

# Pharmacotherapy Seminar

## 薬物療法セミナー(13)

Benign  
prostatic hyperplasia

**前立腺肥大症**

(株) スギ薬局

薬事研修センター

2019年8月

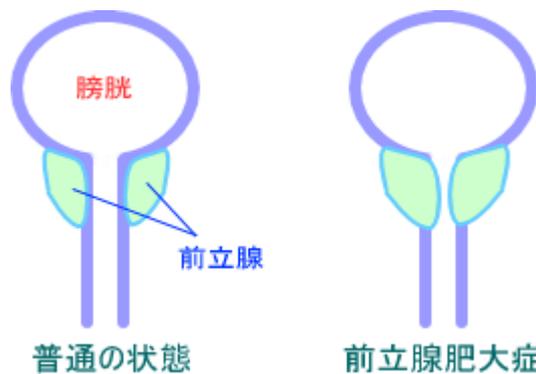
## Key words

- ①  $\alpha_1$  遮断薬、PDE5 阻害薬は排尿障害・残尿感に基本薬として使用する。
- ② 抗コリン薬、 $\beta_3$  作動薬は尿意切迫感・失禁（過活動膀胱症状）に併用する。
- ③  $5\alpha$  還元酵素阻害薬は 30mL 以上肥大に併用する。

## 1 前立腺肥大症とは（病態）

前立腺肥大症（benign prostatic hyperplasia; BPH）の症状は、肥大した前立腺（benign prostatic enlargement; BOE）によって膀胱頸部・尿道が圧迫され（bladder outlet obstruction; BOO）、尿が出にくくなって、残尿感、頻尿、排尿困難などの下部尿路症状（lower urinary tract symptoms; LUTS）が現れるものをいう。

前立腺が肥大している様子



（排出障害・頻尿と前立腺肥大症の治療薬より引用）

前立腺とは生殖器の一つである。

- ① 前立腺液（精液）を分泌し、射精された性液中の精子を保護し、エネルギーを補充する働きがある。（精液；前立腺液 3 割、精囊分泌液 7 割）。
- ② 尿を漏らさないようにする括約筋的作用もある。
- ③ 現代では、日本人男性は 80 歳までに 80% が肥大するとされている。

## 2 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン (2017.4改訂)

EBMに基づいた前立腺肥大症の治療指針である「前立腺肥大症診療ガイドライン 2001」、診療を行ううえでの指針が示された。その後、専門医に対するガイドライン (GL) として 2011 年版が出版された。前立腺肥大症を「**前立腺の良性過形成による下部尿路機能障害を呈する疾患**」と改めて定義した。

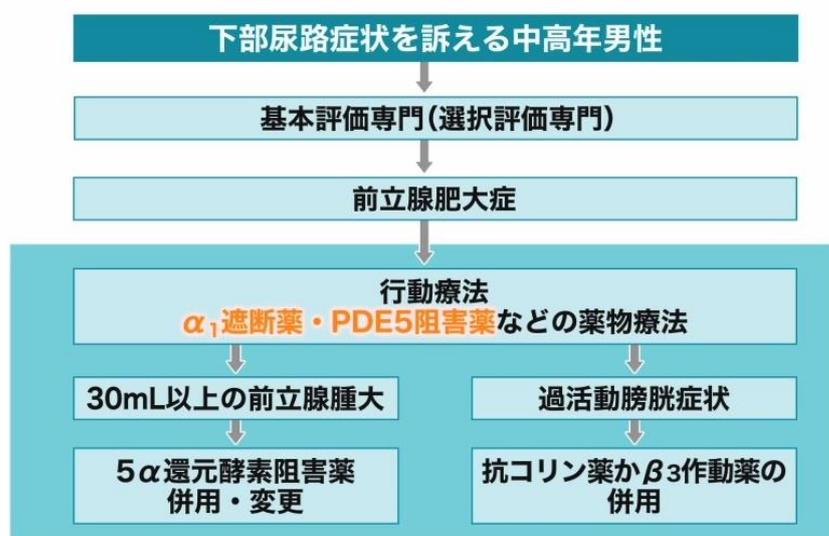
近年、**過活動膀胱 (overactive bladder : OAB)** の概念がでてから、前立腺肥大症を画一的に扱うのではなく、個別化が泌尿器科医に要求されるようになってきた。手術はできるだけ避け、QOL を改善する治療を考慮することが大切とされている。

今回、2017 年版として「**男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン**」が出版された。

### 2017 改訂のポイント

- ①男性下部尿路症状診療 GL と前立腺肥大症診療 GL を統合した。
- ②一般医向けおよび専門医向け診療アルゴリズムがあり、併用療法が必要な場合 (過活動膀胱症状の合併など) は専門医へ紹介するとした。
- ③新薬の登場 : PDE5 阻害薬、 $\beta 3$  作動薬が記載された。
- ④PDE5 阻害薬タダラフィル (ザルティア錠) は、 $\alpha 1$  遮断薬とほぼ同等の効果があり、推奨グレード A である。
- ⑤併用療法 ( $\alpha 1$  遮断薬或いは PDE5 阻害薬との併用) について  
30mL 以上の前立腺肥大には **5 $\alpha$  還元酵素阻害薬** を併用。  
過活動膀胱症状には **抗コリン薬** 或いは  **$\beta 3$  作動薬ミラベクロン (ベタニス錠) /ピベグロン (ペオーバ錠)** を併用する。
- ⑥ $\alpha 1$  遮断薬と PDE5 阻害薬の併用について  
単独療法に比べて、IPSS (国際前立腺スコア) と最大尿流量を改善する。  
併用による起立性低血圧に注意する。
- ⑦タダラフィル (ザルティア錠) の処方の際には、前立腺肥大症の診断に用いた尿流測定検査、残尿検査、前立腺超音波検査などの **検査名と実施日** を診療報酬明細書の摘要欄にしなければならない。

## <男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドラインのポイント 2017>



日本泌尿器学会 編集：男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン,2017年より改変

(引用：泌尿器科専門医向け、日本新薬株式会社)

### 3 前立腺肥大症の発生機序

前立腺の肥大の成因は、全貌は解明されていないが、**男性ホルモン**（アンドロゲン）の関与が強いと報告されている。

① 肥大した前立腺が物理的に尿道を圧迫することによる**機械的閉鎖**となる。前立腺の大きさ（体積）と臨床症状が必ずしも一致しないことがあるといわれている。前立腺体積よりも前立腺の形態的变化が前立腺肥大症の重症度と相関すると考えられている。

② 前立腺肥大症が発生すると前立腺組織や前立腺部尿道および膀胱頸部の平滑筋の**緊張が高まる**が、これは蓄尿時における交感神経の興奮が、**αアドレナリン受容体を介してこれらの平滑筋を収縮（緊張によって）させることによる**。これは**機能的閉鎖**という。機械的閉鎖とならんで前立腺肥大症による排尿障害の発生の一因である。特にα1アドレナリン受容体が関与している。**α1アドレナリン受容体を遮断することにより、前立腺平滑筋、尿道平滑筋の緊張が緩和され、排尿障害の改善が得られる。**

③ α1アドレナリン受容体は、α1A、α1B、α1Dの3つのサブタイプがあり、前立腺組織や前立腺部尿道の平滑筋には、**α1A受容体が最も多くみられ、次いでα1D受容体**がみられる。**α1B受容体はほとんど見られず、血管平滑筋に多く分布している**。前立腺肥大症においては、正常前立腺に比較してα1A受容体の占める割合がさらに増加する。薬物療法では、α1A受容体遮断薬、特に**α1A受容体、α1D受容体に選択性が高く、α1B受容体に選択性の低い薬剤**を使用により、血圧低下などの副作用の出現を抑え、前立腺平滑筋、尿道平滑筋の緊張が緩和をもたらし、排尿障害の改善につながる。

#### 4 前立腺肥大症の診断

**前立腺肥大症の自覚症状は、排尿症状と蓄尿症状**に分けられるが、臨床では、国際前立腺症状スコア（IPSS）を用いて評価される。アンケート方式で患者に排尿状態について回答させ、自覚症状の点数に応じて重症度をみるものである。質問項目には、残尿感、各症状の出現頻度に応じて、0～5点で点数化される。合計点数は0～35点の36段階で、点数が大きいほど、重症度が高い。8点未満であれば経過観察でよい。8点以上であれば、泌尿器科的な検査を行うべきとしている。女性の排尿障害の診断に有用である。

IPSSには、自覚症状の質問に続いて、「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」という質問がある。これはQOLスコアと呼ばれ、回答は満足度に応じて、0～6点の7段階で評価される。前立腺肥大症はQOL疾患であることから、QOL評価も重症度判定の1つとして位置づけられている。

