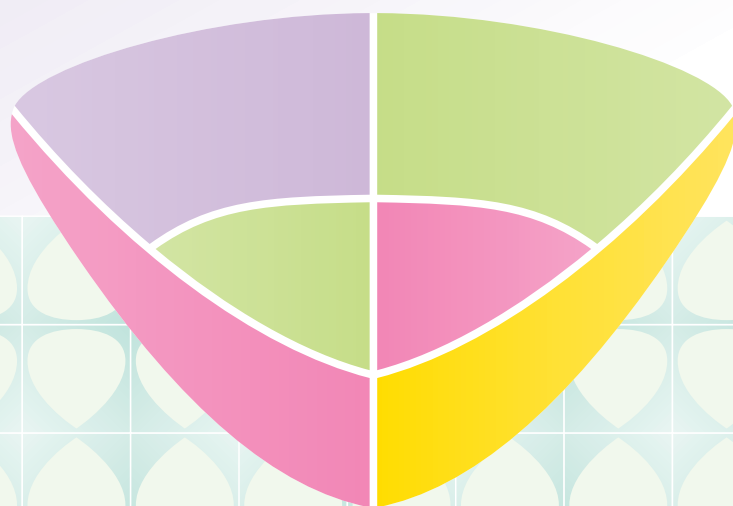


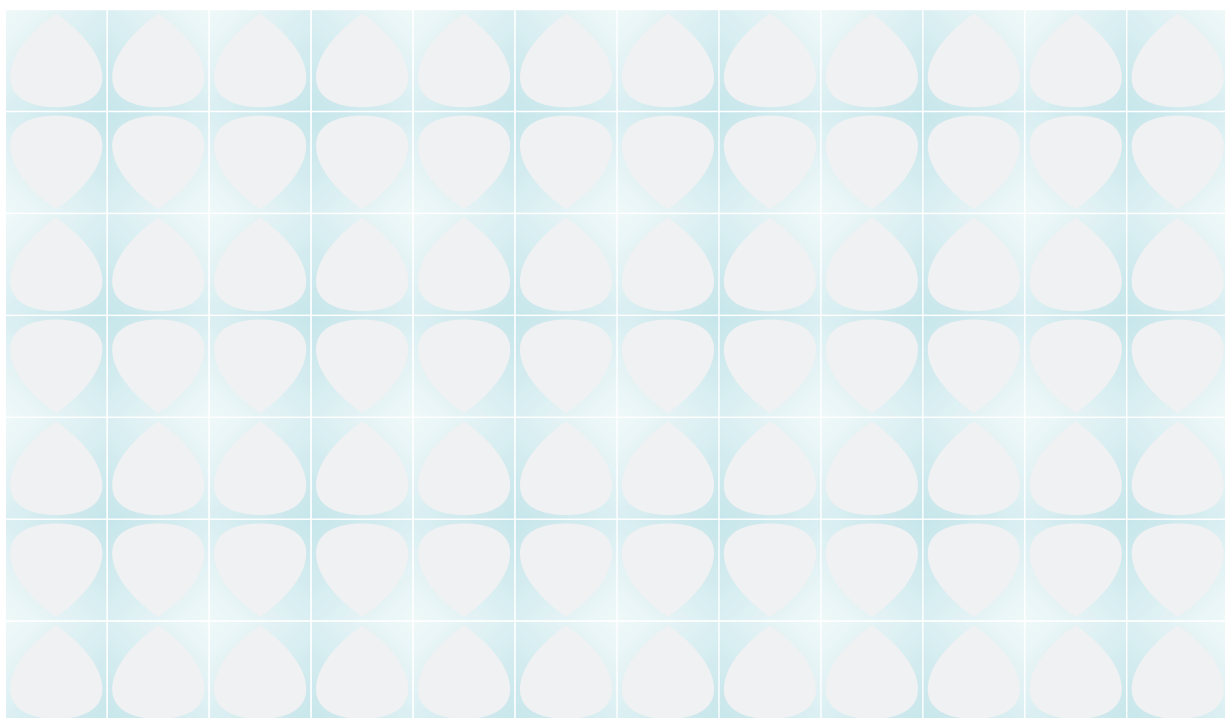
# 前立腺肥大症 診療ガイドライン

日本泌尿器科学会／編



# 前立腺肥大症 診療ガイドライン

日本泌尿器科学会／編



---

## **Clinical Guideline for Benign Prostatic Hyperplasia**

### **Committee Members:**

**Yukio Homma, Osamu Ishizuka, Seiichiro Ozono, Toshiyuki Kamoto,  
Akihiro Kawachi, Momokazu Gotoh, Narihito Seki, Atsushi Nagai,  
Naoya Masumori, Tomonori Yamanishi, Osamu Yokoyama**

### **©2011 The Japanese Urological Association**

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the copyright holder.

The Japanese Urological Association

Saito Bldg. 5F, 2-17-15 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0034 Japan

Tel: +81-3-3814-7921 Fax: +81-3-3814-4117

E-mail: [jpurol@nifty.com](mailto:jpurol@nifty.com) <http://www.urol.or.jp/>

Publisher: RichHill Medical Inc.

2-14 Kanda-jimbocho, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0051 Japan

Tel: +81-3-3230-3511 Fax: +81-3-3230-3522

ISBN978-4-903849-10-2

---

# 序

この度、日本泌尿器科学会より「前立腺肥大症診療ガイドライン」を発刊することになりました。これまで下部尿路障害の分野においては、日本泌尿器科学会ならびに日本排尿機能学会の主導のもとに、前立腺肥大症、女性ならびに高齢者尿失禁、過活動膀胱、間質性膀胱炎、二分脊椎症および慢性脊髄損傷といった代表的疾患に加えて、男性下部尿路症状や夜間頻尿について、一般医あるいは泌尿器科専門医を対象とした診療ガイドラインが作成されています。

この中で、前立腺肥大症に関するガイドラインは2001年の作成から既に10年が経過しており、その間に前立腺肥大症に関する理解は、疫学や病態に加えて、診断や治療の面でも大きく進展しています。特に治療法に関しては、新たな $\alpha_1$ 受容体遮断薬や5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬が臨床応用されるとともに、 $\alpha_1$ 遮断薬と抗コリン薬の併用療法についても、その有用性を支持するエビデンスが多数報告されています。また、外科治療に関しても、バイポーラシステムや各種レーザーを用いる手術法が普及してきました。このように最近の前立腺肥大症に対する診療概念の変化には著しいものがあります。

急速なスピードで高齢化社会を迎えているわが国にとって、高齢者がいかに健康に長生きできるかは重要な問題となっており、男性高齢者の代表的なQOL疾患である前立腺肥大症を適切に診療することは、泌尿器科専門医にとって必要不可欠であることは異論のないところです。このような背景を鑑みて、一新して泌尿器科専門医に向けた「前立腺肥大症診療ガイドライン」を作成した次第です。

本ガイドラインが皆様の日常診療に役立つことを期待致しますとともに、作成にご尽力いただきました委員の諸先生方に厚く御礼申し上げます。

2011年4月

社団法人日本泌尿器科学会  
理事長 内藤 誠二

# はじめに

## 背景と目的

下部尿路障害に関する診療ガイドラインには、前立腺肥大症<sup>1)</sup>、尿失禁<sup>2)</sup>、過活動膀胱<sup>3,4)</sup>、慢性期脊髄損傷における排尿障害<sup>3)</sup>、二分脊椎症に伴う下部尿路機能障害<sup>3)</sup>、間質性膀胱炎<sup>5)</sup>、男性下部尿路症状<sup>6)</sup>、夜間頻尿<sup>7)</sup>など多数ある。この中で最も歴史あるものは2001年発行の前立腺肥大症に関するガイドラインであり、このたびその内容を一新した。

本ガイドラインの目的は、急増する高齢人口に伴う前立腺肥大症患者の増加と、多様化する治療方法の発展を鑑み、より適切な前立腺肥大症の診療の指針の提示とその普及をはかることである。

## ガイドラインの対象患者・利用者・使用方法

本ガイドラインの対象患者は前立腺肥大症である。利用者としては、日本泌尿器科学会認定専門医（専門医）を中心に想定した。

本ガイドラインを利用するうえで整合性に注意を要するのは、男性下部尿路症状診療ガイドライン<sup>6)</sup>である。男性下部尿路症状診療ガイドラインは、患者の訴えが通常は症状であることから症状を基点として作成されたガイドラインである。対象とする疾患・状態を前立腺肥大症に限らず広く意識し、主たる読者を泌尿器科医以外の医師としている。これに対して、本ガイドラインは、前立腺肥大症を有する患者、すなわちその下部尿路症状の主たる原因が前立腺肥大症である患者を専門医が診療する場合のガイドラインである。したがって、本ガイドラインを使用する際には、男性下部尿路症状、過活動膀胱、夜間頻尿などのガイドライン<sup>3,4,6,7)</sup>も併せて理解・応用することが求められる。

また、このガイドラインは診療の方向性を示唆するだけのものであり、規則や法的基準を示すものではなく、個々の治療の結果に対して責任を負うものでもない。

## 方法

本ガイドラインは、日本泌尿器科学会の推薦による委員（別掲）が関与して、論文の収集・精読とメール連絡および4回の委員会会議での委員の意見交換によって

表 略語一覧

| 略語   | 英語                                      | 日本語        |
|------|---|------------|
| BPH  | benign prostatic hyperplasia            | 前立腺肥大症     |
| IPSS | international prostate symptom score    | 国際前立腺症状スコア |
| LUTS | lower urinary tract symptoms            | 下部尿路症状     |
| OAB  | overactive bladder                      | 過活動膀胱      |
| PSA  | prostate specific antigen               | 前立腺特異抗原    |
| QOL  | quality of life                         | 生活の質       |
| RCT  | randomized controlled trial             | 無作為化比較試験   |
| TURP | transurethral resection of the prostate | 経尿道的前立腺切除術 |

作成した。各項目の本文は担当委員が原案を書き、それを委員会で審議・修正して全員の合意に基づいて試案を作成し、日本泌尿器科学会の理事の校閲を受けた。

論文の収集は2010年4月にPubMedまたはMEDLINEを用いて1995年から2009年の論文を検索した(2009年中にEpubに掲載されていたものを含む)。検索のキーワードの選定は各項目の担当委員が行った。日本語の論文は同じキーワードを用いて同じ期間について医学中央雑誌で検索した。得られた論文の中から証拠のレベルの高い論文を選択し、必要に応じて検索論文からさらに孫引きした論文やその他の関連論文(1995年以前の論文を含む)も採用した。

成書としては、わが国の既存のガイドライン<sup>1-7)</sup>に加え、米国泌尿器科学会(AUA)と欧州泌尿器科学会(EAU)の前立腺肥大症ガイドライン<sup>8,9)</sup>、およびInternational Consultation on Urological Diseases(ICUD)の男性下部尿路障害に関する会議の報告(Male Lower Urinary Tract Dysfunction. Evaluation and Management)<sup>10)</sup>も参照した(これらの成書は、各章の本文で改めて引用せずに言及することがある)。成書に引用・評価された論文は、その記述内容の妥当性を確認したうえで、特に重要な論文だけを引用した。

論文のレベルは、主に治療の論文について評価した。「診療ガイドライン作成の手引き2007」<sup>11)</sup>を参考として、論文のレベルとそこから導かれる根拠のレベルおよび推奨のグレードを定めた(詳細は治療の項p.47参照)。推奨のグレードは根拠のレベルに、効果の大きさ、適用性、副作用などの治療の特性を加味し、委員の議論と合意を反映させて定めた(Consensual recommendation)。表には本文中にしばしば使用されている略語をまとめて示した(各章の本文で断りなく略語を使用することがある)。なお、本ガイドラインは2~3年毎を目安に見直しを行う予定である。

## 利益相反

本ガイドラインは社会貢献を目的として作成されたものである。各委員個人と企業間との講演活動等を通じた利益相反は存在する。しかし、本ガイドラインの勧告内容は、科学的根拠に基づくものであり、特定の団体や製品・技術との利害関係により影響を受けたものではない。作成に要した費用は、日本泌尿器科学会の疾患ガイドライン作成助成金により賄われた。

本ガイドラインが前立腺肥大症の診療に少しでも役立てば、作成委員一同の幸いとするところである。

2011年4月

前立腺肥大症診療ガイドライン作成委員一同

## 参考文献

- 1) 泌尿器科領域の治療標準化に関する研究班編. EBMに基づく前立腺肥大症診療ガイドライン. じほう, 2001
- 2) 泌尿器科領域の治療標準化に関する研究班編. EBMに基づく尿失禁診療ガイドライン. じほう, 2004
- 3) 日本排尿機能学会 過活動膀胱ガイドライン作成委員会編. 過活動膀胱診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 2005
- 4) 日本排尿機能学会 過活動膀胱ガイドライン作成委員会編. 過活動膀胱診療ガイドライン 改訂ダイジェスト版. ブラックウェルパブリッシング, 2008
- 5) 日本間質性膀胱炎研究会 ガイドライン作成委員会編. 間質性膀胱炎診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 2007
- 6) 日本排尿機能学会 男性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会編. 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
- 7) 日本排尿機能学会 夜間頻尿診療ガイドライン作成委員会編. 夜間頻尿診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 2009
- 8) AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). <http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm>
- 9) EAU Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia. [http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2004/Full/BPH\\_2004.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2004/Full/BPH_2004.pdf)
- 10) McConnell J, Abrams P, Denis L, Khoury S, Roehrborn C eds. Male Lower Urinary Tract Dysfunction. Evaluation and Management. Edition 2006. Paris: Editions 21, 2006
- 11) Minds 診療ガイドライン選定部会監. 診療ガイドライン作成の手引き 2007. 医学書院, 2007

## 前立腺肥大症診療ガイドライン作成委員 (五十音順)

|     |        |                              |
|-----|--------|------------------------------|
| 委員長 | 本間 之夫  | (東京大学大学院医学系研究科泌尿器外科学 教授)     |
| 委員  | 石塚 修   | (信州大学医学部泌尿器科学 准教授)           |
|     | 大園 誠一郎 | (浜松医科大学泌尿器科学 教授)             |
|     | 賀本 敏行  | (宮崎大学医学部泌尿器科学 教授)            |
|     | 河内 明宏  | (京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学 准教授) |
|     | 後藤 百万  | (名古屋大学大学院医学系研究科泌尿器科学 教授)     |
|     | 関 成人   | (九州大学大学院医学研究院泌尿器科学 准教授)      |
|     | 永井 敦   | (川崎医科大学泌尿器科学 教授)             |
|     | 舩森 直哉  | (札幌医科大学医学部泌尿器科学 准教授)         |
|     | 山西 友典  | (獨協医科大学泌尿器科学 教授)             |
|     | 横山 修   | (福井大学医学部泌尿器科学 教授)            |
| 事務局 | 鈴木 基文  | (東京大学大学院医学系研究科泌尿器外科学 講師)     |



# 目次

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| 序                           | iii |
| はじめに                        | iv  |
| <b>1</b> 診療アルゴリズム           | 2   |
| <b>2</b> 前立腺肥大症の定義（用語と疾患概念） | 4   |
| 1 前立腺肥大症をとりまく定義・用語の混乱       | 4   |
| 2 診療ガイドラインにおける前立腺肥大症        | 5   |
| 3 本ガイドラインでの前立腺肥大症の定義        | 6   |
| <b>3</b> 疫学と自然史             | 7   |
| 1 前立腺肥大症の危険因子               | 7   |
| 1) 遺伝的要因                    | 7   |
| 2) 食事と嗜好品                   | 7   |
| 3) 肥満，高血圧，高血糖，脂質異常症および性機能障害 | 8   |
| 4) その他の危険因子                 | 8   |
| 2 前立腺肥大症の自然史                | 8   |
| 1) 医療機関受診前の自然史              | 8   |
| 2) 医療機関への受診を規定する要因          | 11  |
| 3) 症状進行の危険因子の予測             | 12  |
| 4) 診断確定後の自然史                | 12  |
| <b>4</b> 病態                 | 18  |
| 1 前立腺の発生と機能                 | 18  |
| 2 前立腺の腺増生とアドレナリン受容体         | 19  |
| 3 前立腺腫大と下部尿路症状と下部尿路閉塞       | 21  |
| 1) 下部尿路閉塞による排尿（排出）障害        | 22  |
| 2) 下部尿路閉塞による蓄尿障害            | 22  |
| 3) 下部尿路閉塞を伴わないもの            | 24  |
| 4) その他の病態                   | 24  |
| 4 前立腺肥大症に伴う病態（合併症）          | 24  |
| 1) 尿閉                       | 24  |
| 2) 肉眼的血尿                    | 25  |
| 3) 膀胱結石                     | 25  |
| 4) 反復性尿路感染症                 | 25  |
| 5) 腎後性腎不全                   | 25  |

|   |    |
|---|----|
| <b>5 診断</b>   | 30 |
| <b>1 基本評価</b>   | 30 |
| 1) 病歴の聴取  | 30 |
| 2) 症状・QOL 評価  | 32 |
| 3) 身体所見   | 34 |
| 4) 尿検査  | 35 |
| 5) 尿流測定   | 35 |
| 6) 残尿測定   | 35 |
| 7) 血清前立腺特異抗原 (PSA) 測定   | 35 |
| 8) 前立腺超音波検査   | 36 |
| <b>2 選択評価</b>   | 37 |
| 1) 排尿記録   | 37 |
| 2) 尿流動態検査 (urodynamic study: UDS)   | 38 |
| 3) 腎機能検査 (血清クレアチニン測定)   | 38 |
| 4) 上部尿路超音波検査  | 38 |
| <b>3 その他の検査</b>   | 38 |
| 1) 膀胱・尿道内視鏡検査   | 38 |
| 2) 静脈性腎盂造影  | 39 |
| 3) 逆行性尿道造影  | 39 |
| <b>Clinical Questions</b>   | 42 |
| CQ1 ■ 前立腺肥大症の診断・治療において、排尿記録は推奨されるか？<br>されるとすれば、それはどのような場合か？                         | 42 |
| CQ2 ■ 前立腺肥大症の診断において、前立腺形態・体積の評価にはどの<br>ような検査が推奨されるか？                                | 43 |
| CQ3 ■ 前立腺肥大症の診断において、上部尿路の評価は推奨されるか？<br>されるとすれば、それはどのような患者に対して、どのような検査<br>方法が推奨されるか？ | 44 |
| CQ4 ■ 前立腺肥大症を疑う患者には血清 PSA 値を測定すべきか？<br>また、PSA 値を評価する際には、どのような点を考慮することが<br>推奨されるか？   | 45 |
| <b>6 治療</b>   | 47 |
| <b>1 治療の推奨のグレード</b>   | 47 |
| <b>2 薬物療法</b>   | 49 |
| 1) $\alpha_1$ アドレナリン受容体遮断薬 ( $\alpha_1$ 遮断薬)  | 49 |
| 2) 5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬   | 57 |
| 3) 抗アンドロゲン薬 (anti-androgen drugs)   | 58 |
| 4) その他の薬剤   | 60 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>3 外科治療 (手術療法)</b>   | 67  |
| 1) 開放手術 (被膜下前立腺腫核出術)<br>[open prostatectomy (sub-capsular enucleation)]  | 67  |
| 2) 経尿道的前立腺切除術 (transurethral resection of the prostate: TURP)  | 69  |
| 3) 経尿道的前立腺切開術 (transurethral incision of the prostate: TUIP)   | 70  |
| 4) 生理食塩水灌流経尿道的前立腺切除術 (bipolar-TURP)  | 71  |
| 5) ホルミウムレーザー前立腺核出術<br>(holmium laser enucleation of the prostate: HoLEP)   | 72  |
| 6) レーザー前立腺蒸散術<br>(photoselective vaporization of the prostate by KTP laser: PVP,<br>holmium laser ablation of the prostate: HoLAP)                   | 74  |
| 7) 経尿道的前立腺剥離術, 経尿道的バイポーラ電極前立腺核出術<br>(transurethral detachment of the prostate, transurethral enucleation<br>with bipolar system: TUEB <sup>®</sup> ) | 76  |
| 8) 組織内レーザー凝固術<br>(interstitial laser coagulation of the prostate: ILCP)  | 77  |
| 9) 高密度焦点式超音波治療<br>(high-intensity focused ultrasound: HIFU)  | 79  |
| 10) 経尿道的針焼灼術 (transurethral needle ablation: TUNA <sup>®</sup> )   | 81  |
| 11) 経尿道的マイクロ波高温治療術<br>(transurethral microwave thermotherapy: TUMT)  | 83  |
| 12) 尿道ステント (urethral stent)  | 87  |
| 13) 前立腺エタノール注入療法<br>(transurethral ethanol ablation of the prostate: TEAP)   | 88  |
| 14) ボツリヌス毒素 (botulinum toxin)  | 89  |
| <b>参考資料</b>  |     |
| 「本邦における過去 10 年間の前立腺肥大症に対する外科的治療の推移」(抜粋)  | 91  |
| <b>4 保存治療</b>  | 93  |
| 1) 生活指導  | 93  |
| 2) 経過観察 (watchful waiting)   | 94  |
| 3) 健康食品  | 95  |
| <b>5 その他の治療</b>  | 96  |
| 1) 尿道留置カテーテル   | 96  |
| 2) 間欠導尿  | 97  |
| <b>Clinical Questions</b>  | 98  |
| CQ5 ■ 前立腺肥大症に対して, $\alpha_1$ 遮断薬の長期投与は推奨されるか?  | 98  |
| CQ6 ■ 前立腺肥大症に対して, $\alpha_1$ 遮断薬と抗コリン薬の併用治療は推奨されるか?  | 100 |
| CQ7 ■ 前立腺肥大症に対して, $\alpha_1$ 遮断薬と 5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬の併用治療は推奨されるか?  | 104 |

|          |  |            |
|----------|--|------------|
| CQ8      | ■ 前立腺肥大症の外科治療の適応決定において、どのような尿流動態検査が推奨されるか？             | 106        |
| CQ9      | ■ 外科治療（主に TURP）によっても症状が改善しない症例には、どのような対処が推奨されるか？       | 108        |
| CQ10     | ■ 前立腺肥大症患者には、どのような食事、食習慣が推奨されるか？                       | 109        |
| CQ11     | ■ 前立腺肥大症患者には、アルコール摂取の制限が推奨されるか？                        | 111        |
| CQ12     | ■ 前立腺肥大症に伴う尿閉に対して、どのような対処が推奨されるか？                      | 112        |
| CQ13     | ■ 通常の外来・入院治療が困難な前立腺肥大症に対しては、どのような対処が推奨されるか？            | 113        |
| <b>7</b> | <b>前立腺肥大症の治療と性機能障害</b>                                 | <b>115</b> |
| 1        | 外科治療における性機能障害  | 115        |
| 1)       | 射精障害   | 115        |
| 2)       | 勃起障害   | 116        |
| 2        | 薬物治療における性機能障害  | 116        |
| 1)       | 勃起障害   | 116        |
| 2)       | 射精障害   | 117        |
| 3)       | 性欲低下   | 117        |
|          | <b>Clinical Questions</b>                              | <b>120</b> |
| CQ14     | ■ 性機能障害を危惧する前立腺肥大症患者に対して、どのような治療を行うこと、または避けることが推奨されるか？ | 120        |
| <b>8</b> | <b>臨床試験に関連する基準</b>                                     | <b>122</b> |
| 1        | 対象患者の採用基準  | 122        |
| 1)       | 選択基準   | 122        |
| 2)       | 除外基準   | 123        |
| 2        | 重症度判定基準  | 124        |
| 3        | 治療効果判定基準   | 125        |
| 4        | 治療効果判定で留意すべき事項   | 127        |
|          | <b>索引</b>  | <b>128</b> |



# 前立腺肥大症 診療ガイドライン

**1** 診療アルゴリズム

**2** 前立腺肥大症の定義（用語と疾患概念）

**3** 疫学と自然史

**4** 病態

**5** 診断

CQ1 CQ2 CQ3 CQ4

**6** 治療

CQ5 CQ6 CQ7 CQ8 CQ9  
CQ10 CQ11 CQ12 CQ13

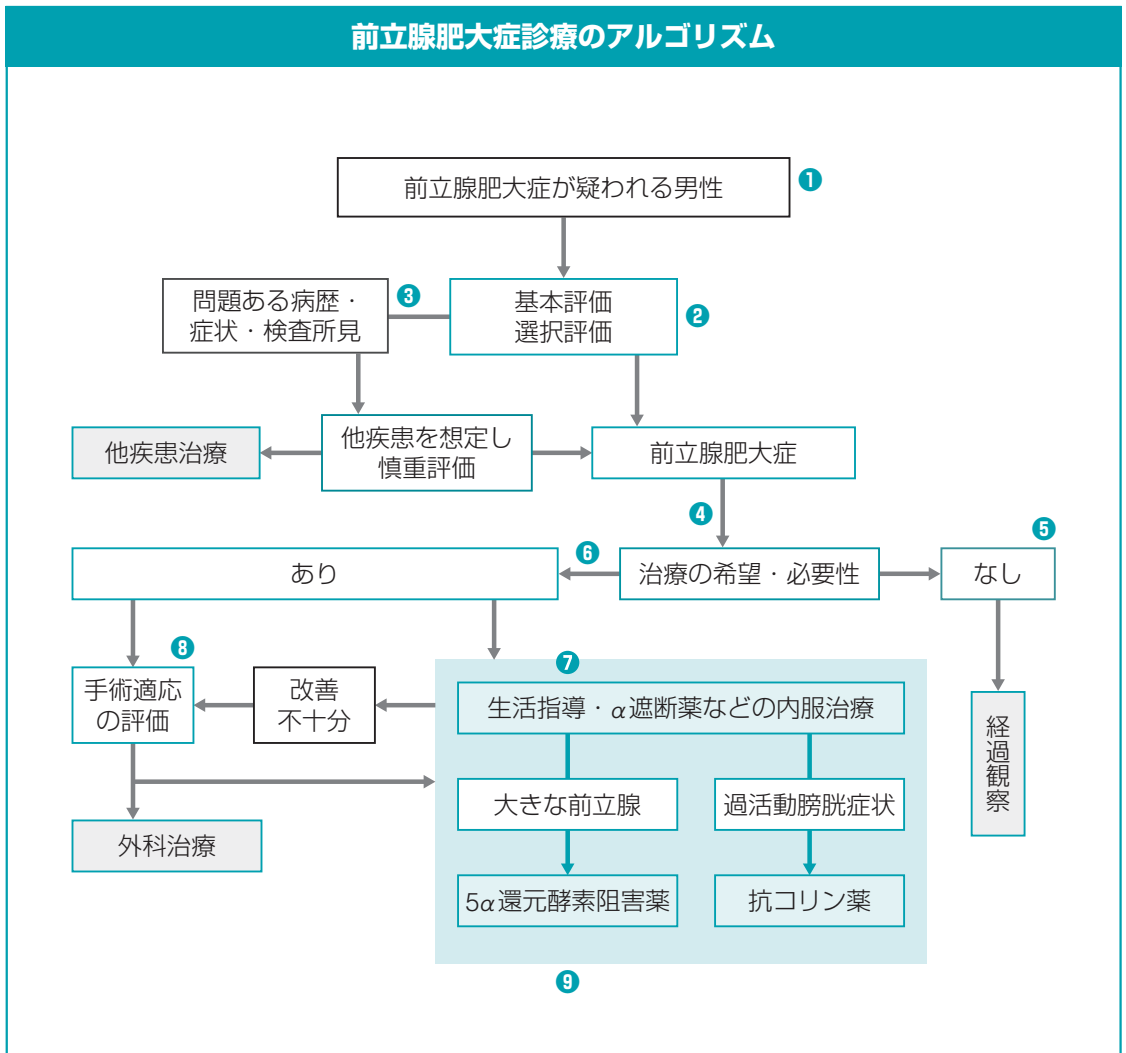
**7** 前立腺肥大症の治療と性機能障害

CQ14

**8** 臨床試験に関連する基準

# 1

# 診療アルゴリズム



- ① この診療アルゴリズムは前立腺肥大症が疑われる男性を対象とする。疑う根拠としては、年齢（50歳以上）、下部尿路症状（頻尿・排尿困難・尿意切迫感など）、尿閉、尿路感染症などがある。

- ② 前立腺肥大症を想定した場合に必ず行うべき評価（基本評価）としては、病歴聴取、症状・QOL 評価（CLSS, IPSS, OABSS）、身体所見、尿検査、尿流測定、残尿測定、血清 PSA 測定、前立腺超音波検査がある。症例を選択して行う評価（選択評価）としては、排尿記録、尿流動態検査、血清クレアチニン測定、上部尿路超音波検査などがある。この段階では前立腺肥大症以外の疾患・病態\*を常に念頭に置き、選択評価の検査やその他の検査（尿細胞診、尿培養、内視鏡検査、放射線検査など）を必要に応じて行う。

**CQ1 CQ2 CQ3 CQ4** 参照 (p.42~p.45)

- \* 前立腺炎、前立腺癌、過活動膀胱、低活動膀胱、膀胱炎、間質性膀胱炎、膀胱癌、膀胱結石、尿道炎、尿道狭窄、神経疾患（神経因性膀胱）、水腎症、多尿、夜間多尿など
- ③ 問題ある病歴・症状・検査所見\*がある場合は、他の疾患・病態を想定して慎重に評価する。
- \* 病歴：尿閉、尿路感染、肉眼的血尿、骨盤部手術・放射線治療、神経疾患など  
 症状：膀胱痛、会陰部痛、夜間頻尿が主症状、過活動膀胱症状など  
 検査所見：前立腺所見異常、PSA 高値、尿所見異常、尿細胞診陽性、残尿量異常、膀胱結石、超音波検査異常、腎機能障害、多尿、夜間多尿など
- ④ 下部尿路症状・障害が前立腺肥大症のためと推定される場合は、患者が治療を希望するか否か、患者の希望によらず治療が必要か\*否かを評価する。
- \* 重度な症状、大きな前立腺腫大、尿閉・血尿・膀胱結石・腎機能障害・尿路感染などの合併症の存在など
- ⑤ 患者が治療を希望せず、治療の必要性も認めない場合は、経過観察を考慮する。
- ⑥ 患者が治療を希望するか、治療が必要な場合は、まず生活指導や $\alpha$ 遮断薬などの内服治療を考慮する。手術治療がより適切な場合は\*、それを前提に手術適応に関する評価を行う。**CQ10 CQ11 CQ12 CQ13 CQ14** 参照 (p.109~p.114, p.120)
- \* 内服治療では効果が不十分と想定される場合、患者が手術を希望する場合など
- ⑦ 初期の内服治療は $\alpha$ 遮断薬を基本とする。前立腺腫大が明らかな場合（30 mL 以上を目安）は $5\alpha$ 還元酵素阻害薬の使用・併用を、過活動膀胱症状が明らかな場合（OABSS 6 点以上を目安）は抗コリン薬の併用を考慮する。これらの治療でも効果が不十分な場合は、手術治療を前提に手術適応に関する評価を行う。

**CQ5 CQ6 CQ7** 参照 (p.98~p.104)

- ⑧ 手術適応の評価には、患者希望や全身的評価と併せて、下部尿路閉塞の評価を行う。閉塞の判定は内圧尿流検査所見が基準であるが、他の検査所見を組み合わせることで代用可能な場合もある。適応がないとみなされた場合は、生活指導・内服治療が勧められる。
- CQ8** 参照 (p.106)
- ⑨ すべての治療選択肢において、効果不十分や病状悪化の場合は、②に戻って再評価し、他疾患の可能性や治療の追加・変更を考慮する。症状が改善した場合でも、漫然と治療を継続することなく、定期的に治療の変更・修正を行う。

**CQ9** 参照 (p.108)



# 2

## 前立腺肥大症の定義 (用語と疾患概念)

**要約** 本ガイドラインでは、前立腺肥大症の定義を“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で、通常は前立腺腫大と下部尿路閉塞を示唆する下部尿路症状を伴う”とする。(英語では：A disease that manifests as a lower urinary tract dysfunction due to benign hyperplasia of the prostate, usually associated with enlargement of the prostate and lower urinary tract symptoms suggestive of lower urinary tract obstruction)

### 1 前立腺肥大症をとりまく定義・用語の混乱

“前立腺肥大症”(日本語)と“benign prostatic hyperplasia (BPH)”(英語)は広く用いられている用語であるが、疾患としての定義は必ずしも明確ではない。

2000年と2005年に開催された第5回および第6回国際前立腺会議(5th International Consultation on BPH<sup>1)</sup>, 6th International Consultation on New Developments in Prostate Cancer and Prostate Diseases<sup>2)</sup>)においても、BPHの疾患概念と用語に関する議論がなされたが、明確な結論をみていない。また、BPH patient, symptomatic BPH, clinical BPH, BPH treatmentなどの表現は、曖昧で混乱を引き起こすので避けるべきとされている。

国際禁制学会(International Continence Society: ICS)では、前立腺の異常によると想定される種々の症状をprostatismと呼んでいることに対し、これらの症状は必ずしも前立腺に特異的ではなく、同様の症状が前立腺以外の下部尿路機能障害あるいは全身的異常により、または女性においてもみられることから、この用語(prostatism)を使用しないよう推奨している。併せて、下部尿路症状(lower urinary tract symptoms: LUTS)を、排尿に関連する症状を総称する用語として提唱している。また、BPHは前立腺の間質・腺上皮細胞の過形成(hyperplasia)を意味する病理学的記述に限定して使用し、前立腺腫大にはbenign prostatic enlargement(BPE)を、腫大した前立腺による閉塞にはbenign prostatic obstruction(BPO)を、それぞれ用語として新たに提唱した。その結果、いわゆるBPHの症状は、「下部尿路閉塞を示唆する下部尿路症状」(lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet

obstruction) というような迂遠な表現となっている。

## 2 診療ガイドラインにおける前立腺肥大症

上記のように BPH に関する用語は混乱し、国際的に広く認められる定義がない状況である。しかし、診療ガイドラインは科学的な厳密さより実地臨床での応用を目的としており、その範囲で定義を定める必要がある。

前立腺肥大症の病態には、Hald によって提唱された3つの輪 (Hald's ring), すなわち、前立腺の腫大 (BPE)・下部尿路の閉塞 (BPO)・下部尿路症状 (LUTS) の3要素が基本的に関与している(図1)<sup>3)</sup>。しかし、前立腺肥大症にはこれらの3要素がすべて必要というわけでもない。たとえば、BPHは通常BPEを引き起こすが、必ずしもBPOを伴うとは限らず、BPOが必ずしもLUTSを引き起こすとは限らない。逆に、中高齢男性のLUTSがすべてBPOに起因するわけでもない。さらに、これらの3要素を正確に評価することも必ずしも現実的ではない。特にBPOの正確な評価には内圧尿流検査 (pressure flow study: PFS) が必要であるが、PFSは手間と習熟を要する検査であり、泌尿器科診療においてルーチン検査とはいえない。PFSを代用しうる非侵襲的な検査としては尿流測定、残尿測定、膀胱壁厚測定などがあるが、診断精度は必ずしも十分ではない。

したがって、臨床的に用いられる診断名としての「前立腺肥大症」の要件には、“前立腺の良性過形成に起因する前立腺腫大”は必要であろうが、LUTSや下部尿路閉

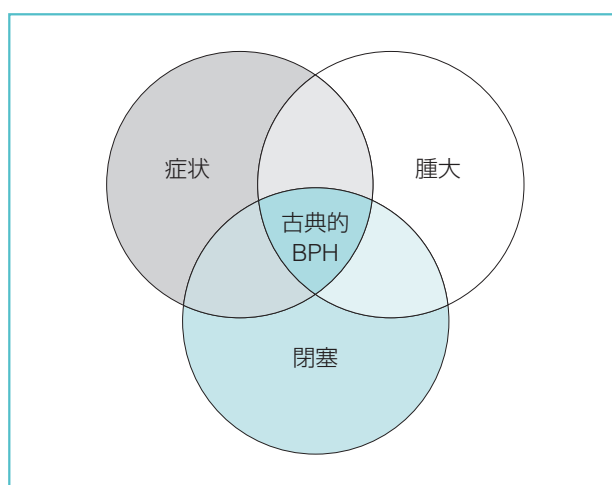


図1 前立腺肥大症の構成要素<sup>3)</sup>

実際の患者では、この3要素以外の膀胱機能や全身状態の異常などが複雑に関与して、病態を形成する。

塞については、前立腺腫大がその原因であることが示唆されるにとどめるのが現実的である。

また、用語としての BPH を否定することは、いささか教条的過ぎて現実的でない。確かに男性の下部尿路症状のすべてを BPH に関連付けることはできないが、BPH の存在自体には異論がないし、それが症状の主たる原因となっている症例も多い。英語の BPH が組織学的な用語であり疾患名としては不適切というのも、確かにそのとおりではあるが、BPH が疾患名として広く使用されている現実をあまりにも無視していると思われる。幸い、わが国において用いられてきた“前立腺肥大症”という用語は、“前立腺肥大”に“症”が付随している。前立腺肥大が“組織学的な BPH”にあたるとすれば、“前立腺肥大症”は、正しく英語における「疾患名としての BPH」に相当する。もちろん、前立腺肥大症は一般社会に認知され、保険病名としても確立している。また、本邦では、すでに男性下部尿路症状診療ガイドライン<sup>4)</sup>があり、そこでは前立腺肥大症を代表的な疾患の一つとして扱っている。

### 3 本ガイドラインでの前立腺肥大症の定義

以上より、本ガイドラインでは、前立腺肥大症を疾患名として用いることは適切とし、その定義を“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”とし、付帯事項として、“通常は、前立腺腫大と下部尿路閉塞を示唆する下部尿路症状を伴う”を置くこととした。

#### 参考文献

- 1) Roehrborn CG. Focus on lower urinary tract symptoms: nomenclature, diagnosis, and treatment options. Highlights from the 5th International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia. June 25-27, 2000, Paris, France. *Rev Urol* 2001; 3: 139-145
- 2) McConnell J, Abrams P, Denis L, Khoury S, Roehrborn C eds. Male Lower Urinary Tract Dysfunction. Evaluation and Management. Edition 2006. Paris: Editions 21, 2006
- 3) Hald T. Urodynamics in benign prostatic hyperplasia: a survey. *Prostate* 1989; 15 (Suppl 2): 69-77
- 4) 日本排尿機能学会 男性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会編. 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

# 3

## 疫学と自然史

benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症) と natural history のキーワードで 1995 年から 2009 年までの論文を PubMed で検索したところ、120 編の論文が該当した。このうち 7 編を採用した。さらに、本邦の重要な論文、AUA ガイドライン<sup>1)</sup>、EAU ガイドライン<sup>2)</sup>、Male Lower Urinary Tract Dysfunction. Evaluation and Management<sup>3)</sup> およびその引用文献などの 48 編も参考にし、合計 55 編を引用した。

**要約** 前立腺肥大症は中高齢男性にみられる進行性の疾患である。有病率は症状・所見の定義によるが、IPSS > 7 点、前立腺体積 > 20 mL、最大尿流量 < 10 mL/秒のすべてを満たすことを条件とすると、60 歳代で 6%、70 歳代で 12% とされる。臨床的進行の危険因子としては、加齢、前立腺腫大、PSA 高値、下部尿路症状、QOL 障害、尿流量低下などがある。ただし、致死的な合併症はまれである。

### 1 前立腺肥大症の危険因子

前立腺肥大症の明らかな危険因子は加齢である。また、思春期にテストステロンを産生する機能的に正常な精巣の存在も重要な危険因子である。それ以外にもいくつかの危険因子が指摘されている。

#### 1) 遺伝的要因

父親と兄弟に前立腺肥大症の手術既往がある場合、前立腺肥大症の年齢調整相対危険度はそれぞれ 3.5 と 6.1 と報告されている<sup>4)</sup>。また、一卵性双生児の前立腺肥大症の相対危険度は二卵性双生児の約 3 倍とされている<sup>5)</sup>。前立腺肥大症の発生・進展において何らかの遺伝学的影響が推測されるが、現在のところ明らかな原因遺伝子は同定されていない。

#### 2) 食事と嗜好品

野菜、穀物、大豆などに多く含まれるイソフラボノイド (ゲニステイン、ダイゼイン) やリグナン (エンテロラクトン、エンテロジオール) は、前立腺肥大症の抑

制因子と推測されている<sup>6)</sup>。これらは弱エストロゲン作用を有し、生体内ではタモキシフェンと同様に抗エストロゲン作用を発揮すると考えられる。これらの物質は5 $\alpha$ 還元酵素抑制作用や血管新生阻害作用も有する。

喫煙は下部尿路症状 (LUTS) に対して2相性に作用する<sup>7)</sup>。非喫煙者と極度の喫煙者は中等度に喫煙する人よりLUTS出現の可能性が低い。しかし、喫煙と手術との関係は結論が一定せず、前立腺肥大症への喫煙の関与は少ないと考えられる。

アルコール摂取との関連は明白ではない。

### 3) 肥満、高血圧、高血糖、脂質異常症および性機能障害

肥満、高血圧、高血糖および脂質異常症と前立腺肥大症の関連が指摘されている<sup>8)</sup>。インスリン抵抗性により高インスリン血症が惹起されて交感神経過緊張状態となり、前立腺平滑筋の増殖や緊張が亢進しLUTSが出現する可能性がある。今後、内臓脂肪型肥満を特徴とするメタボリック症候群との関連性の検討が必要である。

欧州6カ国と米国に在住する50~80歳の一般住民男性12,815人を解析した検討<sup>9)</sup>によると、年齢や合併症の有無で補正しても勃起障害や射精障害はLUTSの重症度と関連した。LUTSと性機能障害には、インスリン抵抗性により惹起される交感神経過緊張状態などの共通の病因の関与が推測されている<sup>10)</sup>。

### 4) その他の危険因子

一般的に肝硬変患者では前立腺肥大症の有病率が低い。一方、学歴、経済状態、宗教、婚姻状況、性生活、性感染症との関係は結論が一致しないか、あるいは確定的ではない。精巣由来の何らかの因子が前立腺に影響を及ぼす可能性があるが、精管結紮術との関連は否定的である。

## 2 前立腺肥大症の自然史

前立腺肥大症の進展に関する自然史の研究が必要な理由は、疾患の特性や病態を明確にできる可能性があることに加え、アウトカム分析の判断材料を提供できることにある。

### 1) 医療機関受診前の自然史

#### a. 研究方法とその特性

一般住民を対象にした疫学的な研究方法にはcommunity-based studyとpopulation-based studyがある。前者は限局した小さな地域の全住民を対象に高い受診率を得る方法で、後者は大集団から無作為に抽出したサンプルを解析する方法である<sup>11)</sup>。

これらは、特定の一時点で検討を行う横断的研究と、経過を前向きに観察する縦断的研究に大別される。有病率、罹患率の推定は、それぞれ横断的研究、縦断的研究により可能である。疾患の有無が曖昧な前立腺肥大症では、医療機関を受診した症例のみを検討しても疾患の本態の把握は困難で、一般住民における検討が必須である。

### b. 組織学的な前立腺肥大症の発生・進展

剖検での検討<sup>12)</sup>によると、前立腺重量は、性的成熟後40～50歳頃までは20g前後とほぼ一定しているが、その後は加齢に従って増加する。組織学的な前立腺肥大症(BPH)は30歳代より認められ、その頻度は加齢に従って増加し、80歳代では約90%になる。この傾向は人種や地域を問わず普遍的に認められることから<sup>13)</sup>、BPHは生理的な加齢現象であろう。

### c. 前立腺体積の自然史

一般住民を対象に各国で施行されたいずれの横断的研究においても、経直腸的超音波断層法により推定した前立腺体積は、集団全体としては加齢に従って増大する<sup>14-19)</sup>。本邦においても、欧米での結果と比較すると各年代とも前立腺体積は小さいものの加齢による増大を認める<sup>18)</sup>。加齢による前立腺体積の増大は縦断的研究においても確認されており<sup>20,21)</sup>、米国・オルムステッド郡での5年間にわたる研究<sup>20)</sup>によれば、前立腺体積は年間1.6%の増大を示した。また、初診時の前立腺体積が30mL未満、30～40mL、40mLを超える症例の年間前立腺増大率は、それぞれ1.4%、1.9%、2.3%であった。

一方、一部の人では加齢に従って前立腺が縮小する。オランダの一般住民を対象にした検討<sup>22)</sup>によると、観察開始時と比較して10mL以上、あるいは26%以上の前立腺体積の減少を有意な変化と定義した場合、それぞれ、1.4%、1.1%の症例が4.2年後に前立腺体積の減少を示した。

剖検による検討によると、過形成のない正常前立腺は加齢に従って萎縮するのに対し、過形成を有する前立腺は加齢とともに増大していた。このことから、前立腺には萎縮と増大の2通りの自然史があり、いずれを辿るかは40歳代半ばが分岐点と推測されている<sup>23)</sup>。経直腸的超音波断層法を用いた検討では、前立腺体積は全体としてみれば経時的に増大するが、個々の症例では萎縮から増大までのさまざまな自然史をとり、将来的に前立腺が増大するか否かは50歳前後で決定される可能性がある<sup>24)</sup>と報告されている。

15年間の縦断的研究では、明瞭な境界をもつ移行領域を有する人の前立腺体積は、移行領域が不明瞭な人あるいは不明瞭な境界をもつ移行領域を有する人と比較すると、明らかに増大の程度が強いことが示されている<sup>25)</sup>。オルムステッド郡に

における 10 年間の観察でも<sup>26)</sup>、前立腺体積倍加時間を最も予測する因子は観察開始時の移行領域体積であった。この報告では、開始時の身体計測指標、ホルモンレベル、ライフスタイルのほとんどは倍加時間の有意な予測因子ではなかった。

#### d. LUTS の自然史

各国における横断的研究により明らかなことは、一般住民においてもかなりの割合の人が中等症以上 (IPSS で 8 点以上) の LUTS を有し、LUTS は加齢で増悪し、地域差や人種差が認められることである<sup>27-30)</sup>。

一方、一般住民における LUTS の推移を縦断的に検討した報告は限られている<sup>21,31-33)</sup>。オウムステッド郡における検討<sup>31)</sup>では、42 カ月間の経過観察で年間 0.18 点の IPSS の増加を認めた。スコットランドでの検討<sup>32)</sup>では、5 年間の経過観察で IPSS が 2 点増加した。集団全体では LUTS は時間経過とともに緩やかに増悪する。しかし、時間経過とともに LUTS が自然に軽減する人もいる<sup>31,33)</sup>。このことは、一部の症例では経過観察が治療法となりうることを示唆する。

#### e. 尿流量の自然史

横断的研究によると最大尿流量は加齢によって減少する<sup>15,18,19)</sup>。6 年間の縦断的研究<sup>34)</sup>によると、初診時年齢が 40 歳代の受診者では年間 1.3%、70 歳代では年間 6.5% の最大尿流量の減少を示した。加齢に伴う最大尿流量の低下には、下部尿路閉塞だけではなく膀胱機能の変化が関与している可能性が高い。

#### f. 前立腺体積、LUTS および尿流量の関係

医療機関を受診した前立腺肥大症患者では前立腺体積、LUTS、尿流量の相関は希薄である。一方、一般住民ではこれら 3 者の間にわずかな相関がある。前立腺体積や PSA が経過中に急速に増大・上昇した人では LUTS の急激な増悪が認められたことが縦断的研究で示されている<sup>35)</sup>。オランダにおける検討でも前立腺体積の増大と IPSS の増加との関連が認められている<sup>21)</sup>。前立腺体積の増大が前立腺肥大症に関連する症状の進展に関与すると推測される。

#### g. 前立腺肥大症の有病率

前立腺肥大症の有病率は症状・所見の設定条件により変動する (図 2)<sup>36)</sup>。本邦における community-based study の結果<sup>18,28)</sup>をもとに、IPSS の重症度・前立腺体積・最大尿流量の 3 者に基づき前立腺肥大症の有病率を計算した (表 1)。たとえば、IPSS > 7 点、前立腺体積 > 20 mL、最大尿流量 < 10 mL/秒のすべてを満たす人の割合は、40 歳代 2%、50 歳代 2%、60 歳代 6%、70 歳代 12% で、加齢に従って増加した。

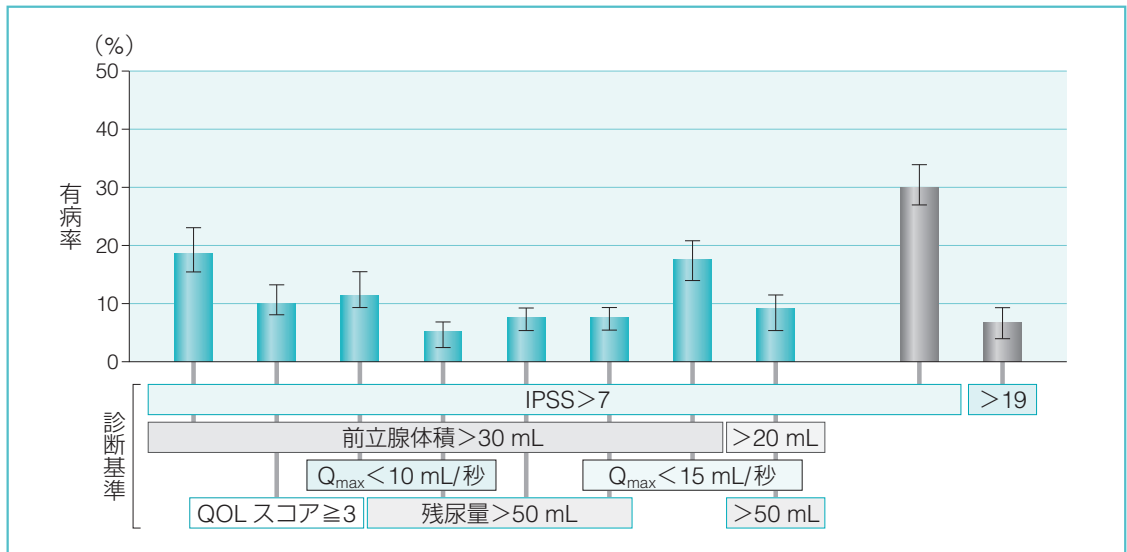


図2 55～74歳のオランダの一般住民における前立腺肥大症のさまざまな定義による有病率 (文献<sup>36)</sup>より引用・改変)  
IPSS: 国際前立腺症状スコア, Q<sub>max</sub>: 最大尿流量

表1 本邦における前立腺肥大症の有病率 (文献<sup>18,28)</sup>より作成)

| 年齢 (歳) | (1)<br>% IPSS > 7 | (2)<br>% PV > 20 | (3)<br>% Q <sub>max</sub> < 10 | (4)<br>(1) + (2) + (3) |
|--------|-------------------|------------------|--------------------------------|------------------------|
| 40～49  | 47                | 20               | 4                              | 2                      |
| 50～59  | 44                | 35               | 6                              | 2                      |
| 60～69  | 52                | 39               | 19                             | 6                      |
| 70～79  | 63                | 37               | 42                             | 12                     |

IPSS: 国際前立腺症状スコア (点), PV: 前立腺体積 (mL), Q<sub>max</sub>: 最大尿流量 (mL/秒)

## 2) 医療機関への受診を規定する要因

医療機関への受診行動 (health-care seeking behavior) は、国、文化、医療環境、収入、教育状態などに左右される。オルムステッド郡における検討<sup>37)</sup>では、IPSSの重症度、困窮度、日常生活への支障度のいずれもが受診を規定する因子であったが、困窮度が最も有意な因子であった。

Community-based studyに参加した一般住民242人とLUTSを主訴に泌尿器科外来を受診した前立腺肥大症患者235例を比較した本邦の報告<sup>38)</sup>では、IPSSの重症度は各年代とも外来受診者で有意に高かったが、外来受診者の63～65%、一般住民の36～57%が中等症に分類され、両者はかなり重複していた。一方、一般住民と外来受診者の間のQOLスコアの重複は軽微であった。



以上より、LUTS を苦痛に感じ QOL の低下を自覚した人が医療機関を受診すると考えられる。

### 3) 症状進行の危険因子の予測

#### a. 尿閉の危険因子

急性尿閉は発現が明確であるため、前立腺肥大症の進行を把握する指標とされる。一般住民における尿閉の発生率に関する研究<sup>39)</sup>では、40～79歳の2,115人を50カ月間(8,344人年)経過観察して57例の急性尿閉を観察したことから、発生率は6.8/1,000人年と算出されている。高年齢、IPSSが重症、最大尿流量が12 mL/秒未満、前立腺体積が30 mLより大などで発生の危険性が高い。

#### b. 手術療法に至る危険因子

前立腺肥大症に対する手術適応基準は明確ではなく、国や文化的背景や医療環境などにより適応は大きく異なる。しかし、手術に至る危険因子の特定は、疾患の自然史の解明のために必須である。

