

# 前立腺肥大症と過活動膀胱



九州大学 泌尿器科 関 成人

# 前立腺肥大症 (BPH) の自覚症状

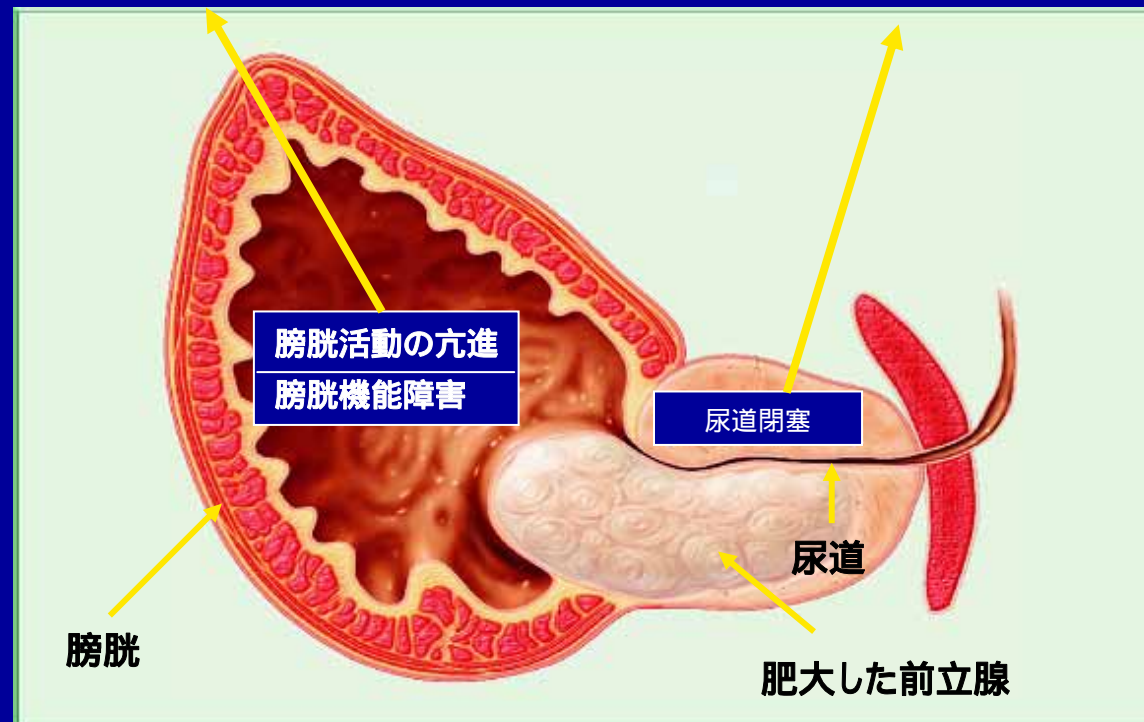
- 下部尿路閉塞に膀胱機能障害を合併
- 蓄尿症状と排尿症状の共存が特徴

## 蓄尿症状

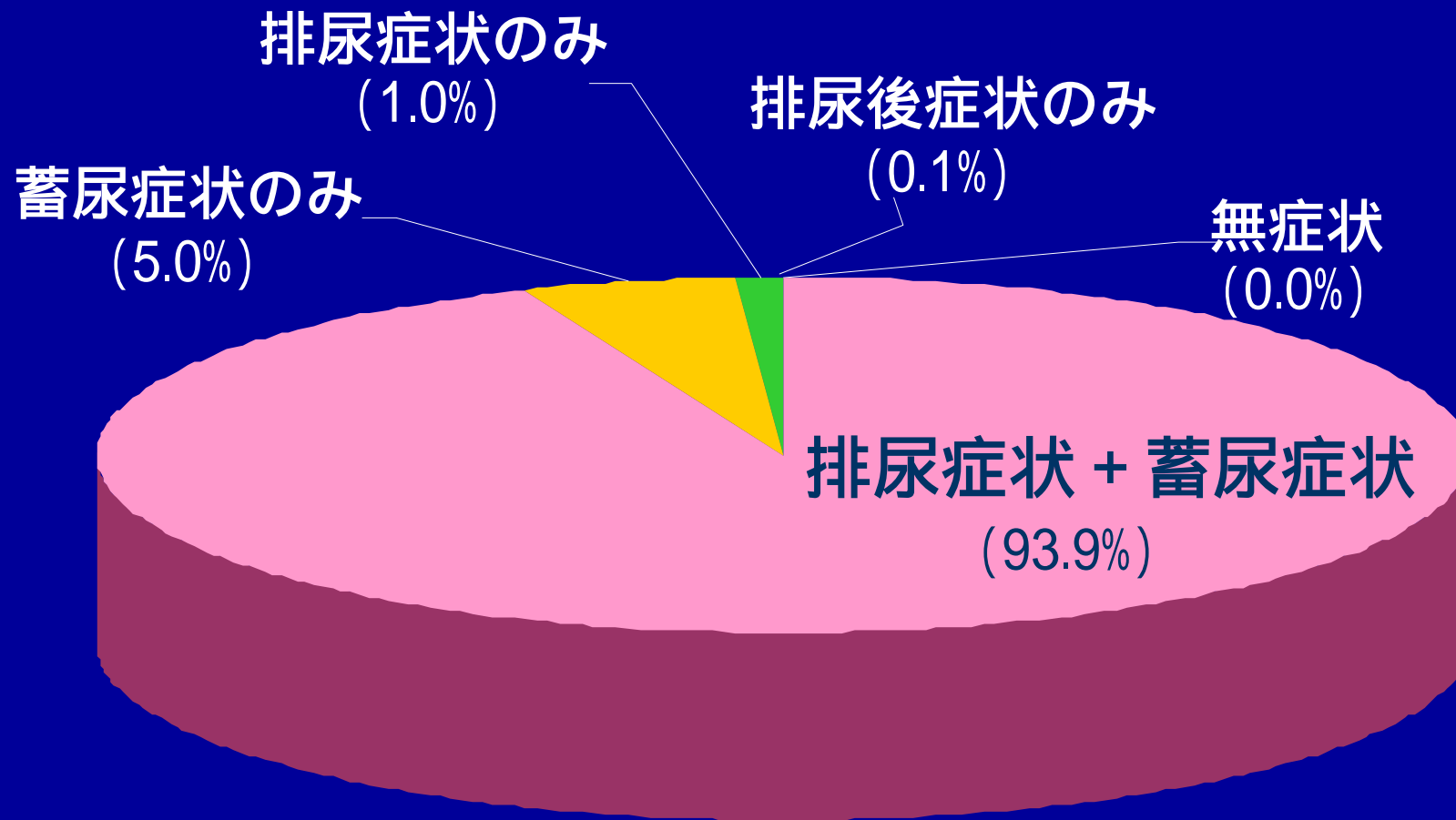
頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感

