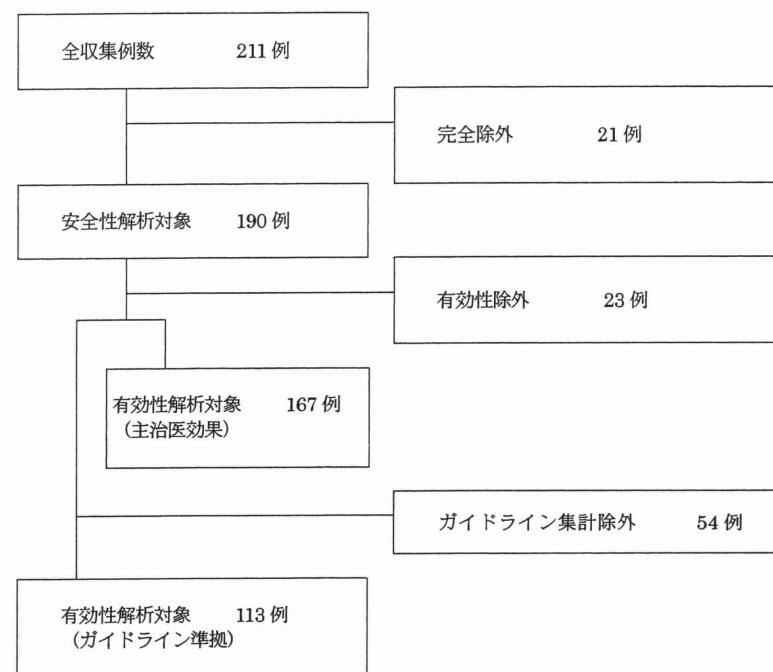


図1 収集症例の構成

表4 患者背景

| 患者背景因子 | | 例数 | 患者背景因子 | | 例数 |
|--------------------|------------|-----|------------------------|----------------------|-----|
| 年齢層1 | ~59歳 | 24 | 使用期間 | 1カ月未満 | 23 |
| | 60~69歳 | 84 | | 1~3カ月未満 | 24 |
| | 70~79歳 | 65 | | 3~6カ月未満 | 42 |
| | 80歳以上 | 17 | | 6~9カ月未満 | 73 |
| 年齢層2 | 成人 | 67 | | 9カ月以上 | 28 |
| | 高齢者(65歳以上) | 123 | 総投与量 (ウラピジル換算) | 2.5g未満 | 35 |
| 前立腺肥大の程度 | クルミ大 | 61 | | 2.5g~5g未満 | 29 |
| | 小鶏卵大 | 79 | | 5g~7.5g未満 | 42 |
| | 鶏卵大 | 42 | | 7.5g~10g未満 | 30 |
| | 超鶏卵大 | 7 | | 10g以上 | 54 |
| | 未実施 | 1 | | 平均1日投与量 (ウラピジル換算) | 107 |
| 罹病期間 | 3カ月以下 | 43 | | 30mg以下 | 107 |
| | 3~6カ月以下 | 20 | | 30mg~60mg以下 | 77 |
| | 6カ月~1年以下 | 7 | | 60mg超過 | 6 |
| | 1年~3年以下 | 14 | 併用薬剤の有無 | なし | 82 |
| | 3年超過 | 8 | | あり | 107 |
| | 不明 | 98 | | 未記載 | 1 |
| アレルギーの有無 | なし | 178 | 併用療法の有無 | なし | 183 |
| | あり | 7 | | あり | 6 |
| | 不明 | 5 | | 未記載 | 1 |
| 合併症の有無 | なし | 113 | 平均年齢 (mean±S.D.) | 68.1歳±8.0 | |
| | あり | 77 | | | |
| 腎機能障害の有無 | なし | 177 | 平均使用期間 (mean±S.D.) | 182.2日±93.5 | |
| | あり | 13 | | | |
| 肝機能障害の有無 | なし | 158 | 1日平均投与量 (mean±S.D.) | 42.2mg±15.6 | |
| | あり | 29 | | | |
| | 未記載 | 3 | 平均総投与量 (mean±S.D.) | 7793.1mg±5498.5 | |
| 重症度 (投与前のI-PSS) | 軽症(0~7) | 23 | | | |
| | 中等症(8~19) | 102 | | | |
| | 重症(20~35) | 50 | | | |
| | 未記載 | 15 | | | |

表5 副作用一覧表

| 副作用症例 | | 21例 27件 | |
|-------|----|---------|----|
| たちくらみ | 6件 | RBC 減少 | 1件 |
| ふらふら感 | 3件 | Hb 減少 | 1件 |
| ふらつき | 2件 | Ht 減少 | 1件 |
| 頭痛 | 3件 | 白血球減少 | 1件 |
| 血圧低下 | 2件 | 尿量減少 | 1件 |
| 低血圧 | 1件 | 胸部圧迫感 | 1件 |
| 動悸 | 1件 | ほてり | 1件 |
| 貧血 | 1件 | 全身倦怠感 | 1件 |