健康ボランティアを対象とした Baltimore Longitudinal Study of Aging の検討<sup>40)</sup>では、前立腺切除(摘除)の危険因子として、尿勢低下、残尿感、直腸診上の前立腺の腫大をあげている。前立腺手術に至る率は、これらの因子がない人で3%、1項目を満たす人で8.9%、2項目で15.7%、3項目(全項目)で36.6%であった。さらに、将来的に前立腺手術に至る率は年齢につれて上昇するが、直腸診上の前立腺の腫大と排尿症状を有する人では、両者ともない人に比較して各年代とも2倍程度高かった<sup>41)</sup>。オルムステッド郡における縦断的研究<sup>42)</sup>では、6年間の経過観察中にTURPに至る危険性は、初診時の年齢、LUTSの重症度、最大尿流量の低下と関連があり、70～79歳の受診者は40～49歳の受診者の約50倍のオッズ比を示した。TURPに至るハザード比は前立腺体積が30 mLを超える人は30 mL以下のの人に比較して9.2倍に、血清PSA値が1.4 ng/mLを超える人は1.4 ng/mL以下の人の9.3倍に上昇した。

本邦における縦断的研究<sup>33)</sup>によると、3年間の経過観察中のTURP施行率は、初診時のIPSSが軽症、中等症、重症の、それぞれ0%、4%、21%であった。また、TURPを受けた人の平均前立腺体積(53.9 mL)は受けなかった人(19.8 mL)と比較して有意に大きかった。

以上から、年齢、LUTSの重症度、QOLの障害の程度、前立腺腫大の程度が手術に至る危険因子といえる。

### 4) 診断確定後の自然史

診断確定後の自然史を観察する方法には、無治療で経過観察した場合とプラセボ

を投与して経過をみた場合の2種類がある。後者は一般には薬物療法の第III相試験の対照群が相当する。

### a. 前立腺体積の変化

前立腺肥大症患者に対してプラセボを投与して経過観察した2つの報告では、2年間の観察で8.9%（初診時の平均前立腺体積39.3 mL<sup>43)</sup>、4年間で14%（初診時の平均前立腺体積55 mL<sup>44)</sup>の前立腺体積の増大を認めた。先述の一般住民の結果（1～3%<sup>20)</sup>）と比較して、前立腺肥大症患者の観察開始時の前立腺体積は大きく、その増大率も急速である。3,047例の前立腺肥大症患者をプラセボ、ドキサゾシン、フィナステリド、ドキサゾシンとフィナステリド併用の4群に無作為に割り付けして4.5年間観察を行ったMedical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS)試験においても、プラセボあるいはドキサゾシン投与例の4.5年後の前立腺の増大率は初診時の前立腺体積と血清PSA値に規定された<sup>45)</sup>。

以上より、前立腺体積が大きいか血清PSA値が高い症例では、経過中に前立腺体積が増大する危険性が高いと推測される。

### b. LUTSの変化と経過観察失敗例の特徴

患者においても一般住民と同様に症状が不変または改善する症例は存在するが、集団全体としてみればLUTSは進行する。前立腺肥大症患者を無治療で3年間経過観察したところ、平均で約1.5点のIPSSの増加を認めた<sup>46)</sup>。48カ月の経過観察を行った他の研究では、手術に移行した症例の割合は、初診時のLUTSが軽症、中等症、重症の、それぞれ10%、24%、39%であった<sup>47)</sup>。手術療法が適当と考えられた中等度のLUTSを有する症例を、即時手術群と経過観察群の2群に無作為に割り付けし、その後の経過を3年間観察した報告<sup>48)</sup>では、治療失敗（死亡、繰り返す/難治性の尿閉、350 mLを超える残尿量、膀胱結石、新規/持続性尿失禁、高い症状スコア、血清クレアチニン値の2倍以上の上昇のいずれか）の割合は、TURP群で3/100人年、経過観察群で6.1/100人年であり、経過観察群のうち24%が3年間の経過観察中に手術療法に移行した。初診時の困窮度が低い症例では16%、高い症例では31%がそれぞれ手術療法に移行した。5年まで観察期間を延長した続報においても同様の結果が示されている<sup>49)</sup>。

前立腺肥大症患者にフィナステリドの対照群としてプラセボを投与して4年間観察した試験<sup>50)</sup>によると、初診時の前立腺体積（血清PSA値）が14～41 mL（0～1.3 ng/mL）、42～57 mL（1.4～3.2 ng/mL）、58～150 mL（3.3～12 ng/mL）の症例の、それぞれ8.9%、11.7%、22.0%が経過観察中に急性尿閉を発生したか外科的治療に移行した。MTOPS試験のプラセボ群737例の検討では、初診時に31 mL以上の前立腺体積と1.6 ng/mL以上の血清PSA値は、症状の進行（4点以上のIPSSの増加）、尿

閉の発生、侵襲的治療への移行および臨床的進行（症状の進行、尿閉の発生、尿失禁、腎機能低下、再発性尿路感染症のいずれか）のすべてに有意に関与していた<sup>51)</sup>。初診時のLUTSが強く困窮度が高い症例、前立腺体積が大きく血清PSA値が高い症例では、経過観察という選択は適当でないであろう。

なお、LUTSに及ぼすプラセボ効果は短期的には明らかであるが、PSA値が低い（前立腺体積が小さい）症例では、その効果は数年の長期にわたって持続することが示されている<sup>52)</sup>。

### c. 前立腺肥大症に起因する合併症および死亡

前立腺肥大症に起因する尿閉以外の合併症（水腎・水尿管、腎後性腎不全、尿路感染症、膀胱結石）の頻度や自然史に関する最近の報告は限られている。1960年～80年代の約7,000例の前立腺肥大症患者に対して排泄性尿路造影あるいは超音波断層法による画像診断を行ったところ、7～8%が水腎症を呈し、そのうち1/4～1/3に腎機能低下を認めた<sup>53)</sup>。膀胱結石の合併は3%であった。しかし、現在ではこれらの合併症の頻度はかなり低いと推測される。MTOPS試験によると、プラセボ群737例の4.5年間の観察中に再発性尿路感染症を呈した症例は1例のみであり、腎機能低下をきたした症例は認めなかった<sup>54)</sup>。276例に対して3年間の無治療経過観察を行った報告<sup>48)</sup>においても、観察中の腎機能低下と膀胱結石の発生はそれぞれ1例に認めるのみであった。

前立腺肥大症による死亡に関しては、いずれの国においても年々減少傾向を示している<sup>55)</sup>。1995～1998年の本邦における死亡は100万人あたり1.4人であった。

#### 参考文献

- 1) AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). <http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm>
- 2) EAU Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia. [http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2004/Full/BPH\\_2004.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2004/Full/BPH_2004.pdf)
- 3) McConnell J, Abrams P, Denis L, Khoury S, Roehrborn C eds. Male Lower Urinary Tract Dysfunction. Evaluation and Management. Edition 2006. Paris: Editions 21, 2006
- 4) Sanda MG, Beaty TH, Stutzman RE, Childs B, Walsh PC. Genetic susceptibility of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1994; 152: 115–119
- 5) Partin AW, Page WF, Lee BR, Sanda MG, Miller RN, Walsh PC. Concordance rates for benign prostatic disease among twins suggest hereditary influence. *Urology* 1994; 44: 646–650
- 6) Turkes A, Griffiths K. Molecular control of prostatic growth. In: Kirby RS, McConnell JD, Fitzpatrick JM, Roehrborn CG, Boyle P eds. Textbook of Benign Prostatic Hyperplasia. UK: Taylor and Francis, 2005: 29–68
- 7) Roberts RO, Tsukamoto T, Kumamoto Y, Rhodes T, Masumori N, Miyake H, Girman CJ, Jacobsen SJ, Lieber MM. Association between cigarette smoking and prostatism in a Japanese community. *Prostate* 1997; 30: 154–159
- 8) Nandeesh H. Benign prostatic hyperplasia: dietary and metabolic risk factors. *Int Urol Nephrol*

- 2008; 40: 649–656
- 9) Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, O’Leary MP, Puppo P, Robertson C, Giuliano F. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003; 44: 637–649
  - 10) McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. *BJU Int* 2006; 97 (Suppl 2): 23–28
  - 11) Guess HA, Girman CJ. Descriptive epidemiology of benign prostatic hyperplasia. In: Kirby RS, McConnell JD, Fitzpatrick JM, Roehrborn CG, Boyle P eds. *Textbook of Benign Prostatic Hyperplasia*. UK: Taylor and Francis, 2005: 151–162
  - 12) Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984; 132: 474–479
  - 13) Isaacs JT, Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1989; 15 (Suppl 2): 33–50
  - 14) Garraway WM, Collins GN, Lee RJ. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. *Lancet* 1991; 338: 469–471
  - 15) Øverland GB, Vatten L, Rhodes T, DeMuro C, Jacobsen G, Vada K, Angelsen A, Girman CJ. Lower urinary tract symptoms, prostate volume and uroflow in Norwegian community men. *Eur Urol* 2001; 39: 36–41
  - 16) Chicharro-Molero JA, Burgos-Rodriguez R, Sanchez-Cruz JJ, del Rosal-Samaniego JM, Rodero-Carcia P, Rodriguez-Vallejo JM. Prevalence of benign prostatic hyperplasia in Spanish men 40 years old or older. *J Urol* 1998; 159: 878–882
  - 17) Bosch JLHR, Hop WCJ, Niemer AQHJ, Bangma CH, Kirkels WJ, Schröder FH. Parameters of prostate volume and shape in a community based population of men 55 to 74 years old. *J Urol* 1994; 152: 1501–1505
  - 18) Masumori N, Tsukamoto T, Kumamoto Y, Miyake H, Rhodes T, Girman CJ, Guess HA, Jacobsen SJ, Lieber MM. Japanese men have smaller prostate volumes but comparable urinary flow rates relative to American men: results of community based studies in 2 countries. *J Urol* 1996; 155: 1324–1327
  - 19) Wei JT, Schottenfeld D, Cooper K, Taylor JM, Faerber GJ, Velarde MA, Bree R, Montie JE, Cooney KA. The natural history of lower urinary tract symptoms in black American men: relationships with aging, prostate size, flow rate and bothersomeness. *J Urol* 2001; 165: 1521–1525
  - 20) Rhodes T, Girman CJ, Jacobsen SJ, Roberts RO, Guess HA, Lieber MM. Longitudinal prostate growth rates during 5 years in randomly selected community men 40 to 79 years old. *J Urol* 1999; 161: 1174–1179
  - 21) Bosch JLHR, Bangma CH, Groeneveld FPMJ, Bohnen AM. The long-term relationship between a real change in prostate volume and a significant change in lower urinary tract symptom severity in population-based men: the Krimpen study. *Eur Urol* 2008; 53: 819–827
  - 22) Bosch JLHR, Bohnen AM, Groeneveld FP, Bernsen R. Validity of three calliper-based transrectal ultrasound methods and digital rectal examination in the estimation of prostate volume and its changes with age: the Krimpen study. *Prostate* 2005; 62: 353–363
  - 23) Swyer GIM. Post-natal growth changes in the human prostate. *J Anat* 1944; 78: 130–145
  - 24) Masumori N, Tsukamoto T, Kumamoto Y, Miyake H, Rhodes T, Girman CJ, Guess HA, Jacobsen SJ, Lieber MM. Age-related differences in internal prostatic architecture on transrectal ultrasonography: results of a community based survey in Japan. *J Urol* 1997; 157: 1718–1722
  - 25) Fukuta F, Masumori N, Muto M, Miyamoto S, Igarashi M, Tsukamoto T. Does the prostate internal architecture on transrectal ultrasound predict future prostate growth? A 15-year longitudinal community-based study of benign prostatic hyperplasia in Japan. *Eur Urol Suppl* 2008; 7: 128 (abstr 231)
  - 26) Lieber MM, Rhodes T, Jacobson DJ, McGree ME, Girman CJ, Jacobsen SJ, St Sauver JL. Natural history of benign prostatic enlargement: long-term longitudinal population-based study of prostate volume doubling times. *BJU Int* 2010; 105: 214–219. Epub 2009 Jul 7
  - 27) Tsukamoto T, Masumori N. Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Int J*

- Urol* 1997; 4: 233–246
- 28) Tsukamoto T, Kumamoto Y, Masumori N, Miyake H, Rhodes T, Girman CJ, Guess HA, Jacobsen SJ, Lieber MM. Prevalence of prostatism in Japanese men in a community-based study with comparison to a similar American study. *J Urol* 1995; 154: 391–395
  - 29) Homma Y, Kawabe K, Tsukamoto T, Yamanaka H, Okada K, Okajima E, Yoshida O, Kumazawa J, Fang-Liu G, Lee C, Hsu TC, dela Cruz RC, Tantiwang A, Lim PHC, Sheikh MA, Bapat SD, Marshall VR, Tajima K, Aso Y. Epidemiologic survey of lower urinary tract symptoms in Asia and Australia using the International Prostate Symptom Score. *Int J Urol* 1997; 4: 40–46
  - 30) Homma Y, Yamaguchi O, Hayashi K; Members of the Neurogenic Bladder Society Committee. Epidemiologic survey of lower urinary tract symptoms in Japan. *Urology* 2006; 68: 560–564
  - 31) Jacobsen SJ, Girman CJ, Guess HA, Rhodes T, Oesterling JE, Lieber MM. Natural history of prostatism: longitudinal changes in voiding symptoms in community dwelling men. *J Urol* 1996; 155: 595–600
  - 32) Lee AJ, Garraway WM, Simpson RJ, Fisher W, King D. The natural history of untreated lower urinary tract symptoms in middle-aged and elderly men over a period of five years. *Eur Urol* 1998; 34: 325–332
  - 33) Masumori N, Tsukamoto T, Rhodes T, Girman CJ. Natural history of lower urinary tract symptoms in men — results of a longitudinal community-based study in Japan. *Urology* 2003; 61: 956–960
  - 34) Roberts RO, Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Rhodes T, Girman CJ, Lieber MM. Longitudinal changes in peak urinary flow rates in a community based cohort. *J Urol* 2000; 163: 107–113
  - 35) St Sauver JL, Jacobson DJ, Girman CJ, Lieber MM, McGree ME, Jacobsen SJ. Tracking of longitudinal changes in measures of benign prostatic hyperplasia in a population based cohort. *J Urol* 2006; 175: 1018–1022
  - 36) Bosch JLHR, Hop WCJ, Kirkels WJ, Schröder FH. Natural history of benign prostatic hyperplasia: appropriate case definition and estimation of its prevalence in the community. *Urology* 1995; 46 (Suppl 3A): 34–40
  - 37) Jacobsen SJ, Guess HA, Panser L, Girman CJ, Chute CG, Oesterling JE, Lieber MM. A population-based study of health care-seeking behavior for treatment of urinary symptoms: the Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status among Men. *Arch Fam Med* 1993; 2: 729–735
  - 38) Masumori N, Tanaka Y, Takahashi A, Itoh N, Ogura H, Furuya S, Tsukamoto T. Lower urinary tract symptoms of men seeking medical care — comparison of the symptoms found in the clinical setting and in a community study. *Urology* 2003; 62: 266–272
  - 39) Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, Roberts RO, Rhodes T, Guess HA, Lieber MM. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. *J Urol* 1997; 158: 481–487
  - 40) Arrighi HM, Guess HA, Metter EJ, Fozard JL. Symptoms and signs of prostatism as risk factors for prostatectomy. *Prostate* 1990; 16: 253–261
  - 41) Arrighi HM, Metter EJ, Guess HA, Fozard JL. Natural history of benign prostatic hyperplasia and risk of prostatectomy: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Urology* 1991; 38 (Suppl 1): 4–8
  - 42) Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, Roberts RO, Rhodes T, Guess HA, Lieber MM. Treatment for benign prostatic hyperplasia among community dwelling men: the Olmsted County study of urinary symptoms and health status. *J Urol* 1999; 162: 1301–1306
  - 43) Marberger MJ on behalf of the PROWESS Study Group. Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Urology* 1998; 51: 677–686
  - 44) McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, Albertsen P, Roehrborn CG, Nickel JC, Wang DZ, Taylor AM, Waldstreicher J for the Finasteride Long-term Efficacy and Safety Study Group. The effect of finasteride 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: 557–563
  - 45) Roehrborn CG, McConnell J, Jacobs S, Slawin K, Kreder K, Foley J, Bautista OM. Baseline prostate volume and serum PSA predict rate of prostate growth: analysis of the MTOPS data. *J Urol* 2003;

- 169 (Suppl): 364 (abstr 1361)
- 46) Lee AJ, Russell EBAW, Garraway WM, Prescott RJ. Three-year follow-up of a community-based cohort of men with untreated benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1996; 30: 11–17
  - 47) Barry MJ, Fowler FJ, Bin L, Pitts JC 3rd, Harris CJ, Mulley AG Jr. The natural history of patients with benign prostatic hyperplasia as diagnosed by North American urologists. *J Urol* 1997; 157: 10–15
  - 48) Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, Elinson J, Keller AM, Henderson WG for the Veterans Affairs Cooperative Study Group of Transurethral Resection of the Prostate. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1995; 332: 75–79
  - 49) Flanigan RC, Reda DJ, Wasson JH, Anderson RJ, Abdellatif M, Bruskewitz RC. 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *J Urol* 1998; 160: 12–17
  - 50) Roehrborn CG, McConnell JD, Lieber M, Kaplan S, Geller J, Malek GH, Castellanos R, Coffield S, Saltzman B, Resnick M, Cook TJ, Waldstreicher J for the PLESS Study Group. Serum prostate-specific antigen concentration is a powerful predictor of acute urinary retention and need for surgery in men with clinical benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1999; 53: 473–480
  - 51) Crawford ED, Wilson SS, McConnell JD, Slawin KM, Lieber MC, Smith JA, Meehan AG, Bautista OM, Noble WR, Kusek JW, Nyberg LM, Roehrborn CG for the MTOPS RESEARCH Group. Baseline factors as predictors of clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men treated with placebo. *J Urol* 2006; 175: 1422–1427
  - 52) Roehrborn CG, Boyle P, Bergner D, Gray T, Gittelman M, Shown T, Melman A, Bracken RB, deVere White R, Taylor A, Wang D, Waldstreicher J for the PLESS Study Group. Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in symptoms and flow rate: results of a four-year, randomized trial comparing finasteride versus placebo. *Urology* 1999; 54: 662–669
  - 53) Koyanagi T, Artibani W, Correa R, Desgranchamps F, De Reijke TM, Govier F, Hanash K, Hirao Y, Hoisaeter PA, Kobayashi S, Kurth KH, Marshall VR, Palmtag H, Wasserman N, Zerbib M. Initial diagnostic evaluation of men with lower urinary tract symptoms. In: Denis L, Griffiths K, Khoury S, Cockett ATK, McConnell J, Chatelain C, Murphy G, Yoshida O eds. 4th International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). UK: Plymbridge Distributors, 1998: 179–264
  - 54) McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LM Jr, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DF, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA for the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349: 2387–2398
  - 55) Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. Recent trends in mortality from benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2003; 56: 207–211

# 4

## 病態

benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症) と pathophysiology に、lower urinary tract symptoms, bladder outlet obstruction, overactive bladder, complication を加えてキーワードとして検索し、1,325 編の論文を得た。この中の総論的論文と下部尿路疾患に関する各種ガイドラインを参考にして記述した。

**要約** 前立腺の良性過形成 (benign hyperplasia) は尿道周囲から始まり、平滑筋と結合織から成る間質と、腺上皮とその内腔から構成される。間質と腺上皮とは増殖因子を介して相互作用があり、性ホルモン、炎症、アドレナリン作動性神経の刺激で増殖が促進される。前立腺腫大に伴う尿道抵抗の増大 (下部尿路閉塞) により排尿症状が生じる。閉塞は膀胱の伸展・虚血・炎症・酸化ストレスをもたらし、膀胱支配神経や平滑筋の変化および尿路上皮由来の伝達物質の放出などを介して蓄尿症状を生じる。一方、前立腺肥大症患者でみられる下部尿路症状は、加齢などによる膀胱平滑筋の収縮障害や尿道の知覚神経の興奮で生じている可能性もある。臨床で重要な合併症としては、尿閉、肉眼的血尿、膀胱結石、尿路感染症、腎後性腎不全がある。

### 1 前立腺の発生と機能

前立腺の発生は胎生 12 週に始まり、尿生殖洞の上皮層から複数の前立腺芽が発生し、周囲を取り巻く間葉に入り込む。精巣からのテストステロンは、前立腺内で  $5\alpha$ 還元酵素によりジヒドロテストステロン (dihydrotestosterone: DHT) に変換され、これらの男性ホルモンにより前立腺は刺激され分枝を繰り返して次第に腺構造となる。間葉細胞は平滑筋細胞と線維芽細胞に分化し細胞間間質を形成する。前立腺は思春期以降に急速に増大して成人大に達する。

成人の前立腺は栗の実大の大きさで、前立腺内を約 35 度の角度で尿道が貫いている。前面、側面は前立腺筋膜に覆われ、外側では内骨盤筋膜に連続、癒合している。上方 (基部) は膀胱と接し、後方はデノビエ (Denonvilliers) 筋膜につながっている。前立腺上皮は、前立腺特異抗原 (prostate specific antigen: PSA) というセリン

ロテアーゼを産生・分泌し、前立腺液として導管から外分泌される。PSA は射精後の精液を液化して精子の遊走を助ける。PSA が基底細胞層と基底膜を通過して血中に存在する割合は 0.1% 未満といわれ、血清 PSA は低値(4 ng/mL 以下)に保たれる。前立腺癌では基底細胞層と基底膜の障害が生じて血清 PSA は高値となる。前立腺肥大症でも血清 PSA は前立腺体積と相関して上昇する。日本人は白人に比べ前立腺単位重量当たりの PSA 産生量が多いと報告されている<sup>1,2)</sup>。

## 2 前立腺の腺増生とアドレナリン受容体

前立腺は辺縁領域 (peripheral zone: PZ), 中心領域 (central zone: CZ), 移行領域 (transition zone: TZ) および前部線維筋性間質 (anterior fibromuscular stroma) から成る (図 3)<sup>3)</sup>。前立腺肥大結節(腺腫)は組織学的には細胞数の増加で、肥大 (hypertrophy) より過形成あるいは増殖 (hyperplasia) が適切な表現である。前立腺腺腫の発生部位は移行領域と尿道周囲組織であり<sup>3,4)</sup>、初期の結節成分は間質のみで構成されている<sup>4)</sup>。間質で形成された結節が腺増生を誘導し、成熟した肥大結節へと進展する。間質と腺上皮との間には各種増殖因子を介して相互作用がある。DHT は前立腺細胞内で受容体と結合して増殖因子の遺伝子の転写を促進し、アポトーシスを抑制する<sup>5)</sup>。したがって、腺増生は細胞増殖と細胞死の不均衡から生じていると考えられる。

前立腺の炎症も過形成に重要な役割を果たしている<sup>6,7)</sup>。5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬の臨床

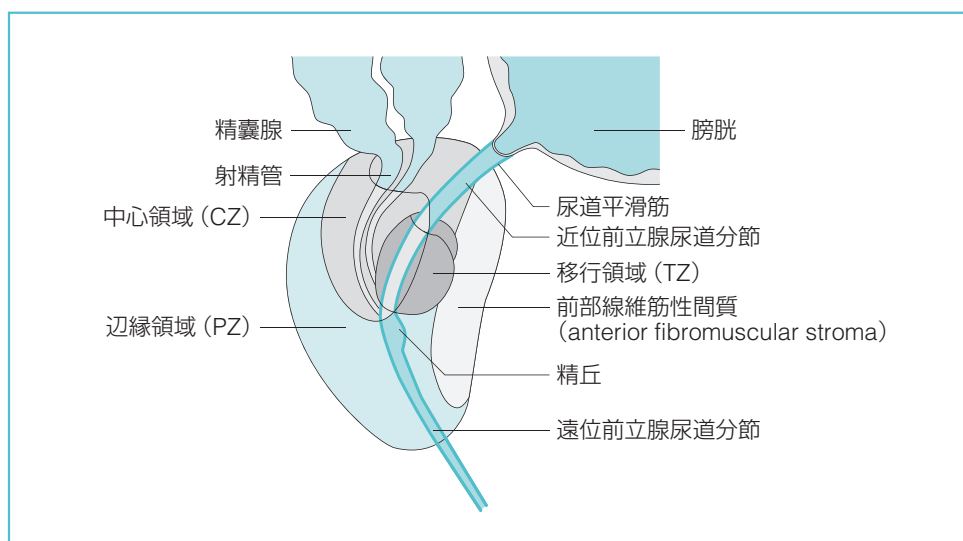


図 3 McNeal の前立腺腺葉分類(矢状面からみた前立腺領域区分の模式図)  
(文献<sup>3)</sup>より改変)



研究では、前立腺の生検標本で炎症所見のある患者は前立腺体積が大きく、症状スコアが高く<sup>7)</sup>、また前立腺切除組織による検討では炎症症例に尿閉のリスクも高かった<sup>6)</sup>。炎症細胞由来のサイトカインは増殖因子も誘導する<sup>8)</sup>。なかでも IL-1 $\alpha$  は FGF (fibroblast growth factor)-7 を誘導し増殖に関与する<sup>8)</sup>。加齢に伴うホルモン環境の変化、感染症に起因する慢性炎症、免疫応答の亢進などが前立腺構造のリモデリングを引き起こし、前立腺の増大が生じると推測されている<sup>9)</sup>。また、 $\alpha_1$  遮断薬によってアポトーシスが誘導されるという報告<sup>10)</sup>、自然発生高血圧ラットでは腺増生が亢進しているという報告<sup>11)</sup> から、アドレナリン作動性神経系も前立腺腺腫の増殖に関与していると考えられる。

アドレナリン作動性神経系は前立腺の平滑筋の緊張も調節している。その受容体は主に  $\alpha_1$  であり、遺伝子レベルでは  $\alpha_{1A}$ 、 $\alpha_{1B}$ 、 $\alpha_{1D}$  の3つのサブタイプに分類される。ヒト前立腺では mRNA の量で  $\alpha_{1a}$  63%、 $\alpha_{1d}$  31%、 $\alpha_{1b}$  6% と  $\alpha_{1a}$  が多く、肥大した前立腺では  $\alpha_{1a}$  85%、 $\alpha_{1d}$  14%、 $\alpha_{1b}$  1% とさらに  $\alpha_{1a}$  の割合が多くなる<sup>12)</sup>。しかし、肥大前立腺の移行領域における各  $\alpha_1$  受容体サブタイプの分布は  $\alpha_{1a}$  41%、 $\alpha_{1d}$  49% とほぼ同率であり、 $\alpha_{1a}$  が優位な症例と  $\alpha_{1d}$  が優位な症例がほぼ半数ずつ存在するという報告もある<sup>13)</sup>。最近の  $\alpha_{1a}$  遺伝子ノックアウトマウスを用いた研究により、 $\alpha_{1a}$  遺伝子からはプラズミンに高親和性の  $\alpha_{1A}$  と低親和性の  $\alpha_{1L}$  という異なった特性を示す2つのサブタイプが発現していること、このうち前立腺や尿道の収縮に主に関与するのは  $\alpha_{1L}$  サブタイプであることが明らかになった<sup>14)</sup>。一方、 $\alpha_{1D}$  受容体ノックアウトマウスでは排尿回数の減少と膀胱容量の増大が観察されること<sup>15)</sup> により、 $\alpha_{1D}$  は前立腺収縮ではなく膀胱機能に関与している可能性もある。前立腺肥大症症例から採取した膀胱平滑筋を  $\alpha_1$  受容体刺激薬で収縮させた後、 $\alpha_{1D}$  受容体遮断薬を負荷すると収縮が抑制される<sup>16)</sup>。しかし、ヒト膀胱平滑筋では  $\alpha_{1D}$  mRNA の発現が多いとはいえ、 $\beta_3$  受容体の発現に比べるとわずかであり、また  $\alpha_1$  受容体刺激薬を投与しても収縮反応がほとんどみられない<sup>17)</sup> ことから、 $\alpha_{1D}$  受容体の蓄尿機能との関係を膀胱以外の部位(脊髄など)と関連づける考え方もある。一方、ラット尿道の刺激で誘発される排尿筋過活動が  $\alpha_{1A}$  と  $\alpha_{1L}$  受容体に比較的選択的なタムスロシンやより特異的なシロドシンにより抑制されるという報告<sup>18,19)</sup> は、前立腺肥大症の蓄尿症状が  $\alpha_{1a}$  遺伝子由来の  $\alpha_{1L}$  サブタイプに主に起因している可能性を示唆する。

腺上皮細胞は男性ホルモン支配を受けており、また女性ホルモンの協調作用も肥大結節の発生に重要な役割を果たしている。男性ホルモンを低下させると上皮細胞数は減少するが、 $\alpha_1$  受容体を介する前立腺収縮力も低下する可能性が示唆されている<sup>20)</sup>。

### 3 前立腺腫大と下部尿路症状と下部尿路閉塞

前立腺の間質は平滑筋と結合織から構成され（各 22%, 53%）、腺上皮細胞やその内腔から成る腺組織（各 16%, 9%）よりも多くの体積を占める。間質と上皮との比は、無症状に比べ有症状の症例のほうが有意に大きいとされる<sup>21)</sup>。前立腺による尿道抵抗（閉塞）には 2 種類の機序が想定されている。一つは前立腺腫大による機械的閉塞であり、もう一つは平滑筋の収縮による機能的閉塞である。 $\alpha_1$  遮断薬は平滑筋の弛緩により尿道抵抗を減少させるが、機械的閉塞には無効である。

下部尿路症状をきたす疾患は多彩であり、必ずしも前立腺に起因しないことも多い（表 2）。各疾患・病態の詳細については男性下部尿路症状診療ガイドライン<sup>22)</sup>を参照されたい。

臨床的な前立腺肥大症は、前立腺腫大（benign prostatic enlargement: BPE）、下部尿路症状、前立腺性下部尿路閉塞の 3 つの要素により構成されている（図 1, p.5 参

表 2 男性下部尿路症状の原因となる疾患・病態<sup>22)</sup>

|   |
|---|
| <b>I. 前立腺・下部尿路の疾患・病態</b>                            |
| 前立腺肥大症  |
| 下部尿路閉塞を伴うもの、伴わないもの                                  |
| 他の前立腺の疾患  |
| 前立腺炎、前立腺癌   |
| 膀胱の疾患・病態  |
| 膀胱炎、間質性膀胱炎、膀胱癌、膀胱結石、膀胱憩室、過活動膀胱、その他                  |
| 尿道の疾患   |
| 尿道炎、尿道狭窄、尿道憩室                                       |
| <b>II. 神経系の疾患・病態</b>                                |
| 脳の疾患  |
| 脳血管障害、認知症、パーキンソン病、多系統萎縮症、脳腫瘍                        |
| 脊髄の疾患   |
| 脊髄損傷、多発性硬化症、脊髄腫瘍、脊椎変性疾患（脊柱管狭窄症、椎間板ヘルニア）、脊髄血管障害、二分脊椎 |
| 末梢神経の疾患・病態  |
| 糖尿病、骨盤内手術後  |
| その他   |
| 加齢、自律神経系の活動亢進                                       |
| <b>III. その他の疾患・病態</b>                               |
| 薬剤性   |
| 多尿  |
| 睡眠障害  |
| 心因性   |

照)<sup>23)</sup>。古典的な前立腺肥大症の概念は、この3つの輪の重なる部分であった。これら3つの要因については、前立腺腫大と下部尿路閉塞の間に相関があるとする報告がある一方で、下部尿路症状と前立腺腫大の間、下部尿路症状と下部尿路閉塞との間には明らかな相関はないとする報告もある<sup>24-26)</sup>。前立腺の腫大が必ずしも下部尿路閉塞や下部尿路症状と関連しない理由として、肥大結節の発生部位の問題もある。膀胱頸部に発生した肥大結節、いわゆる「中葉肥大」は尿道周囲組織由来であり、前立腺体積より膀胱への突出が閉塞度と相関する<sup>27)</sup>。尿流動態検査と症状の関係では、下部尿路症状があっても下部尿路閉塞がないこともまれではない。これに対して、排尿筋過活動の頻度と下部尿路閉塞の程度とは相関があるとされている<sup>28)</sup>。また、蓄尿症状は排尿筋過活動の存在を示唆し<sup>29)</sup>、特に切迫性尿失禁と排尿筋過活動とは強く相関する<sup>30)</sup>。

## 1) 下部尿路閉塞による排尿(排出)障害

下部尿路閉塞を伴う前立腺肥大症において、排尿症状は尿流が抵抗を受けた結果で生じるとして理解しやすい。しかし、手術などにより閉塞を解除しても3分の1では排尿症状が持続する<sup>31)</sup>。特に70歳以上の排尿症状は膀胱収縮障害に起因することが多く(48%)、尿閉の既往を有する症例ではさらに多いとされている<sup>32)</sup>。80歳以上では排尿障害があっても60%は下部尿路閉塞を証明できない<sup>33)</sup>。

下部尿路閉塞に対して膀胱平滑筋は肥大し内圧を高めて尿流を維持するようになる<sup>34)</sup>。正常に比べ肥大した平滑筋は虚血に対し抵抗性を獲得し、ミオシンのような収縮蛋白の発現に変化が生じて収縮能を維持する<sup>35)</sup>。一方で、刺激に対し過敏となる。閉塞に対し代償しきれなくなると、平滑筋細胞間 gap junction の構成蛋白である connexin 43 の発現低下などにより収縮の同期ができなくなり、収縮障害が生じる<sup>36)</sup>。また、膀胱壁のコラーゲンも増加し、それとともに下部尿路症状が悪化する<sup>37)</sup>。コラーゲンの増加は内視鏡上では肉柱形成として観察される。膀胱収縮力の低下やコラーゲンの増加は加齢によっても生じる<sup>38)</sup>。閉塞が長期間継続した場合は、膀胱平滑筋の収縮障害と加齢変化が重なり、尿道閉塞の解除だけでは症状が改善しないことになる。

## 2) 下部尿路閉塞による蓄尿障害

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と想定されている。

前立腺肥大症では蓄尿・排尿のサイクルごとに膀胱伸展・高圧・虚血・再灌流が繰り返され、徐々に上皮・神経・平滑筋にさまざまな変化がもたらされる。前立腺肥大症でTURPを施行した後も排尿筋過活動が持続する症例では、下部尿路の血流障害が継続しており<sup>39)</sup>、血流障害と蓄尿障害との関連が示唆されている。腸骨動

脈に内皮障害を起こし高コレステロール食で飼育したウサギでは、膀胱壁の血流障害とともに排尿筋過活動や平滑筋切片の収縮反応性の亢進がみられ、血流障害がさらに高度になると膀胱壁の線維化が生じる<sup>40)</sup>。膀胱血流障害は酸化ストレスを引き起こし、ラジカルが上皮・神経・平滑筋の障害をもたらす<sup>41)</sup>。

### a. 神経の変化

膀胱壁内神経（骨盤神経節後線維）は虚血に対し特に脆弱で、部分除神経（partial denervation）の状態となる。除神経に伴って膀胱平滑筋はアセチルコリンに対し過大な反応を起こすようになる<sup>42)</sup>。除神経後には平滑筋細胞は電気生理学的に同期しやすくなり、排尿筋過活動が生じると考えられる。また、虚血に伴い知覚神経にはニューロキニン受容体の増加などが生じ<sup>43)</sup>、知覚の亢進を引き起こすと考えられる。

### b. 膀胱平滑筋の変化

膀胱は自律収縮能を有し、蓄尿期での自律収縮には求心性神経伝達が関与していることは古くから知られている<sup>44)</sup>。自律収縮の本体は平滑筋細胞が有する自動能であるが、正常では隣接する平滑筋細胞が電氣的にカップリングしているのみである。しかし、下部尿路閉塞では平滑筋細胞間 gap junction の構成蛋白である connexin 43 の発現亢進が認められ、多くの平滑筋細胞が同期して収縮するようになる<sup>45)</sup>。また、上皮下ならびに筋層内の間質細胞ネットワークの変化<sup>46)</sup>による自律収縮の増強や、筋層内の神経などから放出される各種メディエーターが、アセチルコリンへの supersensitivity<sup>47)</sup> や RhoA/Rho-kinase pathway の亢進<sup>48)</sup> を介して自律収縮を増強することも想定されている。さらに、膀胱平滑筋からの神経成長因子（NGF）の分泌が亢進し<sup>49)</sup>、排尿反射の亢進や排尿筋過活動をもたらす可能性もある。

### c. 尿路上皮由来のメディエーター

尿路上皮細胞は、その表面に各種の受容体やイオンチャンネルがあり、神経伝達物質を放出して膀胱機能に影響を及ぼしている<sup>50)</sup>。ATP、一酸化窒素（NO）、プロスタグランジン、さらにはアセチルコリンも尿路上皮より放出される重要なメディエーターと考えられている。これらの物質は、膀胱上皮に存在する transient receptor potential vanilloid 1（TRPV1）<sup>51)</sup>、epithelial sodium channel（ENaC）<sup>52)</sup>、acid-sensing ion channels（ASIC）<sup>53)</sup> や、他のプリン受容体、ムスカリン受容体<sup>54)</sup>、アドレナリン受容体などを介して、伸展・虚血・炎症・酸化ストレスなどに反応して放出される。膀胱上皮細胞あるいは上皮下に分布しているC線維も、これらの刺激に反応して求心性入力を増加させ蓄尿機能に影響を及ぼしている<sup>55)</sup>。

#### d. 尿道からの求心性刺激

前立腺の腫大に伴い尿道は伸展され易刺激性が亢進し、その刺激が求心性神経を介して蓄尿症状の発生に関与するとの報告もある<sup>56)</sup>。尿道をプロスタグランジンで刺激すると排尿反射が亢進し、それが $\alpha_1$ 遮断薬で低下する<sup>18)</sup>のは、尿道の知覚神経が蓄尿症状発生に重要な役割を果たしていることを示唆する。

### 3) 下部尿路閉塞を伴わないもの

下部尿路症状を有する中高齢患者でも、前立腺腫大は認めるが下部尿路閉塞が証明されないこともまれではなく、両者(腫大と閉塞)の間には明らかな相関関係はないとの報告もある<sup>24,25)</sup>。特に、高齢者の排尿症状は閉塞ではなく膀胱収縮障害に起因するとされている<sup>32,33)</sup>。前立腺部の尿道粘膜麻酔が膀胱容量を増大させるという報告<sup>56)</sup>は、尿道由来の知覚神経が蓄尿症状の原因になっている可能性を示唆する。前立腺腫大も閉塞もない症例でも botulinum toxin type A を前立腺内に投与すると下部尿路症状の改善が得られるという報告<sup>57)</sup>や、botulinum toxin type A では前立腺体積の減少がわずかであるのに症状が改善するという報告<sup>58)</sup>は、この考え方を支持するものと思われる。

### 4) その他の病態

自律神経系、特にアドレナリン作動性神経系の活動亢進は、前立腺腺腫の増殖<sup>11)</sup>や下部尿路症状を引き起こす可能性が報告されている<sup>59)</sup>が、一方で勃起機能にも関連している。ノルアドレナリンは陰茎海綿体平滑筋の $\alpha$ 受容体に結合して陰茎を弛緩させるが、勃起時にはその濃度は低下する。自律神経系の亢進した勃起障害(ED)患者では性的刺激時のノルアドレナリン濃度の低下がみられない<sup>60)</sup>ためEDが生じる。したがって、前立腺肥大症にEDが併存することはよく経験される。その他、NO合成酵素の活性低下、RhoA/Rho-kinaseの抑制、骨盤内の虚血などが下部尿路症状とEDの共通する発生メカニズムとされている<sup>22)</sup>。

## 4 前立腺肥大症に伴う病態(合併症)

### 1) 尿閉

前立腺体積31 mL以上、PSA 1.6 ng/mL以上の前立腺肥大症では、それ未満に比べ急性尿閉の発生率が有意に高く、また侵襲的治療への移行率も高かったとされている<sup>61)</sup>。急性尿閉のリスクは加齢とともに増加し、排尿筋収縮不全(低活動膀胱)が合併することも多い<sup>32)</sup>。急性尿閉で前立腺摘除術を受けた患者の85%に前立腺梗塞がみられ、尿閉の既往がなく手術を受けた患者ではわずか3%であったことか

ら、前立腺梗塞が尿閉の原因である可能性が示唆される<sup>62)</sup>。しかし、その率に差がないという報告もある<sup>63)</sup>。前立腺の感染や膀胱の過伸展もその原因とされているが、否定的な報告もある<sup>63)</sup>。また、感冒薬、抗不安薬、抗不整脈薬などが契機となることもある<sup>22)</sup>。アルコールは排尿筋収縮力を直接低下させ前立腺部尿道の弛緩不全をもたらすことで尿閉を生じると報告されている<sup>64)</sup>。

## 2) 肉眼的血尿

手術適応となる患者の12%に肉眼的血尿が認められる<sup>65)</sup>。これは、前立腺の腫大に伴い、VEGF (vascular endothelial growth factor) の発現が亢進し微細血管密度が増加するためと説明されている<sup>66,67)</sup>。

## 3) 膀胱結石

膀胱結石を合併した前立腺肥大症に対しては、通常は結石摘出とともに前立腺切除を行う<sup>65)</sup>。しかし、結石摘出のみを行っても必ず再発するわけではなく、再発率は17.4%であったと報告されている<sup>68)</sup>。前立腺肥大症に伴う膀胱結石は尿の停滞(残尿)が原因とされているが<sup>68)</sup>、その機序は明確ではない。

## 4) 反復性尿路感染症

前立腺肥大症1,542例中、63例(4.1%)は尿路感染症が自然発生して受診し、初診時に尿路感染症がなく経過中に細菌尿が自然発症した症例は28例(約2%)で、高齢者ほど高いと報告されている<sup>69)</sup>。尿路感染症が合併する理由は、増大した残尿が侵入細菌の増殖を助長するためと考えられているが、尿閉に対する処置(導尿や尿道留置カテーテル)、診断・治療に伴う尿道操作も重要であると推測される。逆行性尿道造影では抗菌薬を使用しないと7.7%、抗菌薬を予防投与しても6.5%に細菌尿が発生したと報告されている<sup>69)</sup>。

## 5) 腎後性腎不全

前立腺肥大症による腎不全の発生はまれであるが(1%以下)、わが国の男性下部尿路症状診療ガイドラインやEAUガイドラインでも初期評価として血清クレアチニン測定は推奨されている<sup>22,70)</sup>。前立腺肥大症に腎不全が合併する症例では、糖尿病や高血圧がその原因になっていることが多い<sup>71)</sup>。肥大前立腺による膀胱三角部の圧排や高圧排尿による膀胱壁の線維化が、下部尿管の閉塞を引き起こすと考えられている。

## 参考文献

- 1) Mochtar CA, Kiemeny LALM, van Riemsdijk MM, Barnett GS, Laguna MP, Debruyne FMJ, de la Rosette JJMCH. Prostate-specific antigen as an estimator of prostate volume in the management of patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2003; 44: 695–700
- 2) Gupta A, Aragaki C, Gotoh M, Masumori N, Ohshima S, Tsukamoto T, Roehrborn CG. Relationship between prostate specific antigen and indexes of prostate volume in Japanese men. *J Urol* 2005; 173: 503–506
- 3) McNeal JE. Origin and evolution of benign prostatic enlargement. *Invest Urol* 1978; 15: 340–345
- 4) McNeal J. Pathology of benign prostatic hyperplasia. Insight into etiology. *Urol Clin North Am* 1990; 17: 477–486
- 5) Marker PC, Donjacour AA, Dahiya R, Cunha GR. Hormonal, cellular, and molecular control of prostatic development. *Dev Biol* 2003; 253: 165–174
- 6) Mishra VC, Allen DJ, Nicolaou C, Sharif H, Hudd C, Karim OMA, Motiwala HG, Laniado MF. Does intraprostatic inflammation have a role in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia? *BJU Int* 2007; 100: 327–331
- 7) Nickel JC, Roehrborn CG, O’Leary MP, Bostwick DG, Somerville MC, Rittmaster RS. The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the REDUCE trial. *Eur Urol* 2008; 54: 1379–1384
- 8) Giri D, Ittmann M. Interleukin-1 $\alpha$  is a paracrine inducer of FGF7, a key epithelial growth factor in benign prostatic hyperplasia. *Am J Pathol* 2000; 157: 249–255
- 9) Kramer G, Mitteregger D, Marberger M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? *Eur Urol* 2007; 51: 1202–1216
- 10) Anglin IE, Glassman DT, Kyprianou N. Induction of prostate apoptosis by  $\alpha_1$ -adrenoceptor antagonists: mechanistic significance of the quinazoline component. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002; 5: 88–95
- 11) Matityahou A, Rosenzweig N, Golomb E. Rapid proliferation of prostatic epithelial cells in spontaneously hypertensive rats: a model of spontaneous hypertension and prostate hyperplasia. *J Androl* 2003; 24: 263–269
- 12) Nasu K, Moriyama N, Kawabe K, Tsujimoto G, Murai M, Tanaka T, Yano J. 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) Kojima Y, Sasaki S, Shinoura H, Hayashi Y, Tsujimoto G, Kohri K. Quantification of  $\alpha_1$ -adrenoceptor subtypes by real-time RT-PCR and correlation with age and prostate volume in benign prostatic hyperplasia patients. *Prostate* 2006; 66: 761–767
- 14) Muramatsu I, Morishima S, Suzuki F, Yoshiki H, Anisuzzaman ASM, Tanaka T, Rodrigo MC, Myagmar BE, Simpson PC. Identification of  $\alpha_{1L}$ -adrenoceptor in mice and its abolition by  $\alpha_{1A}$ -adrenoceptor gene knockout. *Br J Pharmacol* 2008; 155: 1224–1234
- 15) Chen Q, Takahashi S, Zhong S, Hosoda C, Zheng HY, Ogushi T, Fujimura T, Ohta N, Tanoue A, Tsujimoto G, Kitamura T. Function of the lower urinary tract in mice lacking  $\alpha_{1d}$ -adrenoceptor. *J Urol* 2005; 174: 370–374
- 16) Bouchelouche K, Andersen L, Alvarez S, Nordling J, Bouchelouche P. Increased contractile response to phenylephrine in detrusor of patients with bladder outlet obstruction: effect of the  $\alpha_{1A}$  and  $\alpha_{1D}$ -adrenergic receptor antagonist tamsulosin. *J Urol* 2005; 173: 657–661
- 17) Nomiya M, Yamaguchi O. A quantitative analysis of mRNA expression of  $\alpha_1$  and  $\beta$ -adrenoceptor subtypes and their functional roles in human normal and obstructed bladders. *J Urol* 2003; 170: 649–653
- 18) Yokoyama O, Yusup A, Oyama N, Aoki Y, Miwa Y, Akino H. Improvement in bladder storage function by tamsulosin depends on suppression of C-fiber urethral afferent activity in rats. *J Urol* 2007; 177: 771–775
- 19) Yokoyama O, Ito H, Aoki Y, Oyama N, Miwa Y, Akino H. Selective  $\alpha_{1A}$ -blocker improves bladder storage function in rats via suppression of C-fiber afferent activity. *World J Urol* 2010; 28: 609–614.

