

男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン（修正・追加 2023）の 発行にあたって

本ガイドライン（GL）は 2017 年 4 月に本間之夫委員長のもとで初版が発刊され、2020 年 6 月にアップデート版である修正・追加 2020 が公表された。以降、約 3 年が経過し、この間に、夜間頻尿診療ガイドライン〔第 2 版〕（2020 年 5 月 25 日）および過活動膀胱診療ガイドライン〔第 3 版〕（2022 年 9 月 1 日）が発行され、前立腺肥大症に伴う夜間頻尿や過活動膀胱に対する新たな知見が追加された。さらに、2022 年に前立腺肥大症に対する新たな低侵襲的外科治療が保険適用となり、GL の早急なアップデートの必要性が生じた。このため、今回は全面的な改訂版を作成することなく、2 回目のアップデート版の公表に留めた。

なお、修正・追加 2020 年の作成の際に、今回の検討事項とされていた仙骨神経刺激療法は今回の改訂でも本 GL で扱わないことにした。なお、2023 年 4 月 18 日の泌尿器科用語集〔第 5 版〕の小改訂では前立腺肥大症に関連する新たな用語の追加はなかったが、今回の用語集改訂の際には新規低侵襲的外科治療名などの追加が望まれる。

最後に、迅速かつ適切に対応いただいた担当の先生および関係諸氏に深謝する。

2023 年 11 月

男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン作成委員長
舩森 直哉

修正・追加一覧

- 修正 7** 初版 p.4～5 : (泌尿器科) 専門医向け診療アルゴリズム (一般医向けも参照のこと)
- 修正 8** 初版 p.10 : CQ5 「夜間頻尿に対して, どのような初期診療が推奨されるか?」
- 修正 9** 初版 p.12 : CQ6 「男性下部尿路症状に対して, どのような行動療法が推奨されるか?」
- 修正 10** 初版 p.18 : CQ8 「前立腺肥大症に対して, α_1 遮断薬と PDE5 阻害薬の有効性に違いはあるか?」
- 修正 11** 初版 p.19 : CQ9 「前立腺肥大症に対して, α_1 遮断薬と PDE5 阻害薬の併用治療は推奨されるか?」
- 修正 12** 初版 p.25, 修正・追加 2020 p.2 修正 1 : CQ11 「前立腺肥大症を伴う過活動膀胱に対して, α_1 遮断薬と抗コリン薬または β_3 作動薬の併用療法は推奨されるか?」
- 修正 13** 修正・追加 2020 p.6 修正 2 : CQ19 「男性下部尿路症状の保険診療上の留意点は何か?」
- 修正 14** 初版 p.98 : 生活指導
- 修正 15** 修正・追加 2020 p.11 修正 3 : β_3 アドレナリン受容体作動薬 (β_3 作動薬, β_3 adrenergic agonists)
- 修正 16** 修正・追加 2020 p.13 修正 4 : 併用療法 [α_1 遮断薬と β_3 作動薬 / PDE5 阻害薬と β_3 作動薬 / PDE5 阻害薬と抗コリン薬]
- 修正 17** 初版 p.135 : 前立腺肥大症に対する手術療法
- 修正 18** 初版 p.153 : 経尿道的前立腺吊り上げ術 (prostatic urethral lift: PUL)
- 修正 19** 初版 p.155 : 経尿道的水蒸気治療 (water vapor energy therapy: WAVE)
- 追加 3** CQ 「従来の手術療法が困難な患者に対して PUL や WAVE は推奨されるか?」
- 追加 4** アクアブレーション (Aquablation)

関連する図表の修正・追加

- 初版 p.4 : (泌尿器科) 専門医向け診療アルゴリズム
- 初版 p.11 : 図 1 夜間頻尿の病因と発生機序
- 初版 p.11 : 図 2 夜間頻尿を主訴とする男性下部尿路症状患者の診療
- 初版 p.95, 修正・追加 2020 p.32 : 表 14-3 男性下部尿路症状に対する治療法—手術療法
- 初版 p.135, 修正・追加 2020 p.33 : 表 17 前立腺肥大症に対する手術療法
- 初版 p.136, 修正・追加 2020 p.33 : 表 18 手術適応と対象の目安

修正 7

初版 p.4～5：（泌尿器科）専門医向け診療アルゴリズム

（修正・追加箇所を青文字で示した）

- 9** 手術適応としては、不十分な症状の改善のほかに、尿閉・血尿・膀胱結石・腎機能障害・尿路感染症などの合併がある。不十分な症状の改善のみが問題の際は、患者希望や全身的評価と併せて、膀胱出口部閉塞の評価を行う。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。適応がないとされた場合は、薬物療法や他の治療が勧められる。

膀胱出口部閉塞があるが、高齢あるいは全身状態が不良などの理由で従来の手術療法が困難な患者に対しては、低侵襲的外科治療の適用も考慮し、効果の乏しい薬物療法あるいは尿道カテーテル留置の漫然とした継続は避ける。

追加 3 CQ 参照

CQ5 夜間頻尿に対して、どのような初期診療が推奨されるか？

要約

夜間排尿回数 2 回以上の夜間頻尿は QOL に影響することから治療対象となりうる。排尿日誌を使用することで、多尿、夜間多尿、膀胱蓄尿障害、睡眠障害を鑑別して、病態に応じた治療を行うことが推奨される。〔推奨グレード A〕

排尿日誌を使用しない場合でも夜間頻尿の他に下部尿路症状があれば、前立腺肥大症か過活動膀胱が原因と考え行動療法や薬物療法（ α_1 遮断薬・PDE5 阻害薬）を行ってよい。〔推奨グレード B〕

夜間多尿症例でも膀胱蓄尿障害がある場合は、行動療法や薬物療法（ α_1 遮断薬・PDE5 阻害薬・5 α 還元酵素阻害薬）を初期治療として開始する。〔推奨グレード A～C1〕

夜間多尿症例で心不全、降圧が不十分な高血圧、慢性腎臓病、睡眠呼吸障害などの可能性がない場合にはデスモプレシンの投与が可能である。〔推奨グレード A〕

nocturia（夜間頻尿）、evaluation, assessment（評価）、male lower urinary tract symptoms（男性下部尿路症状）をキーワードとして 2018 年以降の文献を検索し 105 編を得た。そのうち 1 編、2018 年以前の重要な 4 編、および夜間頻尿診療ガイドライン¹⁾、男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン²⁾、過活動膀胱診療ガイドライン〔第 3 版〕³⁾ を引用した。

図 1 夜間頻尿の病因と発生機序（文献¹⁾を参考にして改変）

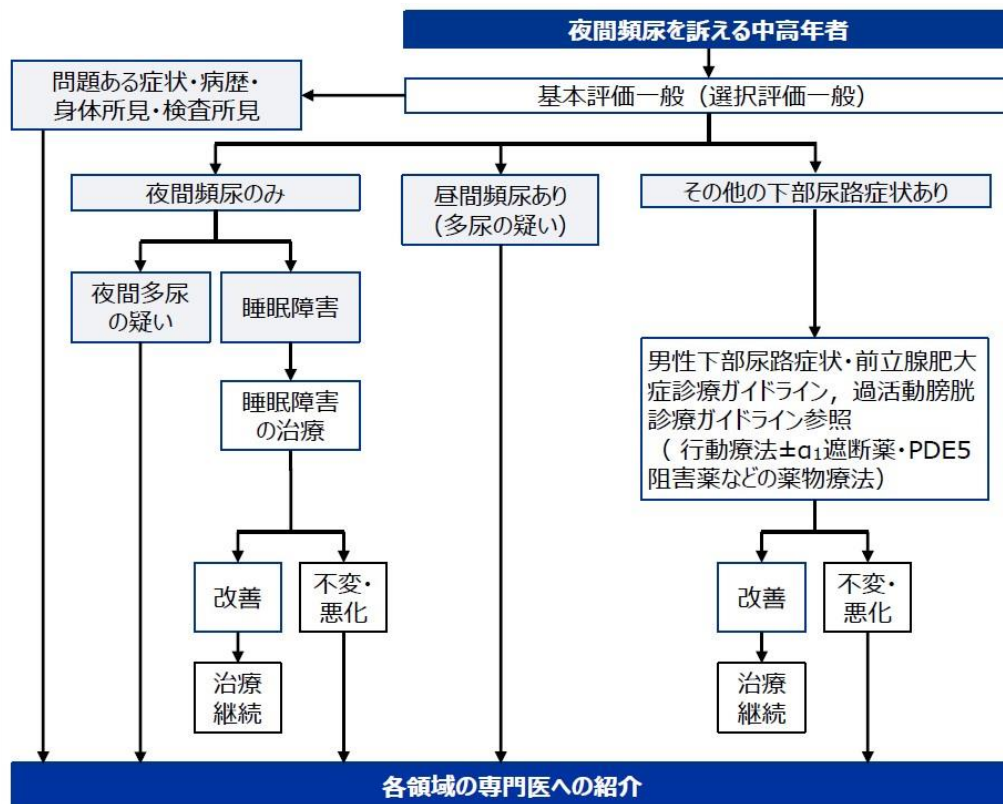
多尿*	夜間多尿**	機能的膀胱容量の減少
水利尿 水分過剰摂取, 中枢性・腎性尿崩症, 薬剤性など 浸透圧利尿 電解質利尿, 糖尿病などの非電解質利尿	水分過剰摂取, 食塩過剰摂取, 抗利尿ホルモン日内変動異常, 心血管性（高血圧, 心不全など）, 薬剤性多尿, 腎濃縮力低下など	膀胱蓄尿障害 過活動膀胱, 前立腺肥大症, 間質性膀胱炎・膀胱痛症候群, 骨盤臓器脱など 睡眠障害 生活習慣や睡眠環境（時差, 入院, 勤務環境など）, 心理的要因（精神的ストレスなど）, 身体疾患（疼痛, 掻痒, 呼吸困難など）, 精神疾患（アルコール依存, うつ病など）, 薬剤（抗がん剤, 降圧薬, ステロイドなど）, レストレスレッグス症候群, 周期性四肢運動障害, 睡眠呼吸障害など

*多尿：24 時間尿量が 40 mL/kg 体重以上⁷⁾

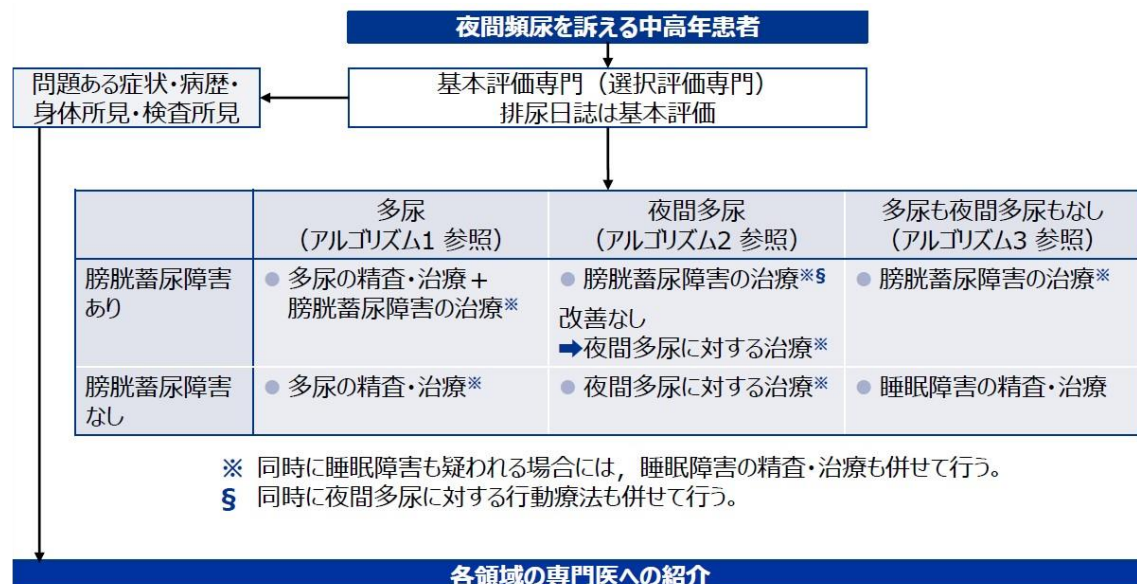
**夜間多尿：夜間多尿指数（夜間尿量/24 時間尿量）
高齢者 0.33 以上, 若年者 0.20 以上⁷⁾

図2 夜間頻尿を主訴とする男性下部尿路症状の診療

A. 夜間頻尿の一般医向けアルゴリズム（排尿日誌を使用しない場合）¹⁾



B. 泌尿器科専門医向けアルゴリズム（排尿日誌を使用する場合）¹⁾



夜間頻尿は「本人または介護者が治療を希望している」ことが必要で，患者本人の QOL の障害になっていない状況では，医療上の問題とはならない¹⁾。夜間排尿回数 2 回以上が QOL に影響することから一般的には 2 回以上が治療対象となる^{1, 4)}。夜間頻尿の原因となる疾患・病態は多彩であるが（図 1），基本評価として排尿日誌を用いるか否かで 2 つのア

ルゴリズムが提示されている。排尿日誌を用いない場合は一般医向けを、用いる場合は泌尿器科専門医を想定している。排尿日誌を用いることで4つの原因、すなわち、多尿、夜間多尿、膀胱蓄尿障害、睡眠障害に大別できる（図1）。ただし、個々の症例では原因が2つ以上の場合も多い⁵⁾。排尿日誌は蓄尿症状優位あるいは夜間頻尿を訴える男性LUTS患者では少なくとも3日間の記録が推奨されている^{1,6)}。

夜間頻尿診療ガイドライン第2版¹⁾では主に50歳以上の患者を想定し、一般医が行う基本評価には、必ず行うべき評価（基本評価一般）として症状と病歴の聴取、身体所見、尿検査がある。症例を選択して行う評価（選択評価一般）としては、質問票による症状・QOL評価、排尿日誌、残尿測定、尿培養、尿細胞診、血清クレアチニン測定、腹部超音波検査、血清前立腺特異抗原（PSA）測定などがある。

排尿日誌を使用しない一般医向けアルゴリズム¹⁾によれば、症状が夜間頻尿のみの場合で、夜間尿量あるいは夜間の1回排尿量が比較的多いなどの訴えがある場合には夜間多尿の疑いがある。夜間多尿の診断には排尿日誌の記載が必要なため、泌尿器科医へ紹介する。ただし、排尿日誌を記録・評価できる場合には泌尿器科専門医向けアルゴリズムを使用してもよい。夜間多尿ではないと思われる場合には、睡眠の状態を確認し、睡眠障害の可能性がある際には、睡眠障害の治療を行う。夜間頻尿の他に下部尿路症状（排尿症状、蓄尿症状、排尿後症状）がみられる場合、男性では前立腺肥大症か過活動膀胱（OAB）による夜間頻尿の可能性が高い。男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン²⁾や過活動膀胱診療ガイドライン³⁾を参考にして、行動療法や薬物療法（ α_1 遮断薬・PDE5阻害薬）を初期治療として行ってよい。夜間頻尿に加えて昼間頻尿のみが合併している場合には、多尿の疑いがある。多尿の原因・病態は多彩であり、適切な診断のためには泌尿器科専門医、内分泌・代謝内科医などへの紹介が必要となることがある。

泌尿器科専門医が行う基本評価には、必ず行うべき評価（基本評価専門）として、症状と病歴の聴取、身体所見、尿検査、質問票による症状・QOL評価、排尿日誌、残尿測定、前立腺超音波検査、PSA測定がある¹⁾。症例を選択して行う評価（選択評価専門）としては、尿培養、尿細胞診、血清クレアチニン測定、尿流測定、尿流動態検査、内視鏡検査、画像検査、上部尿路検査などがある。排尿日誌や質問票により膀胱蓄尿障害の有無を評価するとともに、排尿日誌より多尿、夜間多尿の有無を評価する。膀胱蓄尿障害の判断には、排尿日誌にて頻尿、尿意切迫感、尿失禁などがみられ、1回排尿量が少ないなどが参考となる。多尿の基準は24時間尿量が40 mL/kg体重を超えた場合である。また、夜間尿量が24時間尿量の20%（若年成人）あるいは33%（65歳を超える成人）を超えた場合、夜間多尿と診断される。

多尿症例は、膀胱蓄尿障害の有無に従い治療を開始する。蓄尿障害が合併していれば男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン²⁾や過活動膀胱診療ガイドライン³⁾を参考にして、行動療法や薬物療法を初期治療として開始する。前立腺肥大症に伴う夜間頻尿に対して α_1 遮断薬（タムスロシン、ナフトピジル、シロドシン）は推奨グレードB、PDE5阻害薬（タダラフィル）は推奨グレードC1、5 α 還元酵素阻害薬（デュタステリド）は推奨グレードBである¹⁾。多尿については、夜間頻尿診療ガイドライン第2版の多尿の鑑別手順〔7章 診断 参照〕に従い、病態に応じた治療・専門医への紹介を行う¹⁾。多尿に対する

行動療法は膀胱蓄尿障害の有無にかかわらず行う。

夜間多尿症例でも膀胱蓄尿障害がある場合は、行動療法や薬物療法（ α_1 遮断薬・PDE5 阻害薬）を初期治療として開始する。夜間多尿に対しては、飲水指導（水分制限）（推奨グレード A）、塩分制限（推奨グレード B）、夕方あるいは夜間における運動療法（推奨グレード B）などの行動療法も行う〔夜間頻尿診療ガイドライン第2版8章 治療1 参照〕¹⁾。効果不十分、不変・悪化の場合は、心不全、降圧が不十分な高血圧、慢性腎臓病、睡眠呼吸障害などの可能性を考慮し、各領域の専門医へ紹介する。心不全、降圧が不十分な高血圧、慢性腎臓病、睡眠呼吸障害などの可能性がない場合にはデスモプレシンの投与が可能である（推奨グレード A）。デスモプレシンは低 Na 血症などの合併症が発生する可能性があり、投与前には、チアジド系あるいはループ利尿剤および副腎皮質ステロイド剤投与などの禁忌事項の確認を行う。投与中は水分制限とともに低 Na 血症発現に注意が必要である〔夜間頻尿診療ガイドライン第2版8章 治療1 2) 夜間多尿に対する薬物療法〕。

多尿も夜間多尿も認めず、膀胱蓄尿障害のある症例は行動療法や薬物療法（ α_1 遮断薬・PDE5 阻害薬）を初期治療として開始する。夜間頻尿と同時に睡眠障害も疑われる場合には、睡眠障害の精査、睡眠薬治療（推奨グレード B）を併せて行う〔夜間頻尿診療ガイドライン第2版8章 治療3 不眠に対する治療〕。

参考文献

- 1) 日本排尿機能学会／日本泌尿器科学会 編. 夜間頻尿診療ガイドライン [第2版], リッチヒルメディカル 2020 (ガイドライン)
- 2) 日本泌尿器科学会 編. 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2017 (ガイドライン)
- 3) 日本排尿機能学会／日本泌尿器科学会 編: 過活動膀胱診療ガイドライン [第3版]. リッチヒルメディカル, 2022 (ガイドライン)
- 4) Tikkinen KA, Johnson TM, Tammela TLJ, Sintonen H, Haukka J, Huhtala H, Auvinen A. Nocturia frequency, bother, and quality of life: how often is too often? A population-based study in Finland. *Eur Urol* 2010; 57: 488-498 (III)
- 5) Marshall SD, Raskolnikov D, Blanker MH, Hashim H, Kupelian V, Tikkinen K, Yoshimura K, Drake MJ, Weiss JP. Nocturia: current levels of evidence and recommendations from the International Consultation on Male Lower Urinary Tract Symptoms. *Urology* 2015; 85: 1291-1299 (ガイドライン)
- 6) Cornu JN, Gacci M, Hashim H, Herrmann TRW, Malde S, Netsch C, Rieken M, Sakalis V, Tutolo M, Guidelines Associates: Baboudjian M, Bhatt N, Creta M, Karavitakis M, Moris L Guidelines Office: N. Schouten. EAU guideline on Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) , incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO) . 2023. <https://uroweb.org/guidelines> (ガイドライン)
- 7) van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D, Donovan J, Fonda D, Jackson S, Jennum P, Johnson T, Lose G, Mattiasson A, Robertson G, Weiss J. The standardisation of terminology in nocturia: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 179-183 (総説)

CQ6 男性下部尿路症状に対して、どのような行動療法が推奨されるか?

