

日本人における BPH/OAB の治療戦略

— ASSIST 試験からの知見 —

原三信病院 泌尿器科
武井 実根雄

OAB の病因

- Neurogenic
- Non-neurogenic

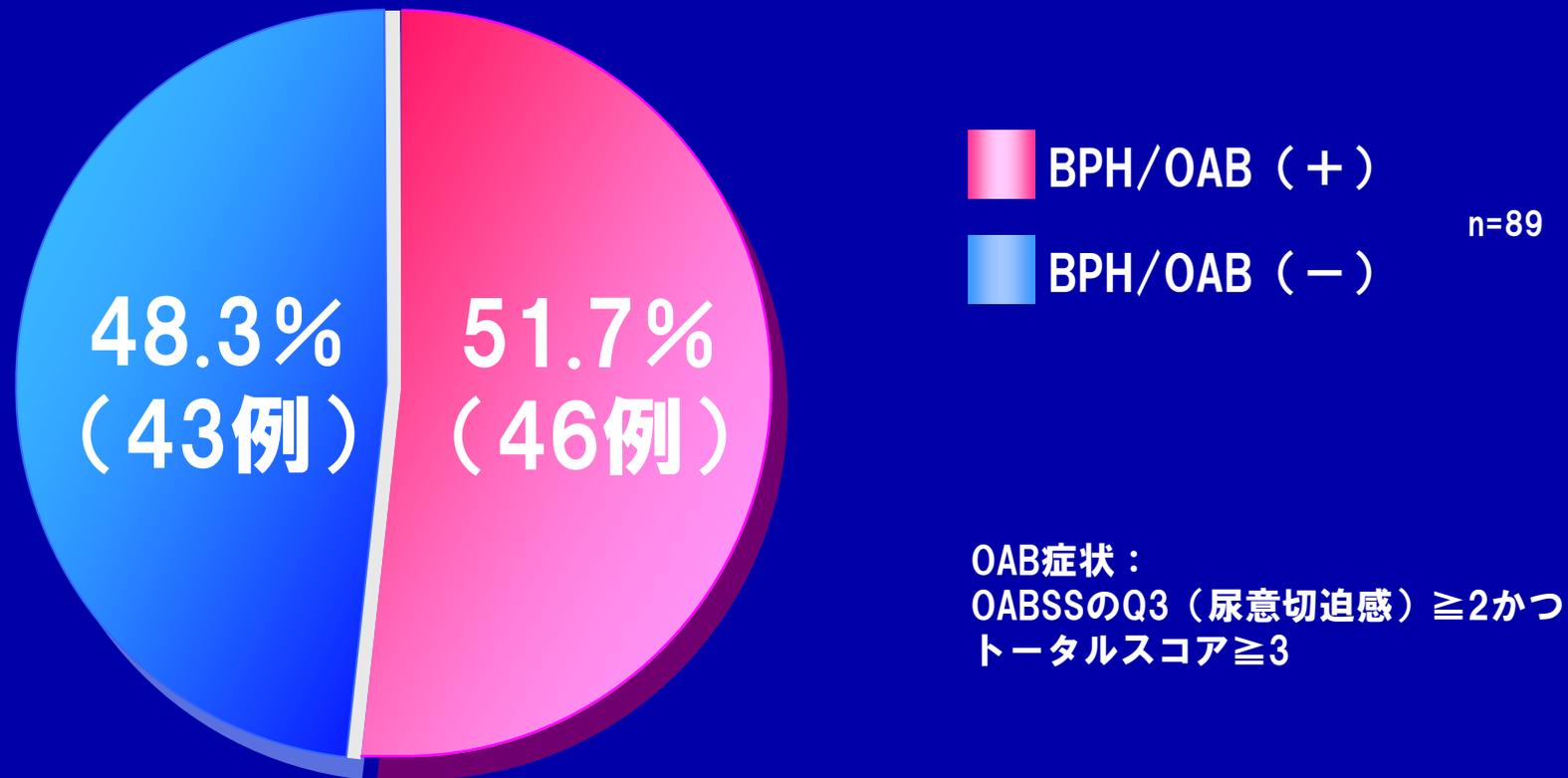
Bladder outlet obstruction ← BPH
Aging ←

Pelvic floor dysfunction

Idiopathic

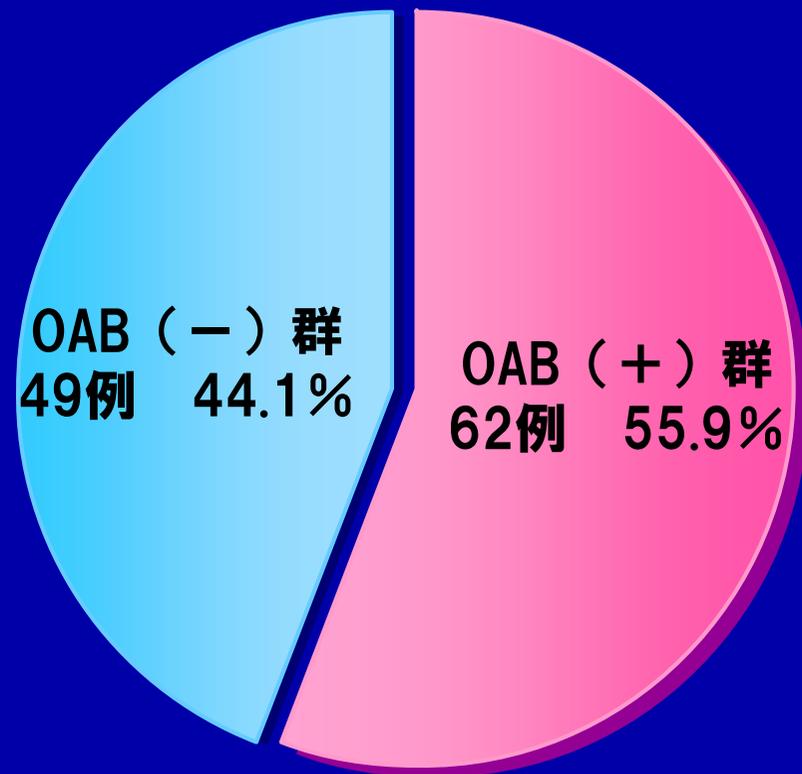
BPH 患者における OAB 有症状率

OAB (+) 群 : OABSS合計スコア ≥ 3 点かつ尿意切迫感スコア (Q3) ≥ 2 点

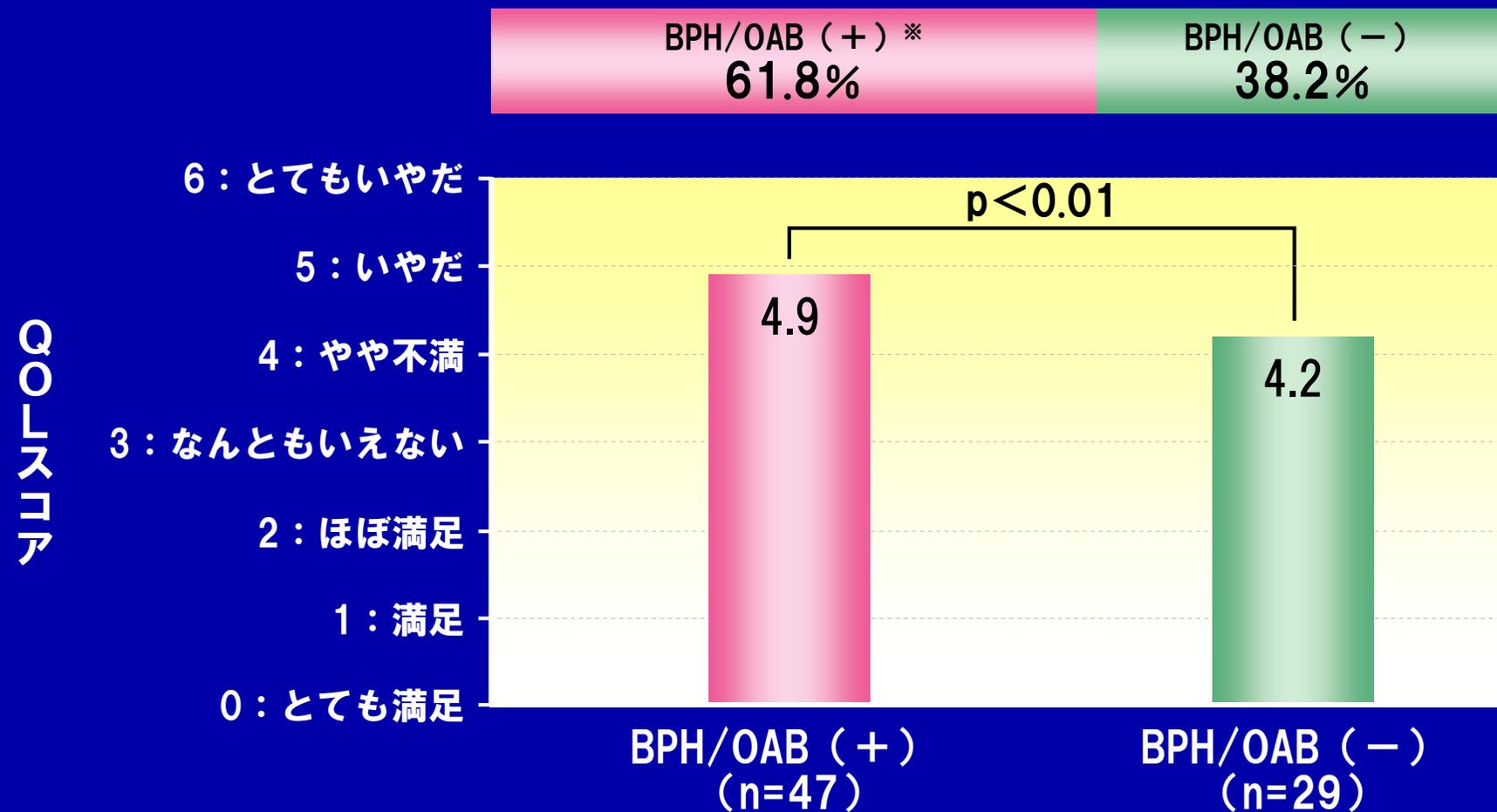


BPH 患者における OAB 有病率

OAB (+) 群 : OABSS合計スコア ≥ 3 点かつ尿意切迫感スコア (Q3) ≥ 2 点



BPH 患者における OAB 合併率と QOL スコア



OAB with BPH

BPH 症例の 50-75% に
OAB が認められる

OAB with BPH

- 70 歳
- 3 - 4 年前から排尿状態が悪化
- 最近になり尿失禁が出現し、泌尿器科を受診

Symptoms

- 昼間頻尿： 1-2 時間毎
- 夜間頻尿： 3-4 回（睡眠のさまたげ）
- 終末時尿滴下、残尿感も自覚

検査結果 (1)

- DRE

硬結触知 (一)

肛門部緊張は正常で収縮良好、 BCR 正常

- TRUS

前立腺推定体積 53 ml

悪性を示唆する所見なし

- IPSS/QoL = 23 (2, 3, 3, 2, 5, 4, 4) / 4

- Uroflow and PVR = 13.5 mL/s / 177 mL / 82 mL
(MFR / Void volume / Residual)

検査結果 (2)

- **Laboratory Results:**

s-PSA= 3.4 ng/ml

腎機能障害なし (BUN/s-Creatinine: 16/0.8)

- **Cystoscopy:**

前立腺部尿道の閉塞と延長

- **FVC:**

夜間排尿回数 : 3-4 times

膀胱容量 140 ml

診断と治療

LUTS/BPH combined with OAB

• どのような治療を考えるか？

- Single therapy with an α_1 blocker ?
- Combination therapy with an α_1 blocker and antimuscarinic?
- Other ?