表6 患者背景別副作用発現状況の解析結果

| 患者背景因子 | | 副作用発現率 % (副作用発現例数 /安全性解析対象全例) | 検定結果 (χ^2 -検定) |
|-----------------------|-------------|-------------------------------------|-------------------------|
| 安全性解析対象症例全体 | | 11.1 % (21/190) | |
| 年齢層別1 | ~59歳 | 16.7 % (4/24) | N. S. |
| | 60~69歳 | 13.1 % (11/84) | |
| | 70~79歳 | 9.2 % (6/65) | |
| | 80歳以上 | 0.0 % (0/17) | |
| 年齢層別2 | 成人 | 13.4 % (9/67) | N. S. |
| | 高齢者(65歳以上) | 9.8 % (12/123) | |
| アレルギーの有無別 | なし | 11.2 % (20/178) | N. S. |
| | あり | 0.0 % (0/7) | |
| | 不明 | 20.0 % (1/5) | |
| 合併症の有無別 | なし | 11.5 % (13/113) | N. S. |
| | あり | 10.4 % (8/77) | |
| 腎機能障害の有無別 | なし | 11.3 % (20/177) | N. S. |
| | あり | 7.7 % (1/13) | |
| 肝機能障害の有無別 | なし | 11.4 % (18/158) | N. S. |
| | あり | 10.3 % (3/29) | |
| | 未記載 | 0.0 % (0/3) | |
| 平均1日投与量別 (ウラビジル換算) | 30mg以下 | 11.2 % (12/107) | N. S. |
| | 30mg~60mg以下 | 10.4 % (8/77) | |
| | 60mg超過 | 16.7 % (1/6) | |
| 併用薬剤の有無別 | なし | 14.6 % (12/82) | N. S. |
| | あり | 8.4 % (9/107) | |
| | 未記載 | 0.0 % (0/1) | |
| 併用療法の有無別 | なし | 10.9 % (20/183) | N. S. |
| | あり | 16.7 % (1/6) | |
| | 未記載 | 0.0 % (0/1) | |
| 使用期間別 | 1ヵ月未満 | 60.9 % (14/23) | $p < 0.01$ |
| | 1~3ヵ月未満 | 16.7 % (4/24) | |
| | 3~6ヵ月未満 | 4.8 % (2/42) | |
| | 6~9ヵ月未満 | 1.4 % (1/73) | |
| | 9ヵ月以上 | 0.0 % (0/28) | |
| 総投与量別 (ウラビジル換算) | 2.5g未満 | 42.9 % (15/35) | $p < 0.01$ |
| | 2.5g~5g未満 | 13.8 % (4/29) | |
| | 5g~7.5g未満 | 2.4 % (1/42) | |
| | 7.5g~10g未満 | 0.0 % (0/30) | |
| | 10g以上 | 1.9 % (1/54) | |

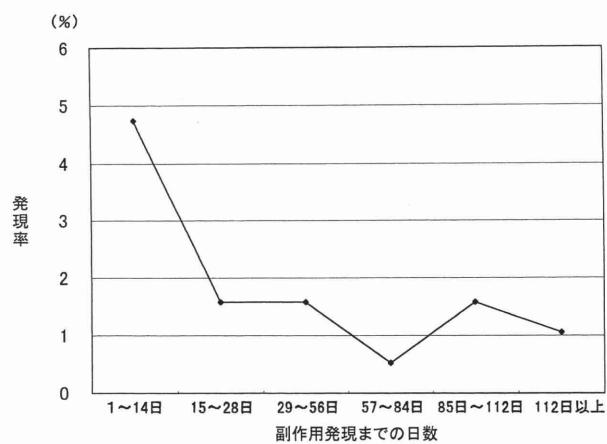


図2 副作用発現状況

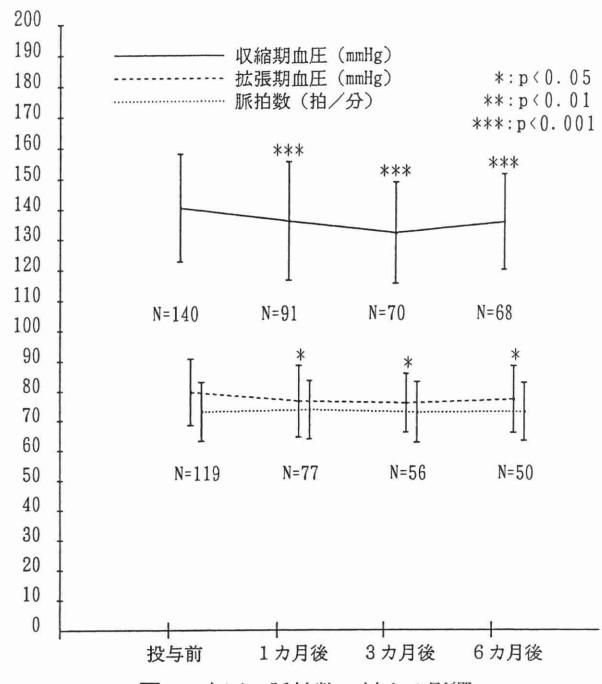


図3 血圧・脈拍数に対する影響

表7 最終全般改善度（主治医判定）

| 著明改善 | 改善 | 軽度改善 | 不变 | 悪化 | 改善率 (改善以上) | 改善率 (やや改善以上) |
|------|----|------|----|----|--------------------|---------------------|
| 21 | 62 | 49 | 32 | 3 | 83/167 (49.7 %) | 132/167 (79.0 %) |