要約

高度な肥満者の下部尿路症状には食事指導などによる体重減少が推奨される (レベル 1)。

[推奨グレード A]

下部尿路症状, 特に蓄尿症状には, 統合的な行動療法が推奨される (レベル 2)。

[推奨グレード B]

適度な運動, バランスのとれた食生活, 禁煙なども推奨される (レベル 4)。

[推奨グレード C1]

α_1 遮断薬投与後にも残存する過活動膀胱症状には, 骨盤底筋訓練と膀胱訓練が推奨される (レベル 2)。

[推奨グレード B]

男性過活動膀胱に対し骨盤底筋訓練と膀胱訓練による行動療法は有効である (レベル 2)。

[推奨グレード B]

male lower urinary tract symptom (男性下部尿路症状), benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症), lifestyle (生活指導), diet (食事), bladder training (膀胱訓練), pelvic floor muscle training (骨盤底筋訓練) をキーワードとして 2010 年以降の文献を検索し 216 編を得た。そのうち 5 編と他の 3 編を引用した。さらに, 2017 年以降の文献を検索して 5 編を得た。そのうち RCT の 1 編を追加した。

2 型糖尿病男性患者 1,910 例を 2 群に分け, 最初の 6 カ月は毎週, その後は月 3 回行う集中的な減量指導 (食事指導, 運動指導) か食事指導や運動指導を含めた年 3 回の糖尿病指導のどちらかを 1 年間行ったところ, 前者において有意に体重減少が認められ, 尿失禁も有意に改善したが, 排尿回数については差がなかった¹⁾。平均 BMI (body mass index) 32.9 kg/m², 平均年齢 40.2 歳の LUTS の治療歴のないアジア人の肥満者を無作為に低脂肪食 23 例, 低カロリー食 (約 478 カロリー) 23 例に分け, 12 週間続けた。その結果, 両群において体重 (-12.6 対 -14.2 kg) と IPSS (-1.71 対 -2.42) が有意に減少し, IPSS の減少は体重と腹囲の減少に関連していた²⁾。同じ著者から, 31 例の BMI 30 kg/m² 以上の 2 型糖尿病患者を無作為に低カロリー食 19 例, 高蛋白低脂肪食 12 例に割り付け 8 週間続けたところ, 両群とも有意に体重と腹囲が減少し, IPSS も有意に同程度減少したという報告もある³⁾。

行動療法としては, LUTS を有する男性患者 140 例を無作為に 2 群に割り付け, 専門の看護師が 30 分以上かけて①教育, ②過度な水分摂取制限, ③アルコール, カフェイン摂取制限, ④排尿指導, 膀胱訓練, ⑤便秘改善などの総合的な指導を行った群 73 例 (平均 IPSS 16.9) と, 行わなかった群 67 例 (平均 IPSS 15.9) に分けて比較した研究がある⁴⁾。3, 6, 12 カ月後の時点で IPSS, QOL スコア, 治療不成功率 (IPSS 3 点以上上昇, 投薬や手術, 急

性尿閉のどれかがあった場合) ともに行動療法の指導を行った群で有意に低下していた⁵⁾。排尿記録で評価すると 3, 6, 12 カ月後の頻尿, 夜間頻尿が有意に改善していた⁶⁾。また, IPSS 8~19 の中等度の症状を有する前立腺肥大症患者 373 例を同様の行動療法の指導後 24 カ月間経過観察したところ, 39%で症状が改善したため経過観察のみ, 61%で症状が不変あるいは増悪のためタムスロシン投与を開始したと報告されている⁷⁾。

他の指導としては, 薬物などが原因となる排尿困難や急性尿閉に関する注意喚起, 長時間の坐位や下半身の冷えの回避, 適度な運動の促し, 外出時のトイレ位置の確認などの生活指導などが有用とされる⁸⁾。

過活動膀胱 (OAB) に対する研究では, 4 週間 α_1 遮断薬を投与した後に症状が残存する男性患者 143 例を, 行動療法 (骨盤底筋訓練, 排尿抑制訓練) を行った群とオキシブチンを投与する群に無作為に割り付けた。8 週間の治療の結果, 両群とも有意に排尿回数が減少した。夜間排尿回数に関しては行動療法を行った群の方が投薬を行った群より有意に減少した⁸⁾。

40 歳以上の男性 OAB 患者 204 例を骨盤底筋訓練と膀胱訓練による行動療法群, 抗コリン薬による薬物療法群, 両方を行う群 (行動療法+薬物療法群) に無作為に割り付け, 6 週間治療を行ったところ, 排尿回数は行動療法+薬物療法群が薬物療法群よりも有意に減少したが, 行動療法群とは有意差を認めなかったと報告されている⁹⁾。このため段階的に治療を行う場合には行動療法のみから始めるのがよいとしている。

参考文献

- 1) Breyer BN, Phelan S, Hogan PE, Rosen RC, Kitabchi AE, Wing RR, Brown JS; Look AHEAD Research Group. Intensive lifestyle intervention reduces urinary incontinence in overweight/obese men with type 2 diabetes: results from the Look AHEAD trial. *J Urol* 2014; 192: 144–149 (I)
- 2) Khoo J, Piantadosi C, Duncan R, Worthley SG, Jenkins A, Noakes M, Worthley MI, Lange K, Wittert GA. Comparing effects of a low-energy diet and a high-protein low-fat diet on sexual and endothelial function, urinary tract symptoms, and inflammation in obese diabetic men. *J Sex Med* 2011; 8: 2868–2875 (II)
- 3) Khoo J, Ling PS, Chen RY, Ng KK, Tay TL, Tan E, Cho LW, Cheong M. Comparing the effects of meal replacements with an isocaloric reduced-fat diet on nutrient intake and lower urinary tract symptoms in obese men. *J Hum Nutr Diet* 2014; 27: 219–226 (II)
- 4) Brown CT, van der Meulen J, Mundy AR, O'Flynn E, Emberton M. Defining the components of a self-management programme for men with uncomplicated lower urinary tract symptoms: a consensus approach. *Eur Urol* 2004; 46: 254–262 (V)
- 5) Brown CT, Yap T, Cromwell DA, Rixon L, Steed L, Mulligan K, Mundy A, Newman SP, van der Meulen J, Emberton M. Self management for men with lower urinary tract symptoms: randomised controlled trial. *BMJ* 2007; 334 (7583) : 25 (II)
- 6) Yap TL, Brown C, Cromwell DA, van der Meulen J, Emberton M. The impact of self-management of lower urinary tract symptoms on frequency-volume chart measures. *BJU Int* 2009; 104: 1104–1108 (II)

- 7) Roehrborn CG, Oyarzabal Perez I, Roos EP, Calomfirescu N, Brotherton B, Palacios JM, Vasylyev A, Manyak MJ. Can we use baseline characteristics to assess which men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia at risk of progression will benefit from treatment? A post hoc analysis of data from the 2-year CONDUCT study. *World J Urol* 2016 Jun 22. Epub ahead of print (IV)
- 8) Burgio KL, Goode PS, Johnson TM, Hammontree L, Ouslander JG, Markland AD, Colli J, Vaughan CP, Redden DT. Behavioral versus drug treatment for overactive bladder in men: the Male Overactive Bladder Treatment in Veterans (MOTIVE) trial. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 2209–2216 (II)
- 9) Burgio KL, Kraus SR, Johnson TM 2nd, Markland AD, Vaughan CP, Li P, Redden DT, Goode PS. Effectiveness of combined behavioral and drug therapy for overactive bladder symptoms in men: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 411-419 (II)

CQ8 前立腺肥大症に対して、 α_1 遮断薬と PDE5 阻害薬の有効性に違いはあるか?

要約 α_1 遮断薬 (タムスロシン) と PDE5 阻害薬 (タダラフィル) の下部尿路症状に対する効果はほぼ同等であり (レベル 2)、シロドシンとタダラフィルの比較では、同等、あるいは軽度前者に有意な効果がみられた (レベル 2)。有害事象は α_1 遮断薬がやや多かった (レベル 2)。PDE5 阻害薬は勃起障害にも効果があるが、前立腺肥大症の治療目的とは用法・用量が異なる別の治療薬とされている。

benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症), α -adrenoceptor antagonist, α -blocker (α_1 遮断薬), phosphodiesterase 5 inhibitor (PDE5 阻害薬) をキーワードとして文献を検索し 1,198 編を得た。そのうち α_1 遮断薬と PDE5 阻害薬の比較に関連する 5 編を引用した。さらに、2017 年以降の文献を検索して 142 編を得た。そのうち α_1 遮断薬と PDE5 阻害薬の RCT に関連する 2 編を追加した。

前立腺肥大症の薬物療法の第一選択が α_1 遮断薬であったので^{b)}, α_1 遮断薬が先行投与され、その無効例に PDE5 阻害薬に切り替える、あるいは併用するという少数例の報告はある。しかしながら、PDE5 阻害薬と α_1 遮断薬を直接比較した大規模 RCT は少ない。

タダラフィル、タムスロシンをプラセボと比較した大規模 RCT が欧米で 1 件ある。タダラフィルは IPSS 総スコアのみならず IPSS 蓄尿症状スコア、前立腺肥大症影響スコア (BII) および最大尿流量を、プラセボに比較して有意に改善させ、タムスロシンも同等な効果を示した。しかし、IPSS-QOL スコア、患者満足スケール (TSS-BPH)、IIEF はタダラフィルでは有意な改善がみられたが、タムスロシンではみられなかった¹⁾。

タダラフィル (2.5 mg, 5 mg), α_1 遮断薬 (タムスロシン) とプラセボとを比較したアジア共同第 III 相試験においては、タダラフィル 5 mg およびタムスロシンはプラセボに比べて IPSS の有意な改善が得られ、改善度はほぼ同等 (有意差検定はなし) であった。しかし、最大尿流量に対する効果は、タダラフィル 5 mg およびタムスロシンともにプラセボと有意差がなかった²⁾。直接比較ではないが、PDE5 阻害薬単独と α_1 遮断薬併用のメタアナリシスでは、比較的若く、BMI (body mass index) が低く、LUTS の重度の患者が PDE5 阻害薬に適しているとされている³⁾。

したがって、タダラフィル 5 mg およびタムスロシンはともに、プラセボに比べて有意に IPSS を改善させるが、最大尿流量における改善度は現段階では効果に優劣をつけるのは困難である。PDE5 阻害薬とタムスロシン以外の α_1 遮断薬とを比較した大規模 RCT の報告はみられない。 α_1 遮断薬抵抗例にタダラフィルへの変更が有効とする観察報告もある⁴⁾。

欧米による報告では ED を合併した症例が多いが、ED 合併の有無とは独立して LUTS に

効果があると報告されている（本文 p.110 参照）。PDE5 阻害薬は ED にも効果があるが、前立腺肥大症の治療目的では用法・用量が異なる別の治療薬として扱われている。

2017 年以降の、 α_1 遮断薬と PDE5 阻害薬の比較に関連する報告は、以下の 2 編がある。

192 例の日本人の前立腺肥大症患者をシロドシン（4 mg 1 日 2 回：Arm S）とタダラフィル（5 mg：Arm T）の 2 群に分け 8 週間投与（Period 1）した後、さらに Arm T（90 例）をシロドシンに変更（Arm T-S）、あるいはタダラフィル継続（Arm T-T）の 2 群に分け比較検討（Period 2）した。その結果、IPSS 総スコアは両群とも有意に改善したが、Arm S の方が軽度有意に減少した。有害事象は Arm S の 23.4%、Arm T の 8.4%にみられたが、重症なものはいずれもみられなかった。Period 2 では、Arm T-S が IPSS-QOL スコアと OABSS 合計スコアに関して、より早期の回復がみられた（有意差はみられなかった）⁵⁾。

前立腺肥大症患者をタダラフィル単独（101 例）、シロドシン単独（102 例）、両者の併用（105 例）の 3 群での比較における後解析において、IPSS の治療前後における変化はシロドシン群とタダラフィル群間で有意差がみられなかったが、最大尿流量、残尿量の変化量は、シロドシン群がタダラフィル群より有意に大きかった⁶⁾。

以上により、シロドシンとタダラフィルの比較では、IPSS の改善は同等、あるいは軽度前者に有意な効果がみられたが、有害事象は前者がやや多かった。

参考文献

- 1) Oelke M, Giuliano F, Mirone V, Xu L, Cox D, Viktrup L. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol* 2012; 61: 917-925 (I)
- 2) Yokoyama O, Yoshida M, Kim SC, Wang CJ, Imaoka T, Morisaki Y, Viktrup L. Tadalafil once daily for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a randomized placebo- and tamsulosin-controlled 12-week study in Asian men. *Int J Urol* 2013; 20: 193-201 (I)
- 3) Gacci M, Corona G, Salvi M, Vignozzi L, McVary KT, Kaplan SA, Roehrborn CG, Serni S, Mirone V, Carini M, Maggi M. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with α -blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2012; 61: 994-1003 (Syst/Meta)
- 4) 永江浩史, 前掘直美. α_1 遮断薬抵抗性 BPH/LUTS 患者に対するタダラフィル交替療法の有用性. *泌尿外科* 2016; 29: 271-275 (IV)
- 5) Yoshida M, Origasa H, Seki N. Comparison of silodosin versus tadalafil in patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Low Urin Tract Symptoms* 2017; 9: 176-186 (II)
- 6) AbdelRazek M, Abolyosr A, Mhammed O, Fathi A, Talaat M, Hassan A. Prospective comparison of tadalafil 5 mg alone, silodosin 8 mg alone, and the combination of both in treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 2022; 40: 2063-2070 (I)

CQ9 前立腺肥大症に対して、 α_1 遮断薬と PDE5 阻害薬の併用治療は推奨されるか？

要約 α_1 遮断薬と PDE5 阻害薬の併用療法は、各々の単独療法と比べて、IPSS と最大尿流量を改善させる (レベル 1)。ただし、併用による心血管相互作用 (起立性低血圧) については懸念があり、前立腺選択性の α_1 遮断薬 (タムスロシン、シルデナフィルなど) に比べて非選択性の α_1 遮断薬 (ドキサゾシンなど) では立ちくらみ、血圧低下の発現率が高い。

[推奨グレード B]

benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症), α -adrenoceptor antagonist, α -blocker (α_1 遮断薬), phosphodiesterase 5 inhibitor (PDE5 阻害薬), combination therapy (併用療法) をキーワードとして文献を検索し 66 編を得た。そのうち 14 編と副作用に関する 1 編を引用した。さらに、2017 年以降の文献を再検索し、73 編を得て、その中から RCT の 7 編を追加した。

PDE5 阻害薬と α_1 遮断薬の併用療法に関しては、いくつかのエビデンスがある。アルフゾシン 10 mg/日 (20 例), シルデナフィル 25 mg/日 (21 例), 併用 (21 例) の 3 群で 12 週間投与した結果、併用群は単独群に比較して、蓄尿症状を含む MLUTS と ED の改善が有意に優れていた¹⁾。バルデナフィル 10 mg/日 + タムスロシン 0.4 mg/日 併用とプラセボ + タムスロシン 0.4 mg/日 併用の小規模 RCT では、実薬併用群において最大尿流量、IPSS の蓄尿症状スコア、IIEF の有意な改善を認め、副作用に差はなかった²⁾。タムスロシン (0.4 mg/日) 単独とタムスロシンとタダラフィル (20 mg/日) の併用 (ともに 45 日間) を比較した 27 例のクロスオーバー試験では、併用群で 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³⁾。安全性にも差はなかった。タダラフィル 5 mg/日 + タムスロシン 0.4 mg/日 併用とプラセボ + タムスロシン 0.4 mg/日 併用の小規模 RCT では、実薬併用群において最大尿流時排尿筋圧の有意な低下、IPSS 総スコア、蓄尿・排尿症状スコアの有意な改善を認めたが、最大尿流量は差がなかった⁴⁾。

一方、アルフゾシン 10 mg/日, アルフゾシン 10 mg/日とシルデナフィル 50 mg/日 併用の 2 群でそれぞれ 50 例, 12 週間の投与を行う RCT の結果、IPSS 総スコア, QOL, 最大尿流量のいずれも差がなかった⁵⁾。また、タムスロシン 0.4 mg/日, シルデナフィル 25 mg/日, 併用の 3 群各 20 例ずつ 8 週間投与の小規模 RCT の結果では、併用およびシルデナフィル単独は、タムスロシン単独に比べて IPSS の改善に有意差がなかった⁶⁾。韓国からの追加投与試験では、 α_1 遮断薬を 8 週間以上継続している前立腺肥大症を有する下部尿路症状 (BPH/LUTS) 患者 147 例に対して、PDE5 阻害薬 (ミロデナフィル 50 mg/日) を 4 週間併用した結果、IPSS, IIEF, 最大尿流量は追加投与で著明に改善した⁷⁾。中国の研究で、250 例の BPH/LUTS 患者を、Group A (168 例: ドキサゾシン GITS (徐放剤) 4 mg/日 + シルデナフィル 25~100 mg を希望に応じて内服) と Group B (82 例: シルデナフィル 25~100 mg を希望に応じて内服) の 2 群に無作為に分けて検討した結果、併用群の方が IIEF5, IPSS,

QOL スコアが有意に改善し、副作用もなかった⁸⁾。

PDE5 阻害薬単独と α_1 遮断薬との併用の比較における、7 つの論文で合計 515 例のデータを解析したシステマティックレビュー/メタアナリシス (Syst/Meta) では、IIEF、蓄尿症状を含む IPSS、最大尿流量のいずれの改善においても、併用の方がよかったとしている。しかしながら、個々の論文での症例数は多くない⁹⁾。同様に前立腺肥大症における 66 編の薬物療法、併用療法の Syst/Meta では、IPSS (総スコア、蓄尿・排尿症状スコア) は PDE5 阻害薬と α_1 遮断薬との併用が最も改善率がよく、最大尿流量は、 α_1 遮断薬と PDE5 阻害薬、あるいは α_1 遮断薬と 5 α 還元酵素阻害薬の併用で同等に改善し、それぞれの単独よりよかったと報告された¹⁰⁾。Gacci らによる Syst/Meta でも、PDE5 阻害薬と α_1 遮断薬との併用は、 α_1 遮断薬単独に比べて IPSS (平均値の差 -1.8), IIEF (同 +3.6), 最大尿流量 (同 +1.5 mL/秒) とともに有意な改善がみられたと報告された¹¹⁾。

以上から、タダラフィル 5 mg/日単独の連日投与と比較して、 α_1 遮断薬との併用療法は、小規模 RCT、あるいはメタアナリシスでは IPSS、最大尿流量ともに改善すると報告されている。しかしながら、大規模 RCT によるエビデンスは十分とはいえない。

心血管相互作用 (起立性低血圧) については、前立腺肥大症患者にシルデナフィル 100 mg (1 回投与)、タムスロシン 0.4 mg (2 週間)、両者の併用、プラセボを投与して血圧変化を比較した結果、シルデナフィル単独およびタムスロシンとの併用は血圧を低下させたが、タムスロシン単独は低下させなかった¹²⁾。45 例の健康中高年男性に対し、タダラフィルとドキサゾシンまたはタムスロシンを併用した場合では血圧変化に差はなかったが、ドキサゾシン併用の 1 例に立位での血圧低下がみられた¹³⁾。健康中高年男性で α_1 遮断薬 (アルフゾシン) とタダラフィル 20 mg (1 回投与) またはプラセボ併用のクロスオーバー試験では、立位収縮期血圧には有意差がなかったとの報告がある¹⁴⁾。 α_1 遮断薬を投与して効果の安定している症例で、タダラフィル 5 mg 併用とプラセボ併用とを比較し、立ちくらみなどの心血管副作用を検討した試験では、両者に有意差はみられなかったが、前立腺選択性の α_1 遮断薬 (タムスロシン、シロドシンなど) に比べて非選択性 α_1 遮断薬 (ドキサゾシンなど) では立ちくらみ、血圧低下の率が高かったので、注意が必要である¹⁵⁾。

2017 年以降の文献では、5 編の RCT がある。 α_1 遮断薬投与で蓄尿症状の改善しない前立腺肥大症に対して、タダラフィル (38 例) あるいはソリフェナシン (37 例) を無作為に追加した結果、LUTS は両群とも改善し、尿流測定の結果は両群とも変わらなかったが、残尿量はソリフェナシン群で有意に多く、副作用による中止率はそれぞれ 18%, 32%であったと報告されている¹⁶⁾。前立腺肥大症患者 (101 例) に対し、シロドシン 8 mg を 4 週間投与した後にタダラフィル 5 mg との併用、あるいはシロドシン単独継続の効果を 8 週間比較した結果、IPSS、OABSS、最大尿流量は併用群で有意に改善した。副作用は 4 例 (併用群 3 例、単独群 1 例) にみられたのみであった。OAB を認めた 55 例では、IPSS 蓄尿症状スコア、IPSS、OABSS 尿意切迫感スコアが併用群で有意に改善した¹⁷⁾。 α_1 遮断薬が投与された前立腺肥大症患者 171 例に対し、タダラフィル併用と α_1 遮断薬を比較したクロスオーバー試験では、副作用発現率は両群で同等であったが (それぞれ 28.1%対 24.2%), IPSS 排尿症状スコアの改善は併用群で有意にみられた¹⁸⁾。75 例の ED を有する前立腺肥大症患者に対し、タダラフィル+プラセボ併用とタダラフィル+タムスロシン併用の効果を比較した結

果, IIEF と IPSS 総スコア, IPSS 蓄尿症状スコアは両群とも差はなかったが, IPSS 排尿症状スコアと最大尿流量は後者で有意に改善した¹⁹⁾。タムスロシンを投与されていた 13 例の前立腺腫大患者にタダラフィル, あるいはプラセボ併用を交互に行った結果, タダラフィル併用の方が, 有意に IPSS が減少した²⁰⁾。116 例の男性 LUTS 患者に対し, 0.4 mg タムスロシン単独とタダラフィル+タムスロシン併用の効果を比較した結果, IPSS, QOL, IIEF, 最大尿流量は併用群で有意に改善した。副作用は併用群の 5 例に筋肉痛がみられたのみであった²¹⁾。前立腺肥大症患者をタダラフィル単独 (101 例), シロドシン単独 (102 例), 両者の併用 (105 例) の 3 群に分けて比較検討した。その結果, 投与 3 カ月後の最大尿流量, IPSS, 残尿量, IIEF は, 各々の単独群に比べて併用群において有意に改善した。投与後の IPSS 総スコアはそれぞれ 17.6, 16.7, 15.6 で, 単独群に比べて, 併用群で有意に改善した²²⁾。

