

前立腺肥大症 (BPH) — 症状スコアからみたその病態特性 —

池 本 庸

東京慈恵会医科大学泌尿器科学講座

BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA: ITS PATHOPHYSIOLOGIC CHARACTERISTICS ANALYZED WITH SYMPTOM SCORES

Isao IKEMOTO

Department of Urology, The Jikei University School of Medicine

Epidemiologic studies in Japan have reported an estimated population of 8.1 million people (men and women older than 40 years) with overactive bladder, 21 million people with urinary incontinence, and 25 million people with urination difficulty. Benign prostatic hyperplasia (BPH), a representative urination disorder in men, has recently been considered a merely bothersome disease, because of the lower incidence of severe complications, such as urinary retention. Recently, bothersomeness in patients with BPH has been widely evaluated with the International Prostate Symptom Score (IPSS). This article deals with the analysis of the pathophysiology and treatment outcomes of BPH using the IPSS for BPH.

- 1) Analysis of the IPSS and BPH impact index (BII) in 92 patients with untreated BPH indicated that the IPSS, a quality of life index, and the BII are needed to assess BPH symptoms and to provide detailed therapeutic instructions and thorough patient consultation.
- 2) Objective analysis of symptom scores using the IPSS in 152 patients with BPH showed that overall symptoms were more severe if storage symptoms were more severe.
- 3) A random seasonal analysis of 356 points for the IPSS in patients with untreated BPH indicated a significant correlation between the windchill-equivalent temperature and seasonal change in the IPSS in patients with BPH.
- 4) A comparative study of the early effects of tamsulosin and eviprostat in 64 patients with BPH showed significantly early (within 7 days) improvement of bothersomeness scores in patients treated with tamsulosin. This improvement was more significant for voiding symptoms than for storage symptoms.
- 5) Prospective crossover administration of 2 different α -1 adrenoceptor antagonists (tamsulosin and naftopidil) for 96 patients with BPH induced complementary effects for urination symptoms in each patient.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2010;125:95-108)

Key words: benign prostatic hyperplasia, symptom, score, bother

I. 緒 言

排尿障害の頻度は現在本邦の40歳以上の男女を対象とした疫学研究¹⁾によれば過活動膀胱 (overactive bladder: OAB) は約810万人, 尿失禁患者は約2100万人, 排出障害 (尿勢低下など) 患者は約2500万人に上ると推定されている。よっ

て排尿障害は極めて一般的な疾病であり, 社会の高齢化とともに潜在的な排尿障害で困っている高齢者は想像以上に多いと思われる。

一方J.D.McConnellらによれば²⁾, 3016人の前立腺肥大症 (以降BPHと略) 患者に4年間にわたり前向きに, BPH治療薬 (Finasteride群 1513例), または偽薬 (Placebo群 1503例) を服用し, 症状

Table 1. International prostate symptom score (IPSS) and QOL score

	まったく なし	5回に1回 の割合未満	2回に1回 の割合未満	2回に1回 の割合	2回に1回 の割合以上	ほとんど 常に	
1. 最近1ヵ月間、排尿後に尿がまだ残っている 感じがありましたか。	0	1	2	3	4	5	
2. 最近1ヵ月間、排尿後2時間以内にもう一度 行かねばならないことがありましたか。	0	1	2	3	4	5	
3. 最近1ヵ月間、排尿途中で尿が途切れること がありましたか。	0	1	2	3	4	5	
4. 最近1ヵ月間、排尿をがまんするのがつらい ことがありましたか。	0	1	2	3	4	5	
5. 最近1ヵ月間、尿の勢いが弱いことがありま したか。	0	1	2	3	4	5	
6. 最近1ヵ月間、排尿開始時にいきむ必要があ りましたか。	0	1	2	3	4	5	
7. 最近1ヵ月間、床に就いてから朝起きるまで 普通何回排尿に起きましたか。	0	1	2	3	4	5	
QOLスコア	とても満足	満足	ほぼ満足	なんとも いえない	やや不満	いやだ	とても いやだ
現在の尿の状態がこのまま変わらず に続くとしたら、どう思いますか。	0	1	2	3	4	5	6

の経過を調査したところ、急性尿閉はFinasteride群42例(3%)、Placebo群99例(7%)であった。したがって尿閉の確率はPlacebo群でも7%と決して高くないことが判明した。以上のようなことから今日BPHは死にいたる病であるといったイメージから、『BPHにより生じる下部尿路通過障害は bothersomeness としてとらえられるべきである。』と考えられるようになっていく。

そこでBPHのこのbotherをより客観的、定量的に評価する手段として、今日、国際前立腺症状スコア(International-Prostate Symptom Score: 以後IPSSと略)が全世界的に用いられている(Table 1)。IPSSは1977年、Boyarskyらによって、Guide Lines for Investigation of BPHが提唱³⁾され、その中で患者の自覚症状定量化が試みられたのが始ま

りである。1992年、これが発展してアメリカ泌尿器科学会(American Urological Association)がBPHにおける症状を全範囲にわたってカバーしていると考えられる15項目を取り上げ、その15項目を信頼度・妥当性・重複性・健康状態の変化に対する感受性から再検討し、最終的に7つの症状と1つの困惑度(global bother)からなるスコア(Table 1)を提唱し⁴⁾、最終的に1993年、世界保健機関(WHO)の後援を受けた国際前立腺会議(International Consultation on BPH)で国際的な症状スコア、すなわちIPSSとして認証された。今日IPSSはBPHの症状評価において、世界共通のscaleとして標準的に用いられ、国際的薬効評価においても必須のparameterとなっている。

そこで上記IPSSを中心としたBPH患者の自覚

Table 2. BPH impact index (BII)

●最近1ヵ月間の状態を教えてください。

	ない	少しある	ある	非常にある	
排尿の状態が原因で体に不快感がありましたか。	0	1	2	3	
排尿の状態が原因で健康に不安を感じるがありましたか。	0	1	2	3	
排尿の状態が原因で困ることがありましたか。	0	1	2	3	
	ない	たまに	時々	しばしば	いつも
排尿の状態が原因でどのくらいの時間、日常生活に支障をきたしていましたか。	0	1	2	3	4

満点: 13点

症状(bother)に関する最近約10年の私の研究の中から今回の宿題報告では

- I. BPH impact indexを用いたBPH評価に関する検討
- II. BPHの畜尿症状評価に関する検討
- III. IPSSの季節変動に関する検討
- IV. BPHに対する $\alpha 1$ blocker療法の即効性評価試験
- V. BPHに対する $\alpha 1$ blockerによるクロスオーバー試験