OAB/BPH の治療

- α_1 遮断薬は BPH に合併する OAB の治療の第一選択薬
(過活動膀胱診療ガイドライン, 2005)
- 抗コリン薬単独でも尿閉や残尿増加を起こすことなく、BPHに合併する OAB の治療に有効である
(Abrams, 2006; Roehrborn, 2006)
- 尿閉につながる Potential Risk Factor (下部尿路閉塞、排尿筋収縮障害など) を考慮すると、抗コリン薬と α_1 ブロッカーの併用療法が有用である
(Kaplan, JAMA 296:2319, 2006)
- 薬物療法に行動療法を併用することで治療効果の向上を認める。
(Chancellor, 2008; Mattiasson, 2009)

OAB/BPH の治療

- **$\alpha 1$ 遮断薬は BPH に合併する OAB の治療の第一選択薬**
(過活動膀胱診療ガイドライン, 2005)
- **抗コリン薬単独でも尿閉や残尿増加を起こすことなく、BPHに合併する OAB の治療に有効である**
(Abrams, 2006; Roehrborn, 2006)
- **尿閉につながる Potential Risk Factor (下部尿路閉塞、排尿筋収縮障害など) を考慮すると、抗コリン薬と α_1 ブロッカーの併用療法が有用である**
(Kaplan, JAMA 296:2319, 2006)
- **薬物療法に行動療法を併用することで治療効果の向上を認める。**
(Chancellor, 2008; Mattiasson, 2009)

**OAB/BPH に対する
 α_1 ブロッカーの効果**

BPH 治療における α_1 ブロッカーの作用部位

- 脳
- 脊髄
- 膀胱 →
- 前立腺
(尿道平滑筋)

- (1) 自律神経節における神経伝達の抑制
- (2) 膀胱平滑筋への作用
- (3) 虚血による膀胱機能障害の抑制

→ 下部尿路閉塞の緩和

下部尿路閉塞に伴う過活動膀胱の発生メカニズム

膀胱伸展・高圧・虚血

× α_1 blockers

尿道伸展

α_1 blockers ×

膀胱壁の
部分徐神経

膀胱平滑筋の
変化

上皮細胞より
ATP・NO・PG放出

仙髄・膀胱壁
NGFの増加

尿道求心路の
活動亢進

AChに対する
収縮反応増加

平滑筋間隙低下
平滑筋易刺激性

C線維求心路の
活動亢進

求心路・遠心路
の神経肥大

C線維を介した
排尿反射経路の再構築

過活動膀胱 (OAB)

ATP:アデノシン三リン酸
PG:プロスタグランジン

NO:一酸化窒素
NGF:神経成長因子

ACh:アセチルコリン

治療

- α_1 blocker (tamsulosin 0.2mg/day) により
尿勢の回復

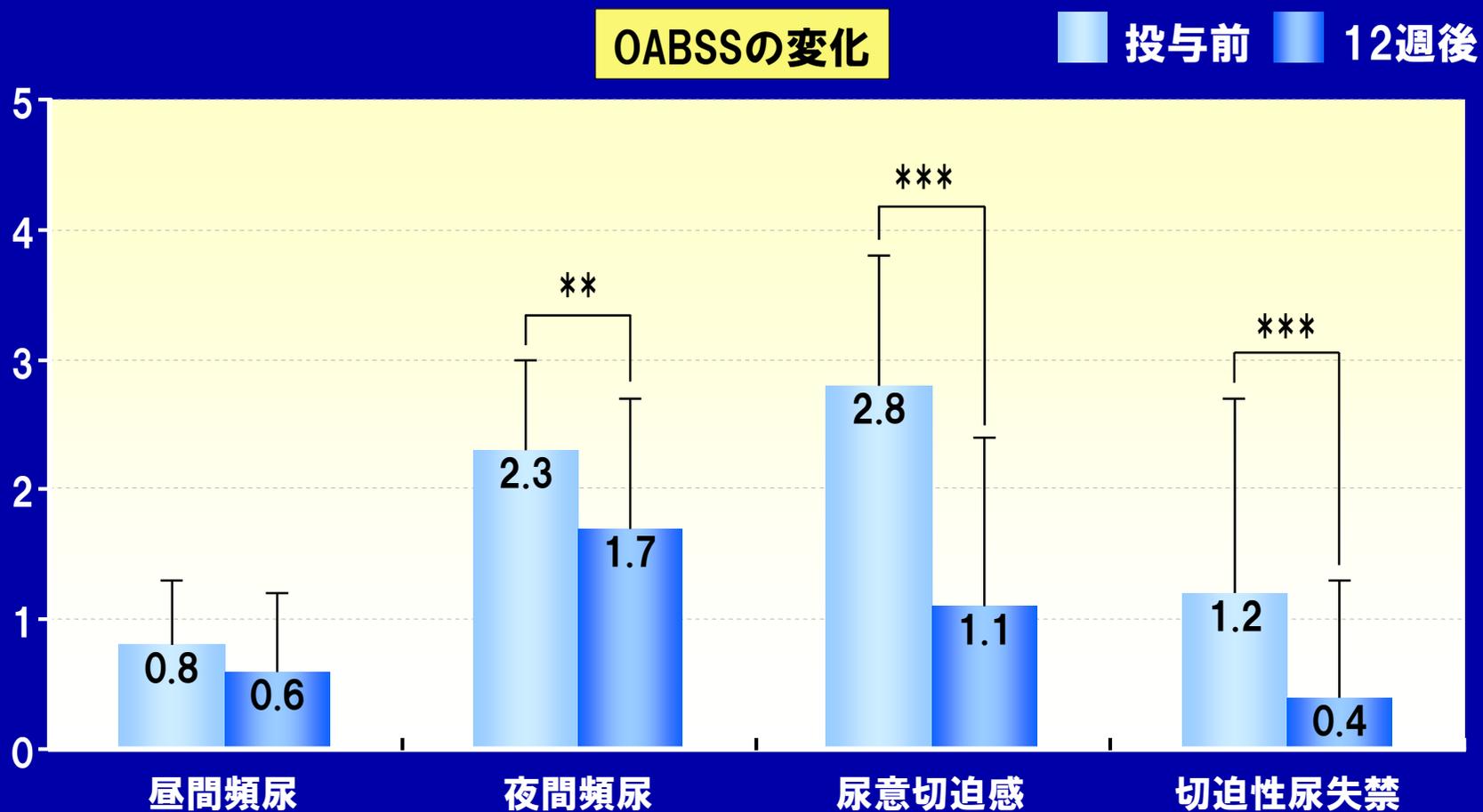


昼間ならびに夜間頻尿が残存

OAB with BPH

- ・ α_1 blockers は OAB/BPH を改善
- ・ α_1 blocker monotherapy では、30% 程度の症例で OAB の改善が不十分

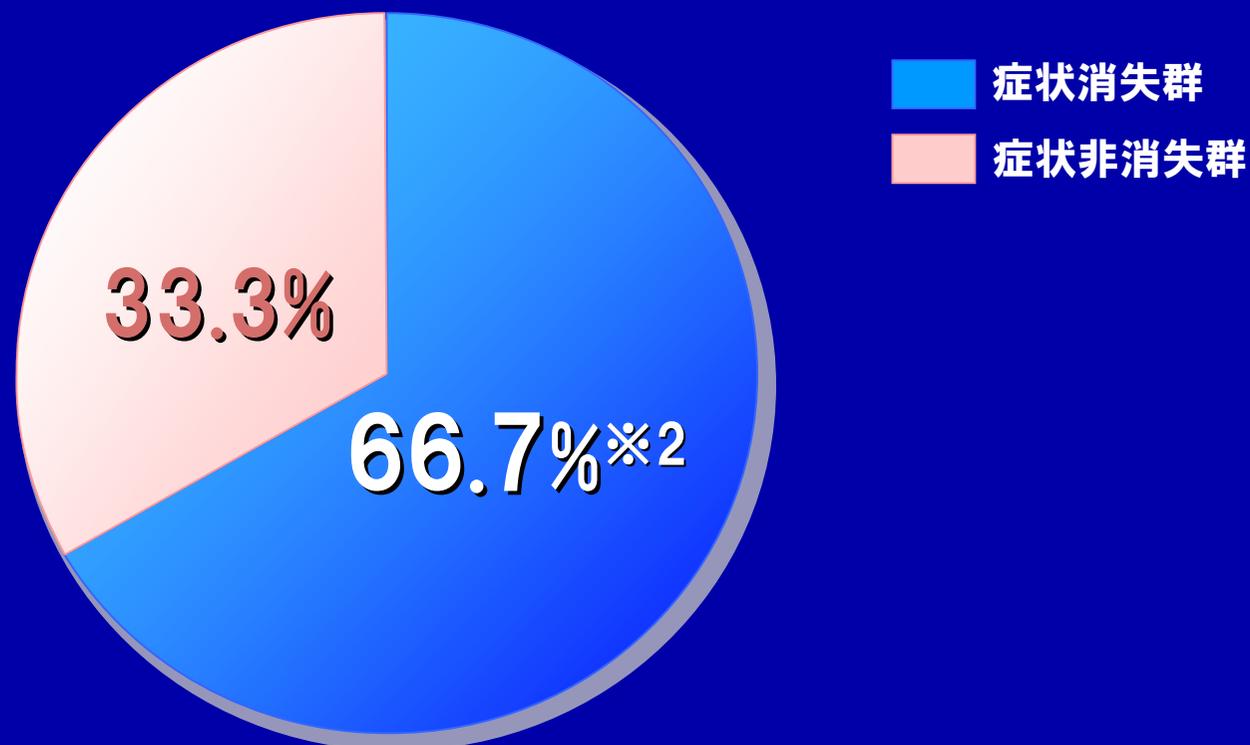
タムスロシンによるOAB症状の改善効果



n=33 mean±SD ** : p=0.001、*** : p<0.0001 (Wilcoxon signed-ranks test)

タムスロシン 投与後の症状消失率

OAB※1 (n=33)



※1 : OABの判定基準 OABSSトータルスコア \geq 3点、かつ尿意切迫感スコア \geq 2点

※2 : OABSSトータルスコア $<$ 3点または尿意切迫感スコア $<$ 2点

OAB/BPH の治療

- $\alpha 1$ 遮断薬は BPH に合併する OAB の治療の第一選択薬
(過活動膀胱診療ガイドライン, 2005)
- 抗コリン薬単独でも尿閉や残尿増加を起こすことなく、BPHに合併する OAB の治療に有効である
(Abrams, 2006; Roehrborn, 2006)
- 尿閉につながる Potential Risk Factor (下部尿路閉塞、排尿筋収縮障害など) を考慮すると、抗コリン薬と $\alpha 1$ ブロッカーの併用療法が有用である
(Kaplan, JAMA 296:2319, 2006)
- 薬物療法に行動療法を併用することで治療効果の向上を認める。
(Chancellor, 2008; Mattiasson, 2009)

OAB/BPH の治療

- $\alpha 1$ 遮断薬は BPH に合併する OAB の治療の第一選択薬
(過活動膀胱診療ガイドライン, 2005)
- 抗コリン薬単独でも尿閉や残尿増加を起こすことなく、BPHに合併する OAB の治療に有効である
(Abrams, 2006; Roehrborn, 2006)
- 尿閉につながる Potential Risk Factor (下部尿路閉塞、排尿筋収縮障害など) を考慮すると、抗コリン薬と $\alpha 1$ ブロッカーの併用療法が有用である
(Kaplan, JAMA 296:2319, 2006)
- 薬物療法に行動療法を併用することで治療効果の向上を認める。
(Chancellor, 2008; Mattiasson, 2009)