**他覚的所見は、直腸内指診による前立腺の触診で前立腺の大きさが判断**され、前立腺炎や前立腺がんとの鑑別が行える場合もある。前立腺がんを疑う場合は、前立腺特異抗原（prostate specific antigen; PSA）や前立腺生検を行う場合がある。PSA検査の普及により、直腸内指診で触知しない前立腺がん（ステージT1c）が急増しているため、直腸内指診にて異常がなくても、前立腺肥大症と診断してがんではないといきれないとされている。

**前立腺肥大症の治療する前には、必ずPSAの検査**をおこなう。前立腺がんを否定しておくことが、前立腺肥大症の薬物療法に重要である（基準値：4.0ng/mL以下）。

#### \* PSAについて

PSAは前立腺特異抗原で、前立腺の上皮細胞から分泌される蛋白である。多くは精液中に分泌され、精液のゲル化に関係している。ごく微量が血液中に取り込まれ、その値によって、指摘されることがある。PSAが高い場合に考えられる疾患は①**前立腺癌**、②**前立腺肥大症**、③**前立腺炎**、などである。前立腺への機械的な刺激（自転車のサドルなど）でも軽度上昇する場合がある。前立腺癌の診断は、前立腺の組織を針で採取して病理所見を確認する前立腺生検によって行われる。

#### 5 前立腺肥大症の検査

排尿状態を調べる**尿流検査**（ウロフロメトリー）がある。通常排尿する程度の尿意を感じた時に機器に向かって排尿し、その時の最大尿流率（Qmax 正常値：15mL/s以上）を指標に判定する。**排尿直後に経腹的超音波断層法にて残尿量（RU）を測定**する。QmaxとRUの組み合わせにより排尿機能面の重症度判定を行う。膀胱利尿筋の収縮力の低下による排尿症状との鑑別は困難である。内圧・尿流検査があるが、経尿道的検査であり、侵襲的操作のため全ての前立腺肥大症に実施されない。

尿流検査の専用機器がない場合は、コップと時計で1回の排尿量と排尿に要した時間を測定し、総排尿量を総排尿時間で除して平均尿流率を算出する。



## 6 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン（2017年改訂）

### 推奨グレード

- A 行なうよう強く勧められる。
- B 行なうよう勧められる。
- C 行うよう勧めるだけの根拠が明確でない。
- C1 科学的根拠がないが、行なうよう勧められる。
- C2 科学的根拠がなく、行なわないよう勧められる。
- D 無効あるいは害を示す科学的根拠があり、行なわないよう勧められる

### 男性下部尿路症状に対する薬物療法として保険適応のある薬剤

薬剤	適応	推奨グレード	
<b>α1遮断薬</b>			
タムスロシン	（ハルナール OD錠）	前立腺肥大症	A
ナフトピジル	（フリバス錠）	前立腺肥大症	A
シロドシン	（ユリーフ錠）	前立腺肥大症	A
テラゾシン	（ハソメット/ハトラシン錠）	前立腺肥大症	A
ウラピジル	（エブランチル Cap）	前立腺肥大症	A
プラゾシン	（ミニプレス錠）	前立腺肥大症	C1
<b>5α還元酵素阻害薬</b>			
デュタステリド	（アボルブ Cap）	前立腺肥大症	A
<b>PDE5阻害薬</b>			
タダラフィル	（ザルティア錠）	前立腺肥大症	A
<b>抗アンドロゲン薬</b>			
クロルマジノン	（ルテールプロスタール錠）	前立腺肥大症	C1
アリルエストレノール	（パーセリン錠）	前立腺肥大症	C1
<b>抗コリン薬</b>			
オキシブチニン	（ポラキス錠）	神経因性膀胱、不安定膀胱	
オキシブチニン	（ネオキシテープ）	過活動膀胱	
プロピペリン	（バップフォー錠・細粒）	神経因性膀胱、過活動膀胱	
トルテロジン	（デトルシトール徐放 Cap）	過活動膀胱	B
ソリフェナシン	（ベシケア錠）	過活動膀胱	
イミダフェナシン	（ウリトス錠、ステーブラ錠）	過活動膀胱	C1
フェソテロジン	（トビエース錠）	過活動膀胱	
<b>β3作動薬</b>			
ミラベクロン	（ベタニス錠）	過活動膀胱	C1
ビベクロン	（ベオーバ錠）	過活動膀胱	

## その他の薬剤

エビプロスタット	前立腺肥大症	C1
セルニルトン	慢性前立腺炎、前立腺肥大症	C1
パラプロスト	前立腺肥大症	C1
八味地黄丸	前立腺肥大症	C1
牛車腎気丸	排尿困難、頻尿	C1
フラボキサート	頻尿、残尿感	C1
三環系（イミプラミン、クロミプラン、 アミトリプチリン）	遺尿症、夜尿症	C1
コリン作動薬（ベタネコール：ベサコリン、 ジスチグミン：ウブレチド）	排尿困難、尿閉	C1（専門医）、C2（一般医）

## 併用

$\alpha 1$ 遮断薬+5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬	B
$\alpha 1$ 遮断薬+抗コリン薬	A
$\alpha 1$ 遮断薬+ $\beta 3$ 作動薬	B
$\alpha 1$ 遮断薬+ PDE5 阻害薬	B
抗コリン薬+ $\beta 3$ 作動薬	過活動膀胱

## 7 前立腺肥大症における薬物療法の実際

### 1) $\alpha 1$ 遮断薬

前立腺や膀胱頸部の平滑筋には $\alpha 1A$  受容体が存在し、交感神経が豊富に存在している。

$\alpha 1$  遮断薬により、前立腺平滑筋、尿道平滑筋の緊張緩和され、排尿障害の改善につながる。前立腺肥大症に対する $\alpha 1$  遮断薬の投与は、前立腺腫大を縮小する作用はない。下部尿路閉鎖と下部尿路症状に対する対症療法として、患者のQOLの改善を目指した治療と位置付けられる。治療薬は $\alpha 1$  遮断薬が第一選択薬とされている。

① 世界に先駆けて初めて、わが国で前立腺に特異的な、血圧には影響の少ない $\alpha 1$  遮断薬が開発された。タムスロシン（ハルナール D）で、世界中で前立腺肥大症の第一選択薬として最も広く使用されている。タムスロシンの登場で、アメリカでも泌尿器科医のドル箱であったTURP（経尿道的前立腺切除術）が激減したといわれている。

② 蓄尿症状である頻尿、尿意切迫感などには、 $\alpha 1D$  が $\alpha 1A$  よりも深く関係しているらしいといわれている。前立腺肥大症にみられる過活動膀胱にも神経節の $\alpha 1D$  受容体が関与しているといわれている。多分に宣伝的要素が強いとはいえ、 $\alpha 1D$  に比較的親和性が強いナフトピジル（フリバス）がある。わが国の学会では、前立腺肥大症の蓄尿症状には、ナフ

トピジルがタムスロシンに勝る報告が多い。しかし、ランダムイズド・スタディでは、両剤には、排尿症状、蓄尿症状とも効果に差がないとの報告があり、最終的結論は出ていない。世界的なコンセンサスは、**各種 $\alpha 1$ 遮断薬は相互に臨床的効果の差はなく、副作用の少なさで、選択的な $\alpha 1$ 遮断薬がやや勝っているとされている。**

③ 2006年発売のシロドシン（ユリーフ）は $\alpha 1A$ に強い選択性を持つ $\alpha 1A$ 遮断薬であり、プラセボとの二重盲検試験で排尿症状（残尿感も含む）の改善に加えて、蓄尿症状にも幅広く有効性を示した。これは、 $\alpha 1D$ が蓄尿症状に強く関与しているという説を必ずしもサポートしていない。現在、分かっていることは、**前立腺肥大症になると $\alpha 1A$  および $\alpha 1D$ が増加すると報告されている。**患者によって排尿症状と蓄尿症状の程度に違いがあるのは、 **$\alpha 1A$  と $\alpha 1D$ の分布に個人差**があることが推測されている。

④  $\alpha 1$ 遮断薬による治療は、前立腺肥大症の性質から長期に使用しなければならないので、経済的には、10年のスパンで見ればTURPのほうが有利である。前立腺肥大症は全例手術を要する訳でなく、周術期（術前・術後管理の期間）の苦痛や痛み、出血、術後の尿道狭窄、勃起機能の低下（ED）などを考慮すると、手術を避けられれば越したことはない。なお、実際の臨床では $\alpha 1$ 遮断薬だけで、休薬しても悪化しない例も多いので、手術をしなければならない例は少ないのではないかとされている。尿閉などが無い限り、TURPは勧めないという泌尿器科医もいるとされている。

⑤ 残尿感、頻尿、排尿困難などの下部尿路症状とEDの関連があり、 **$\alpha 1$ 遮断薬による下部尿路症状の改善は、同時にEDの改善**をもたらすことが報告されている。このことは前立腺肥大症とEDには一部共通のメカニズムが働いていることを示唆している。

