

原 著

当センターにおけるPDE 5 阻害薬（タダラフィル）の初期使用経験

泌尿器科

中 野 剛 佑 栗 林 宗 平 山 道 岳 川 村 正 隆 岸 本 望
 葛 原 宏 一 谷 川 剛 高 尾 徹 也 山 口 誓 司

Tadalafil For Patients With benign Prostatic Hyperplasia : Initial Clinical Experience

Kosuke Nakano, Sohei Kuribayashi, Gaku Yamamichi, Masataka Kawamura, Nozomu Kishimoto,
Kouichi Tsutahara, Go Tanigawa, Tetsuya Takao, Seiji Yamaguchi

Abstract

This study aimed to investigate the effects of tadalafil on men with benign prostatic hyperplasia (BPH). A total of 18 patients with BPH were retrospectively evaluated. The average period of oral administration was 85 days. The International Prostate Symptom Score (IPSS) improved from 19 points to 17 points. Of the 18 patients, 12 had been being treated with an α -1 adrenergic receptor (AR) blocker. Of these 12 patients, 10 were switched from an α -1 AR blocker to tadalafil, and 2 received tadalafil in addition to an α -1 AR blocker. The two patients who received tadalafil in addition to an α -1 AR blocker showed greater improvement than the patients who switched to tadalafil from an α -1 AR blocker.

Key words : tadalafil, benign prostatic hyperplasia

要 旨

当センターにおけるPDE 5 阻害薬（タダラフィル）の初期使用経験を報告する。前立腺肥大症による下部尿路症状に対してタダラフィルを処方した18例を対象とした。平均の内服期間は86日間であった。全18例のタダラフィル内服前の国際前立腺症状スコア（IPSS）の平均点数は19点であり、内服後には17点に改善した。また、タダラフィル開始前に α 1 ブロッカーを内服していた症例は12例あり、10例は α 1 ブロッカーからタダラフィルへ切り替え、2例は α 1 ブロッカーとの併用を行った。併用した症例の方が切り替えた症例よりも効果的であると考えられた。

緒 言

前立腺肥大症（BPH）は中高年男性によく見られる疾患であり頻尿、尿勢低下、残尿感といった煩わしい症状をもたらす。BPHに伴うこうした下部尿路症状（LUTS）を改善するため、従来 α 1 ブロッカー、5 α 還元酵素阻害薬などが使われていたが、2014年4月から新たにホスホジエステラーゼ5（PDE 5）阻害薬（タダラフィル）が承認された。

PDE 5 阻害薬は、勃起不全治療薬や肺高血圧症治療薬としても使用されている。膀胱出口部閉塞の軽減、骨盤内血流の改善、求心性神経活動の抑制、炎症の軽減などの作用により、排尿障害、蓄尿障害のいずれにも効果があると言われている¹⁾。

当センターにおけるタダラフィルの初期使用経験を若干の文献的考察を含めて報告する。

対 象 ・ 方 法

当センターで2014年8月から2015年5月までの間に前立腺肥大症による下部尿路症状に対してタダラフィル（5mg）を処方した18例を対象とした。病診連携推進のため導入のみを当センターで行い、その後近医へ紹介した症例の追跡調査も含んでいる。治療成績は前立腺肥大症による下部尿路症状を点数化した国際前立腺症状スコア（IPSS）、QOLスコアで評価した。

IPSS						
どれくらいの場合で次のような症状がありましたか	全くない	5回に1回の割合より少ない	2回に1回の割合より少ない	2回に1回の割合より多い	2回に1回の割合より多い	ほとんどいつも
この1か月の間に、尿をした後にまだ尿が残っている感じがありましたか	0	1	2	3	4	5
この1か月の間に、尿をしたから2時間以内にもう一度しなくてはならないことがありましたか	0	1	2	3	4	5
この1か月の間に、尿をしている間に尿が何度も途切れることがありましたか	0	1	2	3	4	5
この1か月の間に、尿を我慢するのが難しいことがありましたか	0	1	2	3	4	5
この1か月の間に、尿の勢いが弱くてありましたか	0	1	2	3	4	5
この1か月の間に、尿を始めるために力を入れることがありましたか	0	1	2	3	4	5
	0回	1回	2回	3回	4回	5回
この1か月の間に、夜寝てから起きるまでに、ふつう何回尿をするためにおきましたか	0	1	2	3	4	5
合計 点						

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

図1 国際前立腺症状スコア（IPSS）、QOLスコア

結 果

全18例の平均年齢は71歳（54－89歳）で、平均の前立腺体積は36ml（11－76ml）であった。タダラフィル内服前のIPSSの平均値は19点（5－31点）であり、タダラフィル内服前に α 1ブロッカーを使用していた症例は18例中12例（67％）であった。先行して α 1ブロッカーを投与していた12例の内、タダラフィルへ切り替えを行った症例が10例（83％）であり、 α 1ブロッカーに追加した症例が2例（17％）であった。内服の平均期間は86日（28－290日）であった。年代別では50代が2例、60代が6例、70代が8例、80代が2例という結果であった。