Next managements

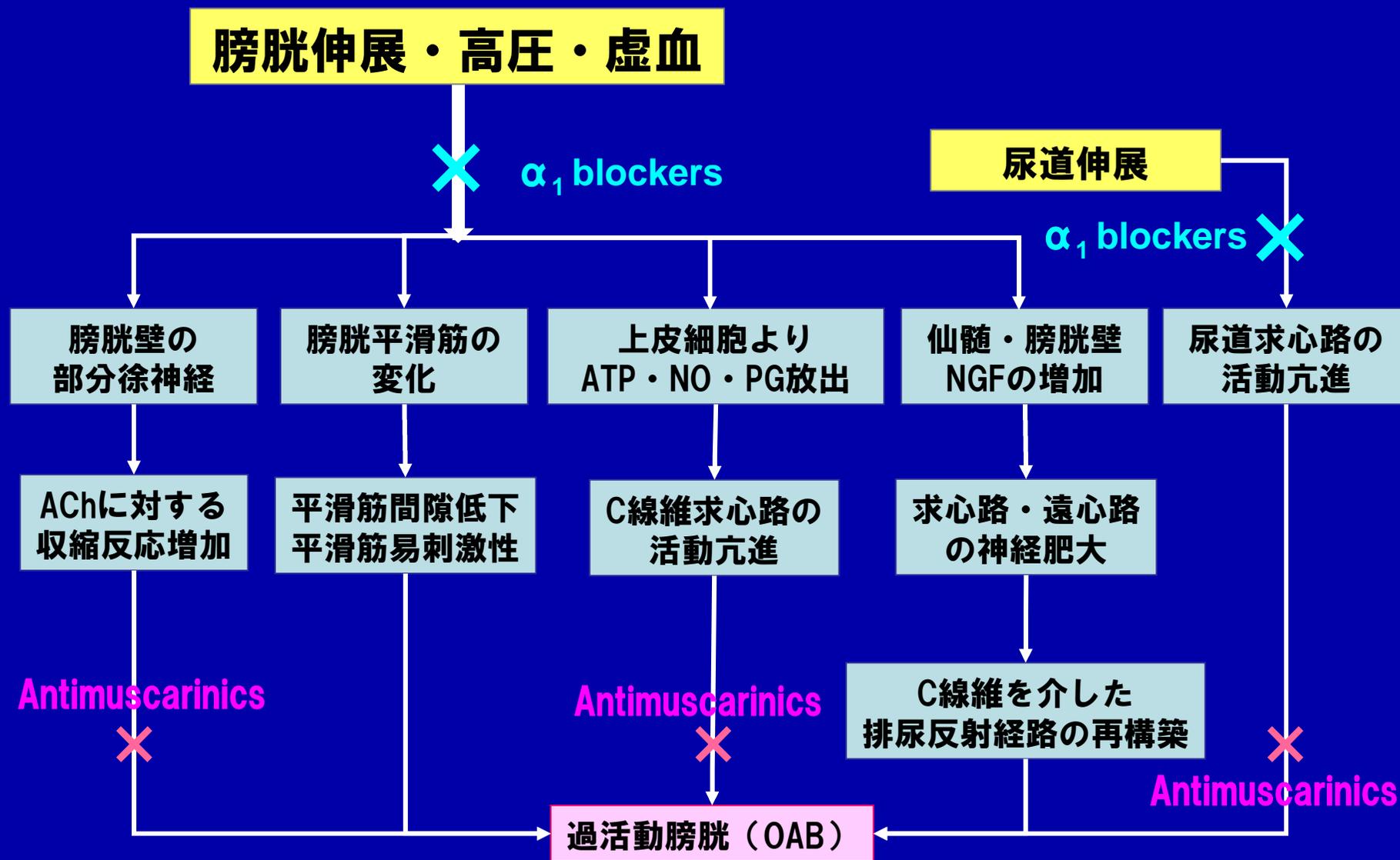
本症例に対する次の治療法は？



- 抗コリン薬を追加 (Solifenacin 7.5mg/day)

OAB/BPH に対する 抗コリン薬の効果

下部尿路閉塞に伴う過活動膀胱の発生メカニズム



ATP:アデノシン三リン酸
PG:プロスタグランジン

NO:一酸化窒素
NGF:神経成長因子

ACh:アセチルコリン

OAB/BPH に対する α_1 ブロッカー + 抗コリン薬 の効果

臨床研究

OAB/BPH に対する α 1ブロッカーと抗コリン薬の併用療法

- **TIMES trial** *Kaplan SA: JAMA 2006; 296: 2319–2328*
 - Tolterodine 4mg
 - Tamsulosin 0.4mg
 - Tolterodine 4mg + Tamsulosin 0.4mg
- **ADAM trial** *Chapple CR: 23rd Annual EAU Congress, 2008*
 - α ₁ blocker + Placebo
 - α ₁ blocker + Tolterodine 4mg
- **VICTOR trial** *Kaplan SA, J Urol 2009; 182: 2825*
 - Tamsulosin 0.4mg + Placebo
 - Tamsulosin 0.4mg + Solifenacin 5mg
- **Propiverine/Doxazosin trial**
 - Lee KS: J Urol 2005; 174: 1334–1338*
 - Doxazosin 4mg
 - Doxazosin 4mg + Propiverine 20mg

TIMES trial

無作為化二重盲検比較試験

プライマリエンドポイント：治療ベネフィットがあると報告した患者の割合

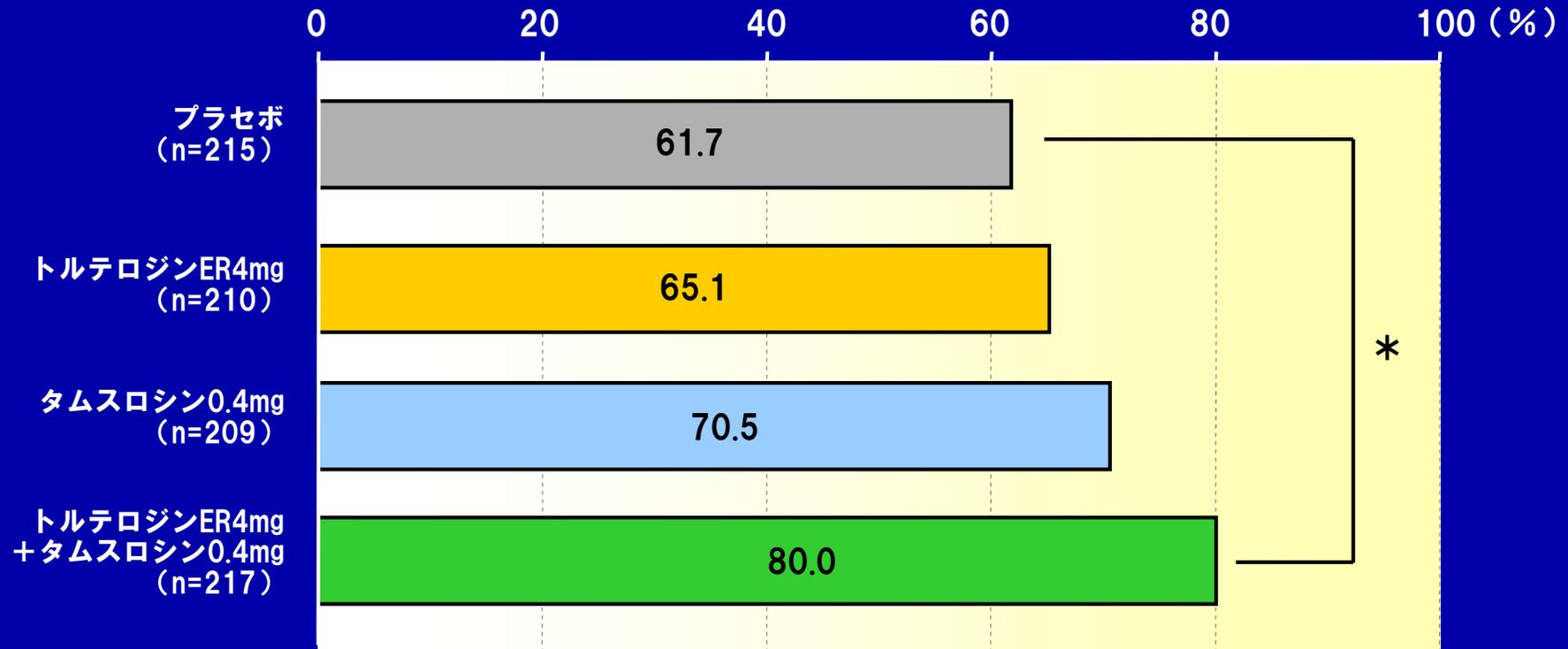


Kaplan SA, et al.: JAMA 296 (19): 2319-2328, 2006.

患者自身の評価による治療ベネフィット (PPTB)

主要評価項目

治療ベネフィットがあると報告した患者の割合

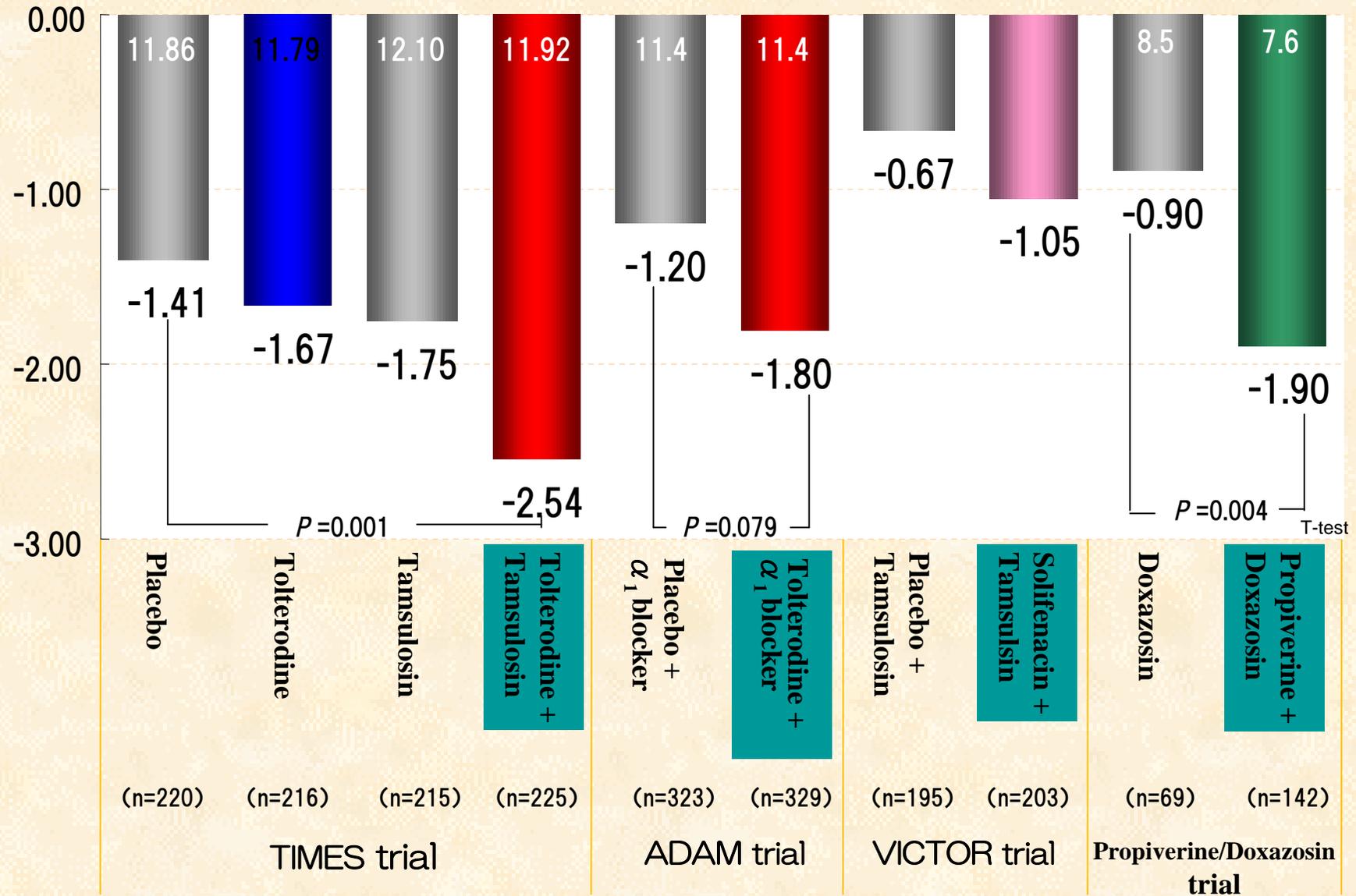


*p<0.001 (2-sided Fisher exact test)

