原 著

高血圧と前立腺肥大症を有する男性患者の下部尿路症状に対するサブタイプ非選択的ならびに選択的 α_1 遮断薬の後ろ向き比較検討

木 村 恵 美^{*1} 米 納 誠^{*1,*2} 井 上 由 美^{*1}
古 川 浩一郎^{*1} 藤 山 麻 衣^{*1} 小 山 知 博^{*1}
堀 雅 晴^{*1} 辻 重 喜^{*1} 田 中 孝 典^{*1}
入 江 伸^{*1}

A Retrospective Clinical Comparison of Subtype Nonselective and Selective α_1 -Adrenoceptor Antagonists for Lower Urinary Tract Symptoms in Male Patients with Hypertension and Benign Prostatic Hyperplasia

Megumi KIMURA^{*1}, Makoto YONO^{*1,*2}, Yumi INOUE^{*1}, Kohichiro FURUKAWA^{*1}, Mai FUJIYAMA^{*1}, Tomohiro OYAMA^{*1}, Masaharu HORI^{*1}, Shigeki TSUJI^{*1}, Takanori TANAKA^{*1} and Shin IRIE^{*1}

^{*1} Department of Clinical Pharmacology, Nishi-Kumamoto Hospital, SOUSEIKAI, Japan

^{*2} Department of Urology, Nishi-Kumamoto Hospital, SOUSEIKAI, Japan

Although doxazosin, a subtype nonselective α_1 -adrenoceptor antagonist, has been shown to improve hypertension and benign prostatic hyperplasia, it is recommended that the two disease entities should be treated independently with the best available drugs. Therefore, we compared the efficacy and safety of three α_1 -adrenoceptor antagonists with different selectivity for the α_1 -adrenoceptor subtypes; doxazosin, silodosin and tamsulosin, for lower urinary tract symptoms in male patients with hypertension and benign prostatic hyperplasia. In a retrospective study, the medical records of 58 hypertensive patients with benign prostatic hyperplasia treated with doxazosin, silodosin plus amlodipine, or tamsulosin plus amlodipine between January 2013 and December 2015 were evaluated. International Prostate Symptom Score (I-PSS), QOL score and maximum urinary flow rate were assessed at baseline and after a 12-week treatment period in all patients. Treatment with doxazosin and amlodipine resulted in a significant reduction in blood pressure from baseline. Doxazosin, silodosin and tamsulosin were similarly effective in improving total I-PSS, QOL score and maximum urinary flow rate. While dizziness was reported in 1 of the 21 patients receiving doxazosin, abnormal ejaculation was reported with subtype selective α_1 -adrenoceptor antagonists but not with doxazosin. Our data demonstrate that all three α_1 -adrenoceptor antagonists have similar clinical efficacy and that there are slight differences in the adverse event profiles of these drugs. These findings suggest that doxazosin is a safe and effective treatment in hypertensive patients with benign prostatic hyperplasia.

Key words: hypertension, benign prostatic hyperplasia, doxazosin, silodosin, tamsulosin

Jpn J Clin Pharmacol Ther. 2017; 48(1): 1-7

緒 論

高血圧と前立腺肥大症はいずれも有病率が高く、高齢男性に両疾患が共通して認められる。かつては高血圧患者に前立腺肥大症が合併すれば、 α_1 遮断薬の積極的な適応とされていた¹⁻³⁾。ノルアドレナリンの作用を遮断することによって、 α_1 -アドレナリン受容体刺激に由来する血管や前立腺の平滑筋収縮を抑制することが作用機序とされている。しかし、日本における高血圧治療ガイドラインの変遷に伴い、 α_1 遮断薬の位置付けは大きく変化している。