表8 治療効果判定（ガイドライン準拠集計）

| 著効 | 有効 | やや有効 | 不变/悪化 | 有効率 (有効以上) | 有効率 (やや有効以上) |
|----|----|------|-------|--------------------|--------------------|
| 9 | 25 | 49 | 30 | 34/113 (30.1 %) | 83/113 (73.5 %) |

かった。

5. 有効性

有効性解析対象 167 例について主治医が判定した最終全般改善度を集計すると、表 7 に示す通り改善以上の改善率が 49.7 %、軽度改善も含めた改善率は 79.0 % であった。

また、ガイドラインに準拠して治療効果判定の集計を行った 113 例について有効率を集計すると、表 8 に示す通り有効以上の有効率が 30.1 %、やや有効も含めた有効率は 73.5 % であった。

背景因子別に有効性を層別解析したが、有意差の認められる要因はなかった。なお、最終 1 日投与量別の解析において 30 mg 投与例の有効率(49.5 %)に比べ、

60 mg 投与例の有効率(55.2 %)がやや上回る成績であったが、有意差は認めなかった。

有効性に影響する因子として併用薬の種類別に解析を実施したところ、併用薬剤群別最終全般改善度に違いが認められた(表 9)。すなわち、植物成分配合薬とコリン作動薬併用例で改善例が多く、抗コリン・平滑筋弛緩薬併用例では症例数が少ないが、改善例が少なかった。

自覚症状改善度を観察時期ごとに集計すると図 4 ①、図 4 ②に示す通りとなる。図 4 ①は自覚症状観察全例の集計で、図 4 ②は自覚症状を 3 時点とも観察している症例の集計である。投与期間が長くなるにつれて、改善以上の症例、軽度改善以上の症例の比率が高くな

表9 排尿障害の症状に影響する併用薬剤群別最終全般改善度

| 併用薬剤群 | 排尿障害改善薬併用 全例 | 同時併用開始例 | 上乗せ併用例 |
|-------------|-----------------|--------------|--------------|
| 併用薬なし | 32/72 44.4 % | — | — |
| 抗アンドロゲン薬 | 16/34 47.1 % | 12/23 52.2 % | 4/11 36.4 % |
| 植物成分配合薬 | 21/34 61.8 % | 8/15 53.3 % | 13/19 68.4 % |
| 抗コリン・平滑筋弛緩薬 | 2/8 25.0 % | 2/6 33.3 % | 0/2 0 % |
| 頻尿治療薬 | 0/1 0 % | 0/1 0 % | — |
| コリン作動薬 | 3/3 100 % | 3/3 100 % | — |
| 尿失禁治療薬 | 0/1 0 % | 0/1 0 % | — |

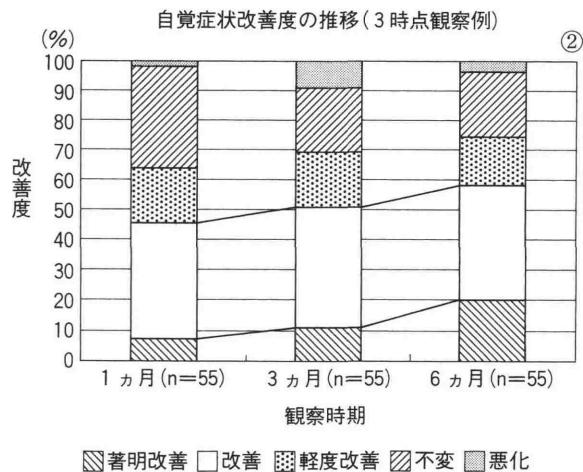
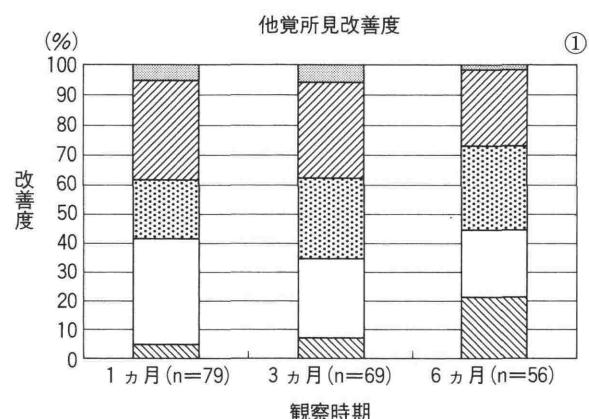
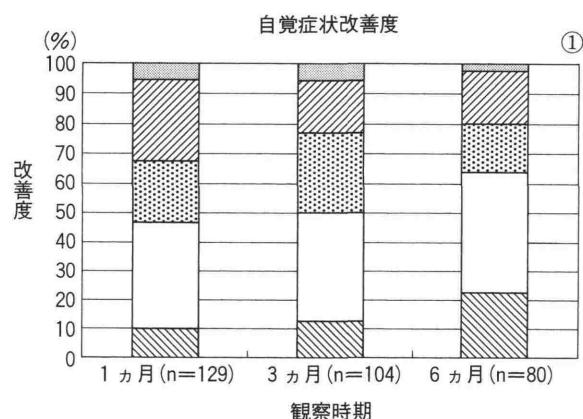