の5点につき報告したい。

II. BPH患者でみられる排尿障害評価における impact index の役割

1. 目的

BPHのbotherを自覚症状の点から評価するにはIPSSが用いられ、患者満足度の点から評価する場合QOL indexが用いられることが多い。一方、BPH impact index (以後BIIと略) もしばしばBPHによる患者の影響度を評価する尺度として提唱されている (Table 2) が、まだまだ一般的ではなく、BIIを日常臨床でルーチン化している症状スコアであるIPSSやQOL indexとどのように使い分け、位置づけるか議論が多い。我々はこれらの関連について本邦BPH患者での実態を多変量解析にて検討した。

2. 対象および方法

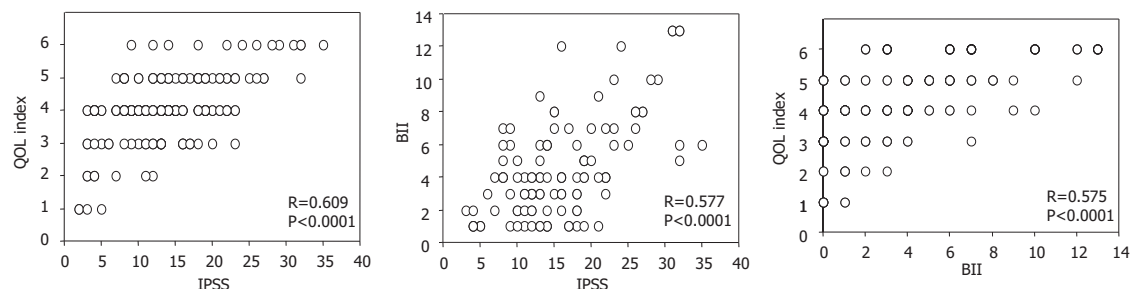
2000年3月から2003年1月までに、東京慈恵会医科大学附属病院 (以後当院と略) にてBPHと診断され、IPSS, QOL index, BIIが測定された92例、のべ140ポイントの各種自覚症状スコアを検討し、BIIとIPSS, QOL indexとがどのような相関を示すか、および満足度の指標とされるQOL indexが各種自覚症状スコアやBIIの各ドメインのどの項目で説明できるかを統計学的に検討した。

3. 結果

Table 3に示すようにIPSS合計点, QOL index, BII合計点は、それぞれ有意な相関を示したが、相関係数は0.57-0.60 (偏相関係数で0.3-0.4) と高い相関ではなかった。したがってQOL index (満足度の指標と仮定して) や自覚症状スコア (IPSS), 生活支障度の指標としてのBIIは相互に関連はすることは想像されるものの、具体的な結びつきはこの結果からは想定できない。

そこでTable 4に示すようにQOL indexを従属変数としてQOL indexに対して年齢, 前立腺体積, IPSS合計点, BII合計点, 最大尿流率 (Qmax), 残尿量などの影響を解析するために、ステップワイズ回帰分析で検討した。その結果、BII合計点とQmaxの2変数で説明できることが示され、QOLを評価するためにはBII合計点も重要と考え

Table 3. Correlation and partial correlation of IPSS, QOL index BII



	correlation coefficient(cc) (partial cc)	IPSS	BII	QOL index
IPSS	1.000	1.000	0.577 (0.350)	0.609 (0.414)
BII	-	-	1.000	0.575 (0.345)
QOL index	-	-	-	1.000

られた。

さらに Table 5 に示すように、QOL index に対して IPSS, BII のより細かい関連を検討する目的で、IPSS と BII の各質問項目、計 11 項目の影響を同様にステップワイズ回帰分析で検討した。その結果、BII の質問項目である「不快感」と「健康への不安」の 2 項目と IPSS の質問項目である残尿感、頻尿、尿勢低下の 3 項目、計 5 変数で説明できる (決定係数 0.49) ことが示された。したがって BII は各項目別でも、QOL に影響する質問項目であったため、QOL を評価するためには BII の質問項目も重要と考えられた。

4. 小括

BPH の臨床実地上、治療により自覚症状は改善を認めたのにもかかわらず、満足度が改善しない例は時々経験する。また一方、前立腺検診において中等度以上の排尿障害を自覚しながら、QOL 障害を認めない例が 15.5% 存在したという報告もある⁵⁾。これは IPSS の質問項目は主に頻度を中心

とした質問票となっており、BPH が QOL の疾患であることを考えると、症状の頻度が少ない症例においてもそれが患者の QOL に大きく影響を与えている場合、IPSS の頻度評価のみでは不十分と考えられ、頻度と患者に与える impact は異なるとする報告⁶⁾を始めとして、頻度での回答様式に対する問題点は多々⁷⁻⁹⁾報告されている。

そこで本邦 BPH 患者における排尿障害の自覚症状と満足度・支障度を各種 bother score (IPSS, QOL score, BII score) を用いて統計学的に検討した。前立腺肥大症の代表的な自覚症状スコアである IPSS の 7 つの質問項目の中には、QOL index への影響が少ないものもあったが、BII の質問項目はそれに影響を与えていた。いろいろな愁訴を持つ BPH 患者にとって、BII の質問項目は QOL index に影響の少ない自覚症状を察知できるのではないかと考えられ、BPH 患者の (不) 満足度をさらに細かく検討する時は、BII は必須の検討項目と思われた¹⁰⁾。

Table 4. Relationship between QOL index and age, prostate volume, IPSS, BII, Qmax or residual urine volume(n=63)

correlation							
Correlation coefficient(CC) (partial CC)	QOL index	age	Prostatic volume	I-PSS	BII	Qmax	Residual urine volume
QOL index	1.000	0.039 (0.149)	-0.018 (-0.012)	0.466 ** (0.266)	0.570 ** (0.458)	-0.344 ** (-0.242)	-0.034 (0.097)
age	—	1.000	-0.016 (-0.001)	-0.072 (-0.068)	-0.034 (-0.062)	0.188 (0.187)	0.090 (0.081)
Prostatic volume	—	—	1.000	0.041 (0.023)	-0.071 (-0.101)	-0.032 (-0.166)	0.160 (0.189)
IPSS	—	—	—	1.000	0.446 ** (0.231)	-0.288 ** (-0.160)	0.126 (0.159)
BII	—	—	—	—	1.000	-0.191 * (-0.025)	0.081 (0.101)
Qmax	—	—	—	—	—	1.000	0.146 (0.177)
Residual urine volume	—	—	—	—	—	—	1.000

(* :p<0.05, ** :p<0.01)

Stepwise regression analysis

independence variable: age, prostatic volume, IPSS, BII, Qmax, residual urine volume criterion variable:QOL index