以上より, 初版の結果と同様, PDE5 阻害薬と α_1 遮断薬の併用療法は各々の単独より LUTS の改善と最大尿流量の改善が大きいと結論された。

参考文献

- 1) 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)
- 2) Gacci M, Vittori G, Tosi N, Siena G, Rossetti MA, Lapini A, Vignozzi L, Serni S, Maggi M, Carini M. A randomized, placebo-controlled study to assess safety and efficacy of vardenafil 10 mg and tamsulosin 0.4 mg vs. tamsulosin 0.4 mg alone in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Sex Med* 2012; 9: 1624-1633 (II)
- 3) 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)
- 4) Regadas RP, Reges R, Cerqueira JB, Sucupira DG, Josino IR, Nogueira EA, Jamaru FV, de Moraes MO, Silva LF. Urodynamic effects of the combination of tamsulosin daily tadalafil in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Int Urol Nephrol* 2013;45:39-43 (II)
- 5) Ozturk MI, Kalkan S, Koca O, Gunes M, Akyuz M, Karaman MI. Efficacy of alfuzosin and sildenafil combination in male patients with lower urinary tract symptoms. *Andrologia* 2012; 44 Suppl 1: 791-795 (II)
- 6) Tuncel A, Nalcacioglu V, Ener K, Aslan Y, Aydin O, Atan, A. Sildenafil citrate and tamsulosin combination is not superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction, *World J Urol* 2010; 28: 17-22 (III)
- 7) Bang WJ, Oh CY, Yoo C, Cho JS, Yang DY, Lee DH, Lee SH, Chung BH. Efficacy and safety of the simultaneous administration of mirodenafil and an alpha-blocker in men with BPH-LUTS: a multicenter open-label prospective study, *Int J Impot Res* 2013; 25: 149-154 (III)
- 8) Jin Z, Zhang ZC, Liu JH, Lu J, Tang YX, Sun XZ, Song WD, Gao B, Guo YL, Xin ZC. An open,

- comparative, multicentre clinical study of combined oral therapy with sildenafil and doxazosin GITS for treating Chinese patients with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia, *Asian J Androl* 2011; 13: 630-635 (II)
- 9) Yan H, Zong H, Cui Y, Li N, Zhang, Y. The efficacy of PDE5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for the treatment of erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2014; 11: 1539-1545 (Syst/Meta)
 - 10) Wang X, Wang X, Li S, Meng Z, Zhang X: Comparative effectiveness of oral drug therapies for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and network meta-analysis. *PLOS One* 2014; 9: 1-12 (Syst/Meta)
 - 11) Gacci M, Corona G, Salvi M, Vignozzi L, McVary KT, Kaplan SA, Roehrborn CG, Serni S, Mirone V, Carini M, Maggi M. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with α -blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2012; 61: 994-1003 (Syst/Meta)
 - 12) Nieminen T, Tammela TL, K   bi T, K  h  nen M. The effects of tamsulosin and sildenafil in separate and combined regimen on detailed hemodynamics in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2006; 176: 2551-2556 (II)
 - 13) Guillaume M1, Lonsdale F, Darstein C, Jimenez MC, Mitchell MI. Hemodynamic interaction between a daily dosed phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil, and the alpha-adrenergic blockers, doxazosin and tamsulosin, in middle-aged healthy male subjects. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 1303-1310 (II)
 - 14) Giuliano F, Kaplan SA, Cabanis MJ, Astruc B. Hemodynamic interaction study between the alpha1-blocker alfuzosin and the phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil in middle-aged healthy male subjects. *Urology* 2006; 67: 1199-204 (II)
 - 15) Goldfischer E1, Kowalczyk JJ, Clark WR, Brady E, Shane MA, Dgetluck N, Klise SR.: Hemodynamic effects of once-daily tadalafil in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia on concomitant α_1 -adrenergic antagonist therapy: results of a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 2012-; 79: 875-82 (I)
 - 16) Urakami S, Ogawa K, Oka S, Hagiwara K, Nagamoto S, Anjiki H, Hayashida M, Yano A, Sakaguchi K, Kurosawa K, Okaneya T. Effect of tadalafil add-on therapy in patients with persistent storage symptoms refractory to α_1 -adrenoceptor antagonist monotherapy for benign prostatic hyperplasia: a randomized pilot trial comparing tadalafil and solifenacin. *Low Urin Tract Symptoms* 2019; 11: 109-114 (II)
 - 17) Yoshida T, Kinoshita H, Shimada S, Taguchi M, Matsuda T. Comparison of silodosin monotherapy vs silodosin with tadalafil add-on therapy in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2017; 106: 153-159 (II)
 - 18) Takeda M, Yokoyama O, Yoshida M, Nishizawa O, Hirata K, Nakaoka R, Takita Y, Murakami M. Safety and efficacy of the combination of once-daily tadalafil and alpha-1 blocker in Japanese men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a randomized,

- placebo-controlled, cross-over study. *Int J Urol* 2017; 24: 539-547 (II)
- 19) Sebastianelli A, Spatafora P, Frizzi J, Saleh O, Sessa M, De Nunzio C, Tubaro A, Vignozzi L, Maggi M, Serni S, McVary KT, Kaplan SA, Gravas S, Chapple C, Gacci M. Tadalafil 5 mg alone or in combination with tamsulosin 0.4 mg for the management of men with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: results of a prospective observational trial. *J Clin Med* 2019; 8: 1126 (II)
 - 20) Negoro H, Goto T, Akamatsu S, Terada N, Kobayashi T, Matsui Y, Yamamoto T, Omura T, Yonezawa A, Matsubara K, Ogawa O. Add-on effects of tadalafil in tamsulosin-treated patients with small benign prostatic enlargement: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Neurourol Urodyn* 2020; 39: 237-242 (II)
 - 21) Nagasubramanian S, John NT, Antonisamy B, Mukha RP, Jeyachandra Berry CS, Kumar S, Devasia A, Kekre NS. Tamsulosin and placebo vs tamsulosin and tadalafil in male lower urinary tract symptoms: a double-blinded, randomised controlled trial. *BJU Int* 2020; 125: 718-724 (II)
 - 22) AbdelRazek M, Abolyosr A, Mhammed O, Fathi A, Talaat M, Hassan A. Prospective comparison of tadalafil 5 mg alone, silodosin 8 mg alone, and the combination of both in treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 2022; 40: 2063-2070 (I)

修正 12 初版 p.25, 修正・追加 2020 p.2 修正 1: CQ11 (修正・追加箇所を青文字で示した)

CQ11 前立腺肥大症を伴う過活動膀胱に対して、 α_1 遮断薬と抗コリン薬または β_3 作動薬の併用療法は推奨されるか?

要約

α_1 遮断薬と抗コリン薬の併用は推奨される (レベル 1)。 [推奨グレード A]

α_1 遮断薬と β_3 作動薬の併用については、ミラベグロンは有用性があると考えられ推奨される (レベル 1)。 [推奨グレード A]

ビベグロンについては、エビデンスが十分とはいえない (レベル 4)。 [推奨グレード C1]

いずれの併用においても、排尿症状が強い場合、前立腺体積が大きい場合、高齢者に投与する場合などには、排尿困難・尿閉などの有害事象に十分に注意し、薬剤を低用量から開始するなどの慎重な投与が推奨される。 α_1 遮断薬を先行投与し、過活動膀胱症状が残存する場合に対して抗コリン薬や β_3 作動薬の追加を行うことが望ましい。

male lower urinary tract symptom (男性下部尿路症状), benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症) と antimuscarinic drug (抗コリン薬) または β_3 adrenergic agonist (β_3 作動薬) をキーワードとして 2010 年以降の文献を検索し 108 編を得た。そのうち 13 編と他の 13 編を引用した。また、2017 年以降の文献を再検索して 14 編を得て、そのうち 4 編を引用した。さらに、2020 年以降の文献を再検索して 5 編を得て、そのうち 1 編を引用した。

前立腺肥大症を伴う OAB に対する α_1 遮断薬と抗コリン薬の併用投与の有用性については、多くの大規模 RCT および post hoc 解析、メタアナリシスがなされ¹⁻²¹⁾、プラセボ群もしくは α_1 遮断薬単独投与群、抗コリン薬単独投与群に比較して有効であることが報告されている。安全性に関しては、カテーテル留置が必要な尿閉の頻度はほとんどの報告で 0~1% である^{1, 2, 6, 7, 13-18)}。最大尿流量に関しては、いずれの報告においてもプラセボ群もしくは α_1 遮断薬単独投与群、抗コリン薬単独投与群に比較して有意差を認めていない^{1, 2, 12-14, 16-18)}。残尿については、有意に増加したという報告が多い^{2, 12-16)}。また、尿流動態検査で膀胱出口部閉塞を有する患者においても、最大尿流時排尿筋圧, Bladder Contractility Index, bladder voiding efficiency のいずれもプラセボ群に比較し併用投与群は有意な変化を認めず、併用投与は安全との報告がある¹¹⁾。

大規模 RCT 7 編のメタアナリシスでは、併用投与と α_1 遮断薬単独投与の治療後の変化の加重平均差が、IPSS 蓄尿症状スコアと 24 時間排尿回数で、それぞれ -0.73, -0.69 と併用群で大きく改善しており、蓄尿症状の改善における併用投与の優位性が報告されている²⁰⁾。残尿量、最大尿流量の加重平均差は 11.60 mL, -0.59 mL/秒、カテーテル操作の必要となった急性尿閉のオッズ比は 2.44 であった。

α_1 遮断薬と β_3 作動薬の併用については 4 つの報告がある。

健康成人を対象としたタムスロシンと β_3 作動薬の薬物相互作用の検討試験において、併用によって臨床的な安全性に変化はなかったと報告されている²²⁾。

8週間以上のタムスロシン単独投与を受けた後も OAB 症状が残存した前立腺肥大症患者 94 例に対し、タムスロシン 0.2 mg 単独群とタムスロシン 0.2 mg にミラベグロン 50 mg を追加した群を比較した小規模 RCT がある。併用群は単独群と比較して、OABSS の合計スコアおよび尿意切迫感スコア、IPSS の蓄尿症状スコア、頻尿スコアおよび QOL スコアの有意な改善を認めた²³⁾。しかし、残尿の変化量は +37.3 mL と単独群 (+3.9 mL) と比較して有意な増加を認め、尿閉 1 例を含めた副作用が 13.9% (単独群 0%) に認められたと報告されている。

また、8週間以上タムスロシンを服用している男性 OAB 患者に、ミラベグロンを追加投与して尿流動態検査で評価したところ、ミラベグロンは膀胱容量を有意に増加させ、排尿筋過活動も改善したと報告されている²⁴⁾。残尿量に有意の変化は認められず、排尿機能に影響を与えなかった。

12週間 α_1 遮断薬を先行投与した後で OAB が残存する患者 (50 例) に対してミラベグロン 50 mg を 12 週間投与した試験では、OABSS、IPSS、IPSS-QOL とともに治療前に比較して有意の改善が認められ、1 回排尿量、最大尿流量は有意に改善し、残尿量には変化はみられなかった。高齢者と若年者の比較では排尿量の増加は若年者群 (65 歳未満) でのみ有意であり、有意な残尿量の増加は両年齢群ともに観察されなかった²⁵⁾。

α_1 遮断薬とミラベグロンの併用に関するプラセボ対照二重盲検試験がある。タムスロシン (0.4 mg) を先行投与後に OAB が残存する患者に対するミラベグロン併用の効果が評価されている。投与 12 週後の 24 時間平均排尿回数 (主要評価項目) は併用群で有意に有効性が示された。また、1 回排尿量や尿意切迫感も同様に有意に改善されていた。併用群でカテーテル導尿を必要とした尿閉例が 2 例みられたが、安全性は臨床的に問題ないとされた²⁶⁾。

また、タムスロシン先行投与後に OAB が残存する主に日本人の患者に対するミラベグロン 50 mg 追加投与の有効性を評価したプラセボ対照二重盲検試験がある。投与 12 週後の 24 時間平均排尿回数 (主要評価項目) でプラセボ群に比較してミラベグロン追加群で有意に有効性が示された。また、1 回排尿量や OABSS も同様にミラベグロン群で有意に改善されたが、尿意切迫感回数では有意差はなかった。臨床上問題となるような有害事象はみられず、尿閉例もなかった²⁷⁾。

シロドシン単独投与後も OAB 症状が持続する前立腺肥大症患者に対し、フェソテロジン 4 mg もしくはミラベグロン 50 mg を無作為に割り付け 12 週間追加投与し、比較した試験がある。両群とも OABSS、IPSS は投与後有意に改善した。OABSS 総スコア、IPSS-QOL スコア、OABSS 尿意切迫感スコアでフェソテロジン群の方がミラベグロン群に比べて有意な改善効果を示した。また、PFS の蓄尿機能においては、排尿筋過活動の軽減率もフェソテロジン群の方が高かった。排尿機能は両群で悪化はみられなかった。残尿はフェソテロジン群で有意に (16 mL) 増加した²⁸⁾。

α_1 遮断薬 (22 例) あるいは PDE5 阻害薬 (20 例) を 12 週間以上単独投与しても OAB 症状が残存する前立腺肥大症患者に対して、ミラベグロン 50 mg を 12 週間追加投与した試験で

は、ビベグロンの併用により OABSS, IPSS, IPSS-QOL が有意に改善したことが報告されている²⁹⁾。

参考文献

- 1) 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)
- 2) 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 α -blockers. *Eur Urol* 2009; 56: 534-543 (I)
- 3) Chapple CR, Herschorn S, Abrams P, Wang JT, Brodsky M, Guan Z. Efficacy and safety of tolterodine extended-release in men with overactive bladder symptoms treated with an α -blocker: effect of baseline prostate-specific antigen concentration. *BJU Int* 2010; 106: 1332-1338 (I)
- 4) Höfner K, Burkart M, Jacob G, Jonas U. Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 2007; 25: 627-633 (I)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) Roehrborn CG, Kaplan SA, Kraus SR, Wang JT, Bavendam T, Guan Z. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. *Urology* 2008; 72: 1061-1067 (I)
- 8) Rovner ES, Kreder K, Sussman DO, Kaplan SA, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Effect of tolterodine extended release with or without tamsulosin on measures of urgency and patient reported outcomes in men with lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2008; 180: 1034-1041 (I)
- 9) Kaplan SA, Roehrborn CG, Gong J, Sun F, Guan Z. Add-on fesoterodine for residual storage symptoms suggestive of overactive bladder in men receiving α -blocker treatment for lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2012; 109: 1831-1840 (I)
- 10) Kaplan SA, McCammon K, Fincher R, Fakhoury A, He W. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to α -blocker treated men with residual urgency and frequency. *J Urol* 2009; 182: 2825-2830 (I)
- 11) Kaplan SA, He W, Koltun WD, Cummings J, Schneider T, Fakhoury A. Solifenacin plus tamsulosin combination treatment in men with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction: a randomized controlled trial. *Eur Urol* 2013; 63: 158-165 (II)
- 12) Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y, Takeda M, Nishizawa O, Gotoh M, Yokoyama O, Seki N,

- Yoshida M; ASSIST Study Group. Solifenacin as add-on therapy for overactive bladder symptoms in men treated for lower urinary tract symptoms–ASSIST, randomized controlled study. *Urology* 2011; 78: 126-133 (I)
- 13) 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)
 - 14) Yokoyama T, Uematsu K, Watanabe T, Sasaki K, Kumon H, Nagai A; 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)
 - 15) Nishizawa O, Yamaguchi O, Takeda M, Yokoyama O; TAABO Study Group. Randomized controlled trial to treat benign prostatic hyperplasia with overactive bladder using an alpha-blocker combined with anticholinergics. *Low Urin Tract Symptoms* 2011; 3: 29-35 (II)
 - 16) 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)
 - 17) Takeda M, Nishizawa O, Gotoh M, Yoshida M, Takahashi S, Masumori N. Clinical efficacy and safety of imidafenacin as add-on treatment for persistent overactive bladder symptoms despite α -blocker treatment in patients with BPH: the ADDITION study. *Urology* 2013; 82: 887-893 (I)
 - 18) Gong M, Dong W, Huang G, Gong Z, Deng D, Qiu S, Yuan R. Tamsulosin combined with solifenacin versus tamsulosin monotherapy for male lower urinary tract symptoms: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2015; 31: 1781-1792 (Meta)
 - 19) Yokoyama O, Tsujimura A, Akino H, Segawa N, Tamada S, Oguchi N, Kitagawa Y, Tsuji H, Watanabe A, Inamoto T, Shimizu N, Fujiuchi Y, Katsuoka Y, Azuma H, Matsuda T, Namiki M, Uemura H, Okuyama A, Nonomura N, Fuse H, Nakatani T. Add-on anticholinergic therapy for residual nocturia in patients with lower urinary tract symptoms receiving α 1-blocker treatment: a multi-centre, prospective, randomized study. *World J Urol* 2015; 33: 659-667 (II)
 - 20) Filson CP, Hollingsworth JM, Clemens JQ, Wei JT. The efficacy and safety of combined therapy with α -blockers and anticholinergics for men with benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis. *J Urol* 2013; 190: 2153-2160 (Meta)
 - 21) Cho S, Kwon SS, Lee KW, Yoo TK, Shin DG, Kim SW, Bae JH, Choi H, Kim YH. A multicenter real-life study of the efficacy of an alpha-blocker with or without anticholinergic agent (imidafenacin) treatment in patients with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and storage symptoms. *Int J Clin Pract* 2017; 71. doi: 10.1111/ijcp.12938 (III)
 - 22) van Gelderen M, Tretter R, Meijer J, Dorrepaal C, Gangaram-Panday S, Brooks A, Krauwinkel W, Dickinson J. Absence of clinically relevant cardiovascular interaction upon add-on of

- mirabegron or tamsulosin to an established tamsulosin or mirabegron treatment in healthy middle-aged to elderly men. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2014; 52: 693-701
- 23) Ichihara K, Masumori N, Fukuta F, Tsukamoto T, Iwasawa A, Tanaka Y. A randomized controlled study of the efficacy of tamsulosin monotherapy and its combination with mirabegron for overactive bladder induced by benign prostatic obstruction. *J Urol* 2015; 193: 921-926 (II)
 - 24) Wada N, Iuchi H, Kita M, Hashizume K, Matsumoto S, Kakizaki H. Urodynamic efficacy and safety of mirabegron add-on treatment with tamsulosin for Japanese male patients with overactive bladder. *Low Urin Tract Symptoms* 2016; 8: 171-176 (IV)
 - 25) Matsuo T, Miyata Y, Kakoki K, Yuzuriha M, Asai A, Ohba K, Sakai H. The efficacy of mirabegron additional therapy for lower urinary tract symptoms after treatment with α 1-adrenergic receptor blocker monotherapy: prospective analysis of elderly men. *BMC Urol* 2016; 16: 45. doi: 10.1186/s12894-016-0165-3 (IV)
 - 26) Kaplan SA, Herschorn S, McVary KT, Staskin D, Chapple C, Foley S, Cambronero Santos J, Kristy RM, Choudhury N, Hairston J, Schermer CR. Efficacy and safety of mirabegron versus placebo add-on therapy in men with overactive bladder symptoms receiving tamsulosin for underlying benign prostatic hyperplasia: a randomized, phase 4 study (PLUS) . *J Urol* 2020; 203: 1163-1171 (I)
 - 27) Kakizaki H, Lee KS, Yamamoto O, Jong JJ, Katou D, Sumarsono B, Uno S, Yamaguchi O. Mirabegron add-on therapy to tamsulosin for the treatment of overactive bladder in men with lower urinary tract symptoms: a randomized, placebo-controlled study (MATCH) . *Eur Urol Focus* 2020; 6: 729-737 (I)
 - 28) Matsukawa Y, Takai S, Majima T, Funahashi Y, Sassa N, Kato M, Yamamoto T, Gotoh M. Comparison in the efficacy of fesoterodine or mirabegron add-on therapy to silodosin for patients with benign prostatic hyperplasia complicated by overactive bladder: a randomized, prospective trial using urodynamic studies. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 941-949 (II)
 - 29) Ishikawa K, Tsujimura A, Miyoshi M, Miyoshi Y, Ogasa T, Hiramatsu I, Uesaka Y, Nozaki T, Shirai M, Kobayashi K, Horie S. Efficacy and safety of vibegron add-on therapy in men with persistent storage symptoms after receiving alpha1-blocker or phosphodiesterase 5 inhibitor: a preliminary study. *Urology* 2021; 153: 256-263 (IV)

CQ19 男性下部尿路症状の保険診療上の留意点は何か?