図4

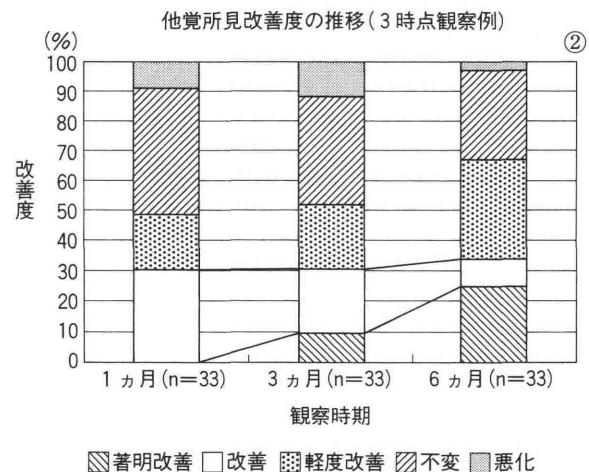


図5

った。

他覚所見改善度を観察時期ごとに集計すると図5①、図5②に示す通りとなる。図5①は他覚所見観察全例の集計で、図5②は他覚所見を3時点とも観察している症例の集計である。投与期間が長くなるにつれて、改善以上の症例の比率の増加はわずかであったが、軽度改善以上の症例の比率が高くなった。

各自覚症状7項目のスコア、I-PSSの合計スコアおよびQOLスコアを投与前、1ヶ月後、3ヶ月後、6ヶ月後の各観察時点ごとに平均し、グラフ化すると図6に示す通りとなる。各項目とも投与期間が長くなるにつれて、スコアが有意に改善することが認められた。I-PSS合計スコアについても同様で、投与前に15.7点±7.1であった合計スコアが、投与1ヶ月後に11.0