⑥ **前立腺体積が大きい場合**には、 $\alpha 1$ 遮断薬単独療法は、 **$5\alpha$ 還元酵素阻害薬併用療法**と比較して、長期的には尿閉などの合併症や手術に移行する危険が高いことが報告されている。

⑦副作用として、 $\alpha 1$ 遮断薬は可逆的な**射精障害**を引き起こすことがある。タムスロシン（ハルナール）とシロドシン（ユリーフ）は他の $\alpha 1$ 遮断薬に比べて射精障害を来しやすいいわれている。タムスロシンで射精量の減少が報告されている。他に主な副作用に起立性低血圧、鼻づまりがある。

### < $\alpha 1$ 遮断薬による術中虹彩緊張低下症候群（IFIS：アイフィス）>

米国眼科学会と米国白内障屈折矯正手術学会は、 $\alpha 1$ 遮断薬によるIFISについて、米国プライマリケア医に対するアンケート調査によると知っていたのは、わずか35%であったと報告した（2014/4/7）。

IFISは、 **$\alpha 1$ 遮断薬を服用中或いは過去に服用した場合でも**、水晶体乳化白内障手術中に発現し、手術がやりにくくなり、パワフルなIFISは術者を悩ますが、術後患者の生活に影響はない。術前に**休薬しても予防できない**。手術中の洗浄液流で、虹彩が弛緩、膨張してふにやふにやになり、水流で動く。また進行性の縮瞳がある。さらに虹彩が水晶体切開部へ脱出する。本副作用によって、手術がやりにくくなるが、あらかじめ予測できれば器具

や薬剤（手術洗眼後に新品の $\alpha 1$ 受容体刺激作用薬・散瞳薬：ネオシネジン：フェニレフリ  
ンニ 0.1ml 結膜下に注射しておく）を準備して、問題なく手術をすることが出来るとされ  
ている。 $\alpha 1$ 遮断薬を服用中または過去に服用したことのある患者が白内障手術を考慮して  
いる場合は、**眼科医に $\alpha 1$ 遮断薬の服用・服用歴を必ず報告**するよう指導する。

<我が国で前立腺肥大症に認可されている $\alpha 1$ 遮断薬>

- 第一世代； プラゾシン塩酸塩（ミニプレス錠）、  
（降圧薬） ウラピジル（エブランテル徐放 Cap.）  
テラゾシン塩酸塩水和物（バソメット錠、ハイトラシン錠）
- 第二世代； タムスロシン塩酸塩（ハルナール D 錠）、  
ナフトピジル（フリバス錠、フリバス OD 錠）、  
シロドシン（ユリーフ錠）

## 2) ホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) 阻害薬

①**タダラフィル（ザルティア錠**：2014.4. 発売）は1日1回5mgを投与する。本剤は既存薬と異なる機序で**前立腺肥大症に伴う排尿障害を改善**する。

②一酸化窒素（NO）は膀胱頸部、前立腺、尿道平滑筋に対して、平滑筋細胞内の CycGMP 濃度を上昇させることで弛緩を促す。PDE5 阻害薬は CycGMP の分解を阻害することで、**結果的に NO を介するこれらの平滑筋弛緩を増強する効果**がある。PDE5 阻害薬は**排尿時の尿道抵抗を軽減**することにより下部尿路症状（LUTS）を改善すると考えられている。膀胱弛緩作用も示す。

③それ以外に**下部尿路の血流や虚血の改善作用**、抗炎症作用、求心性神経抑制（求心性の知覚神経を介して脳に伝わった感覚を行動に表すのを抑制）などが関与している可能性も示唆されている。

④PDE5 阻害薬は単独でも IPSS において**蓄尿症状、排尿症状をともに改善**し、タムスロシンと同等の効果を示すとの報告もあり、2017 改訂で**推奨グレード A**となった。

⑤EAU ガイドラインでは、**中等度から重症の男性下部尿路症状（Male LUTS）に対して PDE5 阻害薬を第一選択薬**とし、性機能障害を同時に治療できる点が魅力的と言われている。

⑥**硝酸製剤や NO 供与剤との併用は禁忌**である。タダラフィルは勃起不全治療薬（シアリス錠：2007.9）として、肺動脈性肺高血圧症治療薬（アドシルカ錠：2009.12）としても臨床使用されている。

### 3) 5 $\alpha$ -リダクターゼ（還元酵素）の活性阻害薬

広義の抗男性ホルモン薬として LH-RH アンタゴニストが海外において前立腺肥大症に対して有効性が認められている。精巣でつくられる男性ホルモンは、視床下部でつくられる LH-RH（性腺刺激ホルモン放出ホルモン）、下垂体でつくられる LH（性腺刺激ホルモン）といったホルモンによってコントロールされている。視床下部から分泌される LH-RH は、下垂体にある受容体に結合して LH を分泌させ、男性ホルモン（テストステロン）の分泌を促す。

①デュタステリド（アボルブ Cap. 2009.9 発売）は 5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬である。5 $\alpha$ 還元酵素は、テストステロンをより活性の高いジヒドロテストステロン（前立腺肥大に関与する主なアンドロゲン）に変換する。本剤はこの酵素の 1 型と 2 型の働きを阻害する。これによって、肥大した前立腺が縮小し、下部尿路症状の軽減や尿流が改善される。

②アボルブは前立腺腫大の縮小効果があると認められ、前立腺腫大が 30mL 以上と明確な患者に有効性があり、グレード A で推奨された。

前立腺体積 30mL 以上における重症例に対して 5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬と  $\alpha$ 1 遮断薬の併用はグレード B で推奨された。

③アボルブの投与は PSA 値を減少させるので、投与前と投与中に定期的に PSA 値を測定し、前立腺癌の評価を行なうよう求めている。投与開始から半年後に見かけ状の PSA 値が約 50%減少することから、前立腺癌の評価には「測定値を 2 倍した値を目安とする」と添付文書にも記されている。

④本剤は経皮吸収されることから、女性や小児はカプセルから漏れた薬剤に触れないことされ、触れた場合は直ちに石鹸と水で洗うようにとされている。なお、本剤は「ザガー口 Cap.」の商品名（薬価非収載）で男性型脱毛症薬として発売された（2016.6.15）。同様にフィナステリド（プロペシア錠：薬価非収載）は、男性型脱毛症の進行を遅らせる。テストステロンをジヒドロテストステロンに変換酵素を阻害し脱毛を抑制する。なお、肥大した前立腺の縮小効果をもたらす薬剤として欧米で広く用いられている。

#### 4) 抗男性ホルモン薬

本剤の作用機序には、直接的な抗アンドロゲン作用として、前立腺細胞へのテストステロンの選択的取り込みの阻害や細胞内の活性型アンドロゲンへの変換酵素 5 $\alpha$ -リダクターゼの活性阻害および活性型アンドロゲンとの複合体形成阻害であり、また、中枢性のテストステロンの抑制作用である間接的な抗アンドロゲン作用もある。本剤の**目的は前立腺の縮小である**。副作用として性欲の低下、勃起の低下（ED）、射精障害などの性機能障害が多い、血中のテストステロン濃度の低下による。**PSA**（前立腺特異抗原；前立腺の上皮細胞と尿道の周囲の腺から分泌される糖タンパクで、前立腺がんで PSA の分泌量が増加）を**低下させる**ので使用は慎重にする。

我が国では、**抗男性ホルモン薬（黄体ホルモン作用）**に、酢酸クロルマジノン（**プロスターール錠、プロスターール L 徐放錠**）、アリルエストレノール（**パーセリン錠**）、カプロン酸ゲストノロン（**デポスタット油注**）があり、これらは性欲低下や ED を起こしやすい。

<欧州泌尿器科学会・男性下部尿路症状診療ガイドライン：EAU ガイドライン 2015>

最新の Male LUTS（下部尿路症：lower urinary tract symptoms: LUTS）のガイドラインである。夜間頻尿が主症状で夜間多尿がある場合にはデスマプレシンが薬物療法の主体となる（我国は成人の夜間頻尿に対して保険適応外）。

- ① 蓄尿症状が主な場合は、ムスカリン受容体拮抗薬（**抗コリン薬**）が治療の中心となる。
- ② 排尿症状が主症状である場合は、前立腺体積が 40mL 以上（我国は 30mL 以上）で、**5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬と $\alpha$ 1遮断薬**または**PDE5 阻害薬**の併用を推奨している。
- ③ 前立腺体積が 40mL 未満（我国は 30mL 未満）では、 **$\alpha$ 1遮断薬**または**PDE5 阻害薬**が**第一選択薬**として挙げられている。蓄尿症状が残存する場合には**抗コリン薬**を追加する。