日本における高血圧治療ガイドラインは 2000 年

(JSH2000) に初めて発行され、以後 2004 年 (JSH2004)、2009 年 (JSH2009) と一貫して、高血圧患者に前立腺肥大症が合併すれば、 α_1 遮断薬の積極的な適応としていた¹⁻³⁾。しかし、2014 年 (JSH2014) に発行された最新版においては前立腺肥大症を伴う症例における適応については記載がなく、高齢者高血圧の治療に α_1 遮断薬は原則として用いないとされている⁴⁾。10 年ぶりに全面改訂された「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」においても、75 歳以上の高齢者に対して特に慎重な投与を要する薬物としてサブタイプ非選択的 α_1 遮断薬が挙げられている⁵⁾。本ガイドラインの利用対象は実地医家で、高齢者における高血圧には

^{*1} 医療法人相生会にしくまもと病院臨床薬理センター ^{*2} 医療法人相生会にしくまもと病院泌尿器科

著者連絡先：米納誠 医療法人相生会にしくまもと病院臨床薬理センター 〒861-4157 熊本市南区富合町古閑 1012

E-mail: m-yonou@nishikuma.com

投稿受付 2016 年 8 月 31 日、第 2 稿受付 2016 年 11 月 8 日、掲載決定 2016 年 11 月 9 日

ISSN 0388-1601 Copyright: ©2017 the Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics (JSCPT)

その他の降圧薬を使用することが推奨されている。 α_1 -アドレナリン受容体は3つのサブタイプに分類され、血管では α_{1B} が多く、肥大したヒト前立腺では α_{1A} の割合が多くなるため⁶⁾、前立腺肥大症にはシロドシン、タムスロシンなどのサブタイプ選択的 α_1 遮断薬を代替薬として用い、ドキサゾシンのようなサブタイプ非選択的 α_1 遮断薬は可能な限り使用を控えることが推奨されている。

高血圧患者に前立腺肥大症が合併すれば、このような患者では交感神経活性も亢進していると思われ、 α_1 遮断薬の効果は非常に期待される。サブタイプ非選択的 α_1 遮断薬により高血圧と前立腺肥大症に伴う排尿障害の治療が同時に可能であったが、実際の臨床現場では疾患別に分けて治療することが多くなってきている。しかし、ドキサゾシンのような長時間作用型のサブタイプ非選択的 α_1 遮断薬では起立性低血圧の頻度もかなり少ないとされ、今なお日本ではよく使用されている。そこで今回、高血圧と前立腺肥大症を有する男性患者の下部尿路症状に対するサブタイプ非選択的ならびに選択的 α_1 遮断薬の有効性と安全性を比較し、 α_1 遮断薬が好ましい適応となる病態、条件を再考した。

方 法

1. 対 象

2013年1月から2015年12月の間に当院において、前立腺肥大症に伴う排尿障害を合併した高血圧症患者と診断され、治療としてサブタイプ非選択的 α_1 遮断薬の単独投与あるいはその他の降圧薬とサブタイプ選択的 α_1 遮断薬の併用投与が開始された男性患者を対象とした。

前立腺癌、膀胱癌、神経因性膀胱を疑われる患者、尿道狭窄や尿路感染症を有する患者は本研究の対象外とした。さらに排尿に影響を与えると考えられる薬剤の投与を受けた患者もすべて本研究の対象外とした。

本後ろ向き研究において、個別にインフォームド・コンセントを得る代わりに、研究に関する具体的な情報を提供するためにポスターを作成し、院内の外来掲示板に掲示を行い、対象患者が拒否できる機会を保障した。

2. 研究デザイン

前立腺肥大症の重症度判定、治療効果の評価のために、国際前立腺症状スコア (International Prostate Symptom Score: I-PSS) と QOL スコア (Quality of Life assessment index) が通常の診療として使用された。また排尿障害を有する患者において排尿状態の客観的、定量的な評価のために、尿流測定が保険診療範囲での日常診療で実施された。収縮期血圧、拡張期血圧および脈拍数は、安静座位にてオシロメトリック方式の全自動血圧計 TM-2656VPW (エー・アンド・デイ、東京) により、左右どちらかの上腕で測定した。