- Epub 2009 Oct 16
- 20) Homma Y, Hamada K, Nakayama Y, Tsujimoto G, Kawabe K. Effects of castration on contraction and  $\alpha_1$ -adrenoceptor expression in rat prostate. *Br J Pharmacol* 2000; 131: 1454–1460
  - 21) Shapiro E, Hartanto V, Lepor H. Quantifying the smooth muscle content of the prostate using double-immunoenzymatic staining and color assisted image analysis. *J Urol* 1992; 147: 1167–1170
  - 22) 日本排尿機能学会 男性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会編. 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
  - 23) Hald T. Urodynamics in benign prostatic hyperplasia: a survey. *Prostate* 1989; 15 (Suppl 2): 69–77
  - 24) Rosier PFWM, de la Rosette JJMCH. Is there a correlation between prostate size and bladder-outlet obstruction? *World J Urol* 1995; 13: 9–13
  - 25) el Din KE, Kiemeny LALM, de Wildt MJAM, Rosier PFWH, Debruyne FMJ, de la Rosette JJMCH. The correlation between bladder outlet obstruction and lower urinary tract symptoms as measured by the International Prostate Symptom Score. *J Urol* 1996; 156: 1020–1025
  - 26) van Venrooij GEPM, Boon TA. The value of symptom score, quality of life score, maximal urinary flow rate, residual volume and prostate size for the diagnosis of obstructive benign prostatic hyperplasia: a urodynamic analysis. *J Urol* 1996; 155: 2014–2018
  - 27) Chia SJ, Heng CT, Chan SP, Foo KT. Correlation of intravesical prostatic protrusion with bladder outlet obstruction. *BJU Int* 2003; 91: 371–374
  - 28) Oelke M, Baard J, Wijkstra H, de la Rosette JJ, Jonas U, Höfner K. Age and bladder outlet obstruction are independently associated with detrusor overactivity in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2008; 54: 419–426
  - 29) Romanzi LJ, Groutz A, Heritz DM, Blaivas JG. Involuntary detrusor contractions: correlation of urodynamic data to clinical categories. *Neurourol Urodyn* 2001; 20: 249–257
  - 30) Hyman MJ, Groutz A, Blaivas JG. Detrusor instability in men: correlation of lower urinary tract symptoms with urodynamic findings. *J Urol* 2001; 166: 550–553
  - 31) Abrams PH, Farrar DJ, Turner-Warwick RT, Whiteside CG, Feneley RCL. The results of prostatectomy: a symptomatic and urodynamic analysis of 152 patients. *J Urol* 1979; 121: 640–642
  - 32) Abarbanel J, Marcus E-L. Impaired detrusor contractility in community-dwelling elderly presenting with lower urinary tract symptoms. *Urology* 2007; 69: 436–440
  - 33) Madersbacher S, Klingler HC, Schatzl G, Stulnig T, Schmidbauer CP, Marberger M. Age related urodynamic changes in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1996; 156: 1662–1667
  - 34) Levin RM, English M, Barretto M, Dubuc M, O'Connor L, Leggett R, Whitbeck C. Normal detrusor is more sensitive than hypertrophied detrusor to in vitro ischemia followed by re-oxygenation. *Neurourol Urodyn* 2000; 19: 701–712
  - 35) Mannikarottu AS, Hypolite JA, Zderic SA, Wein AJ, Chacko S, Disanto ME. Regional alterations in the expression of smooth muscle myosin isoforms in response to partial bladder outlet obstruction. *J Urol* 2005; 173: 302–308
  - 36) Mori K, Noguchi M, Matsuo M, Nomata K, Suematsu T, Kanetake H. Decreased cellular membrane expression of gap junctional protein, connexin 43, in rat detrusor muscle with chronic partial bladder outlet obstruction. *Urology* 2005; 65: 1254–1258
  - 37) Mirone V, Imbimbo C, Sessa G, Palmieri A, Longo N, Granata AM, Fusco F. Correlation between detrusor collagen content and urinary symptoms in patients with prostatic obstruction. *J Urol* 2004; 172: 1386–1389
  - 38) Elbadawi A, Diokno AC, Millard RJ. The aging bladder: morphology and urodynamics. *World J Urol* 1998; 16 (Suppl 1): S10–S34
  - 39) Mitterberger M, Pallwein L, Gradl J, Frauscher F, Neuwirt H, Leunhartsberger N, Strasser H, Bartsch G, Pinggera G-M. Persistent detrusor overactivity after transurethral resection of the prostate is associated with reduced perfusion of the urinary bladder. *BJU Int* 2007; 99: 831–835
  - 40) Azadzoï KM, Tarcan T, Kozłowski R, Krane RJ, Siroky MB. Overactivity and structural changes in the chronically ischemic bladder. *J Urol* 1999; 162: 1768–1778
  - 41) Azadzoï KM, Radisavljević ZM, Golabek T, Yalla SV, Siroky MB. Oxidative modification of



- mitochondrial integrity and nerve fiber density in the ischemic overactive bladder. *J Urol* 2010; 183: 362–369. Epub 2009 Nov 16
- 42) Speakman MJ, Brading AF, Gilpin CJ, Dixon JS, Gilpin SA, Gosling JA. Bladder outflow obstruction – a cause of denervation supersensitivity. *J Urol* 1987; 138: 1461–1466
  - 43) Azadzi KM, Radisavljevic ZM, Siroky MB. Effects of ischemia on tachykinin-containing nerves and neurokinin receptors in the rabbit bladder. *Urology* 2008; 71: 979–983
  - 44) Coolsaet BLRA, Van Duyl WA, Van Os-Bossagh P, De Bakker HV. New concepts in relation to urge and detrusor activity. *Neurourol Urodyn* 1993; 12: 463–471
  - 45) Christ GJ, Day NS, Day M, Zhao W, Persson K, Pandita RK, Andersson KE. Increased connexin43-mediated intercellular communication in a rat model of bladder overactivity in vivo. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284: R1241–R1248
  - 46) de Jongh R, van Koeveeringe GA, van Kerrebroeck PEV, Markerink-van Ittersum M, de Vente J, Gillespie JI. Alterations to network of NO/cGMP-responsive interstitial cells induced by outlet obstruction in guinea-pig bladder. *Cell Tissue Res* 2007; 330: 147–160
  - 47) Sibley GNA. The physiological response of the detrusor muscle to experimental bladder outflow obstruction in the pig. *Br J Urol* 1987; 60: 332–336
  - 48) Takahashi N, Shiomi H, Kushida N, Liu F, Ishibashi K, Yanagida T, Shishido K, Aikawa K, Yamaguchi O. Obstruction alters muscarinic receptor-coupled RhoA/Rho-kinase pathway in the urinary bladder of the rat. *Neurourol Urodyn* 2009; 28: 257–262
  - 49) Steers WD, Ciambotti J, Etzel B, Erdman S, de Groat WC. Alterations in afferent pathways from the urinary bladder of the rat in response to partial urethral obstruction. *J Comp Neurol* 1991; 310: 401–410
  - 50) Birder LA, de Groat WC. Mechanisms of disease: involvement of the urothelium in bladder dysfunction. *Nat Clin Prac Urol* 2007; 4: 46–54
  - 51) Birder LA, Nakamura Y, Kiss S, Nealen ML, Barrick S, Kanai AJ, Wang E, Ruiz G, de Groat WC, Apodaca G, Watkins S, Caterina MJ. Altered urinary bladder function in mice lacking the vanilloid receptor TRPV<sub>1</sub>. *Nat Neurosci* 2002; 5: 856–860
  - 52) Araki I, Du S, Kamiyama M, Mikami Y, Matsushita K, Komuro M, Furuya Y, Takeda M. Overexpression of epithelial sodium channels in epithelium of human urinary bladder with outlet obstruction. *Urology* 2004; 64: 1255–1260
  - 53) Sadananda P, Shang F, Liu L, Mansfield KJ, Burcher E. Release of ATP from rat urinary bladder mucosa: role of acid, vanilloids and stretch. *Br J Pharmacol* 2009; 158: 1655–1662
  - 54) Kim JC, Yoo JS, Park EY, Hong SH, Seo SI, Hwang T-K. Muscarinic and purinergic receptor expression in the urothelium of rats with detrusor overactivity induced by bladder outlet obstruction. *BJU Int* 2008; 101: 371–375
  - 55) Masuda H, Kihara K, Saito K, Matsuoka Y, Yoshida S, Chancellor MB, de Groat WC, Yoshimura N. Reactive oxygen species mediate detrusor overactivity via sensitization of afferent pathway in the bladder of anaesthetized rats. *BJU Int* 2008; 101: 775–780
  - 56) Yokoyama O, Nagano K, Kawaguchi K, Ueki O, Ohkawa M. The influence of prostatic urethral anesthesia in overactive detrusor in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1994; 151: 1554–1556
  - 57) Chen J-L, Chen C-Y, Kuo H-C. Botulinum toxin A injection to the bladder neck and urethra for medically refractory lower urinary tract symptoms in men without prostatic obstruction. *J Formos Med Assoc* 2009; 108: 950–956
  - 58) Chuang Y-C, Chiang P-H, Yoshimura N, De Miguel F, Chancellor MB. Sustained beneficial effects of intraprostatic botulinum toxin type A on lower urinary tract symptoms and quality of life in men with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2006; 98: 1033–1037
  - 59) McVary KT, Rademaker A, Lloyd GL, Gann P. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005; 174: 1327–1333
  - 60) Becker AJ, Ückert S, Stief CG, Scheller F, Knapp WH, Hartmann U, Jonas U. Cavertous and

- systemic plasma levels of norepinephrine and epinephrine during different penile conditions in healthy men and patients with erectile dysfunction. *Urology* 2002; 59: 281–286
- 61) Crawford ED, Wilson SS, McConnell JD, Slawin KM, Lieber MC, Smith JA, Meehan AG, Bautista OM, Noble WR, Kusek JW, Nyberg LM, Roehrborn CG for the MTOPS RESEARCH Group. Baseline factors as predictors of clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men treated with placebo. *J Urol* 2006; 175: 1422–1427
  - 62) Spiro LH, Labay G, Orkin LA. Prostatic infarction. Role in acute urinary retention. *Urology* 1974; 3: 345–347
  - 63) Anjum I, Ahmed M, Azzopardi A, Mufti GR. Prostatic infarction/infection in acute urinary retention secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1998; 160: 792–793
  - 64) Ohmura M, Kondo A, Saito M. Effects of ethanol on responses of isolated rabbit urinary bladder and urethra. *Int J Urol* 1997; 4: 295–299
  - 65) Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett ATK, Peters PC, Writing Committee. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. *J Urol* 1989; 141: 243–247
  - 66) Foley SJ, Bailey DM. Microvessel density in prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2000; 85: 70–73
  - 67) Pareek G, Shevchuk M, Armenakas NA, Vasjovic L, Hochberg DA, Basillote JB, Fracchia JA. The effect of finasteride on the expression of vascular endothelial growth factor and microvessel density: a possible mechanism for decreased prostatic bleeding in treated patients. *J Urol* 2003; 169: 20–23
  - 68) O'Connor RC, Laven BA, Bales GT, Gerber GS. Nonsurgical management of benign prostatic hyperplasia in men with bladder calculi. *Urology* 2002; 60: 288–291
  - 69) 藤田公生, 村山和夫, 井田時雄, 住吉義光, 吉田和彦, 高羽津, 加治慎一, 北川道夫. 前立腺肥大症患者における尿路感染に関する共同実態調査. *日泌尿会誌* 1994; 85: 1348–1352
  - 70) EAU Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia.  
[http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2004/Full/BPH\\_2004.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2004/Full/BPH_2004.pdf)
  - 71) Gerber GS, Goldfischer ER, Karrison TG, Bales GT. Serum creatinine measurements in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1997; 49: 697–702

# 5

## 診断

benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症) と diagnosis, initial evaluation, symptom score, questionnaire, frequency volume chart, physical examination, ultrasound, prostate specific antigen, urinalysis, urodynamic study, postvoid residual urine, cystoscopy, retrograde urethrography, renal function をそれぞれキーワードとして組み合わせて検索し、他の参考論文とあわせて 6,828 論文を得た。うち 60 論文を引用した。

**要約** 前立腺肥大症を想定した場合に必ず行うべき評価(基本評価)としては、病歴聴取、症状・QOL 評価(CLSS, IPSS, OABSS)、身体所見、尿検査、尿流測定、残尿測定、血清 PSA 測定、前立腺超音波検査がある。症例を選択して行う評価(選択評価)としては、排尿記録、尿流動態検査、血清クレアチニン測定、上部尿路超音波検査などがある。

### 1 基本評価

#### 1) 病歴の聴取

##### a. 現病歴

どのような症状がいつから始まり、どのように経過してきたかを聞く。複数の症状がある際にはどの症状に対し最も困っているかを聞く。主要下部尿路症状スコア(CLSS)にQOL評価などを加えた男性下部尿路症状診療ガイドラインで推奨する質問票(表3)は、症状をもれなく把握しQOLを評価するのに有用である<sup>1)</sup>。

##### b. 既往歴・家族歴

脳血管障害、神経疾患、糖尿病、前立腺・骨盤内手術の既往、脊椎外傷などは神経因性膀胱、過活動膀胱の原因となる可能性がある。尿道炎、経尿道的手術、導尿の既往がある場合は尿道狭窄がみられることがある。下部尿路症状を起こす可能性のある薬剤を確認することも必要である(表4)。これらの疾患や薬剤は前立腺肥大症と同様の症状を生じ、また前立腺肥大症と合併すると症状を増強するため、前立腺肥大症の治療の際には、その関与を考慮する必要がある。

表 3 主要症状質問票<sup>1)</sup>

### 主要症状質問票

- この1週間の状態にあてはまる回答を**1つだけ**選んで、数字に○をつけて下さい。

| 何回くらい、尿をしましたか          |                     |      |      |        |       |
|------------------------|---------------------|------|------|--------|-------|
| 1                      | 朝起きてから寝るまで          | 0    | 1    | 2      | 3     |
|                        |                     | 7回以下 | 8～9回 | 10～14回 | 15回以上 |
| 2                      | 夜寝ている間              | 0    | 1    | 2      | 3     |
|                        |                     | 0回   | 1回   | 2～3回   | 4回以上  |
| 以下の症状が、どれくらいの頻度でありましたか |                     |      |      |        |       |
|                        |                     | なし   | たまに  | 時々     | いつも   |
| 3                      | 我慢できないくらい、尿がしたくなる   | 0    | 1    | 2      | 3     |
| 4                      | 我慢できずに、尿がもれる        | 0    | 1    | 2      | 3     |
| 5                      | セキ・クシャミ・運動の時に、尿がもれる | 0    | 1    | 2      | 3     |
| 6                      | 尿の勢いが弱い             | 0    | 1    | 2      | 3     |
| 7                      | 尿をするときに、お腹に力を入れる    | 0    | 1    | 2      | 3     |
| 8                      | 尿をした後に、まだ残っている感じがする | 0    | 1    | 2      | 3     |
| 9                      | 膀胱(下腹部)に痛みがある       | 0    | 1    | 2      | 3     |
| 10                     | 尿道に痛みがある            | 0    | 1    | 2      | 3     |

- 1から10の症状のうち、困る症状を**3つ以内**で選んで番号に○をつけてください。

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |        |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|--------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 0 該当なし |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|--------|

- 上で選んだ症状のうち、**もっとも困る**症状の番号に○をつけてください(1つだけ)。

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |        |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|--------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 0 該当なし |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|--------|

- 現在の排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      |
|-------|----|------|---------|------|-----|--------|
| とても満足 | 満足 | やや満足 | どちらでもない | 気が重い | いやだ | とてもいやだ |

注：この主要症状質問票は、主要下部尿路症状スコア(CLSS)質問票(10症状に関する質問)に、困る症状と全般的な満足度の質問を加えたものである。

表4 下部尿路症状を起こす可能性のある薬剤<sup>1)</sup>

| 排尿症状を起こす可能性のある薬剤  | 蓄尿症状を起こす可能性のある薬剤  |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● オピオイド</li> <li>● 筋弛緩薬</li> <li>● ビンカルカロイド系薬剤</li> <li>● 頻尿・尿失禁、過活動膀胱治療薬</li> <li>● 鎮痙薬</li> <li>● 消化性潰瘍薬</li> <li>● 抗不整脈薬</li> <li>● 抗アレルギー薬</li> <li>● 抗精神病薬</li> <li>● 抗不安薬</li> <li>● 三環系抗うつ薬</li> <li>● 抗パーキンソン病薬</li> <li>● 抗めまい・メニエール病薬</li> <li>● 中枢性筋弛緩薬</li> <li>● 気管支拡張薬</li> <li>● 総合感冒薬</li> <li>● 低血圧治療薬</li> <li>● 抗肥満薬</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 抗不安薬</li> <li>● 中枢性筋弛緩薬</li> <li>● 抗癌剤</li> <li>● アルツハイマー型認知症治療薬</li> <li>● 抗アレルギー薬</li> <li>● 交感神経<math>\alpha</math>受容体遮断薬</li> <li>● 勃起障害治療薬</li> <li>● 狭心症治療薬</li> <li>● コリン作動薬</li> </ul> |

## 2) 症状・QOL 評価

### a. 国際前立腺症状スコア (IPSS) と QOL スコア<sup>2,3)</sup>(表5)

前立腺肥大症に対する症状質問票としては、国際前立腺症状スコア (IPSS) と QOL スコアが一般的に使用されている<sup>4-7)</sup>。重症度判定、治療方針の決定、治療効果の評価に有用である。IPSS 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項目から成り、それぞれ0~5点の点数をつける。合計点数が0~7点、8~19点、20~35点をそれぞれ軽症、中等症、重症と評価する。また、QOL スコアは現在の排尿状態に対する患者自身の満足度を示す指標で、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)に分類する。

ただし、IPSS は前立腺肥大症以外の疾患でも高値となることがあり、前立腺肥大症に特異的な診断指標ではないことに留意すべきである。また、質問の内容が勘違いされることもある<sup>8)</sup>。さらに、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<sup>9)</sup>、QOL スコアを同時に評価する必要がある。どの症状がもっとも困るかも重要な点である。

表 5 国際前立腺症状スコア (IPSS) と QOL スコア<sup>2,3)</sup>

| どれくらいの割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回の割合くらい | 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、尿をしたあと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、尿をしてから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とぎ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、尿をし始めるためにお腹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回以上    |
| この1か月の間に、夜寝てから朝起きるまでに、ふつう何回尿をするために起きましたか    | 0    | 1             | 2             | 3           | 4            | 5       |

IPSS \_\_\_\_\_点

|                                 | 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      |

QOL スコア \_\_\_\_\_点

IPSS 重症度：軽症 (0~7 点), 中等症 (8~19 点), 重症 (20~35 点)

QOL 重症度：軽症 (0, 1 点), 中等症 (2, 3, 4 点), 重症 (5, 6 点)

表 6 前立腺肥大症影響スコア (BPH Impact Index: BII)<sup>2,3)</sup>

|                                      | ない | 少し | 多少 | とても |
|--------------------------------------|----|----|----|-----|
| この1か月の間に、尿の問題のために、どれくらい体に不快感がありましたか  | 0  | 1  | 2  | 3   |
| この1か月の間に、尿の問題のために、どれくらい健康について心配しましたか | 0  | 1  | 2  | 3   |
| この1か月の間に、尿の問題のために、どれくらいわずらわしいと思いましたか | 0  | 1  | 2  | 3   |

|   | ない | たまに | 時々 | しばしば | いつも |
|---|----|-----|----|------|-----|
| この1か月の間に、尿の問題のために、したいと思ったことができないことがありましたか | 0  | 1   | 2  | 3    | 4   |

#### b. 前立腺肥大症影響スコア (BII)<sup>2,3)</sup> (表 6)

排尿状態が原因となった身体不快、心配、煩わしさ、活動の制限に関する4項目の質問票である。

#### c. 主要下部尿路症状スコア (CLSS)<sup>1)</sup>

わが国で開発された、重要な症状を聞き落とさないための10項目から成る質問票である(表3参照)。特定の疾患・状態を対象としたものではないため、前立腺肥大症と診断されていない段階での基本評価では、この質問票が有用であろう。

#### d. その他

前立腺肥大症には過活動膀胱(OAB)が合併することが多く、過活動膀胱症状スコア(OABSS)<sup>10)</sup>、OAB質問票(OAB-q)<sup>11)</sup>などで評価する。また、尿失禁によるQOL障害の評価には、International Consultation on Incontinence-Questionnaire-Short Form (ICIQ-SF)<sup>12)</sup>やキング健康質問票(King's Health Questionnaire: KHQ)<sup>13)</sup>などが使用される。詳細は過活動膀胱診療ガイドライン<sup>10)</sup>、男性下部尿路症状診療ガイドライン<sup>1)</sup>を参照願いたい。

### 3) 身体所見

腹部の診察においては下腹部の触診により膀胱の拡張を評価する。直腸診(DRE)においては前立腺の大きさ、硬さ、硬結の有無を評価する。また、同時に肛門括約筋の緊張の程度や会陰部の知覚障害の有無を評価し、神経因性膀胱の合併の可能性を検討する。

## 4) 尿検査

尿検査は、尿路感染症、膀胱癌、尿路結石症、糖尿病など、前立腺肥大症と鑑別すべき疾患あるいは合併している疾患の診断に有用な検査である<sup>14)</sup>。

膿尿を認める場合、尿路感染症として治療するとともにその原因を検討する必要がある。尿潜血・血尿を認める場合は、膀胱癌や尿路結石症を疑う必要がある。これらの疾患は、前立腺肥大症と同様の症状を呈することもあり、また前立腺肥大症に合併することもまれでない。

## 5) 尿流測定

尿流測定は低侵襲であり、排尿障害を有する患者において排尿状態の客観的・定量的な評価に有用な検査である<sup>1,5,7,15)</sup>。前立腺肥大症では尿流量(単位時間当たりの排尿量)の低下、排尿時間の延長や断続的尿流(尿流が中断し再開する)などがみられる。しかし、いずれも特異的な所見ではなく、他の下部尿路閉塞、排尿筋低活動などでも同様な所見がみられる。一方、最大尿流量と前立腺体積を組み合わせると尿路閉塞が予測可能であり<sup>16)</sup>、最大尿流量は肥大症の進行を予測する因子<sup>17)</sup>と報告されている。排尿量が150 mL以上でないと正確な結果が出ないとされており、複数回の検査が正確な評価のために必要である<sup>7,15)</sup>。年齢が高くなるほど最大尿流量や排尿量が減少するので、解釈には注意を要する<sup>18)</sup>。

## 6) 残尿測定

残尿とは排尿直後に膀胱内に残存する尿のことをいう。水分摂取量にもよるが、排尿後数十分以上経つと新たな尿生成により誤差が大きくなるため、できるだけ排尿直後に行う。カテーテルによる導尿での測定は正確であるが、侵襲的である。超音波検査による測定法(図4)は低侵襲であるが<sup>19)</sup>、ある程度の誤差がある。残尿測定専用の超音波検査器もある。明らかなエビデンスを有する残尿量のカットオフ値は存在しないが、過活動膀胱診療ガイドラインでは50 mLを超える場合には泌尿器科専門医への紹介を推奨している<sup>10)</sup>。個人のなかでも測定の変動は大きいので<sup>20,21)</sup>、正確な評価には複数回の測定が必要である。残尿量の臨床的意義については、残尿量と最大尿流量に負の相関がある<sup>22)</sup>、残尿量が多いと保存的治療の有効性が乏しいという報告がある<sup>23)</sup>一方、侵襲的治療の必要性の予測因子とはならない<sup>24)</sup>、侵襲的治療の結果とは関係しない<sup>25)</sup>という報告もある。

## 7) 血清前立腺特異抗原(PSA)測定

PSAは前立腺癌の診断感度が高い検査である<sup>26)</sup>。前立腺癌を診断するためには必須の検査である。男性下部尿路症状診療ガイドライン<sup>1)</sup>および6th International Consultation on New Developments in Prostate Cancer and Prostate Diseases<sup>15)</sup>においては



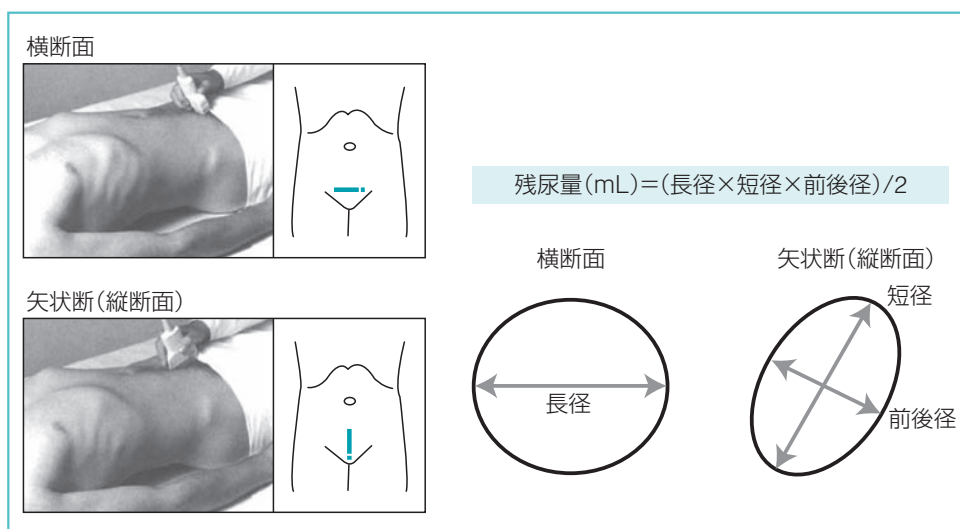


図4 残尿量超音波検査(経腹的測定法の一例)<sup>10)</sup>

基本検査として推奨されており、EAUガイドラインにおいても測定結果が治療に影響を及ぼす患者に限るという制限つきではあるが、推奨されている<sup>7)</sup>。また、PSA値は前立腺体積と正の関連性があり<sup>27)</sup>、PSA値と前立腺肥大症の進行や症状の発現などは関連している<sup>17,28,29)</sup>。前立腺体積を考慮に入れたPSA値を肥大症と癌の鑑別診断に使用する報告もあるが<sup>30)</sup>、前立腺癌診療ガイドラインでは推奨する十分な根拠がないとしている<sup>31)</sup>。

PSA値は、尿閉、前立腺炎、前立腺マッサージ、尿道カテーテル操作などにより高値を示すことがあるので<sup>32)</sup>、その影響が消失した後に評価すべきである。男性型脱毛症に対するフィナステリド投薬中はPSAは低値を示すので、評価の際には注意を要する。フィナステリド投薬により男性型脱毛症患者におけるPSA値は40～49歳で40%、50～60歳で50%減少したと報告されている<sup>33)</sup>。デュタステリド0.5mg投与においても、PSA値は本邦では52週後に平均で46.1%減少し、海外においても6、12、24カ月後に50%減少したと報告されている<sup>34-36)</sup>。これらより、デュタステリドの添付文書には、重要な注意事項として、PSA測定値を2倍した値を目安として基準値と比較することが述べられている。また、他の抗アンドロゲン薬であるクロルマジノン、アリルエストレノールについても、同様にPSA測定値を2倍に補正することが推奨される<sup>37,38)</sup>。これらの薬剤を服用中にPSAが低値であっても持続的に上昇する症例は前立腺癌や服用不順守を疑う必要がある<sup>39)</sup>。

## 8) 前立腺超音波検査

前立腺の超音波検査には経腹的および経直腸的検査法がある。経腹的検査法は低

侵襲で、一般的な超音波診断装置で行うことができる。膀胱に尿が貯留した状態で、膀胱結石、膀胱腫瘍、膀胱憩室などの有無を確認した後に、前立腺を観察し、体積を測定する。また、排尿直後に行うことで残尿測定も行うことが可能である。経直腸的検査法は特殊な装置が必要である。一方で内部構造の観察に優れており<sup>1)</sup>、前立腺の内腺と外腺を分けて体積を測定することも可能である。

前立腺体積は楕円体の体積として推定する方法が一般的である<sup>1,10,40)</sup>。超音波検査による推定は、触診や内視鏡よりも正確であると報告されている<sup>41)</sup>。

前立腺体積は前立腺肥大症の症状の進展を予測する因子とされ<sup>42)</sup>、前立腺肥大症が疑われた際には計測すべきである。また、外科的手術前にその方法を決定する際に行うことが勧められる<sup>15,43)</sup>。前立腺体積の小さい症例には抗アンドロゲン薬の効果が少ないとも報告されている<sup>42,44)</sup>。

前立腺以外の超音波検査では、膀胱壁厚測定が下部尿路閉塞を予測する因子として尿流測定より優れていると報告されている<sup>45,46)</sup>。また、前立腺の膀胱内突出は、閉塞症状や尿流測定と関連し、尿閉後のカテーテル抜去の可能性を予測する因子となるとされている<sup>47-49)</sup>。

## 2 選択評価

### 1) 排尿記録

排尿状態を前向きに記録する排尿記録では、症状の頻度、程度、生活への影響などの正確な評価が可能である。特に、頻尿、夜間頻尿、尿失禁などを有する際には有用であり、男性下部尿路症状診療ガイドライン<sup>1)</sup>、夜間頻尿診療ガイドライン<sup>50)</sup>、6th International Consultation on New Developments in Prostate Cancer and Prostate Diseases の論文<sup>15)</sup>においても推奨されている。頻尿や夜間頻尿の原因が1回排尿量減少か多尿か、あるいは両者の合併かを検討する際に有用である。調査期間は、長過ぎると信頼性が低下することが危惧されるので、3日間から1週間程度が望ましいとされる<sup>51-53)</sup>。日本排尿機能学会では最低2日間の記録が必要としている<sup>1)</sup>。1日で十分であるとの報告もEAUのガイドラインでは触れられている<sup>7)</sup>。

排尿記録には排尿時刻のみを記録する排尿時刻記録 (micturition time chart)、排尿時刻と排尿量を記録する頻度・尿量記録 (frequency volume chart: FVC)、FVCに加え尿失禁や水分摂取量などの情報も記録する排尿日誌 (bladder diary) がある。日本排尿機能学会ではこれらの様式をホームページ上 (<http://www.luts.gr.jp/>) に掲載しており、ダウンロードが可能である。

## 2) 尿流動態検査 (urodynamic study: UDS)

### a. 内圧尿流検査 (pressure flow study: PFS)

PFS は下部尿路閉塞を正確に診断できる標準的な検査であり，排尿筋収縮力と下部尿路閉塞の程度を同時に評価できる<sup>54)</sup>。カテーテル挿入を必要とし侵襲的であるため，基本的検査としては適さない。しかし，閉塞の存在を確認してから手術を行うことが，その成績を改善するとされている<sup>5,7,15,55)</sup>。尿流測定で最大尿流量が10 mL/秒以上と尿流が良好な症例では，PFSにより閉塞の有無を確認すべきである<sup>5,15)</sup>。神経系の疾患をもつ患者など下部尿路閉塞以外の原因が疑われる症例にも有用であろう。

### b. 膀胱内圧検査

蓄尿時の膀胱機能評価法であり，排尿筋過活動 (DO)，膀胱コンプライアンス，膀胱容量などを評価する。前立腺肥大症の診断においては有用性が少ない<sup>1,5)</sup>。ただ，DO は手術の予後不良因子であるため，手術前に施行することに意味はある。

## 3) 腎機能検査 (血清クレアチニン測定)

前立腺肥大症に伴う腎機能障害<sup>56,57)</sup>や，投薬や手術に問題となる腎機能障害の存在を確認するために必要な検査であり，多くのガイドラインにおいて基本検査として推奨されている<sup>1,5,7)</sup>。上昇している場合には，前立腺肥大症による尿路閉塞が原因の可能性があり上部尿路の画像診断が必要となる<sup>1,5,7)</sup>。

## 4) 上部尿路超音波検査

上部尿路の検査としても超音波検査は排泄性腎盂造影などと比較して低侵襲で有用とされている<sup>1,5,7)</sup>。水腎症，結石，腫瘍の有無などが評価できる。腎機能障害を認める場合や尿閉の場合には水腎症を検索するために推奨される<sup>58)</sup>。検尿にて血尿，膿尿を認める場合や，尿路感染症，尿路結石症，尿路に対する外科手術，尿路上皮腫瘍などの既往がある場合などにも行う<sup>1,5,7,15)</sup>。

# 3 その他の検査

## 1) 膀胱・尿道内視鏡検査

膀胱・尿道内視鏡検査は膀胱・前立腺部尿道などの観察に優れ，前立腺腺腫の様子，膀胱肉柱形成などが把握できる。これらの所見は，閉塞の程度や排尿筋過活動の存在に有意に関連していると報告されている<sup>59)</sup>。侵襲的な検査であるため，外科的治療の治療法選択のために行われることが多い。血尿がある症例，尿道狭窄，

膀胱結石、膀胱癌などが疑われる（または既往のある）症例では考慮すべきである。

## 2) 静脈性腎盂造影

上部尿路の画像診断は超音波検査が通常は行われるが、血尿、尿路結石の既往、尿路上皮腫瘍の既往などの場合は静脈性腎盂造影も選択肢の一つである<sup>6,60)</sup>。ヨード過敏症に注意する必要がある。

## 3) 逆行性尿道造影

尿道狭窄が疑われる場合には有用であるが、侵襲的であるため前立腺肥大症を対象としては推奨されない。

### 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 男性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会編. 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
- 2) 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: 669-680
- 3) 本間之夫, 塚本泰司, 安田耕作, 大園誠一郎, 吉田正貴, 山口拓洋. International Prostate Symptom Score と BPH Impact Index の日本語訳の計量心理学的検討. 日泌尿会誌 2003; 94: 560-569
- 4) Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett ATK; and the Measurement Committee of the American Urological Association. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1992; 148: 1549-1557, 1564
- 5) 泌尿器科領域の治療標準化に関する研究班編. EBMに基づく前立腺肥大症診療ガイドライン. じほう, 2001
- 6) AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). <http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm>
- 7) EAU Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia. [http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2004/Full/BPH\\_2004.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2004/Full/BPH_2004.pdf)
- 8) Johnson TV, Schoenberg ED, Abbasi A, Ehrlich SS, Kleris R, Owen-Smith A, Gunderson K, Master VA. Assessment of the performance of the American Urological Association symptom score in 2 distinct patient populations. *J Urol* 2009; 181: 230-237
- 9) Masumori N, Homma D, Tsukamoto T. Web-based research of lower urinary tract symptoms that affect quality of life in elderly Japanese men: analysis using a structural equation model. *BJU Int* 2005; 95: 1013-1022
- 10) 日本排尿機能学会 過活動膀胱ガイドライン作成委員会編. 過活動膀胱診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 2005 (同改訂ダイジェスト版. 2008)
- 11) 本間之夫, 後藤百万. Overactive bladder questionnaire (OAB-q) の日本語版の作成と言語的妥当性の検討. 日排尿機能会誌 2006; 17: 241-249
- 12) 後藤百万, Donovan J, Corcos J, Badia X, Kelleher CJ, Naughton M, Shaw C, Avery K, 本間之夫. 尿失禁の症状・QOL 質問票: スコア化 ICIQ-SF (International Consultation on Incontinence-Questionnaire: Short Form). 日神勝会誌 2001; 12: 227-231
- 13) 本間之夫, 安藤高志, 吉田正貴, 武井実根雄, 後藤百万, 大川麻子, 影山慎二, 福原俊一. 尿失

- 禁 QOL 質問票日本語版の妥当性の検討. 日排尿機能会誌 2002; 13: 247–257
- 14) Gerber GS, Brendler CB. Evaluation of the urologic patient: history, physical examination, and urinalysis. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA eds. *Campbell-Walsh Urology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders, 2007: 95–109
  - 15) Abrams P, Chapple C, Khoury S, Roehrborn C, de la Rosette J on behalf of the International Scientific Committee and members of the committees, 6th International Consultation on New Developments in Prostate Cancer and Prostate Diseases. Evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in older men. *J Urol* 2009; 181: 1779–1787
  - 16) Ockrim JL, Laniado ME, Patel A, Tubaro A, St Clair Carter S. A probability based system for combining simple office parameters as a predictor of bladder outflow obstruction. *J Urol* 2001; 166: 2221–2225
  - 17) Roehrborn CG, Malice MT, Cook TJ, Girman CJ. Clinical predictors of spontaneous acute urinary retention in men with LUTS and clinical BPH: a comprehensive analysis of the pooled placebo groups of several large clinical trials. *Urology* 2001; 58: 210–216
  - 18) Madersbacher S, Klingler HC, Schatzl G, Stulnig T, Schmidbauer CP, Marberger M. Age-related urodynamic changes in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1996; 156: 1662–1667
  - 19) Roehrborn CG, Peters PC. Can transabdominal ultrasound estimation of postvoiding residual (PVR) replace catheterization? *Urology* 1988; 31: 445–449
  - 20) Dunsmuir WD, Feneley M, Corry DA, Bryan J, Kirby RS. The day-to-day variation (test-retest reliability) of residual urine measurement. *Br J Urol* 1996; 77: 192–193
  - 21) Griffiths DJ, Harrison G, Moore K, McCracken P. Variability of post-void residual urine volume in the elderly. *Urol Res* 1996; 24: 23–26
  - 22) McNeill SA, Hargreave TB, Geffriaud-Ricouard C, Santoni JP, Roehrborn CG. Postvoid residual urine in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: pooled analysis of eleven controlled studies with alfuzosin. *Urology* 2001; 57: 459–465
  - 23) Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, Elinson J, Keller AM, Henderson WG for the Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1995; 332: 75–79
  - 24) Mochtar CA, Kiemeny LALM, van Riemsdijk MM, Laguna MP, Debruyne FMJ, de la Rosette JJMCH. Post-void residual urine volume is not a good predictor of the need for invasive therapy among patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2006; 175: 213–216
  - 25) Bruskewitz RC, Iversen P, Madsen PO. Value of postvoid residual urine determination in evaluation of prostatism. *Urology* 1982; 20: 602–604
  - 26) Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters BW, MacFarlane MT, Southwick PC. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994; 151: 1283–1290
  - 27) Gupta A, Aragaki C, Gotoh M, Masumori N, Ohshima S, Tsukamoto T, Roehrborn CG. Relationship between prostate specific antigen and indexes of prostate volume in Japanese men. *J Urol* 2005; 173: 503–506
  - 28) Crawford ED, Wilson SS, McConnell JD, Slawin KM, Lieber MC, Smith JA, Meehan AG, Bautista OM, Noble WR, Kusek JW, Nyberg LM, Roehrborn CG for the MTOPS Research Group. Baseline factors as predictors of clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men treated with placebo. *J Urol* 2006; 175: 1422–1427
  - 29) Roehrborn CG, McConnell JD, Saltzman B, Bergner D, Gray T, Narayan P, Cook TJ, Johnson-Levonas AO, Quezada WA, Waldstreicher J for the PLESS Study Group. Storage (irritative) and voiding (obstructive) symptoms as predictors of benign prostatic hyperplasia progression and related outcomes. *Eur Urol* 2002; 42: 1–6
  - 30) Garzotto M, Hudson RG, Peters L, Hsieh YC, Barrera E, Mori M, Beer TM, Klein T. Predictive modeling for the presence of prostate carcinoma using clinical, laboratory, and ultrasound parameters

- in patients with prostate specific antigen levels  $\leq 10$  ng/mL. *Cancer* 2003; 98: 1417–1422
- 31) 日本泌尿器科学会編. 前立腺癌診療ガイドライン 2006年版. 金原出版, 2006
  - 32) Gretzer MB, Partin AW. Prostate cancer tumor markers. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA eds. *Campbell-Walsh Urology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders, 2007: 2896
  - 33) D'Amico AV, Roehrborn CG. Effect of 1 mg/day finasteride on concentrations of serum prostate-specific antigen in men with androgenic alopecia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007; 8: 21–25
  - 34) Tsukamoto T, Endo Y, Narita M. Efficacy and safety of dutasteride in Japanese men with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2009; 16: 745–750
  - 35) Andriole GL, Kirby R. Safety and tolerability of the dual  $5\alpha$ -reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2003; 44: 82–88
  - 36) Andriole GL, Marberger M, Roehrborn CG. Clinical usefulness of serum prostate specific antigen for the detection of prostate cancer is preserved in men receiving the dual  $5\alpha$ -reductase inhibitor dutasteride. *J Urol* 2006; 175: 1657–1662
  - 37) Fujimoto K, Hirao Y, Masumori N, Arai Y, Yamanaka H, Kato T, Miyazawa K. Prostate-specific antigen changes as a result of chlormadinone acetate administration to patients with benign prostatic hyperplasia: a retrospective multi-institutional study. *Int J Urol* 2006; 13: 543–549
  - 38) 日本泌尿器科学会編. 前立腺がん検診ガイドライン. 2010年増補版. 金原出版, 2009
  - 39) Marks LS, Andriole GL, Fitzpatrick JM, Schulman CC, Roehrborn CG. The interpretation of serum prostate specific antigen in men receiving  $5\alpha$ -reductase inhibitors: a review and clinical recommendations. *J Urol* 2006; 176: 868–874
  - 40) Grossfeld GD, Coakley FV. Benign prostatic hyperplasia: clinical overview and value of diagnostic imaging. *Radiol Clin North Am* 2000; 38: 31–47
  - 41) Roehrborn CG. Accurate determination of prostate size via digital rectal examination and transrectal ultrasound. *Urology* 1998; 51 (Suppl 4A): 19–22
  - 42) Marks LS, Roehrborn CG, Wolford E, Wilson TH. The effect of dutasteride on the peripheral and transition zones of the prostate and the value of the transition zone index in predicting treatment response. *J Urol* 2007; 177: 1408–1413
  - 43) Wasserman NF. Benign prostatic hyperplasia: a review and ultrasound classification. *Radiol Clin North Am* 2006; 44: 689–710
  - 44) Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology* 1996; 48: 398–405
  - 45) Kojima M, Inui E, Ochiai A, Naya Y, Ukimura O, Watanabe H. Noninvasive quantitative estimation of infravesical obstruction using ultrasonic measurement of bladder weight. *J Urol* 1997; 157: 476–479
  - 46) Kessler TM, Gerber R, Burkhard FC, Studer UE, Danuser H. Ultrasound assessment of detrusor thickness in men—can it predict bladder outlet obstruction and replace pressure flow study? *J Urol* 2006; 175: 2170–2173
  - 47) Tan YH, Foo KT. Intravesical prostatic protrusion predicts the outcome of a trial without catheter following acute urine retention. *J Urol* 2003; 170: 2339–2341
  - 48) Mariappan P, Brown DJG, McNeill AS. Intravesical prostatic protrusion is better than prostate volume in predicting the outcome of trial without catheter in white men presenting with acute urinary retention: a prospective clinical study. *J Urol* 2007; 178: 573–577
  - 49) Lieber MM, Jacobson DJ, McGree ME, St Sauver JL, Girman CJ, Jacobsen SJ. Intravesical prostatic protrusion in men in Olmsted County, Minnesota. *J Urol* 2009; 182: 2819–2824
  - 50) 日本排尿機能学会 夜間頻尿診療ガイドライン作成委員会編. 夜間頻尿診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 2009
  - 51) Homma Y, Ando T, Yoshida M, Kageyama S, Takei M, Kimoto K, Ishizuka O, Gotoh M, Hashimoto

- T. Voiding and incontinence frequencies: variability of diary data and required diary length. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 204–209
- 52) Schick E, Jolivet-Tremblay M, Dupont C, Bertrand PE, Tessier J. Frequency-volume chart: the minimum number of days required to obtain reliable results. *Neurourol Urodyn* 2003; 22: 92–96
- 53) Ku JH, Jeong IG, Lim DJ, Byun SS, Paick JS, Oh SJ. Voiding diary for the evaluation of urinary incontinence and lower urinary tract symptoms: prospective assessment of patient compliance and burden. *Neurourol Urodyn* 2004; 23: 331–335
- 54) Rowan D, James ED, Kramer AEJL, Sterling AM, Suhel PF. Urodynamic equipment: technical aspects. Produced by the International Continence Society Working Party on Urodynamic Equipment. *J Med Eng Technol* 1987; 11: 57–64
- 55) Robertson AS, Griffiths C, Neal DE. Conventional urodynamics and ambulatory monitoring in the definition and management of bladder outflow obstruction. *J Urol* 1996; 155: 506–511
- 56) Rule AD, Jacobson DJ, Roberts RO, Girman CJ, McGree ME, Lieber MM, Jacobsen SJ. The association between benign prostatic hyperplasia and chronic kidney disease in community-dwelling men. *Kidney Int* 2005; 67: 2376–2382
- 57) Rule AD, Lieber MM, Jacobsen SJ. Is benign prostatic hyperplasia a risk factor for chronic renal failure? *J Urol* 2005; 173: 691–696
- 58) Koch WFRM, Ezz el Din K, de Wildt MJAM, Debruyne FMJ, de la Rosette JJMCH. The outcome of renal ultrasound in the assessment of 556 consecutive patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1996; 155: 186–189
- 59) el Din KE, de Wildt MJAM, Rosier PFWM, Wijkstra H, Debruyne FMJ, de la Rosette JJMCH. The correlation between urodynamic and cystoscopic findings in elderly men with voiding complaints. *J Urol* 1996; 155: 1018–1022
- 60) Wasserman NF, Lapointe S, Eckmann DR, Rosel PR. Assessment of prostatism: role of intravenous urography. *Radiology* 1987; 165: 831–835

## Clinical Questions

### CQ1

前立腺肥大症の診断・治療において、排尿記録は推奨されるか？ されるとすれば、それはどのような場合か？

#### 要約

前立腺肥大症患者の診断・治療において、排尿記録は頻尿・夜間頻尿を有する患者に推奨される。

推奨グレードB

排尿状態を前向きに記録する排尿記録では、症状の頻度、程度、排尿量、排尿ごとの症状、生活への影響などについて、正確な評価が可能である。特に頻尿・夜間

頻尿の評価では、頻尿の原因が1回排尿量減少か多尿か両者の合併かを鑑別するためには非常に有用である<sup>1-3)</sup>。調査期間は、長過ぎると信頼性が低下することが危惧される。3日間から1週間程度が望ましい<sup>4-6)</sup>。最低2日間の記録が必要<sup>1)</sup>、1日で十分<sup>3)</sup>などともされる。

#### 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 男性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会編. 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
- 2) Abrams P, Chapple C, Khoury S, Roehrborn C, de la Rosette J on behalf of the International Scientific Committee and members of the committees, 6th International Consultation on New Developments in Prostate Cancer and Prostate Diseases. Evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in older men. *J Urol* 2009; 181: 1779-1787
- 3) EAU Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia.  
[http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2004/Full/BPH\\_2004.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2004/Full/BPH_2004.pdf)
- 4) Homma Y, Ando T, Yoshida M, Kageyama S, Takei M, Kimoto K, Ishizuka O, Gotoh M, Hashimoto T. Voiding and incontinence frequencies: variability of diary data and required diary length. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 204-209
- 5) Schick E, Jolivet-Tremblay M, Dupont C, Bertrand PE, Tessier J. Frequency-volume chart: the minimum number of days required to obtain reliable results. *Neurourol Urodyn* 2003; 22: 92-96
- 6) Ku JH, Jeong IG, Lim DJ, Byun SS, Paick JS, Oh SJ. Voiding diary for the evaluation of urinary incontinence and lower urinary tract symptoms: prospective assessment of patient compliance and burden. *Neurourol Urodyn* 2004; 23: 331-335

## CQ2

前立腺肥大症の診断において、前立腺形態・体積の評価にはどのような検査が推奨されるか？

#### 要約

超音波検査が推奨される。経腹的検査法は簡便、経直腸的検査法は詳細な検査が可能という利点があり、設備や目的により使い分ける。

推奨グレード A

前立腺の形態・体積の評価には、超音波検査が推奨される<sup>1-3)</sup>。触診、排泄性腎盂造影、膀胱尿道鏡などと比較して正確で、CT、MRIよりも簡便かつ安価に施行できる。前立腺超音波検査には経腹的および経直腸的検査法がある。経腹的検査法は低侵襲で、一般的な超音波診断装置で行うことができる。膀胱に尿が貯留した状態で行い、膀胱結石、膀胱腫瘍、膀胱憩室などの有無を確認した後に、前立腺を観察し、体積を測定する。また、排尿直後に行えば残尿測定も可能である。経直腸的検査法は特殊な装置が必要であるが、内部構造の観察に優れており<sup>1)</sup>、前立腺の内腺と外腺を分けて体積を測定することも可能である。前立腺体積は楕円体への近似



式から計算する方法が一般的で、市販の超音波診断装置の多くでプログラムが組み込まれている<sup>1,4,5)</sup>。

なお、前立腺体積は前立腺肥大症の進展を予測する因子であり<sup>6)</sup>、手術法の選択や薬剤の効果の推定にも有用とされている<sup>6-10)</sup>。

### 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 男性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会編. 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
- 2) EAU Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia.  
[http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2004/Full/BPH\\_2004.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2004/Full/BPH_2004.pdf)
- 3) Roehrborn CG. Accurate determination of prostate size via digital rectal examination and transrectal ultrasound. *Urology* 1998; 51 (Suppl 4A): 19–22
- 4) 日本排尿機能学会 過活動膀胱ガイドライン作成委員会編. 過活動膀胱診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 2005 (同改訂ダイジェスト版, 2008)
- 5) Grossfeld GD, Coakley FV. Benign prostatic hyperplasia: clinical overview and value of diagnostic imaging. *Radiol Clin North Am* 2000; 38: 31–47
- 6) Marks LS, Roehrborn CG, Wolford E, Wilson TH. The effect of dutasteride on the peripheral and transition zones of the prostate and the value of the transition zone index in predicting treatment response. *J Urol* 2007; 177: 1408–1413
- 7) Abrams P, Chapple C, Khoury S, Roehrborn C, de la Rosette J on behalf of the International Scientific Committee and members of the committees, 6th International Consultation on New Developments in Prostate Cancer and Prostate Diseases. Evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in older men. *J Urol* 2009; 181: 1779–1787
- 8) Wasserman NF. Benign prostatic hyperplasia: a review and ultrasound classification. *Radiol Clin North Am* 2006; 44: 689–710
- 9) AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH).  
<http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm>
- 10) Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology* 1996; 48: 398–405

### CQ3

前立腺肥大症の診断において、上部尿路の評価は推奨されるか？ されるとすれば、それはどのような患者に対して、どのような検査方法が推奨されるか？

#### 要約

前立腺肥大症の診断において、上部尿路の評価は必須ではない。尿閉または腎機能低下を認める場合や、尿所見異常や尿路疾患（既往も含む）のある場合は推奨される。検査方法としては超音波検査が推奨される。

**推奨グレード B**

上部尿路の評価は基本評価としては必要ないと思われる。尿閉や腎機能低下の

場合には、尿路閉塞による水腎症を検索するために必要である<sup>1-5)</sup>。検査方法には、静脈性腎盂造影、CT、超音波検査などがあるが、放射線被曝、造影剤の副作用の可能性、腎腫瘍の検出精度などを考慮すると、初期評価としては超音波検査が推奨される<sup>1-4,6)</sup>。556例の前立腺肥大症患者に腎超音波検査を行ったところ、2.5%に腎盂の拡張、11.7%に腎嚢胞、0.18%に腎癌が発見され、血清クレアチニン値が腎盂の拡張と関連していたと報告されている<sup>6)</sup>。また、血尿、膿尿を認める場合や、尿路感染症、尿路結石症、尿路に対する外科手術、尿路上皮癌などの既往がある場合などにも行うべきであろう<sup>1-4,6)</sup>。他疾患の疑いが高い場合は、CTや腎盂造影などの他の検査も選択肢となる<sup>4,7)</sup>。

#### 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 男性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会編. 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
- 2) 泌尿器科領域の治療標準化に関する研究班編. EBMに基づく前立腺肥大症診療ガイドライン. じほう, 2001
- 3) AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). <http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm>
- 4) EAU Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia. [http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2004/Full/BPH\\_2004.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2004/Full/BPH_2004.pdf)
- 5) Koch WF, Ezz el Din K, de Wildt MJAM, Debruyne FMJ, de la Rosette JJMCH. The outcome of renal ultrasound in the assessment of 556 consecutive patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1996; 155: 186–189
- 6) Abrams P, Chapple C, Khoury S, Roehrborn C, de la Rosette J on behalf of the International Scientific Committee and members of the committees, 6th International Consultation on New Developments in Prostate Cancer and Prostate Diseases. Evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in older men. *J Urol* 2009; 181: 1779–1787
- 7) Wasserman NF, Lapointe S, Eckmann DR, Rosel PR. Assessment of prostatism: role of intravenous urography. *Radiology* 1987; 165: 831–835

## CQ4

前立腺肥大症を疑う患者には血清 PSA 値を測定すべきか？ また、PSA 値を評価する際には、どのような点を考慮することが推奨されるか？

#### 要約

前立腺肥大症を疑う患者の診療において、血清 PSA 値は前立腺癌の鑑別と前立腺体積の推定に有用であり、測定することが推奨される。ただし、PSA 値を変動させる要因に注意が必要である。たとえば、尿閉や前立腺炎などでは上昇する。一方、5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬や抗アンドロゲン薬の投薬中は低下する。この場合は、測定値を2倍した値を目安とする。

推奨グレード A

PSA 測定は前立腺癌の鑑別診断には必須であり、前立腺肥大症を疑う患者においては強く推奨される<sup>1-3)</sup>。また、前立腺肥大症患者においては、PSA 値は前立腺体積と正の関連があり<sup>4)</sup>、おおまかな体積の推定が可能である。PSA 値を増加させる要因としては、尿閉、前立腺炎、前立腺マッサージ、尿道カテーテル操作などがある<sup>5)</sup>。低下させる要因としては、 $5\alpha$ 還元酵素阻害薬や抗アンドロゲン薬がある。フィナステリド、デュタステリド、クロルマジノンなどが該当する<sup>6-10)</sup>。この場合は、測定値の2倍が、それらの薬剤を使用していない場合の患者の値と近似するとされる<sup>6-11)</sup>。フィナステリドはわが国では前立腺疾患ではなく脱毛症を適応症として投与されており、診療の際に見落としやすいので特に注意が必要である。これらの薬剤を服用中に PSA が低値であっても持続的に上昇する症例は前立腺癌や服用不順守を疑う必要がある<sup>12)</sup>。

#### 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 男性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会編. 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
- 2) Abrams P, Chapple C, Khoury S, Roehrborn C, de la Rosette J on behalf of the International Scientific Committee and members of the committees, 6th International Consultation on New Developments in Prostate Cancer and Prostate Diseases. Evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in older men. *J Urol* 2009; 181: 1779-1787
- 3) EAU Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia.  
[http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2004/Full/BPH\\_2004.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2004/Full/BPH_2004.pdf)
- 4) Gupta A, Aragaki C, Gotoh M, Masumori N, Ohshima S, Tsukamoto T, Roehrborn CG. Relationship between prostate specific antigen and indexes of prostate volume in Japanese men. *J Urol* 2005; 173: 503-506
- 5) Gretzer MB, Partin AW. Prostate cancer tumor markers. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA eds. *Campbell-Walsh Urology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders, 2007: 2896
- 6) D'Amico AV, Roehrborn CG. Effect of 1 mg/day finasteride on concentrations of serum prostate-specific antigen in men with androgenic alopecia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007; 8: 21-25
- 7) Tsukamoto T, Endo Y, Narita M. Efficacy and safety of dutasteride in Japanese men with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2009; 16: 745-750
- 8) Andriole GL, Kirby R. Safety and tolerability of the dual  $5\alpha$ -reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2003; 44: 82-88
- 9) Andriole GL, Marberger M, Roehrborn CG. Clinical usefulness of serum prostate specific antigen for the detection of prostate cancer is preserved in men receiving the dual  $5\alpha$ -reductase inhibitor dutasteride. *J Urol* 2006; 175: 1657-1662
- 10) 日本泌尿器科学会編. 前立腺がん検診ガイドライン. 2010年増補版. 金原出版, 2009
- 11) Fujimoto K, Hirao Y, Masumori N, Arai Y, Yamanaka H, Kato T, Miyazawa K. Prostate-specific antigen changes as a result of chlormadinone acetate administration to patients with benign prostatic hyperplasia: a retrospective multi-institutional study. *Int J Urol* 2006; 13: 543-549
- 12) Marks LS, Andriole GL, Fitzpatrick JM, Schulman CC, Roehrborn CG. The interpretation of serum prostate specific antigen in men receiving  $5\alpha$ -reductase inhibitors: a review and clinical recommendations. *J Urol* 2006; 176: 868-874

# 6

# 治療

前立腺肥大症治療の基本的な目的は、LUTSの軽減を通じたQOL障害の改善にある。したがって、治療の主たる標的は、本疾患の病態を考慮すれば、下部尿路閉塞の解除と膀胱機能障害の改善になろう。そのために種々の治療法が開発されている(p.48 表10-1, 2, 3参照)。なお、合併症(膀胱結石, 尿路感染症など)に関する治療は他のガイドラインなどを参照されたい。

## 1 治療の推奨のグレード(表7, 8, 9)

治療の推奨のグレード(表9)は、論文のレベル(表7)から導かれる根拠のレベル(表8)に、効果の大きさ, 適用性, 副作用などの治療の特性を加味し、委員の

表7 論文のレベル

| レベル | 内容                                   |
|-----|--------------------------------------|
| I   | 大規模なRCTで結果が明らかな研究 <sup>注1, 注2)</sup> |
| II  | 小規模なRCTで結果が明らかな研究 <sup>注2)</sup>     |
| III | 無作為割り付けによらない比較対照研究                   |
| IV  | 前向き対照のない観察研究 <sup>注3)</sup>          |
| V   | 後ろ向きの症例研究か専門家の意見                     |

RCT: 無作為化比較試験

注1: 「大規模」の基準は各群の症例数100例以上を目安とする。

注2: 結果が明らかでない場合はレベルを1つ繰り下げる。

注3: 一定のプロトコールに従った介入研究など。

表8 根拠のレベル

| レベル | 内容                           |
|-----|------------------------------|
| 1   | 複数の大規模RCTに裏付けられる             |
| 2   | 単独の大規模RCTまたは複数の小規模RCTに裏付けられる |
| 3   | 無作為割り付けによらない比較対照研究に裏付けられる    |
| 4   | 前向き対照のない観察研究に裏付けられる          |
| 5   | 後ろ向きの症例研究か専門家の意見に裏付けられる      |

議論と合意のもとに定めた。行うことを勧めるだけの根拠が明確でない場合(C)は、行ってもよい(C1)と行うよう勧められない(C2)に細分した。

表9 推奨のグレード

| グレード | 内容                 |
|------|--------------------|
| A    | 行うよう強く勧められる        |
| B    | 行うよう勧められる          |
| C    | 行うよう勧めるだけの根拠が明確でない |
| C1   | 行ってもよい             |
| C2   | 行うよう勧められない         |
| D    | 行わないよう勧められる        |
| 保留   | 推奨のグレードを決められない     |