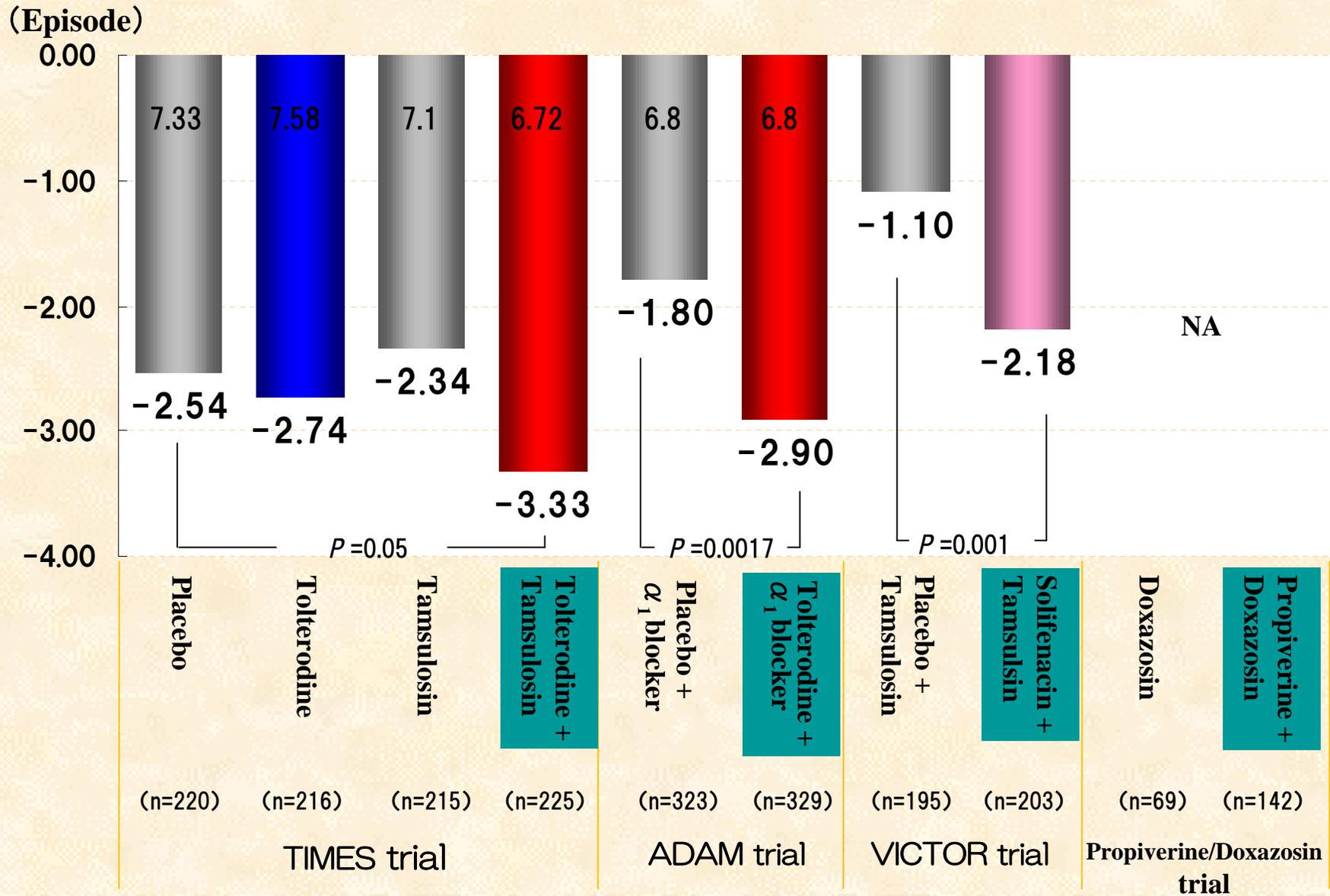
Protocol-Specified ITT解析

排尿回数の減少 (/day)

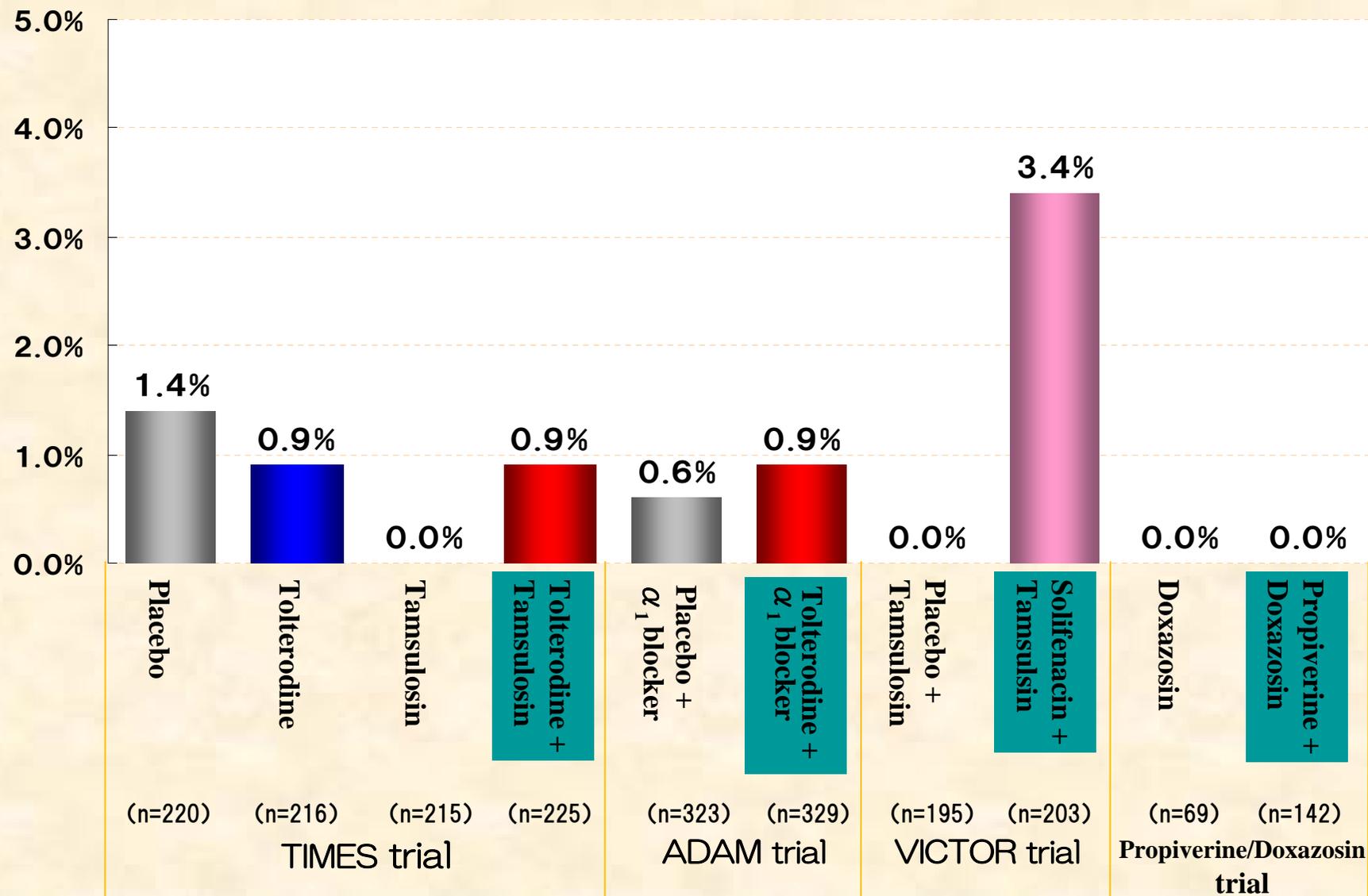
(Episode)



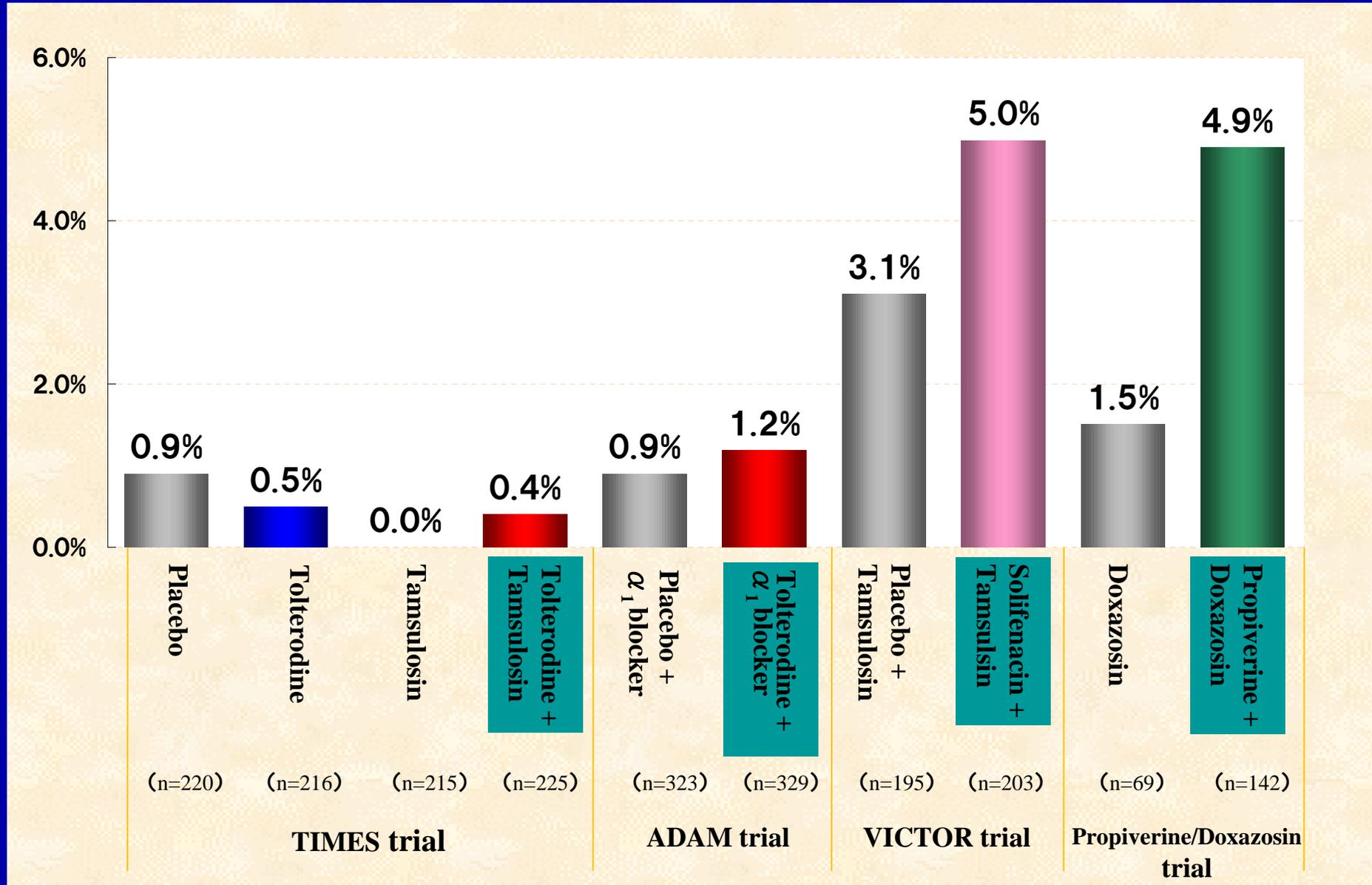
尿意切迫感スコアの減少 (/day)



急性尿閉の発症率



有害事象に由来する内服中止率



各種併用試験の結果

- α_1 遮断薬と抗コリン薬の併用は概ね有効で安全性が高い
- α_1 遮断薬の単独治療に対する併用療法の優位性を示した

ASSIST

Add-on therapy of Solifenacin Succinate In men for BPH with OAB Symptoms treated by Tamsulosin hydrochloride

STUDY



ASSIST 試験（ハルナール＋ベシケア）の意義

- OAB の Key Symptom である尿意切迫感をプライマリエンドポイントに設定した試験はない
- 各種試験は外国人データを対象としており、 α_1 ブロッカーが、日本の承認用量・薬剤と異なる
- 日本では、尿閉のリスクを考慮して、抗コリン薬の半量を投与している

ASSIST試験の位置付け(価値)

α_1 ブロッカーを投与してもOABが残存するBPH患者を対象に、尿意切迫感の改善をPrimary Endpointと設定し、プラセボを対照として世界で初めて成功した試験