関連する保険診療において基本的な留意点は以下の通りである¹⁻⁴⁾。なお、男性下部尿路症状は保険適用病名とはできない。

① 尿検査と細菌顕微鏡検査

尿沈渣と細菌顕微鏡検査を同時に行った場合は、細菌顕微鏡検査のみを算定する。

[参考]・同一検体について D002 尿沈渣（鏡検法）27 点と D017 細菌顕微鏡検査 3 その他のもの 61 点を併せて行った場合は、主たる（点数の高い）検査の点数のみ算定する。

・同一検体について D002-2 尿沈渣（フローサイトメトリー法）24 点と D017 細菌顕微鏡検査 3 その他のもの 61 点を併せて行った場合は、主たる（点数の高い）検査の点数のみ算定する。

② 染色加算

尿沈渣の染色検査は、細胞成分や円柱を染色して見やすくする必要性のある疾患（尿路上皮癌、炎症など）のみに加算できる。

[参考]・染色標本による検査を行った場合は、9 点を加算する。

③ 200 床以上の病院での尿定性・尿沈渣

尿定性・尿沈渣の検査料は、200 床以上の病院の再診では外来診療料に含まれるので、算定できない。

[参考]・尿検査 D000 尿定性検査から D002 尿沈渣（鏡検法）27 点と D002-2 尿沈渣（フローサイトメトリー法）24 点は外来診療料 73 点（200 床以上の病院）に含まれる。

④ 尿検査の外来迅速検体検査加算

尿検査の結果を検査当日に文書で提供し説明して診療した場合は、外来迅速検体検査加算が算定できる。尿定性と尿沈渣の結果説明を行えば、尿定性 10 点＋尿沈渣 10 点＝20 点の外来迅速検体検査加算が可能である。

[参考]・外来迅速検体検査加算については、当日当該保険医療機関で行われた検体検査について、当日中に結果を説明した上で文書により情報を提供し、結果に基づく診療が行われた場合に、5 項目を限度として、検体検査実施料の所定点数にそれぞれ 10 点を加算する。

⑤ 残尿測定検査の適応傷病名

残尿測定の算定（超音波によるものは 55 点）には、神経因性膀胱または過活動膀胱の傷病名が必要である。

〔参考〕・D216-2 残尿測定検査は、患者 1 人につき月 2 回に限り算定する。残尿測定検査は、神経因性膀胱または過活動膀胱の患者に対し、超音波もしくはカテーテルを用いて残尿を測定した場合に算定する。

・超音波によるものと導尿によるものを同一日に行った場合は、主たる（点数の高い）もの（超音波によるもの 55 点）のみ算定する。

⑥ 夜間頻尿（多尿・夜間多尿・睡眠障害）の原因検索のための検査

夜間頻尿の原因として、循環器、呼吸器、腎内分泌、代謝疾患、ならびに精神神経疾患などが疑われる場合、その疑い病名を設定して、関連する検査を適切に施行する。

⑦ 留置カテーテル設置の際の膀胱洗浄

留置カテーテル設置の際に膀胱洗浄を同時に行った場合は、膀胱洗浄のみの算定となる。

〔参考〕・J060 膀胱洗浄（1 日につき）60 点と同時に行う J063 留置カテーテル設置 40 点の費用は、膀胱洗浄の所定点数に含まれる。

⑧ 200 床以上の病院での膀胱洗浄

膀胱洗浄は、200 床以上の病院の再診では外来診療料に含まれるので、算定できない。

〔参考〕・膀胱洗浄は外来診療料 73 点（200 床以上の病院）に含まれる。

⑨ バルン用水

留置カテーテルに用いるバルン用水（注射用蒸留水、滅菌精製水など）は算定できない。

〔参考〕・留置カテーテル設置時に使用する注射用蒸留水または生理食塩水等の費用は算定できない。

⑩ カテーテル留置患者の在宅療養指導料

一定の要件を満たす指導を行えば、カテーテル留置患者に対しても在宅療養指導料が算定できる。

〔参考〕・B001 13 在宅療養指導料 170 点は留置カテーテルを装着している患者に医師の指示に基づき、看護師または保健師が在宅療養上必要な指導を個別に 30 分を超えて行った場合に、患者 1 人につき月 1 回（初回の指導を行った月にあつては、月 2 回）に限り算定する。

⑪ 排尿自立支援加算と外来排尿自立指導料

i) A251 排尿自立支援加算（2020 年 4 月新設、週 1 回 200 点）

一定の条件のもとに入院中の尿道カテーテルを留置中の患者に包括的な排尿ケアを行った場合に、排尿自立支援加算 200 点が加算できる。詳細は排尿自立指導料に関する手引

き⁵⁾を参照のこと。

〔参考〕・施設基準に適合し地方厚生局長等へ届け出た保険医療機関に入院中の患者で包括的ケアを行った場合に、週1回に限り、患者1人につき12回を限度として所定点数を加算する。

ii) B005-9 外来排尿自立指導料（2020年4月新設、週1回200点）

外来患者に一定の条件のもとに包括的な排尿ケアを行った場合に、患者1人につき週1回に限り、上記の排尿自立支援（入院）加算を算定した期間と通算して12週を限度として算定する。ただし、在宅自己導尿指導管理料を算定する場合は算定できない。

〔参考〕・厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生局長等に届け出た保険医療機関において、入院中の患者以外の患者であって、別に厚生労働大臣が定めるものに対して、包括的な排尿ケアを行った場合に、患者1人につき週1回に限り、区分番号A251に掲げる排尿自立支援加算を算定した期間と通算して12週を限度として算定する。ただし、区分番号C106に掲げる在宅自己導尿指導管理料を算定する場合は算定できない。

⑫ 在宅自己導尿指導管理料と特殊カテーテル加算

i) C106 在宅自己導尿指導管理料（1,400点）

在宅自己導尿を行っている入院中の患者以外の患者に対して、在宅自己導尿に関する指導管理を行った場合に算定する。なお、カテーテルの費用は、以下の所定点数により算定する。

ii) C163 特殊カテーテル加算（2020年4月改定・新設）（3月に3回に限り加算）

1 再利用型カテーテル 400点（新設）

2 間歇導尿用ディスポーザブルカテーテル

イ 親水性コーティングを有するもの（親水性コーティングが施されたカテーテルであって、包装内に潤滑剤が封入されており、開封後すぐに挿入可能なもの）

(1) 60本以上の場合 1,700点（新設）

(2) 90本以上の場合 1,900点（新設）

(3) 20本以上の場合 2,100点（新設）

ロ イ以外のもの 1,000点

3 間歇バルーンカテーテル（いわゆるナイトバルーンカテーテル） 1,000点

⑬ 在宅自己導尿指導管理料算定時の医療材料など

在宅自己導尿指導管理料算定時には、膀胱洗浄用の生理食塩水、滅菌グリセリン、**リドカインゼリー**などの医療材料は算定できない。院外処方もできない。

〔参考〕・保険医療機関が在宅療養指導管理料を算定する場合には、当該医療材料は当該保険医療機関が提供する。当該医療材料の費用は別に診療報酬上の加算として評価されている場合を除き所定点数に含まれ、別に算定できない。

⑭ 入院患者の在宅自己導尿指導管理料

入院中の患者であっても、退院日に限り在宅自己導尿指導管理料が算定できる。

〔参考〕・入院中の患者に対して、退院時に退院後の在宅療養指導管理料を算定すべき指導管理を行った場合には、退院の日 1 回に限り、在宅療養指導管理料を算定できる。

⑮ 在宅自己導尿指導管理料と在宅療養指導料の算定

在宅自己導尿指導管理料と在宅療養指導料は、併算定ができる。

⑯ PSA 検査の回数

PSA 検査は、4.0 ng/mL 以上であれば、3 カ月に 1 度、3 回までは算定できる。

〔参考〕・前立腺特異抗原（PSA）の検査結果が 4.0 ng/mL 以上であって前立腺癌の確定診断がつかない場合においては、3 カ月に 1 回に限り、3 回を上限として算定できる。なお、当該検査を 2 回以上算定するに当たっては、検査値を診療報酬明細書の摘要欄に記載する。

⑰ タダラフィル処方時の留意事項

タダラフィルの処方時には、診断に用いた検査（尿流測定検査、残尿検査、前立腺超音波検査等）について、検査名と実施した年月日を摘要欄に記載する。他医療機関で診断が行われた場合は、実施医療機関名を記入する。

〔参考〕・厚生労働省保険局医療課長通知（保医発 0417 第 4 号 平成 26 年 4 月 17 日）

適切な検査により前立腺肥大症と診断された場合に限り算定できること。また、診療報酬明細書の記載に当たっては、尿流測定検査、残尿検査、前立腺超音波検査等の診断に用いた主な検査について、実施年月日を摘要欄に記入すること。

（保医発 0326 第 8 号 平成 30 年 3 月 26 日）なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること。

⑱ デュタステリド処方時の留意事項

デュタステリドは、前立腺体積が 30 mL 以上の場合に限って処方できる。

〔参考〕・添付文書

前立腺が肥大していない患者における有効性および安全性は確認されていない。

〔国内臨床試験では前立腺体積 30 mL 以上の患者を対象とした（「臨床成績」の項参照）。〕

⑲ 前立腺肥大症治療薬の併用・過活動膀胱治療薬の併用

療養担当規則では、一疾患に対する治療薬が 1 剤で足りる場合は 1 剤を投与し、必要であれば 2 剤以上を投与する。3 剤以上の併用に関しては、審査委員の医学的判断による。なお、ミラベグロン添付文章情報における使用上の注意（重要な基本注意）には、「過活動膀胱

胱の適応を有する抗コリン剤と併用する際は尿閉などの副作用の発現に十分注意すること」と記載されている。

〔参考〕・二．投薬⁴⁾

イ 投薬は、必要があると認められる場合に行う。

ロ 治療上一剤で足りる場合には一剤を投与し、必要があると認められる場合に二剤以上を投与する。

ハ 同一の投薬は、みだりに反覆せず、症状の経過に応じて投薬の内容を変更する等の考慮をしなければならない。

⑳ ミニリンメルト OD 錠 25 µg, 50 µg 処方時の留意事項

効能又は効果は、「男性における夜間多尿による夜間頻尿」である。添付文書の警告に、「本剤の抗利尿作用により過剰な水分貯留に伴う低ナトリウム血症を引き起こす可能性があり、また、デスモプレシン酢酸塩水和物を使用した患者で重篤な低ナトリウム血症による痙攣が報告されていることから、患者及びその家族に対して、水中毒（低ナトリウム血症）が発現する場合があること、水分摂取管理の重要性について十分説明・指導すること。」と記載されている⁶⁾。処方にあたっては、禁忌、効能又は効果に関連する注意、用法及び用量に関連する注意、重要な基本的注意等を参照し、適切な使用を心掛ける必要がある。

㉑ 経尿道的前立腺吊り上げ術（UroLift）と経尿道的水蒸気治療（Rezūm システム）施行時の留意事項

製造販売承認条件として、「前立腺肥大症に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の適応を遵守し、講習の受講等により、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において使用目的及び使用方法を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知等、必要な措置を講ずること」とされている。適応、実施医・実施施設基準、実施手順、留意事項等の詳細は適正使用指針^{7,8)}を参照し、適切に施行する。

参考文献

- 1) 社会保険研究所．医科点数表の解釈 令和 4 年 4 月版．2022
- 2) 厚生労働省．令和 4 年度診療報酬改定について．第 3 関係法令等．2022
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000188411_00037.html
- 3) 日本医師会．改定診療報酬点数表参考資料（令和 4 年 4 月 1 日実施），2022
- 4) 日本臨床泌尿器科医会 編．泌尿器科保険診療の手引き（令和 4 年 7 月，第 14 版），2022
- 5) 日本創傷・オストミー・失禁管理学会 編．「排尿自立支援加算」「外来排尿自立指導料」に関する手引き．照林社，2020
- 6) ミニリンメル OD 錠 25µg/ミニリンメルト OD 錠 50µg 添付文書
https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2419001F4022_1_02/?view=frame&style=XML&lang=ja
- 7) 日本泌尿器科学会，日本排尿機能学会，日本泌尿器内視鏡・ロボティクス学会．前立腺肥大症（benign prostatic hyperplasia）に対する経尿道的前立腺吊り上げ術に使用される

- UroLift システムの適正使用指針作成委員会．前立腺肥大症（benign prostatic hyperplasia）に対する経尿道的前立腺吊り上げ術に使用される UroLift システムの適正使用指針．令和 4 年 2 月 7 日．https://www.urol.or.jp/lib/files/other/guideline/UroLift_use_guidance_2202.pdf
- 8) 日本泌尿器科学会，日本排尿機能学会，日本泌尿器内視鏡・ロボティクス学会．Rezüm システム適正使用指針作成委員会．経尿道的水蒸気治療に関する適正使用指針．2022 年 4 月 1 日．https://www.urol.or.jp/lib/files/other/guideline/rezum_use_guidance.pdf

1) 生活指導

male lower urinary tract symptom (男性下部尿路症), male urinary symptom または benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症), diet (食事), lifestyle, advice, behavioral modification (生活指導) をキーワードとして 2010 年以降の文献を検索し 148 編を得た。そのうち 5 編と他の 2 編と MLGL を引用した。さらに、2017 年以降の文献を検索して 5 編を得た。そのうち RCT の 1 編を追加した。

肥満者に対する食事指導などによる体重減少は下部尿路症状を改善する (レベル 1)。

[推奨グレード A]

統合的な行動療法は下部尿路症状,特に蓄尿症状を改善する (レベル 2)。

[推奨グレード B]

適度な運動, バランスのとれた食生活, 禁煙などにより LUTS の発症や増悪を改善できる可能性がある (レベル 4)。

[推奨グレード C]

男性過活動膀胱に対し骨盤底筋訓練と膀胱訓練による行動療法は有効である (レベル 2)。

[推奨グレード B]

いずれも侵襲性は小さく, 経済的負担も少ない。

生活指導は, 単一の指導ではなく複数の指導を, 医師や看護師が個々の方針で行うことがほとんどである。男性の LUTS に対して, 標準治療前に専門の看護師が 30 分以上かけて, ①教育, ②過度な水分摂取制限, ③アルコール, カフェイン摂取制限, ④排尿指導・膀胱訓練, ⑤便秘改善などの指導を行い, 行わなかった群との RCT を行った報告がある^{1,2)}。生活指導を行った群は行わなかった群と比較し 3, 6, 12 カ月後の IPSS および QOL スコアが有意に低く, 排尿記録でも頻尿, 夜間頻尿が有意に改善した。中等度の症状をもつ前立腺肥大症患者を同様の生活指導後 24 カ月間経過観察したところ, 39%で症状が改善したため経過観察のみで済み, 61%で症状の不変・悪化のためタムスロシン投与を開始された³⁾。

メタボリック症候群, 食事, 運動習慣, 喫煙などが LUTS に関与するとの報告は多いが, それらと LUTS の関係を経時的, 前向きに解析した研究は少ない。その中で, 2 型糖尿病男性患者 1,910 例を 2 群に分け, 最初の 6 カ月は毎週, その後は月 3 回行う集中的な減量指導 (食事指導, 運動指導), または食事指導や運動指導を含めた年 3 回の糖尿病指導のどちらかを 1 年間行ったところ, 前者において有意に体重減少が認められ, 尿失禁も有意に改善したが, 排尿回数については差がなかった⁴⁾。短期では, 8~12 週間の食事コントロールによる減量により肥満患者の LUTS が有意に改善したという報告がある^{5,6)}。また, 45 歳以上の男性 547 例を 3 年間経過観察したところ, LUTS の悪化は大量喫煙, 少ない運動量, 高蛋白食と関連があった⁷⁾。

他の指導としては, 薬物などが原因となる排尿困難や急性尿閉に関する注意喚起, 長時間の座位や下半身の冷えの回避, 適度な運動の促し, 外出時のトイレ位置の確認などの生

活指導が有用とされる^{a)}。

40 歳以上の男性 OAB 患者 204 例を骨盤底筋訓練と膀胱訓練による行動療法群、抗コリン薬による薬物療法群、両方を行う群（行動療法＋薬物療法群）に無作為に割り付け、6 週間治療を行ったところ、排尿回数は行動療法＋薬物療法群が薬物療法群よりも有意に減少したが、行動療法群とは有意差を認めなかったと報告されている⁸⁾。このため段階的に治療を行う場合には行動療法のみから始めるのがよいとしている。

参考文献

- 1) Brown CT, Yap T, Cromwell DA, Rixon L, Steed L, Mulligan K, Mundy A, Newman SP, van der Meulen J, Emberton M. Self management for men with lower urinary tract symptoms: randomised controlled trial. *BMJ* 2007; 334: 25-28 (II)
- 2) Yap TL, Brown C, Cromwell DA, van der Meulen J, Emberton M. The impact of self-management of lower urinary tract symptoms on frequency-volume chart measures. *BJU Int* 2009; 104: 1104-1108 (II)
- 3) Roehrborn CG, Oyarzabal Perez I, Roos EP, Calomfirescu N, Brotherton B, Palacios JM, Vasylyev A, Manyak MJ. Can we use baseline characteristics to assess which men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia at risk of progression will benefit from treatment? A post hoc analysis of data from the 2-year CONDUCT study. *World J Urol* 2016 Jun 22. doi:10.1007/s00345-016-1884-5 (IV)
- 4) Breyer BN, Phelan S, Hogan PE, Rosen RC, Kitabchi AE, Wing RR, Brown JS; Look AHEAD Research Group. Intensive lifestyle intervention reduces urinary incontinence in overweight/obese men with type 2 diabetes: results from the Look AHEAD trial. *J Urol* 2014; 192: 144-149 (I)
- 5) Khoo J, Piantadosi C, Duncan R, Worthley SG, Jenkins A, Noakes M, Worthley MI, Lange K, Wittert GA. Comparing effects of a low-energy diet and a high-protein low-fat diet on sexual and endothelial function, urinary tract symptoms, and inflammation in obese diabetic men. *J Sex Med* 2011; 8: 2868-2875 (II)
- 6) Khoo J, Ling PS, Chen RY, Ng KK, Tay TL, Tan E, Cho LW, Cheong M. Comparing the effects of meal replacements with an isocaloric reduced-fat diet on nutrient intake and lower urinary tract symptoms in obese men. *J Hum Nutr Diet* 2014; 27: 219-226 (II)
- 7) Choo MS, Han JH, Shin TY, Ko K, Lee WK, Cho ST, Lee SK, Lee SH. Alcohol, smoking, physical activity, and lower urinary tract symptoms: prospective longitudinal cohort. *Int Neurourol J* 2015; 19: 197-206 (IV)
- 8) Burgio KL, Kraus SR, Johnson TM 2nd, Markland AD, Vaughan CP, Li P, Redden DT, Goode PS. Effectiveness of combined behavioral and drug therapy for overactive bladder symptoms in men: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 411-419 (II)

6) β_3 アドレナリン受容体作動薬 (β_3 作動薬, β_3 adrenergic agonists)

benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症), male lower urinary tract symptom (男性下部尿路症状), β_3 -adrenergic agonist (β_3 作動薬), mirabegron (ミラベグロン) をキーワードとして 2010 年以降の文献を検索し 220 編を得た。そのうち 9 編を引用した。また, 2017 年以降の文献を再検索して 11 編を得て, そのうち 2 編を引用した。

前立腺肥大症を有するまたは有さない過活動膀胱の男性患者に対して, ミラベグロンの単独療法の有効性と安全性は確認されている (レベル 1)。ビベグロンは, 男性患者を含む過活動膀胱に対する有用性と安全性は確認されているが (レベル 1), 男性のみを対象とした試験はこれまで行われていない。

[ミラベグロン: 推奨グレード B]

[ビベグロン: 推奨グレード C1]

ミラベグロンは本邦で開発され, 世界に先駆けて発売された新規作用機序の OAB 治療薬であり, β_3 アドレナリン受容体に選択的に作用することにより, 膀胱の蓄尿機能を高め, OAB の諸症状を改善する。本剤の特徴は, 症状改善効果に加えて, 抗コリン薬と異なりムスカリン受容体の遮断作用に起因する副作用 (口内乾燥や便秘など) がほとんど認められない点である。

ミラベグロンの男性 OAB への有用性を検討した報告について, これまでの論文のデータベース研究があり, ミラベグロンは年齢や性別を問わず, 抗コリン薬の代替薬として有用であることが示されている¹⁾。ただし, この研究にはミラベグロン単独療法だけでなく他の薬剤 (α_1 遮断薬) との併用療法の症例も含まれている。

β_3 作動薬の OAB に対する有用性を検討した日欧米の大規模 RCT の中で, 男性患者は 15.7~32.5%含まれており²⁻⁶⁾, また本邦の使用成績調査でも約半数が男性である⁷⁾ (ただし α_1 遮断薬の併用症例も含む)。また, 本邦における前立腺肥大症に対する β_3 作動薬の有用性を示す前向き研究はある⁸⁾。

Nitti らは, LUTS と膀胱出口部閉塞を有する 45 歳以上の男性患者 200 例における RCT で, ミラベグロンの有効性と安全性について報告している⁹⁾。ミラベグロン 50 mg, 100 mg 投与により, 1 日排尿回数や尿意切迫感回数はプラセボ群に比較して有意に改善していた。ミラベグロン 50 mg, 100 mg 投与前後で尿流動態検査を行い, 最大尿流量も最大尿流時排尿筋圧もプラセボ群に比較して, ミラベグロン投与群では悪影響を及ぼしていなかったと報告している。一方で, 最大尿流量, 排尿量, 排尿後残尿量には両群で有意差を認めなかったと報告している。男性 OAB 患者を対象としたミラベグロン (50 mg) の有効性と安全性を検討した多施設大規模 RCT では, 1 日排尿回数はミラベグロン群, プラセボ群いずれも改善し, 両群に有意差を認めなかったが, OABSS はミラベグロン群で有意に改善したと報告されている¹⁰⁾。また, Takahashi ら¹¹⁾ はミラベグロンの使用成績調査において, 男

性患者を対象とした層別解析を行っている。前立腺肥大症なし、前立腺肥大症あり＋治療あり、前立腺肥大症あり＋治療なしの3群に分けて検討している。前立腺肥大症なし群での尿閉の有害事象はなく、前立腺肥大症あり群での尿閉の発生率は0.66%であり、各群ともに有意な残尿量の増加はなかった。主治医判定による有用性はすべての群で75%以上であり、群間差はみられなかった。しかしながら、頻度は少ないものの、本邦の使用成績調査で排尿困難や尿閉をきたしたとの報告がある⁷⁾。また、生殖可能な年齢の患者への投与はできる限り避けるとされている。高血圧にも注意すべきとされており、作用機序から心血管系への影響も懸念されている¹²⁾。

なお、ビベグロンは、2018年に世界に先駆けて日本で上市された新規 β_3 作動薬であり、OAB（男性を含む）に対する有用性と安全性が確認されているが¹³⁾、男性を対象とした大規模試験はこれまで行われていない。ただし、ビベグロン（75 mg, 100 mg）のOABに対する有用性を示した国内外の大規模RCTのシステマティックレビューの中で、男性患者は10～15%程度であり¹⁴⁾、その有用性は期待できるが、十分なエビデンスがあるとはいえない。