推奨のグレードは、1) 根拠のレベル、2) 結論のばらつき、3) 効果の大きさ、4) 臨床上の適用性、5) 副作用やコストに関する委員の議論と合意で定めた。

表10-1 前立腺肥大症の治療法（泌尿器科専門医向け）-1 薬物療法

| 治療方法  | 推奨グレード   |
|---|----------|
| <b><math>\alpha_1</math> アドレナリン受容体遮断薬 (<math>\alpha_1</math> 遮断薬)</b> |          |
| タムスロシン  | A        |
| ナフトピジル  | A        |
| シロドシン   | A        |
| テラゾシン   | A*       |
| ウラピジル   | A*       |
| プラゾシン   | C1*      |
| <b>5<math>\alpha</math>還元酵素阻害薬</b>                                    |          |
| デュタステリド   | A        |
| フィナステリド   | 保留 (適応外) |
| <b>抗アンドロゲン薬</b>   |          |
| クロルマジノン   | C1       |
| アリルエストレノール  | C1       |
| <b>その他の薬剤</b>   |          |
| エビプロスタット®   | C1       |
| セルニルトン®   | C1       |
| パラプロスト®   | C1       |
| 漢方薬 (八味地黄丸, 牛車腎気丸)  | C1       |
| フラボキサート   | 保留 (適応外) |
| 抗うつ薬  | 保留 (適応外) |
| 抗コリン薬   | 保留 (適応外) |
| コリン作動薬  | 保留 (適応外) |
| ホスホジエステラーゼ5阻害薬  | 保留 (適応外) |

\* 「男性下部尿路症状診療ガイドライン」<sup>3)</sup> 参照

表 10-2 前立腺肥大症の治療法（泌尿器科専門医向け）－ 2 外科治療（手術療法）

| 治療方法   | 推奨グレード  |
|--|---------|
| 開放手術（被膜下前立腺腺腫核出術）                                    | B       |
| 経尿道的前立腺切除術（TURP）                                     | A       |
| 経尿道的前立腺切開術（TUIP）                                     | B       |
| 生理食塩水灌流経尿道的前立腺切除術（bipolar-TURP）                      | A       |
| ホルミウムレーザー前立腺核出術（HoLEP）                               | A       |
| KTP レーザー光選択的前立腺蒸散術（PVP）                              | B       |
| ホルミウムレーザー前立腺蒸散術（HoLAP）                               | B       |
| 経尿道的前立腺剥離術，<br>経尿道的バイポーラ電極前立腺核出術（TUEB <sup>®</sup> ） | C1      |
| 組織内レーザー凝固術（ILCP）                                     | C1      |
| 高密度焦点式超音波治療（HIFU）                                    | C1      |
| 経尿道的針焼灼術（TUNA <sup>®</sup> ）                         | C1      |
| 経尿道的マイクロ波高温度治療術（TUMT）                                | B       |
| 尿道ステント   | C1      |
| 前立腺エタノール注入療法（TEAP）                                   | 保留（適応外） |
| ボツリヌス毒素  | 保留（適応外） |

表 10-3 前立腺肥大症の治療法（泌尿器科専門医向け）－ 3 保存療法，その他の治療

| 治療方法                   | 推奨グレード |
|------------------------|--------|
| 生活指導                   | B      |
| 経過観察（watchful waiting） | B      |
| 健康食品                   | C2     |
| 尿道留置カテーテル              | 保留     |
| 間欠導尿                   | B      |

## 2 薬物療法（表 10-1）

benign prostatic hyperplasia（前立腺肥大症），lower urinary tract symptoms，urinary symptoms と，各薬剤をキーワードとして，1995 年から 2009 年の PubMed および医学中央雑誌を検索した。

### 1) $\alpha_1$ アドレナリン受容体遮断薬（ $\alpha_1$ 遮断薬）

検索で多数の RCT を含む 1,249 編（うち医学中央雑誌 211 編）を得た。各薬剤に関連する論文を検討に用いた。

**要約**  $\alpha_1$ 遮断薬は、前立腺と膀胱頸部の平滑筋緊張に関係する $\alpha_1$ アドレナリン受容体を阻害して前立腺による閉塞の機能的要素を減少させ、症状を軽減させる。症状の改善は比較的早期からみられる。症状緩和は約3分の2にみられるが、反応性を予測することは困難である。主な副作用としては、起立性低血圧、易疲労性、射精障害、鼻づまり、頭痛、眠気などがある。最近注目されるようになった副作用に、術中虹彩緊張低下症候群がある。

$\alpha$ 遮断薬はBPHに対する最も一般的な薬剤である。欧米で頻用されているのはアルフゾシン、ドキサゾシン、タムスロシン、テラゾシンである。副作用に若干の違いはあるが、有効性はほぼ同等で用量依存性がみられる<sup>1,2)</sup>。日本でBPHに承認されている $\alpha_1$ 遮断薬はタムスロシン、ナフトピジル、シロドシン、テラゾシン、ウラピジル、プラゾシンである(表11)。用法用量が欧米と若干異なるものもある。ブナゾシンやドキサゾシンは高血圧にのみ適応があり、アルフゾシンは適応疾患がない。ウラピジルやナフトピジルは日本のみで適応がある。

以下に、わが国で頻用されている3剤(タムスロシン、ナフトピジル、シロドシン)について解説する。他の $\alpha_1$ 遮断薬については、男性下部尿路症状診療ガイドライン<sup>3)</sup>を参照されたい。

### a. タムスロシン (tamsulosin)

本薬に関するRCT 15編と他2編を引用した。

#### 推奨グレード：A

前立腺肥大症に対する有用性を支持する根拠は十分ある(レベル1)。

$\alpha_{1A}/\alpha_{1D}$ 選択的 $\alpha_1$ 遮断薬で、クローニングされたヒト $\alpha_1$ サブタイプを用いた研究では、 $\alpha_{1B}$ への親和性を1とすると、 $\alpha_{1A}$ は15.3、 $\alpha_{1D}$ は4.6である<sup>4)</sup>。二重盲検試験によりプラセボに対する優越性が認められ、至適用量は日本では0.2 mg<sup>5)</sup>(I)、欧米では0.4 mg (0.8 mgまで増量可能)とされる<sup>6,7)</sup>(I)。2009年までに掲載されたRCTは、プラセボとの比較(11編)、他の $\alpha_1$ 遮断薬との比較(26編)、フィナステリド・デュタステリドとの比較(8編)など多数ある<sup>5-19)</sup>(I, II)。日本人における副作用は全体で2.87%、血管系障害(低血圧など)は0.19%であった<sup>20)</sup>(IV)。

### b. ナフトピジル (naftopidil)

本薬に関するRCT 13編と他2編を引用した。

#### 推奨グレード：A

前立腺肥大症に対する有用性を支持する根拠は十分ある(レベル1)。

表 11 前立腺肥大症に保険適応のある薬剤

●  $\alpha_1$  アドレナリン受容体遮断薬 ( $\alpha_1$  遮断薬)

| 一般名    | 用法・用量                  |   | 推奨グレード |
|--------|------------------------|---|--------|
| タムスロシン | 0.2 mg/日<br>1日1回       | 年齢、症状により適宜増減する  | A      |
| ナフトピジル | 25~75 mg/日<br>1日1回     | 1日1回25 mg より投与を始め、効果が不十分な場合は1~2週間の間隔を置いて50~75 mg まで漸増し、1日1回経口投与する                             | A      |
| シロドシン  | 8 mg/日<br>1日2回分割投与     | 症状に応じて適宜減量する  | A      |
| テラゾシン  | 1~2 mg/日<br>1日2回分割投与   | 1日1 mg より投与を始め、1日2 mg に漸増し、1日2回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減する                                       | A*     |
| ウラピジル  | 30~90 mg/日<br>1日2回分割投与 | 1日30 mg より投与を始め、効果が不十分な場合は1~2週間の間隔を置いて60~90 mg まで漸増し、1日2回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減するが最高投与量は90 mg | A*     |
| プラゾシン  | 1~6 mg/日<br>1日2~3回分割投与 | 1日1~1.5 mg より投与を始め、効果が不十分な場合は1~2週間の間隔を置いて1.5~6 mg まで漸増し、1日2~3回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減する        | C1*    |

\* 「男性下部尿路症状診療ガイドライン」<sup>3)</sup> 参照● 5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬

| 一般名     | 用法・用量    |  | 推奨グレード |
|---------|----------|--|--------|
| デュタステリド | 0.5 mg/日 |  | A      |

## ● 抗アンドロゲン薬

| 一般名        | 用法・用量                                 |  | 推奨グレード |
|------------|---------------------------------------|--|--------|
| クロルマジノン    | 50 mg/日<br>1日2回分割投与(錠)<br>1日1回投与(徐放錠) |  | C1     |
| アリルエストレノール | 50 mg/日<br>1日2回分割投与                   |  | C1     |

## ● その他の薬剤

| 一般名  | 用法・用量  |              | 推奨グレード |
|--|--|--------------|--------|
| オオウメガサソウエキス、ハコヤナギエキス、セイヨウオキナグサエキス、スギナエキス、精製小麦胚芽油 配合剤 (エビプロスタット®) | 3錠/日 (配合錠 DB)<br>6錠/日 (配合錠 SG)<br>いずれも1日3回分割投与 | 症状に応じて適宜増減する | C1     |
| セルニチンポーレンエキス錠 (セルニルトン®)  | 1回2錠<br>1日2~3回                                 | 症状に応じて適宜増減する | C1     |
| L-アラニン・L-グルタミン酸・グリシン (パラプロスト®)                                   | 通常6カプセル/日<br>1日3回分割投与                          | 症状により適宜増減する  | C1     |
| 八味地黄丸  | 6.0 g, 7.5 g, 9.0 g, 18錠/日<br>2~3回分割投与         | 症状により適宜増減する  | C1     |
| 牛車腎気丸  | 7.5 g/日 2~3回分割投与                               | 症状により適宜増減する  | C1     |



表 12 試験比較 ( $\alpha_1$  遮断薬)

| No.  | 報告者                           | 試験デザイン       | 無作為化方法                   | 症例数・投与方法・投与量   |
|--|-------------------------------|--------------|--------------------------|--|
| タムスロシン (T) vs ナフトピジル (N) (記載ない場合は T 0.2 mg, N 50 mg) |                               |              |                          |  |
| 1  | Ikemoto et al <sup>8)</sup>   | クロスオーバー      | 封筒法                      | T-N (34 例), N-T (31 例) : 8 W ずつ<br>N 25 mg 2 W → 50 mg 6 W   |
| 2  | Gotoh et al <sup>9)</sup>     | 無作為化比較試験     | study center             | T (75 例), N (69 例)* : 12 W<br>* N 25 mg 2 W → 50 mg 10 W   |
| 3  | Nishino et al <sup>10)</sup>  | クロスオーバー      | 記載なし                     | T-N 群, N-T 群 各 17 例 : 各 4 W ずつ   |
| 4  | Hisasue et al <sup>11)</sup>  | クロスオーバー      | 記載なし<br>(ボランティア<br>17 例) | T-N (9 例), N-T (8 例) : 各 3 日ずつ投与<br>T 0.2 mg → 0.4 mg, N 50 mg → 100 mg  |
| 5  | Momose et al <sup>12)</sup>   | クロスオーバー      | 記載なし                     | T-N (25 例), N-T (20 例) : 4 W ずつ  |
| 6  | 瀬川ら <sup>13)</sup>            | 無作為化比較試験     | 乱数表                      | T (25 例), N (20 例) : 2 W   |
| 7  | 山本ら <sup>14)</sup>            | 無作為化比較試験     | 記載なし                     | T, N 各 32 例 : 4~8 W  |
| 8  | Ukimura et al <sup>15)</sup>  | 無作為化比較試験     | 誕生日<br>(奇数 N, 偶数 T)      | T (28 例), N (31 例) : 6~8 W   |
| 9  | Kojima et al <sup>16)</sup>   | 無作為化比較試験     | 記載なし                     | T ( $\alpha_{1A}$ 優位 22 例, $\alpha_{1D}$ 優位 11 例) : 12 W<br>N ( $\alpha_{1A}$ 優位 12 例, $\alpha_{1D}$ 優位 16 例) : 12 W |
| 10   | Masumori et al <sup>17)</sup> | 無作為化比較試験     | 記載なし                     | N (45 例), T (47 例) : 12 W  |
| タムスロシン (T: 0.2 mg/日) vs シロドシン (S: 8 mg/日)            |                               |              |                          |  |
| 11   | Kawabe et al <sup>26)</sup>   | 無作為化二重盲検比較試験 | 記載なし                     | S (176 例), T (192 例), P (プラセボ 89 例) : 12 W   |
| 12   | 大園ら <sup>18)</sup>            | クロスオーバー      | 記載なし                     | T-S (23 例), S-T (22 例) : 4 W ずつ<br>安全性解析 49 例  |
| 13   | 宮前ら <sup>19)</sup>            | 無作為化比較試験     | 記載なし                     | T (50 例, 安全性解析 50 例),<br>S (54 例, 安全性解析 55 例) : 1 W  |

|  | 主要評価項目  | 評価項目 / 副次評価項目   | 副作用   |
|--|---|---|---|
|  | 記載なし  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 薬剤切り替え前後（両群ともに IPSS 合計改善）<br/>T-N 群では蓄尿症状が、N-T 群では排尿症状が有意に改善</li> <li>● 投与前後の平均値：T では排尿症状が、N では蓄尿症状が有意に改善</li> </ul>   | T 2.08%, N 3.12% (NS)   |
|  | ● IPSS 合計, $Q_{max}$ , 残尿量：T と N で NS   | ● $Q_{ave}$ , IPSS 各スコア, QOL スコア：T と N で NS   | T 9.5%, N 10.0% (NS)<br>血圧変動：T と N で NS   |
|  | 記載なし  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● IPSS, QOL スコア, <math>Q_{max}</math>, 残尿量, 最大尿道閉鎖圧：T と N で NS</li> <li>● 夜間頻尿, 蓄尿症状, 最大尿意量, 初発尿意量：N&gt;T (<math>p&lt;0.05\sim 0.001</math>)</li> <li>● <math>P_{detQmax}</math>, 機能的尿道長：T&gt;N (<math>p&lt;0.01, 0.001</math>)</li> </ul> | 両群ともなし  |
|  | 記載なし  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 射精量：T は有意に減少, N は減少なし</li> <li>● 精子濃度：T 0.4 mg 投与後に有意に減少</li> <li>● いずれの薬剤でも, 尿中に精子はなし</li> </ul>  | T：めまい, 頭痛 (いずれも 0.4 mg, 各 1 例)<br>N：重度の頭痛 (100 mg 投与, 1 例) ⇒投与中止                        |
|  | 記載なし  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 薬剤切り替え前後：T-N 群では NS, N-T 群では, 夜間頻尿, 尿線途絶, QOL スコアが有意に改善</li> <li>● クロスオーバー解析：夜間頻尿, 尿線途絶の平均変化量：T&gt;N (<math>p&lt;0.05</math>)</li> </ul>   | T：起立性低血圧 1 例,<br>尿意切迫感 1 例<br>N：なし  |
|  | ● 起立試験陽性率：T 20.0%, N 55.0% ( $p<0.05$ )   |   | T 3.0%, N 18.2% ( $p<0.05$ )  |
|  | 記載なし  | ● IPSS (合計スコア・排尿症状スコア・蓄尿症状スコア, 各スコア), QOL スコア：T と N で NS  | 記載なし  |
|  | 記載なし  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 2 W 時：N：昼間頻尿, 夜間頻尿が有意に改善 (T：NS)<br/>昼間頻尿+夜間頻尿の変化量：N&gt;T (<math>p&lt;0.05</math>)</li> <li>● 6~8 W 時：NS</li> </ul>   | 記載なし  |
|  | 記載なし  | ● T は $\alpha_{1A}$ 優位患者, N は $\alpha_{1D}$ 優位患者により有効   | 記載なし  |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 射精異常：T 16.7%, N 7.4% (NS)</li> <li>● 射精量の減少：T 96.0%, N 73.1% (<math>p&lt;0.05</math>)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● IPSS 合計, QOL スコア：T&gt;N (<math>p&lt;0.05</math>)</li> <li>● <math>Q_{max}</math>, 残尿量：T と N で NS</li> </ul>  |   |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● IPSS 合計 (S-8.3, T-6.8&gt;P-5.3)</li> <li>● S の T に対する非劣性が証明</li> </ul>                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 1 W 後の IPSS, QOL スコア, <math>Q_{max}</math>：S と T で NS</li> <li>● 2 W 後の IPSS 合計, 排尿症状スコア：S&gt;T (<math>p&lt;0.05</math>)</li> </ul>  | S 69.7%, T 47.4%,<br>P 36.4% (S vs T, S vs P ともに $p<0.001$ )<br>射精障害：S (22.3%)>T (1.6%) |
|  | ● 服薬継続希望率：T 希望 71.1%, S 希望 17.8% ( $p<0.01$ )   | ● 薬剤切り替え前後<br>S-T 群で, IPSS, 蓄尿症状スコアが有意に改善,<br>T-S 群では NS  | T 4.1%, S 28.6% ( $p<0.01$ )  |
|  | 記載なし  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● IPSS 合計, QOL スコア, OABSS, 蓄尿症状スコア：T&gt;S (<math>p&lt;0.05</math>)</li> <li>● 服薬継続希望率：T 70.0%, S 40.7% (<math>p&lt;0.01</math>)</li> </ul>   | T 4.0%, S 23.6% ( $p<0.01$ )  |

$\alpha_{1D}/\alpha_{1A}$  選択的  $\alpha_1$  遮断薬で、 $\alpha_{1B}$  への親和性 1 に対し、 $\alpha_{1D}$  は 16.7、 $\alpha_{1A}$  は 5.4 である<sup>4)</sup>。BPH に対する適応は日本のみで認められており、大規模な RCT はわが国の治験時の 2 編があり、プラセボに対する優越性が認められている<sup>21,22)</sup> (I)。小規模な単盲検 RCT もある (エビプロスタットを対照とし尿流動態検査を行った試験が 1 編<sup>23)</sup>、他の  $\alpha_1$  遮断薬との比較試験が 10 編<sup>8-17)</sup> (II)。日本人における副作用は全体で 2.77%、血管系障害 (低血圧など) は 0.19% であった<sup>24)</sup> (V)。

### c. シロドシン (silodosin)

本薬に関する RCT 4 編と他 2 編を引用した。

#### 推奨グレード：A

前立腺肥大症に対する有用性を支持する根拠は十分ある (レベル 1)。

$\alpha_{1A}$  選択的遮断薬で、ヒト  $\alpha_1$  アドレナリン受容体サブタイプを用いた研究では、 $\alpha_{1B}$  への親和性 1 に対し、 $\alpha_{1A}$  は 583、 $\alpha_{1D}$  は 10.5 である<sup>25)</sup>。日本での BPH に対する RCT では、シロドシン群は、プラセボ群と比べて IPSS と QOL スコアの有意な低下が認められた<sup>26)</sup> (I)。海外では、米国における 2 つの RCT をあわせた報告がある<sup>27)</sup> (I)。和文誌で他の  $\alpha_1$  遮断薬との比較が 2 編ある<sup>18,19)</sup> (II)。

**追記** 2010 年に報告された日本人における市販後調査の結果では、副作用は全体で 11.19%、血管系障害 (起立性低血圧など) は 0.26% であった<sup>28)</sup> (V)。

### d. 有効性の比較

$\alpha_1$  遮断薬間の比較研究には、直接比較試験、クロスオーバー試験、先行治療の効果不十分例に対する切り替え試験などがあるが、いずれも短期間で、無作為化が不完全なものが多く、評価方法も一定でない (表 12)。主に海外の論文を用いたメタアナリシスでは、アルフゾシン、ドキサゾシン、タムスロシン、テラゾシンは、有効性はほぼ同等で、IPSS を 30~40% (平均 4~6 点)、最大尿流量を 16~25% (2~2.5 mL/秒) 改善させた<sup>1,7)</sup> (I)。現在わが国で使用されている薬剤についても、薬剤間の優劣は明らかでない<sup>1-3)</sup>。

### e. 有害事象の比較

$\alpha_1$  遮断薬の主な副作用は、起立性低血圧 (めまい)、易疲労性、射精障害、鼻づまり、頭痛、眠気などである<sup>1-3,7,20,24,28)</sup> (I, IV, V)。頻用される 3 つの  $\alpha_1$  遮断薬は前立腺特異性が高く、血管作動性の副作用は一般に少ない。国内の比較検討において、起立試験陽性率はナフトピジルとタムスロシンで各々 55.0% と 20.0% であった ( $p < 0.05$ )<sup>13)</sup> (II)。射精障害の発現率は、シロドシンとタムスロシンで各々 22.3% と 1.6%<sup>26)</sup> (I) (有意差検定なし)、タムスロシンとナフトピジルで各々 16.7% と 7.4%

(有意差なし)<sup>17)</sup>(II)とされている。術中虹彩緊張低下症候群 (intraoperative floppy iris syndrome: IFIS) とは、 $\alpha_1$  遮断薬服用中の患者の白内障手術中に、「水流による虹彩のうねり」, 「虹彩の脱出・嵌頓」, 「進行性の縮瞳」を3主徴とする虹彩の異変が生じることである。一般の発症頻度は1.1%であり、タムスロシンとナフトピジルで各々43.1%と19.0%という報告がある<sup>3)</sup>。白内障手術を予定している患者および眼科医には注意を喚起する。

#### 参考文献

- 1) AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH).  
<http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm> (ガイドライン)
- 2) EAU Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia.  
[http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2004/Full/BPH\\_2004.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2004/Full/BPH_2004.pdf) (ガイドライン)
- 3) 日本排尿機能学会 男性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会編. 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 (ガイドライン)
- 4) Takei R, Ikegaki I, Shibata K, Tsujimoto G, Asano T. Naftopidil, a novel  $\alpha_1$ -adrenoceptor antagonist, displays selective inhibition of canine prostatic pressure and high affinity binding to cloned human  $\alpha_1$ -adrenoceptors. *Jpn J Pharmacol* 1999; 79: 447–454
- 5) Kawabe K, Ueno A, Takimoto Y, Aso Y, Kato H; YM617 Clinical Study Group. Use of an  $\alpha_1$ -blocker, YM617, in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *J Urol* 1990; 144: 908–912 (I)
- 6) Wilt TJ, MacDonald R, Nelson D. Tamsulosin for treating lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic obstruction: a systematic review of efficacy and adverse effects. *J Urol* 2002; 167: 177–183 (I)
- 7) Djavan B, Marberger M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of  $\alpha_1$ -adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 1999; 36: 1–13 (I)
- 8) Ikemoto I, Kiyota H, Ohishi Y, Abe H, 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: 587–594 (II)
- 9) Gotoh M, Kamihira O, Kinukawa T, Ono Y, Ohshima S, Origasa H on behalf of the Tokai Urological Clinical Trial Group. Comparison of tamsulosin and naftopidil for efficacy and safety in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized controlled trial. *BJU Int* 2005; 96: 581–586 (II)
- 10) Nishino Y, Masue T, Miwa K, Takahashi Y, Ishihara S, Deguchi T. Comparison of two  $\alpha_1$ -adrenoceptor antagonists, naftopidil and tamsulosin hydrochloride, in the treatment of lower urinary tract symptoms with benign prostatic hyperplasia: a randomized crossover study. *BJU Int* 2006; 97: 747–751 (II)
- 11) Hisasue S, Furuya R, Itoh N, Kobayashi K, Furuya S, Tsukamoto T. Ejaculatory disorder caused by alpha-1 adrenoceptor antagonists is not retrograde ejaculation but a loss of seminal emission. *Int J Urol* 2006; 13: 1311–1316 (II)
- 12) Momose H, Hosokawa Y, Kishino T, Ono T, Oyama N. Crossover comparison study on the therapeutic effects of tamsulosin hydrochloride and naftopidil in lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Drugs Today* 2007; 43 (Suppl A): 1–10 (II)
- 13) 瀬川直樹, 上田陽彦, 能見勇人, 高原 健, 西田 剛, 東 治人, 勝岡洋治. 前立腺肥大症治療におけるタムスロシン塩酸塩およびナフトピジルによる血圧変動への影響. 日排尿機能会誌 2007; 18: 286–291 (II)
- 14) 山本貴大, 宮川友明, 堤 雅一, 石川 悟, 白岩浩志, 阿弥良浩, 厨川 謙, 鈴木康一郎, 笠谷俊也, 土田 誠, 北見好宏, 佐々木 明, 天谷龍夫. 前立腺肥大症に伴う下部尿路症状に対するナフトピ

- ジルと塩酸タムスロシンの自覚症状に関する比較検討. 泌尿外科 2008; 21: 47–53 (II)
- 15) Ukimura O, Kanazawa M, Fujihara A, Kamoi K, Okihara K, Miki T; Kyoto Prefectural University of Medicine Benign Prostatic Hypertrophy Research Group. Naftopidil versus tamsulosin hydrochloride for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia with special reference to the storage symptom: a prospective randomized controlled study. *Int J Urol* 2008; 15: 1049–1054 (II)
  - 16) Kojima Y, Sasaki S, Kubota M, Hayase M, Hayashi Y, Shinoura H, Tsujimoto G, Kohri K. Expression of  $\alpha_1$ -adrenoceptor subtype mRNA as a predictor of the efficacy of subtype selective  $\alpha_1$ -adrenoceptor antagonists in the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2008; 179: 1040–1046 (II)
  - 17) Masumori N, Tsukamoto T, Iwasawa A, Furuya R, Sonoda T, Mori M; Hokkaido Urological Disorders Conference Writing Group. Ejaculatory disorders caused by alpha-1 blockers for patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: comparison of naftopidil and tamsulosin in a randomized multicenter study. *Urol Int* 2009; 83: 49–54 (II)
  - 18) 大園誠一郎, 渡辺哲也, 影山慎二. 患者満足度を指標としたタムスロシンとシロドシンのクロスオーバー比較試験. 泌尿外科 2008; 21: 1507–1512 (II)
  - 19) 宮前公一, 木谷公亮, 宮本健次, 中熊健介, 濱田泰之, 山本敏廣, 寺崎 博, 前原昭仁, 中村武利, 中神正巳, 川野 尚, 大塚芳明, 大塚知博, 瀬戸浩司.  $\alpha_1$ 遮断薬の早期治療効果の検討—患者評価を主体とした比較研究. 泌尿外科 2009; 22: 1541–1548 (II)
  - 20) アステラス製薬株式会社 育薬研究所市販後調査センター. 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対するハルナール®の有効性・安全性に関する大規模調査. 新薬と臨床 2006; 55: 403–426 (IV)
  - 21) 山口 脩, 深谷保男, 白岩康夫, 金子茂男, 八竹 直, 安田耕作, 島崎 淳, 高木隆治, 佐藤昭太郎, 近藤厚生, 三宅弘治, 平 則夫. 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対するナフトピジル (KT-611) の臨床評価—塩酸プラゾシンを対照薬とした二重盲検比較試験. 臨床医薬 1992; 8: 699–722 (I)
  - 22) 山口 脩, 深谷保男, 白岩康夫, 金子茂男, 八竹 直, 本間之夫, 河邊香月, 安田耕作, 島崎 淳, 佐藤昭太郎, 高木隆治, 近藤厚生, 三宅弘治, 平 則夫. 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対するナフトピジル (KT-611) の用量反応性および臨床的有用性の検討—プラセボ対照二重盲検比較試験. 基礎臨床 1997; 31: 1315–1360 (I)
  - 23) Yamanishi T, Yasuda K, Kamai K, Tsujii T, Sakakibara R, Uchiyama T, Yoshida K. Single-blind, randomized controlled study of the clinical and urodynamic effects of an  $\alpha$ -blocker (naftopidil) and phytotherapy (eviprost) in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2004; 11: 501–509 (II)
  - 24) 花光一美, 高橋延至, 杉山博敏, 高橋晶子, 熊野伸策. フリバス®錠 25 mg, 50 mg (一般名: ナフトピジル) の使用成績調査および特別調査 (長期使用に関する調査) に関する報告. 新薬と臨床 2006; 55: 428–453 (V)
  - 25) Shibata K, Foglar R, Horie K, Obika K, Sakamoto A, Ogawa S, Tsujimoto G. KMD-3213, a novel, potent,  $\alpha_{1A}$ -adrenoceptor-selective antagonist: characterization using recombinant human  $\alpha_1$ -adrenoceptors and native tissues. *Mol Pharmacol* 1995; 48: 250–258
  - 26) Kawabe K, Yoshida M, Homma Y for the Silodosin Clinical Study Group. Silodosin, a new  $\alpha_{1A}$ -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: 1019–1024 (I)
  - 27) Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Rapid efficacy of the highly selective  $\alpha_{1A}$ -adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. *J Urol* 2009; 181: 2634–2640 (I)
  - 28) 岩佐康弘, 遠藤宏明, 塩澤友男, 水谷英樹, 畔柳肇子, 中野泰志. ユリーフ®カプセル (一般名: シロドシン) の製造販売後調査—使用成績調査. 診療と新薬 2010; 47: 304–313 (V)

## 2) 5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬

### a. デュタステリド (dutasteride)

検索した 82 論文のうち、4 編を引用し、本邦で行われたエビデンスの高い論文についても言及した。

#### 推奨グレード：A

前立腺腫大の明確な患者 (30 mL 以上) に対する有効性を支持する根拠は十分にある (レベル 1)。PSA 値に影響を及ぼすため、前立腺癌の検索には注意が必要である。

デュタステリドは 2 種類の 5 $\alpha$ 還元酵素 isoform (type 1 と type 2) の両者を阻害し、生化学的にはジヒドロテストステロン (dihydrotestosterone: DHT) の産生をほぼ完全に抑制する。

本邦での第 II 相 RCT は、50 歳以上、前立腺体積 30 mL 以上、IPSS 8 点以上、最大尿流量 15 mL/秒以下の BPH 284 例を対象として行われた<sup>1)</sup>(I)。0 mg (プラセボ)、0.05 mg、0.5 mg、2.5 mg の 4 用量を 24 週間投与した結果では、0.5 mg 群と 2.5 mg 群では投与後 2 週目には約 90% の血清 DHT の減少を認め、その効果は投与期間を通して維持された。0.5 mg 群の DHT の抑制効果は海外の報告<sup>2)</sup>(I)と同様であった。

第 III 相の RCT では、デュタステリド 0.5 mg 群 ( $n=193$ ) とプラセボ群 ( $n=185$ ) に分け、52 週間の観察を行った<sup>3)</sup>(I)。デュタステリド群では、投与 24 週後から有意な前立腺体積の減少、投与 36 週後から IPSS と  $Q_{\max}$  の有意な改善を認め、投与 52 週後には IPSS は治療前値と比較して 5.3 点の改善、 $Q_{\max}$  は 2.2 mL/秒の改善、前立腺体積はタムスロシン併用群で 23.7%、非併用群で 22.0% の減少を認めた。性功能や乳房に関する有害事象はまれながらデュタステリド群でやや多く、PSA 値は平均 46.1% 減少した。これらの効果は海外での研究結果<sup>4)</sup>(I)とほぼ一致した。

デュタステリドは血清 PSA 値に対して影響を与える。投与前と投与中は定期的な PSA 測定とあわせて前立腺癌の評価を行うことが添付文書上に重要な基本的注意として記載されている。薬剤投与により PSA 値は約 50% 減少するため、測定値を 2 倍した値を目安とする。なお、PSA の free/total 比は影響を受けないとされる。

### b. フィナステリド (finasteride)

検索では 422 論文があった。有効性を支持する根拠を十分に認める<sup>5)</sup>。しかし、本邦では男性の脱毛症に対する適応しか認められていない。

#### 推奨グレード：保留 (適応外)

有効性を支持する根拠は十分にある<sup>5)</sup>(レベル 1)。しかし、わが国での適応症は男性の脱毛症に限られ前立腺肥大症には認められていない。

### 参考文献

- 1) 塚本泰司, 遠藤之洋, 成田道郎. 日本人男性の前立腺肥大症に対するデュタステリドの至適用量の検討: ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間, 用量反応試験. 泌尿紀要 2009; 55: 209–214 (I)
- 2) Clark RV, Hermann DJ, Cunningham GR, Wilson TH, Morrill BB, Hobbs S. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5 $\alpha$ -reductase inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2179–2184 (I)
- 3) Tsukamoto T, Endo Y, Narita M. Efficacy and safety of dutasteride in Japanese men with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2009; 16: 745–750 (I)
- 4) Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G on behalf of the ARIA3001, ARIA3002, and ARIA3003 Study Investigators. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002; 60: 434–441 (I)
- 5) Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnell JD, Andriole GL, Geller J, Bracken BR, Tenover JS, Vaughan ED, Pappas F, Taylor A, Binkowitz B, Ng J for the Finasteride Study Group. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1992; 327: 1185–1191 (I)

## 3) 抗アンドロゲン薬 (anti-androgen drugs)

クロルマジノンとアリルエストレノールがある。いずれも合成黄体ホルモン薬で、視床下部に対して negative feed-back をかけ、精巣からのテストステロン分泌を抑制すると同時に、前立腺細胞に対して、テストステロン取り込み阻害作用、DHT とアンドロゲン受容体との結合阻害作用を有する。BPH に対して保険適応はあるが、その有効性を支持する根拠は十分でなく、高頻度で性機能障害を生じる。慎重な症例選択と観察が必要である。

### a. クロルマジノン (chlormadinone)

検索では 52 論文があり、うち 3 編を引用し、男性下部尿路症状診療ガイドライン<sup>1)</sup>も参考とした。

#### 推奨グレード: C1

有効性を支持する根拠は十分でない (レベル 3)。ただし、海外で有効性が確認されているフィナステリド (本邦適応外) とほぼ同様の臨床効果を有するとされる。性機能障害のほか、多彩な副作用が起こりうる。

各 20 例を対象としたクロルマジノン 50 mg/日とエビプロスタットとの比較試験では、前者では 90% の症状改善、前立腺体積の 50% の縮小を認めたが、後者では 70% の症状改善、前立腺体積の 30% の縮小を認めた<sup>2)</sup>(III)。5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬であるフィナステリド (本邦適応外) との二重盲検群間比較試験では、ほぼ同様の臨床効果が報告されている<sup>3,4)</sup>(I)。

添付文書上の重大な副作用として、うっ血性心不全、血栓症、肝機能障害、糖尿

病などがあり、定期的に血液検査を行い、16週間投与しても期待した効果が認められない場合は漫然と継続すべきではないとされている。

## b. アリルエストレノール (allylestrenol)

検索では19論文があり、うち3編を引用し、男性下部尿路症状診療ガイドライン<sup>1)</sup>の記述も参考とした。

### 推奨グレード：C1

有効性を支持する根拠は十分でない（レベル3）。性機能障害が起こりうる。

クロルマジノンと同様の作用を有すると考えられている。クロルマジノンとアリルエストレノールとの無作為化比較試験では、両者に効果の差はなかったが、アリルエストレノールのほうが、性機能に与える影響が少なかったとされる<sup>5-7)</sup>(II)。添付文書上での主な副作用としては、性欲減退・性機能障害があり、16週間投与しても期待した効果が認められない場合は漫然と継続すべきではないとされている。

### 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 男性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会. 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 (ガイドライン)
- 2) 吉田英機, 原口 忠, 小川良雄, 河合誠朗, 大山正明, 檜垣昌夫, 斎藤豊彦, 今村一男. 前立腺肥大症に対する chlormadinone acetate の臨床効果—超音波断層法による前立腺の形態および重量の変化(3ヵ月間)の検討. 泌尿紀要 1983; 29: 1419–1426 (III)
- 3) 阿曾佳郎, 本間之夫, 熊本悦明, 塚本泰司, 折笠精一, 山中英寿, 今井強一, 小磯謙吉, 赤座英之, 島崎 淳, 井坂茂夫, 田崎 寛, 馬場志郎, 穂坂正彦, 吉田 修, 奥山明彦, 古武敏彦, 宇佐美道之, 大森弘之, 熊澤浄一, 齊藤 泰, 郡司篤晃, 西垣 克. 5 $\alpha$ -reductase 阻害剤 MK-906 の前立腺肥大症に対する臨床第 III 相試験—酢酸クロルマジノン徐放錠を対照薬とする二重盲検群間比較試験. 泌尿外科 1995; 8: 237–256 (I)
- 4) 阿曾佳郎, 本間之夫, 熊本悦明, 塚本泰司, 折笠精一, 山中英寿, 今井強一, 小磯謙吉, 赤座英之, 島崎 淳, 井坂茂夫, 田崎 寛, 馬場志郎, 穂坂正彦, 吉田 修, 奥山明彦, 古武敏彦, 宇佐美道之, 大森弘之, 熊澤浄一, 齊藤 泰, 郡司篤晃, 西垣 克. 5 $\alpha$ -reductase 阻害剤 MK906 の前立腺肥大症に対する臨床第 III 相試験(第2報)—酢酸クロルマジノン徐放剤との臨床効果の同等性の検討. 泌尿外科 1996; 9: 335–342 (I)
- 5) 志田圭三, 小柳知彦, 川倉宏一, 西田 亨, 熊本悦明, 折笠精一, 佐藤昭太郎, 武田正雄, 山中英寿, 島崎 淳, 北村 温, 竹内弘幸, 笥 龍二, 三矢英輔, 片山 喬, 久住治男, 渡辺 決, 友吉唯夫, 大森弘之, 難波克一, 田中啓幹, 斎藤 泰, 栗谷典量, 中島光好. 二重盲検法におけるアリルエストレノールの前立腺肥大症に対する臨床効果. 泌尿紀要 1986; 32: 625–648 (II)
- 6) 熊本悦明, 山口康宏, 佐藤嘉一, 丹田 均, 加藤修爾, 毛利和富, 門野雅夫, 本間昭雄, 三宅正文, 青木正治, 恒川琢司, 江夏朝松, 丸田 浩, 大堀 勉, 青木 光, 萬谷嘉明, 鈴木騏一, 石井延久, 入沢千晶, 今村一男, 吉田英機, 白井将文, 高波真佐治, 松島正浩, 田島政晴, 鈴木良二, 松本英亜, 牧 昭夫, 藤尾幸司, 中山孝一, 深澤 潔, 三浦一陽, 長田尚夫, 矢島通孝, 片山 喬, 寺田為義, 守殿貞夫, 安野博彦, 井谷 淳, 齊藤宗吾, 今川章夫, 前林浩次, 荒木 徹, 高本 均,



- 杉山善朗, 中村 浩, 志田圭三. Anti-androgen の性機能におよぼす影響 — アリルエストレノールおよび酢酸クロルマジノンの二重盲検法比較試験 第 I 報: 夜間睡眠時勃起現象 (NPT) 測定による検討. 泌尿紀要 1990; 36: 213–226 (II)
- 7) 熊本悦明, 山口康宏, 佐藤嘉一, 丹田 均, 加藤修爾, 毛利和富, 門野雅夫, 本間昭雄, 三宅正文, 青木正治, 恒川琢司, 江夏朝松, 丸田 浩, 大堀 勉, 青木 光, 萬谷嘉明, 鈴木騏一, 石井延久, 入沢千晶, 今村一男, 吉田英機, 白井将文, 高波真佐治, 松島正浩, 田島政晴, 鈴木良二, 松本英亜, 牧 昭夫, 藤尾幸司, 中山孝一, 深澤 潔, 三浦一陽, 長田尚夫, 矢島通孝, 片山 喬, 寺田為義, 守殿貞夫, 安野博彦, 井谷 淳, 斉藤宗吾, 今川章夫, 前林浩次, 荒木 徹, 高本 均, 杉山善朗, 中村 浩, 志田圭三. Anti-androgen の性機能におよぼす影響 — アリルエストレノールおよび酢酸クロルマジノンの二重盲検法比較試験 第 II 報: 自記式質問紙法による検討. 泌尿紀要 1990; 36: 227–244 (II)

## 4) その他の薬剤

### a. エビプロスタット® (Eviprostat®)

検索では 27 論文があり, うち 5 編を引用し, 2 編を追加した。

#### 推奨グレード: C1

有効性を支持する根拠は認めるが, 古い研究であり,  $\alpha_1$  遮断薬に比べて効果は劣る (レベル 2)。ただし, 近年,  $\alpha_1$  遮断薬との併用にて有用との報告を認める (レベル 2)。副作用はほとんどない。

1975 年の報告であるが, 二重盲検試験による有効性を支持する根拠や<sup>1,2)</sup> (II), 後ろ向き検討での BPH への有効性を示唆する研究がある<sup>3)</sup> (V)。しかし, ナフトピジル<sup>4)</sup> (II), タムスロシン<sup>5)</sup> (II) などの  $\alpha_1$  遮断薬との RCT においては効果が劣る。ただし, タムスロシンを使用しても骨盤部不快感がある症例や<sup>6)</sup> (V), ナフトピジルに抵抗性症状を示す症例に本剤を追加すると<sup>7)</sup> (V), 症状が改善したとされる。

### b. セルニルトン® (cernitine pollen extract, Cernilton®)

検索では 12 論文があり, うち 4 編を引用した。男性下部尿路症状診療ガイドラインも参考とした<sup>8)</sup>。

#### 推奨グレード: C1

夜間頻尿などの症状に対する有効性は示唆されているが, 他覚的所見の改善効果は認められない (レベル 1)。副作用は少ない。

プラセボやパラプロストと比較し夜間頻尿への効果が示唆されているが, 尿流量, 残尿量への改善効果はない<sup>9–11)</sup> (I, II)。慢性非細菌性前立腺炎, 慢性骨盤痛症候群に対する有用性を示す報告がある<sup>12)</sup> (II)。

### c. パラプロスト® (Paraprost®)

検索では3論文があり、うち1編を引用した。男性下部尿路症状診療ガイドラインも参考とした<sup>8)</sup>。

#### 推奨グレード：C1

有効性を支持する根拠は十分でない（レベル2）。副作用は少ない。

プラゾシンとのRCTでは、症状と残尿量の改善に有意差を認めないが、尿流量の改善ではプラゾシンに劣ったとされる<sup>13)</sup>(II)。

### d. 漢方薬（八味地黄丸，牛車腎気丸）

検索で19論文があり、うち牛車腎気丸に関する2編を引用した。

#### 推奨グレード：C1

有効性を支持する根拠は十分でないが、牛車腎気丸は他剤との併用にて有用との報告がある（レベル2）。

八味地黄丸はBPHに適応があるが明確な根拠は認めない。牛車腎気丸は八味地黄丸に牛膝と車前子を加え、附子を増量した漢方製剤である。タムスロシン使用後も過活動膀胱症状が続くBPHに対して牛車腎気丸を追加投与するクロスオーバー・非盲検RCTでは、追加投与群で有意なQOLの改善があった<sup>14)</sup>(II)。BPHを中心とする前立腺疾患に、タムスロシン、ナフトピジルなどで頻尿の改善が不十分な場合に牛車腎気丸を投与すると、尿流量、IPSS、QOLスコアの有意な改善を認めた<sup>15)</sup>(V)。

### e. フラボキサート (flavoxate)

検索ではRCT1論文があり、それに1編を追加した。

#### 推奨グレード：保留（適応外）

有効性を支持する根拠は十分でない（レベル2）。保険適応はない。

抗コリン作用は弱いが、カルシウム拮抗作用や中枢性の排尿反射抑制作用、局所麻酔作用、平滑筋への直接弛緩作用を有する。70例のBPHを用いた、プラセボとのRCTでは有意な効果の差はなかった<sup>16)</sup>(II)。日本の研究では、 $\alpha_1$ 遮断薬で夜間頻尿の改善のなかったBPHにおいて夜間排尿回数を有意に減少させたという報告がある<sup>17)</sup>(V)。有害事象はほとんどない。

### f. 抗うつ薬

関連論文を検索したがRCTはなかった。

**推奨グレード：保留（適応外）**

根拠となるような研究がなく，保険適応もない。

イミプラミンをはじめとした三環系抗うつ薬は，セロトニン，ノルアドレナリンの取り込み阻害作用のほかに，弱い抗ムスカリン作用，抗ヒスタミン作用，カルシウム拮抗作用，平滑筋弛緩作用，弱い抗利尿作用を有する<sup>18)</sup>。類似薬である四環系抗うつ薬，SNRI（選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬）やSSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）なども，中枢作用により過活動膀胱や腹圧性尿失禁での有効性が示唆されている。しかし，いずれもBPHを対象としたRCTはない。副作用は心血管作用（不整脈など），眠気，注意力・反射運動能の低下，めまい，発汗などである。なお，遺尿症または夜尿症には保険適応がある。

**g. 抗コリン薬**

benign prostatic hyperplasia（前立腺肥大症）とanticholinergic（抗コリン薬）をキーワードとして検索し，76編の論文を得た。抗コリン薬の単独使用に関しては，検索した範囲では4編のみであった。

**推奨グレード：保留（適応外）**

**OAB** 症状を伴う **BPH** に抗コリン薬の単独治療は有効かつ安全とする報告はある。しかし，抗コリン薬は排尿困難や尿閉を招く危険もあり，下部尿路閉塞や排尿困難のある **BPH** への使用は慎重投与とされている。また，**BPH** に対する保険適応もない。一般には  $\alpha_1$  遮断薬に抵抗する **OAB** 症状に併用治療で使用される（p. 100 CQ 6 参照）。

明らかな下部尿路閉塞を伴わない男性での抗コリン薬単独使用におけるプラセボとのRCT（2編）では，1編はプラセボに対しての有益性が認められ，他の1編は認められなかった。しかし，急性尿閉は1%未満であり，プラセボと同様であったとされた<sup>19,20)</sup> (I, II)。下部尿路閉塞と排尿筋過活動を認める男性に対する抗コリン薬の単独治療については，プラセボに対する有効性（BOO indexの低下，初発排尿筋収縮時の膀胱容量増加，最大膀胱容量増加）と安全性（最大尿流量，最大尿流量時排尿筋圧は不変，残尿量はプラセボより平均25 mL増加したが，尿閉はみられず）が確認されている<sup>21)</sup> (I)。

ただし，抗コリン薬は排尿困難や尿閉を招く危険もあり，特に下部尿路閉塞が明らかな男性への抗コリン薬の単独使用は慎重が必要である<sup>8)</sup>。急性尿閉の発生は初期の30日で高く，特に早期には注意が必要である<sup>22)</sup> (V)。また，抗コリン薬は **BPH** に対して保険適応がなく，下部尿路閉塞や排尿困難のある **BPH** への使用は慎重投与とされている。

なお、過活動膀胱診療ガイドラインでは OAB に対して抗コリン薬が推奨されている<sup>23)</sup>。男性下部尿路症状診療ガイドラインでは、泌尿器科医の管理のもとに行われる治療の一つと位置づけている<sup>8)</sup>。したがって、BPH や下部尿路閉塞のない(または軽度な)男性の OAB 症状に対しては、泌尿器科医の慎重な判断と管理のもとで、抗コリン薬の単独治療は可能である。しかし、BPH に伴う OAB 症状に対しては、一般には  $\alpha_1$  遮断薬を先行投与し、それに抵抗する場合に併用して使用することが推奨されている (p.100 CQ 6 参照)。

#### h. コリン作動薬

検索では 16 論文 (うち和文 4 編) があり、うち 5 編を引用した。

##### 推奨グレード：保留 (適応外)

**TURP 無効例や神経因性膀胱に対する有効性の報告はある (レベル 5)。**しかし、それを否定する研究もあり (レベル 2)、前立腺肥大症に対する有効性を支持する根拠はない。有害事象には、腹痛、下痢などのほかに、コリン作動性クリーゼ、狭心症、不整脈などの重大なものもある。

コリン作動薬は排尿筋の収縮を増強するとされる。ベタネコールは、アセチルコリンの類似物 (コリンエステル) で、適応病名は尿閉である。ジスチグミンは、コリンエステラーゼ阻害薬であり、手術後および神経因性膀胱などの低活動膀胱による排尿障害に適応がある。しかし、前立腺肥大症には保険適応がない。男女を含めた低活動膀胱に対するメタアナリシスでは、RCT 10 編中 3 編にプラセボへの優越性を認め、7 編は認めなかった<sup>24)</sup> (I)。男性のみを対象とした RCT 2 編は、それぞれ正常男性、前立腺肥大症術後の症例で、いずれもプラセボに対しての優越性は認めなかった<sup>25,26)</sup> (II)。日本の報告でも、前立腺肥大症手術後の排尿困難にジスチグミンが有効であったという少数例の報告や<sup>27)</sup> (V)、低活動膀胱に対して  $\alpha_1$  遮断薬とコリン作動薬の併用がコリン作動薬の単独より有効であったという報告があるが<sup>28)</sup> (II)、いずれも下部尿路閉塞を伴わない症例が対象である。副作用は、腹痛、下痢などであるが、発汗、縮瞳、呼吸困難などを示すコリン作動性クリーゼの報告もある<sup>24)</sup> (I)。1日投与量は、ベタネコールは 30~50 mg (1日 3~4 回分服) であり、ジスチグミンは 1日 1錠 (5 mg) に改定された。

#### i. ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬 (phosphodiesterase-type 5 inhibitors)

検索では 42 論文があり、8 論文を引用した。

**推奨グレード：保留（適応外）**

有効性を支持する根拠は十分あるが（レベル 1）、本邦では適応外である。

勃起に重要なのは、神経と血管内皮細胞から放出される一酸化窒素 (NO) である。NO は平滑筋細胞内の cGMP の産生を促進し、細胞内の Ca イオン濃度が低下して平滑筋が弛緩する。ホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) 阻害薬は、cGMP の分解を阻害するので、結果的には NO の作用を増強し、勃起障害 (erectile dysfunction: ED) を改善させる。尿道や前立腺の平滑筋も NO を介して弛緩するので<sup>29)</sup>、PDE5 阻害薬は下部尿路症状を改善することが期待される。

PDE5 阻害薬の一つであるシルденаフィル ( $n=189$ ) は、ED と下部尿路症状を有する中高齢男性を対象とした RCT において、IPSS、QOL スコア、BII のすべてをプラセボ ( $n=180$ ) に比べて有意に改善させた<sup>30)</sup> (I)。ただし、尿流量には有意な変化がなかった。別の小規模な RCT では、50 mg のシルденаフィルの投与 ( $n=36$ ) で、非投与 ( $n=32$ ) と比較して尿流量の改善を認めている<sup>31)</sup> (II)。アルフゾシン 10 mg 単独投与、シルденаフィル 25 mg 単独投与、併用投与の 3 群の小規模 RCT では、単独群に比べて併用群で IPSS と ED が改善した<sup>32)</sup> (II)。

別の PDE5 阻害薬タダラフィルでは、下部尿路症状を有する前立腺肥大症患者に、プラセボ ( $n=211$ )、タダラフィル 2.5 mg ( $n=208$ )、5 mg ( $n=212$ )、10 mg ( $n=216$ )、20 mg ( $n=209$ ) を投与した大規模 RCT がある<sup>33)</sup> (I)。IPSS はいずれの用量でもプラセボと比較して有意に改善し、この試験では至適用量は 5 mg であった。ただし、尿流量は改善が認められるものの、有意な変化ではなかった。その他にも、ED と中等症以上の症状がある前立腺肥大症患者で症状が有意に改善したなど、タダラフィルの有効性を示す RCT がある<sup>34,35)</sup> (I)。他剤との併用では、27 例のクロスオーバー試験で、タムスロシン (0.4 mg/日) 単独投与とタムスロシンとタダラフィル (20 mg/日) の併用投与 (ともに 45 日間) を比較し、併用投与で IPSS および QOL スコアの有意な改善を認めた。ただし、最大尿流量と残尿量には群間に差がなかった<sup>36)</sup> (II)。なお、いずれの研究でも安全性は高かった。

このように、前立腺肥大症に有効性を示す根拠は十分にあるが、本邦においては適応外である。

**参考文献**

- 1) 中野 博, 広本宣彦, 仁平寛巳, 平山多秋, 松木 暁, 梶尾克彦, 相模浩二, 白石恒雄, 藤井元広, 溝口勝, 森 浩一, 藤本洋治, 田戸 治, 島崎俊一郎. 前立腺肥大症に対する Eviprostat の臨床効果について (二重盲検法). 泌尿紀要 1975; 21: 433-452 (II)
- 2) 佐々木 進, 前川正信, 岸本武利, 辻田正昭, 早原信行, 中西純造, 西尾正一, 大山武司, 松村