## 排尿症状

尿勢の減弱、尿線途絶、腹圧排尿



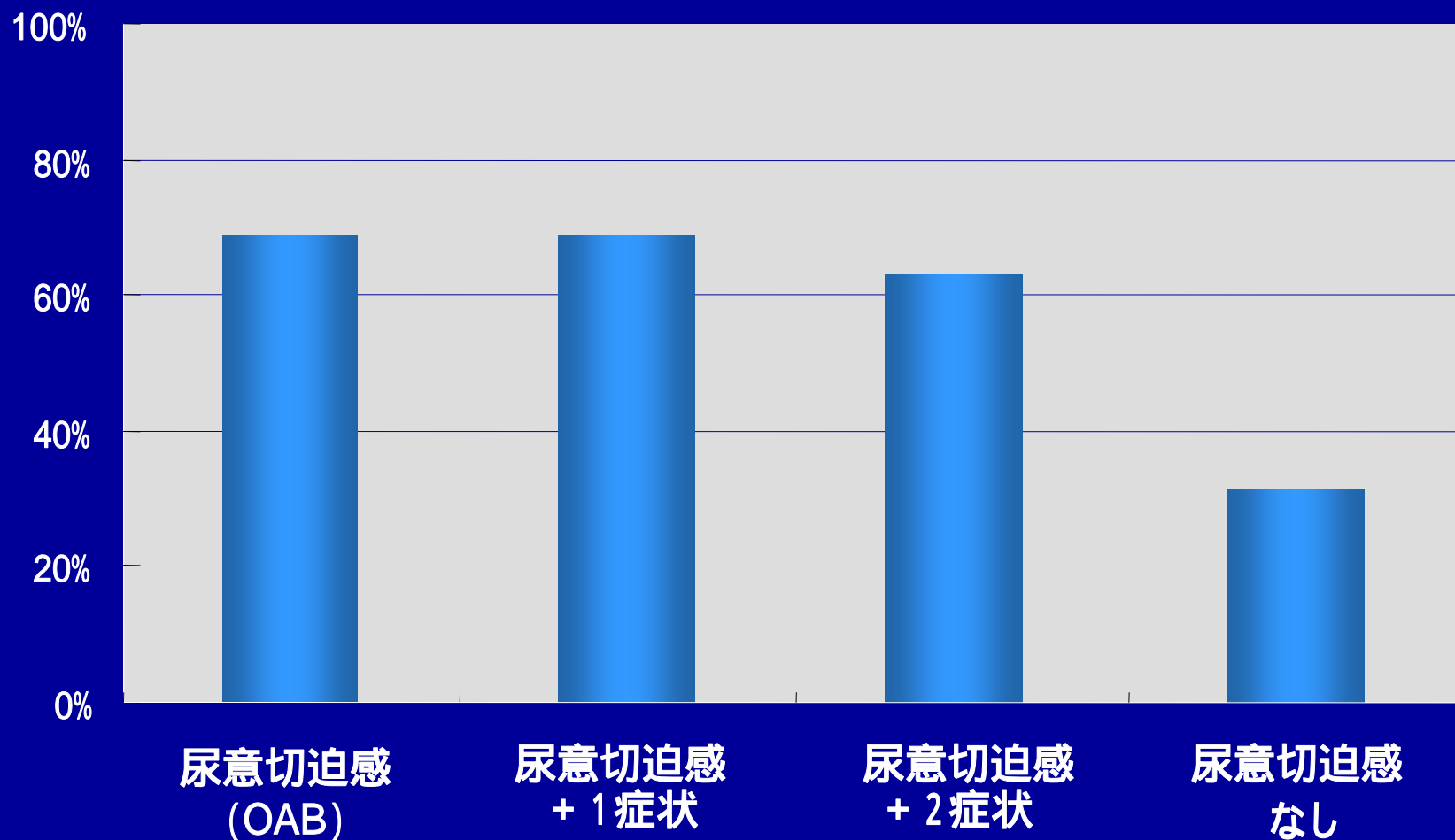
# BPH 患者が訴える症状の特徴



\* 排尿症状と蓄尿症状の共存が BPH / LUTS の特徴

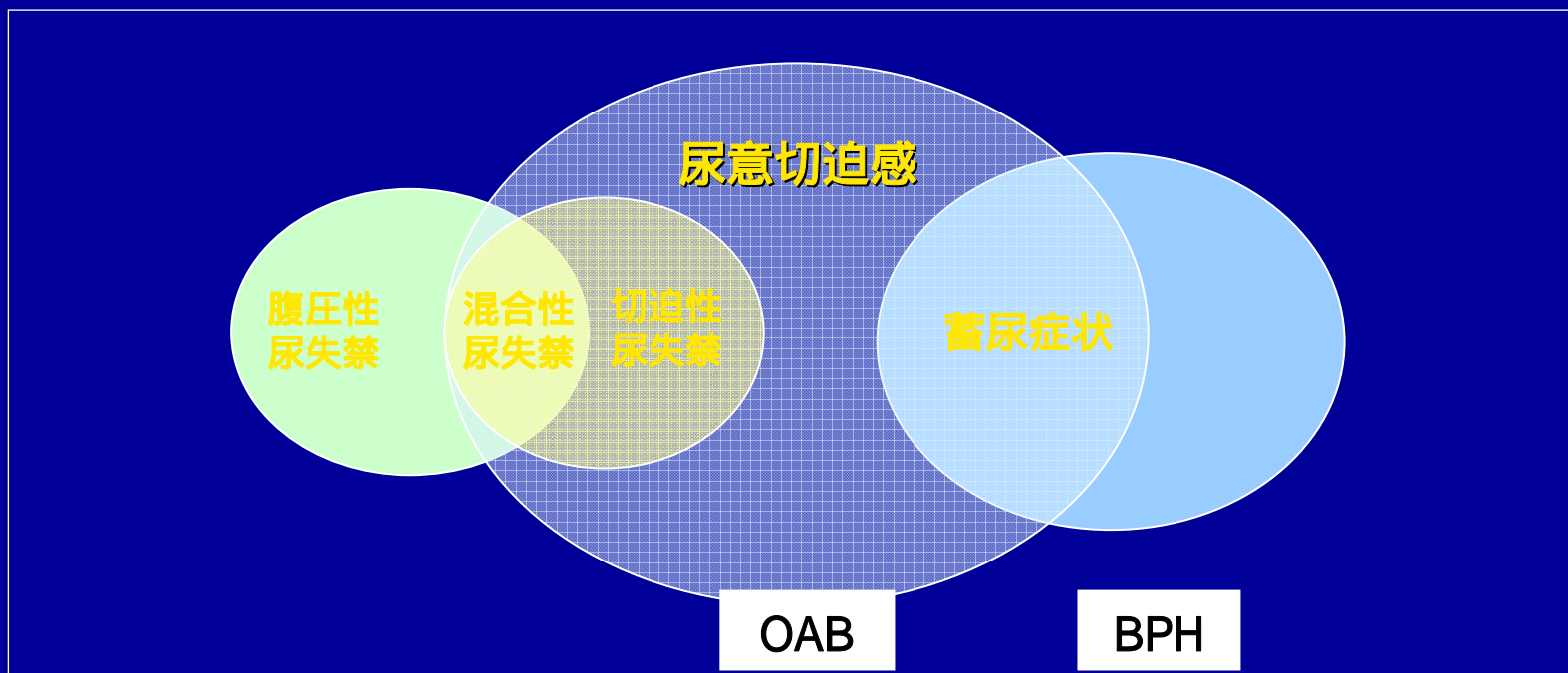
# OAB の有症状率

OAB は BPH 患者の約 70 %に見られる



# BPH と OAB の関わり

- 60 歳以上の男性の下部尿路症状の原因で最も一般的なものが前立腺肥大症 (BPH) である。
- 下部尿路閉塞を有する高齢男性 BPH 患者の 50 ~ 75 % が OAB 症状を有する。



# 過活動膀胱（OAB）の病因

## 神経因性

### 1) 脳幹部橋より上位の中樞の障害

脳血管障害、パーキンソン病、多系統萎縮症、認知症（痴呆）、脳腫瘍、脳外傷、脳炎、髄膜炎

### 2) 脊髄の障害

脊髄損傷、多発性硬化症、脊髄小脳変性症、脊髄腫瘍、頸椎症、後縦靭帯骨化症、脊柱管狭窄症、脊髄血管障害、脊髄炎、二分脊椎

## 非神経因性

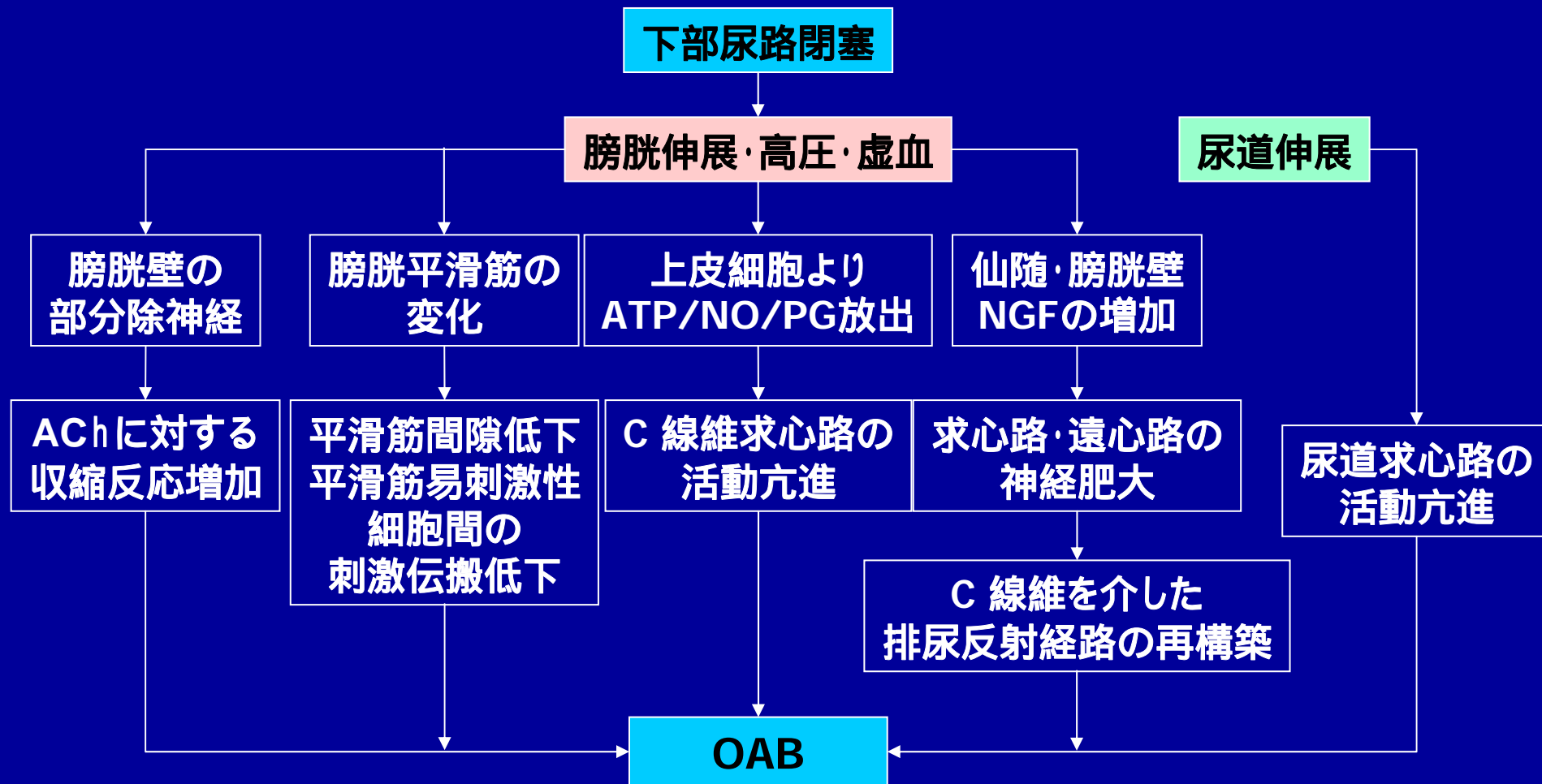
### 1) 下部尿路閉塞 ↔ 前立腺肥大症

### 2) 加齢

### 3) 骨盤底の脆弱化

### 4) 特発性

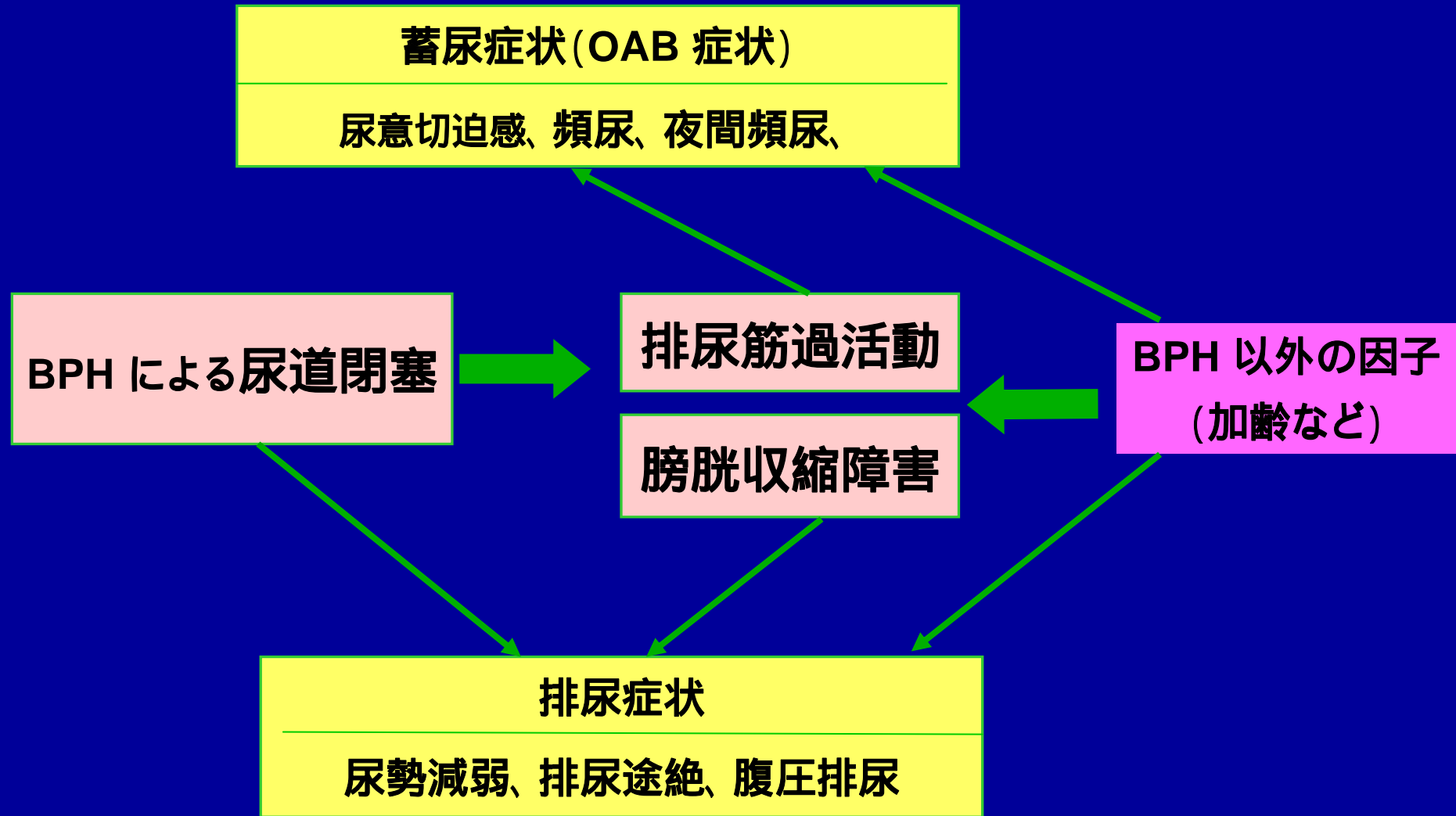
# 下部尿路閉塞に伴う OAB の発生メカニズム



いくつかの説が報告されているが、複合的に関与していると思われる。

ACh: アセチルコリン NO: 一酸化窒素 PG: プロスタグランジン NGF: 神経成長因子

# BPH の病態





# BPH に伴う OAB の治療

外科的治療法

薬物治療

1 受容体遮断薬

1 受容体遮断薬 + 抗コリン薬

抗コリン薬

# BPH に合併する OAB の治療

診療ガイドラインによる治療法の選択

- 外科的治療法

対象:

尿閉や BPH に起因する合併症を有する

再発性尿路感染、膀胱結石、腎機能障害 など

BPH の全般重症度が中等症から重症

- 薬物治療法

対象:

BPH の全般重症度が軽症から中等症

# BPH に合併する OAB の治療

## 外科的治療法

- 排尿障害の改善には最も有効
- BPH に伴う OAB も改善
- 排出症状に比べて OAB の改善は劣る
- 長期的には OAB の再発を高率に認める

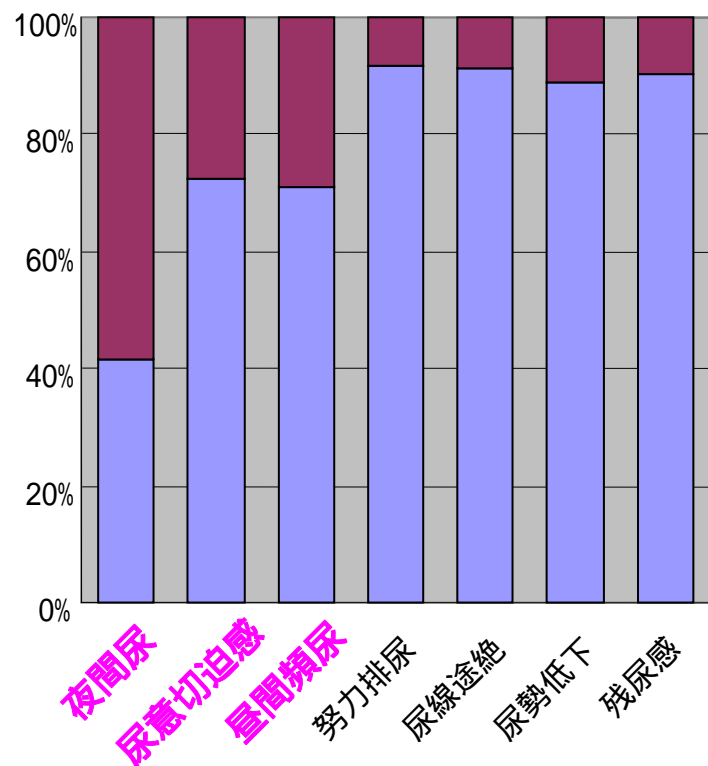
# BPH に合併する OAB に対する TURP の治療効果

# OAB 個別症状の改善度

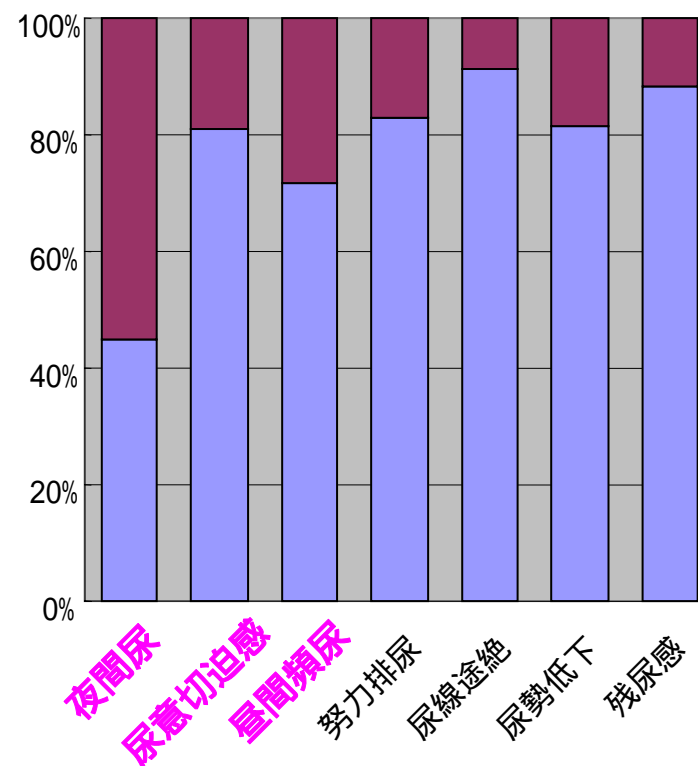
	夜間尿	尿意切迫感	昼間頻尿	努力排尿	尿線途絶	尿勢低下	残尿感
<b>3 Mos</b>							
症例数	447	354	404	288	344	577	348
術前スコア	3.80 ± 0.83	4.22 ± 0.71	4.15 ± 0.73	4.14 ± 0.75	4.21 ± 0.73	4.38 ± 0.69	4.23 ± 0.79
術後スコア	2.27 ± 1.06	1.64 ± 1.45	1.83 ± 1.30	0.66 ± 1.11	0.76 ± 1.15	0.91 ± 1.26	0.76 ± 1.03
<b>改善率 (%)</b>	<b>39</b>	<b>60</b>	<b>55</b>	<b>84</b>	<b>82</b>	<b>79</b>	<b>82</b>
<b>12 Mos</b>							
症例数	214	157	207	133	159	268	164
術前スコア	3.74 ± 0.83	4.13 ± 0.70	4.05 ± 0.72	4.07 ± 0.77	4.20 ± 0.72	4.37 ± 0.69	4.23 ± 0.80
術後スコア	2.17 ± 1.13	1.23 ± 1.34	1.70 ± 1.33	1.01 ± 1.41	0.91 ± 1.21	1.35 ± 1.45	0.98 ± 1.19
<b>改善率 (%)</b>	<b>41</b>	<b>69</b>	<b>57</b>	<b>76</b>	<b>79</b>	<b>69</b>	<b>77</b>