参考文献

- 1) Chapple CR, Cruz F, Cardozo L, Staskin D, Herschorn S, Choudhury N, Stoelzel M, Heesakkers J, Siddiqui E. Safety and efficacy of mirabegron: analysis of a large integrated clinical trial database of patients with overactive bladder receiving mirabegron, antimuscarinics, or placebo. *Eur Urol* 2020; 77: 119-128 (I)
- 2) Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H, Homma Y, Igawa Y, Takeda M, Nishizawa O, Gotoh M, Yoshida M, Yokoyama O, Seki N, Ikeda Y, Ohkawa S. Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the β_3 -adrenoceptor agonist mirabegron, 50 mg once daily, in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int* 2014; 113: 951-960 (I)
- 3) Nitti VW, Auerbach S, Martin N, Calhoun A, Lee M, Herschorn S. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol* 2013; 189: 1388-1395 (I)
- 4) Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, Cambroner J, Høye K, Milsom I, Radziszewski P, Rechberger T, Boerrigter P, Drogendijk T, Wooning M, Chapple C. Efficacy and tolerability of mirabegron, a β_3 -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol* 2013; 63: 283-295 (I)
- 5) Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, Klecka J, Cummings J, Drogendijk T, Dorrepaal C, Martin N. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a β_3 -adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol* 2013; 63: 296-305 (I)
- 6) Kuo HC, Lee KS, Na Y, Sood R, Nakaji S, Kubota Y, Kuroishi K. Results of a randomized, double-blind, parallel-group, placebo- and active-controlled, multicenter study of mirabegron, a β_3 -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder in Asia. *Neurourol Urodyn* 2015; 34: 685-692 (I)
- 7) Nozawa Y, Kato D, Tabuchi H, Kuroishi K. Safety and effectiveness of mirabegron in patients

- with overactive bladder in a real-world clinical setting: a Japanese post-marketing study. *Low Urin Tract Symptoms* 2016 Nov 17. doi: 10.1111/luts.12148 (IV)
- 8) Otsuki H, Kosaka T, Nakamura K, Mishima J, Kuwahara Y, Tsukamoto T. β_3 -Adrenoceptor agonist mirabegron is effective for overactive bladder that is unresponsive to antimuscarinic treatment or is related to benign prostatic hyperplasia in men. *Int Urol Nephrol* 2013; 45: 53-60 (IV)
 - 9) Nitti VW, Rosenberg S, Mitcheson DH, He W, Fakhoury A, Martin NE. Urodynamics and safety of the β_3 -adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *J Urol* 2013; 190: 1320-1327 (II)
 - 10) Shin DG, Kim HW, Yoon SJ, Song SH, Kim YH, Lee YG, Joo KJ, Bae JH, Kang TW, Jeong SJ, Woo SH, Yoo ES, Son H, Koo KC, Kim SW. Mirabegron as a treatment for overactive bladder symptoms in men (MIRACLE study) : efficacy and safety results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel comparison phase IV study. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 295-304 (I)
 - 11) Takahashi S, Kato D, Tabuchi H, Uno S. Safety and effectiveness of mirabegron in male patients with overactive bladder with or without benign prostatic hyperplasia: a Japanese post-marketing study. *Low Urin Tract Symptoms* 2021; 13: 79-87 (V)
 - 12) Katoh T, Kuwamoto K, Kato D, Kuroishi K. Real-world cardiovascular assessment of mirabegron treatment in patients with overactive bladder and concomitant cardiovascular disease: results of a Japanese post-marketing study. *Int J Urol* 2016; 23: 1009-1015 (IV)
 - 13) Yoshida M, Takeda M, Gotoh M, Nagai S, Kurose T. Vibegron, a novel potent and selective β_3 -adrenoreceptor agonist, for the treatment of patients with overactive bladder: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Eur Urol* 2018; 73: 783-790 (I)
 - 14) Shi H, Chen H, Zhang Y, Cui Y. The efficacy and safety of vibegron in treating overactive bladder: a systematic review and pooled analysis of randomized controlled trials. *Neurourol Urodyn* 2020; 39: 1255-1263 (Syst/Meta)

8) 併用療法

前立腺肥大症を伴う OAB 患者に対する併用療法について記載する。なお、同じ疾患に対する作用機序の異なる薬剤は併用で効果が高まると推定される。p.19 CQ9, p.25 CQ11, p.28 CQ12, p.31 CQ14 も参照されたい。

a. α_1 遮断薬と抗コリン薬の併用療法

male lower urinary tract symptom (男性下部尿路症状), benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症), α_1 -blocker (α_1 遮断薬), antimuscarinic drug (抗コリン薬) をキーワードとして 2010 年以降の文献を検索し 96 編を得た。そのうち 11 編と他の 11 編を引用した。さらに、2017 年以降の文献を再検索し 11 編を得て、その中から 4 編を追加した。

前立腺肥大症を伴う過活動膀胱患者に対して、 α_1 遮断薬と抗コリン薬の併用療法は推奨される (レベル 1)。 α_1 遮断薬を先行投与し、過活動膀胱症状が残存する場合に抗コリン薬の追加を行うことが望ましい。ただし、排尿症状の程度が強い場合、前立腺体積が大きい場合、高齢者などには、排尿困難・尿閉などの有害事象に十分に注意し、抗コリン薬を低用量から開始するなどの慎重な投与が推奨される。 [推奨グレード A]

前立腺肥大症を伴う OAB に対する α_1 遮断薬と抗コリン薬の併用投与の有用性については、多くの大規模 RCT および post hoc 解析、メタアナリシスがなされ¹⁻¹⁹⁾、プラセボ群もしくは α_1 遮断薬単独投与群、抗コリン薬単独投与群に比較して有効であることが報告されている。安全性に関しては、カテーテル留置が必要な尿閉の頻度はほとんどの報告で 0~1% である^{1, 2, 6, 7, 13-18)}。また、最大尿流量に関しては、いずれの報告においてもプラセボ群もしくは α_1 遮断薬単独投与群、抗コリン薬単独投与群に比較して有意差を認めていない^{1, 2, 12-14, 16-18)}。残尿については、有意に増加したという報告が多い^{2, 12-16)}。また、尿流動態検査で膀胱出口部閉塞を有する患者においても、最大尿流時排尿筋圧, Bladder Contractility Index, bladder voiding efficiency のいずれもプラセボ群に比較し併用投与群は有意な変化を認めず、併用投与は安全との報告がある¹¹⁾。

大規模 RCT 7 編のメタアナリシスでは、 α_1 遮断薬と抗コリン薬併用と α_1 遮断薬単独投与後の変化の加重平均差が、IPSS 蓄尿症状スコアと 24 時間排尿回数で、それぞれ -0.73, -0.69 と併用により大きく低下し、蓄尿症状の改善における併用投与の優位性が報告されている¹⁹⁾。同様に残尿量、最大尿流量の加重平均差が 11.60 mL, -0.59 mL/秒、カテーテル操作の必要となった急性尿閉のオッズ比が 2.44 であったことも併せて報告されている。

長期 (52 週間) の併用投与 (タムスロシンとソリフェナシンの合剤: タムスロシン 0.4 mg + ソリフェナシン 6 mg またはタムスロシン 0.4 mg + ソリフェナシン 9 mg へ増量) の有効性と安全性を検討した報告がある。IPSS 総スコアの有意の減少は 52 週間維持され、尿意切迫感・頻尿スコア [Total Urgency and Frequency Score (TUFFS)] の改善も維持された。

尿閉は1,208例中13例(1.1%)に認め、このうち8例(0.7%)でカテーテル留置となったが、長期投与によっても安全性には変化がなかった²⁰⁾。

これまで本邦における抗コリン薬追加投与に関する検討は、ASSIST study, TAABO study, ADDITION study, Good-night study がある。

プラセボとの比較試験である ASSIST study は、タムスロシン単独投与施行後に残存する OAB 症状に対しソリフェナシン追加投与について検討したものである¹²⁾。タムスロシン 0.2 mg+ソリフェナシン 5.0 mg 群ではタムスロシン 0.2 mg+プラセボ群に比較して尿意切迫感回数を有意に減少した。さらに、排尿回数、IPSS 蓄尿症状スコア、OABSS はタムスロシン 0.2 mg+ソリフェナシン 2.5 mg 群・5.0 mg 群両群とも、タムスロシン 0.2 mg+プラセボ群に比較して有意に改善し、尿閉はタムスロシン 0.2 mg+ソリフェナシン 5.0 mg 群の 1.9%に認めた。

TAABO study は、タムスロシン単独投与を 8 週間施行後に残存する OAB 症状に対しプロピペリン追加投与を検討したものである¹⁵⁾。タムスロシン 0.2 mg+プロピペリン 10 mg 群は、タムスロシン 0.2 mg 単独投与継続群に比較して、排尿回数、尿意切迫感回数、IPSS 蓄尿症状スコア、IPSS 尿意切迫感スコアを有意に改善した。タムスロシン 0.2 mg+プロピペリン 10 mg 群では、排尿障害や尿閉をきたした症例は認めず、プロピペリン 10 mg の追加投与が有用であった。

ADDITION study では、タムスロシン単独投与後に残存する OAB 症状に対するイミダフェナシン追加投与を検討した¹⁷⁾。投与後 12 週間の OABSS は、タムスロシン単独投与継続群に比較して、イミダフェナシン追加投与群において有意に改善し、OAB の各症状、IPSS、就寝から排尿により最初に覚醒するまでの時間 (HUS)、QOL スコア、前立腺肥大症影響スコア (BII) もイミダフェナシン追加投与群で有意に改善した。両群間で残尿量に有意差を認めず、尿閉例も認めなかった。

Good-night study は、1 カ月以上の α_1 遮断薬単独投与後に残存する OAB 症状、夜間頻尿にイミダフェナシン (0.1 mg) 2 錠分 2 あるいは 1 錠眠前の追加投与を検討したものである²¹⁾。8 週間の投与後の夜間排尿回数は、 α_1 遮断薬単独投与群に比較して、イミダフェナシン (0.1 mg) 2 錠分 2 投与群、1 錠眠前投与群ともに有意な減少が認められ、HUS、N-QOL (夜間頻尿 QOL) スコアも 2 錠分 2 投与群で有意な改善が認められた。

OAB を伴う前立腺肥大症患者を無作為にシロドシン 8 mg 単独投与とシロドシンとプロピペリン 20 mg 併用群に割り付けて、1 年間投与した試験では、両群ともに IPSS と OABSS は有意に改善していたが、併用群では単独群に比較して OABSS、IPSS-QOL スコア、OABSS の尿意切迫感スコアの改善が有意であった。また、排尿筋過活動の消失率と膀胱容量は併用群の方が有意に高かった²³⁾。

シロドシン単独投与後も OAB 症状が持続する前立腺肥大症患者に対し、フェソテロジン 4 mg もしくはミラベグロン 50 mg を無作為に割り付け 12 週間追加投与し、比較した試験がある²⁴⁾。両群とも OABSS、IPSS は投与後有意に改善した。OABSS 総スコア、IPSS-QOL スコア、OABSS 尿意切迫感スコアでフェソテロジン群の方がミラベグロン群に比べて有意な改善効果を示した。また、PFS の蓄尿機能においては、排尿筋過活動の軽減率もフェソテロジン群の方が高かった。排尿機能は両群で悪化はみられなかった。残尿はフェソテロ

ジン群で有意に（16 mL）増加した。

前立腺肥大症に対して α_1 遮断薬を 4 週間以上投与しても OAB 症状が残存する患者を対象として、オキシブチニン経皮吸収型製剤の追加投与を行った無作為化試験がある²⁵⁾。追加投与群のみで IPSS 総スコア、蓄尿症状スコア、QOL スコア、OABSS 総スコアと尿意切迫感スコアが有意に改善した。最大尿流量や残尿量には有意な変化はなかった。

システマティックレビューでは、 α_1 遮断薬＋抗コリン薬併用投与は、膀胱出口部閉塞および OAB を有する患者で、 α_1 遮断薬単独投与もしくは 5α 還元酵素阻害薬単独投与が無効の場合に対して行うべきで、強い膀胱出口部閉塞のある患者に対しては推奨しないとしている²²⁾。

最近、抗コリン薬の使用に関して認知機能への影響が懸念されてきている。Kosilov らは、OAB 症状を有する前立腺肥大症患者の Health-Related Quality of Life (HR-QOL) と認知機能への影響について、タムスロシン (0.4 mg) とソリフェナシン (10 mg または 20 mg) およびプラセボとの併用試験で検討している²⁶⁾。HR-QOL はタムスロシンとソリフェナシンの併用群で有意に改善した。一方、Mini-Mental State Examination (MMSE) などで評価された認知機能は、どの群においても悪化はみられなかった。

参考文献

- 1) 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)
- 2) 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 α -blockers. *Eur Urol* 2009; 56: 534-543 (I)
- 3) Chapple CR, Herschorn S, Abrams P, Wang JT, Brodsky M, Guan Z. Efficacy and safety of tolterodine extended-release in men with overactive bladder symptoms treated with an α -blocker: effect of baseline prostate-specific antigen concentration. *BJU Int* 2010; 106: 1332-1338 (I)
- 4) Höfner K, Burkart M, Jacob G, Jonas U. Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 2007; 25: 627-633 (I)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) Roehrborn CG, Kaplan SA, Kraus SR, Wang JT, Bavendam T, Guan Z. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. *Urology* 2008; 72: 1061-1067 (I)

- 8) ARovner ES, Kreder K, Sussman DO, Kaplan SA, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Effect of tolterodine extended release with or without tamsulosin on measures of urgency and patient reported outcomes in men with lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2008; 180: 1034-1041 (I)
- 9) Kaplan SA, Roehrborn CG, Gong J, Sun F, Guan Z. Add-on fesoterodine for residual storage symptoms suggestive of overactive bladder in men receiving α -blocker treatment for lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2012; 109: 1831-1840 (I)
- 10) Kaplan SA, McCammon K, Fincher R, Fakhoury A, He W. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to α -blocker treated men with residual urgency and frequency. *J Urol* 2009; 182: 2825-2830 (I)
- 11) Kaplan SA, He W, Koltun WD, Cummings J, Schneider T, Fakhoury A. Solifenacin plus tamsulosin combination treatment in men with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction: a randomized controlled trial. *Eur Urol* 2013; 63: 158-165 (II)
- 12) Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y, Takeda M, Nishizawa O, Gotoh M, Yokoyama O, Seki N, Yoshida M; ASSIST Study Group. Solifenacin as add-on therapy for overactive bladder symptoms in men treated for lower urinary tract symptoms–ASSIST, randomized controlled study. *Urology* 2011; 78: 126-133 (I)
- 13) 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)
- 14) Yokoyama T, Uematsu K, Watanabe T, Sasaki K, Kumon H, Nagai A; 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)
- 15) Nishizawa O, Yamaguchi O, Takeda M, Yokoyama O; TAABO Study Group. Randomized controlled trial to treat benign prostatic hyperplasia with overactive bladder using an alpha-blocker combined with anticholinergics. *Low Urin Tract Symptoms* 2011; 3: 29-35 (II)
- 16) 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)
- 17) Takeda M, Nishizawa O, Gotoh M, Yoshida M, Takahashi S, Masumori N. Clinical efficacy and safety of imidafenacin as add-on treatment for persistent overactive bladder symptoms despite α -blocker treatment in patients with BPH: the ADDITION study. *Urology* 2013; 82: 887-893 (I)
- 18) Gong M, Dong W, Huang G, Gong Z, Deng D, Qiu S, Yuan R. Tamsulosin combined with solifenacin versus tamsulosin monotherapy for male lower urinary tract symptoms: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2015; 31: 1781-1792 (Meta)
- 19) Filson CP, Hollingsworth JM, Clemens JQ, Wei JT. The efficacy and safety of combined therapy

- with α -blockers and anticholinergics for men with benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis. *J Urol* 2013; 190: 2153-2160 (**Meta**)
- 20) Drake MJ, Chapple C, Sokol R, Oelke M, Traudtner K, Klaver M, Drogendijk T, Van Kerrebroeck P; NEPTUNE Study Group. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: results from the NEPTUNE study and NEPTUNE II open-label extension. *Eur Urol* 2015; 67: 262-270 (**II**)
- 21) Yokoyama O, Tsujimura A, Akino H, Segawa N, Tamada S, Oguchi N, Kitagawa Y, Tsuji H, Watanabe A, Inamoto T, Shimizu N, Fujiuchi Y, Katsuoka Y, Azuma H, Matsuda T, Namiki M, Uemura H, Okuyama A, Nonomura N, Fuse H, Nakatani T. Add-on anticholinergic therapy for residual nocturia in patients with lower urinary tract symptoms receiving α 1-blocker treatment: a multi-centre, prospective, randomised study. *World J Urol* 2015; 33: 659-667 (**II**)
- 22) Kaplan SA, Roehrborn CG, Abrams P, Chapple CR, Bavendam T, Guan Z. Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 487-507 (**Syst**)
- 23) Matsukawa Y, Takai S, Funahashi Y, Kato M, Yamamoto T, Gotoh M. Long-term efficacy of a combination therapy with an anticholinergic agent and an α 1-blocker for patients with benign prostatic enlargement complaining both voiding and overactive bladder symptoms: a randomized, prospective, comparative trial using a urodynamic study. *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 748-754 (**II**)
- 24) Matsukawa Y, Takai S, Majima T, Funahashi Y, Sassa N, Kato M, Yamamoto T, Gotoh M. Comparison in the efficacy of fesoterodine or mirabegron add-on therapy to silodosin for patients with benign prostatic hyperplasia complicated by overactive bladder: a randomized, prospective trial using urodynamic studies. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 941-949 (**II**)
- 25) 渡邊成樹, 和田直樹, 宮内琴菜, 沼田 篤, 水永光博, 小山内裕昭, 柿崎秀宏. 過活動膀胱を有する前立腺肥大症患者に対する α 1 遮断薬とオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤併用療法の検討. *泌尿外科* 2019; 32: 847-852 (**II**)
- 26) Kosilov K, Kuzina I, Kuznetsov V, Gainullina Y, Kosilova L, Prokofyeva A, Loparev S. Cognitive functions and health-related quality of life in men with benign prostatic hyperplasia and symptoms of overactive bladder when treated with a combination of tamsulosin and solifenacin in a higher dosage. *Aging Male* 2018; 21: 121-129 (**II**)

b. α 1 遮断薬と β 3 作動薬の併用療法

male lower urinary tract symptom (男性下部尿路症状), benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症), α 1-blocker (α 1 遮断薬), β 3-adrenergic agonist (β 3 作動薬) をキーワードとして 2010 年以降の文献を検索し 12 編を得た。そのうち 4 編を引用した。さらに, 2017 年以降の文献を再検索し 6 編を得て, その中から 3 編を追加した。さらに, 2020 年以降の文献を再検索して 20 編を得て, そのうち 6 編を引用した。

前立腺肥大症を伴う過活動膀胱症状に対して、 α_1 遮断薬とミラベグロンの併用療法の有効性と安全性が示されている（レベル 1）。ビベグロンについては、エビデンスが十分とはいえない（レベル 4）。
[推奨グレード C1]

α_1 遮断薬と抗コリン薬の併用療法と同様に α_1 遮断薬を先行投与し、過活動膀胱症状が残存する場合に追加投与を行う。排尿症状の程度が強い場合、前立腺体積が大きい場合、高齢者に投与する場合などには、排尿困難・尿閉などの有害事象に十分に注意する。

[ミラベグロン: 推奨グレード A]

[ビベグロン: 推奨グレード C1]

健康成人を対象としたタムスロシンと β_3 作動薬の薬物相互作用の検討試験において、併用によって臨床的な安全性に変化はなかったと報告されている¹⁾。

8 週間以上のタムスロシン単独療法を受けた後も OAB 症状が残存した前立腺肥大症患者 94 例に対し、タムスロシン 0.2 mg 単独療法群とタムスロシン 0.2 mg にミラベグロン 50 mg を追加した追加療法群を比較した小規模 RCT がある。追加療法群は単独療法群と比較して、OABSS の合計スコアおよび尿意切迫感スコア、IPSS の蓄尿症状スコア、頻尿スコアおよび QOL スコアの有意な改善を認めた²⁾。しかし、残尿の変化量は +37.3 mL と単独療法群 (+3.9 mL) と比較して有意な増加を認め、尿閉 1 例を含めた副作用が 13.9% (単独療法群 0%) に認められた。

また、8 週間以上タムスロシンを服用している男性 OAB 患者にミラベグロンを追加投与し、尿流動態検査を用いて評価したところ、ミラベグロンは膀胱容量を有意に増加させ、排尿筋過活動も改善したと報告されている³⁾。残尿量に有意の変化は認められず、排尿機能に影響を与えなかった。

12 週間 α_1 遮断薬を先行投与させた後で OAB が残存する患者 (50 例) に対してミラベグロン 50 mg を 12 週間投与した試験では、OABSS、IPSS、IPSS-QOL とともに治療前に比較して有意の改善が認められ、1 回排尿量、最大尿流量は有意に改善し、残尿量には変化はみられなかった。また、高齢者と若年者の比較では排尿量の増加は若年者群 (65 歳未満) でのみ有意であり、有意な残尿量の増加は両年齢群ともに観察されなかったと報告されている⁴⁾。(p.25 CQ11 参照)

α_1 遮断薬とミラベグロンの併用に関するプラセボ対照二重盲検試験がある。タムスロシン (0.4 mg) を先行投与後に OAB が残存する患者に対するミラベグロン併用の効果が評価されている。投与 12 週後の 24 時間平均排尿回数 (主要評価項目) は併用群で有意に有効性が示された。また、1 回排尿量や尿意切迫感も同様に有意に改善されていた。併用群でカテーテル導尿を必要とした尿閉例が 2 例みられたが、安全性は臨床的に問題ないとされた⁵⁾。

また、タムスロシン先行投与後に OAB が残存する日本人の患者に対するミラベグロン 50 mg 追加投与の有効性を評価したプラセボ対照二重盲検試験がある。投与 12 週後の 24 時間平均排尿回数 (主要評価項目) でプラセボ群に比較してミラベグロン追加群で有意に有効性が示された。また、1 回排尿量や OABSS も同様にミラベグロン群で有意に改善され