#### 8 前立腺肥大症における過活動膀胱の薬物療法：排尿筋に作用する薬剤

2002 年の国際禁制学会総会で過活動膀胱の概念が提唱され、我が国でも独立した疾患単位として認められるようになった。**過活動膀胱（overactive bladder：OAB）とは、尿意切迫感（漏れてしまう）を主体とする症候群**であり、多くは**頻尿**を伴い、**失禁**は約半数に認められる。**前立腺肥大症の症状のうち、患者が最も悩むのは過活動膀胱の症状**といわれている。前立腺肥大症に過活動膀胱が出現するのは、前立腺肥大症によって膀胱に負荷がかかり膀胱知覚神経が興奮し、蓄尿時の膀胱の感覚を過敏にし、過活動膀胱を引き起こすと考えられている。

2011 年の前立腺肥大症ガイドラインでは前立腺肥大症に過活動膀胱を合併した場合、 **$\alpha$ 遮断薬を初期治療薬とし、無効であった場合に抗コリン薬の併用が推奨される（推奨グレード A）**。2017 年改訂では **$\beta$ 3 作動薬の併用**も推奨された。

\* 過活動膀胱診療ガイドライン（第2版 2015 日本排尿機能学会）

※3 薬物療法

(1) 女性

抗コリン薬もしくは $\beta_3$ 作動薬の単独投与を行うことができる。混合性尿失禁に対しても、切迫性が主体であれば抗コリン薬あるいは $\beta_3$ 作動薬の投与は推奨される（推奨グレードA）。OABの症状に加えて排尿症状がみられる場合は、抗コリン薬は低用量から始めるなど慎重に投与する。特に高齢女性（80歳以上）では、OABと排尿筋収縮障害が共存していることがあるので、排尿症状が強い場合や残尿が多い\*場合は、泌尿器科専門医に紹介するほうがよい。

\*アルゴリズムでは100mL以上であるが、高齢者では安全性を考慮して50mL以上。

(2) 男性：50歳未満と50歳以上に分けて方針を立てる。

①50歳未満の男性のOAB

比較的若年男性のOABでは、背景に神経疾患（神経変性疾患、脊柱管狭窄症など）や前立腺炎などを合併していることがあるので、一度、泌尿器科専門医に紹介することが推奨される。

②中高齢（50歳以上）の男性のOAB

前立腺肥大症に合併するOABの可能性が高いので、排尿症状および前立腺肥大症の存在を確認したなら、 $\alpha_1$ 遮断薬あるいはPDE5阻害薬（タダラフィル）の投与を最優先する。OAB症状の改善が得られないときには抗コリン薬や $\beta_3$ 作動薬などを併用することもできるが、残尿量増加や尿閉などのリスクがあるため、泌尿器科専門医への紹介が望ましい。なお、 $\alpha_1$ 遮断薬およびPDE5阻害薬（タダラフィル）は、前立腺肥大症に対する健康保険適用は有するが、OABに対する健康保険適用を有しない。

50歳以上の男性のOABにおいては、前立腺肥大症を確認して $\alpha$ 遮断薬あるいはPDE5阻害薬（タダラフィル）の使用を優先する。OABの改善が得られない場合は抗コリン薬や $\beta_3$ 作動薬ミラベクロン（ベタニス）を併用する。

\* 排尿筋に作用する薬剤

排尿筋（膀胱壁にある平滑筋）は蓄尿と排尿に働いている。交感神経である下腹神経、副交感神経である骨盤内臓神経に支配される。

排尿筋に作用する薬剤に膀胱弛緩剤と膀胱刺激剤がある。

1) 膀胱弛緩剤 (bladder relaxant)

(a) 抗コリン薬

膀胱平滑筋のムスカリン受容体を遮断（抗コリン作用）し、膀胱収縮を抑制し、膀胱容積を増大させる。尿意切迫、頻尿および夜間頻尿などの蓄尿障害に対して、下記の抗コリン薬（過活動膀胱診療 GL の推奨グレードAは抗コリン薬と $\beta_3$ 作動薬）を用いる。これらの薬剤には前立腺肥大の適応症がない。

<抗コリン系の蓄尿障害治療薬>

1. プロピペリン塩酸塩（バップフォー錠・細粒）、
2. オキシブチニ塩酸塩（ポラキス錠）
3. 酒石酸トルテロジン（デトルシトール徐放 Cap.）、
4. コハク酸ソリフェナシン（ベシケア錠）
5. イミダフェナシン（ウリトス錠、ステープラ錠）
6. フェソテロジンフマル酸塩（トビエース錠）
7. オキシブチニ塩酸塩（ネオキシテープ）

①抗コリン薬の徐放製剤トビエースは、デトルシトールのプロドラッグである。トビエースは CYP を介さないため、遺伝子多型の影響を受けないことから、個人差が少ない。デトルシトールは 4mg/day であり、トビエースは 8mg/day まで増量が可能である。

②ネオキシテープ（1日1回 73.5mg、ポラキスは 9mg/day）は下腹部、腰部、大腿部に貼付。

③抗コリン薬には、排尿筋収縮力抑制作用があり、排尿困難、残尿の増加や尿閉をきたす可能性を考慮する。抗コリン薬による尿閉のリスクを回避するために、**通常量の半分の投与量が勧められている**。前立腺肥大症への適応には慎重に行う。

④過活動膀胱を合併した前立腺肥大症には、 $\alpha 1$  遮断薬と抗コリン薬の併用で効果がみられた報告がある。

⑤コリン作動性薬（ウブレチド）と抗コリン薬（ポラキス）の併用は、排尿困難と頻尿（尿意切迫感）の患者に使用される。

<前立腺肥大症にともなう過活動膀胱症状に抗コリン薬は推奨できるか？>（2010.11.11）

日本泌尿器科学会前立腺肥大症診療ガイドライン作成委員長・東京大学大学院医学系研究科泌尿器外科学分野 本間之夫（執筆年月：2010年10月）

患者の訴えは、排尿困難、夜間頻尿、尿意切迫感などが主である。排尿困難は肥大前立腺による尿道の圧迫・抵抗増大として理解しやすい。一方、夜間頻尿は前立腺肥大症の初発症状のように扱われてきたが、その病態は多様であり、別途にガイドラインが作成されている。尿意切迫感とは、尿意が急に起こる、起こると我慢できない状態であり、通常は頻尿を伴い、漏らしてしまうこと（切迫性尿失禁）もある。この尿意切迫感とその関連症状を有する状態を「過活動膀胱（症状）」と称する。**過活動膀胱の薬物治療は、抗コリン薬が国際的な標準**である。しかし、抗コリン薬は排尿筋の収縮を抑制する作用があり、これが前立腺肥大症患者に生じる尿閉のリスクを上げる危険がある。2008年の男性下部尿路症状診療ガイドラインが作成された時期には、その危険性がどれくらい高いのかについて、わが国の患者を用いたエビデンスレベルの高い研究がなかった。最近、この疑問に答えるいくつかの**国内の研究が終了した**。

その結果、前立腺肥大症の第一選択薬である  $\alpha$  遮断薬だけでも、3 月間の治療で半数以上の患者で過活動膀胱症状が軽減された。それでも過活動膀胱症状の残る患者を、1.  $\alpha$  遮断薬の継続、2. 抗コリン薬の通常量の追加、3. 抗コリン薬の半分量の追加の 3 群に無作為割付すると、抗コリン薬追加で排尿回数と尿意切迫感回数の有意な減少が見られた。興味深いことに、**抗コリン薬の用量別では、半分量の方がより効果が明確であり、もっとも懸念される尿閉や強い排尿困難は通常量でのみ観察**された。

以上をまとめると、

**過活動膀胱症状のある前立腺肥大症には、まず  $\alpha$  遮断薬を処方し、3 月間の治療でも過活動膀胱症状が残った場合は、抗コリン薬の半分量の追加が勧められることになる。**

**なぜ半分量の方がより効果が高いのか、泌尿器科医以外の医師にもこのような治療法が推奨されるかは、今後の研究に待たれる。**

### (b) $\beta_3$ 作動薬

$\beta$  受容体は交感神経から放出されるノルアドレナリンの受容体である。**ヒト膀胱の  $\beta$  受容体にはサブタイプの  $\beta_3$  が最も多くみられる。**この受容体は蓄尿期においては膀胱平滑筋の弛緩を担っている。前立腺肥大症 GL に記載された。

① 新規作用機序である過活動膀胱の尿意切迫感、頻尿、切迫性尿失禁に**選択的  $\beta_3$  アドレナリン受容体作動薬（膀胱平滑筋の弛緩）**のミラベグロン（ベタニス錠：2011.9 発売）が発売された（2011.9 発売）。膀胱の  $\beta_3$  アドレナリン受容体に作動すると膀胱が広がって（弛緩して）尿を蓄えることができる。抗コリン薬との併用が緩和された（2018.9）。