- 俊宏, 前田 勉, 西島高明, 結城清之, 中尾正宏, 村上憲一郎, 荒井 潔, 田村峯雄, 猪木令三. 前立腺肥大症に対する Eviprostat の効果 — 二重盲検法による検討. 西日泌尿会誌 1975; 37: 647–660 (II)
- 3) Ishigooka M, Hashimoto T, Hayami S, Tomaru M, Nakada T, Mitobe K. Clinical and retrospective evaluation of Eviprostat: a non-hormonal and non-neuropharmacological agent for benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol* 1995; 27: 61–66 (V)
- 4) Yamanishi T, Yasuda K, Kamai T, Tsujii T, Sakakibara R, Uchiyama T, Yoshida K. Single-blind, randomized controlled study of the clinical and urodynamic effects of an  $\alpha$ -blocker (naftopidil) and phytotherapy (eviprostat) in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2004; 11: 501–509 (II)
- 5) 富田雅之, 穎川 晋, 池本 庸, 中條 洋, 波田野孝史, 吉良慎一郎, 水尾敏彦, 各務 裕. 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: 193–197 (II)
- 6) 三輪好生, 守山洋司, 増栄孝子, 西野好則, 服部慎一, 加藤成一, 石田健一郎, 増栄成泰, 安田満, 宇野雅博, 谷口光宏, 玉木正義, 江原英俊, 米田尚生, 岡野 学, 竹内敏視, 多田晃司, 藤本佳則, 前田真一, 長谷川義和, 藤広 茂, 酒井俊助, 坂 義人, 出口 隆. 前立腺肥大症患者にみられる骨盤部不快感に対するエビプロスタット®の有効性の検討. 泌尿外科 2008; 21: 807–814 (V)
- 7) 成岡健人, 鈴木康之, 古田 昭, 遠藤勝久, 菅谷真吾, 穎川 晋.  $\alpha_1$ 受容体遮断薬(ナフトピジル)に抵抗性症状を有する前立腺肥大症患者に対するエビプロスタットの追加投与の臨床的検討. 泌尿紀要 2008; 54: 341–344 (V)
- 8) 日本排尿機能学会 男性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会. 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 (ガイドライン)
- 9) Buck AC, Cox R, Rees RWH, Ebeling L, John A. Treatment of outflow tract obstruction due to benign prostatic hyperplasia with the pollen extract, cernilton. A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Urol* 1990; 66: 398–404 (II)
- 10) Wilt T, MacDonald R, Ishani A, Rutks I, Stark G. Cernilton for benign prostatic hyperplasia (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD001042 (I)
- 11) MacDonald R, Ishani A, Rutks I, Wilt TJ. A systematic review of Cernilton for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2000; 85: 836–841 (I)
- 12) Elist J. Effects of pollen extract preparation Prostat/Poltit on lower urinary tract symptoms in patients with chronic nonbacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Urology* 2006; 67: 60–63 (II)
- 13) Yamaguchi O, Shiraiwa Y, Kobayashi M, Yokota T, Ohinata M, Aoki H, Tsuzuki T, Ohori M. Clinical evaluation of effects of prazosin in patients with benign prostatic obstruction. A double-blind, multi-institutional, Paraprost-controlled study. *Urol Int* 1990; 45 (Suppl 1): 40–46 (II)
- 14) 石塚 修, 山西友典, 後藤百万, 舂森直哉, 菅谷公男, 吉田正貴, 西沢 理. LUTS 新たなエビデンス. 漢方製剤の臨床効果 — 牛車腎気丸を中心として. *Urology View* 2009; 7: 81–84 (II)
- 15) 藤内靖喜, 渡部明彦, 布施秀樹. 前立腺疾患における蓄尿障害に対する牛車腎気丸の効果 — 漢方治療の基礎研究と今後の方向性について. 泌尿紀要 2008; 54: 463–466 (V)
- 16) Dahm TL, Ostri P, Kristensen JK, Walter S, Frimodt-Møller C, Rasmussen RB, Nøhr M, Alexander N. Flavoxate treatment of micturition disorders accompanying benign prostatic hypertrophy: a double-blind placebo-controlled multicenter investigation. *Urol Int* 1995; 55: 205–208 (II)
- 17) 加藤 忍, 日下 守, 白木良一, 泉谷正伸, 浅野晴好, 大木隆弘, 柳岡正範, 星長清隆. 夜間頻尿を有する  $\alpha_1$ アドレナリン受容体遮断薬投与中の前立腺肥大症患者に対する塩酸フラボキサートの有効性の検討. 泌尿紀要 2008; 54: 173–177 (V)
- 18) 日本排尿機能学会 夜間頻尿診療ガイドライン作成委員会編. 夜間頻尿診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 2009 (ガイドライン)

- 19) Roehrborn CG, Abrams P, Rovner ES, Kaplan SA, Herschorn S, Guan Z. Efficacy and tolerability of tolterodine extended-release in men with overactive bladder and urgency urinary incontinence. *BJU Int* 2006; 97: 1003–1006 (II)
- 20) Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder. A randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 2319–2328 (I)
- 21) Abrams P, Kaplan SA, DeKoning Gans HJ, Millard R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol* 2006; 175: 999–1004 (I)
- 22) Martín-Merino E, García-Rodríguez LA, Massó-González EL, Roehrborn CG. Do oral antimuscarinic drugs carry an increased risk of acute urinary retention? *J Urol* 2009; 182: 1442–1448 (V)
- 23) 日本排尿機能学会 過活動膀胱ガイドライン作成委員会編. 過活動膀胱診療ガイドライン. プラックウェルパブリッシング, 2005 (ガイドライン)
- 24) Barendrecht MM, Oelke M, Laguna MP, Michel MC. Is the use of parasympathomimetics for treating an underactive urinary bladder evidence-based? *BJU Int* 2007; 99: 749–752 (I)
- 25) Wein AJ, Hanno PM, Dixon DO, Raezer DM, Benson GS. The effect of oral bethanechol chloride on the cystometrogram of the normal male adult. *J Urol* 1978; 120: 330–331 (II)
- 26) Shah PJR, Abrams PH, Choa RG, Ashken MH, Gaches CGC, Green NA, Wiles A. Distigmine bromide and post-prostatectomy voiding. *Br J Urol* 1983; 55: 229–232 (II)
- 27) Tanaka Y, Masumori N, Itoh N, Furuya S, Nishizawa O, Tsukamoto T. Symptomatic and urodynamic improvement by oral distigmine bromide in poor voiders after transurethral resection of the prostate. *Urology* 2001; 57: 270–274 (V)
- 28) Yamanishi T, Yasuda K, Kamai T, Tsujii T, Sakakibara R, Uchiyama T, Yoshida K. Combination of a cholinergic drug and an  $\alpha$ -blocker is more effective than monotherapy for the treatment of voiding difficulty in patients with underactive detrusor. *Int J Urol* 2004; 11: 88–96 (II)
- 29) Burnett AL. Nitric oxide control of lower genitourinary tract functions: a review. *Urology* 1995; 45: 1071–1083 (総説)
- 30) McVary KT, Monnig W, Camps JL Jr, Young JM, Tseng LJ, van den Ende G. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. *J Urol* 2007; 177: 1071–1077 (I)
- 31) Guven EO, Balbay MD, Mete K, Serefoglu EC. Uroflowmetric assessment of acute effects of sildenafil on the voiding of men with erectile dysfunction and symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol* 2009; 41: 287–292 (II)
- 32) Kaplan SA, Gonzalez RR, Te AE. Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Eur Urol* 2007; 51: 1717–1723 (II)
- 33) Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Virktrup L. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol* 2008; 180: 1228–1234 (I)
- 34) Porst H, McVary KT, Montorsi F, Sutherland P, Elion-Mboussa A, Wolka AM, Virktrup L. Effects of once-daily tadalafil on erectile function in men with erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2009; 56: 727–736 (I)
- 35) McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM, Wachs B, Young JM, Esler A, Sides GD, Denes BS. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007; 177: 1401–1407 (I)
- 36) Bechara A, Romano S, Casabé A, Haime S, Dedola P, Hernández C, Rey H. Comparative efficacy assessment of tamsulosin vs. tamsulosin plus tadalafil in the treatment of LUTS/BPH. Pilot study. *J Sex Med* 2008; 5: 2170–2178 (II)

### 3 外科治療（手術療法）(表 10-2)

**要約** BPH に対する手術治療は、① 薬物治療の効果が不十分、② 中等度から重度の症状、③ 尿閉・尿路感染症・血尿・膀胱結石などの合併症がある（または危惧される）場合に、適応が考慮される。

手術治療の標準術式は TURP であるが、そのほかにも多数の術式がある。これらは、A) 組織の切除 (resection, ablation) や蒸散 (vaporization) を主体とする術式と、B) 組織の熱凝固・変性を主体とする術式、C) その他の術式に大別される (表 13)。一般に、A) の術式は効果が高いが周術期の合併症がある。それに比べて B) や C) の術式は合併症が少なく安全ではあるが、効果は同等ないしは劣り、術後の症状の増悪期間や留置カテーテル期間が長く、病理検査用の組織が得られないことが多い。

注 1) 低侵襲治療 (minimally invasive therapy) の定義は曖昧であるが、開腹手術や TURP (bipolar-TURP と TUVRP を含む) より侵襲性の低い手技の総称として用いられているようである。

注 2) 手術治療の術式選択は、前立腺肥大症の特性、前立腺以外の患者特性、医療施設の設備、術者の習熟度などを考慮して行う必要がある。したがって、どの術式が適切かは種々の要因による影響が大きいため、各術式の推奨グレードについては、標準術式である TURP の適応例と TURP の有効性・安全性を念頭に置き、それとの比較で定めた。

#### 1) 開放手術（被膜下前立腺腺腫核出術） 〔open prostatectomy (sub-capsular enucleation)〕

benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症) と open prostatectomy をキーワードとして検索し、1995 年以降で 43 編の論文を得た。うち 4 編を引用し、EAU ガイドラインも参考とした。

##### 推奨グレード：B

古典的な手技で開放性に腺腫を核出する。周術期の合併症の頻度は高いが、特に大きな前立腺に対しては有用性が高く、長期効果も保たれる。

下腹部の切開で膀胱前腔に達し、腫大した腺腫を周囲の前立腺組織(外科的被膜)から用手的に剥離して核出する。到達経路別に、前立腺前面で被膜を切開する方法(恥骨後式)と膀胱を開放して膀胱内から腺腫を核出する方法(恥骨上式)がある。腺腫核出後は止血用の尿道カテーテルで止血する。古い術式ではあるが、特に大きな前立腺肥大症に対しては確実に有効な治療法として行われている<sup>1,2)</sup>(p.91「参考資料」参照)。

合併症の頻度は比較的高く、輸血が必要な出血が 8.2~26.5%、再手術率が



表 13 前立腺肥大症に対する外科治療（手術治療）

| 術式名   |
|---|
| <b>A. 組織の切除・蒸散を主体とする術式</b>  |
| ● 開放手術（被膜下前立腺腫核出術）〔open prostatectomy (sub-capsular enucleation)〕   |
| ● 経尿道的前立腺切除術（transurethral resection of the prostate: TURP）   |
| ● 経尿道的前立腺切開術（transurethral incision of the prostate: TUIP）  |
| ● 生理食塩水灌流経尿道的前立腺切除術（bipolar-TURP）   |
| ● ホルミウムレーザー前立腺核出術（holmium laser enucleation of the prostate: HoLEP）   |
| ● 光選択的レーザー前立腺蒸散術〔photoselective vaporization of the prostate by KTP (potassium-titanyl-phosphate) laser: PVP〕 |
| ● ホルミウムレーザー前立腺蒸散術（holmium laser ablation of the prostate: HoLAP）  |
| ● 経尿道的前立腺剥離術（transurethral detachment of the prostate）  |
| ● 経尿道的バイポーラ電極前立腺核出術（transurethral enucleation with bipolar system: TUEB <sup>®</sup> ）                        |
| <b>B. 組織の熱凝固・変性を主体とする術式</b>   |
| ● 組織内レーザー凝固術（interstitial laser coagulation of the prostate: ILCP）  |
| ● 高密度焦点式超音波治療（high-intensity focused ultrasound: HIFU）  |
| ● 経尿道的針焼灼術（transurethral needle ablation: TUNA <sup>®</sup> ）   |
| ● 経尿道的マイクロ波高温治療術（transurethral microwave thermotherapy: TUMT）   |
| ● 経尿道的ラジオ波高温治療術（transurethral radiofrequency thermotherapy: TURF）   |
| <b>C. その他の術式</b>  |
| ● 尿道ステント（urethral stent）  |
| ● 前立腺エタノール注入療法（transurethral ethanol ablation of the prostate: TEAP）  |
| ● ボツリヌス毒素治療（botulinum toxin）  |

1.1%，手術創感染が2～6.9%，尿路感染が2.6～8.6%，敗血症が8.6%との報告がある<sup>3,4)</sup>(V)。尿道カテーテルを術後6～10日間留置することも、これらの合併症の一因であろう。ただし、術後の再治療率はおおむね低いとされ<sup>2)</sup>、3.6%という報告がある<sup>3)</sup>。最近では腹腔鏡下での核出手術も報告されている<sup>5)</sup>。

#### 参考文献

- 1) EAU Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia.  
[http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2004/Full/BPH\\_2004.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2004/Full/BPH_2004.pdf) (ガイドライン)
- 2) Thiel DD, Petrou SP. Electroresection and open surgery. *Urol Clin North Am* 2009; 36: 461–470 (総説)
- 3) Serretta V, Morgia G, Fondacaro L, Curto G, Lo Bianco A, Pirritano D, Melloni D, Orestano F, Motta M, Pavone-Macaluso M; Members of the Sicilian-Calabrian Society of Urology. Open prostatectomy for benign prostatic enlargement in southern Europe in the late 1990s: a contemporary series of 1800 interventions. *Urology* 2002; 60: 623–627 (V)
- 4) Elzayat EA, Elhilali MM. Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP): the endourologic

- alternative to open prostatectomy. *Eur Urol* 2006; 49: 87–91 (V)
- 5) Noguera RS, Rodríguez RC. Open adenectomy: past, present and future. *Curr Opin Urol* 2008; 18: 34–40 (総説)

## 2) 経尿道的前立腺切除術 (transurethral resection of the prostate: TURP)

benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症) と transurethral resection of the prostate (TURP: 経尿道的前立腺切除術) をキーワードとして検索し、1995年以降で260編の論文を得た。うち6編を引用し、EAUガイドラインも参考とした。

### 推奨グレード: A

最も広く行われている標準的な手技である。主に中等症までの前立腺肥大症が適応となり、効果の持続性も高い。合併症には、出血と灌流液による低ナトリウム血症 (TUR 症候群) がある。

経尿道的に挿入した内視鏡下に、先端の切除ループに通じた高周波電流で腺腫を切除し多数の組織片として回収する。電解質を含まない灌流液を用いて視野を確保する。その効果は高く、手技的にも確立され<sup>1-3)</sup>、1990年代までに開発された新たな経尿道的の外科治療のいずれにも勝っていた<sup>4)</sup>。

合併症としては、輸血が必要な出血が2.0~4.8%、術中の灌流液の吸収による低ナトリウム血症 (TUR 症候群) が0~1.1%とされる<sup>5)</sup>。TUR 症候群は、前立腺体積が45 mL以上、切除時間が90分以上で頻度は高くなり<sup>6)</sup>、まれに致命的となるので注意が必要である。

長期的な効果の持続性では、2万例を超える8年間の追跡調査の再切除率は7.4%であった<sup>7)</sup> (V)。安全性を考慮し、非常に大きくはない前立腺 (50~80 mL以下) に対する標準的な手技である (p.91「参考資料」参照)。

### 参考文献

- 1) EAU Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia.  
[http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2004/Full/BPH\\_2004.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2004/Full/BPH_2004.pdf) (ガイドライン)
- 2) Thiel DD, Petrou SP. Electroresection and open surgery. *Urol Clin North Am* 2009; 36: 461–470 (総説)
- 3) Madersbacher S, Marberger M. Is transurethral resection of the prostate still justified? *BJU Int* 1999; 83: 227–237 (総説)
- 4) Bosch JLHR. Urodynamic effects of various treatment modalities for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1997; 158: 2034–2044 (総説)
- 5) Miano R, de Nunzio C, Asimakopoulos AD, Germani S, Tubaro A. Treatment options for benign prostatic hyperplasia in older men. *Med Sci Monit* 2008; 14: RA94–RA102 (総説)
- 6) Hawary A, Mukhtar K, Sinclair A, Pearce I. Transurethral resection of the prostate syndrome: almost

- gone but not forgotten. *J Endourol* 2009; 23: 2013–2020 (総説)
- 7) Madersbacher S, Lackner J, Brössner C, Röhlich M, Stancik I, Willinger M, Schatzl G for the Prostate Study Group of the Austrian Society of Urology. Reoperation, myocardial infarction and mortality after transurethral and open prostatectomy: a nation-wide, long-term analysis of 23,123 cases. *Eur Urol* 2005; 47: 499–504 (V)

### 3) 経尿道的前立腺切開術 (transurethral incision of the prostate: TUIP)

benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症), transurethral incision of the prostate (経尿道的前立腺切開術) をキーワードとして検索を行い, 47 論文 (欧文 46 編, 和文 1 編) を得た。うち 6 編を引用した。

#### 推奨グレード: B

5 時と 7 時で膀胱頸部から前立腺尖部までを切開し前立腺部尿道を開大させる方法で, 比較的小さな前立腺が対象として適切である。

左右の尿管口の遠位から精阜横まで, 前立腺被膜の深さまで切開する方法である<sup>1,2)</sup> (II, V)。TURP に対する RCT の結果では, 20~30 mL 以下の小さな前立腺で, 中葉肥大のないものに対してはほぼ同等の有効性とされている<sup>3-5)</sup> (I, II)。通常 TURP に比べて手術時間が短く 12 カ月までの短期間の有効性も同等で, TUIP と TURP との比較で輸血は 0.9% に対し 25.1%, 逆行性射精は 21% に対し 73% と全体の合併症の頻度は TUIP のほうが低い<sup>4)</sup> (I)。ただし, TURP のほうが最大尿流量と症状の改善効果が高かったとの報告もある<sup>4)</sup>。再手術率は 4~5 年で 7.6~9.6% とされ, 効果の持続期間に課題がある<sup>4,6)</sup> (I)。

#### 参考文献

- 1) Orandi A. Transurethral incision of the prostate. *J Urol* 1973; 110: 229–231 (V)
- 2) Dørflinger T, Jensen FS, Krarup T, Walter S. Transurethral prostatectomy compared with incision of the prostate in the treatment of prostatism caused by small benign prostate glands. *Scand J Urol Nephrol* 1992; 26: 333–338 (II)
- 3) Riehmman M, Knes JM, Heisey D, Madsen PO, Bruskevitz RC. Transurethral resection versus incision of the prostate: a randomized, prospective study. *Urology* 1995; 45: 768–775 (II)
- 4) Yang Q, Peters TJ, Donovan JL, Wilt TJ, Abrams P. Transurethral incision compared with transurethral resection of the prostate for bladder outlet obstruction: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Urol* 2001; 165: 1526–1532 (I)
- 5) Tkocz M, Prajsner A. Comparison of long-term results of transurethral incision of the prostate with transurethral resection of the prostate, in patients with benign prostatic hypertrophy. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 112–116 (II)
- 6) Madersbacher S, Marberger M. Is transurethral resection of the prostate still justified? *BJU Int* 1999; 83: 227–237 (総説)

#### 4) 生理食塩水灌流経尿道的前立腺切除術 (bipolar-TURP)

benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症), bipolar transurethral resection of the prostate (bipolar-TURP, バイポーラ TURP) をキーワードとして検索を行い, 33 論文 (欧文 30 編, 和文 3 編) を得た。うち 18 編を引用した。

##### 推奨グレード: A

従来の TURP に比べて効果は同等で, 低ナトリウム血症の発生頻度が低い。

通常の TURP と同様の手技であるが, TUR 症候群を回避するために灌流液に生理食塩水を用い, 還流電流は内視鏡の外筒で回収する (バイポーラ電極)<sup>1-6)</sup> (I, V)。

TURP との RCT が多数ある<sup>7-16)</sup> (I, II)。対象は前立腺体積 40~55 mL が多い, 切除時間と有効性についてはすべての報告で同等とされる<sup>7-16)</sup>, 出血は通常の TURP より多い<sup>11,13)</sup> (II), 輸血例は TURP より少ない<sup>8)</sup> (I) と一貫しない。術後の血尿による尿閉の頻度が 5.2% で通常の TURP の 8.4% より低かったとの報告もある<sup>5)</sup>。ナトリウム低下は有意に少ない<sup>7,10,12,15)</sup> (II)。カテーテル留置期間が短く, 入院期間も短い<sup>16)</sup> (II)。術後 3 年での IPSS は 6.8 点で通常の TURP の 6.2 点, 最大尿流量も 20.5 mL/秒と 21.5 mL/秒と差はない<sup>17,18)</sup> (I)。

##### 参考文献

- 1) Patel A, Adshear JM. First clinical experience with new transurethral bipolar prostate electrosurgery resection system: controlled tissue ablation (Coblation Technology®). *J Endourol* 2004; 18: 959–964 (V)
- 2) Rassweiler J, Schulze M, Stock C, Teber D, de la Rosette J. Bipolar transurethral resection of the prostate — technical modifications and early clinical experience. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2007; 16: 11–21 (総説)
- 3) Michielsen DP, Debacker T, De Boe V, Van Lersberghe C, Kaufman L, Braeckman JG, Amy JJ, Keuppens FI. Bipolar transurethral resection in saline — an alternative surgical treatment for bladder outlet obstruction? *J Urol* 2007; 178: 2035–2039 (I)
- 4) Ho HSS, Cheng CWS. Bipolar transurethral resection of prostate: a new reference standard? *Curr Opin Urol* 2008; 18: 50–55 (総説)
- 5) Mamoulakis C, Trompeter M, de la Rosette J. Bipolar transurethral resection of the prostate: the “golden standard” reclaims its leading position. *Curr Opin Urol* 2009; 19: 26–32 (総説)
- 6) Dincel C, Samli MM, Guler C, Demirbas M, Karalar M. Plasma kinetic vaporization of the prostate: clinical evaluation of a new technique. *J Endourol* 2004; 18: 293–298 (V)
- 7) Ho HS, Yip SKH, Lim KB, Fook S, Foo KT, Cheng CWS. A prospective randomized study comparing monopolar and bipolar transurethral resection of prostate using transurethral resection in saline (TURIS) system. *Eur Urol* 2007; 52: 517–524 (II)
- 8) Erturhan S, Erbagci A, Seckiner I, Yagci F, Ustun A. Plasmakinetic resection of the prostate versus standard transurethral resection of the prostate: a prospective randomized trial with 1-year follow-up. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007; 10: 97–100 (I)
- 9) de Sio M, Autorino R, Quarto G, Damiano R, Perdoná S, di Lorenzo G, Mordente S, D’Armiento M. Gyrus bipolar versus standard monopolar transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial. *Urology* 2006; 67: 69–72 (II)
- 10) Iori F, Franco G, Leonardo C, Laurenti C, Tubaro A, D-Amico F, Dini D, De Nunzio C. Bipolar

- transurethral resection of prostate: clinical and urodynamic evaluation. *Urology* 2008; 71: 252–255 (II)
- 11) Seckiner I, Yesilli C, Akduman B, Altan K, Mungan NA. A prospective randomized study for comparing bipolar plasmakinetic resection of the prostate with standard TURP. *Urol Int* 2006; 76: 139–143 (II)
  - 12) Singh H, Desai MR, Shrivastav P, Vani K. Bipolar versus monopolar transurethral resection of prostate: randomized controlled study. *J Endourol* 2005; 19: 333–338 (II)
  - 13) Tefekli A, Muslumanoglu AY, Baykal M, Binbay M, Tas A, Altunrende F. A hybrid technique using bipolar energy in transurethral prostate surgery: a prospective, randomized comparison. *J Urol* 2005; 174: 1339–1343 (II)
  - 14) Yang S, Lin WC, Chang HK, Hsu JM, Lin WR, Chow YC, Tsai WK, Lee TA, Lo KY, Chow K, Chen M. Gyrus plasmasect: is it better than monopolar transurethral resection of prostate? *Urol Int* 2004; 73: 258–261 (II)
  - 15) Nuhoglu B, Ayyildiz A, Karagüzel E, Cebeci O, Germiyanoglu C. Plasmakinetic prostate resection in the treatment of benign prostate hyperplasia: results of 1-year follow up. *Int J Urol* 2006; 13: 21–24 (II)
  - 16) Patankar S, Jamkar A, Dobhada S, Gorde V. PlasmaKinetic Superpulse transurethral resection versus conventional transurethral resection of prostate. *J Endourol* 2006; 20: 215–219 (II)
  - 17) Autorino R, de Sio M, D'Armiento M. Bipolar plasmakinetic technology for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: evidence beyond marketing hype? *BJU Int* 2007; 100: 983–985 (総説)
  - 18) Mamoulakis C, Ubbink DT, de la Rosette JJMCH. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Urol* 2009; 56: 798–809 (I)

## 5) ホルミウムレーザー前立腺核出術 (holmium laser enucleation of the prostate: HoLEP)

benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症), holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP: ホルミウムレーザー前立腺核出術)をキーワードとして検索を行い, 157 論文 (欧文 128 編, 和文 29 編)を得た。うち 23 編を引用した。

### 推奨グレード: A

**HoLEP** は前立腺体積によらず適応が可能であり, 効果とその持続性に関する根拠は十分にある。合併症を含めて, 開放手術や TURP との比較で明らかに劣る点はない。

経尿道的に挿入した内視鏡下にホルミウムレーザーを照射し, 前立腺腺腫と外科的被膜との間を剥離・核出する (HoLEP)。ホルミウムレーザーは容易に水に吸収され, 組織との距離で, 切開, 凝固, 衝撃波が可能である。細切・吸引用の機器 (モーセレーター) が開発される以前は HoLRP (holmium laser resection of the prostate) が行われていたが, モーセレーターで核出した腺腫を体外に取り出す方法が確立してからは HoLEP が主流となった。灌流液は生理食塩水を用いる<sup>1-10)</sup> (V)。

TURP との RCT が多数報告されている<sup>11-18)</sup> (I, II)。手術時間については, TURP

が33.1～73.8分であるのに対しHoLEP群では62.1～94.6分と長い傾向にある<sup>12,13,17)</sup>(I, II),あるいはHoLEP群が長いが単位時間当たりの切除重量はHoLEPのほうが大きい<sup>12)</sup>(II)などの報告がある。出血はHoLEPのほうが少ないが、低ナトリウム血症の頻度は同等であったとされる<sup>13,16)</sup>(I, II)。カテーテル留置期間と入院期間はHoLEP群で有意に短い<sup>12,13,16,17)</sup>(I, II)。なお、いずれの報告でもIPSSや尿流量での有効性に差はなく、たとえば術後2年で、それぞれHoLEPで6.1点、21.0 mL/秒に対し、TURPで5.2点、19.3 mL/秒という報告がある<sup>14)</sup>(II)。

開放手術との比較では4つのRCTがあり、平均の前立腺体積は113～124 mLであった<sup>19-22)</sup>(II)。いずれの研究でも、効果は同等であり、輸血率やカテーテル留置期間、入院期間はHoLEP群で有意に良好であったとされる。たとえばHoLEPと開放手術で、手術時間は72.1分と58.3分と長いものの、輸血率は4%と12.8%でカテーテル留置期間は1.5日と4.1日で、入院期間は2.7日と5.4日という報告がある<sup>20)</sup>(II)。

長期的な再治療率は、3年間のTURPとの比較で、HoLEP群7.2%、TURP群6.6%と差がなく、5年間の開放手術との比較でHoLEP群5%、開放手術群6.7%との報告があり、ともに有意差はなかった<sup>11,22)</sup>(I, II)。前立腺体積が100 mLを超える症例、抗凝固剤内服中の症例にも安全に施行可能とされる<sup>3,6,7)</sup>(V)。ただし、術後の尿失禁、射精障害、尿道狭窄の頻度が高い、手技の習得に時間を要するともいわれる<sup>2,23)</sup>(IV, V)。

#### 参考文献

- 1) Gilling PJ, Kennett K, Das AK, Thompson D, Fraundorfer MR. Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) combined with transurethral tissue morcellation: an update on the early clinical experience. *J Endourol* 1989; 12: 457-459 (V)
- 2) Seki N, Mochida O, Kinukawa N, Sagiyama K, Naito S. Holmium laser enucleation for prostatic adenoma: analysis of learning curve over the course of 70 consecutive cases. *J Urol* 2003; 170: 1847-1850 (V)
- 3) Seki N, Tatsugami K, Naito S. Holmium laser enucleation of the prostate: comparison of outcomes according to prostate size in 97 Japanese patients. *J Endourol* 2007; 21: 192-196 (V)
- 4) Elzayat EA, Habib EI, Elhilali MM. Holmium laser enucleation of prostate for patients in urinary retention. *Urology* 2005; 66: 789-793 (V)
- 5) Elzayat EA, Habib EI, Elhilali MM. Holmium laser enucleation of the prostate: a size-independent new "gold standard". *Urology* 2005; 66: 108-113 (V)
- 6) Elzayat E, Habib EI, Elhilali MM. Holmium laser enucleation of the prostate in patients on anticoagulant therapy or with bleeding disorders. *J Urol* 2006; 175: 1428-1432 (V)
- 7) Matlaga BR, Kim SC, Kuo RL, Watkins SL, Lingeman JE. Holmium laser enucleation of the prostate for prostates of >125 mL. *BJU Int* 2006; 97: 81-84 (V)
- 8) Shah HN, Mahajan AP, Hegde SS, Bansal MB. Peri-operative complications of holmium laser enucleation of the prostate: experience in the first 280 patients, and a review of literature. *BJU Int* 2007; 100: 94-101 (V)
- 9) Matlaga BR, Miller NL, Lingerman JE. Holmium laser treatment of benign prostatic hyperplasia: an update. *Curr Opin Urol* 2007; 17: 27-31 (総説)

- 10) Gillig P. Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP). *BJU Int* 2008; 101: 131–142 (V)
- 11) Ahyai SA, Lehrich K, Kuntz RM. Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: 3-year follow-up results of a randomized clinical trial. *Eur Urol* 2007; 52: 1456–1464 (I)
- 12) Tan AHH, Gillig PJ, Kennett KM, Frampton C, Westenberg AM, Fraundorfer MR. A randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate with transurethral resection of the prostate for the treatment of bladder outlet obstruction secondary to benign prostatic hyperplasia in large glands (40 to 200 grams). *J Urol* 2003; 170: 1270–1274 (II)
- 13) Kuntz RM, Ahyai S, Lehrich K, Fayad A. Transurethral holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral electrocautery resection of the prostate: a randomized prospective trial in 200 patients. *J Urol* 2004; 172: 1012–1016 (I)
- 14) Wilson LC, Gillig PJ, Williams A, Kennett KM, Frampton CM, Westenberg AM, Fraundorfer MR. A randomised trial comparing holmium laser enucleation versus transurethral resection in the treatment of prostates larger than 40 grams: results at 2 years. *Eur Urol* 2006; 50: 569–573 (II)
- 15) Briganti A, Naspro R, Gallina A, Salonia A, Vavassori I, Hurle R, Scattoni E, Rigatti P, Montorsi F. Impact on sexual function of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: results of a prospective, 2-center, randomized trial. *J Urol* 2006; 175: 1817–1821 (II)
- 16) Gupta N, Sivaramakrishna, Kumar R, Dogra PN, Seth A. Comparison of standard transurethral resection, transurethral vapour resection and holmium laser enucleation of the prostate for managing benign prostatic hyperplasia of >40 g. *BJU Int* 2006; 97: 85–89 (II)
- 17) Montorsi F, Naspro R, Salonia A, Suardi N, Briganti A, Zanoni M, Valenti S, Vavassori I, Rigatti P. Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: results from a 2-center, prospective, randomized trial in patients with obstructive benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004; 172: 1926–1929 (II)
- 18) Rigatti L, Naspro R, Salonia A, Centemero A, Ghezzi M, Guazzoni G, Briganti A, Rigatti P, Montorsi F. Urodynamics after TURP and HoLEP in urodynamically obstructed patients: are there any differences at 1 year of follow-up? *Urology* 2006; 67: 1193–1198 (II)
- 19) Kuntz RM, Lehrich K. Transurethral holmium laser enucleation versus transvesical open enucleation for prostate adenoma greater than 100 gm: a randomized prospective trial of 120 patients. *J Urol* 2002; 168: 1465–1469 (II)
- 20) Naspro R, Suardi N, Salonia A, Scattoni V, Guazzoni G, Colombo R, Cestari A, Briganti A, Mazzoccoli B, Rigatti P, Montorsi F. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates >70 g: 24-month follow-up. *Eur Urol* 2006; 50: 563–568 (II)
- 21) Salonia A, Suardi N, Naspro R, Mazzoccoli B, Zanni G, Gallina A, Bua L, Scattoni V, Rigatti P, Montorsi F. Holmium laser enucleation versus open prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: an inpatient cost analysis. *Urology* 2006; 68: 302–306 (II)
- 22) Kuntz RM, Lehrich K, Ahyai SA. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates greater than 100 grams: 5-year follow-up results of a randomised clinical trial. *Eur Urol* 2008; 53: 160–168 (II)
- 23) Shah HN, Mahajan AP, Sodha HS, Hegde S, Mohile PD, Bansal MB. Prospective evaluation of the learning curve for holmium laser enucleation of the prostate. *J Urol* 2007; 177: 1468–1474 (IV)

## 6) レーザー前立腺蒸散術 (photoselective vaporization of the prostate by KTP laser: PVP, holmium laser ablation of the prostate: HoLAP)

benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症), photoselective vaporization of the prostate (PVP), holmium laser ablation of the prostate (HoLAP) をキーワードとして検索を行い、

94 論文 (欧文 76 編, 和文 18 編) を得た。うち 17 編を引用した。

**推奨グレード PVP : B**

**HoLAP : B**

効果とその持続性に関する根拠は十分ある。出血のリスクは少なく大きな前立腺に対しても安全に施行可能である。本邦での検討は限られている。

経尿道的に挿入した内視鏡下に高出力のレーザーを照射して腺腫を蒸散させるもので、KTP (potassium-titanyl-phosphate) による PVP およびホルミウムを用いる HoLAP がある (PVP は 2011 年 4 月薬事承認)<sup>1-11)</sup> (II, III, V)。

PVP については TURP との 3 つの RCT があり、効果は同等で、PVP のほうが出血が少なく、カテーテル留置期間、入院期間ともに短縮された<sup>12-14)</sup> (II, III)。たとえば、TURP と PVP でその手術時間は 49.4 分と 59.6 分と有意差はないものの、カテーテル留置期間は 3.0 日に対し 1.8 日、入院期間は 7.1 日に対し 5.5 日と有意に短縮されている<sup>12)</sup> (III)。ただ、大きな前立腺では TURP よりも手術時間が長かったとの報告もある<sup>13)</sup> (II)。前立腺体積が 80 mL 以上の症例を対象とした開放手術との RCT では、開放手術と PVP では手術時間は 50 分に対し 80 分と長かったものの、輸血率は 13.3% に対し 0% でありカテーテル留置期間、入院期間はいずれも PVP に有利であり、他の合併症には差はなかった<sup>15)</sup> (II)。

長期的には、5 年間の経過観察で有用とされるが、再手術率が前立腺体積 80 mL 未満の 10.4% に対し 80 mL 以上では 23% であり、腺腫が大きな症例では再発しやすい可能性がある<sup>6)</sup> (III)。有効性は前立腺体積によらない<sup>13,16)</sup> (II)、抗凝固剤内服中でも安全に施行できる<sup>8)</sup> (III) などの報告もある。

HoLAP については前立腺体積が 60 mL 未満を対象にした PVP との RCT がある<sup>17)</sup> (II)。有効性については同等であるが、手術時間が PVP 55.5 分に対し、HoLAP 69.8 分と有意に長かった。尿道狭窄や膀胱頸部硬化症の頻度はそれぞれ PVP 5.7%、7.7% と HoLAP の 1.7%、3.5% と PVP のほうが多い傾向にあった。再蒸散手術率は 1.9% と 3.5% で PVP のほうが少ない傾向にあったとされる。

両者ともに前立腺組織は蒸散されるので組織学的検査はできない。

#### 参考文献

- 1) Malek RS, Kuntzman RS, Barrett DM. Photoselective potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the benign obstructive prostate: observations on long-term outcomes. *J Urol* 2005; 174: 1344–1348 (V)
- 2) 黒松 功, 今村 哲也, 杉村 芳樹. 高出力 (80W) KTP レーザーを用いた前立腺蒸散術 (PVP) の経験—本邦初 57 例の短期成績. *日泌尿会誌* 2006; 97: 815–822 (V)
- 3) Rajbabu K, Chandrasekara SK, Barber NJ, Walsh K, Muir GH. Photoselective vaporization of the prostate with the potassium-titanyl-phosphate laser in men with prostates of >100 mL. *BJU Int* 2007;



- 100: 593–598 (V)
- 4) Bachmann A, Ruszat R. The KTP-(greenlight-)laser – principles and experiences. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2007; 16: 5–10 (総説)
  - 5) Chandrasekera S, Muir G. Potassium titanyl phosphate laser prostatectomy: a review. *Curr Opin Urol* 2007; 17: 22–26 (総説)
  - 6) Pfitzenmaier J, Gilfrich C, Pritsch M, Herrmann D, Buse S, Haferkamp A, Djakovic N, Pahernik S, Hohenfellner M. Vaporization of prostates of  $\geq 80$  mL using a potassium-titanyl-phosphate laser: midterm-results and comparison with prostates of  $< 80$  mL. *BJU Int* 2008; 102: 322–327 (III)
  - 7) Hori Y, Kuromatsu I, Sugimura Y. Photoselective vaporization of the prostate using high power (80 W) KTP laser: one year follow up of the first 101 patients in Japan. *Int J Urol* 2008; 15: 1067–1071 (V)
  - 8) 堀 靖英, 黒松 功, 杉村芳樹. 抗凝固療法施行症例に対する光選択式前立腺蒸散術 (PVP) の臨床成績. *泌尿紀要* 2008; 54: 651–656 (III)
  - 9) Wosnitzer MS, Rutman MP. KTP/LBO laser vaporization of the prostate. *Urol Clin North Am* 2009; 36: 471–483 (総説)
  - 10) Nomura H, Seki N, Yamaguchi A, Naito S. Photoselective vaporization of the prostate: outcome according to the prostate size in a series of 102 Japanese patients. *Int J Urol* 2009; 16: 87–90 (V)
  - 11) Bouchier-Hayes DM. Photoselective vaporization of the prostate – towards a new standard. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007; 10: S10–S14 (II)
  - 12) Bachmann A, Schürch L, Ruszat R, Wyler SF, Seifert HH, Müller A, Lehmann K, Sulser T. Photoselective vaporization (PVP) versus transurethral resection of the prostate (TURP): a prospective bi-centre study of perioperative morbidity and early functional outcome. *Eur Urol* 2005; 48: 965–972 (III)
  - 13) Horasanli K, Silay MS, Altay B, Tanriverdi O, Sarica K, Miroglu C. Photoselective potassium titanyl phosphate (KTP) laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for prostates larger than 70 mL: a short-term prospective randomized trial. *Urology* 2008; 71: 247–251 (II)
  - 14) Tasci AI, Tugcu V, Sahin S, Zorluoglu F. Rapid communication: photoselective vaporization of the prostate versus transurethral resection of the prostate for the large prostate: a prospective nonrandomized bicenter trial with 2-year follow-up. *J Endourol* 2008; 22: 347–353 (III)
  - 15) Skolarikos A, Papachristou C, Athanasiadis G, Chalikopoulos D, Deliveliotis C, Alivizatos G. Eighteen-month results of a randomized prospective study comparing transurethral photoselective vaporization with transvesical open enucleation for prostatic adenomas greater than 80 cc. *J Endourol* 2008; 22: 2333–2340 (II)
  - 16) Alivizatos G, Skolarikos A, Chalikopoulos D, Papachristou C, Sopilidis O, Dellis A, Kastriotis I, Deliveliotis C. Transurethral photoselective vaporization versus transvesical open enucleation for prostatic adenomas  $> 80$  ml: 12-mo results of a randomized prospective study. *Eur Urol* 2007; 54: 427–437 (II)
  - 17) Elzayat EA, Al-Mandil MS, Khalaf I, Elhilali MM. Holmium laser ablation of the prostate versus photoselective vaporization of prostate 60 cc or less: short-term results of a prospective randomized trial. *J Urol* 2009; 182: 133–138 (II)

## 7) 経尿道的前立腺剥離術, 経尿道のバイポーラ電極前立腺核出術 (transurethral detachment of the prostate, transurethral enucleation with bipolar system: TUEB®)

benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症), transurethral enucleation with bipolar system をキーワードとして検索を行い, 6 論文 (欧文 4 編, 和文 2 編) を得た。うち, 4 編を採用した。

## 推奨グレード：C1

レーザーを用いないで腺腫を経尿道的に剥離・核出する。前立腺体積によらず有用な可能性があるが、他の治療との比較や長期成績については検討が十分とはいえない。

生理食塩水灌流経尿道的前立腺切除術 (bipolar-TURP) に経尿道的核出術を取り入れた手技である、バイポーラシステムを用いて切除鏡そのもので剥離する方法<sup>1)</sup> (II)、特殊なループを用いる方法<sup>2)</sup> (V)、通常のTURPに特殊な剥離道具を用いる方法<sup>3,4)</sup> (V)などで、腺腫を剥離・核出する。剥離した腺腫は核出せずにTURPのように切除するか、核出した後HoLEPと同様にモセレーターで細切して回収する<sup>1-4)</sup> (II, V)。

HoLEPとの比較で有用性が同等であったとされる<sup>1)</sup> (II)。レーザーを用いる手技には初期費用や維持費用が必要であるが、それと比べて直接費用は経済的という利点がある<sup>2)</sup> (V)。

### 参考文献

- 1) Neill MG, Gilling PJ, Kennett KM, Frampton CM, Westenberg AM, Fraundorfer MR, Wilson LC. Randomized trial comparing holmium laser enucleation of prostate with plasmakinetic enucleation of prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2006; 68: 1020–1024 (II)
- 2) 中川 健. TUEB (Transurethral Enucleation with Bipolar : バイポーラシステムを利用した経尿道的前立腺核出術) の手技. *泌尿外科* 2008; 21: 783–787 (V)
- 3) Hiraoka Y, Akimoto M. Transurethral enucleation of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1989; 142: 1247–1250 (V)
- 4) Hiraoka Y, Shimizu Y, Iwamoto K, Takahashi H, Abe H. Trial of complete detachment of the whole prostate lobes in benign prostate hyperplasia by transurethral enucleation of the prostate. *Urol Int* 2007; 79: 50–54 (V)

## 8) 組織内レーザー凝固術 (interstitial laser coagulation of the prostate: ILCP)

benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症), interstitial laser coagulation (組織内レーザー凝固術) をキーワードとして検索を行い、他の参考文献とあわせて123論文(欧文48編, 和文75編)を得た。うち14編を引用し、EAUガイドラインも参考とした。

### 推奨グレード：C1

重篤な合併症は少なく、前立腺体積の小さいものから高度の閉塞を有する症例まで治療が可能である。効果の持続性は不十分で、長期的には半数近くに再治療・追加治療が必要となる。

局所あるいは全身麻酔下に、経尿道的にレーザー照射用ライトガイドを腺腫内に穿刺する。穿刺数は前立腺体積と腺腫形状により規定され、一般的に体積 5~10 mL に対して 1~2 カ所の穿刺が推奨されている。レーザーには Fibertom 4060 (Nd: YAG laser) あるいは Indigo 830e (Diode laser)<sup>1,2)</sup> (V) が使用され、日帰り治療が一般的である。術後に尿道粘膜を保ったまま前立腺組織が凝固壊死を起こし、腺腫体積が減少して閉塞を軽減する。

自覚症状、最大尿流量、残尿量の有意な改善と前立腺体積の減少が複数の研究で示されている<sup>3-7)</sup> (II, IV, V)。尿閉症例に対しても良好な効果が報告されている<sup>8)</sup> (V)。治療に伴う尿流動態の指標の変化でも、膀胱内圧、尿道開口圧、尿道抵抗の有意な低下が報告されている<sup>9)</sup> (III)。他のレーザー蒸散術<sup>9)</sup> や、TURP<sup>6,10)</sup> (II) と比較した無作為化試験もあり、TURP との RCT では術後 12 カ月まで同等の有効性が示されている<sup>11)</sup>。また、米国での多施設無作為化前向き比較試験では、最大尿流量の改善はやや劣るものの、自覚症状と QOL スコアは TURP に劣らない改善効果が報告されている<sup>6)</sup> (II)。長期的にも一定の治療効果が継続することが報告されている<sup>12,13)</sup> (V)。

術後に一過性の閉塞の悪化を認め、尿閉や尿意切迫感など刺激症状の増悪が生じる<sup>14)</sup> (V)。5~15% の症例に術後の刺激症状増悪を認める<sup>11)</sup>。術後の尿道カテーテル留置期間は平均 6.3 日<sup>8)</sup> (V) から 24 日<sup>10)</sup> (II) とされる。性機能障害の発症は TURP に比較して軽度である<sup>6,15)</sup> (II, III)。一般に勃起障害や持続的な尿失禁はないが、逆行性射精は 0~12% の症例に起こる<sup>11)</sup>。TURP に比べて、術後の尿路感染発症率は高い (65%) が<sup>10)</sup> (II)、膀胱頸部狭窄や尿道狭窄の頻度は 5% 程度と低い<sup>11)</sup>。

再治療の割合は、およそ最初の 1 年以内に 3~6%、長期的には 35~50% 程度である。たとえば、術後 1 年以内に 8.3% で TURP を追加<sup>11)</sup>、術後 1 年以内の TURP 施行率が 16%<sup>6)</sup> (II)、最長 3 年間の経過観察報告で最初の 1 年の再治療率は 3.1% で以後は 1 年あたり 9.6%<sup>11)</sup>、術後 2 年間の観察期間中の再治療率は 15%<sup>15)</sup> (IV)、最長 9 年 (平均 4.3 年) の観察期間中の追加治療率は 35% (TURP 22%, 薬物治療 13%)<sup>12)</sup> (V)、最長 5 年 (中央値 4.5 年) の観察期間中の再治療率は 50%<sup>13)</sup> (V) などの報告がある。

#### 参考文献

- 1) Costello AJ, Agarwal DK, Crowe HR, Lynch WJ. Evaluation of interstitial diode laser therapy for treatment of benign prostatic hyperplasia. *Tech Urol* 1999; 5: 202-206 (V)
- 2) Greenberger M, Steiner MS. The University of Tennessee experience with the Indigo 830e laser device for the minimally invasive treatment of benign prostatic hyperplasia: interim analysis. *World J Urol* 1998; 16: 386-391 (V)
- 3) Muschter R, Whitfield H. Interstitial laser therapy of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1999; 35: 147-154 (総説)
- 4) Muschter R, Hofstetter A. Technique and results of interstitial laser coagulation. *World J Urol* 1995;

- 13: 109–114 (V)
- 5) Schettini M, Diana M, Fortunato P, Mauro M, Vincezoni A, Tavani M, Gallucci M. Results of interstitial laser coagulation of the prostate. *J Endourol* 1996; 10 (Suppl 1): S191 (abstract)
  - 6) Kursh ED, Concepcion R, Chan S, Hudson P, Ratner M, Eyre R. Interstitial laser coagulation versus transurethral prostate resection for treating benign prostatic obstruction: a randomized trial with 2-year follow-up. *Urology* 2003; 61: 573–578 (II)
  - 7) 井本勝彦, 矢野誠司, 毛利 淳, 上領頼啓. 前立腺肥大症患者に対する ILCP の治療効果について—QOL 障害の改善を中心に TUR-P との比較検討. *泌尿外科* 2001; 14: 907–909 (IV)
  - 8) Nishizawa K, Kobayashi T, Watanabe J, Ogura K. Interstitial laser coagulation of the prostate for management of acute urinary retention. *J Urol* 2003; 170: 879–882 (V)
  - 9) Horninger W, Janetschek G, Watson G, Reissigl A, Strasser H, Bartsch G. Are contact laser, interstitial laser, and transurethral ultrasound-guided laser-induced prostatectomy superior to transurethral prostatectomy? *Prostate* 1997; 31: 255–263 (III)
  - 10) Liedberg F, Adell L, Hagberg G, Palmqvist IB. Interstitial laser coagulation versus transurethral resection of the prostate for benign prostatic enlargement — a prospective randomized study. *Scand J Urol Nephrol* 2003; 37: 494–497 (II)
  - 11) EAU Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia.  
[http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2004/Full/BPH\\_2004.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2004/Full/BPH_2004.pdf) (ガイドライン)
  - 12) Terada N, Arai Y, Okubo K, Ichioka K, Matsui Y, Yoshimura K, Terai A. Interstitial laser coagulation for management of benign prostatic hyperplasia: long-term follow-up. *Int J Urol* 2004; 11: 978–982 (V)
  - 13) Dæhlin L, Frugard J. Interstitial laser coagulation in the management of lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction from benign prostatic hyperplasia: long-term follow-up. *BJU Int* 2007; 100: 89–93 (V)
  - 14) Nishizawa K, Kobayashi T, Mitsumori K, Watanabe J, Ogura K. Intermittent catheterization time required after interstitial laser coagulation of the prostate. *Urology* 2004; 64: 79–83 (V)
  - 15) 井之輪俊彦, 松島 常, 石渡 進, 西古 靖, 小串哲生, 宗像昭夫. 前立腺肥大症に対する組織内レーザー凝固療法の治療成績. *泌尿外科* 2001; 14: 910–912 (III)

## 9) 高密度焦点式超音波治療 (high-intensity focused ultrasound: HIFU)

benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症) に high-intensity focused ultrasound (高密度焦点式超音波治療) をキーワードとして検索を行い, 37 論文 (欧文 28 編, 和文 9 編) を得た。うち 10 編を引用し, EAU ガイドラインも参考とした。

**推奨グレード: C1**

効果や安全性に関する報告は少数である。安全性は比較的高いものの, 適応される前立腺の条件が限られ, 長期的には約半数が追加治療を要する。

超音波画像で治療域を設定し, そこに経直腸的に高密度の超音波を照射して前立腺組織の熱変性と壊死をもたらし, 閉塞を解除する。通常は腰椎麻酔下あるいは静脈麻酔下で施行される。

症状 (IPSS) は平均 50~60% の改善を, また最大尿流量は 40~50% の増加を認め, QOL スコアや残尿量も有意に改善する<sup>1-6)</sup> (V)。長期的にも 2 年間は TUMT や

TUNA に劣らない症状の改善が維持される<sup>7)</sup>(III)。下部尿路閉塞に対する中等度の改善効果(約 60% の症例で閉塞度の改善)が尿流動態検査で確認されている<sup>8)</sup>(V)。

一般的に術後 3~6 日間の遷延する尿閉を認め、術後 4~6 週間の血精液症が 80% の症例で観察される。約 7% の症例で術後の尿路感染症を認めるが、尿道狭窄や尿失禁、輸血の報告はない。重篤な合併症として外科治療を要した直腸の熱損傷がある<sup>9)</sup>。性機能に対する影響は報告が少なく、術後 4~6 週間は血精液症が持続するとの報告があるが、射精や勃起障害の可能性は低いとされる<sup>9)</sup>。

最大 4 年間の経過観察中には、44% の症例が TURP による再治療を受けている。再治療までの期間は、術前の閉塞度と平均尿流量に相関していた<sup>10)</sup>(V)。2 年以上の経過観察中に追加治療( $\alpha_1$ 遮断薬、TURP、尿道ステントなど)を要した症例は 58% であった<sup>11)</sup>(III)。本治療が失敗する可能性が高い条件としては、前立腺の高度の石灰化、75 mL を超える大きな前立腺、直腸から膀胱頸部までの距離が 40 mm 以上、高度の中葉肥大、高い閉塞度などが提唱されている<sup>9)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Madersbacher S, Kratzik C, Susani M, Marberger M. Tissue ablation in benign prostatic hyperplasia with high intensity focused ultrasound. *J Urol* 1994; 152: 1956–1961 (V)
- 2) Bihrl R, Foster RS, Sanghvi NT, Donohue JP, Hood PJ. High intensity focused ultrasound for the treatment of benign prostatic hyperplasia: early United States clinical experience. *J Urol* 1994; 151: 1271–1275 (V)
- 3) Ebert T, Graefen M, Miller S, Saddeler D, Schmitz-Dräger B, Ackermann R. High-intensity focused ultrasound (HIFU) in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH). *Keio J Med* 1995; 44: 146–149 (V)
- 4) Mulligan ED, Lynch TH, Mulvin D, Greene D, Smith JM, Fitzpatrick JM. High-intensity focused ultrasound in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* 1997; 79: 177–180 (V)
- 5) Nakamura K, Baba S, Saito S, Tachibana M, Murai M. High-intensity focused ultrasound energy for benign prostatic hyperplasia: clinical response at 6 months to treatment using Sonablate 200™. *J Endourol* 1997; 11: 197–201 (V)
- 6) Sullivan LD, McLoughlin MG, Goldenberg LG, Gleave ME, Marich KW. Early experience with high-intensity focused ultrasound for the treatment of benign prostatic hypertrophy. *Br J Urol* 1997; 79: 172–176 (V)
- 7) Ohigashi T, Nakamura K, Nakashima J, Baba S, Murai M. Long-term results of three different minimally invasive therapies for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: comparison at a single institute. *Int J Urol* 2007; 14: 326–330 (III)
- 8) Madersbacher S, Klingler CH, Schatzl G, Schmidbauer CP, Marberger M. The urodynamic impact of transrectal high-intensity focused ultrasound on bladder outflow obstruction. *Eur Urol* 1996; 30: 437–445 (V)
- 9) EAU Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia.  
[http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2004/Full/BPH\\_2004.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2004/Full/BPH_2004.pdf) (ガイドライン)
- 10) Madersbacher S, Schatzl G, Djavan B, Stulnig T, Marberger M. Long-term outcome of transrectal high-intensity focused ultrasound therapy for benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2000; 37: 687–694 (V)
- 11) 平尾佳彦, 大園誠一郎, 藤本清秀, 平山暁秀. HIFU (high intensity focused ultrasound) と TUNA (transurethral needle ablation) の治療効果と問題点. *Jpn J Endourol ESWL* 2003; 16: 63–71 (III)

