— Foreword —

シロドシンの開発経緯

山崎 芳伸

Development of Silodosin

Yoshinobu YAMAZAKI

Pharmacology Research Laboratory, R&D, Kissei Pharmaceutical Co., Ltd., 4365-1 Kashiwabara, Hotaka,
Azumino City 399-8304, Japan

前立腺肥大症 (Benign prostatic hyperplasia : BPH) は中年層～高年層の男性が罹患する疾患の 1 つである。正常な前立腺はクルミ大であるが、中高年以降になると内腺に相当する部分に肥大がみられるようになり、組織学的には 60 歳以上の男性の 50% 以上、85 歳以上の約 90% に前立腺の肥大が認められている。この前立腺の肥大による尿道の圧迫 (下部尿路閉塞) に、交感神経刺激を介する前立腺及び前立腺部尿道の過剰収縮による閉塞が重なり、種々の臨床症状が発現する。交感神経刺激を介する収縮は、神経終末より放出された神経伝達物質のノルアドレナリンが、前立腺及び前立腺部尿道に豊富に存在する α_1 -アドレナリン受容体に結合することにより誘発される。

BPH による臨床症状には、下部尿路閉塞に起因する排尿症状と、膀胱機能異常に起因する蓄尿症状がある。BPH の診断に最も普遍的に用いられている WHO (世界保健機構) により 1995 年に制定された I-PSS (International Prostate Symptom Score : 国際前立腺症状スコア) では、排尿症状としては尿線途絶、尿勢低下、腹圧排尿が、蓄尿症状としては昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感が、排尿後症状としては残尿感が上げられている。また、本邦にて 2001 年に発行された「EBM に基づく前立腺肥大症診療ガイドライン」をみると、BPH に対する治療方針には、無治療経過観察、薬物療法、低侵襲治療 (手術)、外科的治療及び尿道留置カテーテルなどが選択され

ており、薬物療法は主に全般重症度が軽症から中等症が適応とされている。

現在、薬物療法には α_1 遮断薬、抗男性ホルモン薬、漢方薬、植物製剤などが用いられているが、効力、使い易さなどからファーストチョイスとされているのは α_1 遮断薬である。1970 年代に行われたフェノキシベンザミン (非選択的 α 遮断薬) を用いた臨床研究に端を発して、前立腺及び尿道平滑筋の緊張 (収縮) が下部尿路閉塞を引き起こすこと、さらにはその下部尿路平滑筋の収縮は α_1 受容体を介することが明らかとなり、BPH に伴う排尿障害の治療薬として塩酸プラゾシン、塩酸テラゾシン等の α_1 遮断薬が使用されるようになった。しかしながら、これら治療薬は元来降圧剤として用いられていた薬剤であり、起立性低血圧やめまいなどが副作用として問題となっていた。その後、 α_1 受容体にサブタイプの存在が報告され、分子生物学的手法を用いた検討も加わり、現在 α_1 受容体は α_{1A} 、 α_{1B} 及び α_{1D} の 3 種類のサブタイプに分類されている。ヒトの各種臓器に存在する α_1 受容体の分布に関する研究も進み、BPH 患者の前立腺や男性尿道には主に α_{1A} 受容体が分布していることが明らかとなった。一方、血圧調節に関与している血管系 (特に高齢者) では α_{1B} 受容体が多く分布すると考えられている。塩酸プラゾシン及び塩酸テラゾシンによる血圧低下は、これらの薬剤の α_1 受容体各サブタイプに対する親和性にほとんど差がないことに起因すると考えられ、排尿障害の治療薬には α_{1A} 受容体に選択性の高い薬剤が有用となると考えられた。

ついで、高血圧症の適応を持たない排尿障害治療

続いてシロドシンの α_1 受容体サブタイプに対する親和性を検討したところ、 α_{1B} 及び α_{1D} 受容体に比し α_{1A} 受容体に極めて高い選択性を有すること

厚生労働省の患者調査によると、本邦の BPH 患者は人口の高齢化に伴い増加しており、潜在患者も含めるとその数は今後も増加の一途をたどると思われる。このように増加を続ける BPH 患者に対し、シロドシンがその薬物療法の一助となることを期待したい。

Fig. 1. Chemical Structure of Silodosin