② 前立腺肥大症 / 男性下部尿路症状患者を対象としたミラベグロン単独投与の大規模 random clinical trial (RCT) の報告はないとされている。前立腺肥大症 / 男性下部尿路症状患者に対しては、 **$\alpha 1$  遮断薬で過活動膀胱症状**が残る症例に対する add on 療法の有効な選択肢となる小規模 RCT が報告されている。**ミラベグロンは過活動膀胱に対しての有効性は抗コリン薬に劣らないことが報告されている。**

③ 警告に「**生殖可能な年齢**の患者への投与はできる限り避ける」がある。禁忌に重篤な心疾患、妊婦、授乳婦などがある。重大な副作用に**尿閉、高血圧**がある。海外ではコントロール不良高血圧患者（180/110mm Hg 以上）では禁忌である。眼圧が上昇することがある。

④ 2 剤目の選択的  $\beta_3$  アドレナリン受容体作動薬の**ピベグロン（ベオーバ錠：2018.11 発売）**が登場する。併用禁忌・併用注意薬が少なく、また生殖器系への影響が少ないとされている。抗コリン薬との併用についての記載はない。

### (c) その他の膀胱弛緩剤

① 過活動膀胱に塩酸フラボキサート（**ブラダロン**）も使用される。本剤は膀胱平滑筋に直接作用し膀胱を弛緩させる。膀胱平滑筋細胞への Ca の流入を阻害して収縮を抑制する。

② **三環系抗うつ薬（トリプタノール、トフラニール、アナフラニール：トリプタノールは**

夜尿症、トフラニール・アナフラニールは遺尿症と適応症にある。夜尿症は睡眠中に無意識に排尿すること、遺尿症は昼の無意識に排尿することである。三環系抗うつ薬は主に腹圧性尿失禁に使用される。

**2) 膀胱刺激剤 (bladder stimulants)** ; 排尿筋は主に副交感神経である骨盤神経で支配されており、コリン作動性ムスカリン受容体の刺激により収縮が生じる。**bladder stimulants はムスカリン受容体を刺激し、排尿筋力を増加させ、排尿状態を改善することを目的とし、排尿困難に用いる。**

- ①臭化ジスチグミン (**ウブレチド錠** : 低緊張性膀胱による排尿困難・重症筋無力症) は抗コリンエステラーゼ剤でアセチルコリンの代謝を遅延させる。
- ②塩化ベタネコール (**ベサコリン散** : 低緊張性膀胱による排尿困難 (尿閉)・消化管機能低下) はアセチルコリン受容体刺激薬であり、副交感神経興奮剤で外因性コリン作動物質の投与で**排尿筋収縮力を増強**させる。副作用に下痢、腹痛の消化器症状、発汗、動悸がある。

## 9 前立腺肥大症の補完的薬物療法

前立腺肥大症治療薬として、植物エキス製剤、アミノ酸製剤、漢方薬などがあるが、前立腺肥大症診療ガイドラインにおいて、これらは**十分な治療効果を裏付ける根拠に乏しい**とされている。

- ① **植物エキス製剤 (セルニルトン、エビプロスタット)** は、抗炎症作用などにより前立腺部の浮腫を改善させることで排尿状態を改善する。
- ② **アミノ酸製剤 (パラプロスト)** は抗浮腫作用を有する。
- ③ **漢方薬**は前立腺の縮小を目指すものではなく、排尿障害 (残尿感) や排尿痛、夜間頻尿などの自・他覚症状の軽減を目的としている。

**八味地黄丸** (別名 ; 腎気丸) は夜間の頻尿に用いられ、有効性は明らかになっていないが、膀胱固有知覚抑制作用、膀胱収縮抑制作用、前立腺に対する抗炎症作用、抗浮腫作用などにより自覚作用を改善する。これにゴシツ、シャゼンシを加えたものは**牛車腎気丸**であり、夜間の頻尿に用いる。鎮痛作用を示す $\kappa$ オピオイド受容体を介した下行性抑制系の活性に基づいて膀胱収縮度を減少し、**頻尿改善効果**を発現する。膀胱収縮力を抑制しないため排尿能に影響を与えず、残尿をきたさない。**猪苓湯**には利尿、抗炎症、頻尿、排尿痛、残尿感などの刺激症状を改善する。冷えが強く神経質で残尿感が強い場合は**清心蓮子飲**、冷えが少ない場合は**六味丸**を用いる。

④ 本ガイドラインにおいて、**健康食品の摂取は勧められていない**。アメリカで、補完代替医療 (complementary alternative medicine; CAM) として、ノコギリヤシが注目されている。**ノコギリヤシ** (ソパールメット) はアンドロゲン受容体の結合阻害、前立腺上皮のアポトーシスの促進など前立腺肥大抑制が報告され、ラットにおいて $\alpha 1$ 受容体やムスカリン受容体の阻害作用も報告され、作用機序が徐々に解明されつつある。これは EBM の枠には

いった生薬といわれている。アンドロゲン（テストステロン）の前立腺細胞への選択的取り込み阻害や、細胞内に取り込まれたテストステロンのジヒドロテストステロン（DHT）への還元阻害および抗エストロゲン作用（エストロゲンはエストロゲン感受性の前立腺細胞を増殖する）と考えられている。安全性はまれに胃腸障害がみとめられる程度である。抗血液凝固薬や抗血小板薬との併用によって出血傾向の高まりが考えられる。

#### **\*タムスロシン（ハルナール）の尿路結石への臨床応用**

結石は腎臓内にあるときは無症状のことが多く、腎盂尿管移行部より遠位の尿管に嵌頓すると疼痛がおこる。結石が下降し膀胱壁に達すると、膀胱刺激症状である頻尿、残尿感、排尿時痛が出現する。尿路結石診療ガイドラインでは自然排石は長径 5mm 以下であれば期待できるが、10mm 以上では難しいとされている。**下部尿路結石に対してハルナールが投与**されることがある。海外の報告に、タムスロシン 0.4mg の投与によって 3.8~13mm（平均 6.7mm）の結石が 2 時間~12 日以内に 100%排石されたとしている。本剤の作用点は下腹神経および骨盤神経叢より尿管・膀胱へ分布する豊富な交感神経の分枝であり、**尿管には $\alpha 1$  受容体が多く分布することから、本剤の投与により尿管が弛緩**するためと推測されている。

#### **\*OTC 医薬品のハルンケア内服液、ユリナールについて**

これらは排尿障害に対する OTC 医薬品である。**ハルンケア内服液は漢方薬の八味地黄丸**に由来する 8 種類の生薬を使用している。八味地黄丸の液剤（ドリンク）タイプとして申請されたが、その特徴ある製法が八味地黄丸と異なることから、漢方薬ではなく生薬製剤として承認されている。

**ユリナールは、漢方薬の清心蓮子飲**に由来する 9 種類の生薬を使用している漢方薬であるが、バクモンドウやカンゾウの配合量が医療用漢方製剤の清心蓮子飲に比べて少ないのが特徴的である。

## 10 生活指導： 前立腺肥大症の生活指導（GL）

<p><b>1. 教育と安心を与えること</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・膀胱、前立腺と下部尿路症状（LUTS）について</li> <li>・悪性（前立腺癌）ではないことの徹底</li> <li>・公開講座などへの参加の呼びかけ</li> </ul>
<p><b>2. 水分摂取に関して</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・過度の飲水の制限（2L以上/24時間ならば）</li> <li>・コーヒー、アルコール摂取制限（特に、夕食後）</li> </ul>
<p><b>3. 排尿・トイレに関して</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・膀胱訓練</li> <li>・促し排尿</li> <li>・2回排尿</li> <li>・排尿終末時の搾り出し</li> </ul>
<p><b>4. その他</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・健康食品に関する情報提供</li> <li>・刺激性食品の制限</li> <li>・排尿に影響する薬剤に関する情報提供</li> <li>・便秘の調節（便秘に対して）</li> <li>・適度な運動</li> <li>・骨盤底筋体操</li> <li>・過度の冷えを避ける</li> </ul>

（引用：Minds ガイドラインセンター）

前立腺肥大症診療ガイドラインでは、watchful waiting（経過観察）を保存治療の一種とみなし、軽症患者と一部の中等症患者も適応としている。

- ①**夕食後のコーヒー、アルコール、水分摂取**を控えることや、**排尿障害につながる薬剤に関する情報提供**などの生活指導が中等症前立腺肥大症でも治療選択肢となりうる。
- ②**症状、前立腺や膀胱に関する教育**、排尿終末時に尿を尿道から搾り出すこと、前立腺癌でないことの指導などが必要である。
- ③重症の**便秘**、薬物による排尿困難や急性尿閉があることなどの注意を促す。
- ④**長時間の座位**や**下半身の冷え**を避ける。**適度な運動**を促がすことが求められる。