	Regression coefficient	Standard regression coefficient(β)	Standard regression coefficient(β)	Correlation coefficient (R)	Contribution rate (β×R)
graft	4.232	4.232			
BII	0.153	0.523	BII	0.523	0.2981
Qmax	-0.034	-0.244	Qmax	-0.244	-0.0839
regression formula	QOL=4.232+0.153×(impact index)-0.034×(Qmax)			Determination coefficient(partial CC) 0.3820	

III. BPHの畜尿症状評価に関する検討

1. 目的

BPHは基本的には前立腺の肥大による後部尿道の閉塞が病気の本体であるが、患者は閉塞による症状とは別に畜尿症状でもbotherを強く感じており、BPHにおける畜尿症状の役割については不明な点も多い。さらにBPHにはなりえない女性においてもIPSSが高得点を示す人がいることは広く知られている。したがって今日、畜尿症状を有する症状症候群として過活動膀胱 (OAB) という疾患概念が提唱されている¹⁾。今回はOABを伴うBPH症例とOABを伴わないBPH症例のbotherは異なるかを検討し、BPHの下部尿路症状における畜尿症状の位置づけを考察した。

2. 対象および方法

2002年5月より2004年5月までに、当院および関連病院を受診し、BPHと診断された、あるいはすでにBPHと診断されており薬物治療を受

けている152例を対象とした。これらのうちIPSS上、尿意切迫感が1点以上であり、かつ頻尿または夜間頻尿が1点以上であった例をOABとした。この152例をOABを合併していないBPH症例50例 (非OAB群) と、OABを合併しているBPH症例102例 (OAB群) に分けて自覚症状を含む各種臨床所見を比較検討した。

3. 結果

Fig. 1に示すようにIPSSでの評価でもOAB群と非OAB群では畜尿症状に明らかな差が生じ、その結果トータルスコアにも有意差が生じていた。Fig. 2に示すようにOAB群ではQOL index (満足度) は2群間で差はなかったにもかかわらず、BIIはtotal score, 各項目ともにOAB群で有意に高く、生活上のインパクトに対する評価はOAB群で高かった。

4. 小括

OABは病理学的変化から定義された疾患ではなく、2002年の国際尿禁制学会用語標準化委員

Table 5. Influence to QOL index by 7 IPSS domains and 4 BII domains analyzed with stepwise regression analysis (independent variable: total 11 domains in IPSS and BII, criterion variable :QOL index)

	Regression coefficient	Standard regression coefficient (β)	Standard regression coefficient (β)	Correlation coefficient (R)	Contribution rate ($\beta \times R$)
graft	2.416	2.416	discomfort	0.227	0.1155
discomfort	0.317	0.227	anxiety for health	0.157	0.1471
anxiety for health	0.226	0.157	incomplete emptying	0.182	0.0721
incomplete emptying	0.134	0.182	frequency	0.313	0.0863
frequency	0.248	0.313	weak stream	0.169	0.0683
weak stream	0.120	0.169			
regression formula	+0.317 × (discomfort)		determination coefficient		0.4893
QOL=2.416	+0.248 × (frequency)		(partial correlation coefficient)		
	+0.226 × (anxiety for health)				
	+0.134 × (incomplete emptying)				
	+0.120 × (weak stream)				

Table 6. Classification of PMV value and patient distribution

	PMV value	group
hot	+3	
warm	+2	warm:73 patients W group
slightly warm	+1	
neutral	0	comfortable:62 patients N group
slightly cool	-1	
cool	-2	cool:221 patients C group
cold	-3	

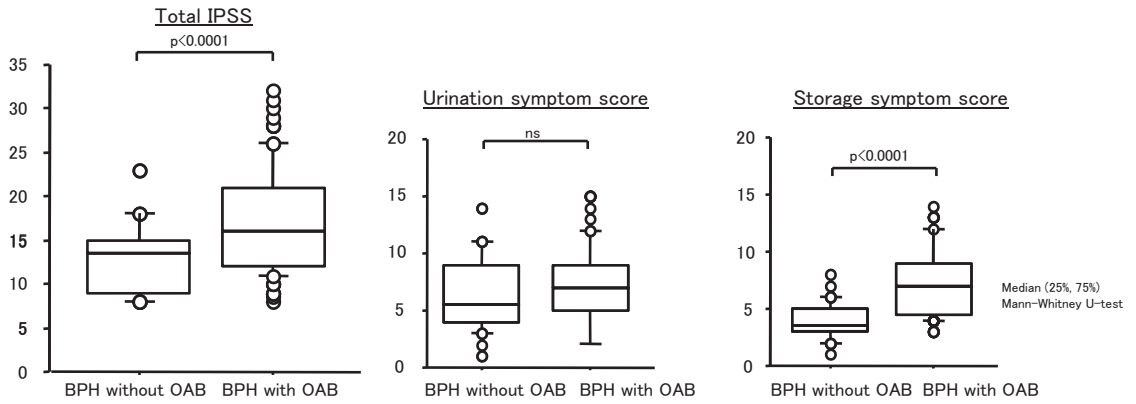


Fig. 1. Comparison of total or subvisual IPSS in BPH with OAB and BPH without OAB