試験名	薬剤	試験デザイン		プライマリー エンドポイント
ASSIST	ソリフェナシン	2 nd line	プラセボ対照 無作為割付DBT	尿意切迫感
VICTOR	ソリフェナシン	2 nd line	プラセボ対照 無作為割付DBT	排尿回数
ADAM	トルテロジン	2 nd line	プラセボ対照 無作為割付DBT	PPBC

(参考)

TAABO	プロピペリン	2 nd line	無作為割付 オープン試験	排尿回数
TIMES	トルテロジン	1 st line	プラセボ対照 無作為割付DBT	PPTB

PPBC : Patient Perception Bladder Control

PPTB : Patient Perception Treatment Benefit

試験の目的

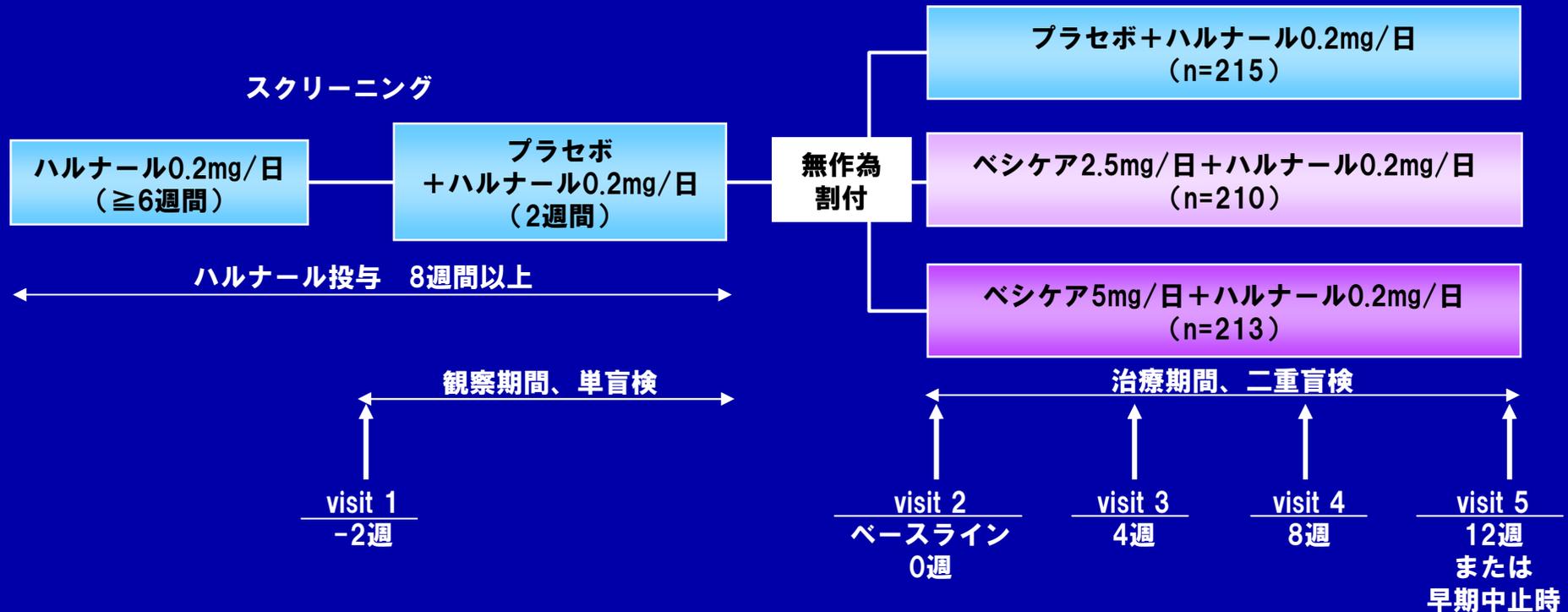
- α_1 ブロッカー（ハルナール）と抗コリン薬（ベシケア）の Add-on 療法による有効性と安全性の検証

対象

- ハルナール 0.2mg/日を 8 週間以上投与しても過活動膀胱（OAB）が残存する前立腺肥大症（BPH）患者 638 例
 - ベースライン: 平均尿意切迫感回数/24時間 \geq 2回、
平均排尿回数/24時間 \geq 8回
 - 最大尿流率（ Q_{max} ） \geq 5mL/秒、残尿量 $<$ 50mL
- 除外基準
 - 多尿（排尿量 \geq 3,000mL/日）
 - 尿道狭窄、膀胱頸部狭窄
 - 前立腺癌等、癌の合併
 - 排尿に影響を及ぼす疾患の合併
 - 4週以内に他の抗コリン薬、BPH治療薬等による治療歴
 - 尿路機能に影響を及ぼす外科的治療歴
 - 抗コリン薬や α_1 ブロッカーの投与が適切でないと医師が判断した場合

試験デザイン

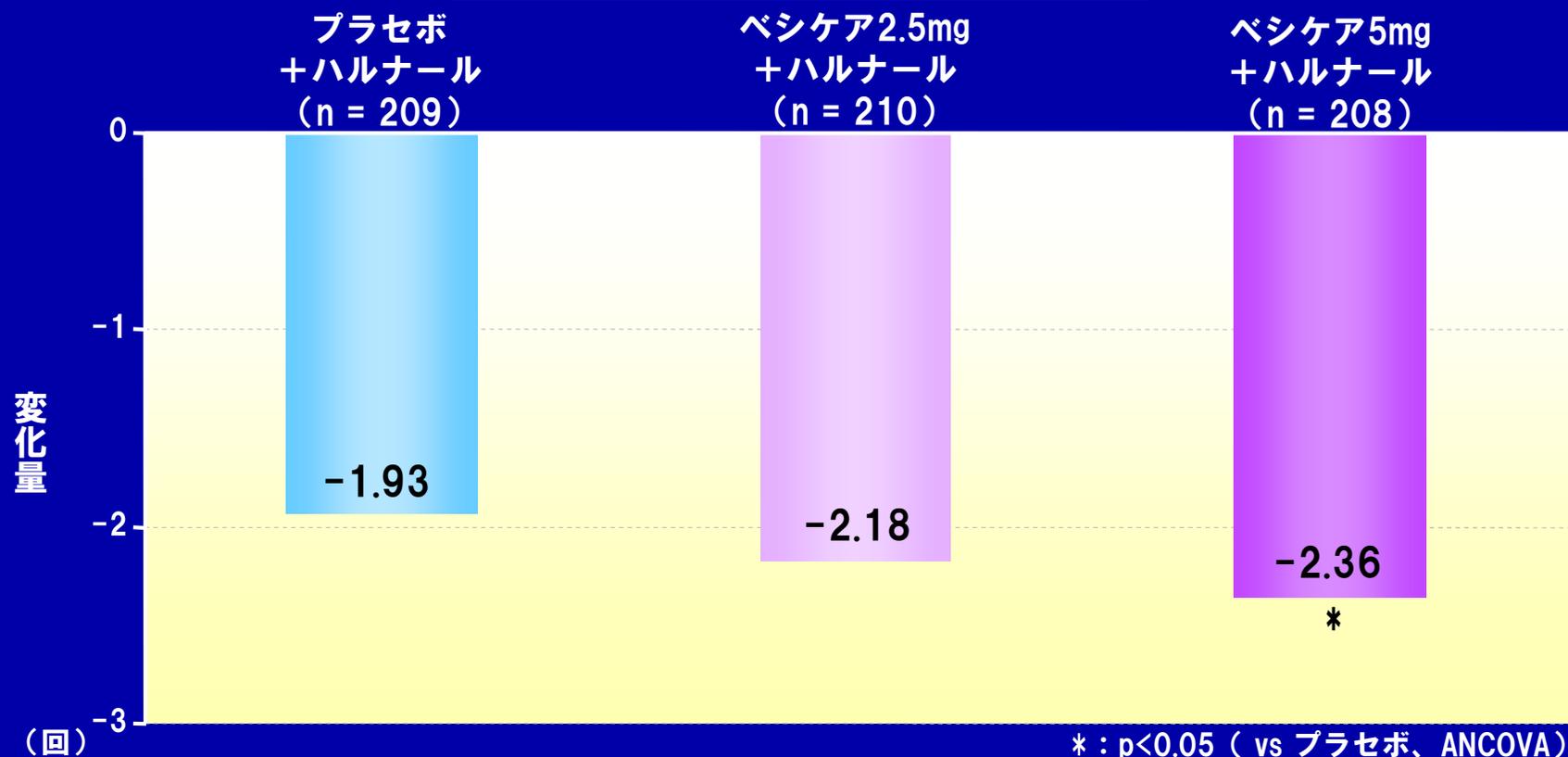
プラセボ対照二重盲検群間比較試験



尿意切迫感回数の変化量

ベシケア5mg併用により尿意切迫感回数は有意に改善した

尿意切迫感回数（主要評価項目）



対象・試験方法

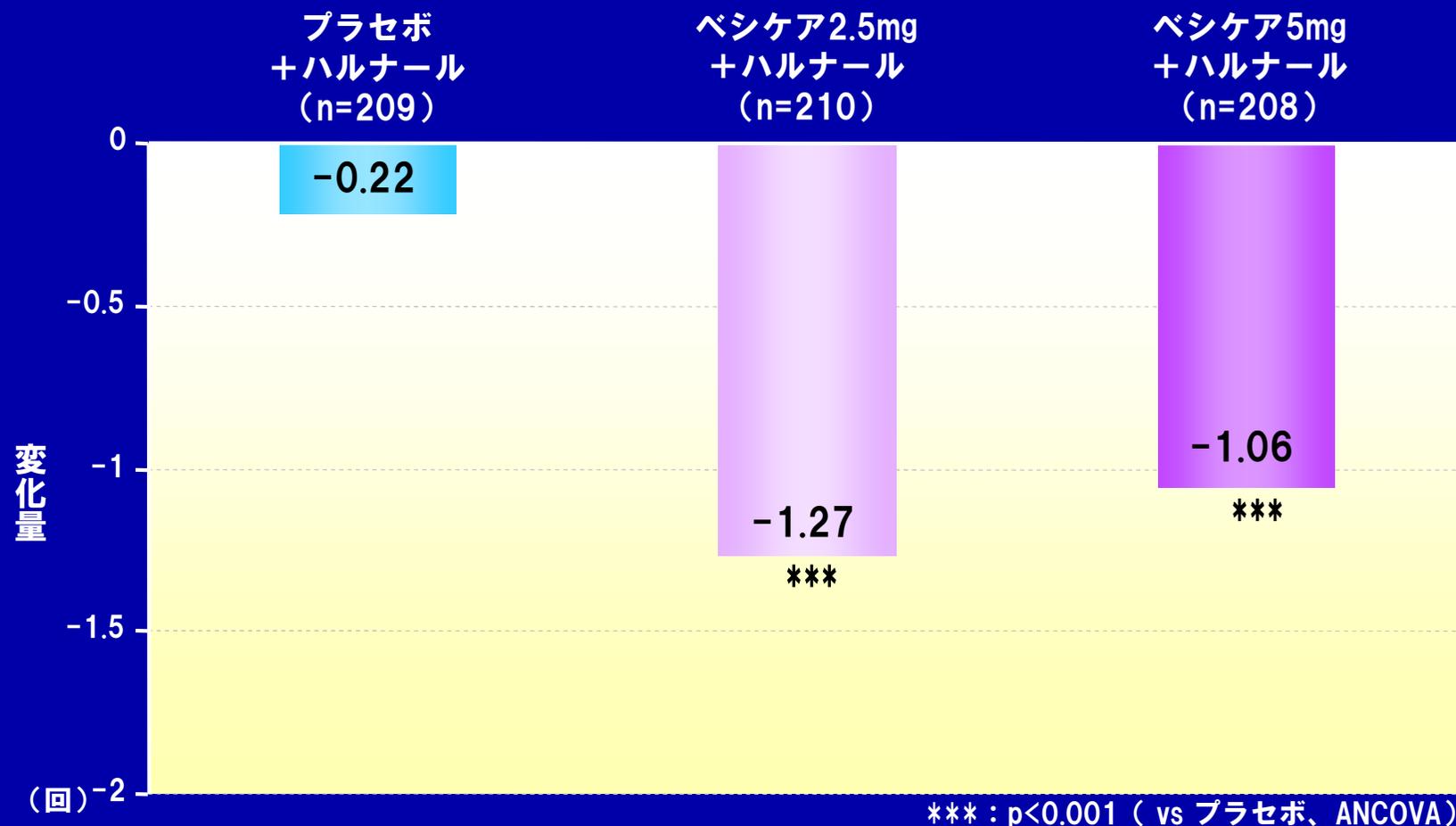
ハルナールを8週間以上（2週間の観察期間を含む）投与してもOABが残存するBPH患者638例を対象に、ベシケア2.5mg/日、5mg/日およびプラセボを追加投与する群に無作為割付し、それぞれ1日1回、12週間経口投与した。