治療前、治療12週後の血圧、I-PSS、QOL スコアおよび

Figure 1 前立腺肥大症を合併した高血圧症患者の治療方針と年次推移

当院における治療の基本方針 (a) および対象患者の年次推移 (b) を示す。*JSH2009 では高血圧患者に前立腺肥大症が合併すれば、降圧薬として α_1 遮断薬の積極的な適応とされていた³⁾。†JSH2014 では前立腺肥大症合併例は α_1 遮断薬の積極的な適応から外れた⁴⁾。

尿流測定における最大尿流率について、診療録より後ろ向きに調査した。治療12週後の許容範囲として、前後1週間を来院日の許容範囲としデータを抽出した。すべての日常臨床診療の範囲のデータを後ろ向きに収集するにあたり、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン (平成22年9月17日改正)」に準拠して実施した。

本研究は医療法人相生会臨床試験審査委員会の承認を得て、ヘルシンキ宣言および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (平成26年12月22日公布)」に則り実施した。

3. 使用薬剤

降圧薬としてサブタイプ非選択的 α_1 遮断薬のドキサゾシンあるいはCa拮抗薬のアムロジピンが使用された (Figure 1a)。その他の降圧薬あるいは血管拡張薬の投与を受けた患者は本研究の対象外とした。ドキサゾシンは起立性低血圧や食後血圧低下の既往のない高血圧患者を対象と

Table 1 患者背景

降圧薬 α 遮断薬	ドキサゾシン 1 mg/日 (n=21)	アムロジピン 2.5-5 mg/日	
		シロドシン 8 mg/日 (n=18)	タムスロシン 0.2 mg/日 (n=18)
年齢 (歳)	72.5 $\pm$ 3.6	71.6 $\pm$ 5.2	71.7 $\pm$ 4.8
収縮期血圧 (mmHg)			
治療前	152.2 $\pm$ 6.6	150.6 $\pm$ 6.6	149.4 $\pm$ 7.2
12 週後	138.1 $\pm$ 5.7*	136.7 $\pm$ 7.6*	136.1 $\pm$ 6.1*
拡張期血圧 (mmHg)			
治療前	83.8 $\pm$ 6.3	85.1 $\pm$ 6.2	82.7 $\pm$ 7.2
12 週後	82.1 $\pm$ 5.1*	83.3 $\pm$ 5.4*	81.7 $\pm$ 5.6
脈拍数 (拍/分)			
治療前	72.1 $\pm$ 4.3	74.4 $\pm$ 7.2	70.8 $\pm$ 6.3
12 週後	72.2 $\pm$ 4.3	74.5 $\pm$ 5.9	70.7 $\pm$ 5.9
心電図			
洞調律	21 (100%)	17 (94.4%)	17 (94.4%)
心房細動	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)
合併症			
脂質異常症	8 (38.1%)	5 (27.8%)	6 (33.3%)
糖尿病	1 (4.8%)	1 (5.6%)	0
腎疾患	3 (14.3%)	0	2 (11.1%)
心疾患	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)
神経疾患	0	0	0
併用薬			
なし	14 (66.7%)	13 (72.2%)	14 (77.8%)
あり	7 (33.3%)	5 (27.8%)	4 (22.2%)

年齢、血圧および脈拍数の値は平均 $\pm$ 標準偏差を示す。* $P<0.05$ vs 治療前。

して、1日1回0.5 mgより投与をはじめ、1週間の間隔において1 mgに増量し、1日1回単独投与された。

アムロジピンはサブタイプ選択的 α_1 遮断薬のシロドシンあるいはタムスロシンとの併用投与が同時に開始された。アムロジピンは1回2.5~5 mgを1日1回、シロドシンは1回4 mgを1日2回、タムスロシンは1回0.2 mgを1日1回投与された。

4. 症状質問票

前立腺肥大症に対する症状質問票として、I-PSSとQOLスコアが使用された。I-PSSとQOLスコアは、1991年パリで行われた国際前立腺会議で、前立腺肥大症の排尿症状とQOLの評価に関する公認の手法として採択され、米国泌尿器科学会で作成されたこれらの尺度の信頼性、妥当性は、原文において高いことが示されており、その日本語版の妥当性も検証されている⁷⁾。I-PSSの質問は残尿感、頻尿、尿線途絶、尿意切迫感、尿勢低下、腹圧排尿、夜間排尿回数の7項目からなり、それぞれ0~5点の点数をつけ、合計スコアにより軽症(0~7点)、中等症(8~19点)、重症(20~35点)に分類した^{6,8)}。