# 症状が 50% 以上改善した症例

治療後 3 Mos



治療後 12 Mos

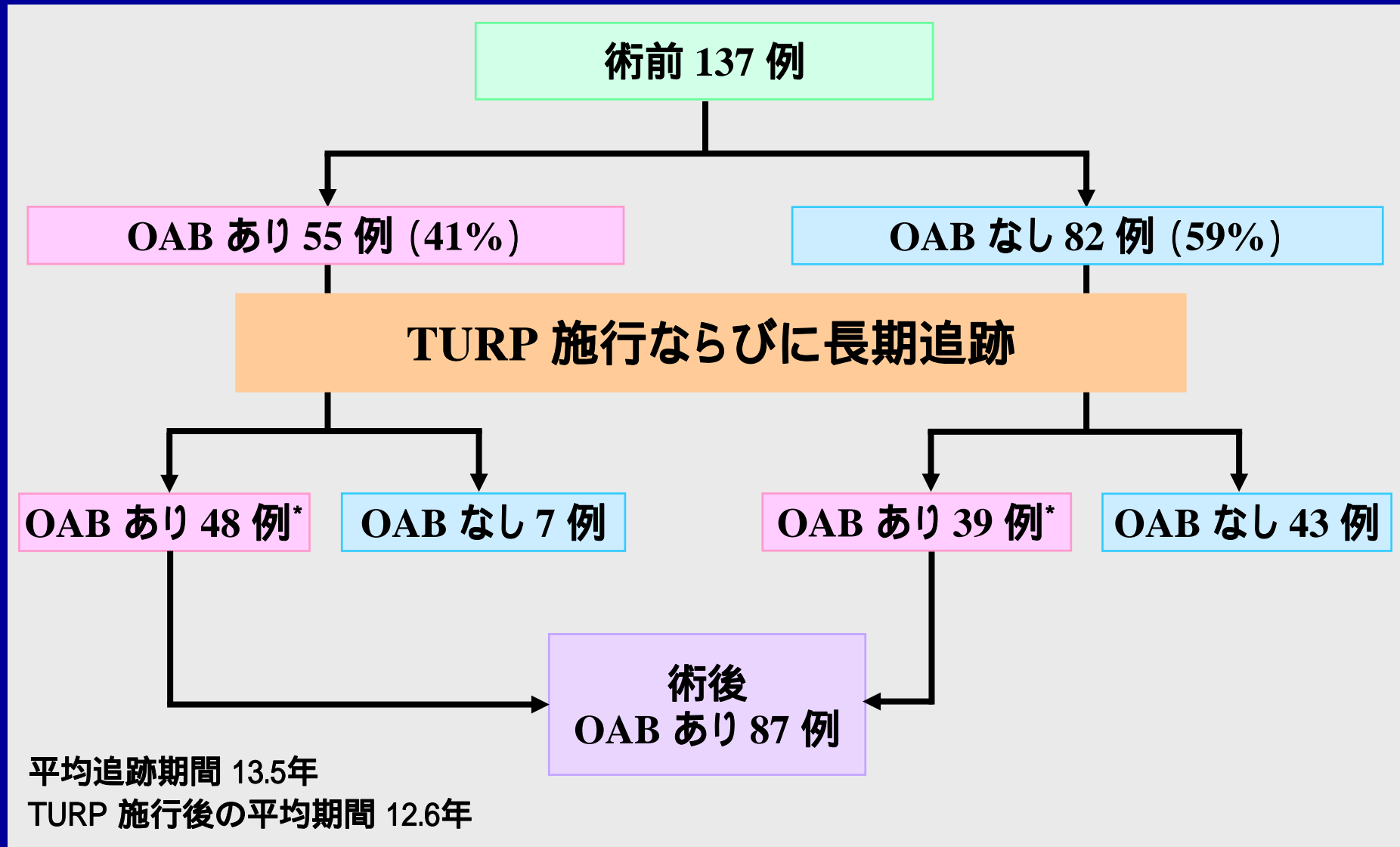


■ 50% 未満の改善  
■ 50% 以上の改善

# 結果

- ・ BPH に合併する OAB 症状は TURP にて改善
- ・ 排尿症状に比較して改善率は低い
- ・ 夜間尿スコアの改善率は特に低い傾向

# OAB に対する TURP の長期効果





# BPH に伴う OAB の治療

外科的治療法

薬物治療

1 受容体遮断薬

1 受容体遮断薬 + 抗コリン薬

抗コリン薬

# BPH に合併する OAB の治療

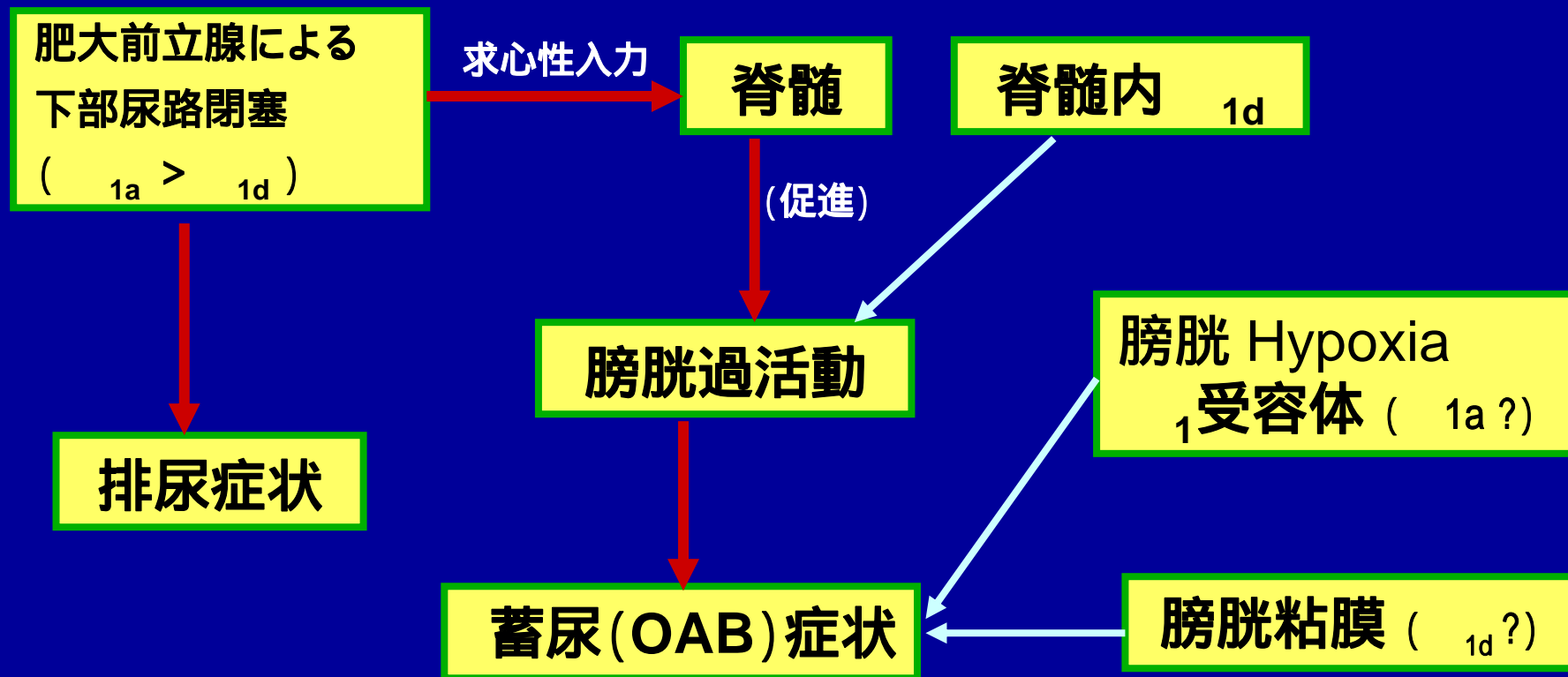
## 1 遮断薬

- 早期からの効果発現がある
- 下部尿路閉塞の有無にかかわらず尿流量と自覚症状（蓄尿症状 + 排尿症状）を改善



BPH 患者の OAB 症状に対して  
1 遮断薬は第一選択薬

# 排尿症状と蓄尿症状に関与する $\alpha_1$ ARサブタイプ



# BPH に伴う OAB の治療

外科的治療法

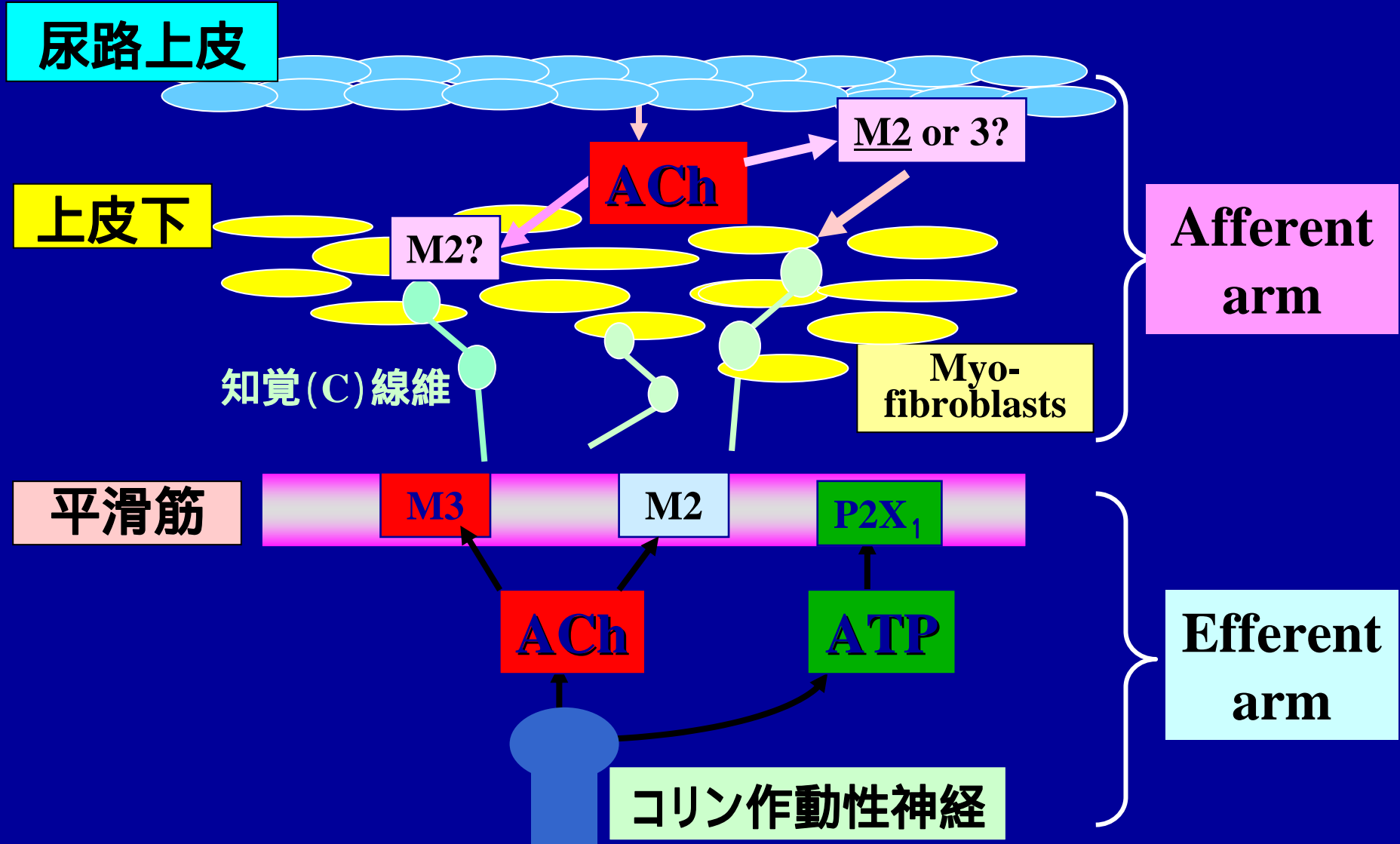
薬物治療

1 受容体遮断薬

1 受容体遮断薬 + 抗コリン薬

抗コリン薬

# 膀胱における ACh の作用



OAB/LUTS を有する男性における  
トルテロジンおよびタムスロシンの  
有効性および安全性の評価

- TIMES 試験 -

*Kaplan SA, et al.*  
*JAMA 2006; 296: 2319-2328.*

# TIMES 試験: デザイン / 評価項目

- ・ 無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (12 週間投与)

プラセボ      トルテロジン 4mg      タムスロシン 0.4mg

トルテロジン 4mg + タムスロシン 0.4mg

- ・ 対象患者

12 IPSS および 3 QOL index

排尿回数 8 回/日 & 尿意切迫感 3回/日 (FVC 評価)

膀胱状態の自己認識 (PPBC) が「中等度以上」問題

- ・ 主要/副次的評価

治療有益性に関する患者評価 (PPTB)

Patient Perception of Treatment Benefit

排尿日誌、IPSS、患者報告アウトカム

有害事象の発現率と、その重症度

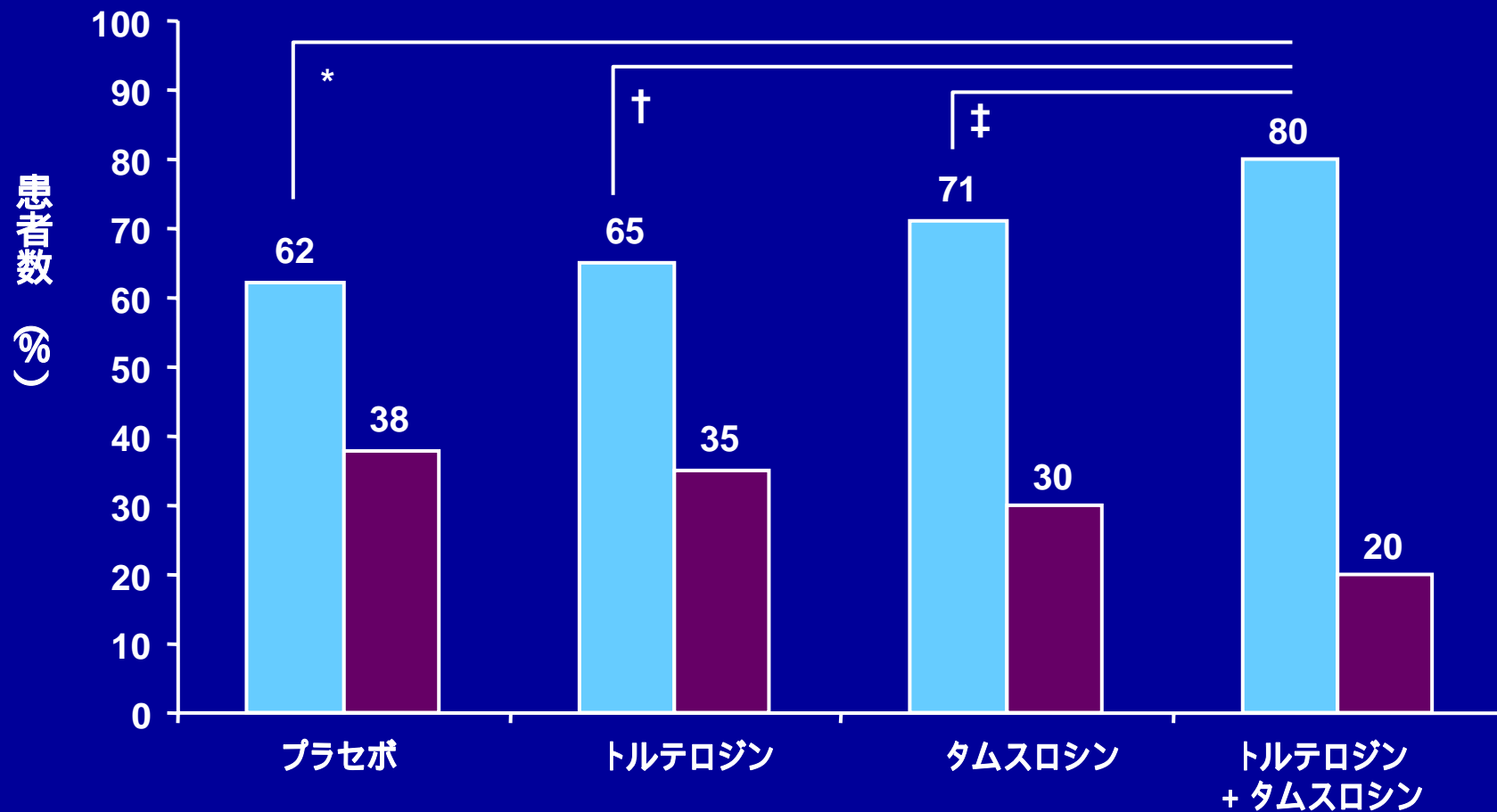
# PPTB による評価

\*  $P < 0.001$  群間比較

†  $P = 0.001$

‡  $P < 0.05$

■ 有益性あり ■ 有益性なし





# 結果指標：プラセボとの比較

	トルテロジン	タムスロシン	トルテロジン + タムスロシン
治療ベネフィットに関する患者の認識 (PPTB)			P < 0.01
排尿回数 / 24時間			P < 0.01
夜間排尿回数			P < 0.05
切迫性尿失禁エピソード数 / 24時間	P < 0.01		P < 0.01
尿意切迫感エピソード数 / 24時間			P < 0.05
尿意切迫感重症度の合計			P < 0.01
IPSS 合計		P < 0.01	P < 0.01
IPSS 蓄尿症状			P < 0.01
IPSS 排尿症状		P < 0.01	
QOL index			P < 0.01
膀胱状態の自己認識 (PPBC)			P < 0.05
OAB-q/ 重症度スコア			P < 0.01
OAB-q/ HRQL総スコア			P < 0.05