18例のうち、9例（50％）が内服中止となっていた。中止理由としては症状不変もしくは増悪が5例、有害事象が1例、前立腺癌の発症が1例、他因死が1例、他院での薬剤変更が1例であった。内服の継続が可能であった症例は8例あり、ロストフォローとなった症例が1例であった。タダラ

表1 患者背景

	平均(範囲) or 症例数(%)
症例数	18
年齢(歳)	71 (54-89)
前立腺体積(ml)	36 (11-76)
IPSS(国際前立腺症状スコア)	19 (5-31)
α 1 ブロッカー使用歴	
有	12 (67%)
無	6 (33%)
α 1 ブロッカー併用	
有	2 (11%)
無	16 (89%)
α 1 ブロッカーからの切り替え	10 (55%)
内服期間(日)	86 (28-290)

表2 国際前立腺症状スコア（IPSS）の推移

IPSS	内服前	内服後
トータルスコア	19	17
蓄尿スコア (Q2+4+7)	8	7
排尿スコア (Q1+3+5+6)	10	9
QOL	5	4

表3 内服中止群と継続群の患者背景

評価項目	中止 (N=9)	継続 (N=8)	p-value
年齢	68.8	72.5	p=0.6298
前立腺体積(ml)	36.3	34.9	p=0.4911
IPSS (pre.)	18.5	17.3	p=0.8217
排尿スコア	8.5	8.0	p=0.8555
蓄尿スコア	7.8	7.3	p=0.8503
α 1 ブロッカーからの切り替え			
有	7 (78%)	3 (38%)	p=0.09213
無	2 (22%)	5 (62%)	

IPSS: 国際前立腺症状スコア

フィル内服前のIPSSと内服後のIPSS（継続例では最終観察時点、中止例では中止時点でのスコア）が取れた症例は合計10例あり、トータルスコアの平均は内服前後で19点から17点と改善した。また、IPSSの中で頻尿、切迫排尿、夜間頻尿の項目のみを足し合わせた蓄尿スコアは8点から7点となり、残尿感、尿線狭小化、尿勢低下、腹圧排尿を足し合わせた排尿スコアは10点から9点と減少した。QOLスコアも5点から4点と減少しいずれの項目でも改善を認めた。

内服中止群9例と継続群8例の比較を行ったところ、平均年齢は中止群で68.8歳、継続群で72.5歳であった。前立腺体積の平均は中止群で36.3ml、継続群で34.9mlであった。タダラフィル内服前のIPSSトータルスコアは中止群で18.5点、継続群で17.3点でありいずれの項目でも統計学的な有意差は認めなかった。しかし、内服中止群9例のうち、 α 1ブロッカーからタダラフィルへ切り替えた症例は7例(78%)であったのに対し、継続群では8例のうち、切り替えた症例は3例(38%)に留まった。統計学的な有意差は出なかったものの、 α 1ブロッカーからの切り替え症例では内服中止となっている場合が多い傾向にあった。 α 1ブロッカーを併用した症例は2例あり、そのうち1例は63歳の男性で、1年間 α 1ブロッカー（シロドシン）を内服したが排尿困難が改善せず当科を受診した症例であり、タダラフィルを併用したところ内服期間290日で、IPSSトータルスコアは20点から13点、排尿スコアは13点から8点、蓄尿スコアは6点から4点、QOLスコアは3点から1点といずれの項目においても改善を認めた。

考 察

PDE5阻害薬は神経終末や血管内皮から産生される一酸化窒素（NO）を介した前立腺平滑筋弛緩を増強する。NOが平滑筋細胞内に取り込まれると、グアニル酸シクラーゼの活性が高まる。グアノシン三リン酸から環状グアノシン一リン酸（cGMP）が合成され、平滑筋弛緩が起こる。cGMPはPDE5で分解されるが、PDE5阻害薬はcGMPの分解を抑えることで弛緩作用の増強に働く。BPHによる膀胱出口部閉塞の発生機序には、前立腺肥大そのものによる機械的閉塞の他、肥大した前立腺での α 1受容体数増加やNO作動性神経からのNO分泌減少による尿道・前立腺部の平滑筋緊張亢進に基づく機能的閉塞がある。PDE5阻害薬はcGMP分解抑制を介して平滑筋弛緩作用を増強する。PDE5は下部尿路において膀胱排尿筋や前立腺・尿道の平滑筋、前立腺や膀胱の栄養動脈の平滑筋に分布することが確認されており、これらの臓器がPDE5阻害薬の作用点となっている²⁾³⁾。

作用機序は主に4つに分類される。1つ目は尿道・前立腺平滑筋弛緩作用であり、これにより膀胱出口部の機能的閉塞が改善する⁴⁾⁵⁾。2つ目は血管平滑筋弛緩作用であり、これは膀胱・前立腺組織の血流改善に寄与する⁶⁾。3つ目は膀胱求心性