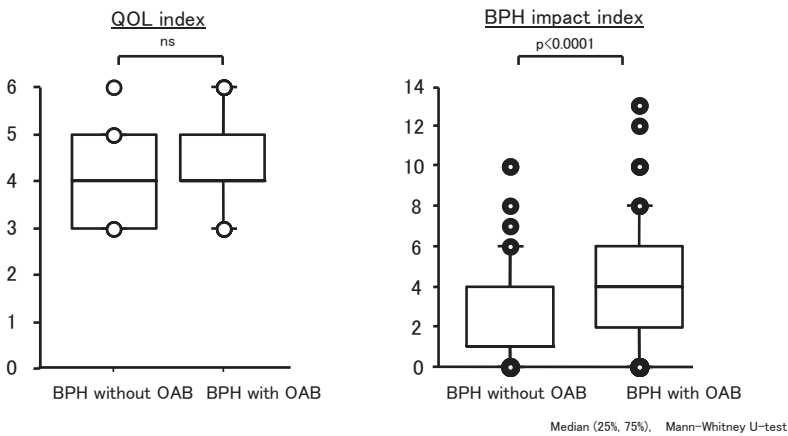


Fig. 2. QOL index, BPH impact index in BPH with OAB and BPH without OAB

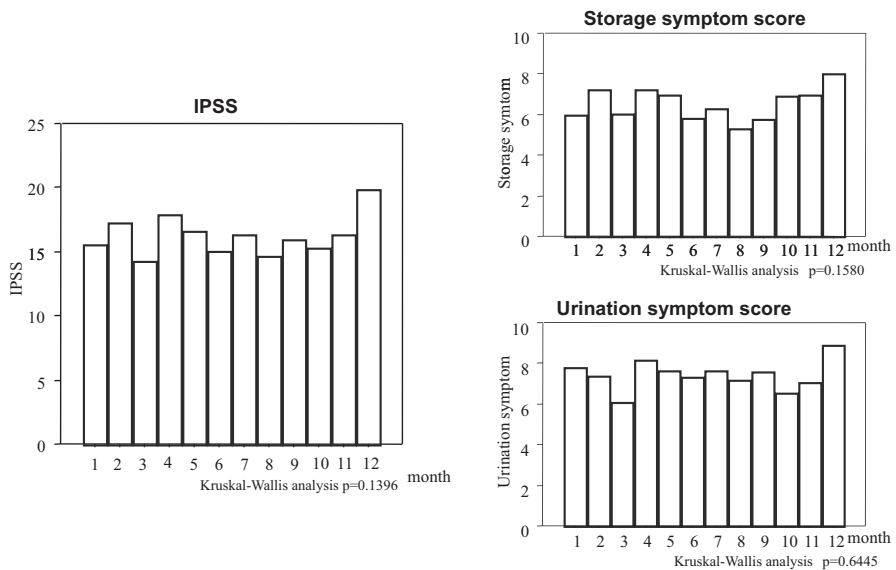


Fig. 3. Monthly change in lower urinary tract symptom (IPSS)

会において、「尿意切迫感を不可欠な本質的症状とし、通常、頻尿および夜間頻尿を随伴する症状症候群」であり、「切迫性尿失禁の有無は問わない」と定義されている¹¹⁾。一方BPHは言うまでもなく形態の変化に基づく疾患概念で、前立腺の肥大にともなって α 1受容体の増加やそのサブレセプターの量的質的変容が指摘されている¹²⁾。こうした受容体の変化が排尿筋過活動に影響し、BPH患者では高頻度でOABが合併することが知られている¹³⁾。しかしOABという概念は、まだ新しいものであったため、これらの合併・非合併BPH患者のbotherを比較検討した報告は今までみられなかった。我々の今回の検討では、上記のように畜尿症状の強い(OAB合併)BPH症例と蓄尿症状の弱い(OAB非合併)BPH症例では自覚症状(排尿にまつわる bothersomeness)は異なってくることを示唆された。具体的にはQOLとの相関もIPSSでは対照的であり、排尿症状とOABのない群の満足度が相関し、蓄尿症状とOAB群の満足度は相関した。以上のように蓄尿症状の強い(OAB合併)BPH症例では通常のBPHで予想される各種bothersomenessがより複雑に排尿を含めた日常生活に影響して排尿障害が頻度・影響度とも重症化しているものと思われた¹⁴⁾。したがって治療(薬物療法)においても異なった対応を必要とすると考えられる¹⁵⁾。

IV. BPH 自覚症状(IPSS)の季節変動に関する検討

1. 目的

Nakajiらは四季の明瞭な日本では呼吸器疾患や循環器疾患の発生には季節性の変動があることを報告している¹⁶⁾。したがってBPHも、季節によりその自覚症状に変動があると容易に想定されるものの、その根拠についての報告はほとんどなされていない。今回、環境因子として人間が居住する環境を-3(寒い)から+3(暑い)の7段階スケールで表現するPMV値を採用し、季節における環境因子として、各症例の感じる温度(体感温度)による症状の差異を検討した。さらに、どのような背景因子を持った症例が体感温度の影響を大きく受けるのかを検討した。

2. 対象および方法

対象は2000年3月より2004年6月までに、当院、および関連病院を受診し、症候性BPHと診断されたIPSS 8点以上、QOL index 2点以上の未治療BPH患者356例である。なお、OAB症状有無別の層別解析においてIPSS上尿意切迫感が1点以上であり、かつ頻尿または夜間頻尿が1点以上であった例をOABを伴うBPH、それ以外の症例をOABを伴わないBPHとした。今回、環境因子として人間が居住する環境を-3(寒い)から

Table 7. Comparison of each symptom domain (IPSS) among W group, N group and C group classified by windchill temperature

	total (n=356)	W group (n=73)	N group (n=62)	C group (n=221)	Dunnett analysis	Kruskal-Wallis analysis
Incomplete emptying	2.3 ± 1.8	2.3 ± 1.8	2.0 ± 1.8	2.4 ± 1.7	NS (0.2873)	
Storage symptom	6.5 ± 3.4	5.7 ± 3.7	6.9 ± 3.8	6.7 ± 3.3	0.0331	<0.05 (C vs W) ns (C vs N)
frequency	2.6 ± 1.7	2.2 ± 1.6	2.6 ± 1.8	2.7 ± 1.6	NS (0.1253)	
Urination symptom	1.7 ± 1.7	1.3 ± 1.6	1.9 ± 1.8	1.7 ± 1.7	0.0454	ns (C vs W) ns (C vs N)
nocturia	2.3 ± 1.2	2.1 ± 1.2	2.4 ± 1.4	2.3 ± 1.2	NS (0.5139)	
Urination symptom	7.4 ± 3.9	7.5 ± 4.2	7.3 ± 4.3	7.4 ± 3.7	NS (0.9990)	
Intermittency	2.2 ± 1.8	2.3 ± 1.9	2.1 ± 1.8	2.2 ± 1.8	NS (0.7023)	
weak stream	3.5 ± 1.7	3.5 ± 1.7	3.5 ± 1.8	3.4 ± 1.6	NS (0.6620)	
straining	1.7 ± 1.8	1.6 ± 1.8	1.7 ± 1.9	1.7 ± 1.7	NS (0.6783)	
Total IPSS	16.2 ± 6.6	15.9 ± 5.8	13.4 ± 4.0	17.1 ± 6.1	NS (0.2448)	

+3 (暑い) の7段階スケールで表現するPMV値 (Table 6) を採用し, 季節における環境因子として, 各症例の感じる温度 (体感温度) による症状の差異を検討した. すなわちPMV値が+1から+3は暖かいと感じた群 (W群:73例), PMV値0が快適と感じた群 (N群:62例), PMV値-1から-3が寒いと感じた群 (C群:221例) に分類 (Table 7) し, 比較検討した.

3. 結果

受診月別の下部尿路症状 (IPSS) をトータルスコア, 畜尿症状, 排尿症状別で検討したものを Fig.3 に示す. 冬に自覚症状の強い患者が多く来院するといった季節変動を疑わせる結果は得られなかった. Table 7 にPMV値を用いた体感温度によるIPSSの検討を示す. トータルスコアでは差を認めないものの, 畜尿症状のトータルスコアと尿意切迫感のスコアでW群とC群で有意差を認めた. さらにTable 8, 9にOABの有無によるBPH

症例の層別解析の結果を示す. OABを伴うBPH症例ではIPSSは総点数でも各ドメイン別検討でも有意差を認めなかった (Table 8). 一方OABを伴わないBPH症例では, IPSSの総点数, 畜尿症状の総点数, さらに残尿感, 頻尿の項目でいずれもC群が他群に比し有意差を認めた (Table 9).