またQOLスコアは独立した質問票ではなく、I-PSSに付随した、現在の排尿状態に対する患者自身の満足度を示す一項目尺度で、0点(とても満足)から6点(とてもいやだ)までの7段階で評価し、軽症(0~1点)、中等症(2~4点)、重症(5~6点)に分類した^{6,8)}。

5. 統計解析

統計処理および図の作成には、GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, Inc., San Diego, California, USA)を用いた。各群における治療前後の比較には対応のあるt検定を用い、3群間における治療前後の変化量の比較には一元配置の分散分析およびTukeyの多重比較検定を用いた。値は平均 $\pm$ 標準偏差で示し、 $P<0.05$ を統計学的有意とした。

結 果

1. 患者背景

JSH2009では高血圧患者に前立腺肥大症が合併すれば、降圧薬として α_1 遮断薬の積極的な適応とされていたため³⁾、2013年には起立性低血圧や食後血圧低下の既往のない高血圧患者を対象としてドキサゾシンの投与が積極的に開始された (Figure 1a)。しかし、JSH2014で前立腺肥大症合併例が α_1 遮断薬の積極的適応から外れた影響もあり⁴⁾、2014年以降はドキサゾシンが投与された対象患者数の減少がみられた (Figure 1b)。

過去の診療録から後ろ向きに抽出された対象患者58例のうち1例が副作用のため投与中止に至った。治療を12週間以上継続していた57例(64~80歳)の患者を使用薬剤により3群に分け、背景をTable 1に示す。治療前の年齢、収縮期血圧、拡張期血圧および脈拍数は3群間に有意な差は認められなかった。12週後の収縮期血圧は治療前に比較して各群とも有意に低下したが、脈拍数は各群とも治

療前後に有意な差は認められなかった。

合併症として最も頻度が高いものは脂質異常症で、腎疾患を有する患者もわずかながらみられた。特に、腎機能低下者では腎機能正常者に比べて、シロドシンの血漿中総薬物濃度の上昇が認められ、シロドシンの投与量を低用量に設定して治療することも多く、低用量のシロドシンの投与を受けた腎疾患患者は本研究の対象外とした。さらに排尿に影響を与えると考えられる薬剤の投与を受けた患者も、その他の降圧薬あるいは血管拡張薬の投与を受けた患者もすべて本研究の対象外としており、対象患者 57 例のうちこれら以外の併用薬を使用していた患者は 2~3 割にとどまった。

2. 国際前立腺症状スコア (I-PSS)

57 例全例において、治療前の合計スコアは 8 点以上の中等症以上に分類された。12 週後の I-PSS トータルスコアの測定値は治療前に比較して各群とも有意に低下した (Figure 2a)。次に 7 項目の質問のうち排尿症状に関する 4 項目 (残尿感、尿線途絶、尿勢低下、腹圧排尿) と蓄尿症状に関する 3 項目 (昼間頻尿、尿意切迫感、夜間頻尿) に分けて推移を比較した。I-PSS 排尿症状スコアの測定値はトータルスコアと同様な推移で改善し、治療前に比較して各群とも 12 週後には有意に低下した (Figure 2b)。I-PSS 蓄尿症状スコアの測定値も同様に、治療前に比較して各群とも 12 週後には有意に低下した (Figure 2c)。

3. QOL スコア

I-PSS の点数が同じであっても個々の患者により満足度は異なるため、QOL スコアも同時に評価し、57 例全例において、治療前の QOL スコアは 2 点以上の中等症以上に分類された。12 週後の QOL スコアの測定値は治療前に比較して各群とも有意に低下した (Figure 3)。