評価方法

排尿日誌を用いて、ベースラインと試験終了時における平均尿意切迫感回数/24時間の変化量についてプラセボと比較した。

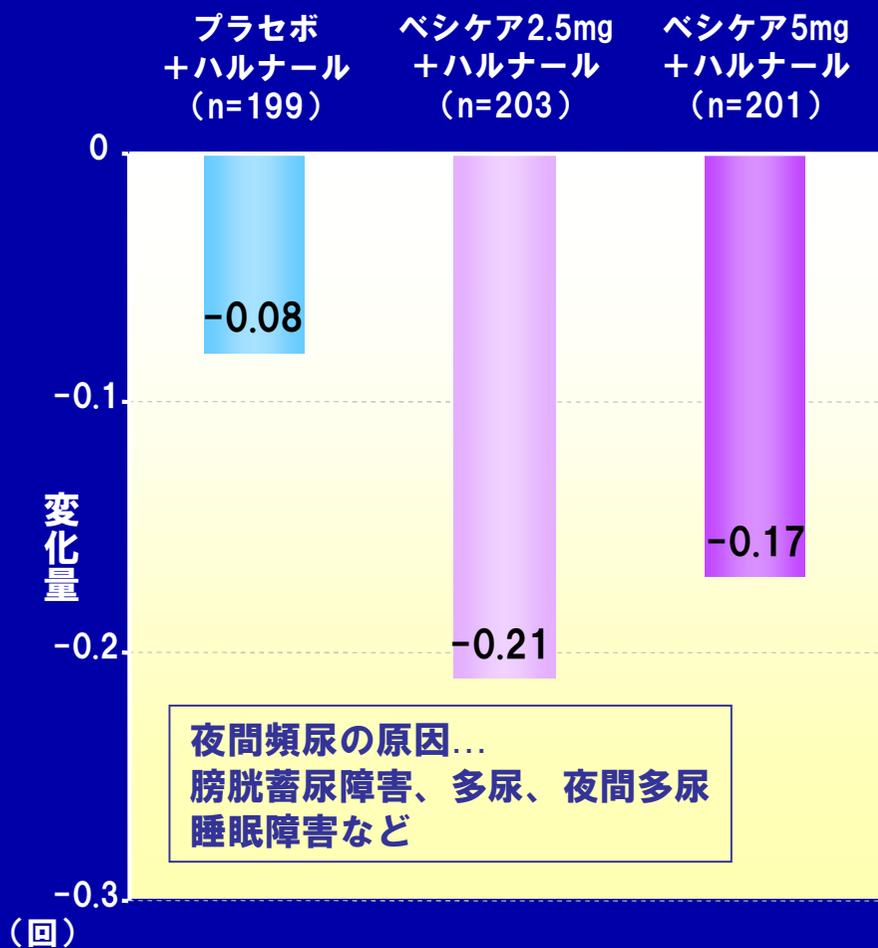
1日排尿回数の変化量

ベシケア併用により1日排尿回数は有意に改善

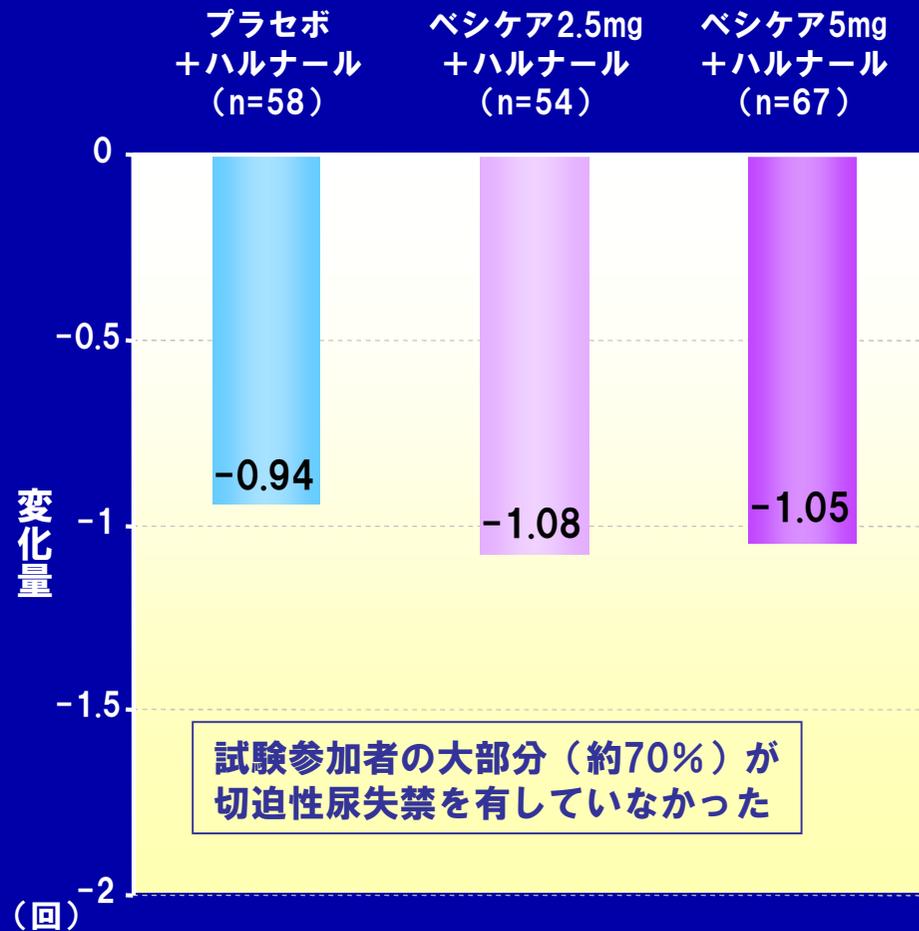


夜間排尿回数、切迫性尿失禁回数の変化量

夜間排尿回数

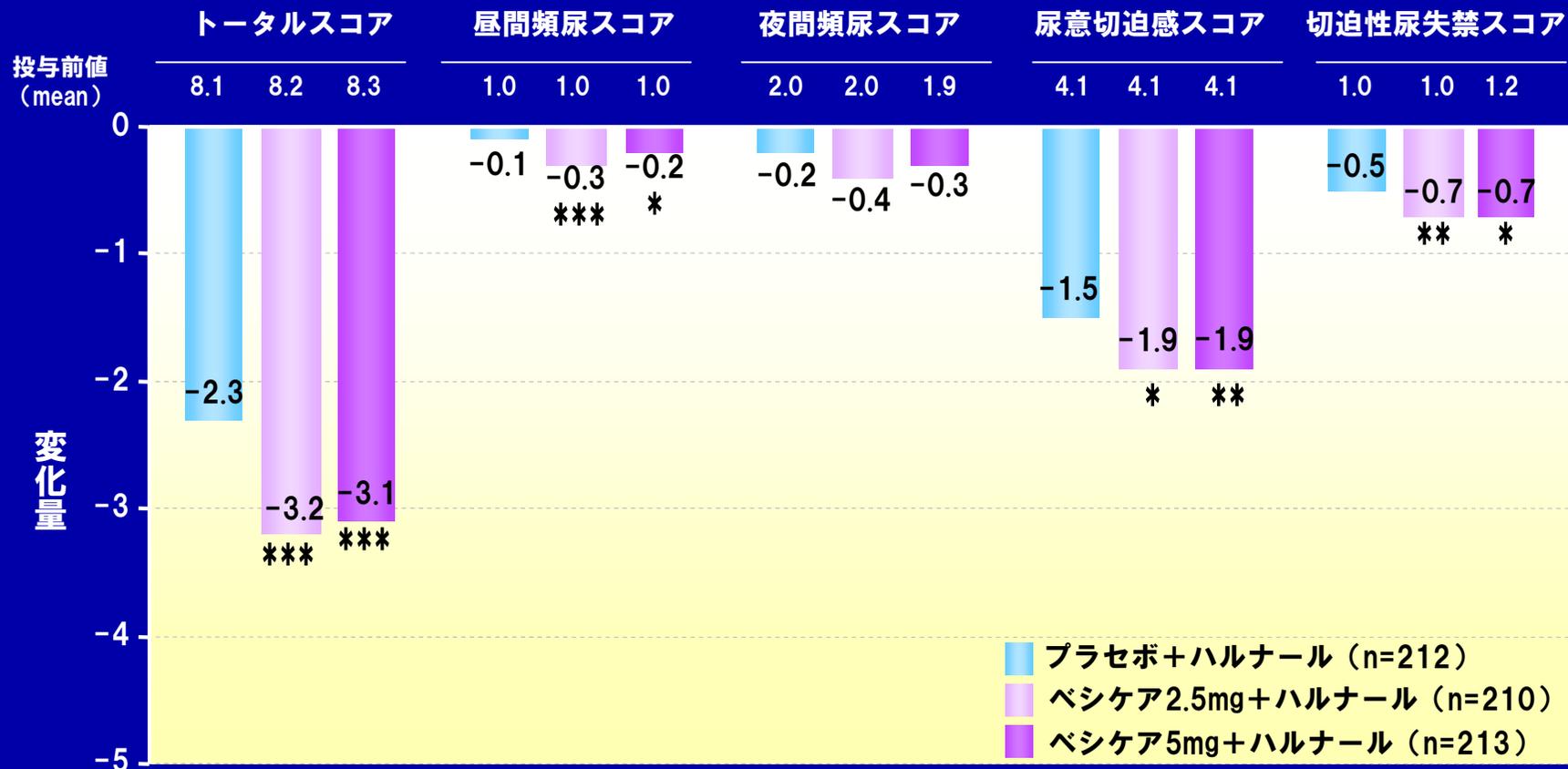


切迫性尿失禁回数



OABSS の変化量

ベシケア 2.5mg 併用、5mg 併用により OABSS 尿意切迫感スコアは有意に改善



* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001 (vs プラセボ、ANCOVA)