# 有害事象の発現率

例数 (%)

主な有害事象	プラセボ (N = 220)	トルテロジン 単独 (N= 216)	タムスロシン 単独 (N = 215)	トルテロジン + タムスロシン (N = 225)
便秘	5 ( 2 )	9 ( 4 )	2 ( 1 )	8 ( 4 )
下痢	3 ( 1 )	7 ( 3 )	6 ( 3 )	5 ( 2 )
めまい	2 ( 1 )	3 ( 1 )	12 ( 6 )	6 ( 3 )
口内乾燥	5 ( 2 )	16 ( 7 )	15 ( 7 )	47 ( 21 )
消化不良	5 ( 2 )	2 ( 1 )	1 ( 1 )	3 ( 1 )
射精不能	0 ( 0 )	0 ( 0 )	4 ( 2 )	7 ( 3 )
疲労感	6 ( 3 )	2 ( 1 )	3 ( 1 )	2 ( 1 )
頭痛	7 ( 3 )	2 ( 1 )	9 ( 4 )	14 ( 6 )
鼻閉	2 ( 1 )	0 ( 0 )	3 ( 1 )	10 ( 4 )
傾眠	2 ( 1 )	2 ( 1 )	5 ( 2 )	4 ( 2 )

# 排尿関連の有害事象 / 尿流動態

有害事象 (n)		プラセボ (n=220)	トルテロジン (n=216)	タムスロシン (n=215)	トルテロジン +タムスロシン (n=225)
尿閉 (n)		3	2	0	2
導尿を要した尿閉 (n)		0	1	0	1
尿勢低下 (n)		1	2	0	0
排尿に関連する有害事象 による治療中止 (n)		2	1	0	1
PVR (mL)	投与前	47.1	50.5	56.5	58.8
	12 W	3.6	5.3	0.1	6.4
Qmax (mL/s)	投与前	12.2	13.3	13.4	12.7
	12 W	0.53	0.60	0.22	0.07

# TIMES 試験のまとめ

OAB を含む LUTS により QOL 低下がある男性

## 有効性

- ・ 遮断薬または抗ムスカリン薬の単独投与は十分な効果を得られない。
- ・ トルテロジンとタムスロシンの併用は単独投与に比べて臨床的有効性が高い

## 安全性

- ・ AUR 発現率は全ての投与群において低い
- ・ 最大尿流量と残尿量に有意差を認めない

# LUTS 男性において残存する OAB 症状 に対するトルテロジン併用療法

## - ADAM 試験 -

23rd Annual EAU Congress, Milan, 26-29 March 2008  
*Christopher Chapple,*

# ADAM 試験: デザイン / 評価項目

- ・ 無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (12 週間投与)

\_\_\_<sub>1</sub> 遮断薬 + トルテロジンER 4mg VS \_\_\_<sub>1</sub> 遮断薬 + プラセボ

- ・ 対象患者

<sub>1</sub> 遮断薬の治療中 (1M 以上)、OAB 症状が残存する男性

IPSS 12、QOL index 3

排尿回数 8回/日 & 尿意切迫感 1回/日 (FVC 評価)

膀胱状態の自己認識が「中等度以上」問題

- ・ 主要 / 副次的評価

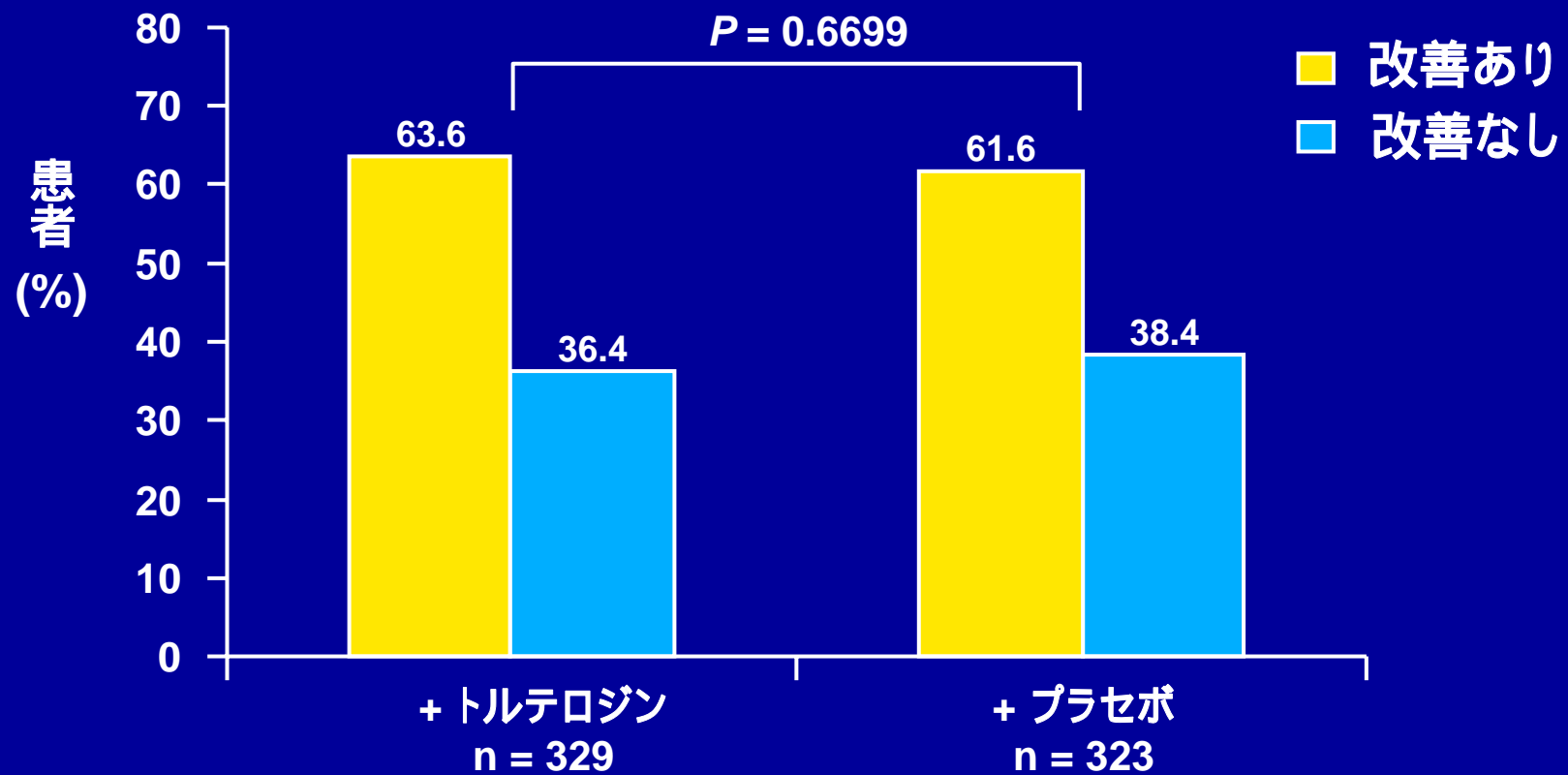
膀胱状態に関する患者評価 (PPBC) の変化

Patient Perception of Bladder Condition

排尿日誌、IPSS、患者報告アウトカム

有害事象の発現率と、その重症度

# PPBC による評価



# 排尿日誌データおよび IPSS

	+ トルテロジン (n = 302)	+ プラセボ (n = 303)	P 値
	12週後の変化	12週後の変化	
排尿回数 / 24時間	-1.8	-1.2	0.0079
昼間排尿回数	-1.3	-0.8	0.0123
夜間排尿回数	-0.4	-0.2	
尿意切迫感 / 24時間	-2.9	-1.8	0.0010
重度の尿意切迫感 / 24時間	-1.1	-0.7	0.0495
切迫性尿失禁 / 24時間	-0.8	-0.7	
IPSS 合計	-4.7	-4.3	
IPSS 蓄尿スコア	-2.6	-2.1	0.0370
IPSS 排尿スコア	-2.0	-2.1	
QOL index	-1.1	-0.9	



# 有害事象と中止率

主な有害事象 (%)	+ トルテロジン n = 329	+ プラセボ n = 323
便秘 (%)	4.3	0.9
口内乾燥 (%)	9.7	5.6
鼻咽頭炎 (%)	2.1	2.2
頭痛 (%)	3.6	0.9
<b>試験中止: n (%)</b>	<b>46 (14.0)</b>	<b>31 (9.6)</b>
有害事象	17 (5.2)	10 (3.1)
排尿関連の有害事象	4 (1.2)	3 (0.9)
効果不十分	6 (1.8)	2 (0.6)

# 排尿関連の有害事象と尿流動態

有害事象	n (%)	+ トルテロジン n = 329	+ プラセボ n = 323
泌尿器関連の有害事象		6 (1.8)	6 (1.8)
尿閉		3 (0.9)	2 (0.6)
導尿を要した尿閉		1 (0.3)	2 (0.6)
尿勢低下		1 (0.3)	1 (0.3)
PVR (mL)	投与前	45.1	45.7
	12 W	13.6*	1.0
Qmax (mL/s)	投与前	12.2	13.3
	12 W	0.2	0.8

# ADAM 試験のまとめ

1 遮断薬で OAB 症状が持続する男性患者  
トルテロジン ER + 1 遮断薬 vs プラセボ + 1 遮断薬

- PPBC の改善は有意差なし
- トルテロジン群は蓄尿症状を有意に改善
  - 排尿日誌に基づく排尿/尿意切迫感の頻度が低下
  - IPSS 蓄尿症状スコアが低下
  - IPSS 排尿症状スコアの上昇なし
- トルテロジン群の忍容性は良好
  - 尿閉を含む排尿関連有害事象の有意な増加なし
  - $Q_{\max}$  の低下なし
  - 残尿量は増加は軽度

OAB を有する男性に対する  
タムスロシンとソリフェナシン併用治療  
における安全性および有効性の評価

- VICTOR 試験 -

# VICTOR 試験：デザイン

無作為化二重盲検/プラセボ対照/並行群間多施設共同試験

対象患者：以下の基準を満たした45歳以上の男性(398名)

下部尿路症状を 3M 以上有し、抗コリン薬と<sub>1</sub>遮断薬の併用治療が適応と判断された症例

- ・ タムスロシン 0.4mg/日による治療 (4 W) を終了
- ・ 排尿回数 8回/日 & 尿意切迫感 1回/日 (FVC の評価)
- ・ PPBC 3点、PVR 200mL、Qmax 5mL/秒

## 方法

タムスロシン 0.4mg/日 + プラセボ (195名)

タムスロシン 0.4mg/日 + ソリフェナシン 5mg/日 (203名)

無作為に割り付け、1日1回投与(12 W)