4. 最大尿流率

最大尿流率は排尿量に大きく影響を受けることから、治療前後の尿流測定では排尿量を 150 mL 以上に揃えて実施された。尿流測定における最大尿流率の測定値は治療前に比較して各群とも 12 週後には有意に改善した (Figure 4)。

5. 3 群間における治療前後の変化量の比較

I-PSS トータルスコアの治療前後の変化量は各群とも -5.9 から -6.5 点の範囲にあり、3 群間に有意な差は認められなかった (Figure 5a)。排尿症状と蓄尿症状に分けて比較すると、I-PSS 排尿症状スコアの治療前後の変化量は各群とも投与前に比べて改善し、アムロジピン+シロドシン群においてドキサゾシン群に対して有意な改善効果が認められた (Figure 5b)。一方、I-PSS 蓄尿症状スコアの治療前後の変化量は各群とも投与前に比べて改善し、ドキサゾシン

Figure 2 I-PSS の推移

I-PSS トータルスコア (a)、排尿症状スコア (b) および蓄尿症状スコア (c) の測定値の平均±標準偏差を示す。質問は 7 項目からなり、合計スコアにより軽症 (0~7 点)、中等症 (8~19 点)、重症 (20~35 点) に分類される。* $P < 0.05$ vs 治療前。

ン群において他 2 群に対して有意な改善効果が認められた (Figure 5c)。

QOL スコア (Figure 5d) および最大尿流率 (Figure 5e) の治療前後の変化量は、各群ともそれぞれ -1.2 から -1.6 点および 2.0 から 2.4 mL/秒の範囲にあり、3 群間に有意な差は認められなかった。

6. 副作用

副作用は 12 週間の治療期間を通じて、58 例中ドキサゾシン群 (n=21) に 1 例 (めまい 1 例)、アムロジピン+シ

Figure 3 QOL スコアの推移

QOL スコアの測定値の平均±標準偏差を示す。7段階で評価し、軽症 (0~1点)、中等症 (2~4点)、重症 (5~6点) に分類される。* $P<0.05$ vs 治療前。

Figure 4 最大尿流率の推移

最大尿流率の測定値の平均±標準偏差を示す。* $P<0.05$ vs 治療前。

Figure 5 3群間における治療前後の変化量の比較

I-PSS トータルスコア (a)、排尿症状スコア (b)、蓄尿症状スコア (c)、QOL スコア (d) および最大尿流率 (e) の変化量の平均±標準偏差を示す。† $P<0.05$ vs ドキサゾシン群。

ロドシン群 (n=19) に3例 (射精障害2例, 下痢1例), アムロジピン+タムスロシン群 (n=18) に1例 (射精障害1例) で発現した (Table 2)。ドキサゾシン群で発現しためまいは、軽度の体の不安定感と気の遠くなる感じを呈し浮動性めまいに分類された。日常診療では、5分間の起立で起立性低血圧の有無を確認しているが、めまいが発現した本症例に起立性低血圧は認められなかった。投与中止に至ったものは、アムロジピン+シロドシン群の下痢1例のみで、その他は軽度で継続投与可能であった。

考 察

高齢男性では高血圧と前立腺肥大症が高頻度に認められ

る。JSH2014では65~74歳の前期高齢者の降圧目標は140/90 mmHg未満、75歳以上の後期高齢者で150/90 mmHg未満とし、忍容性があれば積極的に140/90 mmHg未満を目指すことが推奨されている⁴⁾。今回の検討結果で、ドキサゾシン群の平均年齢は72.5歳と高齢であったが、ドキサゾシン1 mg/日の単独投与で十分な降圧効果が得られた。ドキサゾシンは日本では高血圧症にのみ適応があるが、欧米では前立腺肥大症に1~8 mg/日の用量で頻用されている薬剤である^{6,9,10)}。今回、降圧に加え、サブタイプ選択的 α_1 遮断薬のシロドシン、タムスロシンとほぼ同等に下部尿路症状の改善をみたことより、ドキサゾシンの1剤少量投与は高血圧と前立腺肥大症を有する男性患者に特に