\* 腎臓から尿管までの**上部尿路**と膀胱から尿道までの**下部尿路**の2つに分けられる。

\* **膀胱訓練**：頻尿予防に効果的な膀胱訓練。尿が出づらい前立腺肥大症には適さない。

①肛門や尿道に力を入れてぐっと尿を我慢する。

②排尿以外のことを考えたり、ゆっくり深呼吸することで尿意を紛らわせる。

③尿を我慢する時間を5分、10分と計画的に少しずつ延ばしていく。

\* **骨盤底筋体操**：尿漏れ予防を目指す訓練。肛門や尿道をリラックスさせ、骨盤底筋部だけを腹の中に引き込んだりゆるめたりする感覚で行う、仰向けトレーニングである。

### 症例 1 排尿終末期の切れが悪い 68 男性

Rp	ハルナール D 錠 0.2mg	1 錠	$\alpha$ 1 遮断薬
	分 1 朝食後		14 日分

・ $\alpha$ 1 遮断薬のハルナールがこの年代の男性に処方されていれば、前立腺肥大症であると推測される。(ハルナール D 錠発売：2005.6)

#### <処方根拠>

・ **$\alpha$ 1 遮断薬は前立腺平滑筋を弛緩**させ、IPSS のスコアをよく改善するので、前立腺肥大症の第一選択薬として使用される。**客観的なパラメーター（最大尿流率と残尿）の改善が認められない症例も多いと報告**されている。

・一方、標準的な手術法である **TURP（経尿道的前立腺切除術）**は、侵襲性は高いものの、自覚症状のみでなく、尿流を改善し、残尿も減少させる。

・ $\alpha$ 1 遮断薬を内服した場合、その医療費は手術の場合とほぼ同額となるといわれている。いずれ手術が必要な症例であれば、早期に手術をおこなうことが望ましいとする医師もいる。本症例は、手術を希望しなかった。**ハルナールで満足な効果が得られたことから**、長期にわたってハルナールが処方された。

(岡村菊夫、医師が処方を決めるまで、日経 D I クイズ 服薬指導・実践編 7、pp. 19 – 20、2005 年)

### 症例 2 尿の勢いが悪く残尿感の強い 81 歳男性

Rp1	フリバス錠 25mg	1 錠	$\alpha$ 1 遮断薬
	分 1 夕食後		14 日分
Rp2	プロスタール錠 25mg	2 錠	抗男性ホルモン剤
	分 2 朝夕食後		14 日分

・高齢の前立腺肥大症であり、軽度の心不全も指摘されている。**前立腺の容積は 20mL**程度とされているが、本例では 60mL 程度に**肥大**しており、 $\alpha$  交換神経遮断薬のフリバスと抗男性ホルモン剤のクロルマジノン酢酸エステル（プロスタール）の併用が実施された。

#### <処方根拠>

①クロルマジノン酢酸エステル（プロスタール錠 25mg・プロスタール L 除放錠 50mg：50mg/day で前立腺肥大症の適応あり）は**黄体ホルモン**であり、前立腺細胞内ではテストステロンの働きを競合的に阻害することにより、**抗男性ホルモン作用**を発揮し、**前立腺縮小作用**を示す。

本剤の難点は、勃起障害、PSA 値を下げる、投与中止後に前立腺が増大、医療費が高い（薬価；113.40；2011/4）などが挙げられる。

②本症例は勃起障害が問題とならないので、プロスタールの前立腺縮小効果のメリットが

高いと判断され使用された。

(岡村菊夫、医師が処方を決めるまで、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 7、  
pp. 20 – 20、 2005 年)

\*前立腺腫の縮小には、5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬のデュタステリド (**アボルブ Cap**) の使用が  
グレード A で推奨されている。本剤は前立腺肥大に関与する主なアンドロゲンに変換する  
のを阻害する。

### 症例 3 アボルブが処方された胃瘻患者の 80 歳男性

Rp1	アボルブ Cap. 0.5mg 分 1 朝食後	1 Cap.	(5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬) 14 日分
Rp2	ウリトス OD 錠 0.1mg 分 2 朝夕食後	1 錠	(抗コリン・過活動膀胱用薬) 14 日分

・昨年、脳梗塞を患い、前立腺肥大症で在宅医療を受けている。主治医は「前立腺肥大症  
の数値がだいぶ高くなっているので、薬剤を変えましょう」と言われた。

・患者は脳梗塞で飲み込むのが不自由であり、胃瘻が設置されている。胃瘻部分から薬剤  
を注入するため、**家族が脱カプセルや粉砕**をして流動状にする必要がある。

#### <処方根拠>

①「数値がだいぶ高くなった」という検査は前立腺特異抗原 (PSA) であろう。PSA は前立  
腺肥大症、前立腺癌、などによって数値が上昇する。

②**前立腺腫大が 30mL 以上**と明らかな場合は、5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬の使用が推奨されている。  
デュタステリド (アボルブ) は、ジヒドロテストステロンの産生を抑えることで肥大した  
**前立腺を縮小させ、下部尿路症状を改善する。**

③デュタステリド 0.5mg を 1 日 1 回反復経口投与した実験では、投与 6 ヶ月後の血清ジヒ  
ドロテストステロンの濃度は約 90%減少、投与 3 ヶ月後の前立腺組織中ジヒドロテストステ  
ロンの濃度はプラセボと比較して 93%減少した報告がある。

④デュタステリドの国内外の臨床試験では**投与開始 6 ヶ月後から治療効果**が認められてい  
るため、治療効果を評価するためには通常 6 ヶ月間は治療を継続する必要がある。

⑤本剤は**女性、小児への投与は禁忌**となっている。動物実験で雄胎児の外性器雌性化が認  
められたことや、妊婦のデュタステリドの暴露により血中ジヒドロテストステロンが低下  
し、男子胎児の外性器の発達を阻害する可能性があることが指摘されているためである。

⑥本剤は**経皮吸収**されるため、女性や小児はカプセルから漏れた薬剤に直接触れないよう  
に注意しなければならない。**脱カプセルの際、皮膚に触れないように注意する。**

(今泉真知子、日経D I クイズ ドラッグインフォメーション編 15、pp. 137 – 138、2013 年)

#### 症例 4 トイレに行く前に 1~2 滴漏れてしまう（過活動膀胱）75 歳男性

初診時処方			
Rp	フリバス錠 25mg	1 錠	( $\alpha$ 1 遮断薬)
	分 1 朝食後		14 日分
2 週間後処方			
Rp	フリバス錠 25mg	1 錠	
	<b>バップフォー錠 10mg</b>	<b>1 錠</b>	(抗コリン剤・過活動膀胱用薬)
	分 1 朝食後		14 日分
1 ヶ月後処方			
Rp	フリバス錠 25mg	1 錠	
	<b>バップフォー錠 10mg</b>	<b>2 錠</b>	
	分 1 朝食後		14 日分

・頻尿と切迫性尿失禁で来院した、過活動膀胱である。

・IPSS の症状スコアの合計は 15 点、QOL スコアは 4 点といずれも中等症であり、前立腺容積は 27mL と、さして大きくなかった。尿流測定は、排尿量が 210mL、最大尿流率は 18mL/秒（男性：15mL/秒以上は正常）、排尿直後の残尿は 38mL であった。

<処方根拠>

①**男性の過活動膀胱には、その原因が膀胱出口閉鎖である可能性があり、まず  $\alpha$  交換神経遮断薬を投与するのが常道といわれている。**

②**その効果が望ましくない場合は、抗コリン剤を投与する。排尿筋収縮力が低下している場合は残尿が増えたり、尿閉が生じたりする可能性がある**ので注意を要する。

③本症例では、初回、 $\alpha$ 1 遮断薬フリバスで症状が改善されない**ので、抗コリン剤のバップフォーを通常量の半量から開始**（バップフォーの通常量 20mg、上記処方は 10mg）し、1 ヶ月後に常用量まで増量した。

（岡村菊夫、医師が処方を決めるまで、日経 D I クイズ 服薬指導・実践編 7、pp. 22 - 22、2005 年）

## 症例 5 夜間に 4 回トイレに起きる 65 歳男性

Rp	ラシックス錠 20mg	1 錠	(利尿薬)
	分 1 朝食後		14 日分

- ・夜間 4 回もトイレに行かねばならないほど頻尿を訴えていた。
- ・排尿記録用紙と尿量測定のための紙コップが渡され、1 日の排尿状態（排尿時間や量）が細かく記録された。
- ・記録の結果、本症例は夜間多尿であることが夜間頻尿の原因であった。