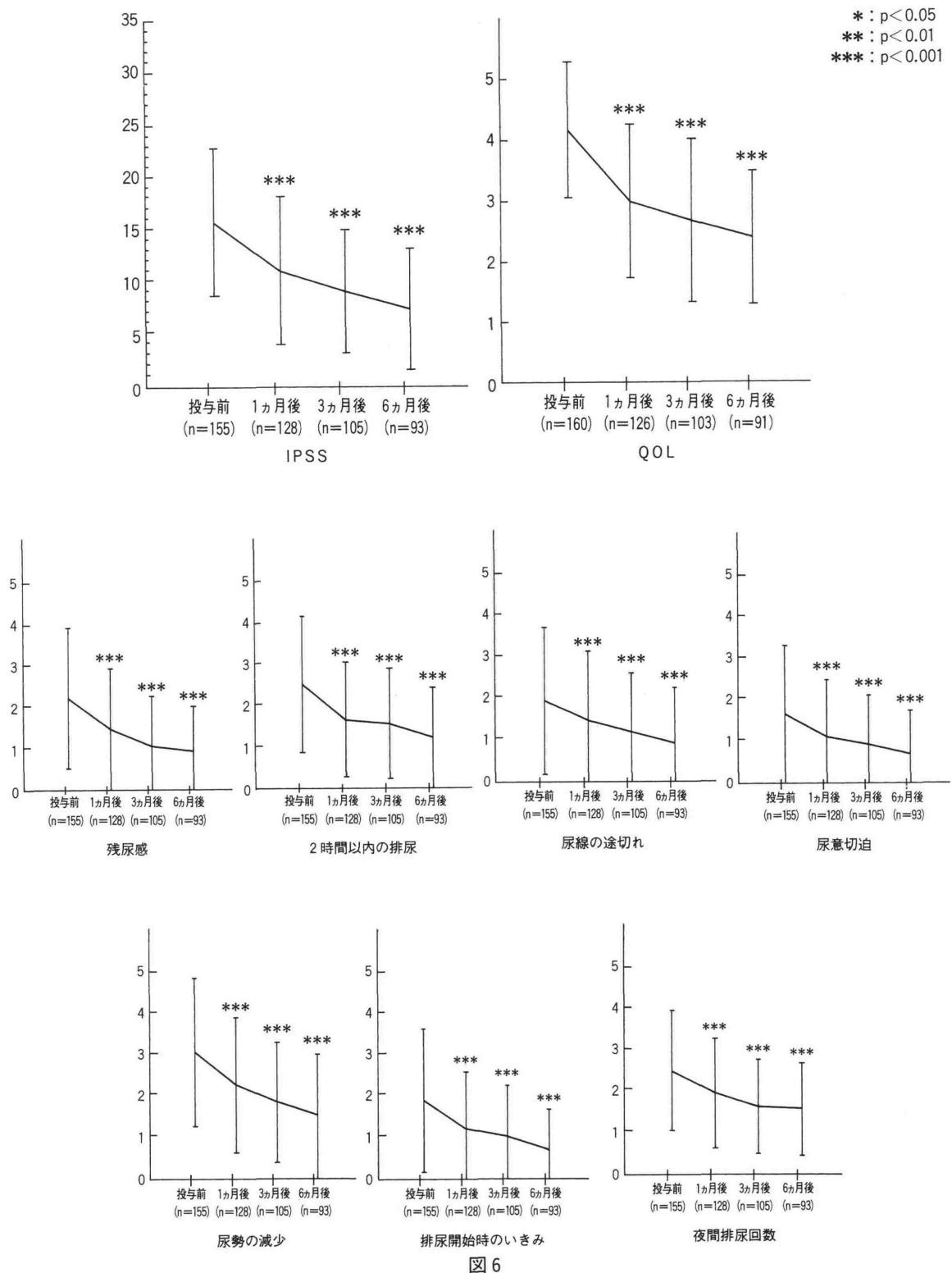


図 6

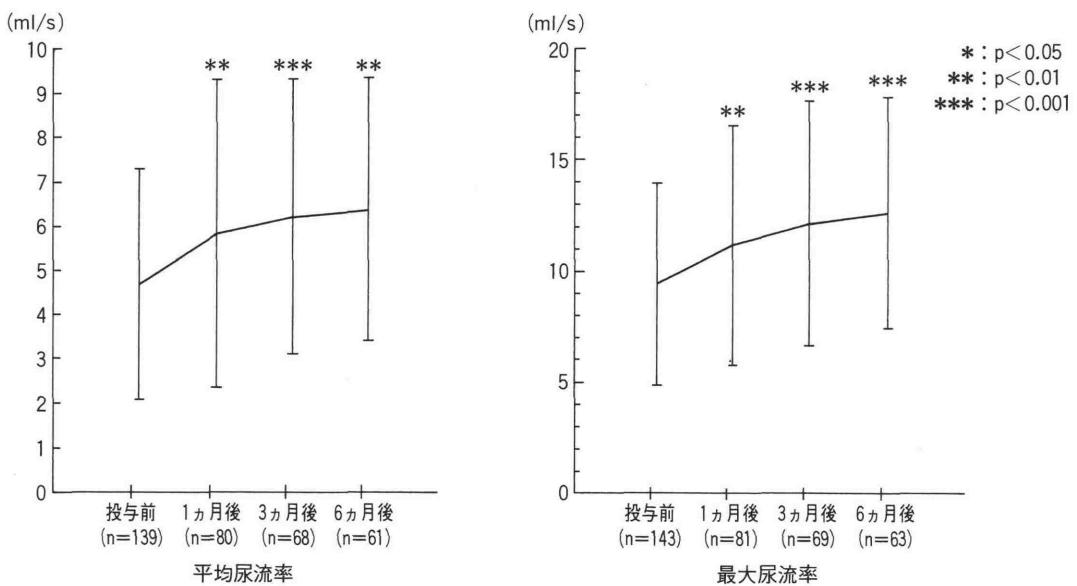


図 7

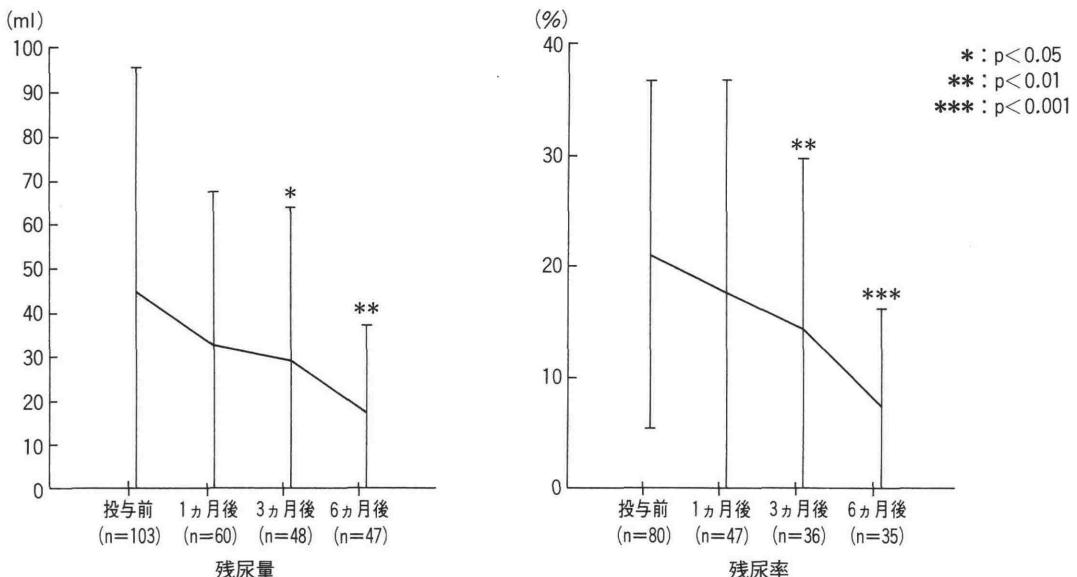


図 8

点 \pm 7.1, 投与3ヵ月後に9.1点 \pm 5.9となり, 投与6ヵ月後には7.4点 \pm 5.7と投与前に比べ8.3点の改善がみられ, 投与前後の比は0.47であった。また, QOLスコアは投与前に4.2点 \pm 1.1であったスコアが, 投与1ヵ月後に3.0点 \pm 1.3, 投与3ヵ月後に2.7点 \pm 1.3となり, 投与6ヵ月後には2.4点 \pm 1.1と投与前に比べ1.8点の改善がみられた。

尿流測定, 残尿測定項目についての解析は図7, 図8に示した。図7は平均尿流率と最大尿流率を, 図8は残尿量と残尿率を示した。

最大尿流率は投与前に9.4 ml/s \pm 4.5であった平均値が, 投与1ヵ月後に11.1 ml/s \pm 5.4, 投与3ヵ月後に12.1 ml/s \pm 5.5となり, 投与6ヵ月後には12.5 ml/s \pm 5.2と投与前に比べ3.1 ml/sの改善がみられた。

残尿率は投与前に20.9 % \pm 15.6であった平均値が, 投与1ヵ月後に17.6 % \pm 18.9, 投与3ヵ月後に14.3 % \pm 15.2となり, 投与6ヵ月後には7.3 % \pm 8.8と投与前に比べ13.6 %の改善がみられた。

III. 考 察

前立腺肥大症は本邦人口の高齢化とともに増加しているが、最近では、その疾患の本態はQOLの支障にあるとする考え方から、前立腺切除等の侵襲的治療を避け、薬物治療や高温度治療といった非侵襲的治療を第一選択とする傾向がある。不十分な治療による高度の下部尿路閉塞が膀胱や上部尿路に不可逆的な障害をもたらす可能性は否定できないものの⁸⁾、宮武らのpressure-flow studyを利用した臨床研究では、1ヵ月間の α_1 遮断薬(塩酸タムスロシン)の内服が下部尿路症状の改善のみならず、排尿時の膀胱内圧を有意に低下させ、排尿筋の過剰な負担を軽減することも明らかになっている⁹⁾。