たが、尿意切迫感回数では有意差はなかった。臨床上問題となるような有害事象はみられず、尿閉例もなかった⁶⁾。

男性 OAB 患者を対象としたミラベグロン (50 mg) の有効性と安全性を検討した多施設大規模 RCT では、1 日排尿回数はミラベグロン群、プラセボ群いずれも改善し、両群に有意差を認めなかったが、OABSS はミラベグロン群で有意に改善したと報告されている⁷⁾。また、OAB 症状のある前立腺肥大症患者に対して、タムスロシン 0.4 mg に加えてミラベグロン 50 mg あるいはプラセボを治療開始時から無作為に割り付けて 8 週間併用した試験では、プラセボ併用群に比較して、ミラベグロン併用群で OABSS、IPSS、IPSS-QOL の有意な改善が認められ、1 回排尿量および最大尿流量も有意に改善した⁸⁾。残尿量は両群とも減少し、両群間に有意差は認められなかった。

安全性の観点からタムスロシン 0.4 mg+プラセボ (354 例) とタムスロシン 0.4 mg+ミラベグロン 50 mg (352 例) を比較した報告がある。薬剤関連の有害事象は、ミラベグロン併用群で多かったが、ほとんどは中等度から軽度のものであった。血圧、脈拍、心電図所見に差はみられなかった。残尿量はミラベグロン群でより増加し、最大尿流量はミラベグロン群でより低下したが、臨床的には意義のある変化ではなかった。カテーテル挿入を必要とする尿閉がミラベグロン群の 2 例にみられた⁹⁾。

抗コリン薬あるいは β_3 作動薬の併用療法の比較に関して、シロドシン単独投与後も OAB 症状が残存する前立腺肥大症患者に対し、フェソテロジン 4 mg あるいはミラベグロン 50 mg を無作為に割り付けして 12 週間追加投与した試験では、両群とも OABSS、IPSS は有意に改善した¹⁰⁾。OABSS の合計スコアおよび尿意切迫感スコア、IPSS-QOL は、フェソテロジン併用群がミラベグロン併用群に比較して有意な改善を示した。尿流動態検査では、排尿筋過活動の軽減率はフェソテロジン併用群で有意に高く (52.6%対 28.9%)、排尿機能には両群で悪化は認められなかった。残尿量はフェソテロジン併用群で有意に増加した (16 mL 対 -3 mL)。

タムスロシン 0.4 mg を 12 週間以上単独投与しても OAB 症状が残存する前立腺肥大症患者に対して、ミラベグロン 50 mg あるいはソリフェナシン 5 mg を無作為に割り付けして 12 週間追加投与した試験では、両群とも OAB 症状は追加投与前に比較して有意に改善し、両群間に有意差は認められなかった¹¹⁾。ソリフェナシン併用群で尿閉が 1 例 (2%) 観察され、有害事象発現率はソリフェナシン併用群で高かった (10.9%対 26.1%)。

なお、ビベグロンは 2018 年に上市された新規 β_3 作動薬であり、OAB 患者 (男性を含む) に対する有用性と安全性が確認されているが¹²⁾、これまで α_1 遮断薬との併用療法に関する大規模試験は行われていないが、 α_1 遮断薬 (22 例) あるいは PDE5 阻害薬 (20 例) を 12 週間以上単独投与しても OAB 症状が残存する前立腺肥大症患者に対して、ビベグロン 50 mg を 12 週間追加投与した試験では、ビベグロンの併用により OABSS、IPSS、IPSS-QOL が有意に改善したことが報告されている¹³⁾。ビベグロンの OAB に対する有用性を示した日欧米の大規模 RCT の中で、男性患者は 10~15%程度であり¹⁴⁾、その有用性は期待できるが、十分なエビデンスがあるとはいえない。現在 α_1 遮断薬との併用療法の有効性と安全性に関する臨床試験が計画されている。

参考文献

- 1) van Gelderen M, Tretter R, Meijer J, Dorrepaal C, Gangaram-Panday S, Brooks A, Krauwinkel W, Dickinson J. Absence of clinically relevant cardiovascular interaction upon add-on of mirabegron or tamsulosin to an established tamsulosin or mirabegron treatment in healthy middle-aged to elderly men. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2014; 52: 693-701
- 2) Ichihara K, Masumori N, Fukuta F, Tsukamoto T, Iwasawa A, Tanaka Y. A randomized controlled study to evaluate the efficacy of tamsulosin monotherapy and its combination with mirabegron on patients with overactive bladder induced by benign prostatic obstruction. *J Urol* 2015; 193: 921-926 (II)
- 3) Wada N, Iuchi H, Kita M, Hashizume K, Matsumoto S, Kakizaki H. Urodynamic efficacy and safety of mirabegron add-on treatment with tamsulosin for Japanese male patients with overactive bladder. *Low Urin Tract Symptoms* 2016; 8: 171-176 (IV)
- 4) Matsuo T, Miyata Y, Kakoki K, Yuzuriha M, Asai A, Ohba K, Sakai H. The efficacy of mirabegron additional therapy for lower urinary tract symptoms after treatment with α 1-adrenergic receptor blocker monotherapy: prospective analysis of elderly men. *BMC Urol* 2016; 16: 45. doi:10.1186/s12894-016-0165-3 (IV)
- 5) Kaplan SA, Herschorn S, McVary KT, Staskin D, Chapple C, Foley S, Cambronero Santos J, Kristy RM, Choudhury N, Hairston J, Schermer CR. Efficacy and safety of mirabegron versus placebo add-on therapy in men with overactive bladder symptoms receiving tamsulosin for underlying benign prostatic hyperplasia: a randomized, phase 4 study (PLUS) . *J Urol* 2020; 203: 1163-1171 (I)
- 6) Kakizaki H, Lee KS, Yamamoto O, Jong JJ, Katou D, Sumarsono B, Uno S, Yamaguchi O. Mirabegron add-on therapy to tamsulosin for the treatment of overactive bladder in men with lower urinary tract symptoms: a randomized, placebo-controlled study (MATCH) . *Eur Urol Focus* 2019. doi.org/10.1016/j.euf.2019.10.019 (I)
- 7) Shin DG, Kim HW, Yoon SJ, Song SH, Kim YH, Lee YG, Joo KJ, Bae JH, Kang TW, Jeong SJ, Woo SH, Yoo ES, Son H, Koo KC, Kim SW. Mirabegron as a treatment for overactive bladder symptoms in men (MIRACLE study) : efficacy and safety results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel comparison phase IV study. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 295-304 (I)
- 8) Singh I, Behera DP, T K A, Gupta S. Efficacy and safety of tamsulosin vs its combination with mirabegron in the management of lower urinary tract non-neurogenic overactive bladder symptoms (OABS) because of benign prostatic enlargement (BPE) – an open label randomised controlled clinical study. *Int J Clin Pract* 2021; 75: e14184 (II)
- 9) Herschorn S, McVary KT, Cambronero Santos J, Foley S, Kristy RM, Choudhury N, Hairston J, Kaplan SA. Mirabegron vs placebo add-on therapy in men with overactive bladder symptoms receiving tamsulosin for underlying benign prostatic hyperplasia: a safety analysis from the randomized, Phase 4 PLUS study. *Urology* 2021; 147: 235-242 (I)
- 10) Matsukawa Y, Takai S, Majima T, Funahashi Y, Sassa N, Kato M, Yamamoto T, Gotoh M.

Comparison in the efficacy of fesoterodine or mirabegron add-on therapy to silodosin for patients with benign prostatic hyperplasia complicated by overactive bladder: a randomized, prospective trial using urodynamic studies. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 941-949 (II)

- 11) Soliman MG, El-Abd SA, Tawfik AM, Radwan M, El-Abd AS. Efficacy and safety of mirabegron versus solifenacin as additional therapy for persistent OAB symptoms after tamsulosin monotherapy in men with probable BPO. *World J Urol* 2021; 39: 2049-2054 (II)
- 12) Yoshida M, Takeda M, Gotoh M, Nagai S, Kurose T. Vibegron, a novel potent and selective β_3 -Adrenoceptor agonist, for the treatment of patients with overactive bladder: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Eur Urol* 2018; 73: 783-790 (I)
- 13) Ishikawa K, Tsujimura A, Miyoshi M, Miyoshi Y, Ogasa T, Hiramatsu I, Uesaka Y, Nozaki T, Shirai M, Mitsuhashi I, Sugimura S, Mizuno T, Noto K, Shigeta Y, Honda S, Iwata S, Horie S. Efficacy and safety of vibegron add-on therapy in men with persistent storage symptoms after receiving α_1 -blocker or phosphodiesterase 5 inhibitor: a preliminary study. *Urology* 2021; 153: 256-263 (IV)
- 14) Shi H, Chen H, Zhang Y, Cui Y. The efficacy and safety of vibegron in treating overactive bladder: a systematic review and pooled analysis of randomized controlled trials. *Neurourol Urodyn* 2020; 39: 1255-1263 (Syst)

c. PDE5 阻害薬と β_3 作動薬の併用療法

male lower urinary tract symptom (男性下部尿路症状), benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症), phosphodiesterase-type 5 inhibitor, PDE5 inhibitor (ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬), tadalafil (タダラフィル) かつ (and) β_3 -agonist (β_3 作動薬), mirabegron (ミラベグロン) をキーワードとして文献を検索し 42 編 (うち英文 19 編) を得た。そのうち 1 編を引用した。

前立腺肥大症を伴う過活動膀胱に対して、ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬 (タダラフィル) 単独で効果不十分な症例に対する、ミラベグロンとの併用療法の有効性を支持する根拠が報告されている (レベル 2)。PDE5 阻害薬とミラベグロンの併用投与については明らかなエビデンスがない。

[ミラベグロン: 推奨グレード B (Expert opinion)]

[ミラベグロン: 推奨グレード C1 (Expert opinion)]

(過活動膀胱診療ガイドライン [第 3 版] p.224 参照)

ホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) 阻害薬であるタダラフィルの単独治療で OAB 症状が改善しない症例に対する、ミラベグロンの併用療法の有効性を示す RCT が 1 編みられた。

タダラフィル (5 mg/日) の 8 週間以上の投与によっても OAB 症状が残存する前立腺肥大症 (176 例) に対し、タダラフィル単独群 (87 例) またはタダラフィル/ミラベグロン併

用群（5 mg/50 mg/日，89 例）に無作為に割り付け有効性を比較した結果，12 週時の OABSS 変化量（主要評価項目）は，併用群が単独群より平均 1.78 ポイント大きく低下した（ $p < 0.001$ ）。IPSS，QOL スコア，NIH-CPSI 合計スコア，排尿日誌における 1 日排尿回数，夜間排尿回数，尿意切迫感回数も，併用群が単独群より，有意に減少した（ $p < 0.001$ ）。残尿量，最大尿流量，排尿効率は両群間で差はみられず，臨床上有意な有害事象もみられなかった。

α_1 遮断薬（22 例）あるいは PDE5 阻害薬（20 例）を 12 週間以上単独投与しても OAB 症状が残存する前立腺肥大症患者に対して，ビベグロン 50 mg を 12 週間追加投与した試験では，ビベグロンの併用により OABSS，IPSS，IPSS-QOL が有意に改善したことが報告されている²⁾。

参考文献

- 1) Yamanishi T, Kaga K, Sakata K, Yokoyama T, Kageyama S, Fuse M, Tokunaga S. A randomized controlled study of the efficacy of tadalafil monotherapy versus combination of tadalafil and mirabegron for the treatment of persistent overactive bladder symptoms in men presenting with lower urinary tract symptoms (CONTACT Study) . *Neurourol Urodyn* 2020; 39: 804-812 (II)
- 2) Ishikawa K, Tsujimura A, Miyoshi M, Miyoshi Y, Ogasa T, Hiramatsu I, Uesaka Y, Nozaki T, Shirai M, Kobayashi K, Horie S. Efficacy and safety of vibegron add-on therapy in men with persistent storage symptoms after receiving alpha1-blocker or phosphodiesterase 5 inhibitor: a preliminary study. *Urology* 2021; 153: 256-263 (IV)

d. PDE5 阻害薬と抗コリン薬の併用療法

前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対して，PDE5 阻害薬と抗コリン薬の併用投与については，エビデンスがない。

〔推奨グレード C1 (Expert Opinion)〕

（過活動膀胱診療ガイドライン [第 3 版] p.224 参照）

e. 5 α 還元酵素阻害薬と抗コリン薬の併用療法

male lower urinary tract symptom（男性下部尿路症状），benign prostatic hyperplasia（前立腺肥大症），5 α -reductase inhibitor（5 α 還元酵素阻害薬），antimuscarinic drug（抗コリン薬）をキーワードとして 2010 年以降の文献を検索し 39 編を得た。そのうち 1 編を引用した。

前立腺肥大症を伴う過活動膀胱患者に対して，有効性を支持する根拠は十分とはいえない（レベル 4）が，今後選択肢の一つとなる可能性はある。〔推奨グレード C1〕

デュタステリドを 6 カ月以上投与され， α_1 遮断薬が無効で 30 g 以上の推定前立腺重量を

もつ前立腺肥大症を伴う OAB 患者 51 例に対して、デュタステリド 0.5 mg とトルテロジン徐放剤 4 mg の併用療法の報告がある、頻尿、尿意切迫感、1 日排尿回数、OAB 症状のエピソード、夜間排尿回数を改善したとしている¹⁾。残尿量を 4.2 mL 増加、最大尿流量を 0.2 mL/秒減少させたが、尿閉例はなかった。

参考文献

- 1) Chung DE, Te AE, Staskin DR, Kaplan SA. Efficacy and safety of tolterodine extended release and dutasteride in male overactive bladder patients with prostates >30 grams. *Urology* 2010; 75: 1144-1148 (IV)

f. 5 α 還元酵素阻害薬と β_3 作動薬の併用療法

male lower urinary tract symptom (男性下部尿路症状), benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症), 5 α -reductase inhibitor (5 α 還元酵素阻害薬), β_3 agonist (β_3 作動薬) をキーワードとして 2010 年以降の文献を検索し 12 編を得た。そのうち 1 編を引用した。

前立腺肥大症を伴う過活動膀胱患者に対して、有効性を支持する根拠は十分とはいえない (レベル 4) が、今後選択肢の一つとなる可能性はある。 [推奨グレード C1]

5 α 還元酵素阻害薬を 6 カ月以上投与されるも OAB 症状が残存する前立腺肥大症患者に対して、ソリフェナシン (5 mg) あるいはミラベグロン (50 mg) を 12 週間追加投与した報告がある¹⁾。ソリフェナシン群では IPSS 総スコア、OABSS 合計スコアおよび尿意切迫感スコアが有意に改善した。4 例で副作用のために治療の継続ができなかった。一方、ミラベグロンはすべての患者で 12 週間治療を継続でき、IPSS 総スコア、OABSS 合計スコアおよび尿意切迫感スコアを有意に改善した。残尿量が 100 mL 以上増加した症例はソリフェナシン群で 2 例みられたが、ミラベグロン群ではみられなかった。

参考文献

- 1) Maeda T, Kikuchi E, Hasegawa M, Ishioka K, Hagiwara M, Miyazaki Y, Shinojima T, Miyajima A, Oya M. Solifenacin or mirabegron could improve persistent overactive bladder symptoms after dutasteride treatment in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2015; 85: 1151-1155 (IV)

g. α_1 遮断薬, 5 α 還元酵素阻害薬と抗コリン薬の 3 剤併用療法

male lower urinary tract symptom (男性下部尿路症状), benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症), α_1 -blocker (α_1 遮断薬), 5 α -reductase inhibitor (5 α 還元酵素阻害薬), antimuscarinic

drug（抗コリン薬）をキーワードとして2017年以降の文献を検索し3編を得た。そのうち2編を引用した。

前立腺肥大症を伴う過活動膀胱患者に対して、有用性を支持する根拠はある（レベル2）。

〔推奨グレードC1〕

タムスロシン（0.2 mg）を8週間以上使用してもOAB症状が残存する前立腺肥大症患者163例に対して、デュタステリド（TD群）あるいはデュタステリドとイミダフェナシン（TDI群）を24週間投与し、その有効性と安全性を評価した試験がある¹⁾。投与24週後にはTDI群のOABSSはTD群に比べて、平均1.18ポイント有意に大きく低下した。また、IPSS、IPSS蓄尿症状スコア、QOLスコア、BPH Impact Indexも同様にTDI群で有意に改善した。

また、前述の試験を52週間継続したところ、TD群に比較してTDI群ではOABSSとIPSS蓄尿症状スコアの変化量は併用開始時より有意に改善した。しかし、IPSSの変化は2群間で差がみられなかった。また、24週後から52週の間では残尿量の増加はみられず、尿閉の発生もなかった²⁾。

参考文献

- 1) Yamanishi T, Asakura H, Seki N, Tokunaga S. Efficacy and safety of combination therapy with tamsulosin, dutasteride and imidafenacin for the management of overactive bladder symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a multicenter, randomized, open-label, controlled trial (DlrecT Study) . *Int J Urol* 2017; 24: 525-531 (II)
- 2) Yamanishi T, Asakura H, Seki N, Tokunaga S. A 52-week multicenter randomized controlled study of the efficacy and safety of add-on dutasteride and imidafenacin to tamsulosin in patients with benign prostatic hyperplasia with remaining overactive bladder symptoms (DlrecT study) . *Low Urin Tract Symptoms* 2019; 11: 115-121 (II)

h. その他の3剤併用療法

α_1 遮断薬、5 α 還元酵素阻害薬、 β_3 受容体作動薬の3剤併用療法、PDE5阻害薬、5 α 還元酵素阻害薬、抗コリン薬の3剤併用療法およびPDE5阻害薬、5 α 還元酵素阻害薬、 β_3 作動薬の3剤併用療法に関しては、それらの有用性を支持するエビデンスはない。

6 手術療法

1) 前立腺肥大症に対する手術療法

要約 前立腺肥大症に対する手術療法の主流は、組織の切除（resection, ablation）や蒸散（vaporization）を主体とする術式である。Monopolar TURP を標準術式として、bipolar TURP, HoLEP, PVP などの術式も普及しつつある。さらに、前立腺組織の除去を伴わない新規低侵襲的外科治療も登場した。それぞれの術式にはそれぞれの特徴があり、手術療法の術式選択は、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。

前立腺肥大症に対する手術療法は、

① 薬物療法の効果が不十分、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、適用が考慮される^{b)}。

手術療法は、

A. 組織の切除（resection, ablation）や蒸散（vaporization）を主体とする術式、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 17）。

手術療法の主流は、A. 組織の切除や蒸散を主体とする術式である。この中では monopolar TURP が最も広く長く使用され、標準術式またはそれに準じて扱われているが、手術機器の進歩により多くの術式が開発され普及しつつある。2015 年のメタアナリシスでは¹⁾、monopolar TURP と bipolar TURP の比較で、短期の治療効果では有意差がないが、周術期合併症は bipolar TURP の方が少ないと報告している。また、ホルミウムレーザー前立腺核出術（HoLEP）は monopolar TURP と比較して、治療効果が良好で、合併症も少なく、入院期間が短いと結論付けている。さらに、PVP は monopolar TURP と比較して、合併症が少なく、入院期間も短く、短期の治療効果には有意差がないと報告している。

2022 年に、低侵襲的外科治療〔minimally invasive surgical treatment (therapy) : MIST〕²⁾ に分類される新たな 2 つの術式、PUL と WAVE が本邦で保険適用となった。全身状態や手術侵襲を考慮して、TURP や HoLEP などの従来の手術療法が困難な症例に適応される。

それぞれの術式にはそれぞれの特徴があり、手術適応と対象の一応の目安を表 18 に示した。しかし、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り¹⁾、必ずしもこの目安にしばられるものではない。

表 17 前立腺肥大症に対する手術療法

術式	推奨グレード
A. 組織の切除・蒸散を主体とする術式	
被膜下前立腺腺腫核出術	
開放手術	A
腹腔鏡手術	保留
ロボット支援手術	保留
経尿道的前立腺切除術	
Monopolar TURP	A
Bipolar TURP	A
経尿道的前立腺切開術 (TUIP)	A
経尿道的バイポーラ電極前立腺核出術 (TUEB®)	B
ホルミウムレーザー前立腺核出術 (HoLEP)	A
532 nm レーザー光選択的前立腺蒸散術 (PVP)	A
半導体レーザー前立腺蒸散術 (接触式レーザー前立腺蒸散術)	B
ツリウムレーザー前立腺切除術 (ThuLRP)	B
アクアブレーション (Aquablation)	C1
B. 組織の熱凝固・変性を主体とする術式	
経尿道的水蒸気治療 (WAVE)	B
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®)	C1
経尿道的マイクロ波高温度治療術 (TUMT)	B
C. その他の術式	
経尿道的前立腺吊り上げ術 (PUL)	B
尿道ステント	C1
前立腺動脈塞栓術	保留

表 18 手術適応と対象の目安

	推奨 グレード	推定前立腺体積			抗凝固剤の 中止不可	麻酔 不可
		< 30 mL	30～80 mL	> 80 mL		
被膜下前立腺腺腫核出術	A			○		
Monopolar TURP	A	○	○	○		
Bipolar TURP	A	○	○	○		
経尿道的前立腺切開術 (TUIP)	A	○				
ホルミウムレーザー前立腺核出術 (HoLEP)	A		○	○	○	
532 nm レーザー光選択的前立腺蒸散術 (PVP)	A		○	○	○	
経尿道的バイポーラ電極前立腺核出術 (TUEB®)	B		○	○	○	
ツリウムレーザー前立腺切除術 (ThuLRP)	B		○	○	○	
半導体レーザー前立腺蒸散術 (接触式レーザー前立腺蒸散術)	B		○	○	○	
アクアブレーション (Aquablation)	C1		○	○		
経尿道的水蒸気治療 (WAVE)	B		○		○	○
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®)	C1		○			○
経尿道的マイクロ波高温度治療術 (TUMT)	B		○			○
経尿道的前立腺吊り上げ術 (PUL)	B		○		○	○
尿道ステント	C1					○