### <処方根拠>

- ・夜間多尿の原因には、メラトニン（睡眠物質、夜間多尿の睡眠障害には極端にメラトニンの血中濃度の低下がある。下垂体後葉近くに位置する松果体から分泌される。）や抗利尿ホルモンの分泌異常、特発性浮腫、非顕在性心不全などがある。飲水過多も高齢者の頻尿や夜間頻尿の原因になる。
- ・「水分を多く摂取して、脳梗塞を予防しよう」といわれ、脱水は梗塞性疾患の原因になるが、飲水を必要以上に多くして脳梗塞を予防したというエビデンス（論文）はない。心筋梗塞や脳卒中の予防のガイドラインにも、飲水量を多くする項目はない。適正に水分を摂るのが重要である。
- ・本症例には、日中よく太陽にあたること、15 時以降の飲水分を午前中に摂ることが指導された。例えば、夕食後に飲むお茶は 15 時以前に摂る、風呂上りの果物は朝食後のデザートにする。しかし、それでも軽快しなかったため、利尿剤ラシックスが朝に投与された。
- ・高齢者への利尿剤の投与は、電解質異常や脱水を生じる可能性があるため、2~4 週間投与した後に、一旦中止すべきといわれている。
- ・本症例は、ラシックスを 2 週間服用したところ、夜間の排尿回数が 1~2 回に減少した。

（岡村菊夫、医師が処方を決めるまで、日経 D I クイズ 服薬指導・実践編 7、  
pp. 22 - 22、2005 年）

## 症例 6 頻尿を訴える前立腺肥大症の 72 歳男性

Rp	フリバス錠 50mg	1 錠	( $\alpha 1$ 遮断薬)
	分 1 夕食後		14 日分

・2 ヶ月ほど前から、ハルナール D 0.2mg ( $\alpha 1$  遮断薬) が 1 日 1 錠 夕食後に投薬されていた。相変わらずトイレが近くて夜に何度も目が覚めてしまうことから、フリバスに変更となった。

### <処方根拠>

①肥大化した前立腺は、尿道を圧迫して、排尿開始までの時間の延長、尿勢の低下、排尿時間の延長、排尿時のいきみ、間欠性排尿、尿閉などの「**閉塞症状**」が出現する。また肥大化した前立腺は、膀胱頸部を刺激して、尿意切迫感、夜間頻尿、尿道不快感、残尿感などの「**刺激症状**」が出現する。

②前立腺肥大症の治療は、手術療法もあるが、一般には、先ず薬物療法が試みられる。

③ **$\alpha 1$  遮断薬は、臨床効果の発現が比較的早く、4~6 週間程度**といわれ、副作用も少ないことから、**前立腺肥大症の first line 薬**といわれている。

④ $\alpha 1$  遮断薬であるハルナール、フリバスの尿路選択性は、 $\alpha 1$  受容体のサブタイプと関係がある。 $\alpha 1$  受容体のサブタイプには、 $\alpha 1A$ 、 $\alpha 1B$ 、 $\alpha 1D$  の 3 種類のサブタイプがある。血圧に関係する血管収縮に関与は  $\alpha 1B$  で、ハルナール、フリバスは、 $\alpha 1A$ 、および  $\alpha 1D$  を選択的に遮断するので、降圧作用が弱い。

⑤**ハルナールは前立腺に多い  $\alpha 1A$  受容体、フリバスは膀胱に多く発現している  $\alpha 1D$  受容体に対する選択性がそれぞれ高い。**両薬剤は両受容体を遮断するので、前立腺肥大の症状が改善される。この親和性の違いから、**ハルナールは閉塞症状に、フリバスは刺激症状に適しているのではないかと推測されている。**

(今泉真知子、日経 D I クイズ 服薬指導・実践編 6、pp. 129 - 130、2004 年)

## 症例 7 前立腺肥大症を合併した高血圧症の 70 歳男性

Rp1	バソメット錠 1mg	2 錠	( $\alpha 1$ 遮断薬)
	分 2 朝夕食後		30 日分
Rp2	エビプロスタット錠	6 錠	(植物エキス製剤抗炎症作用)
	分 3 毎食後		30 日分

・高血圧症の治療でレニベースが処方されていた。夜間の頻尿を訴えたところ、前立腺肥大症の疑いで、レニベースに変えて、塩酸テラゾシン（バソメット、ハイトラシン）が処方された。

### <処方根拠>

- ①前立腺肥大症の、特に**発症初期では、排尿困難よりも頻尿（特に夜間頻尿）を強く訴える患者が多い**。進行すると、排尿後も膀胱に尿が残る残尿、残尿が増え膀胱から尿が溢れる「溢流性尿失禁」が起き、さらに進めば、尿閉が起きる。これらの重症例は肥大前立腺を摘出する手術が選択される。
- ②薬物療法が適応になるのは、症状が比較的軽い時期になる。軽症例にまず処方されるのは、一般に **$\alpha 1$  遮断薬と漢方製剤（植物性製剤）**である。
- ③前立腺の排尿障害は、肥大した前立腺による物理的な尿道への圧力に、前立腺平滑筋の収縮による圧力が加わることで起きる。 $\alpha 1$  受容体を遮断し、筋収縮反応を抑制する。
- ④**前立腺と同様血管平滑筋にも  $\alpha 1$  受容体 ( $\alpha 1B$ ) が多く存在**するため、一般に  $\alpha 1$  遮断薬を服用すると血管平滑筋が弛緩して血圧が低下する。塩酸プラゾシン（ミニプレス）、塩酸テラゾシン（バソメット、ハイトラシン）、ウラピジル（エブランチル）などは、「前立腺肥大による排尿障害」以外に「**高血圧症**」にも適応がある。
- ⑤本症例では、降圧剤の重複による低血圧を避けるためにレニベースを休薬して、バソメット錠を使用し、排尿改善作用のある漢方製剤のエビプロスタットが併用された。

(今泉真知子、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 1、pp. 147-148、2000年)

## 症例 8 抗コリン剤が処方された前立腺肥大症の 72 歳男性

Rp1	ハルナール D 錠 0.2mg	1 錠	( $\alpha$ 1 遮断薬)
	分 1 朝食後		14 日分
Rp2	エビプロスタット錠	6 錠	(植物エキス製剤抗炎症作用)
	分 3 毎食後		14 日分
Rp3	バップフォー錠 10mg	1 錠	(抗コリン剤・過活動膀胱用薬)
	分 1 夕食後		14 日分

・緑内障や前立腺肥大症に禁忌とされている抗コリン剤が前立腺肥大症患者に追加処方され、患者は不安となった。70 歳の男性では、7 割に前立腺肥大が認められる。

### <処方根拠>

#### \*前立腺肥大症の病期

第 1 期 (刺激期)：肥大度はまだ軽度であるが、膀胱や尿道が刺激されるため、会陰部の不快感や夜間頻尿、軽度の尿排出困難が生じる。第 2 期 (残尿発定期)：排尿までの時間がかかる、力をいれないと尿が出ないなどの症状が現れる。第 3 期 (完全尿閉期)：自力での排尿が困難となって残尿量が 300~400mL に達し、時に尿が少量ずつ絶えず漏れる「溢流性尿失禁」を合併する。・第 2 期の後半から手術の適応となる。治療の時期を逸すると腎障害や尿毒症を起こすことがあるため、早期から適切な医学的管理をおこなう。

・本症例では、抗アンドロゲン剤が処方されていないので、前立腺の肥大による尿道圧迫はさほど強くなく、病期は第 1 期の刺激期にあると考えられる。この時期に問題となるのが、膀胱の過剰収縮に伴う症状である。尿道抵抗が増えたことに対し膀胱が代償性に収縮するために、頻尿や尿意切迫感、切迫性尿失禁など、いわゆる過活動膀胱による諸症状が発生する。こうした症状には、バップフォー、ボラキスなどの抗コリン剤が有効である。

・抗コリン剤は通常、緑内障や前立腺肥大症に禁忌とされている。しかし、緑内障の場合、眼圧が急激に上昇する恐れがある「閉塞性緑内障」以外は注意して使用すれば差し支えないとされている。前立腺肥大症でも「下部尿路に閉塞を有する前立腺肥大症」以外なら、禁忌にならないという解釈が一般的になっている。

・抗コリン剤は尿の排出力を弱めるため、尿道が狭窄している前立腺肥大症に処方する場合は、 $\alpha$  遮断剤の併用が原則といわれている。

・前立腺肥大症に抗コリン剤が処方されている場合は、 $\alpha$  遮断剤が併用されていることを確認すべきである。尿が出にくくなれば、服用を中止して受診を勧告する。

(東風平 秀博、日経 D I クイズ 服薬指導・実践編 8、pp. 125 – 126、2006 年)

## 症例 9 夜間頻尿に NSAIDs が処方された 67 歳男性 (適応外適応)

Rp	ハルナール D 錠 0.2mg	1 錠	( $\alpha 1$ 遮断薬)
	ロキソニン錠	1 錠	(NSAIDs)
	分 1 就寝前		14 日分

・前立腺肥大症に伴う夜間頻尿で泌尿器科に通院している。眼科検診で緑内障の疑いが指摘された。これを泌尿器科医に伝えたところ、バップフォー錠が処方されていたが、代わりにロキソニンが処方された。