# 評価項目

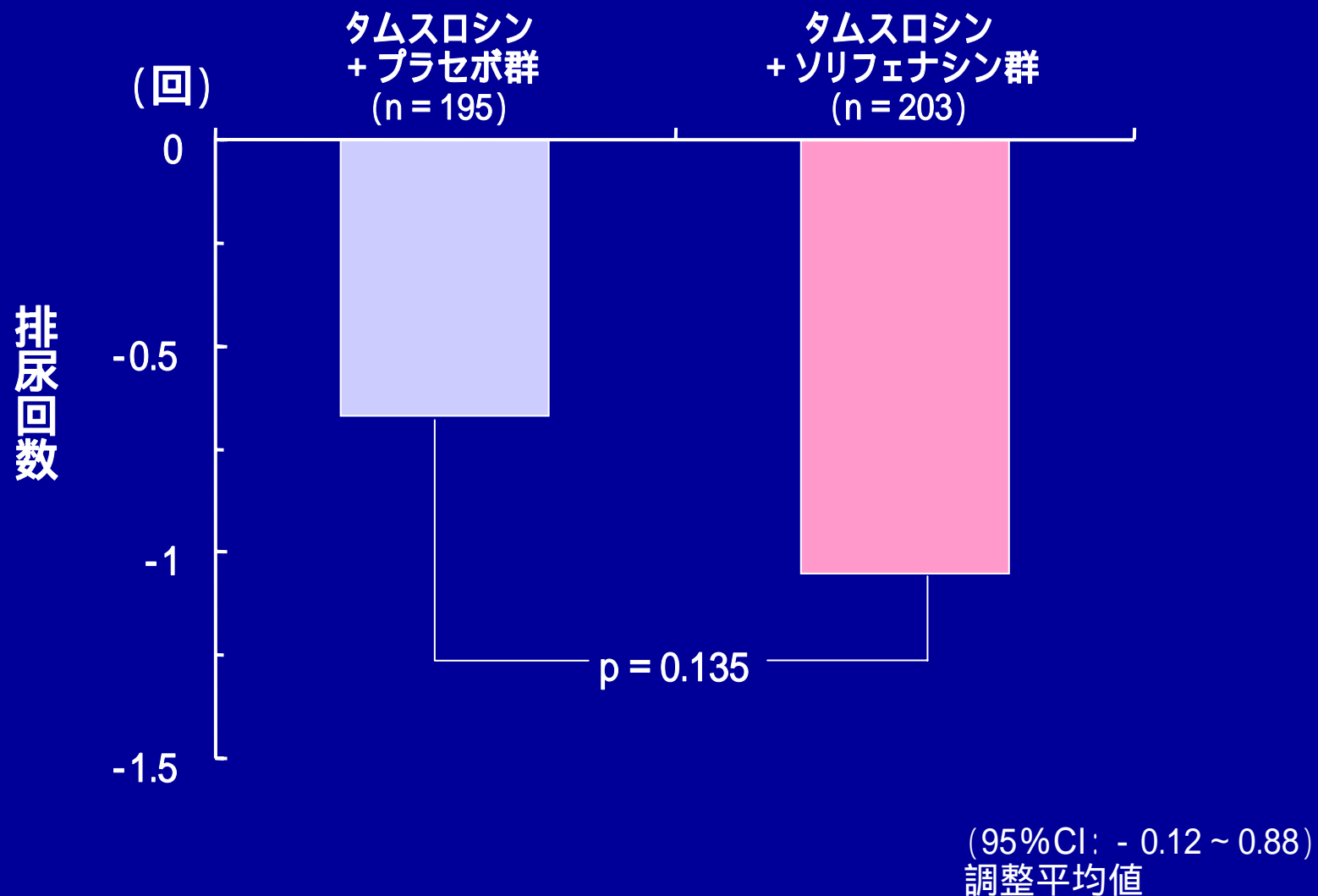
## 主要評価項目

- ・ 1日あたりの排尿回数の変化  
(ベースライン vs. 投与後)

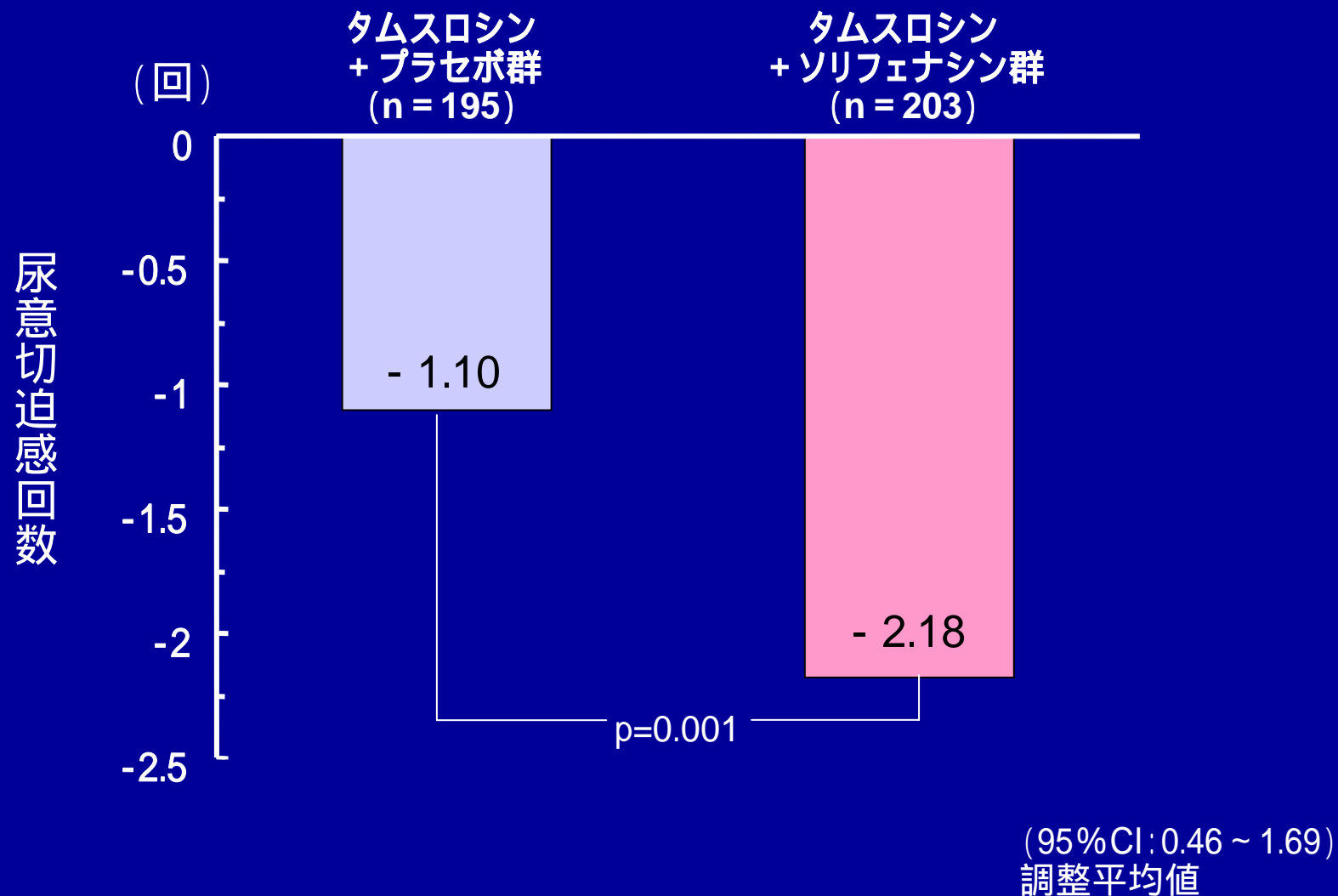
## 副次的評価項目

- ・ 1日あたりの尿意切迫感回数の変化
- ・ PPBC (Patient Perception of Bladder Condition)
- ・ USP (Urgency Perception Scale)
- ・ IPSS 合計

# 1日あたりの排尿回数の変化



# 1日あたりの尿意切迫感回数の変化





# 有害事象

	タムスロシン + プラセボ群 (n=195)	タムスロシン + ソリフェナシン群 (n=203)
全有害事象	40.0 % (77)	45.0 % (91)
重篤な有害事象	3.1 % (6)	5.0 % (10)
中止脱落	3.1 % (6)	6.9 % (14)
		めまい 2
		排尿困難 2
		尿閉 6
尿閉	0.0 % (0)	3.4 % (7)
		要導尿 3

# VCTOR 試験のまとめ

## 1 遮断薬で OAB 症状が持続する男性患者 ソリフェナシン + タムスロシン vs プラセボ + タムスロシン

- PPBC の改善は有意差なし
- ソリフェナシン群は蓄尿症状を有意に改善
  - 排尿日誌に基づく排尿/尿意切迫感の頻度が低下
  - IPSS 蓄尿症状スコアが低下
  - IPSS 排尿症状スコアの上昇なし
- ソリフェナシン群の忍容性は比較的良好
  - 尿閉を含む排尿関連有害事象の有意な増加なし
  - $Q_{\max}$  の低下なし
  - 残尿量は増加は軽度

**OAB と BPO 合併症例に対する  
プロピペリン + ドキサゾシン徐放剤 (GITS)  
の併用療法**

**多施設共同前向き無作為化対照試験**

Lee KS, et al. J Urol 2005; 174: 1334-1338.

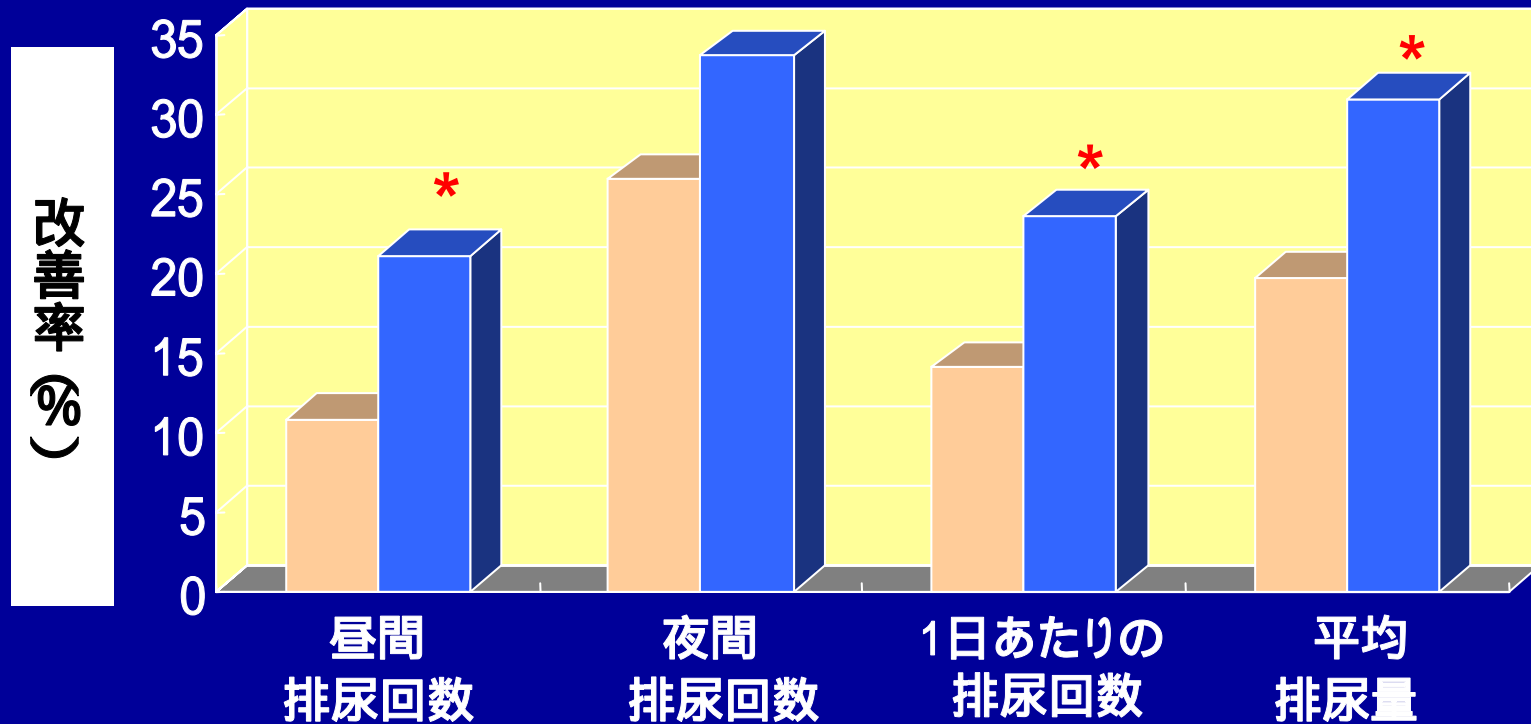
# 方法

- 無作為化対照試験

- 50 歳以上 79 歳以下の男性 228 例
- 尿意切迫感および頻尿 (1日あたり8回以上)
- 内圧・尿流検査により確認された膀胱出口閉塞 (AGスコア > 20)

