

A. 前立腺肥大症

1 総論

a. 前立腺肥大症における薬物治療の位置づけ

前立腺肥大症は、前立腺の良性過形成による下部尿路閉塞により、様々な下部尿路症状が生じる疾患である。下部尿路閉塞は肥大前立腺による尿道の機械的閉塞と前立腺平滑筋の緊張亢進による機能的閉塞からなり、尿排出症状（尿勢低下、尿線途絶、腹圧排尿など）や排尿後症状（残尿感）を引き起こす。下部尿路閉塞による二次的な膀胱機能変化、特に過活動膀胱が50～70%の患者に起こり、蓄尿症状（頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁）を引き起こす。薬物治療は前立腺肥大症の基本的な治療法であり、まずは薬物治療を行い、改善不良例に対して外科的治療を考慮する。ただし、繰り返す尿閉・肉眼的血尿・尿路感染や、膀胱結石や上部尿路機能障害（水腎症）を有する例では、外科的治療を選択する。

b. 薬剤の種類と選択基準・アルゴリズム

前立腺肥大症に使用される薬剤には、前立腺の機能的閉塞を解除する α_1 遮断薬およびPDE5（ホスホジエステラーゼ5）阻害薬、前立腺の縮小により機械的閉塞を解除する5 α 還元酵素阻害薬、膀胱機能障害（過活動膀胱）を改善する抗コリン薬、交感神経 β_3 作動薬があり、これらの薬剤を単剤、あるいは併用により投与する。その他、近年使用頻度は少ないが、漢方・生薬、抗アンドロゲン薬などの薬剤がある（表1）。

標準的的一次治療としては、交感神経 α_1 遮断薬、あるいはPDE5阻害薬の単独治療を行う。

一次治療により効果不良例には二次治療として、薬剤の変更、あるいは併用薬物治療を考慮する。大きい前立腺の場合（30mL以上）には、一次治療薬に5 α 還元酵素阻害薬を追加投与し、過活動膀胱症状の改善不良例には抗コリン薬あるいは交感神経 β_3 作動薬を追加投与する（図1）。

下記に薬物治療の詳細を述べるが、投与薬剤の推奨度については、2017年男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン¹⁾での推奨度に準じたが、それ以降に発表されたエビデンスも勘案して筆者が判断した。

表 1 前立腺肥大症に投与する薬剤（商品名）

前立腺肥大症治療薬	過活動膀胱用治療薬
交感神経 α_1 遮断薬	抗コリン薬
シロドシン（ユリーフ®） タムスロシン（ハルナール®） ナフトピジル（フリバス®） ウラピジル（エブランチル®） テラゾシン（ハイトラシン®） プラゾシン（ミニプレス®）	プロピペリン（バップフォー®） トルテロジン（デトルシトール®） ソリフェナシン（ベシケア®） イミダフェナシン（ウルトス®, ステープラ®） フェソテロジン（トビエース®）
	交感神経 β_3 作動薬
ホスホジエステラーゼ5阻害薬	ミラベグロン（ベタニス®） ビベグロン（ベオーバ®）
タダラフィル（ザルティア®）	
5 α 還元酵素阻害薬	
デュタステリド（アボルブ®）	
抗アンドロゲン薬	
クロルマジノン（プロスタール®） アリルエストレノール（パーセリン®）	
その他の薬剤	
アミノ酸配合剤（パラプロスト®） 植物エキス製剤 （エビプロスタット®, セルニルトン®） 漢方薬（八味地黄丸）	

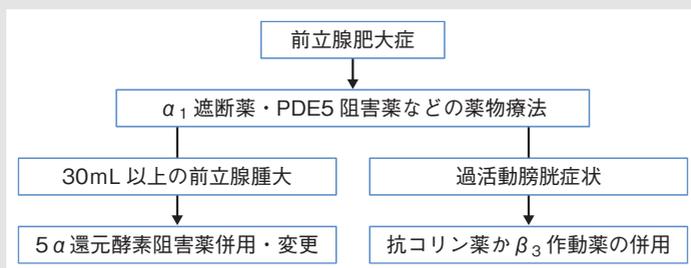


図 1 前立腺肥大症の薬物治療選択

（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．東京：リッチヒルメディカル；2017¹⁾より改変）

2 α_1 遮断薬 (推奨グレード A, 一部 C1)

a. 作用機序

前立腺肥大症による下部尿路閉塞は、肥大前立腺が尿道を圧迫することによる機械的閉塞と、前立腺平滑筋緊張による機能的閉塞に分けられる。交感神経 α_1 受容体は α_{1A} 、 α_{1B} 、 α_{1D} のサブタイプに分類され、 α_{1A} と α_{1D} 受容体は前立腺の平滑筋と膀胱頸部平滑筋に存在し、 α_{1B} 受容体は血管平滑筋に豊富に存在する。 α_1 遮断薬は前立腺平滑筋弛緩と膀胱頸部平滑筋弛緩による機能的閉塞の解除をもたらす。尿排出症状を改善する。また、 α_1 遮断薬は膀胱蓄尿機能に作用し、過活動膀胱症状を改善する。 α_1 遮断薬の蓄尿機能改善の作用機序は十分に解明されていないが、近年膀胱血流の改善が大きな役割を果たしていると考えられている。

b. 適応と期待される効果

前立腺肥大症の一次標準治療薬として使用される。尿排出症状のみならず過活動膀胱症状を含む蓄尿症状（頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁）を有する症例にも、単剤治療として投与できる。