4. 小括

寒くなると下部尿路症状は悪化するのではないかと一般的には推察される. しかし実際そうした症状で悩むBPH患者の下部尿路症状, とくにそのbotherについて季節や温度の面からから検討した報告はめずらしい. Watanabeらは31名のBPH患者を5年間にわたり追跡調査し, botherの点では季節変動はなかったと結論している¹⁷⁾. しかしこれらの患者のほとんどは5年間の投薬を続けており, 薬効により経時的に改善中であったことは容易に推察される. また我々の検討でもただ単に経時的, 月別変動では有意差を認めなかった. しか

Table 8. Comparison of IPSS in BPH patients with OAB among C, N and W group classified with windchill temperature

n=235	W group (n=41)	N group (n=45)	C group (n=149)	Kruskal-Wallis analysis
Incomplete emptying	2.4 ± 1.7	2.4 ± 1.8	2.6 ± 1.8	NS (0.8271)
Storage symptom	7.0 ± 3.4	8.5 ± 3.1	7.8 ± 3.1	NS (0.0709)
frequency	2.6 ± 1.5	3.2 ± 1.5	2.9 ± 1.5	NS (0.1426)
urgency	2.3 ± 1.6	2.7 ± 1.6	2.6 ± 1.5	NS (0.2779)
nocturia	2.1 ± 1.1	2.6 ± 1.4	2.3 ± 1.2	NS (0.2410)
Urination symptom	7.6 ± 4.5	7.5 ± 4.7	7.6 ± 3.9	NS (0.9992)
intermittency	2.6 ± 1.8	2.3 ± 1.8	2.5 ± 1.8	NS (0.7061)
weal stream	3.2 ± 1.8	3.3 ± 1.8	3.2 ± 1.5	NS (0.8211)
straining	1.8 ± 1.7	1.9 ± 1.9	1.9 ± 1.7	NS (0.9305)
Total IPSS	17.0 ± 7.4	18.4 ± 7.1	18.0 ± 6.8	NS (0.5828)

Table 9. Comparison of IPSS in BPH patients without OAB among W, C and C group classified with windchill temperature

n=121	W group (n=32)	N group (n=17)	C group (n=72)	Kruskal-Wallis analysis	Dunnett analysis
Incomplete emptying	2.2 ± 1.8	0.9 ± 1.1	2.0 ± 1.6	0.0319	<0.05 (C vs N) ns (C vs W)
Storage symptom	4.0 ± 2.2	2.7 ± 1.7	4.6 ± 2.3	0.0041	<0.05 (C vs N) ns (C vs W)
frequency	1.8 ± 1.6	0.9 ± 1.3	2.2 ± 1.8	0.0098	<0.05 (C vs N) ns (C vs W)
urgency	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	NS (0.2489)	
nocturia	2.2 ± 1.3	1.8 ± 1.1	2.3 ± 1.2	NS (0.2269)	
Urination symptom	7.3 ± 4.0	6.5 ± 3.2	6.9 ± 3.2	NS (0.9880)	
intermittency	2.0 ± 2.0	1.4 ± 1.6	1.6 ± 1.6	NS (0.7215)	
weak stream	4.0 ± 1.6	4.0 ± 1.7	3.9 ± 1.6	NS (0.7760)	
straining	1.3 ± 1.8	1.1 ± 1.8	1.4 ± 1.7	NS (0.6918)	
Total IPSS	13.5 ± 5.8	10.2 ± 2.5	13.4 ± 4.0	0.0069	<0.05 (C vs N) ns (C vs W)

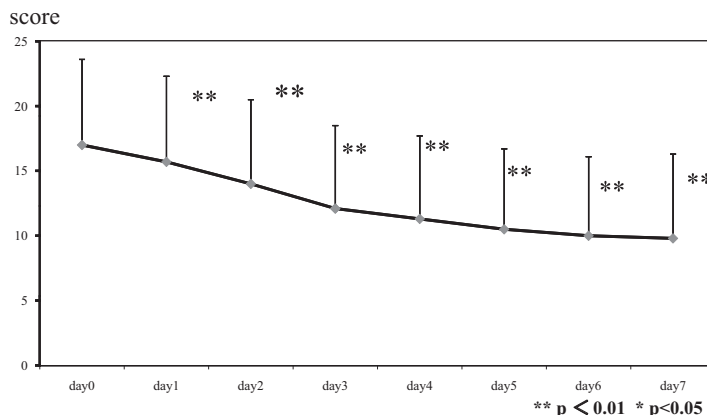


Fig. 4. Early change of IPSS after induction of tamsulosin. Significant reduction of total IPSS was identified for 7 consecutive days.

し今回の検討で、季節変動、とくに体感温度による影響をうけることを始めて報告した。すなわちBPHの下部尿路症状は、気温の変化よりも体感温度により強く影響をうける可能性が示唆された。寒いと下部尿路症状は悪化するというより寒いと感じるときは症状は悪化すると考えられた。

V. BPH に対する $\alpha 1$ blocker 療法の即効性評価試験

1. 目的

1992年塩酸タムスロシンが本邦で発売された時の泌尿器科医の印象は鮮烈であった。それまで

BPHという慢性疾患の場合ほとんどの薬剤は緩やかにその臨床効果を発揮すると考えられてきたが、背景としてIPSSといった患者による自己評価を薬効評価基準の中心に据えるという大きな変化があったにせよ、塩酸タムスロシン服用後の患者が次々その内服開始後早期に排尿状態の改善を主治医に報告したのがきわめて印象的であった。そこで実際BPH薬物療法におけるbothorの早期改善効果を今日でも代表的な $\alpha 1$ blockerである塩酸タムスロシンを用い (herbal medicineを比較対象として) 検討した。