## 10) 経尿道的針焼灼術 (transurethral needle ablation: TUNA®)

benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症) に transurethral needle ablation (経尿道的針焼灼術) あるいは thermoablation (熱焼灼術) をキーワードとして検索を行い、他の参考文献とあわせて 91 論文(欧文 81 編, 和文 10 編)を得た。うち 22 編を引用し、EAU ガイドラインも参考とした。

### 推奨グレード: C1

短中期的な症状改善効果は TURP とほぼ同等である。術後の膀胱刺激症状と一過性尿閉のリスクはやや高いものの、安全性は高い。長期的には再手術を含む追加治療が 20~50% に必要となる。

経尿道的に前立腺内に刺入した穿刺針より放出するラジオ波により前立腺組織を凝固壊死させることで腺腫体積を減少させ閉塞を改善する。一般的には局所麻酔下に日帰り治療で施行される。

症例集積研究では、比較的一定の自覚症状と尿流量の改善が示されている(症状改善度は 40~70%, 最大尿流量の改善度は 26~121%)<sup>1-7)</sup> (II, V)。長期的にも治療成績は安定しており、平均 5.2 年の経過観察後の IPSS と最大尿流量の改善度はそれぞれ 58% と 41%<sup>8)</sup> (V)、また 49 症例を 3 年間観察した長期成績の報告でも、53% の症例で最大尿流量が 50% 以上改善している<sup>9)</sup>。メタアナリシスでは、術後 1 年目の自覚症状改善率は 50%, 最大尿流量の増加率は 70% で、術後 5 年目まで治療効果が継続することが確認されている<sup>10)</sup> (I)。術後 12~18 カ月まで観察した TURP との RCT では、自覚症状と困窮度スコアを TURP と同等に改善するものの、最大尿流量の改善では劣っていた<sup>8,11)</sup> (II, V)。術後 5 年までの長期効果を TURP と比較した RCT でも、自覚症状や尿流量、残尿量で安定した有意な改善効果が示されている<sup>12)</sup> (II)。本治療により前立腺体積が縮小するとの確証はないが<sup>5,8,13)</sup> (II, V)、尿流動態検査による評価では、大多数の症例で下部尿路閉塞の有意な改善(最大尿流時排尿筋圧と最大排尿筋圧の低下)が報告されている<sup>5,8,13-17)</sup> (II, V)。

術後の尿閉は 13~42% に認め、平均 1~3 日間持続するが、術後 1 週間以内に約 90% の症例はカテーテルが不要となる<sup>18)</sup>。また、術後 4~6 週間程度は蓄尿症状を訴えることが多い<sup>19)</sup> (III)。TURP に比較して術後の出血や性機能障害、尿失禁、尿道狭窄、尿路感染症などの重篤な合併症はきわめて低く<sup>8,11,12)</sup> (II, V)、長期的にも重篤な合併症はきわめて少ない<sup>20)</sup> (V)。

2 年以上の経過観察中になんらかの追加治療(薬物, TURP, 自己導尿)を要した症例は 39% であった<sup>21)</sup> (III)。5 年間の観察期間中、21% の症例に追加治療(薬物治療 6%, 2 回目の TUNA 4%, TURP 11%)を要した<sup>8)</sup> (V)。術後最長 10 年までの観察研究では、半数(51%)の症例が TURP や頸部切開術などの侵襲的な追加治療を必要とし、さらに 3% の症例に自己導尿が、また 20% の症例には薬物治療が再開

された<sup>20)</sup> (V)。

明らかな下部尿路閉塞を有する 60 mL 以内の側葉肥大型の症例がよい適応とされる<sup>22,23)</sup>。一方、前立腺体積が 75 mL 以上、膀胱頸部硬化症の存在などは不適な条件とされる<sup>7)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Ramon J, Lynch TH, Eardley I, Ekman P, Frick J, Jungwirth A, Pillai M, Wiklund P, Goldwasser B, Fitzpatrick JM. Transurethral needle ablation of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a collaborative multicentre study. *Br J Urol* 1997; 80: 128–135 (V)
- 2) Roehrborn CG, Issa MM, Bruskewitz RC, Naslund MJ, Oesterling JE, Perez-Marrero R, Shumaker BP, Narayan P. Transurethral needle ablation for benign prostatic hyperplasia: 12-month results of a prospective, multicenter U.S. study. *Urology* 1998; 51: 415–421 (V)
- 3) Schulman CC, Zlotta AR. Transurethral needle ablation (TUNA<sup>TM</sup>) of the prostate: clinical experience with two years follow-up in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol* 1996; 30 (Suppl 2): 263 (abstract)
- 4) Minardi D, Garofalo F, Yehia M, Cristalli AF, Giammarco L, Galosi AB, Muzzonigro G. Pressure-flow studies in men with benign prostatic hypertrophy before and after treatment with transurethral needle ablation. *Urol Int* 2001; 66: 89–93 (V)
- 5) Bruskewitz R, Issa MM, Roehrborn CG, Naslund MJ, Perez-Marrero R, Shumaker BP, Oesterling JE. A prospective, randomized 1-year clinical trial comparing transurethral needle ablation to transurethral resection of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1998; 159: 1588–1594 (II)
- 6) Leocádio DE, Frenkl TL, Stein BS. Office based transurethral needle ablation of the prostate with analgesia and local anesthesia. *J Urol* 2007; 178: 2052–2054 (V)
- 7) EAU Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia.  
[http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2004/Full/BPH\\_2004.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2004/Full/BPH_2004.pdf) (ガイドライン)
- 8) Zlotta AR, Giannakopoulos X, Maehlum O, Ostrem T, Schulman CC. Long-term evaluation of transurethral needle ablation of the prostate (TUNA) for treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: clinical outcome up to five years from three centers. *Eur Urol* 2003; 44: 89–93 (V)
- 9) Schulman CC, Zlotta AR. Transurethral needle ablation (TUNA<sup>TM</sup>) of the prostate: clinical experience with three years follow-up in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol* 1998; 33 (Suppl 1): 148 (abstract)
- 10) Boyle P, Robertson C, Vaughan ED, Fitzpatrick JM. A meta-analysis of trials of transurethral needle ablation for treating symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2004; 94: 83–88 (I)
- 11) Cimentepe E, Unsal A, Saglam R. Randomized clinical trial comparing transurethral needle ablation with transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: results at 18 months. *J Endourol* 2003; 17: 103–107 (II)
- 12) Hill B, Belville W, Bruskewitz R, Issa M, Perez-Marrero R, Roehrborn C, Terris M, Naslund M. Transurethral needle ablation versus transurethral resection of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: 5-year results of a prospective, randomized, multicenter clinical trial. *J Urol* 2004; 171: 2336–2340 (II)
- 13) Rosario DJ, Woo H, Potts KL, Cutinha PE, Hastie KJ, Chapple CR. Safety and efficacy of transurethral needle ablation of the prostate for symptomatic outlet obstruction. *Br J Urol* 1997; 80: 579–586 (V)
- 14) Issa MM. Transurethral needle ablation of the prostate: report of initial United States clinical trial. *J Urol* 1996; 156: 413–419 (V)
- 15) Millard RJ, Harewood LM, Tamaddon K. A study of the efficacy and safety of transurethral needle ablation (TUNA<sup>®</sup>) treatment for benign prostatic hyperplasia. *Neurourol Urodyn* 1996; 15: 619–629

- (V)
- 16) Campo B, Bergamaschi F, Corrada P, Ordesi G. Transurethral needle ablation (TUNA) of the prostate: a clinical and urodynamic evaluation. *Urology* 1997; 49: 847–850 (V)
  - 17) Steele GS, Sleep DJ. Transurethral needle ablation of the prostate: a urodynamic based study with 2-year followup. *J Urol* 1997; 158: 1834–1838 (V)
  - 18) Chapple CR, Issa MM, Woo H. Transurethral needle ablation (TUNA<sup>TM</sup>). A critical review of radiofrequency thermal therapy in the management of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1999; 35: 119–128 (総説)
  - 19) Schatzl G, Madersbacher S, Lang T, Marberger M. The early postoperative morbidity of transurethral resection of the prostate and of 4 minimally invasive treatment alternatives. *J Urol* 1997; 158: 105–111 (III)
  - 20) Rosario DJ, Phillips JT, Chapple CR. Durability and cost-effectiveness of transurethral needle ablation of the prostate as an alternative to transurethral resection of the prostate when  $\alpha$ -adrenergic antagonist therapy fails. *J Urol* 2007; 177: 1047–1051 (V)
  - 21) 平尾佳彦, 大園誠一郎, 藤本清秀, 平山暁秀. HIFU (high intensity focused ultrasound) と TUNA (transurethral needle ablation) の治療効果と問題点. *Jpn J Endourol ESWL* 2003; 16: 63–71 (III)
  - 22) Naslund MJ. Transurethral needle ablation of the prostate. *Urology* 1997; 50: 167–172 (総説)
  - 23) Oesterling JE, Issa MM, Roehrborn CG, Bruskewitz R, Naslund MJ, Perez-Marrero R, Shumaker BP. Long-term results of a prospective, randomized clinical trial comparing TUNA<sup>®</sup> to TURP for the treatment of symptomatic BPH. *J Urol* 1997; 157: 328 (abstract)

## 11) 経尿道的マイクロ波高温度治療術 (transurethral microwave thermotherapy: TUMT)

benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症) に microwave thermotherapy (マイクロ波高温度治療) をキーワードとして検索を行い、254 論文 (欧文 211 編, 和文 43 編) を得た。うち 29 編を引用し、EAU ガイドラインも参考とした。

### 推奨グレード: B

低侵襲治療のうち最も広く検証されている。TURP に比較して周術期ならびに術後の安全性は高い。前立腺が大きな症例にも中長期的な効果があり、尿閉症例に対しても有効である。

経尿道的に挿入したカテーテルより発射されるマイクロ波により前立腺組織を熱凝固・壊死させて腺腫を縮小し、下部尿路閉塞を軽減する。Prostatron, Targis, CoreTherm, TherMatrix, Prostatecare など多数の機種があり、それぞれに BPH に対する有用性が検証されている。

Prostatron version 2.5 の報告は多数あり<sup>1-4)</sup> (V), 症状と尿流量の有意な改善とともに、約 70% の症例で下部尿路閉塞の解除が確認されている<sup>4)</sup> (V)。TURP との RCT でも、ほぼ同等の症状の改善率 (TURP 78%, TUMT 68%) と最大尿流量の改善率 (同 100%, 69%) が示されている<sup>5)</sup> (II)。症状と最大尿流量の改善は最長 52 週までの期間維持される<sup>3)</sup> (V)。Prostasoft 3.5 の治療成績も良好で、6~12 カ月時点で IPSS は



11～13点、最大尿流量は7～8 mL/秒の改善がみられる<sup>6,7)</sup>(V)。長期成績(平均34カ月、最長65カ月)の検討では、最大尿流量は4年まで(平均8.5→13.2 mL/秒)、またIPSS(20.3→12.2点)とQOLスコアは5年まで、治療前の尿閉の有無にかかわらず有意な改善が持続していた<sup>8)</sup>(V)。別の長期成績結果(平均観察期間2.5年)では、82%の症例が治療に満足していた<sup>9)</sup>(V)。

TherMatrixの治療では、対照に比較して有意な症状の改善を認めたが、最大尿流量に有意差はなかった<sup>10,11)</sup>(II)。

Targis Systemによる治療では、術後1年以上の経過観察で症状と最大尿流量の有意な改善、ならびに半数の症例では下部尿路閉塞の解除が確認されている<sup>12)</sup>(V)。長期成績では、症状、QOLスコアの改善(45～50%)と最大尿流量の増加(35～40%)が術後4年目まで持続し<sup>13)</sup>(V)、術後5年でも半数以上で症状スコアが50%以上改善していた<sup>14)</sup>(V)。

CoreTherm<sup>15)</sup>(V)についても多数の報告があり、RCTでは前立腺体積の減少効果(TURP 51～58%、TUMT 30～33%)以外はTURPとほぼ同等の治療成績が示されている<sup>16,17)</sup>(II, III)。術後6カ月での前立腺体積の減少は平均20 mLであった<sup>18)</sup>(V)。長期成績(5年間)でも、症状、QOLスコア、最大尿流量の改善度はTURPと有意差はなく<sup>19)</sup>(II)、メタアナリシスからも、TURPに匹敵する効果が示されている<sup>20)</sup>(I)。

TUMTは尿閉症例にも有用である。比較的大きな前立腺に対するTargis Systemの治療報告では、術後3カ月までに87%の症例で自排尿が回復し、その後2年間の尿閉再発率は7%であった<sup>21)</sup>(V)。また、同様な別の報告でも、平均4週間の留置カテーテル後に82%の症例で自排尿が回復した<sup>22)</sup>(V)。CoreThermでは、治療後6～12カ月で89～92%の症例で自排尿が回復している<sup>18,23)</sup>(V)。

安全性に関しては、術後に尿閉を高率に認め、1～2週間程度のカテーテル留置が必要である。CoreThermの治療後では、カテーテル留置期間は平均8.5日で<sup>24)</sup>(V)、一部に射精障害を認めるが<sup>25)</sup>(V)、勃起障害の発症率は0.8～8%と軽度である<sup>26,27)</sup>(II)。1年間の経過追跡中の重篤な合併症の発生は有意に低く(TUMT 6.0%、TURP 15.4%)<sup>17)</sup>(III)、勃起障害(8%)、PSAの上昇(5%)、血尿(4%)などが治療後1～3年目での頻度の高い有害事象であった<sup>27)</sup>(II)。Prostasoft 3.5では、長期経過観察中(平均2.5年)に、17%に症状の悪化、17%に血尿などの合併症、25%に一過性の尿路感染症、26%に尿閉を認めた<sup>9)</sup>(V)。

再治療・追加治療の頻度は、1年以内の再治療率がおよそ3～6%である<sup>1,28)</sup>(V)。長期的な再治療率はTURPより高く、7～40%程度である<sup>8,9,14,19,29,30)</sup>。Prostatron 2.5とTURPとのRCTでは、3年間での再治療のリスクは23%(TURPは13%)で両者に有意差はない<sup>29)</sup>(II)。Prostasoft 3.5治療後は、経過観察中(平均2.5年)に7%で追加治療が必要となり<sup>9)</sup>(V)、5年間での再治療率は、術前尿閉例で38%、尿閉で

なかった症例で29%であった<sup>8)</sup>(V)。Targis Systemでは、治療後5年間に24%で侵襲的治療がなされ、9%に薬物治療が追加された<sup>14)</sup>(V)。CoreTherm後の5年間における再治療率は10%で、TURP(4.3%)に比べて高かった<sup>19)</sup>(II)。Urowaveでは治療後5年間で40%にTURPが追加された<sup>30)</sup>(V)。

#### 参考文献

- 1) de la Rosette JJMCH, de Wildt MJAM, Höfner K, Carter SSC, Debruyne FMJ, Tubaro A. High energy thermotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: results of the European Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *J Urol* 1996; 156: 97–102 (V)
- 2) Devonec M, Carter SSC, Tubaro A, de la Rosette J, Höfner K, Dahlstrand C, Perrin P. Microwave therapy. *Curr Opin Urol* 1995; 5: 3–9 (総説)
- 3) de Wildt MJAM, Tubaro A, Höfner K, Carter SSC, de la Rosette JJMCH, Devonec M. Responders and nonresponders to transurethral microwave thermotherapy: a multicenter retrospective analysis. *J Urol* 1995; 154: 1775–1778 (V)
- 4) Cavarretta L, Scremin E, Cucciarrè G, Todeschini M, Novella G, Tasca A. High-energy microwave thermotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol Int* 2003; 71: 10–15 (V)
- 5) D’Ancona FCH, Francisca EAF, Witjes WPJ, Welling L, Debruyne FMJ, de la Rosette JJMCH. High energy thermotherapy versus transurethral resection in the treatment of benign prostatic hyperplasia: results of a prospective randomized study with 1 year of followup. *J Urol* 1997; 158: 120–125 (II)
- 6) Pace G, Selvaggio O, Palumbo F, Selvaggi FP. Initial experience with a new transurethral microwave thermotherapy treatment protocol “30-minute TUMT”. *Eur Urol* 2001; 39: 405–411 (V)
- 7) de la Rosette JJMCH, Laguna MP, Pace G, Kortmann BBM, Selvaggio O, Debruyne FMJ, Selvaggi FP. Efficacy and safety of the new high-energy 30-minute transurethral microwave thermotherapy: results of 1-year follow-up in a multicenter study. *Tech Urol* 2000; 6: 271–275 (V)
- 8) Gravas S, Laguna P, Kiemeny LALM, de la Rosette JJMCH. Durability of 30-minute high-energy transurethral microwave therapy for treatment of benign prostatic hyperplasia: a study of 213 patients with and without urinary retention. *Urology* 2007; 69: 854–858 (V)
- 9) Vesely S, Knutson T, Dicuio M, Damber J-E, Dahlstrand C. Transurethral microwave thermotherapy: clinical results after 11 years of use. *J Endourol* 2005; 19: 730–733 (V)
- 10) Albala DM, Fulmer BR, Turk TMT, Koleski F, Andriole G, Davis BE, Eure GR, Kabalin JN, Lingeman JE, Nuzzarello J, Sundaram C. Office-based transurethral microwave thermotherapy using the TherMatrx TMx-2000. *J Endourol* 2002; 16: 57–61 (II)
- 11) Albala DM, Turk TMT, Fulmer BR, Koleski F, Andriole G, Davis BE, Eure GR, Kabalin JN, Lingeman J, Nuzzarello J, Sundaram C. Periurethral transurethral microwave thermotherapy for the treatment of benign prostatic hyperplasia: an interim 1-year safety and efficacy analysis using the TherMatrx TMx-2000™. *Tech Urol* 2000; 6: 288–293 (II)
- 12) Osman Y, Wadie B, El-Diasty T, Larson T. High-energy transurethral microwave thermotherapy: symptomatic vs urodynamic success. *BJU Int* 2003; 91: 365–370 (V)
- 13) Trock BJ, Brotzman M, Utz WJ, Ugarte RR, Kaplan SA, Larson TR, Blute ML, Roehrborn CG, Partin AW. Long-term pooled analysis of multicenter studies of cooled thermotherapy for benign prostatic hyperplasia: results at three months through four years. *Urology* 2004; 63: 716–721 (V)
- 14) Miller PD, Kastner C, Ramsey EW, Parsons K. Cooled thermotherapy for the treatment of benign prostatic hyperplasia: durability of results obtained with the Targis System. *Urology* 2003; 61: 1160–1165 (V)
- 15) Wagrell L, Schelin S, Bolmsjö M, Brudin L. Intraprostatic temperature monitoring during transurethral microwave thermotherapy for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1998; 159: 1583–1587 (V)
- 16) Wagrell L, Schelin S, Nordling J, Richthoff J, Magnusson B, Schain M, Larson T, Boyle E, Duelund

- J, Kroyer K, Ageheim H, Mattiasson A. Feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH—a randomized controlled multicenter study. *Urology* 2002; 60: 292–299 (II)
- 17) Gravas S, Laguna P, Ehrnebo M, Wagrell L, Mattiasson A, de la Rosette JJMCH. Seeking evidence that cell kill guided thermotherapy gives results not inferior to those of transurethral prostate resection: results of a pooled analysis of 3 studies of feedback transurethral microwave thermotherapy. *J Urol* 2005; 174: 1002–1006 (III)
- 18) Vesely S, Müller M, Knutson T, Peeker R, Hellström M, Dahlstrand C. Transurethral microwave thermotherapy of the prostate—evaluation with MRI and analysis of parameters relevant to outcome. *Scand J Urol Nephrol* 2008; 42: 53–58 (V)
- 19) Mattiasson A, Wagrell L, Schelin S, Nordling J, Richthoff J, Magnusson B, Schain M, Larson T, Boyle E, Duelund-Jacobsen J, Kroyer K, Ageheim H. Five-year follow-up of feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH: a prospective randomized multicenter study. *Urology* 2007; 69: 91–97 (II)
- 20) Kaye JD, Smith AD, Badlani GH, Lee BR, Ost MC. High-energy transurethral thermotherapy with CoreTherm approaches transurethral prostate resection in outcome efficacy: a meta-analysis. *J Endourol* 2008; 22: 713–718 (I)
- 21) Berger AP, Niescher M, Spranger R, Steiner H, Bartsch G, Horninger W. Transurethral microwave thermotherapy (TUMT) with the Targis System®: a single-centre study on 78 patients with acute urinary retention and poor general health. *Eur Urol* 2003; 43: 176–180 (V)
- 22) Kellner DS, Armenakas NA, Brodherson M, Heyman J, Fracchia JA. Efficacy of high-energy transurethral microwave thermotherapy in alleviating medically refractory urinary retention due to benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004; 64: 703–706 (V)
- 23) Alivizatos G, Ferakis N, Mitropoulos D, Skolarikos A, Livadas K, Kastriotis I. Feedback microwave thermotherapy with the ProstaLund® Compact Device for obstructive benign prostatic hyperplasia: 12-month response rates and complications. *J Endourol* 2005; 19: 72–78 (V)
- 24) David RD, Grunberger I, Shore N, Swierzewski SJ III. Multicenter initial U.S. experience with CoreTherm-monitored feedback transurethral microwave thermotherapy for individualized treatment of patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Endourol* 2004; 18: 682–685 (V)
- 25) Gravas S, Laguna MP, de la Rosette JJMCH. Efficacy and safety of intraprostatic temperature-controlled microwave thermotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia: results of a prospective, open-label, single-center study with 1-year follow-up. *J Endourol* 2003; 17: 425–430 (V)
- 26) EAU Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia.  
[http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2004/Full/BPH\\_2004.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2004/Full/BPH_2004.pdf) (ガイドライン)
- 27) Wagrell L, Schelin S, Nordling J, Richthoff J, Magnusson B, Schain M, Larson T, Boyle E, Duelund J, Kroyer K, Ageheim H, Mattiasson A. Three-year follow-up of feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH: a prospective randomized multicenter study. *Urology* 2004; 64: 698–702 (II)
- 28) de Wildt MJAM, Debruyne FMJ, de la Rosette JJMCH. High-energy transurethral microwave thermotherapy: a thermoablative treatment for benign prostatic obstruction. *Urology* 1996; 48: 416–423 (V)
- 29) de la Rosette JJMCH, Floratos DL, Severens JL, Kiemeny LALM, Debruyne FMJ, Pilar Laguna M. Transurethral resection vs microwave thermotherapy of the prostate: a cost-consequences analysis. *BJU Int* 2003; 92: 713–718 (II)
- 30) Tan AH, Nott L, Hardie WR, Chin JL, Denstedt JD, Razvi H. Long-term results of microwave thermotherapy for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Endourol* 2005; 19: 1191–1195 (V)

## 12) 尿道ステント (urethral stent)

benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症) に stent, UroLume, Memotherm あるいは endoprosthesis (尿道ステント, ウロルーメ, メモサーム, エンドプロステーシス) をキーワードとして検索を行い, 124 論文 (欧文 69 編, 和文 55 編) を得た。うち 13 編を引用し, EAU ガイドラインも参考とした。

### 推奨グレード: C1

治療の侵襲性は低く安全性は高いが, 合併症も多く抜去が必要になることもある。手術治療や低侵襲治療が困難なハイリスク症例に適応される。

内視鏡的にステントを前立腺部尿道に留置して尿道抵抗を低下させ排尿状態を改善する。短期留置タイプ (Prostakath, Memokath) と永久留置タイプ (UroLume, Memotherm, Ultraflex など) に分類される。

ステント留置後 5 年目における IPSS の改善率は 60% 以上, 最大尿流量の増加率は 30%, 治療 12 年目における症状改善率が 50% との報告がある<sup>1)</sup> (V)。短期留置ステントが TUMT 治療後早期の排尿状態改善に有効とされるが<sup>2,3)</sup> (I, II), 継続して有用であったのは 20% に過ぎないともされる<sup>4)</sup> (V)。

主な合併症は, ステントの移動, 結石の形成, 出血, 尿道狭窄, 膀胱刺激症状などである<sup>5-12)</sup> (IV, V)。短期留置タイプでは, ステント移動を 15% 程度に, 刺激症状を 6~30% に, 尿路感染症を 5~10% 程度に認める<sup>5,13)</sup> (V)。永久留置タイプの Memotherm ステントでの合併症としては, 再発性尿路感染症や尿意切迫感 (46%), 尿道粘膜過形成 (28%), 尿道狭窄 (10%) がある<sup>7)</sup> (V)。BPH に適用された永久留置ステント (UroLume) は, 7 年間の経過観察中に 23% がステントの移動が理由で抜去され<sup>14)</sup> (V), 最長 12 年までの観察でも, ステントの移動, 患者の不満, 症状の進行などの理由で 47% の症例でステントが抜去されている<sup>1)</sup> (V)。

### 参考文献

- 1) Masood S, Djaladat H, Kouriefs C, Keen M, Palmer JH. The 12-year outcome analysis of an endourethral wallstent for treating benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2004; 94: 1271–1274 (V)
- 2) Shore ND, Dineen MK, Saslawsky MJ, Lumerman JH, Corica AP. A temporary intraurethral prostatic stent relieves prostatic obstruction following transurethral microwave thermotherapy. *J Urol* 2007; 177: 1040–1046 (II)
- 3) Dineen MK, Shore ND, Lumerman JH, Saslawsky MJ, Corica AP. Use of a temporary prostatic stent after transurethral microwave thermotherapy reduced voiding symptoms and bother without exacerbating irritative symptoms. *Urology* 2008; 71: 873–877 (I)
- 4) Grimsley SJS, Khan MH, Lennox E, Paterson PH. Experience with the spanner prostatic stent in patients unfit for surgery: an observational study. *J Endourol* 2007; 21: 1093–1096 (V)
- 5) Perry MJA, Roodhouse AJ, Gidlow AB, Spicer TG, Ellis BW. Thermo-expandable intraprostatic stents in bladder outlet obstruction: an 8-year study. *BJU Int* 2002; 90: 216–223 (V)
- 6) Williams G, White R. Experience with the Memotherm™ permanently implanted prostatic stent. *Br J*

- Urol* 1995; 76: 337–340 (V)
- 7) Gesenberg A, Sintermann R. Management of benign prostatic hyperplasia in high risk patients: long-term experience with the Memotherm stent. *J Urol* 1998; 160: 72–76 (V)
  - 8) Braf Z, Chen J, Sofer M, Matzkin H. Intraprostatic metal stents (Prostakath® and Urospiral®): more than 6 years' clinical experience with 110 patients. *J Endourol* 1996; 10: 555–558 (IV)
  - 9) Hussain M, Greenwell TJ, Shah J, Mundy A. Long-term results of a self-expanding wallstent in the treatment of urethral stricture. *BJU Int* 2004; 94: 1037–1039 (V)
  - 10) VanderBrink BA, Rastinehad AR, Badlani GH. Prostatic stents for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol* 2007; 17: 1–6 (総説)
  - 11) EAU Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia.  
[http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2004/Full/BPH\\_2004.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2004/Full/BPH_2004.pdf) (ガイドライン)
  - 12) 秋田英俊, 岡村武彦, 田貫浩之, 線崎博哉, 渡瀬秀樹, 郡 健二郎. 尿道メタルステントの臨床的検討. *泌尿外科* 2001; 14: 886–889 (V)
  - 13) Thomas PJ, Britton JP, Harrison NW. The Prostakath stent: four years' experience. *Br J Urol* 1993; 71: 430–432 (V)
  - 14) Shah DK, Kapoor R, Badlani GH; the North American Study Group. Experience with urethral stent explantation. *J Urol* 2003; 169: 1398–1400 (V)

### 13) 前立腺エタノール注入療法 (transurethral ethanol ablation of the prostate: TEAP)

benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症) に ethanol injection あるいは alcohol injection (エタノール注入, アルコール注入) をキーワードとして検索を行い, 他の参考文献とあわせて 16 論文(欧文 14 編, 和文 2 編)を得た。うち 10 編を引用した。

**推奨グレード: 保留 (適応外)**

症状や尿流量で有効性が示されているが, 多数例の長期的な結果を検討した報告は少なく, 標準的治療法との RCT もない。保険適応はない。

経尿道的または経会陰的に無水エタノールを前立腺内に注入して組織を壊死・萎縮させ, 閉塞を改善する。局所あるいは腰椎麻酔下に施行され, 前立腺推定体積の 15~30% 程度のエタノールを注入する。

複数の研究で, 症状, QOL スコア, 最大尿流量, 残尿量の有意な改善が確認されている<sup>1-4)</sup> (V)。欧州での研究では, 症状, QOL スコアの減少率は 50%, 尿流量の増加率は 35% で, 術後 1 年目まで効果の持続が確認された<sup>3)</sup> (V)。手術リスクの高い症例での有効性と安全性<sup>5)</sup> (V), 変性アルコールゲル注入での有効性も報告されている<sup>6)</sup> (V)。

長期的には, 3 年間の経過観察で IPSS (22→13 点) と最大尿流量 (8.3→12.7 mL/秒) の持続的な改善が確認された<sup>7)</sup> (V)。治療後 4 年目の IPSS の改善率は 55%, 最大尿流量の増加率は 187% で, 残尿量は平均 30 mL 減少した<sup>8)</sup> (V)。治療後 1 年以内での前立腺体積の減少率は 7~28% であるが<sup>3,7,9)</sup> (V), 注入量と前立腺体積の比率と有効性との間には明らかな関連はない<sup>4)</sup> (V)。

術後には高率（22～100%）に尿閉が生じるが，カテーテル留置期間は平均7～12日程度である<sup>4,7-9)</sup> (V)。血尿を16～43%，刺激症状を26～41%，痛みや不快感を26%の症例に認める<sup>3,4)</sup> (V)。術後の性機能障害はまれである<sup>3,8)</sup> (V)。合併症は軽度から中等度であるが，2例に膀胱壊死が発生して尿路変向などを行ったとされ<sup>3)</sup> (V)，注入では膀胱頸部と括約筋部の保護に注意が必要である。

追加治療では，経過観察中（1年間）に7%の症例にTURPが追加された<sup>3)</sup> (V)，術後6カ月以内に13～15%にTURPが追加された<sup>10)</sup>，3年間で約40%の症例になんらかの追加治療が行われた<sup>7)</sup> (V)，などの報告がある。

#### 参考文献

- 1) Goya N, Ishikawa N, Ito F, Ryoji O, Tokumoto T, Toma H, Yamaguchi Y. Ethanol injection therapy of the prostate for benign prostatic hyperplasia: preliminary report on application of a new technique. *J Urol* 1999; 162: 383–386 (V)
- 2) Ditrolio J, Patel P, Watson RA, Irwin RJ Jr. Chemo-ablation of the prostate with dehydrated alcohol for the treatment of prostatic obstruction. *J Urol* 2002; 167: 2100–2104 (V)
- 3) Grise P, Plante M, Palmer J, Martinez-Sagarra J, Hernandez C, Schettini M, Gonzalez-Martin M, Castiñeiras J, Ballanger P, Teillac P, Rolo F, Baena V, Erdmann J, Mirone V. Evaluation of the transurethral ethanol ablation of the prostate (TEAP) for symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH): a European multi-center evaluation. *Eur Urol* 2004; 46: 496–502 (V)
- 4) Plante MK, Marks LS, Anderson R, Amling C, Rukstalis D, Badlani G, Getlin L, Vang E. Phase I/II examination of transurethral ethanol ablation of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007; 177: 1030–1035 (V)
- 5) Magno C, Mucciardi G, Galì A, Anastasi G, Inferrera A, Morgia G. Transurethral ethanol ablation of the prostate (TEAP): an effective minimally invasive treatment alternative to traditional surgery for symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH) in high-risk comorbidity patients. *Int Urol Nephrol* 2008; 40: 941–946 (V)
- 6) Larson BT, Netto N, Huidobro C, de Lima ML, Matheus W, Acevedo C, Larson TR. Intraprostatic injection of alcohol gel for the treatment of benign prostatic hyperplasia: preliminary clinical results. *ScientificWorldJournal* 2006; 6: 2474–2480 (V)
- 7) Goya N, Ishikawa N, Ito F, Kobayashi C, Tomizawa Y, Toma H. Transurethral ethanol injection therapy for prostatic hyperplasia: 3-year results. *J Urol* 2004; 172: 1017–1020 (V)
- 8) Sakr M, Eid A, Shoukry M, Fayed A. Transurethral ethanol injection therapy of benign prostatic hyperplasia: four-year follow-up. *Int J Urol* 2009; 16: 196–201 (V)
- 9) Mutaguchi K, Matsubara A, Kajiwara M, Hanada M, Mizoguchi H, Ohara S, Yasumoto H, Usui T. Transurethral ethanol injection for prostatic obstruction: an excellent treatment strategy for persistent urinary retention. *Urology* 2006; 68: 307–311 (V)
- 10) Badlani G, Desai M, Kumar A. A randomized comparative study of TURP vs transurethral anhydrous alcohol injection for bladder outlet obstruction. *J Endourol* 2002; 16 (Suppl 1): A48 (abstract)

## 14) ボツリヌス毒素 (botulinum toxin)

検索では25論文があり，うち5編を引用した。

### 推奨グレード：保留（適応外）

有効性を支持する根拠はあるが（レベル 2）、長期の有効性は不明であり、本邦では適応外である。

ボツリヌス毒素は、神経筋接合部におけるアセチルコリンの放出を抑制して横紋筋・平滑筋の麻痺や萎縮を生じ、自律神経系の神経節・節後線維を抑制して組織の萎縮・アポトーシスを誘導する<sup>1)</sup>。後者の機序より、ボツリヌス毒素を前立腺内に直接投与した場合に、前立腺肥大症への効果が期待される。

全身状態不良の前立腺肥大症患者を主体とした前立腺内投与の有用性を示す報告<sup>2,3)</sup>(V)のほかに、77例の患者を対象としたopen-label studyもある<sup>4)</sup>(V)。その結果、2カ月後にはIPSSが63.9%減少、PSAが51.6%減少、前立腺体積が42.8%減少、残尿量が55.9%減少し、尿流量も有意に改善した。薬物治療に抵抗した患者を、薬物治療継続( $n=30$ )とボツリヌス毒素治療( $n=30$ )に分けて比較したRCTでは、ボツリヌス毒素群で前立腺体積の縮小と症状およびQOLの改善を6カ月以内に認めたが、12カ月では両群間で同等であった<sup>5)</sup>(II)。

#### 参考文献

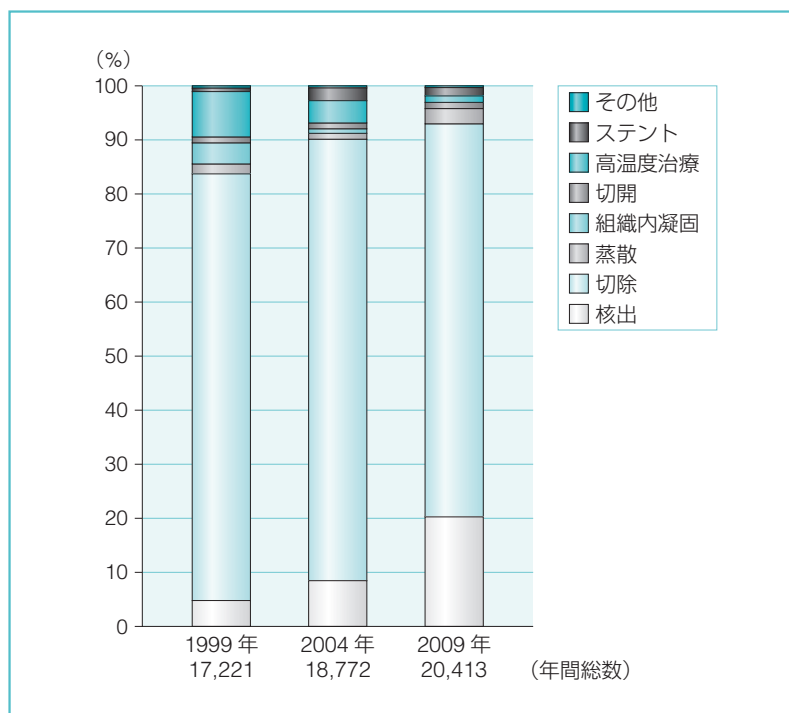
- 1) Ilie CP, Chancellor MB, Chuang YC, Dan M. Intraprostatic botulinum toxin injection in patients with benign prostatic enlargement. *J Med Life* 2009; 2: 338–342 (総説)
- 2) Silva J, Silva C, Saraiva L, Silva A, Pinto R, Dinis P, Cruz F. Intraprostatic botulinum toxin type A injection in patients unfit for surgery presenting with refractory urinary retention and benign prostatic enlargement. Effect on prostate volume and micturition resumption. *Eur Urol* 2008; 53: 153–159 (V)
- 3) Silva J, Pinto R, Carvalho T, Botelho F, Silva P, Oliveira R, Silva C, Cruz F, Dinis P. Intraprostatic Botulinum Toxin Type A injection in patients with benign prostatic enlargement: duration of the effect of a single treatment. *BMC Urol* 2009; 9: 9 (V)
- 4) Brisinda G, Cadeddu F, Vanella S, Mazzeo P, Marniga G, Maria G. Relief by botulinum toxin of lower urinary tract symptoms owing to benign prostatic hyperplasia: early and long-term results. *Urology* 2009; 73: 90–94 (V)
- 5) Kuo HC, Liu HT. Therapeutic effects of add-on botulinum toxin A on patients with large benign prostatic hyperplasia and unsatisfactory response to combined medical therapy. *Scand J Urol Nephrol* 2009; 43: 206–211 (II)

## 参考資料

「本邦における過去 10 年間の前立腺肥大症に対する外科的治療の推移」(抜粋)<sup>1)</sup>

2010年2月に日本泌尿器科学会所属の基幹教育・関連教育1,189施設および日本臨床泌尿器科医会所属の635施設の計1,824施設を対象に、1999年、2004年、2009年の1月から12月までに施行した前立腺肥大症に対する外科的治療の術式別手術件数をアンケート郵送により調査した。

767施設より回答が得られ、アンケート回収率は42.1%であった。手術件数の合計は、1999年17,221件、2004年18,772件、2009年20,413件と徐々に増加した。いずれの調査年においても経尿道的前立腺切除術や生理的食塩水経尿道的前立腺切除術による「切除」が最も多く、全体の約3/4を占めていた。最近ではホルミウムレーザー前立腺核出術や経尿道的前立腺核出術による「核出」の増加が著しく、2009年には「切除」に次いで二番目の手術件数であった。一方、開腹手術による「核出」も2009年においても555例に施行されていた。光選択的レーザー前立腺蒸散術や経尿道的前立腺電気蒸散術による「蒸散」は2009年には三番目の手術件数であった。「組織内凝固」や「高温度治療」の手術件数は激減しており、「切開」や「ステント留置」の件数は少数で横ばいであった。





| 方法    | 術式  | 調査年    |        |        |
|-------|---|--------|--------|--------|
|       |   | 1999年  | 2004年  | 2009年  |
| 核出    | 開放手術（恥骨後式，恥骨上式）                               | 709    | 1,224  | 555    |
|       | 経尿道の前立腺剥離切除術（平岡式）                             | 121    | 150    | 223    |
|       | 経尿道の前立腺核出術（TUEB <sup>®</sup> ）                | 0      | 0      | 808    |
|       | ホルミウムレーザー前立腺核出術（HoLEP）                        | 41     | 291    | 2,608  |
|       | 小計  | 871    | 1,665  | 4,194  |
| 切除    | 経尿道の前立腺切除術（TURP）                              | 12,904 | 14,624 | 12,094 |
|       | 生理食塩水灌流経尿道の前立腺切除術（TURis <sup>®</sup> ）        | 160    | 252    | 2,494  |
|       | 経尿道の前立腺電気蒸散切除術（TUVRP）：厚型・幅広                   | 401    | 356    | 162    |
|       | ホルミウムレーザー前立腺切除術（HoLRP）                        | 72     | 50     | 52     |
|       | 小計  | 13,537 | 15,282 | 14,802 |
| 蒸散    | 経尿道の前立腺電気蒸散術（TUVP/TURis <sup>®</sup> V）：ローラー等 | 132    | 58     | 191    |
|       | 内視鏡下レーザー前立腺蒸散術（VLAP，Nd：YAG）                   | 210    | 19     | 0      |
|       | ホルミウムレーザー前立腺蒸散術（HoLAP）                        | 0      | 105    | 67     |
|       | 光選択的レーザー前立腺蒸散術（PVP，KTP）                       | 1      | 15     | 314    |
|       | 小計  | 343    | 197    | 572    |
| 組織内凝固 | 前立腺組織内レーザー凝固術（ILCP）                           | 295    | 118    | 2      |
|       | 経尿道の前立腺針焼灼術（TUNA <sup>®</sup> ）               | 374    | 52     | 0      |
|       | 小計  | 669    | 170    | 2      |
| 切開    | 経尿道の前立腺切開術（TUIP）                              | 186    | 179    | 239    |
| 高温度治療 | 経尿道の超音波ガイド下レーザー前立腺切除術（TULIP）                  | 1      | 2      | 0      |
|       | 経尿道のマイクロ波高温度治療術（TUMT）                         | 1,218  | 660    | 151    |
|       | 経尿道のバルーンレーザー高温度治療術（TUBAL-T）                   | 85     | 7      | 0      |
|       | 経尿道のラジオ波高温度治療術（TURF）                          | 84     | 22     | 9      |
|       | 高密度焦点式超音波治療術（HIFU）                            | 42     | 78     | 55     |
|       | 小計  | 1,430  | 769    | 215    |
| 注入    | ボツリヌス毒素                                       | 0      | 10     | 6      |
|       | エタノール   | 0      | 10     | 0      |
|       | 小計  | 0      | 20     | 6      |
| 留置    | 永久留置型尿道ステント                                   | 184    | 489    | 382    |
| その他   |   | 1      | 1      | 1      |
| 合計    |   | 17,221 | 18,772 | 20,413 |

## 参考文献

- 1) Masumori N, Kamoto T, Seki N, Homma Y on behalf of the Committee for Clinical Guideline for Benign Prostatic Hyperplasia. Surgical procedures for benign prostatic hyperplasia: a nationwide survey in Japan. *Int J Urol* 2011; 18: 166–170

## 4 保存治療 (表 10-3)

保存治療には、生活指導、経過観察、健康食品などが含まれる。

### 1) 生活指導

benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症), life style, 生活習慣, 生活指導, 行動療法をキーワードとして検索を行い, 47 論文を得た。うち 7 編を引用し, 過活動膀胱診療ガイドライン, 男性下部尿路症状診療ガイドラインも参考とした。RCT は難しく, エビデンスの高い報告は少ない。

#### 推奨グレード: B

有効性を示す根拠はある (レベル 2)。侵襲性はきわめて小さく, 経済的負担も少ない。

TURP 非施行群に対して, 夕食後のコーヒー・アルコール・水分の摂取を控える, 排尿障害につながる薬剤の情報提供を行うなどの生活指導を行ったところ, 25% 以上の症例で症状が改善した<sup>1)</sup>(V)。高齢者に対して一般医が生活指導を行う群と行わない群に分けた RCT では, 対象患者に女性を含むが, 生活指導が有効であった<sup>2)</sup>(II)。男性下部尿路症状に対する泌尿器科医, 看護師, コンチネンスアドバイザーなどによる生活指導の報告では, 症状と前立腺や膀胱に関する教育, コーヒーを控える, 排尿終末時に尿を尿道から絞り出す, 前立腺癌ではないことの周知などが上位の指導項目であった<sup>3)</sup>(V)。他の指導としては, 重症の便秘, 過度のコーヒーやアルコール摂取, ある種の薬物などが原因となり排尿困難や急性尿閉を起こす可能性の注意喚起, 長時間の坐位や下半身の冷えを避け適度な運動を促すことなども行われている<sup>4-7)</sup>(IV, V)。過活動膀胱を合併する場合には, 過剰な水分摂取やカフェイン摂取の抑制, 早めにトイレに行く, 外出時にトイレの位置を確認しておくなどの生活指導や, 少しずつ排尿間隔を延長することにより膀胱容量を増加させる膀胱訓練などが有用とされている<sup>8)</sup>。

以上より, 勧められる指導としては, ① 教育と安心を与えること (たとえば, 膀胱・前立腺の生理や下部尿路症状の解説, 悪性でないことの周知, 公開講座などへの参加呼びかけ), ② 水分摂取の制限 (過度の飲水制限, コーヒー・アルコールの制限), ③ 膀胱訓練, 促し排尿など, ④ その他 (刺激性食物の制限, 排尿に影響する薬剤の情報提供, 便通の調節, 適度な運動, 長時間の坐位や下半身の冷えを避ける) などがある<sup>9)</sup>。

## 参考文献

- 1) Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, Elinson J, Keller AM, Henderson WG for the Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1995; 332: 75–79 (V)
- 2) van Eijken M, Wensing M, de Konink M, Vernooy M, Zielhuis G, Lagro T, Rikkert MO, Grol R. Health education on self-management and seeking health care in older adults: a randomised trial. *Patient Educ Couns* 2004; 55: 48–54 (II)
- 3) Brown CT, van der Meulen J, Mundy AR, Emberton M. Lifestyle and behavioural interventions for men on watchful waiting with uncomplicated lower urinary tract symptoms: a national multidisciplinary survey. *BJU Int* 2003; 92: 53–57 (V)
- 4) Gass R. Benign prostatic hyperplasia: the opposite effects of alcohol and coffee intake. *BJU Int* 2002; 90: 649–654 (IV)
- 5) Platz EA, Kawachi I, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E. Physical activity and benign prostatic hyperplasia. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2349–2356 (V)
- 6) Meigs JB, Mohr B, Barry MJ, Collins MM, McKinlay JB. Risk factors for clinical benign prostatic hyperplasia in a community-based population of healthy aging men. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 935–944 (V)
- 7) Orsini N, RashidKhani B, Andersson S-O, Karlberg L, Johansson J-E, Wolk A. Long-term physical activity and lower urinary tract symptoms in men. *J Urol* 2006; 176: 2546–2550 (V)
- 8) 日本排尿機能学会 過活動膀胱ガイドライン作成委員会編. 過活動膀胱診療ガイドライン 改訂ダイジェスト版. ブラックウェルパブリッシング, 2008 (ガイドライン)
- 9) 日本排尿機能学会 男性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会編. 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 (ガイドライン)

## 2) 経過観察 (watchful waiting)

benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症), watchful waiting, 待機療法, 無治療, 経過観察をキーワードとし, 157 論文を得た。うち 6 編を引用し, EAU ガイドラインも参考とした。

## 推奨グレード: B

有用性を示す根拠は十分とはいえない (レベル 3)。しかし, 症状や合併症のない症例には治療は不要であり, 適切な観察を継続すれば, 介入を行わないことの不利益も小さい。

明確な根拠となる研究はないが, 前立腺腫大があっても, 症状が軽度で合併症がなく前立腺癌も除外される場合には, 積極的な治療の対象とならないと考えられる。軽度の症状を有する症例に経過観察を行う場合には, なんらかの生活指導が行われている<sup>1-4)</sup> (V)。経過観察を行っている間は, 1 年に一度は IPSS による評価が推奨されている<sup>5)</sup>。なお, 長期の経過観察では, 1 年後には約 85% が安定しているが, 5 年で 65% に低下する<sup>6,7)</sup> (V)。症状による困窮度と残尿量が経過観察を継続できない予測因子とされている<sup>6,7)</sup> (V)。

### 参考文献

- 1) Gass R. Benign prostatic hyperplasia: the opposite effects of alcohol and coffee intake. *BJU Int* 2002; 90: 649–654 (V)
- 2) Platz EA, Kawachi I, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E. Physical activity and benign prostatic hyperplasia. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2349–2356 (V)
- 3) Meigs JB, Mohr B, Barry MJ, Collins MM, McKinlay JB. Risk factors for clinical benign prostatic hyperplasia in a community-based population of healthy aging men. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 935–944 (V)
- 4) Orsini N, RashidKhani B, Andersson S-O, Karlberg L, Johansson J-E, Wolk A. Long-term physical activity and lower urinary tract symptoms in men. *J Urol* 2006; 176: 2546–2550 (V)
- 5) EAU Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia.  
[http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2004/Full/BPH\\_2004.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2004/Full/BPH_2004.pdf) (ガイドライン)
- 6) Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, Elinson J, Keller AM, Henderson WG for the Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1995; 332: 75–79 (V : 保存治療として)
- 7) Netto NR Jr, de Lima ML, Netto MR, D'Ancona CAL. Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptom score followed up by watchful waiting. *Urology* 1999; 53: 314–316 (V)

### 3) 健康食品

benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症), phytotherapy, 植物療法をキーワードとして検索し、160 論文を得た。うち 3 論文を引用した。ノコギリヤシに関しては、benign prostatic hyperplasia, Saw-palmetto もしくは *Serenoa repens*, ノコギリヤシをキーワードとして検索して得た 96 論文から、エビデンスの高い 5 編を引用した。また、男性下部尿路症状診療ガイドライン<sup>1)</sup>も参考とした。

#### 推奨グレード : C2

有効性を支持する根拠は乏しい (レベル 5), または一貫しない (レベル 1)。  
安全性の保証も不確実で、患者負担も高い。

ビタミン・ミネラル・サプリメントなどの摂取を 50～75 歳の男性 45,748 名で調査した研究では、前立腺肥大症の男性は、前立腺肥大症のない男性に比して、ビタミン E を 1.21 倍、セレンを 1.24 倍、亜鉛を 1.3 倍多く摂取していた<sup>2)</sup> (V)。サプリメントとしての亜鉛 80 mg の摂取で尿閉などの合併症の発症リスクが高い<sup>3)</sup> (I)、サプリメントとしてのイソフラボンの摂取が前立腺疾患の予防に有益<sup>4)</sup> (V) などとされるが、効果は不明確で RCT もない。

ノコギリヤシに関しては、有効とする根拠と無効とする根拠がともに同程度にある。タムスロシン 0.4 mg ( $n=354$ ) とノコギリヤシ 320 mg ( $n=350$ ) を 1 年間投与した比較試験では、IPSS と最大尿流量で両群に差はなかった<sup>5)</sup> (I)。サブ解析では重症な前立腺肥大症では差がなく、蓄尿症状はノコギリヤシ群で有意に改善した<sup>6)</sup>

(II)。一方、プラセボとの比較試験では効果がなかったとの報告<sup>7,8)</sup>(I, II)や、アルフゾシン(本邦未承認の $\alpha_1$ 遮断薬)との比較試験では、症状の改善はアルフゾシンが有意に優れており、有意差はないものの最大尿流量もアルフゾシンのほうが改善した<sup>9)</sup>(II)。以上より、ノコギリヤシの有効性に関する結果は明確でない。

健康食品の多くはOTC(over the counter drug: 薬局の薬, 大衆薬, 一般用医薬品)として取り扱われている。多くは有効成分を複数含む配合剤として販売され、配合による有効性や安全性の影響も不明である。費用は保険適応とならず患者の負担となる。