神経活動の抑制作用で⁷⁾、4つ目は慢性虚血に伴う下部尿路組織の炎症・繊維化の軽減である⁸⁾。2012年のOelkeらの報告によると、45歳以上の男性患者511例をタダラフィル5mg、 α 1ブロッカー、プラセボの各1日1回投与群に無作為に割り付け、12週間検討した結果、タダラフィル5mg群、 α 1ブロッカー群ではプラセボ群に比べてIPSSのトータルスコアが1週目から有意に改善し、12週後の最大尿流量率、平均尿流量率も有意な改善を示した⁹⁾。こうした成績も考慮し、欧州泌尿器科学会（EAU）はmale LUTS治療ガイドライン2014年版において夜間多尿や蓄尿症状が主体ではない前立腺体積40ml未満の症例において、第一選択薬として α 1ブロッカーもしくはPDE5阻害薬を推奨している。同じく前立腺体積40ml超で長期治療が必要な症例に対する5 α 還元酵素阻害薬の併用薬としては α 1ブロッカーかPDE5阻害薬を推奨している¹⁰⁾。当センターの初期使用経験では α 1ブロッカーからタダラフィルへ切り替えた症例では効果が得られず内服の継続が出来ない症例が多い傾向にあったが、そういった報告は今のところない。2015年の西沢らの報告によると、タダラフィル服症例で α 1ブロッカー使用歴のない群と α 1ブロッカー使用歴があり、切り替えた群をそれぞれプラセボ群と比較しており、IPSSで評価したところ、それぞれプラセボ群と比較して有意に改善したが、 α 1ブロッカー使用歴のない群ではIPSSトータルスコアが18.3から11.9に減少し-6.3であったのに対して、使用歴があり切り替えた群では17から12.6に減少し-4.5にとどまっており、使用歴がない群でより効果が大きいことを示している¹¹⁾。

結 語

前立腺肥大症による下部尿路症状に対してタダラフィルを使用した18例を経験した。 α 1ブロッカーを先行して内服している症例では切り替えるよりも追加することで、より大きな効果が得られる可能性が示唆された。

文 献

- 1) 高尾徹也, 木内寛, 辻村晃, 野々村祝夫: 下部尿路機能症状に対する薬物治療について. 臨床泌尿器科, 3, 215-219, 2014
- 2) 辻村晃, 高尾徹也, 奥田英伸, 山本圭介, 福原慎一郎, 中山治郎, 木内寛, 山中幹基, 宮川康, 岩佐厚ら: タダラフィルのLUTSへの影響. 泌尿器外科, 24(3), 385-390, 2011
- 3) Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P, Filippi S, Mancina R, Gacci M, Vignozzi L, Carini M, Vannelli GB, Maggi M: Phosphodiesterase Type 5 Expression on Human and Rat Lower Urinary Tract Tissues and the Effect of Tadalafil on Prostate Gland Oxygenation in Spontaneously Hypertensive Rats. J Sex Med, 8: 2746-2760, 2011

- 4) Bittencourt JA, Tano T, Gajar SA, Resende AC, de Lemos Neto M, Damião R, Criddle DN, de Bem GF, de Moura RS : Relaxant Effects of Sildenafil on the Human Isolated Bladder Neck. *Urology*, 73, 427-430, 2009
- 5) Werkström V, Svensson A, Andersson KE, Hedlund P : Phosphodiesterase 5 in the female pig and human urethra : morphological and functional aspects. *BJU International*, 98, 414-23, 2006
- 6) Yoshinaga R, Kawai Y, Oka M, Fuchikami C, Oyama T : Effect of a single treatment with tadalafil on blood flow in lower urinary tract tissues in rat models of bladder overdistension/emptying and abdominal aorta clamping/release. *Eur J Pharmacol*, in press, 2015
- 7) Minagawa T, Aizawa N, Igawa Y, Wyndaele JJ : Inhibitory effects of phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil, on mechanosensitive bladder afferent nerve activities of the rat, and on acrolein-induced hyperactivity of these nerves. *BJU International*, 110, E259-E266, 2012
- 8) Vignozzi L, Gacci M, Cellai I, Morelli A, Maneschi E, Comoglio P, Santi R, Filippi S, Sebastianelli A, Nesi G, et al. : PDE 5 Inhibitors Blunt Inflammation in Human BPH : A Potential Mechanism of Action for PDE 5 Inhibitors in LUTS. *Prostate*, 73, 1391-1402, 2013
- 9) Oelke M, Jeffrey P, Mamoulakis C, Cox D, Ruff D, Viktrup L : Effects of tadalafil on nighttime voiding (nocturia) in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia : a post hoc analysis of pooled data from four randomized, placebo-controlled clinical studies, *World J Urol*. 32 (5) , 1127-1132, 2014
- 10) M. Oelke, A. Bachman, A. Descaseaud : Guidelines on the treatment of Non-neurogenic Male LUTS, EAU, 2014
- 11) Nishizawa O, Yoshida M, Takeda M, : Tadalafil 5 mg once daily for the treatment of Asian men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia : Analyses of data pooled from three randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Int JU* 22 : 378-384, 2015