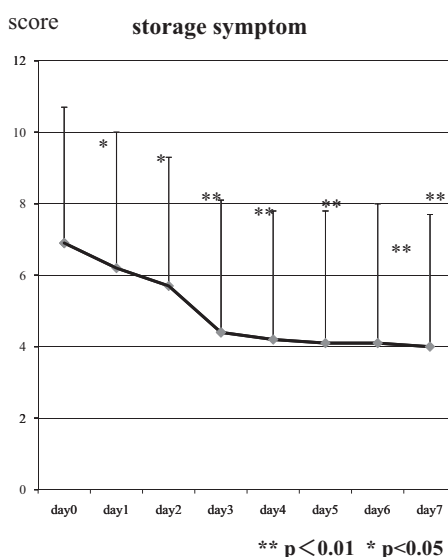
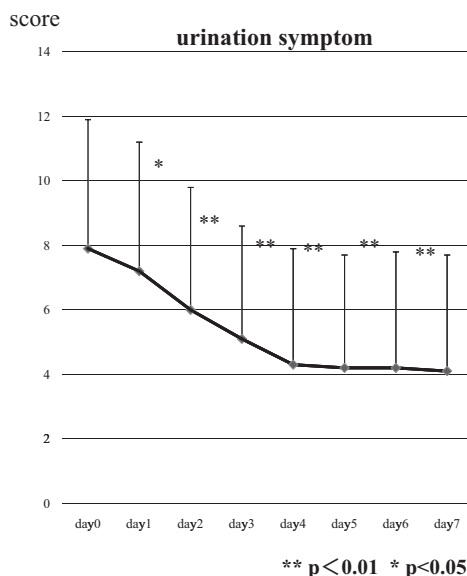


Fig. 5. Early change of urination or storage symptom score after induction of tamsulosin

2. 対象および方法

50歳以上の男性で、IPSS8点以上、QOLスコア2点以上、前立腺推定体積20ml以上、最大尿流率15 ml/s未満の未治療前立腺肥大症例を塩酸タムスロシン0.2 mg/日投与群 (26例) と、エビプロスタット投与群 (38例) の2群にわけ、投与早期 (1週間以内の連日) と4週間後でIPSSを比較検討した。

3. 結果

塩酸タムスロシンを投与されたBPH患者26例のIPSS総点数の早期効果をFig. 4に示す。治療前に比すすでに1日目から有意な減少がみられ、7日目まで持続している。Fig. 5に排尿症状、畜尿症状別の早期変化を示す。両症状とも有意な現象ではあるが、排尿症状がより早期に減少することが伺われる。herbal medicine (Eviprostat®)を用いた比較試験の結果をFig. 6に示した。総点数でも有意差がみられたが、各ドメインで比較すると、尿意切迫感や夜間頻尿といった畜尿症状よりも、尿勢低下といった排尿症状に両剤の差が現れやすいことが明らかとなった。

4. 小括

前立腺に選択的な α 1blockerの登場とBPH評価における自覚的評価の高まりは期を一にしているようである。IPSSの登場はAUA - IPSSが1991年の2nd International Consultation on BPHで昇格し、IPSSとして採用されたことにはじまる。1993年8月塩酸タムスロシンが発売され、第2世代の α 1blockerである本剤は今日BPH治療薬としては世界1のシェアを誇り、米国ではBPHに対する経尿道的外科手術が激減した。またBPHは治療 (薬剤) の評価を自覚症状スコアで行う数少ない疾病ともいえる。このように高い評価を、塩酸タムスロシンをはじめとする第2世代の α 1blockerが得られたのは今まで述べたように患者様の自己評価が他覚所見と同様に高い再現性や定量性を示したからと思われるが、患者様自身のわかりやすさという点では本剤の即効性も見逃せない。経験的には多くの泌尿器科医が即効性を評価していたが、これまでは塩酸タムスロシン内服開始2週間以内の研究はNarayanらの報告¹⁸⁾のみである。それによれば、IPSS合計スコアが治療前19点から投与4日目で14.2点に有意

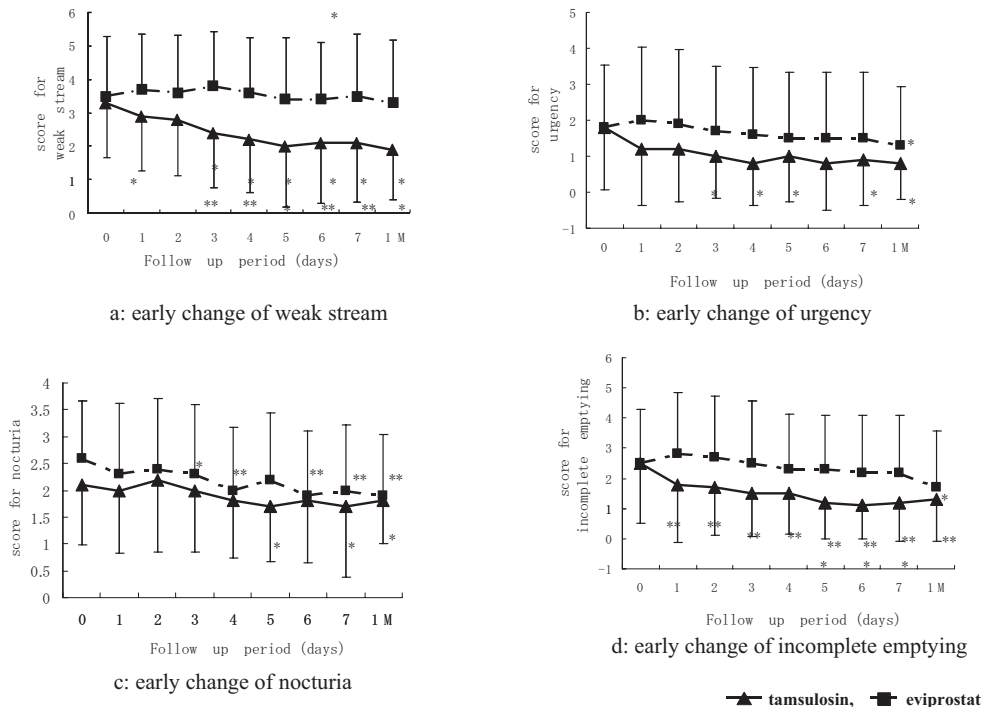


Fig. 6. Comparison of early change in each lower urinary tract symptom treated by tamsulosin for 7 days with those treated by eviprostat

に低下したとしている。しかしこのデータは塩酸タムスロシン投与量が0.4mgと本邦適正投与量の倍量であり、4日目のone point評価のみであった。本邦での検討ではHoriuchiらが投与1週間目のone point評価を行っている¹⁹⁾が、それでは塩酸タムスロシン0.2mg・1週間後で投与前合計スコアが17.4から後には13.4に下降したと報告している。今回は対照薬 (eviprostat) を設け、また1週間連日で評価をスコア化して行ったが、botherの早期改善は塩酸タムスロシンでのみ3日目より有意であり、この早期改善効果が α 1blockerのわかりやすさであり、とくにこれが排尿症状でより顕著であることが患者様の納得につながっているものと思われた²⁰⁾。