### 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 男性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会編. 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 (ガイドライン)
- 2) Satia-Abouta J, Kristal AR, Patterson RE, Littman AJ, Stratton KL, White E. Dietary supplement use and medical conditions: the VITAL study. *Am J Prev Med* 2003; 24: 43–51 (V)
- 3) Johnson AR, Munoz A, Gottlieb JL, Jarrard DF. High dose zinc increases hospital admissions due to genitourinary complications. *J Urol* 2007; 177: 639–643 (I)
- 4) Gaynor ML. Isoflavones and the prevention and treatment of prostate disease: is there a role? *Cleve Clin J Med* 2003; 70: 203–204, 206, 208–209, 213–214, 216 (V)
- 5) Debruyne F, Koch G, Boyle P, Da Silva FC, Gillenwater JG, Hamdy FC, Perrin P, Teillac P, Vela-Navarrete R, Raynaud J-P. Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an  $\alpha$ -blocker (tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a 1-year randomized international study. *Eur Urol* 2002; 41: 497–507 (I)
- 6) Debruyne F, Boyle P, Calais Da Silva F, Gillenwater JG, Hamdy FC, Perrin P, Teillac P, Vela-Navarrete R, Raynaud J-P, Schulman CC. Evaluation of the clinical benefit of Permixon and tamsulosin in severe BPH patients – PERMAL study subset analysis. *Eur Urol* 2004; 45: 773–780 (II)
- 7) Willetts KE, Clements MS, Champion S, Ehsman S, Eden JA. *Serenoa repens* extract for benign prostate hyperplasia: a randomized controlled trial. *BJU Int* 2003; 92: 267–270 (II)
- 8) Bent S, Kane C, Shinohara K, Neuhaus J, Hudes ES, Goldberg H, Avins AL. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2006; 354: 557–566 (I)
- 9) Grasso M, Montesano A, Buonaguidi A, Castelli M, Lania C, Rigatti P, Rocco F, Cesana BM, Borghi C. Comparative effects of alfuzosin versus *Serenoa repens* in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Arch Esp Urol* 1995; 48: 97–103 (II)

## 5 その他の治療 (表 11-3)

### 1) 尿道留置カテーテル

benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症), 尿道留置カテーテル (urethral catheter), 急性尿閉 (acute urinary retention) をキーワードとして検索を行い 11 編の論文を得た。うち 2 編を引用し, 男性下部尿路症状診療ガイドライン<sup>1)</sup>も参考とした。

### 推奨グレード：保留

尿を膀胱から排出することは可能であるが、合併症や QOL 障害の頻度が高い。他の治療が困難な場合にのみ適応される（レベル 5）。

尿道留置カテーテルは積極的に推奨される治療とはいいがたい。急性尿閉への応急処置，慢性尿閉による腎機能低下や水腎症に対する一時的な処置，排尿筋低活動による排尿困難<sup>2)</sup>(V)，合併症などのために他の治療が困難な前立腺肥大症に使用される。留置の際には尿道損傷の可能性があるが，長期間の留置は患者の QOL の低下，尿路感染や膀胱結石を招く危険が高い<sup>3)</sup>(V)。著明な前立腺の腫大，尿道痛，外尿道口損傷，尿道瘻などの場合には，代替法として膀胱瘻の設置が適応となる<sup>1)</sup>。

#### 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 男性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会編. 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 ([ガイドライン](#))
- 2) Abarbanel J, Marcus E-L. Impaired detrusor contractility in community-dwelling elderly presenting with lower urinary tract symptoms. *Urology* 2007; 69: 436–440 (V)
- 3) Ikuerowo SO, Ogunade AA, Ogunlowo TO, Uzodimma CC, Esho JO. The burden of prolonged indwelling catheter after acute urinary retention in Ikeja —Lagos, Nigeria. *BMC Urol* 2007; 7: 16 (V)

## 2) 間欠導尿

benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症)，間欠導尿 (intermittent catheterization)，急性尿閉 (acute urinary retention) をキーワードとして検索を行い 8 編の論文を得た。うち 2 編を引用し，男性下部尿路症状診療ガイドラインも参考とした。

### 推奨グレード：B

尿道留置カテーテルと比較した場合に，尿路感染の予防や，尿閉症例の術後の膀胱機能の早期回復に有用とする根拠がある（レベル 2）。

患者自身や介護者により間欠的に導尿を行う手技である。患者の QOL は留置カテーテルより優れると推定される<sup>1)</sup>。症候性の尿路感染も，尿道留置カテーテル群 ( $n=40$ ) と間欠導尿群 ( $n=40$ ) の比較では，後者で有意に発症が少なかった<sup>2)</sup>(II)。慢性尿閉のため留置カテーテルとなっている症例を対象として，腎機能の回復後にただちに経尿道的前立腺切除術を施行した群 ( $n=17$ ) と，間欠導尿を施行した後に同手術を施行した群 ( $n=24$ ) を比較した試験では，後者で有意の膀胱機能の回復が良好であった<sup>3)</sup>(II)。

## 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 男性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会編. 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 (ガイドライン)
- 2) Turi MH, Hanif S, Fasih Q, Shaikh MA. Proportion of complications in patients practicing clean intermittent self-catheterization (CISC) vs indwelling catheter. *J Pak Med Assoc* 2006; 56: 401–404 (II)
- 3) Ghalayini IF, Al-Ghazo MA, Pickard RS. A prospective randomized trial comparing transurethral prostatic resection and clean intermittent self-catheterization in men with chronic urinary retention. *BJU Int* 2005; 96: 93–97 (II)

## Clinical Questions

### CQ5

前立腺肥大症に対して、 $\alpha_1$ 遮断薬の長期投与は推奨されるか？

#### 要約

3年以上の有効性の根拠は十分でない。しかし、有効性が維持される症例も存在し、安全性は長期間継続する。

推奨グレード B

benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症) と  $\alpha_1$ -blocker ( $\alpha_1$ 遮断薬) かつ long-term effect (長期効果) をキーワードとして検索を行い、他の参考文献とあわせて 199 編 (うち医学中央雑誌 24 編) を得た。うち 14 編の論文を引用した。

長期試験は、短期 RCT 後の延長試験か実地臨床の観察研究がほとんどで、試験デザインも必ずしも一貫性がない。1年までの研究では、 $\alpha_1$ 遮断薬の効果および副作用は、短期でみられたような効果が継続する<sup>1,2)</sup> (IV)。

3年以上の長期投与の報告は、タムスロシン 6 編、ナフトピジル 1 編、両者の比較試験 1 編がある<sup>3-10)</sup> (II, V)。症例数 113~600 例、調査期間 4~9 年で、試験デザインは、二重盲検試験の延長 (3 編)、実施臨床試験 (4 編)、後ろ向き比較試験 (1 編) であった。主要効果判定項目は症状スコア (IPSS, AUA スコア, Boyarsky スコア) の改善、尿流量の改善、侵襲的治療 (手術など) への移行<sup>5)</sup> (V)、再治療 (他の治療へ移行した症例) 率<sup>7)</sup> (V) であった。脱落例は 2 年で 18%, 3 年で 64%, 4 年で 36~81%, 5 年で 33~79%, 6 年で 82% であった<sup>3,4,7-9)</sup> (V)。脱落の原因は、治療不成功 (14~54%), 不来院, 原因不明 (16~48%), 症状改善または満足 (1~8%),

前立腺癌の発見 (4%), 副作用 (1~17%), 尿閉 (3%) で, 治療不成功症例では, 他剤に変更 (8%), 手術に移行 (8~25%) であった<sup>3,4,6-9)</sup> (V)。

治療不成功の要因は, 治療開始時での重症例 (旧版前立腺肥大症診療ガイドラインによる), 尿流量低下, QOL スコア高値, IPSS > 20 点<sup>5,7)</sup> (V), 前立腺体積 35~40 mL 以上<sup>7,9,10)</sup> (II, V), 残尿量 30~40 mL 以上, 尿閉の既往, 過活動膀胱症状の合併<sup>10)</sup> (II), 内圧尿流検査における下部尿路閉塞<sup>7)</sup> (V), 短期治療での効果不十分 (治療 12 カ月での IPSS 12~20 点以上, QOL スコア 2 点以上, BII 3 点以上) などあげられた<sup>6,7,9)</sup> (V)。タムスロシンはアルフゾシン, テラゾシンより再治療例は少なかったが<sup>7)</sup> (V), ナフトピジルとは差はなかった<sup>10)</sup> (II)。長期に効果が安定した症例は, 最初の数週間での改善例 (IPSS で 25% 以上の改善例) であった<sup>4)</sup> (V)。

治療を中断した場合の有効性の変化については, タムスロシンを 3 カ月投与して有効であった 140 例を 3 群 (毎日投与, 隔日投与, 投与中止) に無作為化した試験がある。その結果, 6 カ月後には, 毎日投与群と隔日投与群の間では IPSS, 尿流量, 残尿量に有意差はなかったが, 中止群は他の 2 群と比べて有意な悪化を認めた<sup>11)</sup> (V)。また,  $\alpha_1$  遮断薬を中止した 60 例中 30% に 12 カ月後に再治療が必要であり, 中止時における治療期間, 前立腺体積, PSA に再治療の要・不要とで有意差がみられた<sup>12)</sup> (V)。

欧米においては,  $\alpha_1$  遮断薬と 5 $\alpha$  還元酵素阻害薬の単独と併用における臨床的進行のリスクを比較した報告が 2 編ある<sup>13,14)</sup> (I) (詳細は CQ 7 を参照)。これらの結果では併用群のほうが有意に良好であることが示されており,  $\alpha_1$  遮断薬単独での効果は長期では十分でないかもしれない。

## 参考文献

- 1) 河邊香月, 吉田正貴, 荒川創一, 竹内秀雄, シロドシン臨床研究グループ. 新規  $\alpha_{1A}$  選択的アドレナリン受容体遮断薬シロドシンの前立腺肥大症に伴う下部尿路機能障害に対する長期投与時の評価 — 第 III 相長期投与試験. 泌尿外科 2006; 19: 153–164 (IV)
- 2) Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Silodosin in the treatment of the signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: a 9-month, open-label extension study. *Urology* 2009; 74: 1318–1324 (IV)
- 3) Narayan P, Evans CP, Moon T. Long-term safety and efficacy of tamsulosin for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2003; 170: 498–502 (V)
- 4) Schulman CC, Lock TMTW, Buzelin J-M, Boeminghaus F, Stephenson TP, Talja M; European Tamsulosin Study Group. Long-term use of tamsulosin to treat lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2001; 166: 1358–1363 (V)
- 5) Kawabe K, Homma Y, Kubota K, Sozu T; Tamsulosin Long-term Study Group. How frequent are invasive therapies required in patients with receiving tamsulosin for benign prostatic hyperplasia? A retrospective long-term study. *Int J Urol* 2006; 13: 127–131 (V)
- 6) Ichioka K, Ohara H, Terada N, Matsui Y, Yoshimura K, Terai A, Arai Y. Long-term treatment outcome of tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2004; 11: 870–875 (V)
- 7) de la Rosette JJMCH, Kortman BBM, Rossi C, Sonke GS, Floratos DL, Kiemeny LALM. Long-term risk of re-treatment of patients using  $\alpha$ -blockers for lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2002;



- 167: 1734–1739 (V)
- 8) Yamanishi T, Tatsumiya K, Furuya N, Masuda A, Kamai T, Sakakibara R, Uchiyama T, Yoshida K. Long-term efficacy of tamsulosin in the treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in real-life practice. *UroToday Int J* 2009; 2 (1) February (V)
  - 9) Masumori N, Hashimoto J, Itoh N, Tsukamoto T; the Sapporo Medical University Naftopidil Study Group. Short-term efficacy and long-term compliance/treatment failure of the  $\alpha_1$  blocker naftopidil for patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Scand J Urol Nephrol* 2007; 41: 422–429 (V)
  - 10) Kawachi Y, Sakurai T, Sugimura S, Iwata S, Noto K, Honda S, Maruyama O. Long-term treatment and prognostic factors of  $\alpha_1$ -blockers for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a pilot study comparing naftopidil and tamsulosin hydrochloride. *Scand J Urol Nephrol* 2010; 44: 38–45 (II)
  - 11) Yanardag H, Goktas S, Kibar Y, Kilic S, Erduran D. Intermittent tamsulosin therapy in men with lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2005; 173: 155–157 (V)
  - 12) Yokoyama T, Watanabe T, Saika T, Nasu Y, Kumon H, Miyaji Y, Nagai A. Natural course of lower urinary tract symptoms following discontinuation of alpha-1-adrenergic blockers in patients with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2007; 14: 598–601 (V)
  - 13) McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LM Jr, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DF, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA for the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349: 2387–2398 (I)
  - 14) Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, Morrill BB, Gagnier RP, Montorsi F on behalf of the CombAT Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010; 57: 123–131. Epub 2009 Sep 19 (I)

## CQ6

前立腺肥大症に対して、 $\alpha_1$ 遮断薬と抗コリン薬の併用治療は推奨されるか？

**要約** 過活動膀胱を伴った前立腺肥大症に対しては、 $\alpha_1$ 遮断薬を初期治療薬とし、その無効例に対して抗コリン薬の投与が推奨される。ただし、排尿困難・尿閉などの有害事象が危惧されるので、慎重な投与（少量から開始・頻回の観察など）が推奨される。

推奨グレード A

benign prostatic hyperplasia（前立腺肥大症）と anticholinergic（抗コリン薬）をキーワードとして検索し、115編の原著論文を得た。うち15編を引用し、過活動膀胱診療ガイドライン、男性下部尿路症状診療ガイドラインも参考とした。

前立腺肥大症の50～75%は過活動膀胱（OAB）症状を伴う<sup>1)</sup>。 $\alpha_1$ 遮断薬は単独で

も排尿筋過活動を改善させ、OAB 症状に対しても有効であるために、第一選択として推奨される<sup>2)</sup>。しかし、下部尿路閉塞と排尿筋過活動を合併した症例では、 $\alpha_1$  遮断薬単独では 65% に改善がみられず、その症例に抗コリン薬を併用すると 73% に改善がみられたという報告がある<sup>3)</sup>(III)。また、 $\alpha_1$  遮断薬投与後も OAB 症状が残存した場合には、抗コリン薬を中心とした OAB 治療薬を併用すると有効という報告もある<sup>4-6)</sup>(I)。

$\alpha_1$  遮断薬と抗コリン薬の併用治療については、試験後のサブ解析を除き 9 編の RCT がある<sup>4-6,7-12)</sup>(I, II)。メタアナリシスの結果では、尿流量を有意に変えず(平均 0.1 mL/秒)、残尿量は平均 11.6 mL の増加で、尿閉は 12 週の観察で 0.3% とまれであった<sup>13)</sup>(I)。尿流動態検査では、最初の不随意収縮時の膀胱容量と最大膀胱容量がプラセボに比し有意に増大した<sup>7)</sup>(II)。IPSS に変化はなかったが、蓄尿症状のサブスコアは有意に改善した<sup>8)</sup>(I)。

下部尿路症状を有する 879 例(重度の下部尿路閉塞は除外)を 4 群(プラセボ群、トルテロジン単独群、タムスロシン単独群、トルテロジン/タムスロシン併用群)に割り付け 12 週間投与した米国の試験では、併用群の 80% が「有益性あり」と評価し、その頻度は他の群よりも有意に高かった(TIMES 試験)。残尿量には有意差はなく、尿閉はプラセボ群 1.4%、トルテロジン単独群 0.9%、タムスロシン単独群 0%、トルテロジン/タムスロシン併用群 0.9% にみられた<sup>9)</sup>(I)。この試験を前立腺体積別にサブ解析した結果では、抗コリン薬は小さい前立腺で中等度までの LUTS を有する患者に有効で、トルテロジン/タムスロシン併用は前立腺体積にかかわらず有効であった<sup>14)</sup>(I)。IPSS の蓄尿症状だけに注目すると、併用群のみがプラセボに比べて有意差をもって改善した<sup>15)</sup>(I)。

$\alpha_1$  遮断薬使用後に抗コリン薬を併用する“add-on therapy”における RCT の報告は 3 編ある。種々の  $\alpha_1$  遮断薬を 4 週間以上投与しても OAB 症状が残存した 652 例〔患者評価による膀胱状態 (PPBC) で中等度の問題あり以上〕にトルテロジン (4 mg/日) またはプラセボ併用の効果を比較した<sup>4)</sup>(I)。その結果、PPBC には有意差はみられなかったが、排尿日誌による排尿回数、尿意切迫感頻度、IPSS 蓄尿症状スコア、OAB-q 困窮度スコアで、前者に有意な改善がみられた。残尿量は前者で有意に増加したが(平均 13.6 mL)、尿閉例はともに 1.8% であった。タムスロシン 0.4 mg を 4 週間以上投与しても OAB 症状の残存した 420 例 (IPSS 蓄尿症状スコア 8 点以上) にオキシブチニン徐放錠 (10 mg/日) またはプラセボを併用した結果、前者で有意に IPSS のトータルスコアと蓄尿症状スコアが改善した<sup>5)</sup>(I)。同様にタムスロシン 0.4 mg を 4 週間以上投与後に頻尿と尿意切迫感(それぞれ 24 時間で 8 回、1 回以上)が残存した 398 例に、ソリフェナシンまたはプラセボを併用した結果、24 時間の排尿回数は両群とも変化がなかったが、尿意切迫感回数は前者で有意に減少した<sup>6)</sup>(I)。これら 2 つの試験では、尿閉が抗コリン薬併用群の約 3% にみられ

た<sup>5,6)</sup>(I)。

日本での RCT は 3 編ある<sup>10-12)</sup>(II)。蓄尿症状を主とした BPH 101 例に、ナフトピジル単独と、ナフトピジルと抗コリン薬（プロピペリンまたはオキシブチニン）の併用療法を比較したところ、尿意切迫感と腹圧排尿スコアが併用群のみで改善した<sup>10)</sup>(II)。排尿日誌で OAB 症状の認められた BPH 58 例を、ナフトピジル単独、プロピペリン単独、併用の 3 群に割り付けて 4 週間治療したところ、IPSS はナフトピジル群と併用群で、昼間排尿回数はプロピペリン群と併用群で、夜間排尿回数はナフトピジル群と併用群で、尿意切迫感はすべての群で有意に改善した。残尿量はプロピペリン群と併用群で有意に増加し、プロピペリン群の 1 例に尿閉がみられた<sup>11)</sup>(II)。

**追記** 2010 年に発表された日本における大規模 RCT として、「前立腺肥大症の OAB 症状に対する  $\alpha_1$  遮断薬・抗コリン薬併用療法に関する臨床試験」(TAABO 試験)がある<sup>16)</sup>(I)。その結果では、タムスロシン使用後に OAB の残存する症例に対して、プロピペリン (10 mg/日) の併用が排尿日誌における尿意切迫感と IPSS 尿意切迫感スコアを有意に低下させた。

同様の症例を対象とした別の無作為化二重盲検比較試験 (ASSIST 試験)<sup>17,18)</sup>でも、ソリフェナシンの併用 (2.5 mg, 5 mg) が尿意切迫感回数や排尿回数、IPSS 蓄尿症状スコア、OABSS において、プラセボ併用に有意に優れていた (I)。ただし、5 mg 併用群 4 例 (1.9%) で尿閉が認められた。

#### 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 過活動膀胱ガイドライン作成委員会編. 過活動膀胱診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 2005 ([ガイドライン](#))
- 2) 日本排尿機能学会 男性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会編. 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 ([ガイドライン](#))
- 3) Lee JY, Kim HW, Lee SJ, Koh JS, Suh HJ, Chancellor MB. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU Int* 2004; 94: 817–820 (III)
- 4) Chapple C, Herschorn S, Abrams P, Sun F, Brodsky M, Guan Z. Tolterodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with  $\alpha$ -blockers. *Eur Urol* 2009; 56: 534–543 (I)
- 5) MacDiarmid SA, Peters KM, Chen A, Armstrong RB, Orman C, Aquilina JW, Nitti VW. Efficacy and safety of extended-release oxybutynin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 1002–1010 (I)
- 6) Kaplan SA, McCammon K, Fincher R, Fakhoury A, He W. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to  $\alpha$ -blocker treated men with residual urgency and frequency. *J Urol* 2009; 182: 2825–2830 (I)
- 7) Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannistas K, Fisis J, Perimenis P, Barbalias G. Combination treatment with an  $\alpha$ -blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective,

- randomized, controlled study. *J Urol* 2003; 169: 2253–2256 (II)
- 8) Lee KS, Choo MS, Kim DY, Kim JC, Kim HJ, Min KS, Lee JB, Jeong HJ, Lee T, Park WH. Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. *J Urol* 2005; 174: 1334–1338 (I)
  - 9) Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder. A randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 2319–2328 (I)
  - 10) Maruyama O, Kawauchi Y, Hanazawa K, Koizumi K, Yamashita R, Sugimura S, Honda S, Sugiyama Y, Saitoh T, Noto K. Naftopidil monotherapy vs naftopidil and an anticholinergic agent combined therapy for storage symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a prospective randomized controlled study. *Int J Urol* 2006; 13: 1280–1285 (II)
  - 11) Yokoyama T, Uematsu K, Watanabe T, Sasaki K, Kumon H, Nagai A on behalf of the Okayama Urological Research Group. Naftopidil and propiverine hydrochloride for treatment of male lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia and concomitant overactive bladder: a prospective randomized controlled study. *Scand J Urol Nephrol* 2009; 43: 307–314 (II)
  - 12) 齊藤 博, 山田拓巳, 大島博幸, 森田 隆, 水尾敏之, 竹内信一, 安藤正夫, 関根英明. 頻尿・尿失禁を合併する前立腺肥大症患者に対する塩酸タムスロシン(ハルナールカプセル)単独投与と塩酸プロピペリン(パップフォー錠)と塩酸タムスロシン併用投与の有効性と安全性の比較検討. *泌尿外科* 1999; 12: 525–536 (II)
  - 13) Blake-James BT, Rashidian A, Ikeda Y, Emberton M. The role of anticholinergics in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2007; 99: 85–96 (I)
  - 14) Roehrborn CG, Kaplan SA, Jones JS, Wang JT, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms including overactive bladder symptoms: effects of prostate size. *Eur Urol* 2009; 55: 472–481 (I)
  - 15) Kaplan SA, Roehrborn CG, Chancellor M, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Extended-release tolterodine with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: effects on urinary symptoms assessed by the International Prostate Symptom Score. *BJU Int* 2008; 102: 1133–1139 (I)
  - 16) Nishizawa O, Yamaguchi O, Takeda M, Yokoyama O for the TAABO Study Group. Randomized controlled trial to treat benign prostatic hyperplasia with overactive bladder using an alpha-blocker combined with anticholinergics. *LUTS* 2011; 3: 29–35 (I)
  - 17) 山口 脩, 柿崎秀宏, 西澤 理, 武田正之, 横山 修, 本間之夫, 後藤百万, 関 成人, 吉田正貴. 過活動膀胱を有する前立腺肥大症患者に対するタムスロシン・ソリフェナシン併用療法の有効性と安全性に関する検討 (ASSIST). *日排尿機能会誌* 2010; 21: 218 (O-065)
  - 18) Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y, Takeda M, Nishizawa O, Gotoh M, Yokoyama O, Seki N, Yoshida M. Solifenacin as add-on therapy for overactive bladder symptoms in men treated for lower urinary tract symptoms — ASSIST, randomized controlled study. *Urology* 2011 May 19 [Epub ahead of print] (I)

## CQ7

前立腺肥大症に対して、 $\alpha_1$ 遮断薬と5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬の併用治療は推奨されるか？

## 要約

併用治療が各々の単独治療より有効とする根拠が十分あり、前立腺体積が30 mL以上などの比較的重症な症例に対して推奨される。日本人症例を用いた費用対効果を含めた今後の検討が待たれる。

推奨グレードB

$\alpha_1$ -blocker ( $\alpha_1$ 遮断薬) かつ dutasteride (デュタステリド) もしくは finasteride (フィナステリド) をキーワードとして検索を行い、368編の論文を得た。うち5編を引用した。

前立腺肥大症 4,844 例 (IPSS 12 点以上, 前立腺体積 30 mL 以上,  $1.5 \leq \text{PSA} \leq 10$  ng/mL,  $5 \leq$ 最大尿流量 $<15$  mL/秒) をデュタステリド, タムスロシン, 併用の3群に無作為に割り付け, 4年間投与した研究 (CombAT 試験) がある<sup>1)</sup>(I)。投与4年目のIPSSの平均変化量は, 併用群の-6.3点に対して, タムスロシン群で-3.8点, デュタステリド群で-5.3点と有意に低かった(ともに $p < 0.001$ )。IPSSの25%以上の改善は, 併用群の67%に対して, タムスロシン群で52%, デュタステリド群で61%と有意に少なかった(ともに $p < 0.01$ )。最大尿流量の増大は, 併用群の2.4 mL/秒に対し, タムスロシン群 (0.7 mL/秒,  $p < 0.001$ ) とデュタステリド群 (2.0 mL/秒,  $p < 0.05$ ) で有意に小さかった。臨床的進行の累積発生率は, 併用群の12.6%に対して, タムスロシン群 21.5%, デュタステリド群 17.8%であった(進行までの期間でともに $p < 0.001$ )。急性尿閉またはBPHに関連した外科治療の累積発生率は, 併用群の4.2%に対し, タムスロシン群 11.9%, デュタステリド群 5.2%であった。発生までの期間は, 併用群とタムスロシン群の間には有意差があり ( $p < 0.001$ ), 併用群とデュタステリド群との間にはなかった ( $p = 0.18$ )。

同様の条件のBPH 327例にデュタステリドとタムスロシンを24週併用し, その後, 併用を継続する群とタムスロシンを中止し(プラセボに変更)デュタステリド単独とする群に無作為に割り付け, 36週目に評価した研究もある<sup>2)</sup>(I)。その結果, 治療開始時にIPSSが20点以上であった82例においては, 併用継続群 ( $n = 42$ ) では症状の悪化が14%であったのに対し, デュタステリド単独群 ( $n = 40$ ) では42.5%で症状の悪化を認めた ( $p$ : 記載なし)。

また, フィナステリド(本邦適応外)に関しては, 3,047例 (IPSS 8点以上,  $4 \leq$ 最大尿流量 $<15$  mL/秒) をプラセボ, ドキサゾシン ( $\alpha_1$ 遮断薬), フィナステリド, 併用の4群に無作為に割り付け, 平均4.5年における臨床的進行の危険度 (IPSS, 尿閉, 腎機能障害, 反復性尿路感染症) が検討されている (MTOPS 試験)<sup>3)</sup>(I)。ドキサゾシン群, フィナステリド群, 併用群は, プラセボ群に比べて進行危険度が

各々 39% ( $p < 0.001$ ), 34% ( $p = 0.002$ ), 66% ( $p < 0.001$ ) 減少した。併用群の減少率は各薬剤の単独群より有意に大きかった (ともに  $p < 0.001$ )。累積発生率では、プラセボ群 17%, ドキサゾシン群 10%, フィナステリド群 10%, 併用群 5% であった。尿閉発生の危険度および手術移行の危険度の減少は、フィナステリド群と併用群では有意であったが、ドキサゾシン群では有意でなかった。IPSS と最大尿流量はプラセボ群に比べ全群で有意に改善したが、その改善度は併用群が各薬剤の単独群より有意に大きかった。

すなわち、 $\alpha_1$  遮断薬と  $5\alpha$  還元酵素阻害薬の併用投与が単独投与より有効であることが、多数の症例の長期間の観察に基づいて示されている。日本人の症例においても、アジア人種で全体の症例と同様の効果がみられたこと<sup>4)</sup>(I), および、わが国の第 III 相試験のサブ解析で、タムスロシンの前投与の有無によらずデュタステリドの (上乘せ) 効果は同程度であったこと<sup>5)</sup>(I) から、併用には相加的効果があると推定される。今後は、わが国の症例を用いた費用対効果を含めたレベルの高い研究が待たれる。

#### 参考文献

- 1) Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, Morrill BB, Gagnier RP, Montorsi F on behalf of the CombAT Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010; 57: 123–131. Epub 2009 Sep 19 (I)
- 2) Barkin J, Guimaraes M, Jacobi G, Pushkar D, Taylor S, van Viersen Trip OB on behalf of the SMART-1 Investigator Group. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual  $5\alpha$ -reductase inhibitor dutasteride. *Eur Urol* 2003; 44: 461–466 (I)
- 3) McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, Lepor H, McVary KT, Nyberg LM Jr, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DF, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA for the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349: 2387–2398 (I)
- 4) Chung B-H, Roehrborn CG, Siami P, Major-Walker K, Morrill BB, Wilson TH, Montorsi F on behalf of the CombAT Study Group. Efficacy and safety of dutasteride, tamsulosin and their combination in a subpopulation of the CombAT study: 2-year results in Asian men with moderate-to-severe BPH. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009; 12: 152–159 (I)
- 5) Tsukamoto T, Endo Y, Narita M. Efficacy and safety of dutasteride in Japanese men with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2009; 16: 745–750 (I)

## CQ8

前立腺肥大症の外科治療の適応決定において、どのような尿流動態検査が推奨されるか？

**要約** 下部尿路閉塞の欠如，排尿筋低活動，排尿筋過活動の存在は，いずれも手術結果が不良となる予測因子である。これらの尿流動態検査所見が疑われる症例の手術適応を決定する際には，内圧尿流検査を行うことが推奨される。

推奨グレードB

前立腺肥大症に対して外科的治療（手術）が行われた症例の25～30%で治療効果が不良とされ<sup>1,2)</sup>，症例の背景因子と有効性の関連に関して種々の検討が行われている。尿流測定，膀胱内圧検査，内圧尿流検査（pressure-flow study: PFS）などの尿流動態検査は，下部尿路機能に関する客観的な情報を提供することから，関連する報告が多い。特に，下部尿路閉塞（bladder outlet obstruction: BOO），排尿筋低活動（detrusor underactivity: DU），排尿筋過活動（detrusor overactivity: DO）が重要である。

BOOの程度とTURPの効果の関係では，明確なBOOのない症例でもTURPにより一定の効果はあるが<sup>3)</sup>，症状改善の程度はBOOのある症例の70%程度であるとされる<sup>4,5)</sup>。DUとDOも手術成績の不良の因子である<sup>6)</sup>。BOOがなくDUがある症例では，手術治療の不成功率が有意に高い<sup>7)</sup>。尿閉を伴うBPHに対する経尿道的レーザー蒸散術の初期効果の解析からは，DOがIPSSの改善と，DUがIPSSと尿流量と残尿量の改善と有意に関連していた<sup>8)</sup>。TURP後の症状改善は，BOOがなくDOがある症例は，BOOがありDOのない症例より不良であった<sup>9)</sup>。TURPの治療効果と背景因子の関連に関する多変量解析では，DOの存在またはBOOの欠如が，IPSSとQOLスコアの改善不良と有意に関連する因子であった<sup>10)</sup>。

PFSはBOOならびにDUを最も正確に診断できる検査法であり，手術適応の決定に際しての有用性を支持する報告がある<sup>5,11)</sup>。その一方で，本検査から得られる下部尿路機能の情報を加味しても，その侵襲性や煩雑性を凌駕するほどの治療効果の向上は得られないとの理由から，必須検査としての意義を疑問視する報告もある<sup>12)</sup>。また，DUを有する症例では，TURP後の尿流量と残尿量の改善はBOOの有無に影響を受けなかったことから，DUのある例ではPFSによるBOOの判定に限界がある可能性も指摘されている<sup>13)</sup>。これらの理由から，PFSより侵襲の低い臨床検査の所見（尿流測定，残尿測定，膀胱尿道内視鏡，前立腺体積など）を組み合わせることでBOOを判定する試みがなされている<sup>14,15)</sup>。しかし，これらの結果が手術成績を予測できるかについては十分な検討がない。

## 参考文献

- 1) Emberton M, Fordham M, Harrison M, McBrien MP, Williams RE, McPherson K, Devlin HB. The effect of prostatectomy on symptom severity and quality of life. *Br J Urol* 1996; 77: 233–247
- 2) Hakenberg OW, Pinnock CB, Marshall VR. The follow-up of patients with unfavourable early results of transurethral prostatectomy. *BJU Int* 1999; 84: 799–804
- 3) van Venrooij GEPM, Boon TA, de Gier RPE. International prostate symptom score and quality of life assessment versus urodynamic parameters in men with benign prostatic hyperplasia symptoms. *J Urol* 1995; 153: 1516–1519
- 4) van Venrooij GEPM, van Melick HHE, Boon TA. Comparison of outcomes of transurethral prostate resection in urodynamically obstructed versus selected urodynamically unobstructed or equivocal men. *Urology* 2003; 62: 672–676
- 5) Robertson AS, Griffiths C, Neal DE. Conventional urodynamics and ambulatory monitoring in the definition and management of bladder outflow obstruction. *J Urol* 1996; 155: 506–511
- 6) Thomas AW, Cannon A, Bartlett E, Ellis-Jones J, Abrams P. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: the influence of detrusor underactivity on the outcome after transurethral resection of the prostate with a minimum 10-year urodynamic follow-up. *BJU Int* 2004; 93: 745–750
- 7) Javál P, Jenkins SA, Machin DG, Parsons KF. Grading of benign prostatic obstruction can predict the outcome of transurethral prostatectomy. *J Urol* 1998; 160: 1713–1717
- 8) Monoski MA, Gonzalez RR, Sandhu JS, Reddy B, Te AE. Urodynamic predictors of outcomes with photoselective laser vaporization prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia and preoperative retention. *Urology* 2006; 68: 312–317
- 9) Machino R, Kakizaki H, Ameda K, Shibata T, Tanaka H, Matsuura S, Koyanagi T. Detrusor instability with equivocal obstruction: A predictor of unfavorable symptomatic outcomes after transurethral prostatectomy. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 444–449
- 10) Seki N, Takei M, Yamaguchi A, Naito S. Analysis of prognostic factors regarding the outcome after a transurethral resection for symptomatic benign prostatic enlargement. *Neurourol Urodyn* 2006; 25: 428–432
- 11) Abrams P. In support of pressure-flow studies for evaluating men with lower urinary tract symptoms. *Urology* 1994; 44: 153–155
- 12) McConnell JD. Why pressure-flow studies should be optional and not mandatory studies for evaluating men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1994; 44: 156–158
- 13) Gotoh M, Yoshikawa Y, Kondo AS, Kondo A, Ono Y, Ohshima S. Prognostic value of pressure-flow study in surgical treatment of benign prostatic obstruction. *World J Urol* 1999; 17: 274–278
- 14) Homma Y. Pressure flow studies in benign prostatic hyperplasia: to do or not to do for the patient? *BJU Int* 2001; 87: 19–23
- 15) Kuo HC. Clinical prostate score for diagnosis of bladder outlet obstruction by prostate measurements and uroflowmetry. *Urology* 1999; 54: 90–96



## CQ9

外科治療（主に TURP）によっても症状が改善しない症例には、どのような対処が推奨されるか？

**要約** 手術後に下部尿路症状が改善しない症例に対しては、排尿記録で多尿や睡眠障害などの要因を評価し、内圧尿流検査などの尿流動態検査を行ったうえで、適切な対応をとることが推奨される。

**推奨グレード B**

benign prostatic hyperplasia（前立腺肥大症）と transurethral resection of the prostate（TURP）、natural history、male lower urinary tract symptoms、urination disorders、bladder outlet obstruction、detrusor overactivity、impaired detrusor contractility、detrusor underactivity、urodynamics をキーワードとして組み合わせて検索し、他の参考文献とあわせて 49 編の論文を得た。うち 8 編を引用し、夜間頻尿診療ガイドラインも参考とした。

前立腺肥大症患者の経過観察群と TURP 群の自然史を比較した報告では、TURP 群の治療失敗の発生頻度は経過観察群よりも低く、3/100 人/年、3 年間では 8.2% であった<sup>1)</sup>(II)。すなわち、一般的には TURP 後に症状が継続・再発することは多くない。

手術後に症状が継続・再発する原因には、不完全切除や腺腫再発による下部尿路閉塞（bladder outlet obstruction: BOO）、排尿筋過活動（detrusor overactivity: DO）や排尿筋低活動（detrusor underactivity: DU）などの膀胱機能障害、多尿や睡眠障害による（夜間）頻尿などが考えられる。

BOO を伴う DO の多くは術後に改善するが、BOO を伴わない DO は半数以上が術後も残存し症状の改善も不良である<sup>2)</sup>(V)。しかし、術前に DO のない症例でもその約半数に術後長期経過中に新たな DO が出現する<sup>3)</sup>(V)。また、下部尿路症状を有する男性においては 20~30% で BOO のない DU が存在する<sup>4)</sup>(V)。その頻度は加齢とともに上昇し、70 歳以上では 48% に上り、BOO を伴う DU は 10% に過ぎない<sup>5)</sup>(V)。術前に DU を伴った症例の手術予後は不良である<sup>6)</sup>(V)。TURP 後 13 年の長期経過の報告では、BOO の再発は全体で 12.4% のみであった<sup>3)</sup>。これに対して DU が 36.5% に認められ、TURP 後の症状の再発には DU の発生が大きく関与していた<sup>3)</sup>(V)。

このように、術後の症状の再発は BOO だけでなく膀胱機能障害も大きく関与している。BOO、DO、DU の正確な把握のためには、内圧尿流検査が必要である<sup>2,6,7)</sup>(V)。

また、夜間頻尿は BPH に多い症状であるが、BPH や BOO との関連性や特異性が低く<sup>8)</sup>(V)、膀胱蓄尿障害、多尿（夜間多尿）、睡眠障害などが重要である<sup>9)</sup>。そ

の鑑別には、まず排尿記録が必要である。

#### 参考文献

- 1) Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, Elinson J, Keller AM, Henderson WG for the Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1995; 332: 75–79 (II)
- 2) Machino R, Kakizaki H, Ameda K, Shibata T, Tanaka H, Matsuura S, Koyanagi T. Detrusor instability with equivocal obstruction: A predictor of unfavorable symptomatic outcomes after transurethral prostatectomy. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 444–449 (V)
- 3) Thomas AW, Cannon A, Bartlett E, Ellis-Jones J, Abrams P. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic followup of transurethral resection of prostate for bladder outlet obstruction. *J Urol* 2005; 174: 1887–1891 (V)
- 4) van Venrooij GEPM, Boon TA, de Gier RP. International prostate symptom score and quality of life assessment versus urodynamic parameters in men with benign prostatic hyperplasia symptoms. *J Urol* 1995; 153: 1516–1519 (V)
- 5) Abarbanel J, Marcus E-L. Impaired detrusor contractility in community-dwelling elderly presenting with lower urinary tract symptoms. *Urology* 2007; 69: 436–440 (V)
- 6) Thomas AW, Cannon A, Bartlett E, Ellis-Jones J, Abrams P. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: the influence of detrusor underactivity on the outcome after transurethral resection of the prostate with a minimum 10-year urodynamic follow-up. *BJU Int* 2004; 93: 745–750 (V)
- 7) Seki N, Kai N, Seguchi H, Takei M, Yamaguchi A, Naito S. Predictives regarding outcome after transurethral resection for prostatic adenoma associated with detrusor underactivity. *Urology* 2006; 67: 306–310 (V)
- 8) Homma Y, Yamaguchi T, Kondo Y, Horie S, Takahashi S, Kitamura T. Significance of nocturia in the International Prostate Symptom Score for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2002; 167: 172–176 (V)
- 9) 日本排尿機能学会 夜間頻尿診療ガイドライン作成委員会編. 夜間頻尿診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 2009 (ガイドライン)

### CQ10

前立腺肥大症患者には、どのような食事、食習慣が推奨されるか？

**要約** 根拠は十分ではないが、将来前立腺の手術を受けるリスクと関連する食習慣（穀物・肉類は危険を高め、野菜類は下げる）が知られている。

推奨グレード C1

benign prostatic hyperplasia（前立腺肥大症）、食事、食習慣、diet、dietary pattern をキーワードとして検索し、67 論文を得た。うち 6 編を引用した。

前立腺の手術を受けたか IPSS が 15 点以上の BPH の 6,092 例を、8～14 点の 7,800

例と比較したところ、野菜の消費と重症度には逆相関があった。成分では、 $\beta$ カロテン、ルテイン、ビタミンCが豊富な果物・野菜の消費とBPHには逆相関があった<sup>1)</sup>(III)。臨床的にBPHと診断され手術を受けた患者1,369例と対照1,451例の比較では、タマネギとニンニクの消費とBPHとは逆相関があった<sup>2)</sup>(III)。同様の対象群での比較で、デンプンの摂取はBPHのリスクを高め、polyunsaturated fatty acidsは減らし<sup>3)</sup>(III)、穀類・肉類の摂取が多く野菜や豆類が少ないとリスクを高めるともされる<sup>4)</sup>(III)。手術患者406例と対照462例の食生活を10年前にさかのぼった比較では、野菜、豆腐、赤肉の消費と手術のリスクは有意な逆相関があった<sup>5)</sup>(III)。手術治療を受けた1,369例と対照1,451例の食生活の調査では、カロテンはリスクを低下させ、ビタミンCと鉄分はリスクを軽減する傾向があり、塩分と亜鉛はリスクを増やし、葉酸、リコペン、ルテイン/ゼアキサンチン、ビタミンD、E、レチノールはリスクと無関係であった<sup>6)</sup>(III)。

#### 参考文献

- 1) Rohrmann S, Giovannucci E, Willett WC, Platz EA. Fruit and vegetable consumption, intake of micronutrients, and benign prostatic hyperplasia in US men. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 523–529 (III)
- 2) Galeone C, Pelucchi C, Talamini R, Negri E, Dal Maso L, Montella M, Ramazzotti V, Franceschi S, La Vecchia C. Onion and garlic intake and the odds of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2007; 70: 672–676 (III)
- 3) Bravi F, Bosetti C, Dal Maso L, Talamini R, Montella M, Negri E, Ramazzotti V, Franceschi S, La Vecchia C. Macronutrients, fatty acids, cholesterol, and risk of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2006; 67: 1205–1211 (III)
- 4) Bravi F, Bosetti C, Dal Maso L, Talamini R, Montella M, Negri E, Ramazzotti V, Franceschi S, La Vecchia C. Food groups and risk of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2006; 67: 73–79 (III)
- 5) Ambrosini GL, de Klerk NH, Mackerras D, Leavy J, Fritschi L. Dietary patterns and surgically treated benign prostatic hyperplasia: a case control study in Western Australia. *BJU Int* 2008; 101: 853–860 (III)
- 6) Tavani A, Longoni E, Bosetti C, Dal Maso L, Polesel J, Montella M, Ramazzotti V, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. Intake of selected micronutrients and the risk of surgically treated benign prostatic hyperplasia: a case-control study from Italy. *Eur Urol* 2006; 50: 549–554 (III)

## CQ11

前立腺肥大症患者には、アルコール摂取の制限が推奨されるか？

## 要約

RCT の設定が難しい点より根拠は不十分である。むしろ、アルコール摂取は病状と逆相関するとの報告もある。しかし、アルコール摂取によると推定される尿閉を経験することから、少なくとも過度の摂取の制限は推奨される。

推奨グレード B

benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症) と alcohol をキーワードとして検索し、38 編の論文を得た。うち 4 編を引用した。

前立腺肥大症に対して手術を受けた患者 398 例と対照 471 例の生活習慣を調査比較した検討では、飲酒 (>30 g/日) と症状は逆相関の傾向を認めたが、有意ではなかった<sup>1)</sup> (III)。また、薬物治療に抵抗する最大尿流量が 15 mL/秒以下の患者 1,369 例と対照 1,451 例の比較では、発症とアルコール摂取には逆相関を認めた。その機序として、飲酒者のホルモン状態 (たとえば、アンドロゲンの低値) が関与する可能性がある<sup>2)</sup> (III)。手術を受けた 1,813 例、IPSS が 15 点以上の 1,786 例、対照 20,840 例 (IPSS 7 点以下) の比較では、適度な飲酒 (30.1~50 g/日) と重症度は逆相関し、高度の飲酒 (>50 g/日) では逆相関の程度が弱かった<sup>3)</sup> (III)。本邦の 432 例の報告では、前立腺体積と飲酒には相関はなかった<sup>4)</sup> (III)。

しかしながら、BPH 患者ではアルコール摂取による尿閉を経験することから、症状のある患者では多量のアルコールの摂取は避けるのが望ましいと思われる。

## 参考文献

- 1) Fritschi L, Tabrizi J, Leavy J, Ambrosini G, Timperio A. Risk factors for surgically treated benign prostatic hyperplasia in Western Australia. *Public Health* 2007; 121: 781–789 (III)
- 2) Crispo A, Talamini R, Gallus S, Negri E, Gallo A, Bosetti C, La Vecchia C, Dal Maso L, Montella M. Alcohol and the risk of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004; 64: 717–722 (III)
- 3) Platz EA, Rimm EB, Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E. Alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 106–115 (III)
- 4) 温井雅紀. 前立腺重量と食事, 喫煙, 飲酒の関係についての疫学的検討. 日泌尿会誌 1997; 88: 950–956 (III)

## CQ12

前立腺肥大症に伴う尿閉に対して、どのような対処が推奨されるか？

**要約** まず、導尿または尿道カテーテル留置を行う。その後に他の適切な対処・治療（ $\alpha$ 遮断薬、カテーテル抜去、間欠導尿など）を行う。前立腺体積が大きい場合は手術が必要となる可能性が高い。

**推奨グレード B**

benign prostatic hyperplasia(前立腺肥大症)、ケア(care)もしくは管理(management)、急性尿閉(acute urinary retention)をキーワードとして検索を行い、53編の論文を得た。うち1編を引用した。また、急性尿閉と $\alpha$ 遮断薬( $\alpha$ -blocker)または5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬(5 $\alpha$ -reductase inhibitor)を検索し、42編の論文を得た。うち1編を引用した。また、AUAガイドラインも参考とした。

尿閉に対しては、一時的には導尿か尿道カテーテル留置が必要となる。AUAガイドラインでは、一時的な要因(例:麻酔、 $\alpha$ 交感神経刺激薬の使用)による尿閉は導尿だけとすること、カテーテルを留置して抜去を試みる場合には $\alpha$ 遮断薬を使用することが勧められている<sup>1)</sup>。

急性尿閉の後に $\alpha$ 遮断薬を使用して尿道カテーテルの抜去ができた248例の長期成績を後ろ向きに調査した報告では、平均33カ月の経過観察期間で失敗する確率が6カ月で11.6%、12カ月で14.3%、24カ月で28.4%、60カ月で50.5%であった<sup>2)</sup>(V)。多変量解析では、手術が必要となる予測因子として、前立腺体積が50 mL以上、急性尿閉中のPSAの値が10 ng/mL以上があげられた。

尿道カテーテル留置患者72例に対して、カテーテルを抜くための治療として手術と薬物を比較した検討では、多変量解析の結果、PSAが2.9 ng/mLより高い、触診で前立腺が大きい、留置時の残尿量が1,000 mLより多い場合には、手術が良好であった<sup>3)</sup>(V)。

#### 参考文献

- 1) AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). <http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm> (ガイドライン)
- 2) Lo KL, Chan MCK, Wong A, Hou SM, Ng CF. Long-term outcome of patients with a successful trial without catheter, after treatment with an alpha-adrenergic receptor blocker for acute urinary retention caused by benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol* 2010; 42: 7–12. Epub 2009 May 16 (V)
- 3) Daly P, Connolly S, Rogers E, Sweeney P. Management outcome of acute urinary retention. Model of prediction. *Urol Int* 2009; 83: 39–43 (V)

## CQ13

通常の外来・入院治療が困難な前立腺肥大症に対しては、どのような対処が推奨されるか？

## 要約

通常の治療が困難な症例には、尿道ステント、間欠導尿、尿道留置カテーテル、膀胱瘻、排尿補助用具などから、社会的要因も含めて個々の症例に最も適切な方法を選択して、排尿管理を行うことが推奨される。

推奨グレード B

benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症) と urethral stent (尿道ステント), intermittent catheterization (間欠導尿), urethral catheter (尿道留置カテーテル) あるいは cystostomy (膀胱瘻) をキーワードとして検索し、174 編の論文を得た。うち 11 編を引用し、EAU ガイドラインも参考とした。

高齢化社会を迎え、前立腺肥大症に対してなんらかの治療が必要であるが、全身的な合併症や老衰などの理由で治療が制限される症例が増加すると考えられる。特に管理・介入が必要なものは、BPH に関連する合併症 (尿閉、腎機能障害、再発性尿路感染症、膀胱結石など) や重度な症状による著明な QOL 障害である。薬物治療が無効な場合には、以下のような対処方法がある。短期的に容易なのは尿道留置カテーテルであるが、長期的には種々の合併症の危険がある。

尿道留置ステントは、内視鏡的に金属性ステントを前立腺部尿道に留置して排尿状態を改善するもので、短期留置タイプ (Prostakath, Memokath) と永久留置タイプ (UroLume, Memotherm, Ultraflex など) がある。留置自体の安全性は高く排尿状態も改善するが<sup>1-3)</sup> (II, V), 長期的には、ステントの移動、結石形成、出血、尿道狭窄、膀胱刺激症状、再発性尿路感染症や尿道粘膜過形成といった合併症も多い<sup>4-10)</sup> (IV, V)。

間欠導尿は、本人あるいは介助者が、カテーテルを用いて間欠的に導尿を行う方法である。1 日に複数回の導尿が必要であるが、尿道カテーテル留置と比べて尿路感染症の頻度が低く重症化しにくい<sup>11)</sup> (II)。尿道皮膚瘻あるいは尿道狭窄といった重篤な合併症の発症リスクも軽減できる。ただし、認知症や上肢の麻痺、視力障害などがある場合は、本人による導尿は困難となる。

尿道カテーテル留置は、急性尿閉あるいは慢性尿閉に伴う水腎症や腎機能障害などに対して、短期間の処置として用いられる<sup>12)</sup> (V)。しかし、重度の合併症で他の処置が困難な症例などには、長期間の処置として用いられる。長期のカテーテル留置では尿路感染は必発であり、尿道びらんや尿道皮膚瘻、膀胱結石などの合併症のリスクも高まる。尿道の合併症が生じた場合は、膀胱瘻を考慮する。

## 参考文献

- 1) Masood S, Djaladat H, Kouriefs C, Keen M, Palmer JH. The 12-year outcome analysis of an endourethral wallstent for treating benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2004; 94: 1271–1274 (V)
- 2) Shore ND, Dineen MK, Saslawsky MJ, Lumerman JH, Corica AP. A temporary intraurethral prostatic stent relieves prostatic obstruction following transurethral microwave thermotherapy. *J Urol* 2007; 177: 1040–1046 (II)
- 3) Dineen MK, Shore ND, Lumerman JH, Saslawsky MJ, Corica AP. Use of a temporary prostatic stent after transurethral microwave thermotherapy reduced voiding symptoms and bother without exacerbating irritative symptoms. *Urology* 2008; 71: 873–877 (II)
- 4) Perry MJA, Roodhouse AJ, Gidlow AB, Spicer TG, Ellis BW. Thermo-expandable intraprostatic stents in bladder outlet obstruction: an 8-year study. *BJU Int* 2002; 90: 216–223 (V)
- 5) Williams G, White R. Experience with the Memotherm™ permanently implanted prostatic stent. *Br J Urol* 1995; 76: 337–340 (V)
- 6) Gesenberg A, Sintermann R. Management of benign prostatic hyperplasia in high risk patients: long-term experience with the Memotherm stent. *J Urol* 1998; 160: 72–76 (V)
- 7) Braf Z, Chen J, Sofer M, Matzkin H. Intraprostatic metal stents (Prostakath® and Urospiral®): more than 6 years' clinical experience with 110 patients. *J Endourol* 1996; 10: 555–558 (IV)
- 8) Hussain M, Greenwell TJ, Shah J, Mundy A. Long-term results of a self-expanding wallstent in the treatment of urethral stricture. *BJU Int* 2004; 94: 1037–1039 (V)
- 9) VanderBrink BA, Rastinehad AR, Badlani GH. Prostatic stents for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol* 2007; 17: 1–6 (総説)
- 10) EAU Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia.  
[http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2004/Full/BPH\\_2004.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2004/Full/BPH_2004.pdf) (ガイドライン)
- 11) Turi MH, Hanif S, Fasih Q, Shaikh MA. Proportion of complications in patients practicing clean intermittent self-catheterization (CISC) vs indwelling catheter. *J Pak Med Assoc* 2006; 56: 401–404 (II)
- 12) Ikuerowo SO, Ogunade AA, Ogunlowo TO, Uzodimma CC, Esho JO. The burden of prolonged indwelling catheter after acute urinary retention in Ikeja – Lagos, Nigeria. *BMC Urol* 2007; 7: 16 (V)

# 7

# 前立腺肥大症の治療と性機能障害

AUA ガイドライン (2003)<sup>1)</sup>, EAU ガイドライン (2004)<sup>2)</sup> と, その引用文献を参考にした。また, erectile dysfunction, erection, erectile function, sexual function または ejaculatory dysfunction, ejaculation と open prostatectomy, transurethral resection of the prostate, transurethral prostatectomy, holmium laser enucleation of the prostate, laser prostatectomy, transurethral needle ablation, bipolar transurethral resection of the prostate, transperitoneal microwave thermoablation などの手術手技, alpha-blocker, 5-alpha reductase inhibitor, hormonal therapy, anti-androgen などの薬剤のキーワードを組み合わせることで PubMed で検索した。