Table 2 副作用

降圧薬 α_1 遮断薬	ドキサゾシン 1 mg/日 (n=21)	アムロジピン 2.5-5 mg/日	
		シロドシン 8 mg/日 (n=19)	タムスロシン 0.2 mg/日 (n=18)
めまい	1 (4.8%)	0	0
射精障害	0	2 (10.5%)	1 (5.6%)
下痢	0	1 (5.3%)	0

58 例で安全性を確認し、5 例 5 件に副作用が発現した。投与中止に至ったものは下痢 1 例のみであった。

有用性が高いことが改めて確認された。しかし、 α_1 遮断薬については米国の大規模臨床試験 ALLHAT⁽¹¹⁾で、ドキサゾシンは心血管病の予防改善効果が弱いことが明らかにされており、今回の検討結果は心血管病の予防におけるドキサゾシンの有用性を示したものではないことに留意する必要がある。サブタイプ非選択的 α_1 遮断薬による降圧治療には、初回投与現象として起立性低血圧によるめまい、動悸、失神があるので、少量より開始し漸増する必要がある。しかし、長時間作用型のドキサゾシンでは、起立性低血圧に伴う症状の発現頻度は短時間作用型と比較すると少ないとされており⁴⁾、今回の検討でも重大な副作用はなく、起立性低血圧や食後血圧低下の既往のない高血圧患者において安全に使用できると評価できた。

今回のサブタイプ選択性の違う各種 α_1 遮断薬の比較では、各群とも I-PSS トータルスコアを平均 5.9~6.5 点、QOL スコアを 1.2~1.6 点、最大尿流率を 2.0~2.4 mL/秒改善させ、過去の報告と概ね一致していた^{6,8,9)}。いずれも 3 群間に有意な差は認められず、有効性はほぼ同等であることが示された。しかし、高血圧と前立腺肥大症を有する男性患者の下部尿路症状に対する治療において、薬剤間の優劣は明らかではなかったものの、臨床効果に若干の違いがあることが示唆された。排尿症状の強い症例にはシロドシンが有効であると報告されているように¹²⁾、今回の検討でも I-PSS 排尿症状スコアの変化量は、ドキサゾシン群と比較してアムロジピン+シロドシン群で有意に大きかった。肥大したヒト前立腺では α_{1A} の割合が多くなるため⁶⁾、下部尿路閉塞による排尿症状に対するシロドシンの有効性の高さは、その α_{1A} -アドレナリン受容体に対する選択性の高さに起因するものと考えられる。

下部尿路閉塞を伴う前立腺肥大症において、尿流が抵抗を受けた結果として生じる排尿症状のほかに、下部尿路閉塞があると二次的に膀胱機能の変化が誘発され、それに伴い蓄尿症状も生じる⁶⁾。血流障害と蓄尿障害との関連が示唆されているが、高血圧そのものも骨盤内の虚血を引き起こすと考えられている^{6,13)}。自然発生高血圧ラットでは血圧の正常なラットと比較して、膀胱への血流量が低下し、排尿回数が 2 倍に増加しているが、降圧薬である α_1 遮断薬のドキサゾシンの投与により、局所血流量は有意に増加し、

排尿回数の改善を認める^{13,14)}。今回の検討でも I-PSS 蓄尿症状スコアの変化量は、ドキサゾシン群で他 2 群に比較して有意に大きかった。サブタイプ非選択的 α_1 遮断薬であるプラゾシンと α_{1B} 選択的遮断薬であるシクラゾシンは、ドキサゾシンと同様に自然発生高血圧ラットの膀胱血流量の増加を引き起こしたが、 $\alpha_{1A/D}$ 選択的遮断薬であるナフトピジルは血流に影響を及ぼさなかったことより¹⁵⁾、高血圧と前立腺肥大症を有する男性患者の蓄尿症状に対するドキサゾシンの有効性の高さは、血管の α_{1B} -アドレナリン受容体の遮断による骨盤内の血流増加に起因するものと考えられる。実際、 α_1 遮断薬の有効性はほぼ同等とする報告が多い一方で^{6,8)}、ドキサゾシンはサブタイプ選択的 α_1 遮断薬に比較して同等以上の臨床効果を期待できるとする報告もある^{10,16,17)}。