VI. BPHに対する各種 α 1 blockerの薬効評価 (ナフトピジルと塩酸タムスロシンのクロスオーバー比較試験)

1. 目的

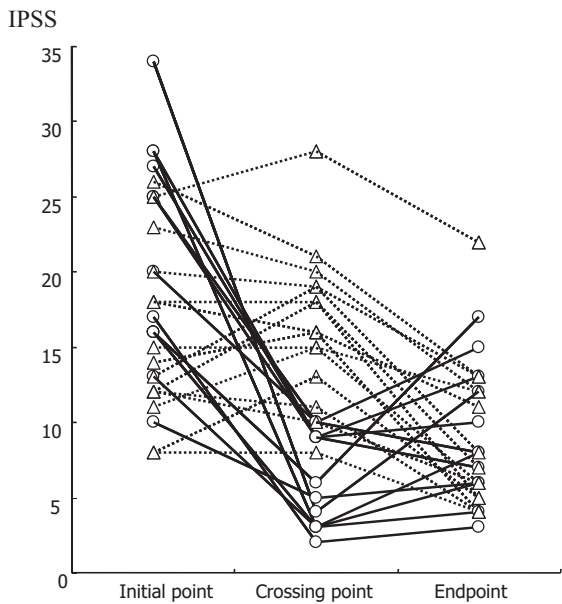
上述のようにBPHの薬物療法は今日その治療の主流であり、中でも薬物療法としての α 1blocker

は第1選択の薬剤である²¹⁾。これらの薬効については数多くの研究があるが、 α 1blockerを同一患者にクロスオーバーで投与する方法は、多岐にわたる排尿にまつわるbotherの改善 (あるいは悪化) 効果を際立たせる点で極めて有効な研究手段である。我々は代表的な2剤の α 1blockerをクロスオーバーさせることでBPH患者のbotherを比較検討した。なお本研究は当大学の倫理委員会の承認 (審査番号11-38 [2738]) を得ておこなった。

2. 対象および方法

無治療BPH患者に治療前、本試験について説明を行い、同意の得られた96名を対象とした。塩酸タムスロシン (0.2 mg/日) とナフトピジル (25 - 50 mg/日) のいずれかを無作為ランダム化して8週間先行投与し、その後同様に上記2剤を組み替えて後半8週間投与した。塩酸タムスロシン先行群が53例、ナフトピジル先行投与群が43例であった。投与前、8週後、16週後で自覚症状をIPSSで評価した。

3. 結果



- △ Patients judged “not effective” or “worse” with initial treatment.
- Patients judged “improved” or “improved markedly” with initial treatment.

Fig. 7a. Crossover effect of IPSS in patients treated initially by tamsulosin, followed by naftopidil.

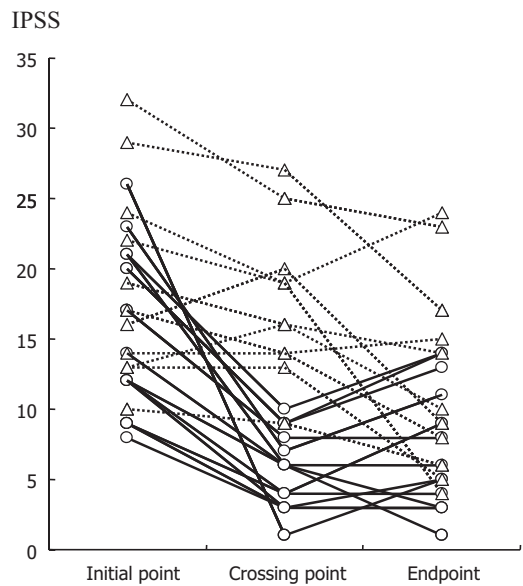


Fig. 7b. Crossover effect of IPSS in patients treated initially by naftopidil, followed by tamsulosin.

2剤の α 1blocker（塩酸タムスロシンとナフトピジル）を8周ごとにクロスオーバー投与した際のIPSSの動きをFig. 7に示す。Fig. 7aがナフトピジル先行投与、Fig. 7bが塩酸タムスロシン先行投与である。

両剤とも投与後早期から患者の自覚症状スコアは対照薬に比して有意の改善がみられることが明らかで、どちらが先行薬剤であっても先行薬でIPSSがむしろ悪化（上昇）している場合、後続薬でIPSSは改善することが多いことがわかる。逆に先行薬でIPSSが著明に改善している例で後続薬にすると低下したIPSSの上昇がみられる例が多いことも示している。

4. 小括

BPHがbothersome diseaseであると考えられるようになって、これら α 1blockerの臨床的使い分けでは、当然BPHのbotherに対するきめ細かな対応が重要となる。ナフトピジルは本邦でのみ使われているため、これら2剤の使い分けについてはいくつかの報告が本邦でなされている。多くがナフトピジルは畜尿症状に、塩酸タムスロシンは排尿症状により効果的と報告している²²⁾²³⁾。しかし研究のほとんどは後ろ向きであり、inclusion criteriaも判然ではない。我々は前向きにランダム化し、かつ2剤を承諾の得られた全症例に交叉投与することで、比較検討した。その結果先行薬のbotherが解消されないとき後続薬が効果的なことが多いことが初めて明らかとなった²⁴⁾。これらのevidenceは α 1blockerのきめ細かな使い分けが患者botherの改善に極めて重要なことを示唆している。

VII. 総 括

本稿では排尿障害に関する自覚症状スコアを中心に、前立腺肥大症の病態生理に関して3つの側面から、その排尿障害治療に関して2つの側面から検討した私の研究を取り上げた。IPSSが我々泌尿器科医の日常診療へ導入されるようになって、すでに15年以上が経ている。しかしIPSSが前立腺肥大症患者のbotherを十分に網羅した自覚症状スコアとはいきれない部分があることはすでに述べた。一方、IPSSは今日排尿障害評価の共通なスケールとして全世界で定着し、使用され

ている点は医療のworld harmonizationの面から無視できない事実である。そこで今後もIPSSの欠点を補いつつ、やはりIPSSを中心に、前立腺肥大症診療を組み立てていくべきと考える。

上記研究Iで明らかのように、IPSSに付随するQOLスコアは簡便な患者満足度指標ではあるが、頻度が少ないbotherでも大きくQOLに影響してくるそれがあることを考えると、BPH患者のQOLを評価するときにはBIIも考慮すべきであろう。またBPHは尿閉という危険が伴うものの、日常生活では排尿症状よりも畜尿症状の方が生活へのインパクトが強い。よってBPH患者では畜尿症状が強まってくると、病態が重症化してくることが上記研究IIで明らかとなった。さらに上記研究IIIではIPSSのうちやはり畜尿症状スコアを中心に季節に伴った変動（症状の強弱）が明らかとなり、これは外気温といったスケールではなく、人間の体感温度で影響をうけることを示唆した。