主な有害事象

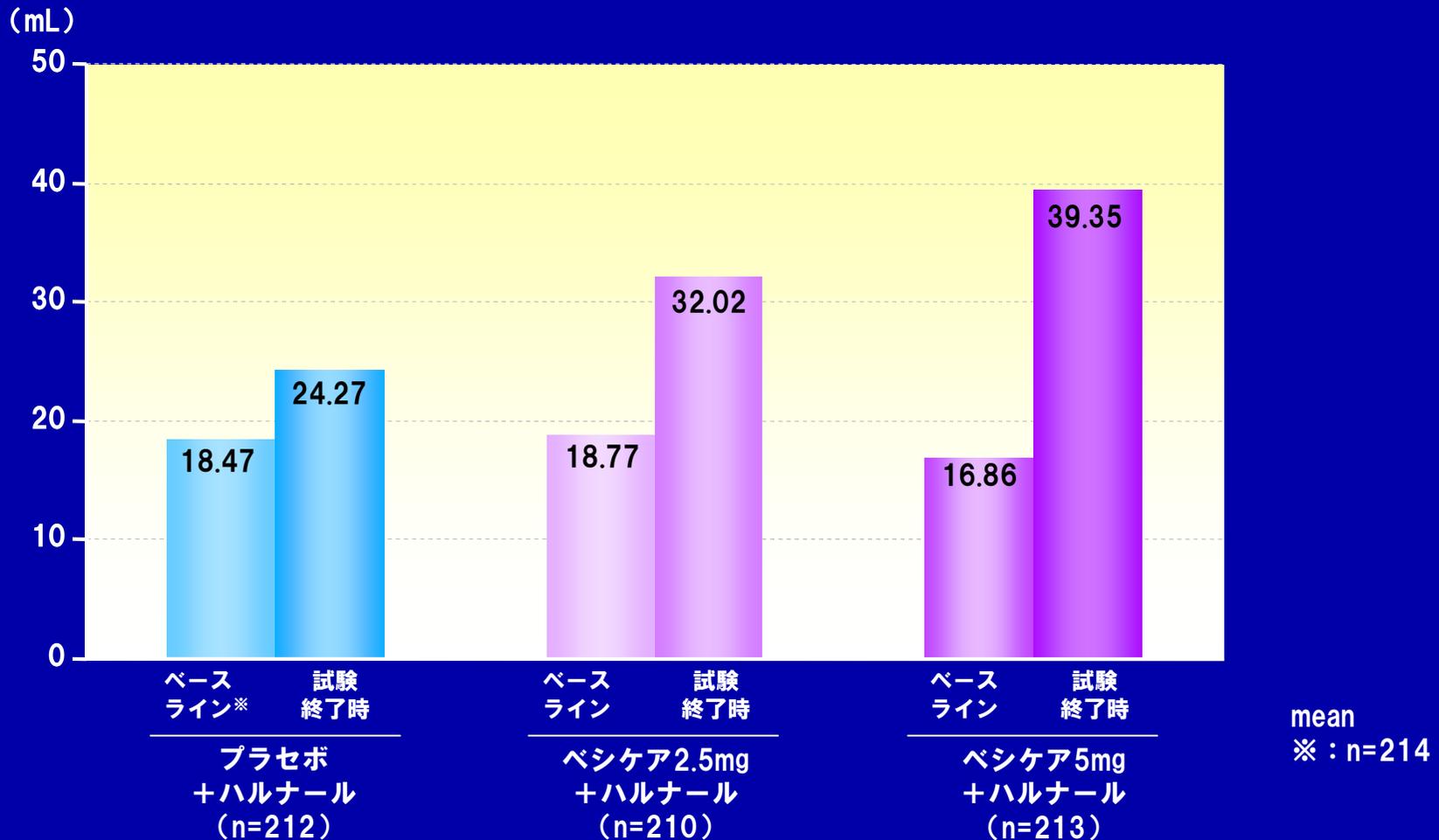
	プラセボ +ハルナール (n=214)	ベシケア2.5mg +ハルナール (n=210)	ベシケア5mg +ハルナール (n=213)
有害事象	90 (42.1%)	101 (48.1%)	119 (55.9%)
中止に至った有害事象	6 (2.8%)	5 (2.4%)	10 (4.7%)
口内乾燥※	6 (2.8%)	13 (6.2%)	25 (11.7%)
鼻咽頭炎	16 (7.5%)	8 (3.8%)	16 (7.5%)
便秘	5 (2.3%)	8 (3.8%)	22 (10.3%)
腹部不快感	3 (1.4%)	6 (2.9%)	5 (2.3%)
下痢	5 (2.3%)	6 (2.9%)	1 (0.5%)
浮動性めまい	6 (2.8%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)
排尿困難	1 (0.5%)	4 (1.9%)	4 (1.9%)
霧視	0	2 (1.0%)	4 (1.9%)
咽頭炎	0	5 (2.4%)	1 (0.5%)
関節痛	3 (1.4%)	0	2 (0.9%)
尿閉	0	0	4 (1.9%)

n (%) Safety Analysis Set ※：口渇を含める

有害事象の詳細は、いずれかの投与群で発現率1%以上であったもの（臨床検査値異常および節足動物刺傷を除く）

残尿量

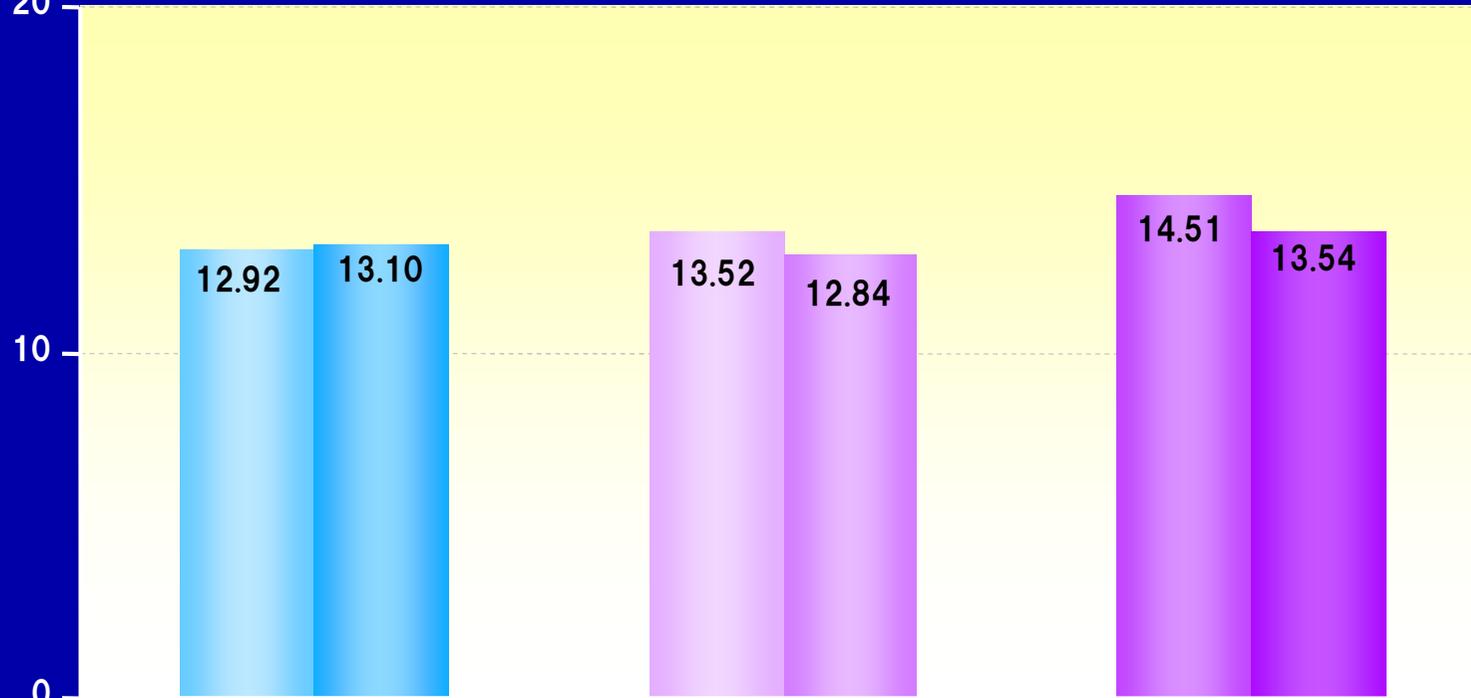
ベシケア併用により残尿量は増加したが、平均は 50mL 未満



最大尿流量

ベシケア併用による Q_{max} の悪化なし

(mL/s)
20



ベース
ライン* 試験
終了時

プラセボ
+ハルナール
(n=212)

ベース
ライン 試験
終了時

ベシケア 2.5mg
+ハルナール
(n=210)

ベース
ライン 試験
終了時

ベシケア 5mg
+ハルナール
(n=213)

mean
※ : n=214

考察

- α_1 ブロッカーを一定期間以上投与してもなお残存する OAB 症状のある BPH 患者に対して、ハルナール+ベシケア Add-on 療法は有効である。
- Q_{max} に影響を与えることなく、残尿量も臨床的に許容範囲内であることから、忍容性は良好であることが確認された。

尿閉症例の背景(ベースライン時)

ベシケア5mg+ハルナール群：4例

	年齢 (歳)	残尿量 (mL)	前立腺体積 (mL)	PSA (ng/mL)	Q _{max} (mL/s)
1	77	11.6	36.8	3.46	5.3
2	74	7.9	89.3	28.56	8
3	73	19	100.6	8.24	5
4*	65	0	48.0	4.61	12

※：アルコール摂取の可能性が示唆された

プラセボ+ハルナール群、ベシケア2.5mg+ハルナール群では尿閉なし

急性尿閉のリスク因子

■ A diagnosis of LUTS/BPH

- RR was 6 times higher than in men without a diagnosis of LUTS/BPH.
(Verhamme KM: Eur Urol 2005; 47: 494)
- RR of 3.2 in men with an AUA-SI score of 8 or more.
(Jacobsen SJ: J Urol 1997; 158: 481)

■ Age

- Men (>70s) are 6-fold more likely to have AUR than are men (60s >)
(Jacobsen SJ: J Urol 1997; 158: 481)

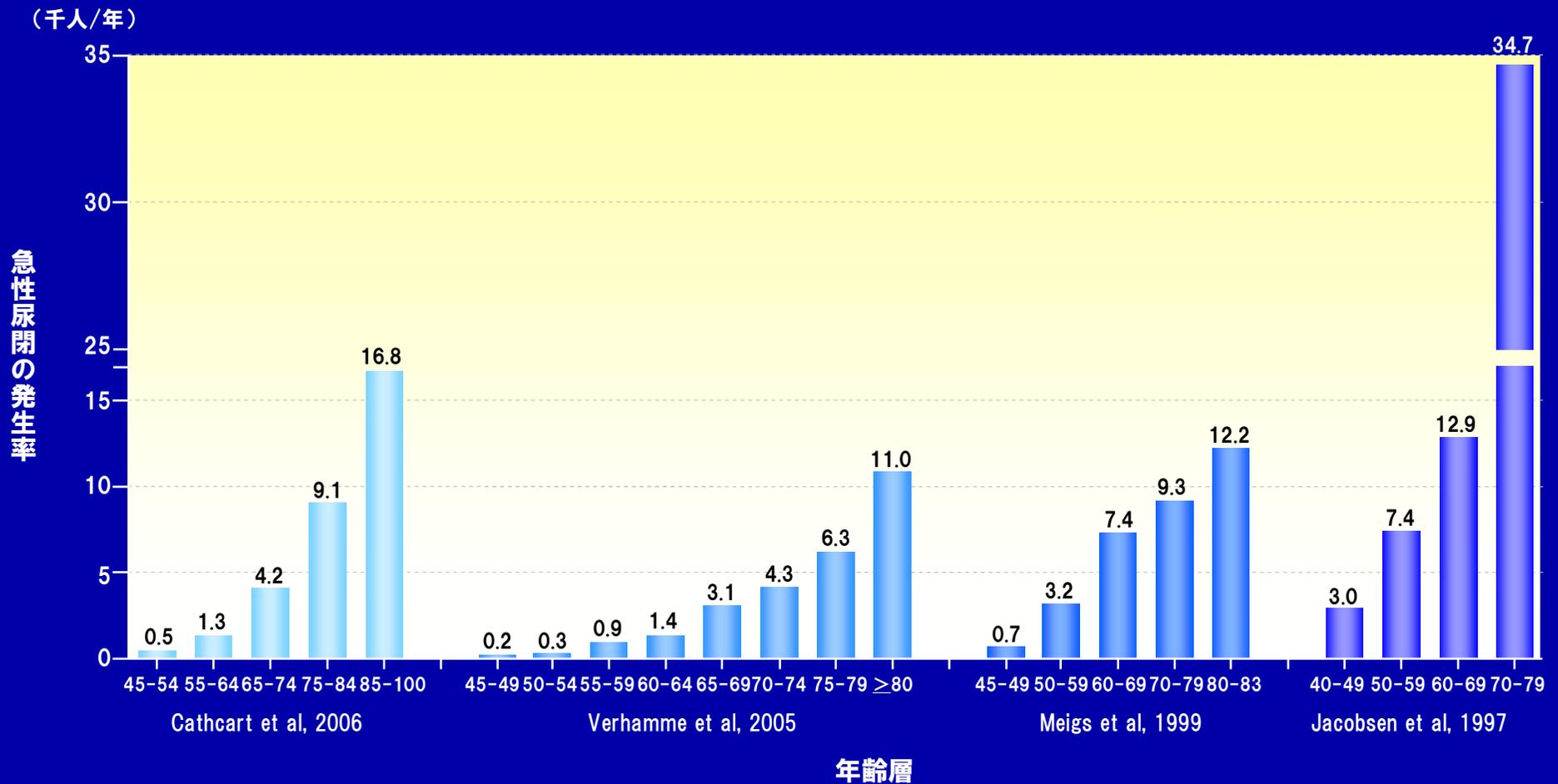
■ PSA level and PV

- The incidence of AUR was higher in men with PSA >1.4 ng/ml
(Kaplan S, PLESS Study: Urology 2000; 56: 610)
- PV (>31 ml) and PSA (>1.6 ng/ml) were predictive of an increased risk of AUR.
(Crawford ED: J Urol 2006; 175: 1422.)
- PV (>40 ml) or PSA (>1.4 ng/ml) were 2 and 8-fold more likely to have an AUR.
(Marberger MJ: Eur Urol 2000; 38: 563.)
- PV (> 30 ml) was predictive of AUR.
(Jacobsen SJ: J Urol 1997; 158: 481.)