参考文献

- 1) Cornu JN, Ahyai S, Bachmann A, de la Rosette J, Gilling P, Gratzke C, McVary K, Novara G, Woo H, Madersbacher S. A systematic review and meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic obstruction: an update. *Eur Urol* 2015; 67: 1066-1096 (Syst/Meta)
- 2) Cornu J-N, Zantek P, Burt G, Martin C, Martin A, Springate C, Chughtai B. Minimally invasive treatments for benign prostatic obstruction: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol* 2023; 83: 534-547 (Syst/Meta)

n. 経尿道的前立腺吊り上げ術 (prostatic urethral lift: PUL)

benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症), prostatic urethral lift (インプラント埋め込み尿道吊り上げ術) をキーワードとして 2010 年以降の文献を検索し 169 編を得た。そのうち 11 編を引用した。

有効性を支持する根拠はあり (レベル 2), 低侵襲で射精機能が温存されるが, 長期的な再治療率は比較的高い。従来術式が施行困難な患者に対して推奨される。

[推奨グレード B]

経尿道的に圧迫の原因となっている前立腺側葉へインプラントを埋め込み圧縮することにより, 膀胱出口部閉塞を軽減する。前立腺体積が 30~80 mL の前立腺肥大症において Sham を対照群にした RCT (L.I.F.T study) があり, 治療後 3 カ月目の AUA 症状スコアが 22.1 から 11.0 へ 50%低下し, 12 カ月目まで維持され, その変化は対照群より 88%高かった。最大尿流量も 3 カ月目に 8.1 から 12.4 mL/秒へ改善し, 12 カ月目まで効果が持続していた¹⁾。5 年での報告でも IPSS, QOL, 最大尿流量はそれぞれ 36%, 50%, 44%の改善を維持していた。術後新規発生で持続する勃起障害, 射精障害は認めなかった。しかしながら, 5 年間で再手術率は 13.6%であった²⁾。合併症として血尿を 16~63%, 排尿困難を 25~58%に認めるが, 軽度から中等度で 2~4 週で消失する^{3,4-6)}。中葉肥大には効果がないとされていたが^{3,7)}, 中葉肥大症例を含む多施設前向き試験の結果では, 術後 1 カ月から 12 カ月まで lateral lobe 症例 (L.I.F.T study の結果と比較) と遜色ない IPSS の改善を認めたと報告している⁸⁾。

TURP との RCT も報告されており, 12 カ月目の IPSS の変化は PUL が -11.4 点, TURP が -15.4 点と症状の改善は両群ともに有意であったが, 12 カ月目での最大尿流量の改善は TURP (+13.7 mL/秒) の方が PUL (+4.0 mL/秒) より良好であった⁹⁾。2 年目でも同様の結果で, IPSS-QOL と BPH Impact Index は両群に有意差は認めなかったが, 最大尿流量および IPSS の改善は TURP で有意に良好であった¹⁰⁾。一方で PUL では生じなかった射精障害が TURP では 40%で認められた⁹⁾。また, TURP では 2 週目から 3 カ月目まで尿失禁スコアの悪化を認めたが PUL では認めなかった¹⁰⁾。ネットワークメタアナリシスでは, 12 カ月目までの短期間の観察期間では TURP と比較して PUL は排尿症状および QOL は同等の改善であったが, 最大尿流量は TURP が有意に良好であった [PUL : MD -9.6 (95% CI -14.4 - -4.8)]。再治療率も TURP で低かった (TURP : 3.1%, PUL : 6.8%)。一方, TURP では射精障害が生じたが, PUL では射精機能は維持されていた¹¹⁾。

参考文献

- 1) Roehrborn CG, Gange SN, Shore ND, Giddens JL, Bolton DM, Cowan BE, Brown BT, McVary KT, Te AE, Gholami SS, Rashid P, Moseley WG, Chin PT, Dowling WT, Freedman SJ, Incze PF,

- Coffield KS, Borges FD, Rukstalis DB. The prostatic urethral lift for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with prostate enlargement due to benign prostatic hyperplasia: the L.I.F.T. Study. *J Urol* 2013; 190: 2161-2167 (I)
- 2) Roehrborn CG, Barkin J, Gange SN, Shore ND, Giddens JL, Bolton DM, Cowan BE, Cantwell AL, McVary KT, Te AE, Gholami SS, Moseley WG, Chin PT, Dowling WT, Freedman SJ, Incze PF, Coffield KS, Herron S, Rashid P, Rukstalis DB. Five year results of the prospective randomized controlled prostatic urethral L.I.F.T. study. *Can J Urol* 2017; 24: 8802-8813 (I) .
 - 3) Chin PT, Bolton DM, Jack G, Rashid P, Thavaseelan J, Yu RJ, Roehrborn CG, Woo HH. Prostatic urethral lift: two-year results after treatment for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2012; 79: 5-11 (V)
 - 4) Woo HH, Bolton DM, Laborde E, Jack G, Chin PT, Rashid P, Thavaseelan J, McVary KT. Preservation of sexual function with the prostatic urethral lift: a novel treatment for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Sex Med* 2012; 9: 568-575 (V)
 - 5) McNicholas TA, Woo HH, Chin PT, Bolton D, Fernández Arjona M, Sievert KD, Schoenthaler M, Wetterauer U, Vrijhof EJ, Gange S, Montorsi F. Minimally invasive prostatic urethral lift: surgical technique and multinational experience. *Eur Urol* 2013; 64: 292-299 (V)
 - 6) Woo HH, Chin PT, McNicholas TA, Gill HS, Plante MK, Bruskewitz RC, Roehrborn CG. Lower urinary tract symptoms (LUTS) secondary to benign prostatic hyperplasia (BPH) . *BJU Int* 2011; 108: 82-88 (V)
 - 7) Roehrborn CG, Rukstalis DB, Barkin J, Gange SN, Shore ND, Giddens JL, Bolton DM, Cowan BE, Cantwell AL, McVary KT, Te AE, Gholami SS, Moseley WG, Chin PT, Dowling WT, Freedman SJ, Incze PF, Coffield KS, Borges FD, Rashid P. Three year results of the prostatic urethral L.I.F.T. study. *Can J Urol* 2015; 22: 7772-7782 (I)
 - 8) Rukstalis D, Grier D, Stroup SP, Tutrone R, deSouza E, Freedman S, David R, Kamientsky J, Eure G. Prostatic Urethral Lift (PUL) for obstructive median lobes: 12 month results of the MedLift Study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2019; 22: 411-419 (III)
 - 9) Sønksen J, Barber NJ, Speakman MJ, Berges R, Wetterauer U, Greene D, Sievert KD, Chapple CR, Montorsi F, Patterson JM, Fahrenkrug L, Schoenthaler M, Gratzke C. Prospective, randomized, multinational study of prostatic urethral lift versus transurethral resection of the prostate: 12-month results from the BPH6 study. *Eur Urol* 2015; 68: 643-652 (II)
 - 10) Gratzke C, Barber N, Speakman MJ, Berges R, Wetterauer U, Greene D, Sievert KD, Chapple CR, Patterson JM, Fahrenkrug L, Schoenthaler M, Sønksen J. Prostatic urethral lift vs transurethral resection of the prostate: 2-year results of the BPH6 prospective, multicentre, randomized study. *BJU Int* 2017; 119: 767-775 (II)
 - 11) Cornu JN, Zantek P, Burt G, Martin C, Martin A, Springate C, Chughtai B. Minimally invasive treatments for benign prostatic obstruction: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol* 2023; 83: 534-547 (I)

o. 経尿道的水蒸気治療 (water vapor energy therapy: WAVE)

benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症), water vapor (経尿道的水蒸気治療) をキーワードとして 2010 年以降の文献を検索し 146 編を得た。そのうち 6 編を引用した。

少数ながら有効性を支持する根拠はあり (レベル 2), 効果と安全性が確認されている。低侵襲であるが術後のカテーテル留置は必要な可能性が高い。 [推奨グレード B]

間質圧を上回る圧をかけて前立腺内に滅菌水蒸気を噴射することで対流加温を引き起こし、凝縮された熱エネルギーにより細胞死を起こさせる治療である。わずか数秒で腺腫に大きな壊死領域が作られる。欧米で前立腺体積が 30~80 mL の前立腺肥大症に対し RCT が行われ、治療後 3 カ月目の IPSS は 50%以上低下した。最大尿流量も 3 カ月目には 6.2 mL/秒増加し、ともに 12 カ月まで対照群に対して有意な改善が持続していた。本 RCT では 31% が中葉肥大を治療していた¹⁾。また、5 年の成績では、術前に比べて排尿スコアの改善 (IPSS: 48%, QOL スコア: 45%) がみられ、尿勢に関しても最大尿流量が 44%改善していた。また、再手術率も 4.4%と低かった²⁾。他の無作為化した予備的研究では、治療後 1 カ月目から IPSS、最大尿流量の有意な改善を認め、12 カ月目には IPSS が 56%, 最大尿流量が 87%, QOL スコアは 61%改善したと報告されている³⁾。性機能についても RCT で検討されており、治療による新規勃起障害は認めなかった。IIEF や MSHQ (Male Sexual Health Questionnaire) による評価でも 3 カ月目、1 年目ともに治療群とコントロール群間に差を認めなかったと報告されている⁴⁾。合併症としては 1.5~3.7%で尿閉をきたしたが、重篤なものはなく 3 週間以内に改善した^{1,3)}。ただ、RCT では術直後、全体の 90.4%の患者で平均 3.4±3.2 日間のカテーテル留置が行われていた¹⁾。また、80 mL 以上の大きな前立腺肥大症に対する多施設コホートスタディの結果も報告されている⁵⁾。中央値 100 mL、65%が中葉肥大を合併した症例群においても術後 3 カ月目の IPSS、IPSS-QOL、最大尿流量の改善 (それぞれ 57%, 56%, 55%) を認めた。術後カテーテル留置期間は中央値 9 日間であった。Clavien-Dindo グレード III 以上の合併症は認めなかった。

PUL と WAVE の RCT の比較では、コントロールに比較した IPSS の変化は両者で有意差は認めなかったが、最大尿流量の改善は WAVE で有意に良好であった。4 年間の非再治療率は 89.1%対 75.1%と WAVE で有意に良好であった⁶⁾。

参考文献

- 1) McVary KT, Gange SN, Gittelman MC, Goldberg KA, Patel K, Shore ND, Levin RM, Rousseau M, Beahrs JR, Kaminetsky J, Cowan BE, Cantrill CH, Mynderse LA, Ulchaker JC, Larson TR, Dixon CM, Roehrborn CG. Minimally invasive prostate convective water vapor energy ablation: a multicenter, randomized, controlled study for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2016; 195: 1529-1538 (II)

- 2) McVary KT, Gittelman MC, Goldberg KA, Patel K, Shore ND, Levin RM, Pliskin M, Beahrs JR, Prall D, Kaminetsky J, Cowan BE, Cantrill CH, Mynderse LA, Ulchaker JC, Tadros NN, Gange SN, Roehrborn CG. Final 5-year outcomes of the multicenter randomized sham controlled trial of a water vapor thermal therapy for treatment of moderate to severe lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2021; 206: 715-724 (II)
- 3) Dixon C, Cedano ER, Pacik D, Vit V, Varga G, Wagrell L, Tornblom M, Mynderse L, Larson T. Efficacy and safety of Rezūm system water vapor treatment for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2015; 86: 1042-1047 (IV)
- 4) McVary KT, Gange SN, Gittelman MC, Goldberg KA, Patel K, Shore ND, Levin RM, Rousseau M, Beahrs JR, Kaminetsky J, Cowan BE, Cantrill CH, Mynderse LA, Ulchaker JC, Larson TR, Dixon CM, Roehrborn CG. Erectile and ejaculatory function preserved with convective water vapor energy treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: randomized controlled study. *J Sex Med* 2016; 13: 924-933 (II)
- 5) Elterman D, Bhojani N, Vannabouathong C, Chughtai B, Zorn KC. Rezūm therapy for ≥ 80 -mL benign prostatic enlargement: a large, multicentre cohort study. *BJU Int* 2022; 130: 522-527 (IV)
- 6) Tallman CT, Zantek PF, Hernandez N, Morton Jr RA, Qi D, Gonzalez RR. Effectiveness of convective water vapor energy therapy versus prostatic urethral lift for symptomatic benign prostatic hyperplasia: a systematic review and indirect comparison. *World J Urol* 2021; 39: 3207-3215 (III)

追加 3 CQ

CQ 従来の手術療法が困難な患者に対して PUL や WAVE は推奨されるか？

要約 全身状態不良のため合併症リスクが高い症例，抗血栓薬の内服または血液凝固異常症により術中出血のリスクが高い症例，あるいは，高齢もしくは認知機能障害のため術後せん妄，身体機能低下のリスクが高い症例など，TURP や HoLEP などの従来の手術療法が困難な患者に対して PUL や WAVE は推奨される。 **[推奨グレード B]**

・ PUL

benign prostatic hyperplasia（前立腺肥大症），prostatic urethral lift をキーワードとして 2010 年以降の文献を検索し 169 編を得た。

2022 年 4 月に経尿道的前立腺吊り上げ術（PUL）が保険収載された。本システムは，膀胱鏡下，経尿道的に前立腺組織にインプラントを埋め込むことで，肥大した前立腺組織を牽引・内腔を拡張し，術後射精障害等の性機能障害を起こさずに前立腺肥大症に伴う下部尿路症状（LUTS）を改善するという特長がある。PUL は北米とオーストラリアで行われた 50 歳以上の男性で IPSS 12 点以上，最大尿流量 ≤ 12 mL/秒，前立腺体積が 30～80 mL に対する多施設 RCT（PUL : Sham op 2 : 1）では，対照群（Sham op）に比較し，3 カ月後で IPSS，最大尿流量，QOL が有意に改善しており，性機能障害（逆行性射精，勃起障害）の新規発症はなかった¹⁾。治療に関連した合併症は排尿困難や血尿，痛み/不快感，切迫感などで典型的には軽度から中等度で 2 週間以内に改善していた。術後 5 年までの成績が報告されており²⁾，IPSS，QOL，最大尿流量の改善は術後 5 年まで継続していた。5 年での再手術率は 13.6%であった。再手術率に関しては，11 論文のシステマティックレビューによると，再治療率は年間 6%で，観察期間が長い論文ではさらに高いことが報告されている³⁾。

従来法との比較について，TURP との RCT が報告されている。2 年目で，IPSS-QOL と BPH Impact Index は両群に有意差は認めなかったが，最大尿流量および IPSS の改善は TURP で有意に良好であった⁴⁾。一方で PUL では生じなかった射精障害が TURP で認められた。ネットワークメタアナリシスでは，12 カ月目までの短期間の観察期間では TURP と比較して PUL は排尿症状および QOL は同等の改善であったが，最大尿流量は TURP が有意に良好であった[PUL:MD -9.6(95% CI -14.4 - -4.8)]。再治療率も TURP で低かった(TURP: 3.1%, PUL : 6.8%)。一方，TURP では射精障害が生じたが，PUL では射精機能は維持されていた⁵⁾。TURP，HoLEP，PVP のメタアナリシス^{6,7)}と本法の RCT を比較すると，術後 1 年での IPSS は本法で 11.37，PVP，HoLEP，bipolar-TURP（B-TURP）ではそれぞれ 6.34，3.79，6.63，最大尿流量（mL/秒）は本法で 11.99，PVP，HoLEP，B-TURP ではそれぞれ 15.84，25.25，17.37 と PUL では標準治療に比して改善度が低い可能性がある。

一方，PUL の低侵襲性に関して，北米とオーストラリアで行われた RCT¹⁾において，北米での 169 例中 168 例が局所麻酔で施行され，手術時間は 66.2 ± 23.8 分であった。また，

術後の尿道留置カテーテルは 68%で不要で、全体としてのカテーテル留置期間の平均は 0.9 日であった。先述の通り、治療関連合併症はほとんどが軽症から中等症で 2 週間以内に改善しており、治療関連の重症の周術期合併症は凝血塊による尿閉 1 例のみ (0.7%) であった。

これらのことから、PUL は従来術式より効果は劣る可能性があるものの一定の効果があり低侵襲な治療であり、従来の手術療法が困難な患者に対して推奨される。

・ WAVE

benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症) と water vapor energy をキーワードとして文献を検索し 7 編を得た。

2022 年 9 月に経尿道的水蒸気治療 (WAVE) が保険収載された。本法は前立腺内に穿刺した針から 103°C の水蒸気を短時間放出し、その水蒸気が液化する際に放出される熱エネルギーで組織壊死を起こし前立腺組織を退縮させる方法である。中葉肥大があっても治療可能である。術後は浮腫による尿閉を避けるために、症例により術後一定期間は尿道カテーテルの留置を検討する必要がある。

50 歳以上の男性で IPSS 13 点以上、最大尿流量 ≤ 15 mL/秒、前立腺体積が 30~80 mL に対する多施設 RCT (197 例, WAVE : Sham op 2 : 1) が報告されている⁸⁾。本 RCT では 31% が中葉肥大を治療していた。対照群 (Sham op) に比較し、3 カ月および 1 年後に IPSS、最大尿流量が有意に改善しており勃起障害の新規発症はなかった。合併症は軽度から中等度で早期に改善していた。また、5 年の成績では、術前に比べて排尿スコアの改善 (IPSS : 48%, QOL スコア : 45%) がみられ、尿勢に関しても最大尿流量が 44%改善していた。また、再手術率も 4.4%と低かった⁹⁾。しかしながら、従来術式との比較については、現在のところ直接比較論文はないが、TURP, HoLEP, PVP のメタアナリシスと WAVE の RCT データの比較では、術後 1 年での IPSS や最大尿流量は標準術式を上回るものではなかった。

一方、WAVE の低侵襲性に関して、RCT⁸⁾ では治療はクリニックもしくは外来手術室で施行されており、69%で経口薬によるセデーションのみ、21%で前立腺ブロック、10%で経静脈的セデーションで手術を施行されていた。1 回の噴射が 9 秒で、平均 4.5 ± 1.8 回の穿刺が行われており、短時間の手術であった。術後の重症な治療関連合併症は 1.5%のみ (尿閉の遷延 1 例、嘔気と嘔吐による入院 1 例) で他の軽症~中等症の合併症は 38.2%であり、3 週間以内に解消されたと報告している。

以上より、従来手術による効果を上回るデータはないが、一定の有効性はあり低侵襲な術式であるため、従来の手術療法が困難な患者に対して WAVE は推奨される。

参考文献

- 1) Roehrborn CG, Gange SN, Shore ND, Giddens JL, Bolton DM, Cowan BE, Brown BT, McVary KT, Te AE, Gholami SS, Rashid P, Moseley WG, Chin PT, Dowling WT, Freedman SJ, Incze PF, Coffield KS, Borges FD, Rukstalis DB. The prostatic urethral lift for the treatment of lower urinary

- tract symptoms associated with prostate enlargement due to benign prostatic hyperplasia: the L.I.F.T. Study. *J Urol* 2013; 190: 2161-2167 (I)
- 2) Roehrborn CG, Barkin J, Gange SN, Shore ND, Giddens JL, Bolton DM, Cowan BE, Cantwell AL, McVary KT, Te AE, Gholami SS, Moseley WG, Chin PT, Dowling WT, Freedman SJ, Incze PF, Coffield KS, Herron S, Rashid P, Rukstalis DB. Five year results of the prospective randomized controlled prostatic urethral L.I.F.T. study. *Can J Urol* 2017; 24: 8802-8813 (II)
 - 3) Miller LE, Chughtai B, Dornbier RA, McVary KT. Surgical reintervention rate after prostatic urethral lift: systematic review and meta-analysis involving over 2,000 patients. *J Urol* 2020; 204: 1019-1026 (I)
 - 4) Gratzke C, Barber N, Speakman MJ, Berges R, Wetterauer U, Greene D, Sievert KD, Chapple CR, Patterson JM, Fahrenkrug L, Schoenthaler M, Sonksen J. Prostatic urethral lift vs transurethral resection of the prostate: 2-year results of the BPH6 prospective, multicentre, randomized study. *BJU Int* 2017; 119: 767-775 (II)
 - 5) Cornu JN, Zantek P, Burt G, Martin C, Martin A, Springate C, Chughtai B. Minimally invasive treatments for benign prostatic obstruction: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol* 2023; 83: 534-547 (I)
 - 6) Lourenco T, Pickard R, Vale L, Grant A, Fraser C, MacLennan G, N'Dow J; Benign Prostatic Enlargement team. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2008; 337: a449 (I)
 - 7) Cornu JN, Ahyai S, Bachmann A, de la Rosette J, Gilling P, Gratzke C, McVary K, Novara G, Woo H, Madersbacher S. A systematic review and meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic obstruction: an update. *Eur Urol* 2015; 67: 1066-1096 (I)
 - 8) McVary KT, Gange SN, Gittelman MC, Goldberg KA, Patel K, Shore ND, Levin RM, Rousseau M, Beahrs JR, Kaminetsky J, Cowan BE, Cantrill CH, Mynderse LA, Ulchaker JC, Larson TR, Dixon CM, Roehrborn CG. Minimally invasive prostate convective water vapor energy ablation: a multicenter, randomized, controlled study for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Uro* 2016; 195: 1529-1538 (II)
 - 9) McVary KT, Gittelman MC, Goldberg KA, Patel K, Shore ND, Levin RM, Pliskin M, Beahrs JR, Prall D, Kaminetsky J, Cowan BE, Cantrill CH, Mynderse LA, Ulchaker JC, Tadros NN, Gange SN, Roehrborn CG. Final 5-year outcomes of the multicenter randomized sham controlled trial of a water vapor thermal therapy for treatment of moderate to severe lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2021; 206: 715-724 (II)

q. アクアブレーション (Aquablation)

benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症), Aquablation をキーワードとして検索した 140 編のうち 12 編を引用した。