試験群 1	試験群 2
ドキサゾシン 4mg/日 単剤	ドキサゾシン + プロピペリン 20mg/日
無作為化	
1 (76 例)	2 (152 例)
計 228 例	

# 排尿記録の指標

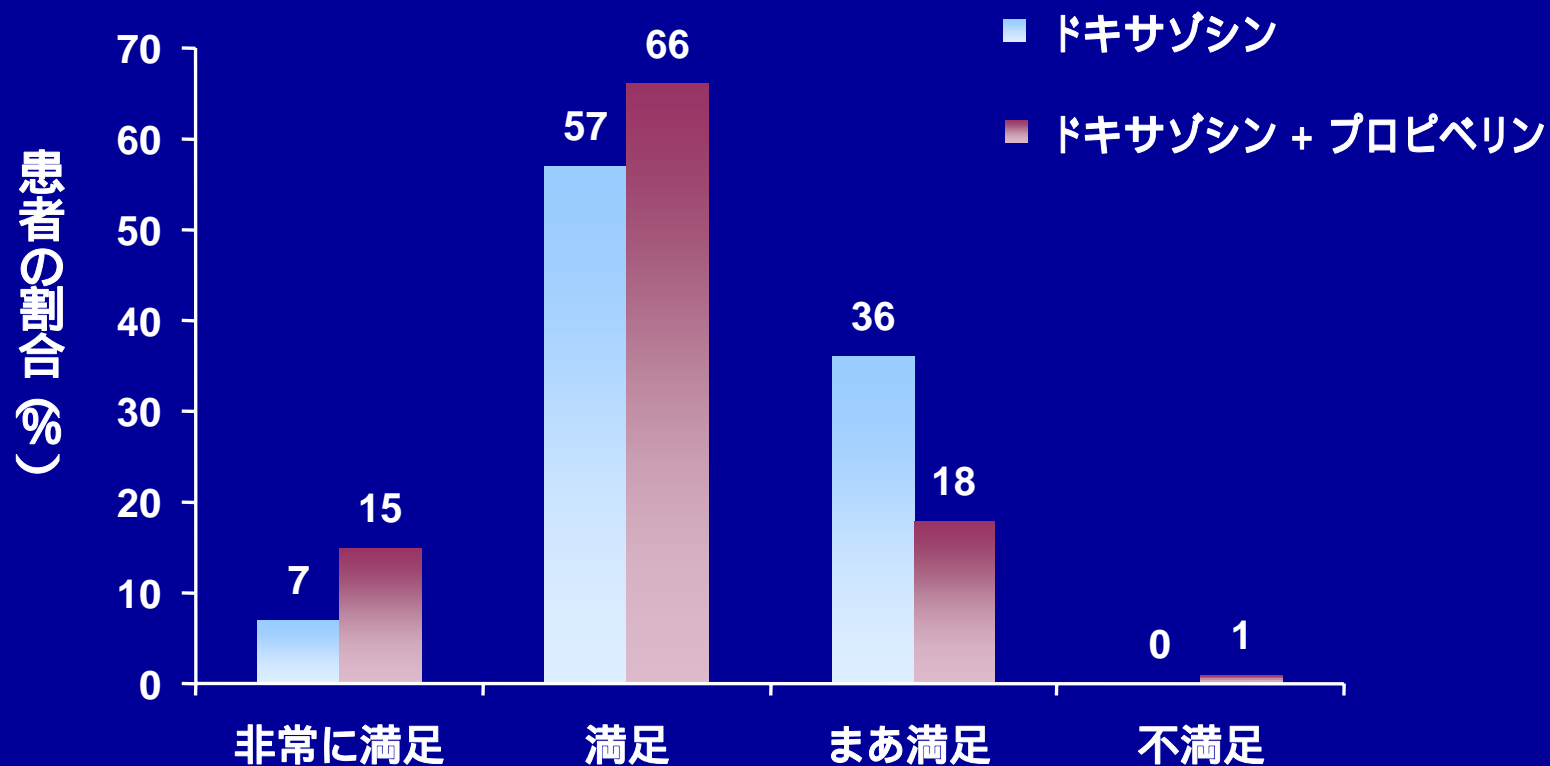


\* P < 0.05    ■ ドキサゾシン群 (n=69)    ■ ドキサゾシン + プロピペリン併用群 (n=142)

# 国際前立腺症状スコア (IPSS)

- 両群ともに合計スコアおよび排尿スコアは投与後に有意に改善
  - 有意な群間差なし
- 両群ともに尿意切迫感および蓄尿スコアは投与後に有意に改善
  - 併用群が有意に優れていた

# 患者満足度



P=0.014 (単剤群と併用群の比較)

# 尿流動態指標

投与前および投与後(8W)における Qmax と PVR

	ドキサゾシン単剤群 (n=69)		プロピペリン併用群 (n=142)		p値*
	ベースライン	8週後	ベースライン	8週後	
Qmax (mL/秒)	10.5 ± 4.2	12.2 ± 7.2#	10.4 ± 4.3	11.4 ± 5.1 #	0.417
PVR(mL)	30.8 ± 31.0	26.1 ± 29.6	28.8 ± 31.2	49.6 ± 69.2 #	0.006