人口の高齢化に伴い、今後日本の高血圧と前立腺肥大症を有する男性患者数はさらに増加することが予想される。Rudner らは加齢により動脈の α_1 -アドレナリン受容体数が増加し、若年者の α_{1A} サブタイプ優位から高齢者では α_{1B} サブタイプ優位に変化することを報告している¹⁸⁾。したがって、高齢者高血圧では、血管の α_{1B} 受容体の遮断により骨盤内の血流は増加すると推察される。ドキサゾシンは転倒リスクの高い患者では使用を避けるべきではあるが、特に高齢の男性患者においてドキサゾシンによる降圧治療は骨盤内の血流を改善する可能性が高いと言える。先の自然発生高血圧ラットを用いた動物実験では、骨盤内の血流に及ぼす降圧薬の影響も比較しており、ドキサゾシンと異なり、Ca 拮抗薬であるニフェジピンの投与では、膀胱への血流量は低下したままで頻尿の改善は得られないことが分かった^{13,14)}。単に高血圧の改善のみでは、動脈硬化による骨盤内の血流低下の改善は得られないことが一因と考えられ、排尿障害を合併した高血圧症患者において、早期に血流改善が得られるサブタイプ非選択的 α_1 遮断薬による降圧治療を行うことで、その他の降圧薬より蓄尿症状に対する治療効果が期待されることが考えられる。

サブタイプ非選択的 α_1 遮断薬による起立性低血圧には注意が必要であるが、今回ドキサゾシン投与後にみられた血管系の副作用としては、軽度のめまいが 21 例中 1 例のみであった。これはドキサゾシンの投与は起立性低血圧や

食後血圧低下の既往のない高血圧患者に限られており、その用法用量も 0.5 mg/日より投与をはじめ 1 mg/日までしか増量されていないためと考えられた。一方、サブタイプ選択的 α_1 遮断薬のシロドシン、タムスロシンには特徴的な副作用として射精障害がみられた。 α_1 遮断薬による射精障害は、 α_{1A} -受容体が精嚢と精管にも豊富に分布していることから、その遮断により精嚢と精管内圧の低下と収縮の抑制が生じ、後部尿道に精液が出てこない射出障害と考えられている。シロドシンの第Ⅲ相試験¹⁹⁾における射精障害の発現率は 22.3% (39/175 例) で、年齢別発現率は 65 歳未満 33.3% (26/78 例)、65 歳以上 13.4% (13/97 例) であり、65 歳未満の患者に多く認められた。今回の検討でも射精障害はアムロジピン+シロドシン群では 64 歳と 65 歳の 2 例に、アムロジピン+タムスロシン群では 64 歳 1 例に発現したように、性的活動の機会のある年代層に集中してみられた。性的活動期の患者においては問題となる可能性もあり、このような排尿障害患者で高血圧を合併しているような場合は、ドキサゾシンが望ましいと考えられる。また α_{1A} 受容体は前立腺、精嚢および精管以外に消化管においても発現していることから、消化管における交感神経支配の抑制により起こる下痢も選択的 α_{1A} 遮断薬に特徴的である。今回も下痢による中止例がアムロジピン+シロドシン群で 1 例みられた。

本研究の最大の限界は、診療録からデータを収集した後ろ向き研究であることであり、単施設での研究でありサンプルサイズが小さいことも限界として挙げられる。また主治医、評価者、解析者が同一であり、バイアスが生じている可能性もある。高齢男性では高血圧と前立腺肥大症が共通して高頻度に認められ、人口の高齢化が進むわが国では、両疾患を有する男性患者数はさらに増加することが予想されるため、今後多施設でのさらなるデータの蓄積と研究が望まれる。

結 論

今回の検討より、高血圧と前立腺肥大症を有する男性患者の下部尿路症状に対する治療において、サブタイプ選択性の違う各種 α_1 遮断薬の有効性は同等で、副作用に若干の違いがあることが示された。今回、ドキサゾシンの 1 剤少量投与で重大な副作用もなく、十分な降圧効果と下部尿路症状の改善をみたことより、サブタイプ非選択的 α_1 遮断薬により高血圧と前立腺肥大症に伴う排尿障害の治療が同時に可能であることが改めて確認された。

Conflict of Interest

本論文において、各著者とも開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 (編). 高血

圧治療ガイドライン 2000 年版. 2000.