### <処方根拠>

①健康成人の排尿回数は 1 日 5~6 回であるが、これが 1 日 10 回以上となると頻尿と診断され、就寝後の排尿が 2~3 回以上の場合を夜間頻尿、昼間の回数が多い場合を昼間頻尿という。病態は次のように分類されている。①機能的膀胱容量 (尿意の限界まで尿を貯められる膀胱の容量) の減少、②夜間多尿、③両者の混合。原因となる基礎疾患は、前立腺肥大症などの下部尿路疾患、うっ血性心不全などの循環器疾患、糖尿病などの代謝内分泌疾患、睡眠障害、加齢などである。

②夜間頻尿の治療薬は、抗コリン剤、三環系抗うつ剤、睡眠剤、抗利尿ホルモン剤であるが、無効例が少なくない。抗コリン剤が多用されているが、緑内障や前立腺肥大症に注意する。

③NSAIDs のロキソプロフェンナトリウム (ロキソニン) に前立腺肥大症の夜間頻尿を改善することが報告されている (適応外適応)。前立腺肥大症患者 93 人にロキソニンを就寝前に投与した結果、75%以上に有効性を示した。神経因性膀胱を伴い、抗コリン剤や三環系抗うつ剤が効かない難治性夜間頻尿に対しても、80%以上の有効性が報告されている。

④ロキソニンの夜間頻尿に対する作用機序は、膀胱排尿筋の収縮抑制による機能的膀胱容量の増加と腎臓で尿生成量の抑制と考えられている。

⑤蓄尿時は膀胱排尿筋が弛緩すると同時に、内尿道括約筋と前立腺が収縮する。排尿時は膀胱排尿筋が収縮すると同時に、内尿道括約筋と前立腺が弛緩する。膀胱排尿筋の収縮にはプロスタグランジン (PG) が関与しており、ロキソニンが PG を抑制することで膀胱排尿筋の収縮が抑制され、膀胱の緊張を緩和する。腎臓の PG 合成も抑制され、腎血流量が低下し、尿量が減少する。従って排尿反射の低下や排尿知覚の低下などがあり、総合的に夜間頻尿を抑える (引用: 日経メディカル MedPeer 症例相談 2014.8.25)。

⑥本症例は緑内障の疑いがあり、抗コリン剤を使用できないこと、処方されたロキソニンの「1 日 1 回、就寝前」から、夜間頻尿の改善を期待してロキソニンを処方したものと思われる。夜間頻尿は高齢者に多いことから、NSAIDs の副作用である胃腸障害、腎機能障害について、初期症状を伝えるなど注意したい。

(山浦克典、日経 D I クイズ 服薬指導・実践編 9、pp. 121 - 122、2007 年 改変)

## 症例 10 プロペシアを服用している前立腺肥大症の 53 歳男性

泌尿器科（総合病院）			
Rp1	エビプロスタット錠	6 錠	（植物エキス製剤抗炎症作用）
	セルニルトン錠	6 錠	（植物エキス製剤抗炎症作用）
	分 3 毎食後		28 日分
Rp2	ハルナール D 錠 0.2mg	1 錠	（ $\alpha 1$ 遮断薬）
	分 1 朝食後		28 日分
皮膚科（診療所）			
Rp1	プロペシア錠 1mg	1 錠	（脱毛治療薬）
	分 1 夕食後		28 日分

・半年前に前立腺肥大症と診断され総合病院の泌尿器科に通院している。1 週間前から皮膚科診療所からプロペシアを処方され服用している。

・尿の出がいまひとつなので、泌尿器科の主治医は薬剤の追加を考えたが、患者からプロペシアの服用を告げられたので、追加処方をせず、このまま様子を見ましようと言われた。何故でしょうか。

### <処方根拠>

①フィナステリド（プロペシア）は、男性型脱毛症の進行を遅らせる抗アンドロゲン剤（抗男性ホルモン剤）である。男性ホルモンのテストステロンをジヒドロテストステロンに変換する酵素の働きを阻害することで脱毛を抑制する。本来は前立腺肥大症の治療薬で、肥大した前立腺の縮小効果をもたらす薬剤として、欧米で広く用いられている。使用した患者から「毛が生えた」という報告が相次ぎ、改めて発毛剤として開発された経緯がある。

②海外では、フィナステリドは $\alpha 1$  遮断薬と併用されることが多い。海外の臨床試験では、それぞれの単独投与よりも両剤を併用した方が症状進行のリスクを有意に低下させることが報告されている。国内の二重盲検試験では、フィナステリド（5mg/日）の前立腺肥大症に対する有用性は、適応症を有するクロルマジノン酢酸エステル徐放錠（プロスターール L ほか）とほぼ同等であることが示されている。フィナステリドは勃起不全などの副作用が少なく安全性も優れている。

③泌尿器科の主治医は、前立腺の縮小効果がある抗アンドロゲン剤をさらに追加して、症状改善を図ろうとしたが、フィナステリドに同様の作用が期待されるとして、経過をみることにしたと考えられる。患者にはプロペシアは前立腺肥大症にも効果があることを説明し、自己判断で服用中止をしないよう指導する。他方、皮膚科医にも前立腺肥大症の治療を伝えるべきである。

（東風平 秀博、日経 D I クイズ 日経ドラッグインフォメーション編 10、pp. 101 – 102、2008 年）

## 引用文献

- 田島祥子、堀内 学、幸田幸直、前立腺肥大症治療薬、薬局・病気と薬の説明ガイド 2006、1190 – 1201、vol. 57 増刊号、2006、2007
- 排出障害・頻尿と前立腺肥大症の治療薬（前立腺肥大の様子図）  
<http://Kusuri-jouhou.com/pharmacology/micturition.html>
- 河邊香月、前立腺肥大症の薬物療法最前戦、薬学雑誌、126、199-206、2006
- 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 1 2001年
- 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 6 2004年
- 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 7 2005年  
岡村菊夫、排尿障害；尿閉、尿意切迫の症状に対し $\alpha$ 遮断剤と抗コリン剤を使い分け
- 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 8 2006年
- 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 9 2007年
- 日経D I クイズ 日経ドラッグインフォメーション編 10 2008年
- 日経D I クイズ 日経ドラッグインフォメーション編 15 2013年
- 下部尿路機能ポケットマニュアル、Topics 前立腺肥大診療ガイドライン  
<http://oab.jp/manual/t01.html>
- SAFE-DI ガイドラインシリーズ 前立腺肥大症 2011.11  
<https://www.safe-di.jp/di/main.html>
- 前立腺肥大症診療ガイドラインが改訂、2011.9.20 加納亜子  
日経メディカル オンライン  
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/201109/521388.html>
- ザルティア：PDE5 阻害作用で排尿障害を改善  
日経メディカル 2014.3.28  
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/series/drug/update/201403/535677.html>
- なぜ 夜間頻尿にロキソニンが効く  
日経メディカル MedPeer 症例相談 2014.8.25  
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/series/mpfaq/201408/538020.html>
- $\alpha$  遮断薬の処方時は白内障の考慮を【米国眼科学会】  
臨床ニュース m3.com  
<http://www.m3.com/clinical/news/208663>
- 症例検討会  
平成調剤薬局（岐阜） 2010.8  
<http://www.heisei-ph.com/pdf/H22.09.16.pdf>

- にしわき眼科クリニック 院長日記  
IFIS, 2011.9.25  
<http://plaza.rakuten.co.jp/nishiwakiganka/diary/201109250000/>
- 井川靖彦、他、前立腺肥大症に対する薬物療法、  
臨床泌尿器科 70(6), 390-396, 2016
- 橘田岳也、他、PDE5 阻害薬  
臨床泌尿器科 70(6), 404-410, 2016
- 和田直樹、他、5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬・抗アンドロゲン薬  
臨床泌尿器科 70(6), 412-417, 2016
- 市原浩司、他、 $\beta$ 3 作動薬  
臨床泌尿器科 70(6), 424-428, 2016
- 特集Ⅲ プライマリケアで診る過活動膀胱  
Astellas Square No.69, 16-21, 2016
- 前立腺肥大症の生活指導  
Minds ガイドラインセンター 2008.9.20  
男性下部尿路症状診療ガイドライン 日本排尿機能学会  
[http://minds.jcqh.or.jp/n/medical\\_user\\_main.php](http://minds.jcqh.or.jp/n/medical_user_main.php)
- 尿漏れ男性必見！2つの原因と効果的な骨盤底筋トレーニング  
井ノ方 学、ストレッチポール 公式ブログ、2016.5.6  
<http://stretchpole-blog.com/cure-male-urinary-incontinence-by-self-10020>
- 2017 年改訂男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドラインのポイント、  
泌尿器科専門医向け、日本新薬株式会社  
<http://www.nippon-shinyaku.co.jp/zalutia/movie/movie6.php>
- 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン  
編集：日本泌尿器科学会 RichHill Medical (2017.4)
- ベオーバ錠 50mg 添付文書 杏林製薬 2018 年 9 月作成