\* ベースラインから8週後までの変化に関する群間比較

# p<0.05 ベースラインとの比較

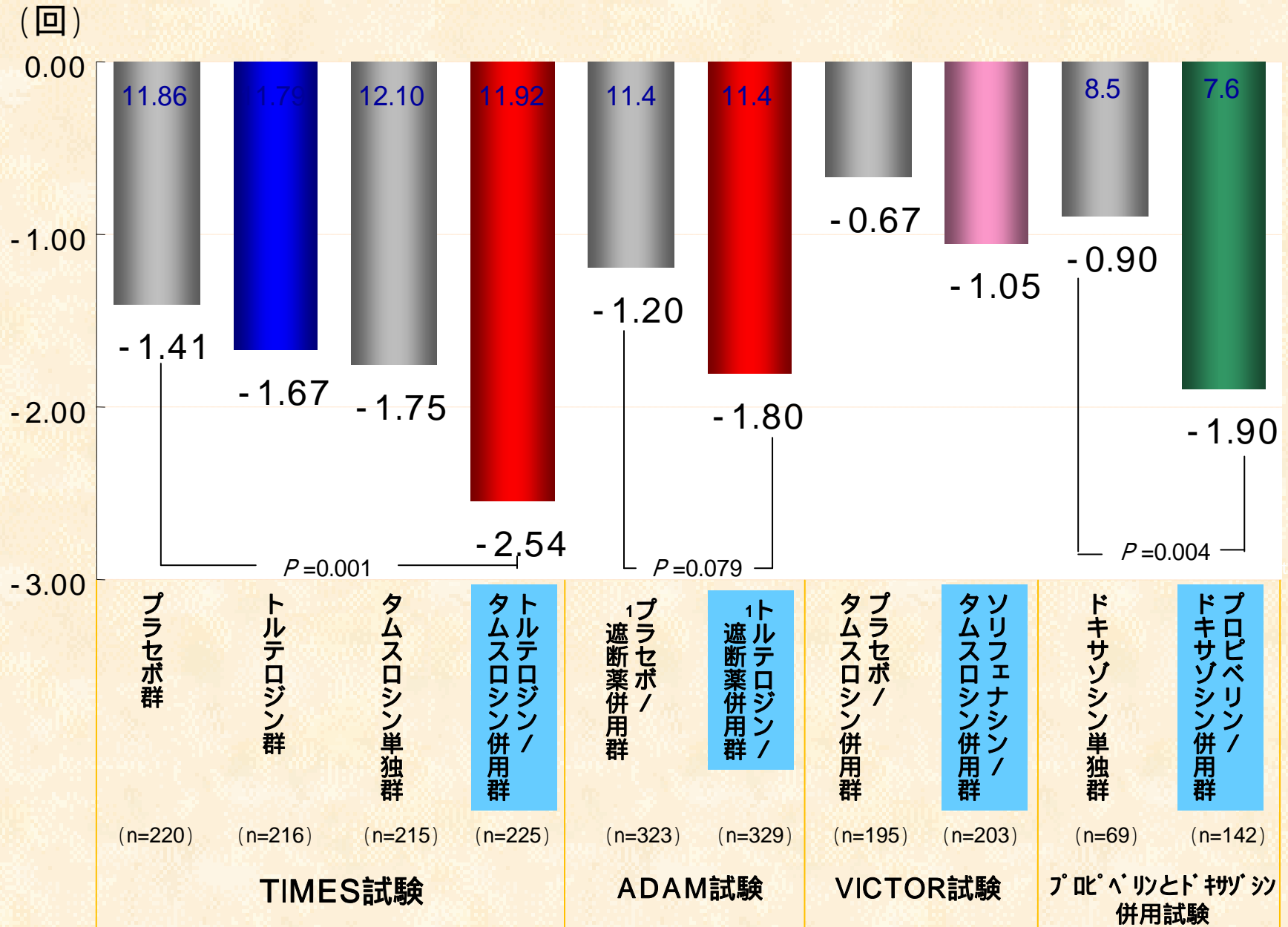


# OAB と BPO 合併症例に対する プロピペリン + ドキサゾシンの併用療法

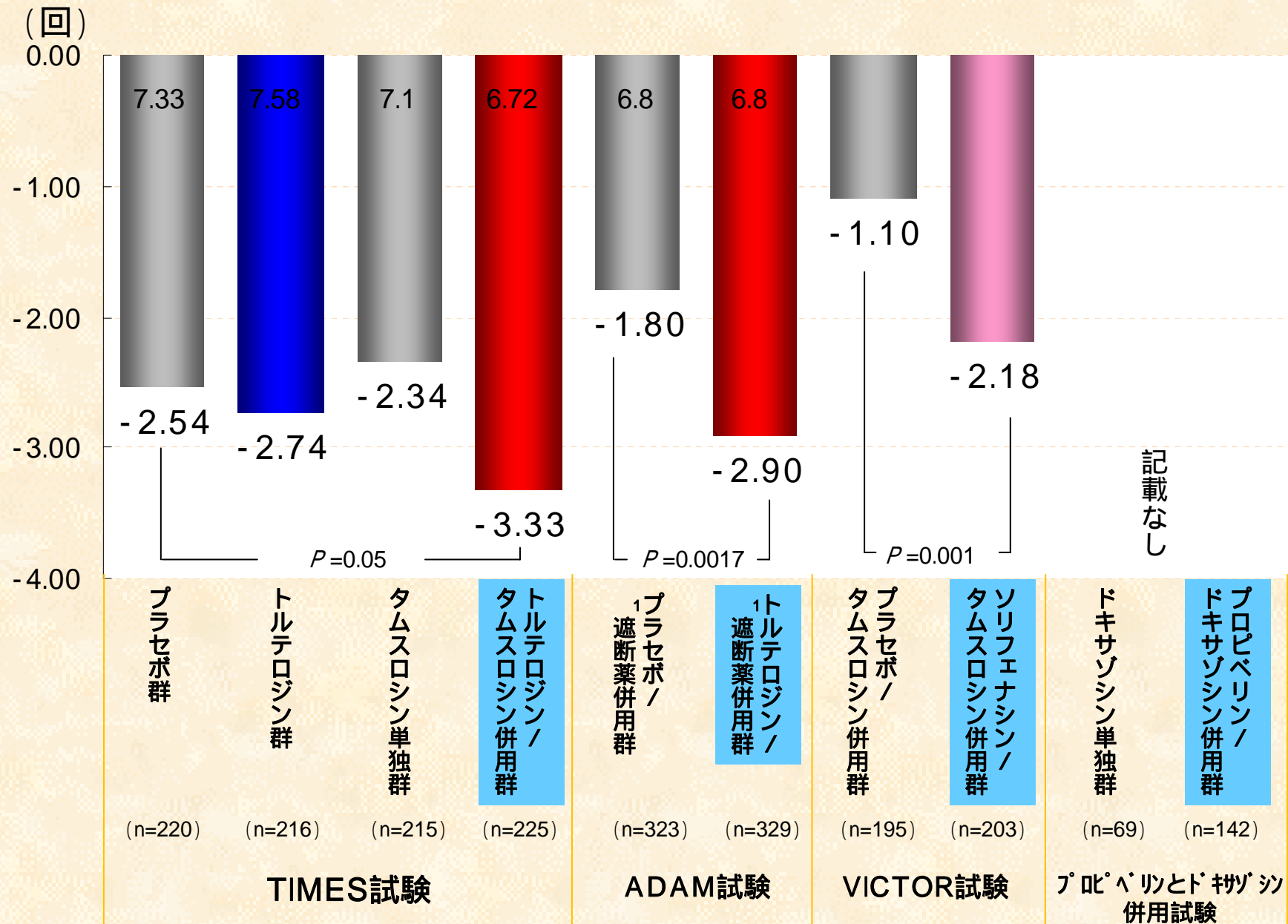
## 1 遮断薬単独治療との比較

- 排尿回数（全日、昼間）と一回排尿量は併用群で有意に改善（排尿日誌による評価）
- IPSS の蓄尿スコア、尿意切迫感スコアは併用群で有意に改善
- 患者満足度は併用群で高い
- 最大尿流量は両群とも投与後に改善（群間差なし）
- 残尿量は併用群で有意に増加（群間差あり）

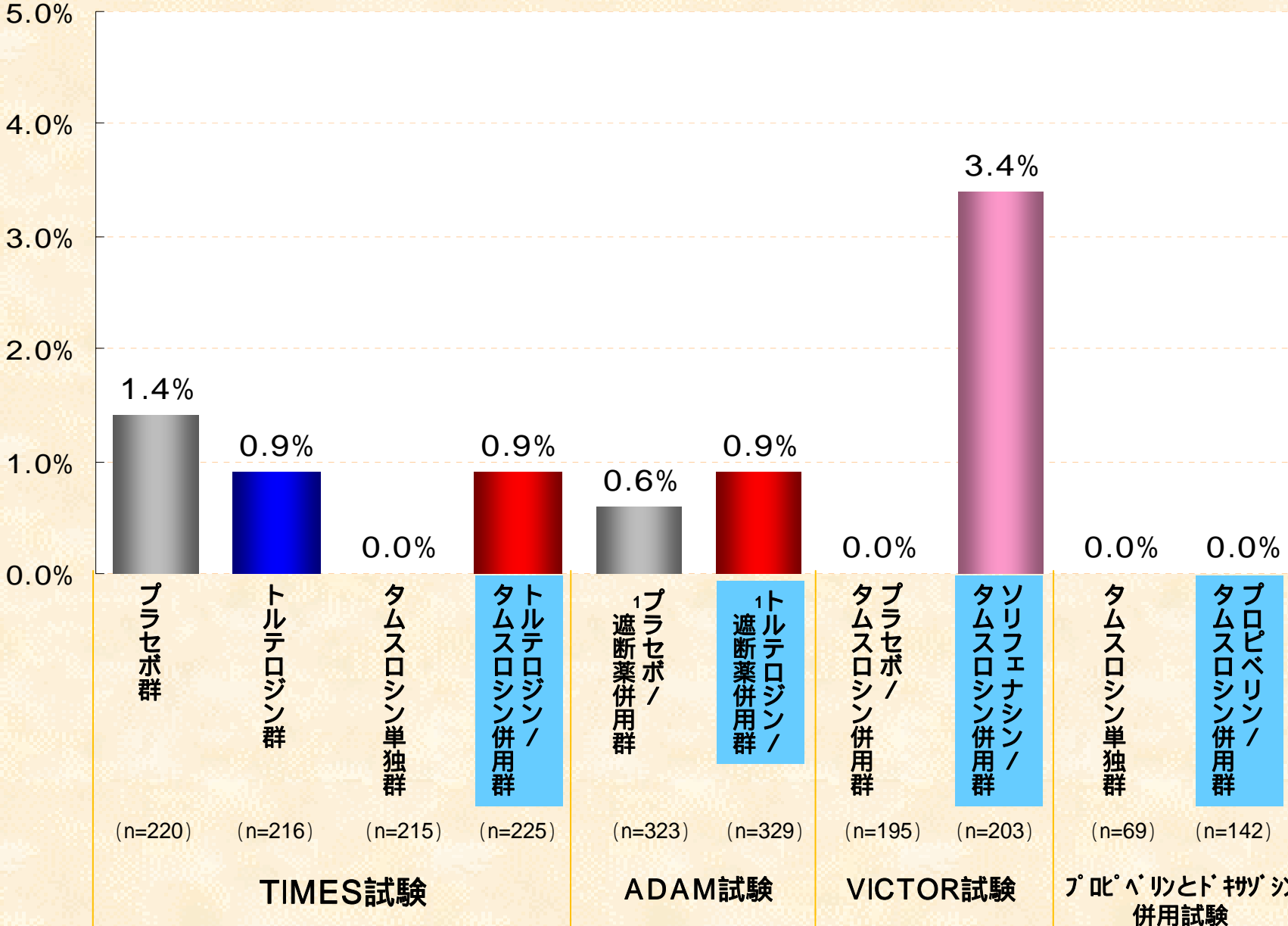
# 排尿回数 / 1日あたり



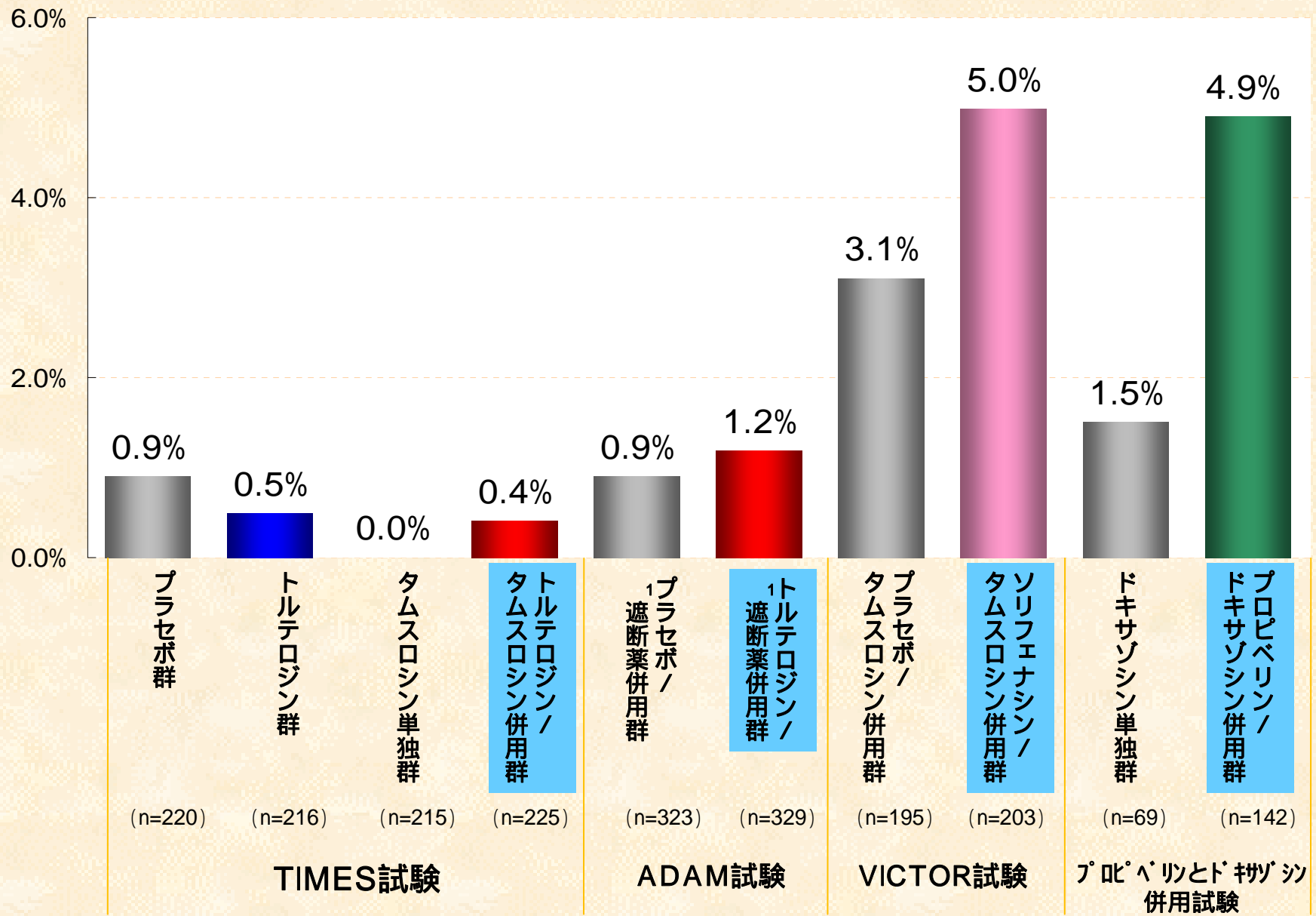
# 尿意切迫感回数 / 1日あたり



# 尿閉発現率



# 中止脱落率



# BPH に合併する OAB の治療

## 1 遮断薬と抗コリン薬の併用

臨床試験結果から併用療法は OAB 症状を有する BPH 患者に対する有用な治療法となりうる可能性あり

→ より大規模かつ長期の臨床試験が必要

# BPH と OAB

## 外科的治療

- ・ 手術治療 によっても蓄尿症状（夜間尿）の改善は不良  
加齢あるいはその他の背景因子の関与
- ・ OAB 症状の改善効果は長期的に見ると疑問

## 薬物治療

- ・ OAB 症状の改善における  $\alpha_1$  遮断薬の作用点は不明  
 $\alpha_d$  に加えて  $\alpha_a$  も関与？
- ・  $\alpha_1$  遮断薬単独で改善不良例に、抗コリン薬の併用は有望