- 2) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 (編). 高血圧治療ガイドライン 2004. ライフサイエンス出版. 2004.
- 3) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 (編). 高血圧治療ガイドライン 2009. ライフサイエンス出版. 2009.
- 4) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 (編). 高血圧治療ガイドライン 2014. ライフサイエンス出版. 2014.
- 5) 日本老年医学会 (編). 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015. メジカルビュー社. 2015.
- 6) 日本泌尿器科学会 (編). 前立腺肥大症診療ガイドライン. リッチヒルメディカル. 2011.
- 7) 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. 日本泌尿器科学会雑誌. 2002; **93**(6): 669-80. doi: 10.5980/jpnjuro1989.93.669.
- 8) 日本排尿機能学会 (編). 男性下部尿路症状診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング. 2008.
- 9) Roehrborn CG. Efficacy of α -adrenergic receptor blockers in the treatment of male lower urinary tract symptoms. *Rev Urol*. 2009; **11** (Suppl 1): S1-8.
- 10) MacDonald R, Wilt TJ, Howe RW. Doxazosin for treating lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic obstruction: a systematic review of efficacy and adverse effects. *BJU Int*. 2004; **94** (9): 1263-70. doi: 10.1111/j.1464-410X.2004.05154.x.
- 11) ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA*. 2000; **283** (15): 1967-75. doi: 10.1001/jama.283.15.1967.
- 12) 菊地悦啓, 鈴木麒一, 大地宏, 恩村芳樹, 久保田洋子. I-PSS からみた α_1 遮断薬 3 剤 (タムスロシン, ナフトピジル, シロドシン) の比較検討. 泌尿器外科. 2010; **23**(1): 89-93.
- 13) Yono M, Yamamoto Y, Yoshida M, Ueda S, Latifpour J. Effects of doxazosin on blood flow and mRNA expression of nitric oxide synthase in the spontaneously hypertensive rat genitourinary tract. *Life Sci*. 2007; **81** (3): 218-22. doi: 10.1016/j.lfs.2007.05.004.
- 14) Yono M, Yoshida M, Yamamoto Y, Imanishi A, Fukagawa A, Latifpour J, et al. Identification of potential therapeutic targets in hypertension-associated bladder dysfunction. *BJU Int*. 2010; **105** (6): 877-83. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08809.x.
- 15) Yono M, Yamamoto Y, Imanishi A, Yoshida M, Ueda S, Latifpour J. Differential effects of prazosin and naftopidil on pelvic blood flow and nitric oxide synthase levels in spontaneously hypertensive rats. *J Recept Signal Transduct Res*. 2008; **28** (4): 403-12. doi: 10.1080/10799890802176626.
- 16) Kirby RS. A randomized, double-blind crossover study of tamsulosin and controlled-release doxazosin in patients with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*. 2003; **91** (1): 41-4. doi: 10.1046/j.1464-4096.2003.03077.x.
- 17) Araki T, Monden K, Araki M. Comparison of 7 α_1 -adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a short-term crossover study. *Acta Med Okayama*. 2013; **67**(4): 245-51.
- 18) Rudner XL, Berkowitz DE, Booth JV, Funk BL, Cozart KL, D'Amico EB, et al. Subtype specific regulation of human vascular α_1 -adrenergic receptors by vessel bed and age. *Circulation*. 1999; **100** (23): 2336-43. doi: 10.1161/01.CIR.100.23.2336.
- 19) Kawabe K, Yoshida M, Homma Y; Silodosin Clinical Study Group. Silodosin, a new α_{1A} -adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int*. 2006; **98**(5): 1019-24. doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.06448.x.