BPHの治療学的側面からみるとIPSSの普及は治療評価に大きな変化をもたらした。すなわち客観的評価項目であった前立腺体積の変化や（最大・平均）尿流率といった評価項目よりも自覚症状評価であるIPSSの方がより再現性や定量性に優れた結果を導き、今日BPHの薬物評価にIPSSは必須の項目となった。本稿ではIPSSを用いた α 1blocker療法評価のうち塩酸タムスロシンの速効性評価とクロスオーバーによる2剤の薬剤特性評価について触れた。その結果、塩酸タムスロシンがherbal medicineに比べてあきらかに投与後早期に自覚症状の改善をもたらすこと、また塩酸タムスロシンとナフトピジルには相補的效果が認められ、（訴えに真摯に耳を傾けた結果としての）薬剤の注意深い選択が患者満足度に貢献する医療につながることを示唆された。

本論文の要旨は第126回成医会総会宿題報告（平成21年10月2日）で発表した。

本宿題報告の機会を与えてくださいました成医会会長栗原 敏学長、ならびに座長の労をおとりいただいた町田豊平名誉教授に深謝いたします。

本研究は東京慈恵会医科大学泌尿器科学講座の関係各位および泌尿器科外来通院中の患者様のご協力を得て行われたもので、この場を借りて御礼申し上げます。

げます。

本研究の一部は2003年武田科学振興財団の助成を得て行われた。

文 献

- 1) 本間之夫, 柿崎秀宏, 後藤百万, 武井実根雄, 山西友典, 林 邦彦. 排尿に関する疫学研究. 日神因性膀胱学会誌2003;14:266-77.
- 2) McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andiole G, Lieber M, Holtgrewe HL, et al. The effect on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1998;338:557-63.
- 3) Boyarsky S, Jones G, Plaulson DF, Prout GR Jr. A new look at bladder neck obstruction by the food and drug administration regulators: guide lines for investigation of benign prostatic hyperplasia. *Trans Am Assoc Genitourin Surg* 1976;68:29-32.
- 4) Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol* 1992; 148:1549-57, discussion 1564.
- 5) 篠藤研司, 滝川 浩. ドック前立腺検診受診者の排尿症状とQOL. 日泌尿会誌1999;90:32-40.
- 6) Sagnier PP, MacFarlane G, TeillacP, Botto H, Richard F, Boyle P. Impact of symptoms of prostatism on level of bother and quality of life of men in the French community. *J Urol* 1995;153:669-73.
- 7) 本間之夫, 河邊香月, 阿曾佳郎. 前立腺肥大症の評価基準. 泌尿器外科1995;8:453-9.
- 8) 本間之夫, 塚本泰司, 安田耕作, 大園誠一郎, 吉田正貴, 進士恵美. International Prostate Symptom ScoreとBPH Impact Indexの日本語訳の言語的妥当性に関する研究. 日泌尿会誌2002;93:669-80.
- 9) 木村 明, 栗本重陽, 西古 靖, 保坂義雄, 北村唯一, 河辺香月, 中村昌平, 浜田知久馬. 終日ウロフローメトリーによるIPSSの信頼性の検討. 日泌尿会誌1995;86:1728-34.
- 10) 池本 庸, 清田 浩, 鈴木康之, 大石幸彦, 岸本幸一, 下村達也 ほか. 前立腺肥大症患者でみられる排尿障害評価におけるBPH impact indexの役割. 日泌尿会誌2005;96: 623-31.
- 11) Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardization Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-78.
- 12) Nasu K, Moriyama N, Kawabe K, Tsujimoto G, Murai M, Tanaka T, et al. Quantification and distribution of alpha 1-adrenoceptor subtype mRNAs in human prostate: comparison of benign hypertrophied tissue and non-hypertrophied tissue. *Br J Pharmacol* 1996;119:797-803.
- 13) Jardin A. α 1-adrenoceptor antagonists in the treatment of BPH: benign prostatic hyperplasia. In: Chatelien C, et al. editors. Plymouth: Plymbridge Distributors; 2001. p.459-77.
- 14) 小杉 繁, 池本 庸, 小池祐介, 山本順啓, 下村達也, 鈴木康之 ほか. 過活動膀胱合併の有無による前立腺肥大症の臨床像の検討. 泌尿器外科2008;21 臨増:382.
- 15) 小杉 繁, 池本 庸, 古田 昭, 下村達也, 清田 浩, 鈴木康之 ほか. 過活動膀胱を伴った前立腺肥大症症例に対するナフトピジルと塩酸タムスロシンの治療効果の比較検討. 日泌尿会誌2007;98:691-9.
- 16) Nakaji S, Parodi S, Fontana V, Umeda T, Suzuki K, Sakamoto J, et al. Seasonal changes in mortality rates from main causes of death in Japan (1970-1999). *Eur J Epidemiol* 2004;19: 905-13.
- 17) Watanabe T, Maruyama S, Maruyama Y, Kageyama S, Shinbo H, Otsuka A. Seasonal changes in symptom score and uroflowmetry in patients with lower urinary tract symptoms. *Scand J Urol Nephrol* 2007;41:521-6.
- 18) Narayan P, O'Leary MP, Davidai G. Early efficacy of tamsulosin versus terazosin in the treatment of men with benign prostatic hyperplasia: a randomized, open-label trial. *J Applied Res* 2005;5, :237-45.
- 19) Horiuchi K, Tsuboi N, Hattori T, Yoshida K, Akimoto M. ;The short-term effects of tamsulosin in Japanese men with benign prostatic hyperplasia. *Nippon Ika Daigaku Zasshi* 66 1999;66: 382-7.
- 20) 富田雅之, 額川 晋, 池本 庸, 波多野孝史, 吉良慎一郎, 水尾敏彦 ほか. 症状日誌を用いた前立腺肥大症に対するTamsulosin投与1週間の即効性評価の試み. 泌尿紀要 2009;55:193-7.
- 21) Wilt TJ, Howe W, MacDonald R: Terazosin for treating symptomatic benign prostatic obstruction: a systematic review of efficacy and adverse effects. *BJU Int* 2002;89:214-25.
- 22) 林 哲夫, 酒井康之, 齊藤一隆, 新井 学, 兵地信彦, 鈴木理仁 ほか. 前立腺肥大症に対するナフトピジルと塩酸タムスロシンの臨床効果の比較検討: 先行薬剤無効例に対する他剤への切り替え効果. 泌尿紀要2002;48:7-11.
- 23) 石坂和博, 町田竜也, 田中将樹, 川村尚子, 中村圭輔, 阿部英行 ほか. ナフトピジルの臨床的有用性の検討: ナフトピジルと塩酸タムスロシンの臨床比較. 泌尿器外科2007;20:881-9.

- 24) Ikemoto I, Kiyota H, Ohishi Y, Abe K, Goto H, Kishimoto K, Miki K. 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.