この膀胱減圧効果が長期的な膀胱機能劣化の予防に役立つ程度のものであるかどうかについては未解決であるが、前立腺肥大症が良性の慢性疾患であるという性格上、 α_1 遮断薬が短期的に有効な症例では長期的内服が避けられないことも多いと思われる。そこで、長期内服時の安全性とともに、尿流率、残尿量といった他覚的指標、I-PSSを用いた自覚的指標が、長期的な α_1 遮断薬(ウラピジル)の内服によりどのように変化するかについて検討した。

ウラピジルは徐放性の降圧薬として開発された α_1 遮断薬であるが、前立腺平滑筋に対する作用が強く、前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する有効性が確認されている。本薬は降圧剤としての長期投与時には耐性の出現は認められず、安全性が高いことはすでに確認されている¹⁰⁾。しかし、血管の α_1 受容体が α_{1b} であるのに対し、前立腺平滑筋に存在する受容体は主に α_{1a} であること¹¹⁾、またウラピジルには他の α_1 遮断薬と異なり α_2 遮断作用を有することから¹²⁾、長期の有効性、耐性や安全性についても再検討することが望ましいと思われる。

今回の検討では市販後の使用実態における新たな問題点の抽出を目的としたので、併用薬については制限を加えず患者登録を行った。有効性解析対象は167例であったが、そのうち72例は排尿障害に影響する薬剤の内服はなかった。5段階評価で最終全般改善度が「改善」以上の症例は、全体で83例(改善率49.7%)、併用薬のない症例で32例(改善率44.4%)あった。この成績は、プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験(60mg群の改善率54.3%)や、塩酸プラゾシンを対照薬とした二重盲検比較試験(改善率54.0%)¹³⁾の改善率に比較してやや劣ったが、これは1日平均投与量が42.2mgと少なかったこと、I-PSSを用いるなど

評価の方法が厳しくなったことによると思われる。実際に、排尿障害臨床試験ガイドラインに基づいた評価では、山口らによる短期間投与50例の解析結果(有効率13.2%)¹⁴⁾を越える有効率(30.1%)であり、 α_1 遮断薬の臨床効果としては十分満足すべき成績と考えられる。