下部尿路閉塞の軽減により、排尿困難、尿勢低下、腹圧排尿などの尿排出症状の改善が期待されるが、蓄尿症状の改善も期待される。ただし、蓄尿症状、特に過活動膀胱症状の改善作用は、過活動膀胱治療薬に比較して弱い。

c. 種類と実際の用法

多種類の α_1 遮断薬が開発・市販されているが、 α_1 遮断薬は α_1 サブタイプ選択性の違いにより分類される（表2）。当初は、 α_1 サブタイプ非選択性、すなわち α_{1A} 、 α_{1B} 、 α_{1D} 受容体いずれも抑制する第1世代の α_1 遮断薬であるプラゾシン（ミニプレス®）、テラゾシン（ハイトラシン®）、ウラピジル（エブランチル®）などが開発されたが、 α_{1B} 受容体遮断に基づく血管拡張に起因する起立性低血圧、めまいなどの副作用を減少させる目的で、 α_{1A} あるいは α_{1D} に選択性のある第2世代 α_1 遮断薬といえるタムスロシン（ハルナール®）、ナフトピジル（フリバス®）といった薬剤が開発された。タムスロシン、ナフトピジルは α_{1A} と α_{1D} に対する選択性を有するが、タムスロシンは α_{1A} に対する選択性が α_{1D} に比べて若干高く、ナフトピジルはその逆である。さらに第3世代 α_1 遮断薬といえるシロドシン（ユリーフ®）が開発されたが、本剤はほぼ純粋に α_{1A} 受容体のみを選択性を有する薬剤である。実際の

表2 α_1 遮断薬の種類と用量・用法

一般名（商品名）	用法用量	α_1 受容体サブタイプ選択制	推奨グレード
シロドシン（ユリーフ®）	1回4mg, 1日2回	$\alpha_{1A} \gg \alpha_{1D} > \alpha_{1B}$	A
タムスロシン（ハルナール®）	1日1回0.2mg	$\alpha_{1A} > \alpha_{1D} \gg \alpha_{1B}$	A
ナフトピジル（フリバス®）	1日1回25mg 効果不十分：50～75mgに漸増	$\alpha_{1D} > \alpha_{1A} \gg \alpha_{1B}$	A
ウラピジル（エブランチル®）	1回15～45mg, 1日2回	非選択性	A
テラゾシン（ハイトラシン®, バソメット®）	1回0.5mg～漸増1mg, 1日2回	非選択性	A
プラゾシン（ミニプレス®）	1回0.5mg, 1日2～3回 維持期：1日1.5～6mg	非選択性	C1

投与用法は表2に示す。

一読メモ

大きな前立腺（前立腺体積 30mL 以上）については、まず α_1 遮断薬による単剤治療を行い、症状改善不良であれば 5 α 還元酵素阻害薬〔デュタステリド（アボルブ®）〕を併用することが原則であるが、非常に大きな前立腺（例えば 60mL 以上）や症状が重症あるいは残尿が高度な症例では、当初から α_1 遮断薬と 5 α 還元酵素阻害薬の併用療法を行うことは有用である。

！ 投与時・投与中の注意点

◆ 投与時、禁忌・慎重投与注意事項の確認

投与時には、①起立性低血圧、重篤な肝機能・腎機能障害、重篤な心疾患、重篤な脳血管障害の有無、②PDE5阻害作用を有する薬剤（勃起機能不全治療薬シルデナフィルなど）使用の有無、③血圧降下薬の内服の有無を確認し、該当する場合には慎重に投与を行う。PDE5阻害薬や血圧降下薬との併用は禁忌ではなく、異常な血圧低下をきたすことはまれではあるが、血圧の変動に注意して投与を行うことが望ましい。

◆投与時の α_1 遮断薬の種類の選択

血管拡張による副作用を避けるため、サブタイプ選択性 α_1 遮断薬の投与を優先することが望ましい。

◆投与中の白内障手術

投与中に注意を要する点として、白内障手術があり、術中に術中虹彩緊張低下症候群が発生することがあるため、本手術を受ける場合には事前に主治医に情報提供を行う。

COLUMN

術中虹彩緊張低下症候群

術中虹彩緊張低下症候群は、白内障手術時にみられる虹彩の異変で、水流による虹彩のうねり、虹彩の脱出・嵌頓、進行性の縮瞳を3徴とし、手術の妨げとなる。手術前に投薬を中止する必要はなく、術者が事前に情報を得ていれば対処できるので、情報提供が重要である。

d. 投与中の評価

◆有効性の評価

薬剤投与による効果の評価を行うことが必要で、パラメーターとしては自覚症状の変化を評価する。 α_1 遮断薬の効果発現は速く、1週間で症状改善が得られることが多く、12週まで改善が進行することが多いため、定期的（例えば4週、8週、12週の時点）に症状評価を行う。

◆自覚症状の評価方法

自覚症状の評価には、国際前立腺症状スコア、過活動膀胱症状スコアなどの自己記入式症状質問票を使用することにより、症状変化が定量的に評価できる。

◆泌尿器科専門医の評価

泌尿器科専門医においては、尿流測定・残尿測定により他覚的所見の評価を行う。

e. 副作用と対処

α_1 遮断薬の主な副作用は、起立性低血圧（めまい、たちくらみ）、易疲労性、鼻づまり、頭痛、眠気などである。起立性低血圧はサブタイプ選択性の α_1 遮断薬では頻度は低い。シロドシンでは射精障害が17~20%前後でみられ、その他の α_1 遮断薬でもみられることがあるが頻度は低い。通常は投与中止により回復する。