国内文献に関しては, 医学中央雑誌の「原著論文」および「臨床」から, 前立腺肥大症を基本語句として, 勃起障害, 射精障害などを組み合わせて検索した。

総説と英語以外の言語で執筆された論文を除く適切な論文, および本邦における重要論文の計 24 論文を引用した。最近の論文に記述のない事項については 1995 年以前のものを採用した。

**要約** 前立腺肥大症の治療は, その特性によってさまざまな性機能障害を生じる。外科治療は, 勃起障害との関連は明らかでないが, 射精障害は 40~80% の頻度で生じる。薬物治療では, 勃起障害は  $\alpha_1$  遮断薬では認めないが, 5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬では 2.0~9.6% に, 抗アンドロゲン薬では 6.96~53.7% に生じる。射精障害は, 5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬では 2.1~4.4% に,  $\alpha_1$  遮断薬では 0.4~30% に認められ, 特に  $\alpha_{1A}$  型に選択的な  $\alpha_1$  遮断薬で高率である。抗アンドロゲン薬では約半数で射精機能が悪化する。性欲低下は,  $\alpha_1$  遮断薬では認められず, 5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬で 1.0~7.7%, 抗アンドロゲン薬で 1.5% に認められる。

## 1 外科治療における性機能障害

### 1) 射精障害

前立腺肥大症に対する外科治療による射精障害 (主として逆行性射精) の発生頻度は 40~80% である。開放手術では 80%, TURP では 65~70%<sup>1,3)</sup> (III), HoLEP,



HoLAP〔holmium: YAG laser enucleation (ablation) of the prostate〕では70～80%<sup>2,4)</sup>(Ⅲ), TUIP (transurethral incision of the prostate) では40%とされている<sup>2)</sup>。TUIPの射精障害はメタアナリシスにおいて明らかにTURPより少ない<sup>1)</sup>。低侵襲治療においては, TUMT (transurethral microwave thermotherapy) では約51.4%であり<sup>5)</sup>(Ⅳ), わが国の報告例では6.1%であった<sup>6)</sup>(Ⅳ)。この値はメタアナリシスでTURPより少ない<sup>1)</sup>。HIFU (high-intensity focused ultrasound) は影響しないようである<sup>2)</sup>。

## 2) 勃起障害

前立腺肥大症の外科治療における勃起障害(ED)の発現頻度は0～12.5%である。

開放手術では12.5%<sup>7)</sup>(Ⅲ), TURPでは2～10%である<sup>1)</sup>。TURP群と経過観察群との比較では, TURP群でED率が低いとする報告<sup>1)</sup>や, 術前の排尿障害の強い症例ではTURP術後に勃起機能が改善するという報告もある<sup>3)</sup>(Ⅲ)。HoLAPはEDに影響しなかった<sup>4)</sup>(Ⅲ)。わが国の研究でも, IIEF5 (International Index of Erectile Function 5) のスコアに変化がなかった<sup>8)</sup>(Ⅳ)。TUMTも変化がなかった<sup>5,9)</sup>(Ⅳ)。TUMT, TUNA (transurethral needle ablation), TUIPの比較では, EDの発生に有意差がなかった<sup>1)</sup>。

# 2 薬物治療における性機能障害

## 1) 勃起障害

$\alpha_1$ 遮断薬とプラセボのRCTにおいて, EDの発生率は $\alpha_1$ 遮断薬で3～5%, プラセボで4%と, 差はなかった<sup>1)</sup>。逆に $\alpha_1$ 遮断薬はEDを改善させる効果もあった<sup>10,11)</sup>(Ⅰ, Ⅲ)。 $\alpha_1$ 遮断薬で症状が改善した症例では, ハザード比0.38～0.78で性機能が回復した<sup>10)</sup>(Ⅲ)。 $5\alpha$ 還元酵素阻害薬のフィナステリドでは, 8.0～9.6%にEDがみられた<sup>2,12)</sup>(Ⅲ)。デュタステリドの二重盲検比較試験では, 投与6カ月での勃起障害発現率はプラセボ群の1.7%に対し, デュタステリド群では4.7%であり, 有意差が認められた<sup>13)</sup>(Ⅰ)。投与6カ月以降の勃起障害発現率に投与群間で有意差はなかった。わが国の研究では, 1年間の観察期間において勃起障害発現率はプラセボ群での1%未満に対しデュタステリド群では2%であったが, 有意差検定は行われていない<sup>14)</sup>(Ⅰ)。

抗アンドロゲン薬での検討では, フィナステリドとクロルマジノン徐放剤の二重盲検試験において, 副作用としてのEDは, 早朝勃起の悪化率でみると, フィナステリド群で30.5%, クロルマジノン群で42.9%であり, 有意差を認めた<sup>15)</sup>(Ⅰ)。クロルマジノン錠とその徐放剤の12カ月の長期投与に関する調査では, EDがクロルマジノン錠で12.16%, 徐放剤で6.96%に認められている<sup>16)</sup>(Ⅲ)。アリルエスト

レノールまたはクロルマジノン<sup>®</sup>を16週間投与した二重盲検比較試験では、夜間睡眠時勃起現象測定で勃起時陰茎周径が40%以上低下したのは、クロルマジノン群で53.7%、アリルエストレノール群で26.5%であり、この間に有意差を認めている<sup>17)</sup>(II)。質問票による同様の検討では、12週間投与後の視覚勃起のスコア変化は、クロルマジノン群で-1.25、アリルエストレノール群で-0.85であり、有意差は認めない<sup>18)</sup>(II)。

## 2) 射精障害

海外の報告によると、 $\alpha_1$ 遮断薬では0.4~30%にみられる<sup>19,20)</sup>(IV)。アルフゾシンで0.4%<sup>19)</sup>(IV)、プラセボ、ドキサゾシン、テラゾシンで約1%、タムスロシンで10%とされる<sup>1)</sup>。わが国の検討では、タムスロシン1.6%、シロドシン22.3%<sup>21)</sup>(有意差検定なし)(I)、およびタムスロシン16.7%、ナフトピジル7.4%<sup>22)</sup>(有意差なし)(II)などの報告がある。射精障害は、 $\alpha_{1A}$ に選択性の高い $\alpha_1$ 遮断薬では特に注意すべきである。

5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬のフィナステリドはプラセボより明らかに射精障害の発生率が高い<sup>1)</sup>。フィナステリド単独での射精障害は2.1~4.4%<sup>23,24)</sup>(I)であった。デュタステリドとプラセボの比較では、投与6カ月での射精障害発生率はそれぞれ約1.4%と0.5%であり、有意差が認められた<sup>13)</sup>(I)。投与6カ月以降の射精障害発現率に投与群間で有意差はなかった<sup>13)</sup>(I)。

フィナステリドとクロルマジノン徐放剤の二重盲検試験における性機能調査項目のうち、射精機能の悪化率に関しては、フィナステリド群で39.5%、クロルマジノン群で50.0%であり、クロルマジノン群で有意に高かった<sup>15)</sup>(I)。アリルエストレノールとクロルマジノンとの二重盲検比較試験における射精能に関する検討では、投与12週後のスコア変化率は、クロルマジノン群で-1.56、アリルエストレノール群で-0.76であり、有意差を認めなかった<sup>18)</sup>(II)。

## 3) 性欲低下

$\alpha_1$ 遮断薬での性欲低下はプラセボと比較して有意差はない<sup>1)</sup>。プラセボ群で3%、 $\alpha_1$ 遮断薬投与群で3%以下の性欲低下であった。フィナステリドでは3.1~7.7%に性欲低下が認められている<sup>1,12,25)</sup>(I, III)。デュタステリドでは、投与6カ月でプラセボ群の1.4%に対し、デュタステリド群で3.0%にみられ、有意差が認められた<sup>13)</sup>(I)。投与6カ月以降の性欲低下発現率に投与群間で有意差はなかった<sup>13)</sup>(I)。

18歳から55歳までの健常若年者に対するデュタステリドとフィナステリド投与の二重盲検試験では、総合的性機能評価で、総合評価点の投与前→投与52週後は、プラセボ群 $3.35 \pm 0.57 \rightarrow 3.39 \pm 0.58$ 、フィナステリド群 $3.17 \pm 0.78 \rightarrow 3.05 \pm 0.90$ 、デュタステリド群 $2.86 \pm 0.97 \rightarrow 2.96 \pm 0.81$ であり、いずれも有意差は認めなかった。す

なわち、総合的な性機能評価で実薬投与群において特に統計的に有意な性機能の低下は認めていない<sup>26)</sup> (II)。

フィナステリドとクロルマジノン徐放剤の二重盲検試験においては、性欲低下は、フィナステリド群で1.0%、クロルマジノン群で1.5%であった<sup>15)</sup> (I)。性欲低下単独での有意差検定はなされていない。アリルエストレノールとクロルマジノンとの二重盲検比較試験における検討では、12週間投与前後での性欲の強さに関するスコア変化率は、クロルマジノン群で-1.30、アリルエストレノール群で-0.49であり、有意差は認めなかった<sup>18)</sup> (II)。

### 参考文献

- 1) AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH).  
<http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm> (ガイドライン)
- 2) EAU Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia.  
[http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2004/Full/BPH\\_2004.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2004/Full/BPH_2004.pdf) (ガイドライン)
- 3) Jaidane M, Arfa NB, Hmida W, Hidoussi A, Slama A, Sorba NB, Mosbah F. Effect of transurethral resection of the prostate on erectile function: a prospective comparative study. *Int J Impot Res* 2010; 22: 146–151. Epub 2009 Nov 26 (III)
- 4) Meng F, Gao B, Fu Q, Chen J, Liu Y, Shi B, Xu Z. Change of sexual function in patients before and after Ho:YAG laser enucleation of the prostate. *J Androl* 2007; 28: 259–261 (III)
- 5) Gravas S, Laguna MP, de la Rosette JJMCH. Efficacy and safety of intraprostatic temperature-controlled microwave thermotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia: results of a prospective, open-label, single-center study with 1-year follow-up. *J Endourol* 2003; 17: 425–430 (IV)
- 6) 大東貴志, 村井 勝. TUMT に関する治療効果と問題点. *Jpn J Endourol ESWL* 2003; 16: 41–46 (IV)
- 7) Soleimani M, Hosseini SY, Aliasgari M, Dadkhah F, Lashay A, Amini E. Erectile dysfunction after prostatectomy: an evaluation of the risk factors. *Scand J Urol Nephrol* 2009; 43: 277–281 (III)
- 8) 白石裕介, 吉村耕治, 井上貴博, 大久保和俊, 渡部 淳, 神波大己, 兼松明弘, 中村英二郎, 西山博之, 賀本敏行, 小川 修. HoLEP 術後1年目までの尿失禁・性機能の推移. 泌尿紀要 2009; 55: 539–543 (IV)
- 9) Eliasson TU, Abramsson LB, Pettersson GT, Damber JE. Sexual function before and after transurethral microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Scand J Urol Nephrol* 1996; 30: 99–102 (IV)
- 10) Kumar R, Nehra A, Jacobson DJ, McGree ME, Gades NM, Lieber MM, Jacobsen SJ, St Sauver JL.  $\alpha$ -blocker use is associated with decreased risk of sexual dysfunction. *Urology* 2009; 74: 82–88 (III)
- 11) Rosen R, Seftel A, Roehrborn CG. Effects of alfuzosin 10 mg once daily on sexual function in men treated for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res* 2007; 19: 480–485 (I)
- 12) Mondaini N, Gontero P, Giubilei G, Lombardi G, Cai T, Gavazzi A, Bartoletti R. Finasteride 5 mg and sexual side effects: how many of these are related to a placebo phenomenon? *J Sex Med* 2007; 4: 1708–1712 (III)
- 13) Andriole GL, Kirby R. Safety and tolerability of the dual  $5\alpha$ -reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2003; 44: 82–88 (I)
- 14) Tsukamoto T, Endo Y, Narita M. Efficacy and safety of dutasteride in Japanese men with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2009; 16: 745–750 (I)
- 15) 阿曾佳郎, 本間之夫, 熊本悦明, 塚本泰司, 折笠精一, 山中英寿, 今井強一, 小磯謙吉, 赤座英之, 島崎 淳, 井坂茂夫, 田崎 寛, 馬場志郎, 穂坂正彦, 吉田 修, 奥山明彦, 古武敏彦,

- 宇佐美道之, 大森弘之, 熊澤浄一, 齊藤 泰, 郡司篤晃, 西垣 克.  $5\alpha$ -reductase 阻害剤 MK-906 の前立腺肥大症に対する臨床第 III 相試験—酢酸クロルマジノン徐放錠を対照薬とする二重盲検群間比較試験. *泌尿外科* 1995; 8: 237–256 (I)
- 16) 吉田謙一郎, 根岸壮治, 石井泰憲, 奥村俊子, 木戸 晃, 東 四雄, 井口靖浩, 泉谷敏文, 遠藤克則, 大和田文雄, 織田孝英, 賀屋 仁, 川上 理, 川原 元, 黒川 純, 佐竹一郎, 清水嘉門, 清水弘文, 高瀬通汪, 竹内信一, 田村芳美, 田利清信, 坪井成美, 中津裕臣, 林 暁, 藤井靖久, 細川広巳, 堀内 晋, 本田真一, 松本 泰, 諸角誠人. 前立腺肥大症に対するアンチアンドロゲン療法の検討—酢酸クロルマジノン錠とその徐放錠の長期投与の臨床効果について. *診療と新薬* 1995; 32: 1269–1279 (III)
- 17) 熊本悦明, 山口康宏, 佐藤嘉一, 丹田 均, 加藤修爾, 毛利和富, 門野雅夫, 本間昭雄, 三宅正文, 青木正治, 恒川琢司, 江夏朝松, 丸田 浩, 大堀 勉, 青木 光, 萬谷嘉明, 鈴木駿一, 石井延久, 入沢千晶, 今村一男, 吉田英機, 白井将文, 高波真佐治, 松島正浩, 田島政晴, 鈴木良二, 松本英亜, 牧 昭夫, 藤尾幸司, 中山孝一, 深澤 潔, 三浦一陽, 長田尚夫, 矢島通孝, 片山 喬, 寺田為義, 守殿貞夫, 安野博彦, 井谷 淳, 齊藤宗吾, 今川章夫, 前林浩次, 荒木 徹, 高本均, 杉山善朗, 中村 浩, 志田圭三. Anti-androgen の性機能におよぼす影響—アリアルエストレノールおよび酢酸クロルマジノンの二重盲検法比較試験 第 I 報: 夜間睡眠時勃起現象 (NPT) 測定による検討. *泌尿紀要* 1990; 36: 213–226 (II)
- 18) 熊本悦明, 山口康宏, 佐藤嘉一, 丹田 均, 加藤修爾, 毛利和富, 門野雅夫, 本間昭雄, 三宅正文, 青木正治, 恒川琢司, 江夏朝松, 丸田 浩, 大堀 勉, 青木 光, 萬谷嘉明, 鈴木駿一, 石井延久, 入沢千晶, 今村一男, 吉田英機, 白井将文, 高波真佐治, 松島正浩, 田島政晴, 鈴木良二, 松本英亜, 牧 昭夫, 藤尾幸司, 中山孝一, 深澤 潔, 三浦一陽, 長田尚夫, 矢島通孝, 片山 喬, 寺田為義, 守殿貞夫, 安野博彦, 井谷 淳, 齊藤宗吾, 今川章夫, 前林浩次, 荒木 徹, 高本均, 杉山善朗, 中村 浩, 志田圭三. Anti-androgen の性機能におよぼす影響—アリアルエストレノールおよび酢酸クロルマジノンの二重盲検法比較試験 第 II 報: 自記式質問紙法による検討. *泌尿紀要* 1990; 36: 227–244 (II)
- 19) Vallancien G, Emberton M, Alcaraz A, Matzkin H, van Moorselaar RJA, Hartung R, Harving N, Elhilali M; ALF-ONE Study Group. Alfuzosin 10 mg once daily for treating benign prostatic hyperplasia: a 3-year experience in real-life practice. *BJU Int* 2008; 101: 847–852 (IV)
- 20) Narayan P, Lepor H. Long-term, open-label, phase III multicenter study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001; 57: 466–470 (IV)
- 21) Kawabe K, Yoshida M, Homma Y; Silodosin Clinical Study Group. Silodosin, a new  $\alpha_{1A}$ -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: 1019–1024 (I)
- 22) Masumori N, Tsukamoto T, Iwasawa A, Furuya R, Sonoda T, Mori M; Hokkaido Urological Disorders Conference Writing Group. Ejaculatory disorders caused by alpha-1 blockers for patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: comparison of naftopidil and tamsulosin in a randomized multicenter study. *Urol Int* 2009; 83: 49–54 (II)
- 23) Marberger MJ on behalf of the Prowess Study Group. Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Urology* 1998; 51: 677–686 (I)
- 24) Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnell JD, Andriole GL, Geller J, Bracken BR, Tenover JS, Vaughan D, Pappas F, Taylor A, Binkowitz B, Ng J for the Finasteride Study Group. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1992; 327: 1185–1191 (I)
- 25) Byrnes CA, Morton AS, Liss CL, Lippert MC, Gillenwater JY on behalf of the CUSP Investigators. Efficacy, tolerability, and effect on health-related quality of life of finasteride versus placebo in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a community based study. *Clin Ther* 1995; 17: 956–969 (I)

- 26) Amory JK, Anawalt BD, Matsumoto AM, Page ST, Bremner WJ, Wang C, Swerdloff RS, Clark RV. The effect of 5 $\alpha$ -reductase inhibition with dutasteride and finasteride on bone mineral density, serum lipoproteins, hemoglobin, prostate specific antigen and sexual function in healthy young men. *J Urol* 2008; 179: 2333–2338 (II)

## Clinical Questions

### CQ14

性機能障害を危惧する前立腺肥大症患者に対して、どのような治療を行うこと、または避けることが推奨されるか？

#### 要約

性機能障害のうち勃起障害を危惧する場合は、外科的治療あるいは $\alpha_1$ 遮断薬が推奨される。射精障害を危惧する場合は、外科的治療、 $\alpha$ 遮断薬、5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬、抗アンドロゲン薬を避けることが推奨される。性欲低下を危惧する場合は5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬や抗アンドロゲン薬を避けることが推奨される。

推奨グレードB

benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症) と sexual function (性機能) とをキーワードとして検索し、492 編の論文を得た。うち7編を引用し、AUA ガイドライン、EAU ガイドラインも参考とした。

前立腺肥大症の外科的治療に伴う勃起障害 (ED) の発生頻度は0～12.5% である。開放手術では12.5%<sup>1)</sup> (III), TURP では2～10% であり<sup>2)</sup>, HoLEP は勃起障害に影響しない<sup>3)</sup> (III)。一方、薬物治療においては $\alpha_1$ 遮断薬とプラセボのRCTにおいて、EDの発生率は $\alpha_1$ 遮断薬で3～5%、プラセボで4%と、差はなかった<sup>2)</sup>。

外科治療による射精障害 (主として逆行性射精) の発生頻度は開放手術で80%、TURP では65～70%<sup>2,4)</sup> (III), HoLEP, HoLAP[holmium: YAG laser enucleation (ablation) of the prostate] で70～80%<sup>3,5)</sup> (III), TUIP (transurethral incision of the prostate) では40%とされている<sup>5)</sup>。薬物治療における射精障害の発生頻度は、わが国での $\alpha_1$ 遮断薬による検討では、タムスロシン1.6%、シロドシン22.3%<sup>6)</sup> (有意差検定なし) (I), およびタムスロシン16.7%、ナフトピジル7.4%<sup>7)</sup> (II) (有意差なし) と報告されて

いる。

デュタステリドと抗アンドロゲン薬においては射精障害や性欲低下が有意に認められる<sup>8,9)</sup>(I, II)。

#### 参考文献

- 1) Soleimani M, Hosseini SY, Aliasgari M, Dadkhah F, Lashay A, Amini E. Erectile dysfunction after prostatectomy: an evaluation of the risk factors. *Scand J Urol Nephrol* 2009; 43: 277–281 (III)
- 2) AUA Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). <http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm> (ガイドライン)
- 3) Meng F, Gao B, Fu Q, Chen J, Liu Y, Shi B, Xu Z. Change of sexual function in patients before and after Ho: YAG laser enucleation of the prostate. *J Androl* 2007; 28: 259–261 (III)
- 4) Jaidane M, Arfa NB, Hmida W, Hidoussi A, Slama A, Sorba NB, Mosbah F. Effect of transurethral resection of the prostate on erectile function: a prospective comparative study. *Int J Impot Res* 2010; 22: 146–151. Epub 2009 Nov 26 (III)
- 5) EAU Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia. [http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2004/Full/BPH\\_2004.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2004/Full/BPH_2004.pdf) (ガイドライン)
- 6) Kawabe K, Yoshida M, Homma Y; Silodosin Clinical Study Group. Silodosin, a new  $\alpha_{1A}$ -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: 1019–1024 (I)
- 7) Masumori N, Tsukamoto T, Iwasawa A, Furuya R, Sonoda T, Mori M; Hokkaido Urological Disorders Conference Writing Group. Ejaculatory disorders caused by alpha-1 blockers for patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: comparison of naftopidil and tamsulosin in a randomized multicenter study. *Urol Int* 2009; 83: 49–54 (II)
- 8) Andriole GL, Kirby R. Safety and tolerability of the dual  $5\alpha$ -reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2003; 44: 82–88 (I)
- 9) 熊本悦明, 山口康宏, 佐藤嘉一, 丹田 均, 加藤修爾, 毛利和富, 門野雅夫, 本間昭雄, 三宅正文, 青木正治, 恒川琢司, 江夏朝松, 丸田 浩, 大堀 勉, 青木 光, 萬谷嘉明, 鈴木駿一, 石井延久, 入沢千晶, 今村一男, 吉田英機, 白井将文, 高波真佐治, 松島正浩, 田島政晴, 鈴木良二, 松本英亜, 牧 昭夫, 藤尾幸司, 中山孝一, 深澤 潔, 三浦一陽, 長田尚夫, 矢島通孝, 片山喬, 寺田為義, 守殿貞夫, 安野博彦, 井谷 淳, 齊藤宗吾, 今川章夫, 前林浩次, 荒木 徹, 高本均, 杉山善朗, 中村 浩, 志田圭三. Anti-androgen の性機能におよぼす影響 —アリルエストレノールおよび酢酸クロルマジノンの二重盲検法比較試験 第II報: 自記式質問紙法による検討. 泌尿紀要 1990; 36: 227–244 (II)

前立腺肥大症には多くの治療法があり、今後も新しい方法が開発されることが予想される。しかし、治療方法を検証すべき臨床試験での症例の採用基準や効果の評価基準が必ずしも統一されておらず、治療方法の相互比較は困難である。これに対応するため、1996年にわが国から前立腺肥大症の重症度と治療効果の判定基準<sup>1,2)</sup>が提示され、これらは「排尿障害臨床試験ガイドライン」<sup>3)</sup>にも記載されている。

本章は従来 of 成果を踏まえつつ、臨床試験に必要な基準を提示する。

## 1 対象患者の採用基準

### 1) 選択基準

- ① 中高齢の男性である。
- ② 前立腺肥大症 (BPH) と診断されている。
- ③ 下部尿路症状 (LUTS) がある。
- ④ LUTS による QOL の障害がある。
- ⑤ 前立腺腫大 (前立腺体積の増大) がある。
- ⑥ 前立腺による下部尿路閉塞が疑われる。

### \* 解説

- ① 中高齢の定義は曖昧であるが、40歳から50歳以上とする。これは、男性下部尿路症状診療ガイドラインの対象が50歳以上であること<sup>4)</sup>、一部の海外論文では40歳以上を対象に含めていること<sup>5)</sup>、による。上限を設けることも可能である。
- ② 本ガイドラインにおける前立腺肥大症の定義は、“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で、通常は前立腺腫大と下部尿路閉塞を示唆する下部尿路症状を伴う”としている。
- ③ LUTS の程度は、後述の重症度判定基準で症状重症度の中等症以上 (IPSS が8点以上) が推奨される。治療法の特性によって、IPSS がより高い症例に限定することも可能である。
- ④ QOL 障害の程度は、後述の重症度判定基準で QOL 重症度の中等症以上 (QOL

スコアが2点以上)が推奨される。治療法の特性によって、QOLスコアがより高い症例に限定することも可能である。

- ⑤ 前立腺腫大の程度は、後述の重症度判定基準で形態重症度の中等症以上(前立腺体積が20 mL以上)が推奨される。治療法の特性によって、前立腺体積がより大きい症例に限定すること、および、上限値を設定することも可能である。
- ⑥ 前立腺による下部尿路閉塞を確定するには pressure flow study (PFS) が必要となる。しかし、すべての臨床試験にそれを要求することは現実的でない。そこで、後述の重症度判定基準で機能重症度の中等症以上(最大尿流量が15 mL/秒未満または残尿量が50 mL以上)が推奨される。治療法の特性によって、より重症度の高い症例に限定することも可能であるが、その場合は低活動膀胱など他疾患を除外する必要がある。

## 2) 除外基準

- ① BPH以外の疾患がある、または、強く疑われる。
- ② BPHに対する前治療の影響が残っている。
- ③ その他の下部尿路機能に影響を与える病歴がある。
- ④ 対象となる治療法の特性に基づく除外規定に抵触する。

### \*解説

- ① 除外すべき疾患としては、前立腺炎、前立腺癌、過活動膀胱(OAB)、低活動膀胱、膀胱炎、間質性膀胱炎、膀胱癌、膀胱結石、尿道炎、尿道狭窄、神経疾患(神経因性膀胱)、多尿、夜間多尿などが含まれる。ただし、BPHに起因すると思われるOABも治療対象に含む場合は、OABがあっても除外の必要はない。
- ② 臨床試験には未治療患者を用いることが理想的である。それが困難な場合でも、前立腺に対する手術治療や低侵襲治療の既往歴がある患者は除外すべきである。薬物治療歴のある場合は、前治療の影響の消失を待つ。その期間(wash out 期間)は、5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬や抗アンドロゲン薬は12カ月、 $\alpha_1$ 遮断薬や抗コリン薬や植物製剤などは1カ月が目安となろう。LHRHアゴニストやアンタゴニストの治療歴がある患者は、使用期間によってテストステロンの回復期間も異なるので、原則として除外すべきである。
- ③ 該当する病歴としては、下部尿路や前立腺に対する手術、その他の疾患(直腸癌など)の骨盤内手術、骨盤内放射線治療などがある。
- ④ 適用される治療法の特性によって除外される患者がある場合は、それも除外基準となる。手術や低侵襲治療については、治療前(術前)の身体的評価としてASA(米国麻酔科学会)スコア<sup>6)</sup>、Charlson Comorbidity Index<sup>7)</sup>などを参照する。



なお、これらの採用基準はBPHの診断基準ではなく、BPHに対する治療法の有効性を評価しようとする臨床試験などで患者を選択する際に用いるべき基準である。誤解のないように注意されたい。

## 2 重症度判定基準

国際的に広く認められた判定基準はない。もしそれが必要とされる場合は、表14、15の基準を推奨する。この基準では、症状・QOL・機能・形態の4領域について、領域別重症度を、それぞれIPSS・QOLスコア・最大尿流量と残尿量・超音波検査による前立腺推定体積を指標として、軽症、中等症、重症の3段階で評価する(表14)。さらに、全般重症度を領域別重症度の項目数で定める(表15)。

### \* 解説

- ① この基準は厚生省長寿科学総合研究・河邊班の審議を経た成果であり<sup>1)</sup>、「排尿障害臨床試験ガイドライン」<sup>3)</sup>にも収載されている。国際的には広く認知されていないが、代用できる基準もないので、この基準を推奨する。
- ② この基準は、治療選択の際や、臨床試験の患者基準設定の際の参考となる。たとえば、中等症の患者は薬物治療、重症の患者は手術や低侵襲治療の対象となろう。

表14 前立腺肥大症領域別重症度判定基準<sup>2,3)</sup>

| 領域  | 症状    | QOL    | 機能       |             | 形態     |
|-----|-------|--------|----------|-------------|--------|
| 指標  | IPSS  | QOLスコア | 最大尿流量    | 残尿量         | 前立腺体積  |
| 軽症  | 0~7   | 0, 1   | ≥15 mL/秒 | かつ < 50 mL  | <20 mL |
| 中等症 | 8~19  | 2~4    | ≥ 5 mL/秒 | かつ <100 mL  | <50 mL |
| 重症  | 20~35 | 5, 6   | < 5 mL/秒 | または ≥100 mL | ≥50 mL |

表15 前立腺肥大症全般重症度判定基準<sup>2,3)</sup>

|     | 領域別重症度の項目数 |      |         |
|-----|------------|------|---------|
|     | 軽症         | 中等症  | 重症      |
| 軽症  | 4, 3       | 0, 1 | 0       |
| 中等症 | 軽症・重症以外    |      |         |
| 重症  | 不問         | 不問   | 2, 3, 4 |

- ③ 症状の重症度の評価には過活動膀胱症状スコア (OABSS) や主要下部尿路症状スコア (CLSS) も参考となる<sup>4,8,9)</sup>。OABSS には重症度が設定されており、OAB 症状の重症度判定が可能である<sup>8)</sup>。CLSS では IPSS にない症状も含めて包括的な LUTS の評価が可能であり、さらに3つ以内の困る症状、もっとも困る症状を加えた質問票もある<sup>4,9)</sup>。

### 3 治療効果判定基準

国際的に広く認められた判定基準はない。判定に用いることのできる項目としては下記のようなものがある。項目の選択、変化の指標の選択、指標の評価方法は、治療法の特性に従って適切に定める。

- ① 症状の変化
- ② QOL の変化
- ③ 尿流量や残尿量の変化
- ④ 内圧尿流検査による下部尿路閉塞の変化
- ⑤ 前立腺体積の変化
- ⑥ 患者の総合的判定
- ⑦ 各種指標の総合的判定
- ⑧ BPH による合併症や手術治療の発生

#### \*解説

- ①～⑤ 評価する項目が決まっても、具体的な評価方法は種々ある。症状では IPSS、OABSS、CLSS などの症状スコアだけではなく、特定の症状(たとえば夜間頻尿)だけに注目することもできる。QOL では、IPSS の QOL スコア以外に、BPH に特異的な尺度として前立腺肥大症影響スコア (BPH Impact Index: BII)、排尿状態全般または疾患によらない全般的な QOL の尺度として、それぞれキング健康質問票 (King's Health Questionnaire: KHQ) または SF-36 がある。内圧尿流検査による下部尿路閉塞の変化も、最大尿流時排尿筋圧やノモグラム上の閉塞度の変化が候補となりうる。また、治療前後の変化の指標(たとえば差か比かなど)、指標(変化の大きさ)と効果の関係も定まっていない。
- ⑥ 患者に判定を委ねる方法としては、たとえば、表 16 のような質問がある。
- ⑦ 一定の判定基準が必要とされる場合は、表 17 に示すような基準を推奨する。この基準では、症状・QOL・機能・形態の4領域について、それぞれ IPSS・QOL スコア・最大尿流量・前立腺推定体積の変化を計測する。すなわち、症状は

表 16 患者の総合的な改善度に関する質問 (例)

|   |
|---|
| 治療によってあなたの膀胱の症状は良くなりましたか、それとも悪くなりましたか。あなたの症状の変化にもっとも近いものを、ひとつだけ選んでください。 |
| 1. とても良くなった   |
| 2. 良くなった (中くらい)   |
| 3. 少し良くなった  |
| 4. 変わらない  |
| 5. 少し悪くなった  |
| 6. 悪くなった (中くらい)   |
| 7. とても悪くなった   |

表 17 前立腺肥大症領域別治療効果判定基準<sup>2,3)</sup>

| 領域    | 症状            | QOL             | 機能            | 形態            |
|-------|---------------|-----------------|---------------|---------------|
| 指標    | IPSS の<br>後/前 | QOL スコアの<br>前-後 | 最大尿流量の<br>後-前 | 前立腺体積の<br>後/前 |
| 著効    | ≤0.25         | ≥4              | ≥10 mL/秒      | ≤0.5          |
| 有効    | ≤0.5          | 3               | ≥5 mL/秒       | ≤0.75         |
| やや有効  | ≤0.75         | 2, 1            | ≥2.5 mL/秒     | ≤0.9          |
| 不変/悪化 | >0.75         | ≤0              | <2.5 mL/秒     | >0.9          |

\* 全般的治療効果は、症状、QOL、機能の3領域の効果判定の中央値

IPSS の前後比 (後/前)、QOL は QOL スコアの前後差 (前-後)、機能は最大尿流量の前後差 (後-前)、形態は前立腺体積の前後比 (後/前) を指標とする。その指標の大きさから、領域別治療効果を、著効・有効・やや有効・不変・悪化の5段階で評価する<sup>2)</sup>。さらに、症状・QOL・機能の3領域の効果判定の中央値をもって全般的治療効果とする。この基準は厚生省長寿科学総合研究・河邊班の審議を経て作成され<sup>2)</sup>、「排尿障害臨床試験ガイドライン」<sup>3)</sup>にも収載されている。国際的には広く認知されていないが、代用できる基準もないので、この基準を推奨する。

- ⑧ BPH による合併症としては、尿閉、尿路感染症、膀胱結石、血尿などがある。また、薬物治療などでは、手術治療に移行することを治療の不成功とみなすこともできる。

## 4 治療効果判定で留意すべき事項

- ① 判定に際しては、観察期間、判定時期を治療法の特성에応じて適切に定める。
- ② 治療期間中は他の蓄尿・排尿機能に影響を及ぼす可能性のある治療は原則として併用しない。薬剤については、治療期間中での開始や中断は避ける。一部の健康食品や代替医療の中にも BPH に対して効果を示す薬剤があるので注意を要する<sup>4)</sup>。
- ③ 薬物の開発治験（特に第 III 相）では以下の点を注意する。
  - BPH の治療はプラセボ効果が大きいことが懸念されるので、プラセボまたは標準薬を対照とした二重盲検試験が必要である。
  - 治療の効果判定時期は 3 カ月後とする。その後も 6 カ月または 12 カ月と、より長期にわたり経時的に効果を検討する。特に前立腺体積を縮小させる目的の薬物治療については、長期観察が必要である。
  - 薬剤の安全性の評価には「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」<sup>10)</sup>を参照する。

### 参考文献

- 1) Homma Y, Kawabe K, Tsukamoto T, Yamaguchi O, Okada K, Aso Y, Watanabe H, Okajima E, Kumazawa J, Yamaguchi T, Ohashi Y. Estimate criteria for diagnosis and severity in benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 1996; 3: 261–266
- 2) Homma Y, Kawabe K, Tsukamoto T, Yamaguchi O, Okada K, Aso Y, Watanabe H, Okajima E, Kumazawa J, Yamaguchi T, Ohashi Y. Estimate criteria for efficacy of treatment in benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 1996; 3: 267–273
- 3) 排尿障害臨床試験ガイドライン作成委員会編. 排尿障害臨床試験ガイドライン. 第一部 前立腺肥大症. 医学図書出版, 1997
- 4) 日本排尿機能学会 男性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会編. 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
- 5) McConnell J, Abrams P, Denis L, Khoury S, Roehrborn C eds. Male Lower Urinary Tract Dysfunction. Evaluation and Management. Edition 2006. Paris: Editions 21, 2006
- 6) 小栗顕二編. 麻酔の研修ハンドブック (改訂 3 版). 金芳堂, 1999
- 7) Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373–383
- 8) 日本排尿機能学会 過活動膀胱ガイドライン作成委員会編. 過活動膀胱診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 2005
- 9) Homma Y, Yoshida M, Yamanishi T, Gotoh M. Core Lower Urinary Tract Symptom Score (CLSS) questionnaire: a reliable tool in the overall assessment of lower urinary tract symptoms. *Int J Urol* 2008; 15: 816–820
- 10) 医薬品等の副作用の重篤度分類基準について. 平成 4 年 6 月 29 日 薬安第 80 号 厚生省薬務局安全課長通知

# 索引

## あ

|              |             |
|--------------|-------------|
| アセチルコリン      | 23          |
| アドレナリン作動性神経系 | 20          |
| アドレナリン受容体    | 23          |
| アリルエストレノール   | 59, 116     |
| アルコール (摂取)   | 25, 93, 111 |
| 移行領域         | 9, 19       |
| イソフラボノイド     | 7           |
| 一酸化窒素 (NO)   | 23, 64      |
| 遺伝的要因        | 7           |
| 医療機関への受診行動   | 11          |
| エタノール注入      | 88          |
| エビプロスタット     | 60          |
| 炎症           | 18, 19, 23  |
| 横断的研究        | 9           |

## か

|           |                             |
|-----------|-----------------------------|
| 開放手術      | 67                          |
| 家族歴       | 30                          |
| 合併症       | 14, 24, 67, 68, 69          |
| カテーテル留置期間 | 71                          |
| 下部尿路症状    | 4, 21, 22, 24               |
| 下部尿路閉塞    | 5, 21, 22, 24, 38, 106, 108 |
| ——による蓄尿障害 | 22                          |
| 加齢        | 22                          |
| 間欠導尿      | 97, 112, 113                |
| 感冒薬       | 25                          |
| 灌流液       | 72                          |
| 既往歴       | 30                          |
| 危険因子      | 7, 8, 12                    |
| 喫煙        | 8                           |
| 基本評価      | 3, 30                       |
| 逆行性射精     | 70, 78                      |
| 逆行性尿道造影   | 25, 39                      |
| 急性尿閉      | 12, 24, 96, 112             |
| 虚血        | 22, 23                      |
| 起立性低血圧    | 54                          |

|                    |                  |
|--------------------|------------------|
| クロルマジノン            | 58               |
| 経過観察               | 13, 14, 94       |
| 経尿道的針焼灼術           | 81               |
| 経尿道的前立腺切開術         | 70               |
| 経尿道的前立腺切除術         | 69               |
| 経尿道的前立腺剥離術         | 76               |
| 経尿道的バイポーラ電極前立腺核出術  | 76               |
| 経尿道的マイクロ波高温度治療術    | 83               |
| 血清クレアチニン測定         | 25, 38           |
| 血清前立腺特異抗原 (PSA) 測定 | 35               |
| 血清 PSA 値           | 45               |
| 血尿                 | 67               |
| 血流障害               | 22               |
| 健康食品               | 95               |
| 現病歴                | 30               |
| 5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬 | 19, 57, 104, 115 |
| 高圧                 | 22               |
| 抗アンドロゲン薬           | 58, 115          |
| 抗うつ薬               | 61               |
| 抗凝固剤               | 73               |
| 行動療法               | 93               |
| 抗不安薬               | 25               |
| 抗不整脈薬              | 25               |
| 高密度焦点式超音波治療        | 79               |
| 国際前立腺症状スコア (IPSS)  | 32               |
| 牛車腎気丸              | 61               |
| コラーゲン              | 22               |
| コリン作動薬             | 63               |
| 根拠のレベル             | 47               |

## さ

|        |                |
|--------|----------------|
| 再灌流    | 22             |
| 再手術率   | 67, 70, 75     |
| 最大尿流量  | 10, 35, 54     |
| 再治療率   | 68, 73, 78, 84 |
| サイトカイン | 20             |
| 再発     | 108            |
| 酸化ストレス | 23             |
| 残尿測定   | 35             |

|                    |                            |
|--------------------|----------------------------|
| 自然史                | 8, 9, 10, 12, 108          |
| 自然発生高血圧ラット         | 20                         |
| ジヒドロテストステロン        | 18                         |
| 射精障害               | 54, 73, 115, 117, 120, 121 |
| 重症度判定基準            | 124                        |
| 縦断的研究              | 9                          |
| 手術創感染              | 68                         |
| 手術療法に至る危険因子        | 12                         |
| 術中虹彩緊張低下症候群        | 55                         |
| 主要下部尿路症状スコア (CLSS) | 34                         |
| 主要症状質問票            | 31                         |
| 蒸散                 | 67, 75                     |
| 症状質問票              | 32                         |
| 上部尿路超音波検査          | 38                         |
| 上部尿路の評価            | 44                         |
| 静脈性腎盂造影            | 39                         |
| 除外基準               | 123                        |
| 食習慣                | 109                        |
| 女性ホルモン             | 20                         |
| 自律収縮能              | 23                         |
| シルデナフィル            | 64                         |
| シロドシン              | 20, 54                     |
| 腎機能検査              | 38                         |
| 神経成長因子             | 23                         |
| 腎後性腎不全             | 25                         |
| 身体所見               | 34                         |
| 伸展                 | 23                         |
| 診療アルゴリズム           | 2                          |
| 推奨のグレード            | 47, 48                     |
| 睡眠障害               | 108                        |
| 生活指導               | 93                         |
| 生活習慣               | 93                         |
| 性機能障害              | 8, 115, 116, 120           |
| 性欲低下               | 117, 120, 121              |
| 生理食塩水灌流経尿道的前立腺切除術  | 71                         |
| セルニルトン             | 60                         |
| 腺腫                 | 19, 67, 77                 |
| 選択基準               | 122                        |
| 選択評価               | 3, 37                      |
| 前立腺芽               | 18                         |
| 前立腺癌               | 19, 35, 45, 57             |
| 前立腺梗塞              | 24                         |
| 前立腺重量              | 9                          |
| 前立腺腫大              | 5, 21                      |
| 前立腺性下部尿路閉塞         | 21                         |

|                   |        |
|-------------------|--------|
| 前立腺体積倍加時間         | 10     |
| 前立腺超音波検査          | 36, 43 |
| 前立腺特異抗原 (PSA)     | 18, 35 |
| 前立腺の炎症            | 19     |
| 前立腺肥大症            |        |
| ——による死亡           | 14     |
| ——の危険因子           | 7      |
| ——の自然史            | 8      |
| ——の有病率            | 10     |
| 前立腺肥大症影響スコア (BII) | 34     |
| 組織内レーザー凝固術        | 77     |

## た

|          |                        |
|----------|------------------------|
| タダラフィル   | 64                     |
| 多尿       | 108                    |
| タムスロシン   | 20, 50, 104            |
| 男性ホルモン   | 20                     |
| 蓄尿障害     | 22                     |
| 恥骨後式     | 67                     |
| 恥骨上式     | 67                     |
| 中心領域     | 19                     |
| 中葉肥大     | 22                     |
| 超音波検査    | 35, 36, 37, 38, 43, 44 |
| 治療効果判定基準 | 125                    |
| 低活動膀胱    | 24, 63                 |
| テストステロン  | 18                     |
| デュタステリド  | 57, 104                |
| ドキサゾシン   | 104                    |

## な

|            |                     |
|------------|---------------------|
| 内圧尿流検査     | 38, 106, 108        |
| ナフトビジル     | 50                  |
| 肉眼的血尿      | 25                  |
| ニューロキニン受容体 | 23                  |
| 尿検査        | 35                  |
| 尿失禁        | 34, 37, 73          |
| 尿道カテーテル    | 67, 112             |
| 尿道狭窄       | 73, 75, 78, 87, 113 |
| 尿道ステント     | 87, 113             |
| 尿道粘膜麻酔     | 24                  |
| 尿道留置カテーテル  | 96, 113             |

|         |                     |
|---------|---------------------|
| 尿閉      | 24, 62, 63, 67, 112 |
| ——の危険因子 | 12                  |
| 尿流測定    | 35, 106             |
| 尿流動態検査  | 38, 106             |
| 尿路感染(症) | 25, 67, 68, 97, 113 |
| 尿路上皮    | 23                  |
| 熱凝固・変性  | 67                  |
| ノコギリヤシ  | 95                  |

## は

|                     |                          |
|---------------------|--------------------------|
| 敗血症                 | 68                       |
| 排尿記録                | 37, 42, 108              |
| 排尿筋過活動              | 20, 22, 23, 38, 106, 108 |
| 排尿筋収縮不全             | 24                       |
| 排尿筋低活動              | 35, 106, 108             |
| バイポーラシステム           | 77                       |
| 八味地黄丸               | 61                       |
| パラプロスト              | 61                       |
| 反復性尿路感染症            | 25                       |
| 被膜下前立腺腫核出術          | 67                       |
| 病歴の聴取               | 30                       |
| フィナステリド             | 13, 36, 46, 57, 104      |
| 部分除神経               | 23                       |
| フラボキサート             | 61                       |
| プリン受容体              | 23                       |
| プロスタグランジン           | 23                       |
| 平滑筋細胞間 gap junction | 22, 23                   |
| 辺縁領域                | 19                       |
| 膀胱機能障害              | 108                      |
| 膀胱結石                | 14, 25, 67, 113          |
| 膀胱収縮障害              | 22, 24                   |
| 膀胱伸展                | 22                       |
| 膀胱蓄尿障害              | 108                      |
| 膀胱内圧検査              | 38, 106                  |
| 膀胱・尿道内視鏡検査          | 38                       |
| 膀胱壁内神経              | 23                       |
| 膀胱瘻                 | 113                      |
| ホスホジエステラーゼ5阻害薬      | 63                       |
| 勃起障害                | 8, 24, 64, 116, 120      |
| ボツリヌス毒素             | 89                       |
| ホルミウムレーザー前立腺核出術     | 72                       |

## ま

|           |    |
|-----------|----|
| ムスカリン受容体  | 23 |
| メタボリック症候群 | 8  |
| めまい       | 54 |
| モーセレーター   | 72 |

## や

|      |       |
|------|-------|
| 夜間多尿 | 108   |
| 夜間頻尿 | 108   |
| 有病率  | 9, 10 |
| 輸血   | 69    |

## ら

|            |     |
|------------|-----|
| ラジカル       | 23  |
| 罹患率        | 9   |
| リグナン       | 7   |
| 臨床試験       | 122 |
| レーザー前立腺蒸散術 | 74  |
| 論文のレベル     | 47  |

## 欧文

- $\alpha_1$  遮断薬 ..... 20, 24, 49, 120  
 —と  $5\alpha$  還元酵素阻害薬の併用治療 ..... 104  
 —と抗コリン薬の併用治療 ..... 100  
 —の長期投与 ..... 98  
 $\alpha_{1A}$  ..... 20  
 $\alpha_{1B}$  ..... 20  
 $\alpha_{1D}$  ..... 20  
 acid-sensing ion channels (ASIC) ..... 23  
 acute urinary retention ..... 96, 97, 112  
 allylestrenol ..... 59  
 ATP ..... 23  
  
 $\beta_3$  受容体 ..... 20  
 benign prostatic enlargement ..... 4, 21  
 benign prostatic obstruction ..... 4  
 BII ..... 34  
 bipolar-TURP ..... 71  
 BOO ..... 106, 108  
 botulinum toxin (type A) ..... 24, 89  
 BPE ..... 4, 5, 21  
 BPH ..... 4, 5, 67, 108, 109  
 BPO ..... 4, 5  
  
 C 線維 ..... 23  
 Cernilton ..... 60  
 cernitine pollen extract ..... 60  
 chlormadinone ..... 58  
 CLSS ..... 34  
 community-based study ..... 8  
 connexin 43 ..... 22, 23  
 Consensual recommendation ..... v  
  
 diet ..... 109  
 dietary pattern ..... 109  
 dihydrotestosterone (DHT) ..... 18, 57  
 DO ..... 106, 108  
 DU ..... 106, 108  
 dutasteride ..... 57, 104  
  
 ED ..... 24, 64, 116, 120  
 epithelial sodium channel (ENaC) ..... 23  
 Eviprostat ..... 60  
  
 fibroblast growth factor (FGF)-7 ..... 20  
 finasteride ..... 57, 104  
 flavoxate ..... 61  
  
 gap junction ..... 22, 23  
  
 health-care seeking behavior ..... 11  
 HIFU ..... 79  
 HoLAP ..... 74, 75  
 HoLEP ..... 72, 73  
 HoLRP ..... 72  
  
 IFIS ..... 55  
 IL-1 $\alpha$  ..... 20  
 ILCP ..... 77  
 intermittent catheterization ..... 97, 113  
 IPSS ..... 32, 33  
  
 KTP ..... 74, 75  
  
 life style ..... 93  
 lower urinary tract symptoms (LUTS) ..... 4  
  
 naftopidil ..... 50  
 NGF ..... 23  
  
 Paraprost ..... 61  
 partial denervation ..... 23  
 phosphodiesterase-type 5 inhibitors ..... 63  
 population-based study ..... 8  
 pressure flow study (PFS) ..... 5, 38, 106  
 prostate specific antigen (PSA) ..... 18  
 prostatism ..... 4  
 PSA 測定 ..... 35, 46  
 PVP ..... 74, 75  
  
 QOL スコア ..... 32, 33  
  
 RhoA/Rho-kinase pathway ..... 23  
  
 silodosin ..... 54  
 stent ..... 87, 113  
 supersensitivity ..... 23  
  
 tamsulosin ..... 50



|  |                 |
|--|-----------------|
| TEAP   | 88              |
| transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) | 23              |
| TUEB   | 76              |
| TUIP   | 70              |
| TUMT   | 83, 84          |
| TUNA   | 81              |
| TUR 症候群  | 69, 71          |
| TURP   | 67, 69, 71, 108 |
| urodynamic study (UDS)                           | 38              |
| vascular endothelial growth factor (VEGF)        | 25              |
| watchful waiting                                 | 94              |





## 前立腺肥大症診療ガイドライン

---

2011年6月25日 第1版 第1刷 発行  
2011年7月11日 第2刷 発行

---

編集 日本泌尿器科学会

---

発行 リッチヒルメディカル株式会社  
代表取締役 村田嘉久  
101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-14 朝日神保町プラザ 4F  
電話 03-3230-3511

印刷 小倉美術印刷株式会社

---

©2011 Printed in Japan

本書の内容を無断で複写・転載することを禁じます。  
落丁・乱丁の場合は、お取替えいたします。

ISBN978-4-903849-10-2



# 前立腺肥大症診療ガイドライン

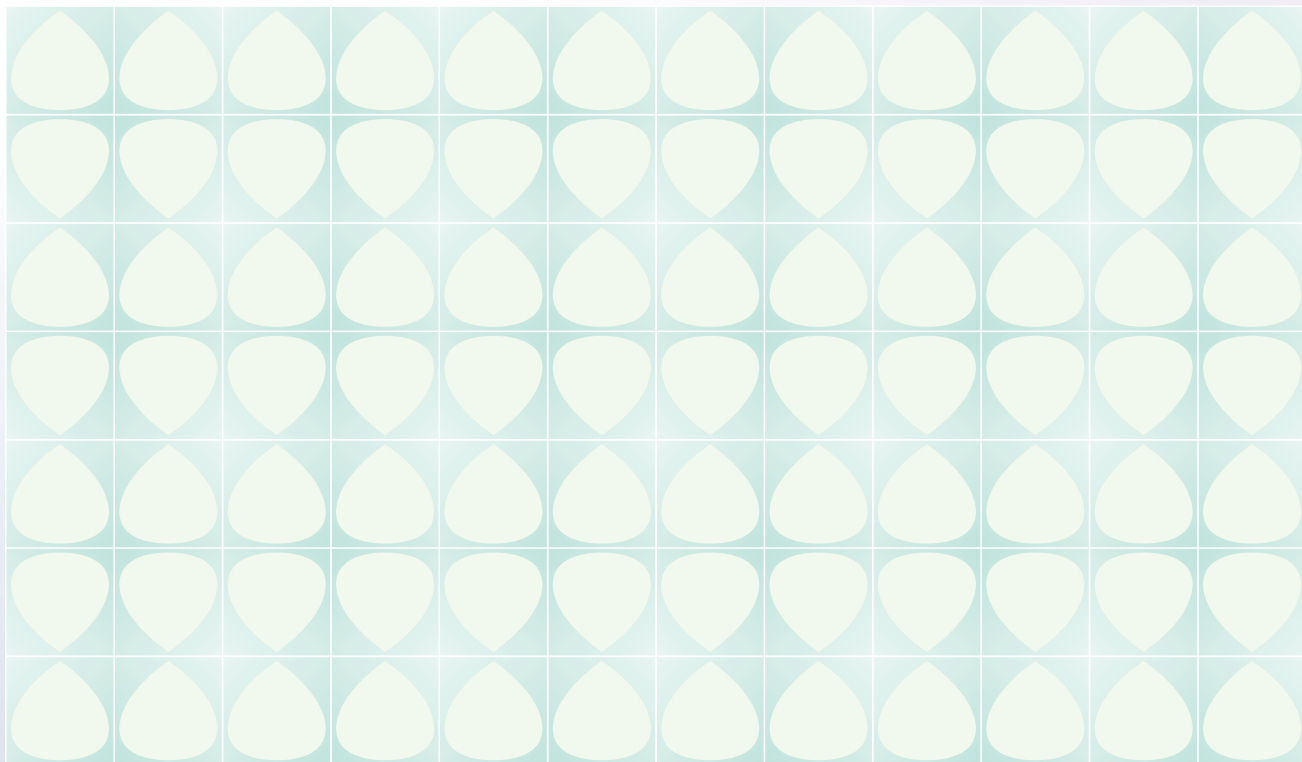


9784903849102



1923047028006

ISBN978-4-903849-10-2  
C3047 ¥2800E



リッチヒルメディカル  
定価(本体2,800円+税)