急性尿閉のリスク因子

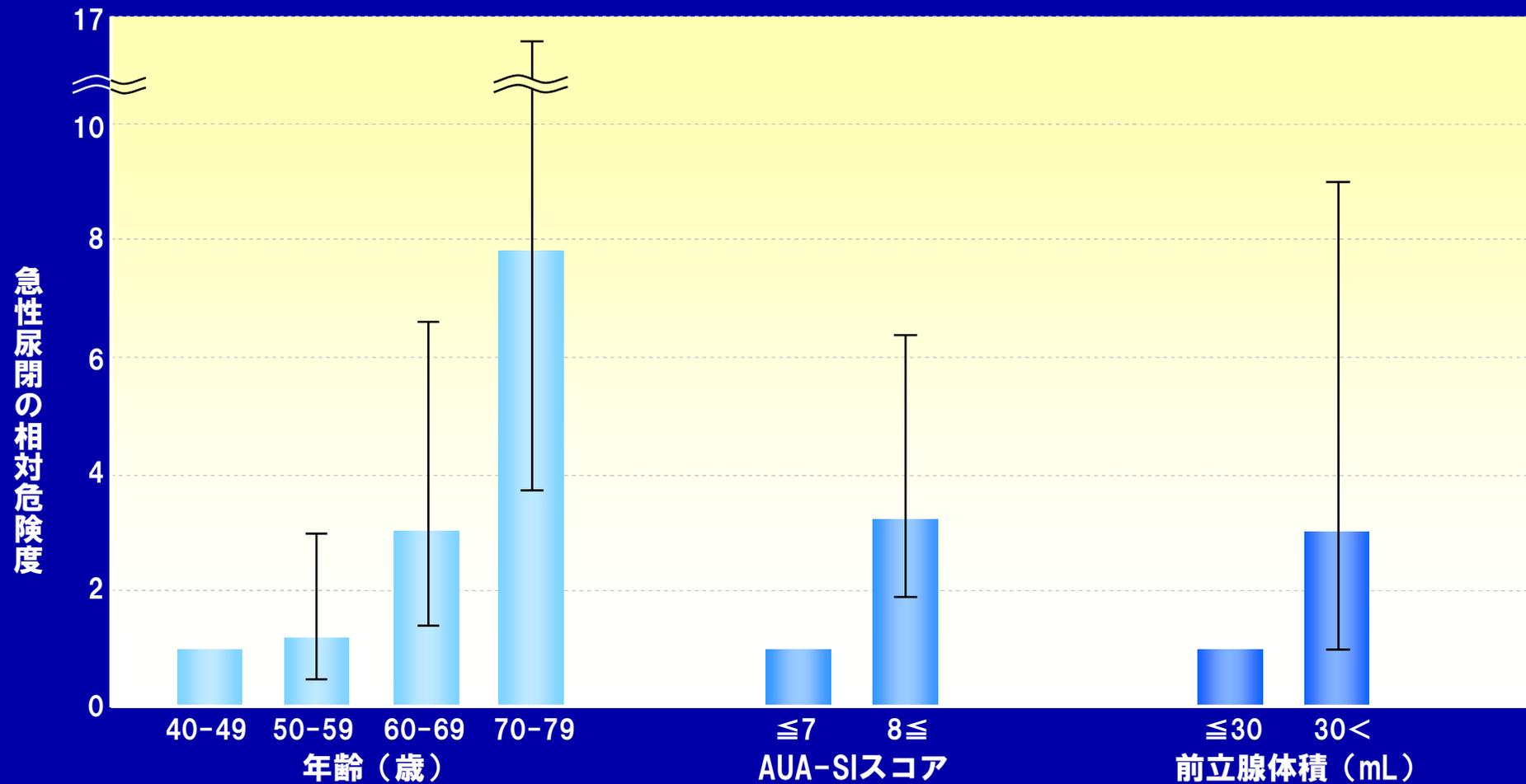
- ・ 尿閉の既往
- ・ 慢性的な炎症
- ・ 残尿
- ・ Q_{\max} 低値

急性尿閉の年齢層別発現率



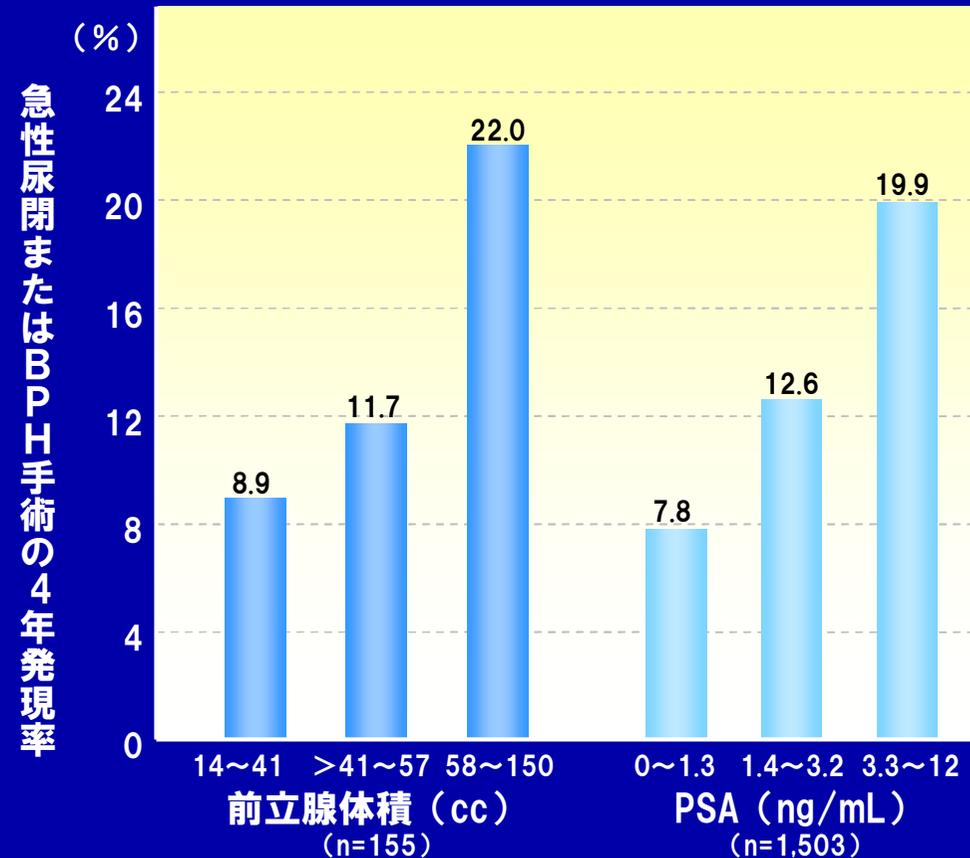
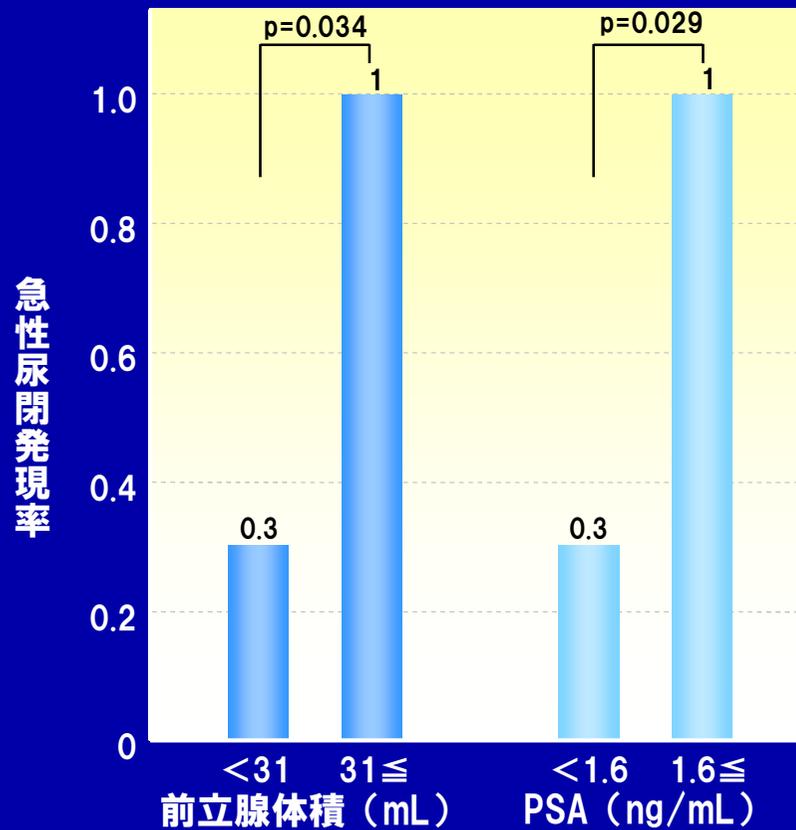
Kaplan SA, et al.: J Urol 180 (1): 47-54, 2008.

急性尿閉のリスク因子別相対危険度



Jacobsen SJ, et al.: J Urol 158 (2): 481-487, 1997.

急性尿閉またはBPH手術の リスク因子別発現率



- 1) Crawford ED, et al.: J Urol 175 (4): 1422-26, 2006.
- 2) Roehrborn CG, et al.: Urology 53 (3): 473-80, 1999.

ASSIST 試験の結果

- ・ α_1 ブロッカーと抗コリン薬の併用はこれまで経験的に行われてきたが、ASSIST 試験によりエビデンスが充実。
- ・ ただし高齢者や大きな BPH などには尿閉・排尿困難に対する注意が必要。

- Treatment for OAB/BPH -

- α_1 遮断薬は first-line treatment
 - 理学療法（膀胱訓練や生活指導）との併用がより有用
- α_1 遮断薬による単独治療に比べて、 α_1 遮断薬と抗コリン薬との併用療法はより有効性が高く、second-line treatment
- 大きな前立腺における OAB の治療は α_1 遮断薬と 5ARIs との併用療法が選択肢？

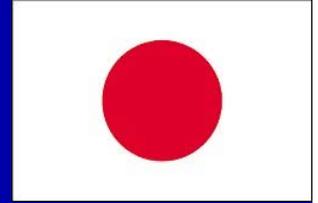
- Treatment for OAB/BPH -

- α_1 遮断薬は first-line treatment
 - 理学療法（膀胱訓練や生活指導）との併用がより有用
- α_1 遮断薬による単独治療に比べて、 α_1 遮断薬と抗コリン薬との併用療法はより有効性が高く、second-line treatment
- 大きな前立腺における OAB の治療は α_1 遮断薬と 5ARIs との併用療法が選択肢？

- Treatment for OAB/BPH -

- α_1 遮断薬は first-line treatment
 - 理学療法（膀胱訓練や生活指導）との併用がより有用
- α_1 遮断薬による単独治療に比べて、 α_1 遮断薬と抗コリン薬との併用療法はより有効性が高く、second-line treatment
- 大きな前立腺における OAB の治療は α_1 遮断薬と 5ARIs との併用療法が選択肢？

がんばれ東北、がんばれ日本



知恵がある奴は知恵を出そう

力がある奴は力を出そう

金がある奴は金を出そう

「自分は何も出せないよ」

って奴は元気を出せ！

by 松山千春