今回、興味深い所見として述べておきたいことは、自覚症状、他覚所見ともに6ヵ月の長期連用期間中に悪化することなく、むしろ長期になるほど改善傾向を示したことである。たとえばI-PSSの平均スコアは治療前15.7点が、1ヵ月後11.0点、3ヵ月後9.1点、6ヵ月後には7.4点と推移した。各項目やQOLについても同様の動きであった。また、最大尿流率は治療前9.4ml/sが1ヵ月後11.1ml/s、3ヵ月後12.1ml/s、6ヵ月後には12.5ml/sと推移した。このような現象は1ヵ月、3ヵ月、6ヵ月の3点で自・他覚所見を観察し得た症例に限定しても同様であり、1ヵ月目より3ヵ月目、3ヵ月目より6ヵ月目の改善度が高かった。すなわち、ウラピジルには6ヵ月の長期連用による耐性の獲得ではなく、むしろ排尿状態をより改善する傾向があると思われた。この理由は不明であるが、閉塞性排尿筋機能障害の改善や⁸⁾、 α_2 受容体の機能が関与しているのかもしれない¹²⁾。また、前立腺肥大症の自覚症状である刺激症状および閉塞症状について、山口らはウラピジルの4週間の短期間投与において同等に改善すると報告しているが¹⁴⁾、今回のわれわれの長期投与成績においても、蓄尿時症状と尿排出時症状をともに改善することが確認された。

副作用は21例、27件に認められた。このほとんどは、立ちくらみ、ふらふら感、血圧低下といった α_1 遮断薬に普遍的にみられる副作用で、軽微ないし中等度の症状であった。副作用発現までの日数をみると、1~14日までの投与初期の症例に集中して発生しており、投与が長期になるほど副作用の発生は低下していた。6ヵ月間の長期投与で新たな問題は出現しなかつたことより、長期連用の安全性に問題はないと考えられた。

すでに、安田らは28例の前立腺肥大症患者を対象に、ウラピジル長期連用における耐性と安全性について検討し、耐性の出現はなく、安全性にも問題ないと報告している¹⁵⁾。われわれの行った211例の検討でも新たな問題点の出現はなく、この結論を支持する結果であった。

また、血圧に対する影響について検討したところ、収縮期血圧は投与前140.3mmHg±17.8から投与後135.4mmHg±15.8と4.9mmHg、拡張期血圧は投与前79.5mmHg±11.2から投与後76.8mmHg±11.2と

2.7 mmHg、推計学上有意に下降したが、降圧度判定基準における「不变」であり、臨床上問題となるものではなかった。

まとめ

ウラピジルの「前立腺肥大症に伴う排尿障害」に対する長期使用例における有効性と安全性に関する確認および検証、ならびに市販後の使用実態下における新たな問題点の検出を目的として、前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する患者 211 例に対し、ウラピジル(エブランチル[®])30 mg から 90 mg/日(平均 42.2 mg/日)を投与し、長期投与における有効性と安全性について調査した。

- 1) 調査期間は 6 カ月とし、治療前、治療開始 1 カ月、3 カ月、6 カ月における自覚症状(I-PSS, QOL), 他覚所見(尿流率、残尿量), 血圧, 副作用について調査した。
- 2) 安全性解析対象は 190 例、有効性解析対象は 167 例であった。
- 3) 主治医評価による最終全般改善度が「改善」以上の症例は 83 例(改善率 49.7 %)であった。
- 4) 排尿障害臨床試験ガイドラインに基づいた評価では、有効率は 30.1 % であった。
- 5) 治療前、1 カ月、3 カ月、6 カ月の I-PSS は、それぞれ 15.7 点、11.0 点、9.1 点、7.4 点と推移し、投与期間の経過とともに改善した。
- 6) 治療前、1 カ月、3 カ月、6 カ月の最大尿流率は、それぞれ 9.4 ml/s, 11.1 ml/s, 12.1 ml/s, 12.5 ml/s と推移し、投与期間の経過とともに改善した。
- 7) 副作用は 21 例、27 件に認められた。このほとんどは、立ちくらみ、ふらふら感、血圧低下といった循環器系症状で、軽微ないし中等度の症状であった。副作用の発現は投与開始後 1~14 日までの投与初期の症例に集中して発生しており、投与が長期になるほど副作用の発生は低下していた。
- 8) 血圧は有意に低下したが、臨床的に問題となつた症例は 3 例のみであった。脈拍に有意な変化はみられなかつたが、1 例で動悸を訴えた。

以上、自覚症状、他覚所見とも、本調査期間内では長期使用に伴う効果の減弱は認められなかつたこと、副作用の発現状況において、長期使用に伴う新たな問題点は見いだされなかつたことより、ウラピジルは前立腺肥大症に伴う排尿障害に対して長期的に使用しうる、有用性、安全性の高い薬剤であると考えられた。