アクアブレーション (Aquablation) は, TURP と比較してほぼ同等の有効性と安全性を有する (レベル 3)。[推奨グレード C1]

アクアブレーション (Aquablation) は, イメージガイド技術とロボット技術を組み合わせ, 高速水噴射 (ウォータージェット) により前立腺組織の切除を行う低侵襲手術である。本手術の特徴は, 熱源を用いずに, リアルタイム超音波ガイドによる切除計画を行い, マッピングにより厳密に制御された前立腺切除術を行うことにある。

WATER 試験は, 欧米で行われたアクアブレーション (116 例) と TURP (65 例) の有効性を比較した多施設共同無作為化比較二重盲検試験であり, 前立腺体積が 30~80 mL の患者を対象としている¹⁾。主要評価項目は術後 6 カ月の IPSS の変化量であり, アクアブレーション群-16.9, TURP 群-15.1 で, 両群ともに有意な IPSS の改善を示し, アクアブレーションの TURP に対する非劣性が示されている。また, IPSS-QOL も両群で改善しており, 最大尿流量も, ベースラインが 10 mL/秒以下だったものが, 1 カ月後のアクアブレーション群で 19.6 mL/秒, TURP 群では 18.4 mL/秒まで改善したと報告されている。平均手術時間は両群間で同程度であったが (アクアブレーション群 33 分, TURP 群 36 分), 前立腺切除に要した平均切除時間は, アクアブレーション群において有意に短かった (4 分対 27 分)。術後のカテーテル挿入時間, 入院期間は両群に有意差は認めなかった。ヘモグロビン値の平均変化量はアクアブレーション群の方が大きかったが, アクアブレーション群では TURP 群よりも有害事象発生率が低く, 手術関連射精障害も低かった (7%対 25%) と報告されている¹⁾。その後, 術後 1 年²⁾, 2 年³⁾, 3 年⁴⁾, 5 年⁵⁾ の長期報告がなされているが, いずれも両群において効果は維持されており, 再手術や再治療のリスクも低いことが報告されている。特に術後 5 年において 50 mL 以上の大きな前立腺では, アクアブレーション群において有効性や安全性が良好であることが報告されている⁵⁾。

WATER II 試験では, 前立腺体積が WATER 試験より大きい 80~150 mL (平均前立腺体積は 107 mL) の 101 例の患者を対象とした, アクアブレーションの多施設共同単群試験で, 平均手術時間は 55 分, 平均前立腺切除時間は 7.8 分, 平均カテーテル留置期間は 4 日, 平均ヘモグロビン値低下 2.9 g/dL であった⁶⁾。平均 IPSS は 23.2 から術後 3 カ月で 6.7 に有意な低下を認め, 術後 6 カ月で最大尿流量はベースライン 8.7 mL/秒から 18.8 mL/秒に, 排尿

後残尿は 131 mL から 47 mL に低下し、前立腺体積が大きい症例においても効果的であることが報告されている。術後平均入院期間は 1.6 日。3 カ月時の主要安全性評価項目は Clavien-Dindo グレード II 以上、または持続するグレード I の有害事象の発生率で、45.5% に発生し、試験デザインの目標である 65%未満を達成した。6 カ月時点で、患者の 22%が Clavien-Dindo のグレード II、14%がグレード III、5%がグレード IV の有害事象を認めた。介入・輸血を必要とした出血性合併症は、退院前 8 例と退院後 6 例に認められたと報告されている。術後 1 年⁷⁾、2 年⁸⁾、3 年⁹⁾、5 年¹⁰⁾ でも治療効果は持続し、5 年の経過観察期間中に、薬物治療が必要となったのは 6%、再手術が必要になったのは 3%と報告されている。

フランスで行われた 30 例（平均前立腺体積 60 mL）を対象とした 3 施設で行われた単群前向き試験では¹¹⁾、手術時間中央値は 30.5 分、切除時間中央値は 4 分、カテーテル留置時間中央値は 43 時間、入院期間中央値は 2 日であった。6 カ月後の IPSS は 3 に改善し、平均変化は 15.6 であり、IPSS の改善は 12 カ月後も持続した。12 カ月後の最大尿流量は 20.4 mL/秒に改善した。6 カ月後の Clavien-Dindo グレード II および III の有害事象発生率は 13.3% で、失禁や勃起不全の報告はなかった。術後の新規射精障害は 26.7%の患者に認められたと報告されている。

5 施設で 178 例（平均前立腺体積 59 mL）を対象に行われた観察研究では¹²⁾、平均手術時間 24 分で、IPSS はベースライン 21.6 から 12 カ月後には 6.5 に低下した。最大尿流量はベースラインの 10 mL/秒から 12 カ月後には 20.8 mL/秒に改善した。射精機能は比較的保たれていた。経直腸的超音波検査で評価した前立腺体積は 3 カ月目までに 36%減少した。5 例の患者（2.7%）が術後 1 週間で輸血を受けたと報告している。

参考文献

- 1) Gilling P, Barber N, Bidair M, Anderson P, Sutton M, Aho T, Kramolowsky E, Thomas A, Cowan B, Kaufman RP Jr, Trainer A, Arther A, Badlani G, Plante M, Desai M, Doumanian L, Te AE, DeGuenther M, Roehrborn C. WATER: a double-blind, randomized, controlled trial of Aquablation® vs transurethral resection of the prostate in benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2018; 199: 252-1261 (II)
- 2) Gilling PJ, Barber N, Bidair M, Anderson P, Sutton M, Aho T, Kramolowsky E, Thomas A, Cowan B, Roehrborn C. Randomized controlled trial of Aquablation versus transurethral resection of the prostate in benign prostatic hyperplasia: one-year outcomes. *Urology* 2019; 125: 169-173 (II)
- 3) Gilling P, Barber N, Bidair M, Anderson P, Sutton M, Aho T, Kramolowsky E, Thomas A, Cowan B, Kaufman RP Jr, Trainer A, Arther A, Badlani G, Plante M, Desai M, Doumanian L, Te AE, DeGuenther M, Roehrborn C. Two-year outcomes after Aquablation compared to TURP: efficacy and ejaculatory improvements sustained. *Adv Ther* 2019; 36: 1326-1336 (II)

- 4) Gilling P, Barber N, Bidair M, Anderson P, Sutton M, Aho T, Kramolowsky E, Thomas A, Cowan B, Kaufman RP Jr, Trainer A, Arther A, Badlani G, Plante M, Desai M, Doumanian L, Te AE, DeGuenther M, Roehrborn C. Three-year outcomes after Aquablation therapy compared to TURP: results from a blinded randomized trial. *Can J Urol* 2020; 27: 10072-10079 (II)
- 5) Gilling PJ, Barber N, Bidair M, Anderson P, Sutton M, Aho T, Kramolowsky E, Thomas A, Kaufman RP Jr, Badlani G, Plante M, Desai M, Doumanian L, Te AE, Roehrborn CG. Five-year outcomes for Aquablation therapy compared to TURP: results from a double-blind, randomized trial in men with LUTS due to BPH. *Can J Urol* 2022; 29: 10960-10968 (II)
- 6) Desai M, Bidair M, Zorn KC, Trainer A, Arther A, Kramolowsky E, Doumanian L, Elterman D, Kaufman RP Jr, Lingeman J, Krambeck A, Eure G, Badlani G, Plante M, Uchio E, Gin G, Goldenberg L, Paterson R, So A, Humphreys M, Roehrborn C, Kaplan S, Motola J, Bhojani N. Aquablation for benign prostatic hyperplasia in large prostates (80-150 mL) : 6-month results from the WATER II trial. *BJU Int* 2019; 124: 321-328 (IV)
- 7) Bhojani N, Bidair M, Zorn KC, Trainer A, Arther A, Kramolowsky E, Doumanian L, Elterman D, Kaufman RP, Lingeman J, Krambeck A, Eure G, Badlani G, Plante M, Uchio E, Gin G, Goldenberg L, Paterson R, So A, Humphreys M, Kaplan S, Motola J, Desai M, Roehrborn C. Aquablation for benign prostatic hyperplasia in large prostates (80-150 cc) : 1-year results. *Urology* 2019; 129: 1-7 (IV)
- 8) Desai M, Bidair M, Bhojani N, Trainer A, Arther A, Kramolowsky E, Doumanian L, Elterman D, Kaufman RP Jr, Lingeman J, Krambeck A, Eure G, Badlani G, Plante M, Uchio E, Gin G, Goldenberg L, Paterson R, So A, Humphreys MR, Roehrborn CG, Kaplan S, Motola J, Zorn KC. Aquablation for benign prostatic hyperplasia in large prostates (80-150 cc) : 2-year results. *Can J Urol* 2020; 27: 10147-10153- (IV)
- 9) Zorn KC, Bidair M, Trainer A, Arther A, Kramolowsky E, Desai M, Doumanian L, Elterman D, Kaufman RP Jr, Lingeman J, Krambeck A, Eure G, Badlani G, Plante M, Uchio E, Gin G, Goldenberg SL, Paterson R, So A, Humphreys M, Roehrborn C, Kaplan S, Motola J, Bhojani N. Aquablation therapy in large prostates (80-150 cc) for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: WATER II 3-year trial results. *BJUI Compass* 2021; 3: 130-138 (IV)
- 10) Bhojani N, Bidair M, Kramolowsky E, Desai M, Doumanian L, Zorn KC, Elterman D, Kaufman RP Jr, Eure G, Badlani G, Plante M, Uchio E, Gin G, Paterson R, So A, Roehrborn C, Motola J, Kaplan S, Humphreys M. Aquablation therapy in large prostates (80-150 mL) for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: Final WATER II 5-year clinical trial results. *J Urol* 2023; 210: 143-153 (IV)
- 11) Misrai V, Rijo E, Zorn KC, Barry-Delongchamps N, Descazeaud A. Waterjet ablation therapy for treating benign prostatic obstruction in patients with small- to medium-size glands: 12-month results of the first french Aquablation clinical registry. *Eur Urol* 2019; 76: 667-675 (IV)
- 12) Bach T, Gilling P, El Hajj A, Anderson P, Barber N. First multi-center all-comers study for the Aquablation procedure. *J Clin Med* 2020 ; 9: 603 (IV)

初版 p.4 : (泌尿器科) 専門医向け診療アルゴリズム (一般医向けも参照のこと)

- 9** 手術適応としては、不十分な症状の改善のほかに、尿閉・血尿・膀胱結石・腎機能障害・尿路感染症などの合併がある。不十分な症状の改善のみが問題の際は、患者希望や全身の評価と併せて、膀胱出口部閉塞の評価を行う。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。適応がないとされた場合は、薬物療法や他の治療が勧められる。

膀胱出口部閉塞があるが、高齢あるいは全身状態が不良などの理由で従来の手術療法が困難な患者に対しては、低侵襲的外科治療の適用も考慮し、効果の乏しい薬物療法あるいは尿道カテーテル留置の漫然とした継続は避ける。

追加 3 CQ 参照

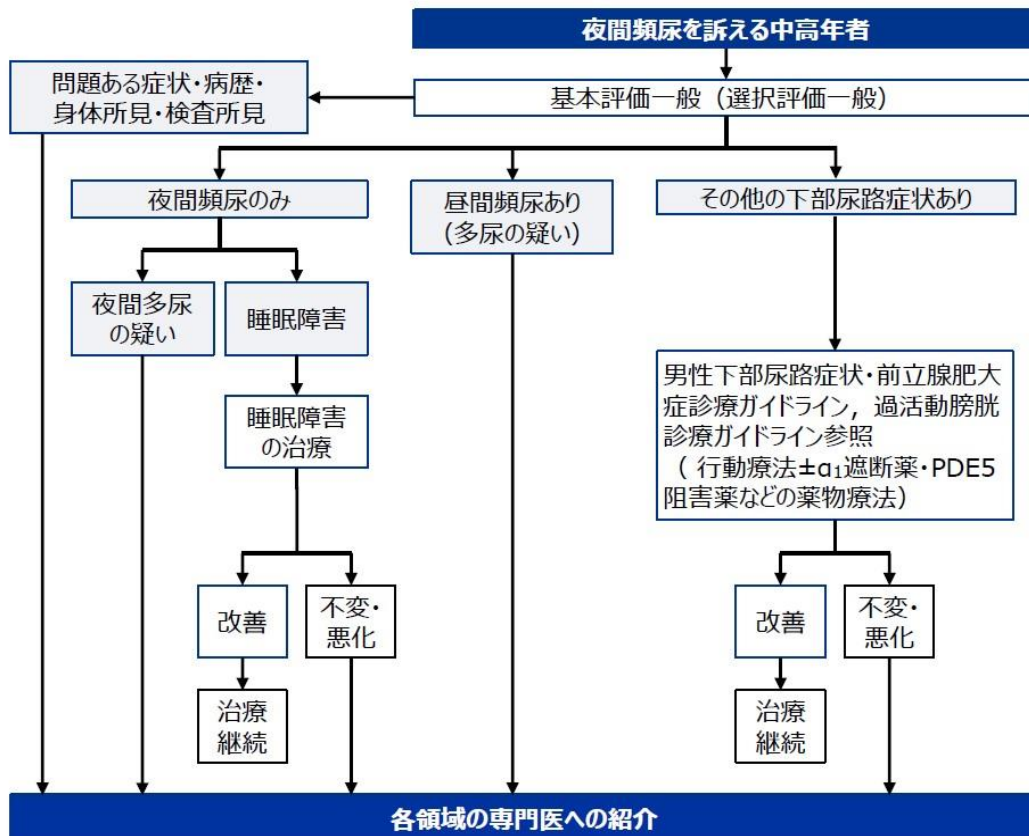
初版 p.11 : 図 1 夜間頻尿の病因と発生機序

多尿*	夜間多尿**	機能的膀胱容量の減少
水利尿 水分過剰摂取, 中枢性・腎性尿崩症, 薬剤性など 浸透圧利尿 電解質利尿, 糖尿病などの非電解質利尿	水分過剰摂取, 食塩過剰摂取, 抗利尿ホルモン日内変動異常, 心血管性(高血圧, 心不全など), 薬剤性多尿, 腎濃縮力低下など	膀胱蓄尿障害 過活動膀胱, 前立腺肥大症, 間質性膀胱炎・膀胱痛症候群, 骨盤臓器脱など 睡眠障害 生活習慣や睡眠環境(時差, 入院, 勤務環境など), 心理的要因(精神的ストレスなど), 身体疾患(疼痛, 掻痒, 呼吸困難など), 精神疾患(アルコール依存, うつ病など), 薬剤(抗がん剤, 降圧薬, ステロイドなど), レストレスレッグス症候群, 周期性四肢運動障害, 睡眠呼吸障害など

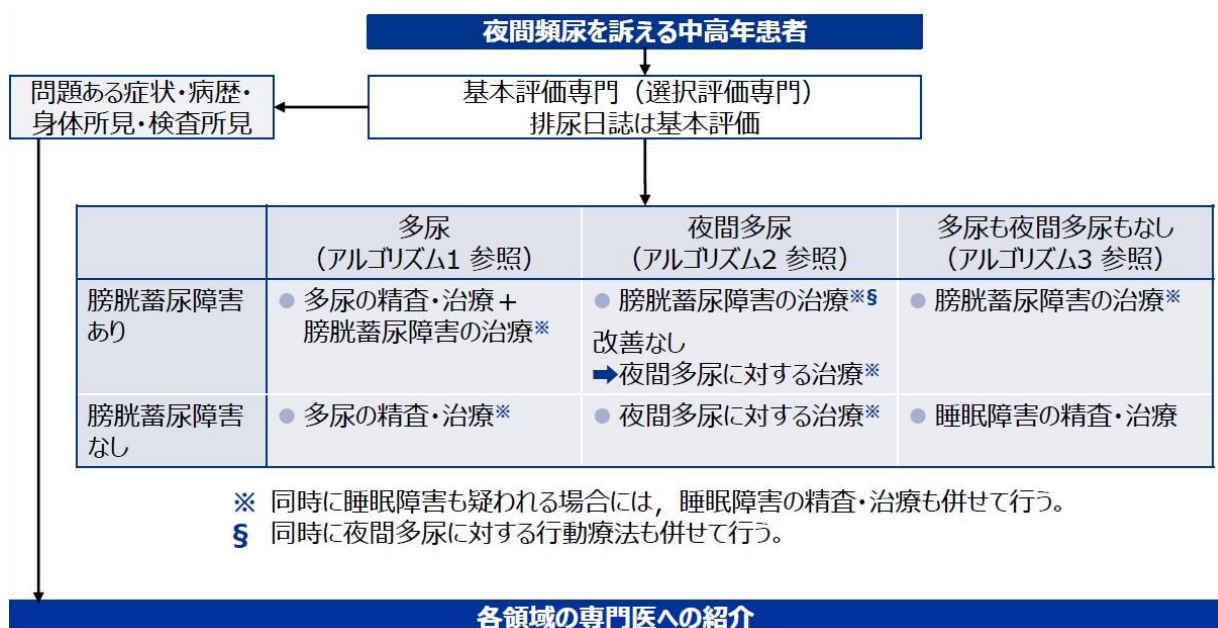
*多尿: 24 時間尿量が 40 mL/kg 体重以上⁷⁾

**夜間多尿: 夜間多尿指数(夜間尿量/24 時間尿量)
高齢者 0.33 以上, 若年者 0.20 以上⁷⁾

A. 夜間頻尿の一般医向けアルゴリズム（排尿日誌を使用しない場合）¹⁾



B. 泌尿器科専門医向けアルゴリズム（排尿日誌を使用する場合）¹⁾



初版 p.95, 修正・追加 2020 p.32 : 表 14-3 男性下部尿路症状に対する治療法—手術療法

	術式	推奨グレード
	A. 組織の切除・蒸散を主体とする術式	
	被膜下前立腺腺腫核出術	
	開放手術	A
	腹腔鏡手術	保留
	ロボット支援手術	保留
	経尿道的前立腺切除術	
	Monopolar TURP	A
	Bipolar TURP	A
	経尿道的前立腺切開術 (TUIP)	A
	経尿道的バイポーラ電極前立腺核出術 (TUEB®)	B
	ホルミウムレーザー前立腺核出術 (HoLEP)	A
	532 nm レーザー光選択的前立腺蒸散術 (PVP)	A
	半導体レーザー前立腺蒸散術 (接触式レーザー前立腺蒸散術)	B
	ツリウムレーザー前立腺切除術 (ThuLRP)	B
追加	アクアブレーション (Aquablation)	C1
	B. 組織の熱凝固・変性を主体とする術式	
修正	経尿道的水蒸気治療 (WAVE)	B
	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®)	C1
	経尿道的マイクロ波高温度治療術 (TUMT)	B
	C. その他の術式	
修正	経尿道的前立腺吊り上げ術 (PUL)	B
	尿道ステント	C1
	前立腺動脈塞栓術	保留

初版 p.135, 修正・追加 2020 p.33 : 表 17 前立腺肥大症に対する手術療法

	術式	推奨グレード
	A. 組織の切除・蒸散を主体とする術式	
	被膜下前立腺腺腫核出術	
	開放手術	A
	腹腔鏡手術	保留
	ロボット支援手術	保留
	経尿道的前立腺切除術	
	Monopolar TURP	A
	Bipolar TURP	A
	経尿道的前立腺切開術 (TUIP)	A
	経尿道的バイポーラ電極前立腺核出術 (TUEB®)	B
	ホルミウムレーザー前立腺核出術 (HoLEP)	A
	532 nm レーザー光選択的前立腺蒸散術 (PVP)	A
	半導体レーザー前立腺蒸散術 (接触式レーザー前立腺蒸散術)	B
	ツリウムレーザー前立腺切除術 (ThuLRP)	B
追加	アクアブレーション (Aquablation)	C1
	B. 組織の熱凝固・変性を主体とする術式	
修正	経尿道的水蒸気治療 (WAVE)	B
	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®)	C1
	経尿道的マイクロ波高温度治療術 (TUMT)	B
	C. その他の術式	
修正	経尿道的前立腺吊り上げ術 (PUL)	B
	尿道ステント	C1
	前立腺動脈塞栓術	保留

初版 p.136, 修正・追加 2020 p.33 : 表 18 手術適応と対象の目安

	推奨 グレード	推定前立腺体積			抗凝固剤 の 中止不可	麻酔 不可
		< 30 mL	30～80 mL	> 80 mL		
被膜下前立腺腺腫核出術	A			○		
Monopolar TURP	A	○	○	○		
Bipolar TURP	A	○	○	○		
経尿道的前立腺切開術 (TUIP)	A	○				
ホルミウムレーザー前立腺核出術 (HoLEP)	A		○	○	○	
532 nm レーザー光選択的前立腺蒸散術 (PVP)	A		○	○	○	
経尿道的バイポーラ電極前立腺核出術 (TUEB®)	B		○	○	○	
ツリウムレーザー前立腺切除術 (ThuLRP)	B		○	○	○	
半導体レーザー前立腺蒸散術 (接触式レーザー前立腺蒸散術)	B		○	○	○	
追加 アクアブレーション (Aquablation)	C1		○	○		
追加 経尿道的水蒸気治療 (WAVE)	B		○		○	○
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®)	C1		○			○
経尿道的マイクロ波高温治療術 (TUMT)	B		○			○
追加 経尿道的前立腺吊り上げ術 (PUL)	B		○		○	○
尿道ステント	C1					○