本論文の要旨は 1999 年の第 49 回日本泌尿器科学会中部総会において発表した。

文 献

- 1) Furuya, S., Kumamoto, Y., Yokoyama, E., et al.: Alpha adrenergic activity and urethral pressure in prostatic zone in benign prostatic hypertrophy. J. Urol., **128**, 836-839, 1982.
- 2) 朴 英哲: 前立腺肥大症における交感神経系の関与について。—神経性調節と体液性調節—。日泌尿会誌, **79**, 203-213, 1988.
- 3) 河邊香月, 上野 精, 滝本至得, 他: 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—。泌外, **4**, 231-242, 1991.
- 4) 熊本悦明, 塚本泰司, 八竹 直, 他: 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する塩酸テラゾシンの臨床評価—プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験—。泌外, **5**, 823-840, 1992.
- 5) 河邊香月, 土田正義, 島崎 淳, 他: 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対するウラピジルの治療効果—二重盲検比較試験による検討—, 泌外, **5**, 735-745, 1992.
- 6) Proceedings of 4th International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia. Paris, 1997.
- 7) 排尿障害臨床試験ガイドライン作成委員会編: 排尿障害臨床試験ガイドライン. pp. 1-17, 医学図書, 東京, 1997.
- 8) Ohnishi, N., Horan, P., Levin, S. S., et al.: Intermittent catheterization limits rabbit bladder dysfunction in response to partial outlet obstruction. J. Urol., **163**, 292-295, 2000.
- 9) 宮武竜一郎, 朴 英哲, 小池浩之, 他: 前立腺肥大症に対する α_1 遮断薬の効果に関する pressure-flow study を用いた検討。日泌尿会誌, **87**, 1048-1055, 1996.
- 10) 金子好宏, 塩之入洋, 安田寿一, 他: 本態性高血圧症に対する α -遮断薬 BKU(Urapidil)の長期投与試験。臨床と研究, **64**, 210-226, 1987.
- 11) Hatano, A., Takahashi, H., Tamaki, M., et al.: Pharmacological evidence of distinct α_1 -adrenoceptor subtypes mediating the contraction of human prostatic urethra and peripheral artery. Br. J. Urol., **113**, 723-728, 1994.
- 12) 森田 隆: 新しい薬物療法 2) α_1 ブロッカー。医薬ジャーナル, **31**, 1339-1343, 1995.
- 13) 河邊香月, 土田正義, 島崎 淳, 他: 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対するウラピジル(BKU)の臨床効果—塩酸プラゾシンを対照とした二重盲検比較試験によ

- る検討—。泌外, 6, 267-279, 1993.
- 14) 山口秋人, 赤坂聰一郎, 岩本秀安, 他: α_1 遮断薬ウラピジル(エプランチル)の前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する排尿障害臨床試験ガイドラインに基づいた評価。西日泌尿, 61, 569-575, 1999.
- 15) 安田耕作, 山西友典, 東條雅季, 他: 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対するウラピジルの長期投与効果。泌外, 6, 259-266, 1993.

Abstract

Long-term administration of Urapidil in the treatment of benign prostatic hyperplasia

Eitetsu Boku^{*1}, Takashi Kurita^{*1}, Mikio Namiki^{*2}, Kenjiro Kohri^{*3}, Tadao Tomoyoshi^{*4}, Osamu Yoshida^{*5}, Hiroki Watanabe^{*6}, Akihiko Okuyama^{*7}, Taketoshi Kishimoto^{*8}, Sadao Kamidono^{*9}, Fumihiko Ikoma^{*10}, Eigoro Okajima^{*11}, Ikuo Miyagawa^{*12}, Susumu Kagawa^{*13}, Ikumasa Takenaka^{*14}, Masafumi Takeuchi^{*15} and Taro Shuuin^{*16}

Department of Urology, Kinki University School of Medicine^{*1}; Department of Urology, Kanazawa University Faculty of Medicine^{*2}; Department of Urology, Nagoya City University Medical School^{*3}; Department of Urology, Shiga University of Medical Science^{*4}; Department of Urology, Kyoto University Faculty of Medicine^{*5}; Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine^{*6}; Department of Urology, Osaka University Faculty of Medicine^{*7}; Department of Urology, Osaka City University Medical School^{*8}; Department of Urology, Kobe University School of Medicine^{*9}; Department of Urology, Hyogo College of Medicine^{*10}; Department of Urology, Nara Medical University^{*11}; Department of Urology, Faculty of Medicine, Tottori University^{*12}; Department of Urology, School of Medicine, The University of Tokushima^{*13}; Department of Urology, Kagawa Medical University^{*14}; Department of Urology, Ehime University School of Medicine^{*15}; Department of Urology, Kochi Medical School^{*16}

Efficacy and safety of Urapidil were investigated in 211 patients with benign prostatic hyperplasia complaining voiding disorders. The improvement rate assessed by the investigator was 49.7 %, while the effective rate assessed according to the guideline for clinical trials on voiding dysfunction was 30.1 %. Both I-PSS and maximum flow rate improved up to 6 months of treatment, a decrease in effects by long-term administration being not detected. Adverse drug reactions were observed in 21 cases, most of which were cardiovascular symptoms of mild or moderate severity and occurred in an early phase of treatment. The frequency of adverse drug reactions declined as the treatment progressed. Unexpected problems associated with the long-term use of the drug were not identified.

key words :benign prostatic hyperplasia, urapidil, long-term effects

Jpn J Urol Surg 13(12) : 1519~1531, 2000