

# 泌尿器科薬剤の考え方, 使い方

改訂3版

[編集]

後藤百万

独立行政法人地域医療機能推進機構中京病院 院長

西山博之

筑波大学附属病院腎泌尿器外科 教授

山本新吾

兵庫医科大学泌尿器科学講座 主任教授

# 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 $\alpha_1$ 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 $\alpha$ 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 $\beta_3$ 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）。

標準的一次治療としては、交感神経 $\alpha_1$ 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 $\alpha$ 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 $\beta_3$ 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<sup>1)</sup> および同ガイドライン2023年修正・追加版<sup>2)</sup>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

## 2 $\alpha_1$ 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  $\alpha_1$  受容体は  $\alpha_{1A}$ ， $\alpha_{1B}$ ， $\alpha_{1D}$  のサブタイプに分類され， $\alpha_{1A}$  と  $\alpha_{1D}$  受容体は前立腺の平滑筋と膀胱頸部平滑筋に存在し， $\alpha_{1B}$  受容体は血管平滑筋に豊富に存在する． $\alpha_1$  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， $\alpha_1$  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． $\alpha_1$  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  $\alpha_1$  遮断薬が開発・市販されているが， $\alpha_1$  遮断薬は  $\alpha_1$  サブタイプ選択性の違いにより分類される（表 2）．当初は， $\alpha_1$  サブタイプ非選択性，すなわち  $\alpha_{1A}$ ， $\alpha_{1B}$ ， $\alpha_{1D}$  受容体いずれも抑制する第 1 世代の  $\alpha_1$  遮断薬であるプラゾシン（ミニプレス®），テラゾシン（バソメット®），ウラピジル（エブランチル®）などが開発されたが， $\alpha_{1B}$  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， $\alpha_{1A}$  あるいは  $\alpha_{1D}$  に選択性のある第 2 世代  $\alpha_1$  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  $\alpha_{1A}$  と  $\alpha_{1D}$  に対する選択性を有するが，タムスロシンは  $\alpha_{1A}$  に対する選択性が  $\alpha_{1D}$  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  $\alpha_1$  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  $\alpha_{1A}$  受容体のみに選択性を有する薬剤である．実際の投与

表2  $\alpha_1$  遮断薬の種類と用量・用法

一般名（商品名）	用法・用量	$\alpha_1$ 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	$\alpha_{1A} >> \alpha_{1D} > \alpha_{1B}$	A
タムスロシン（ハルナール®）	1日1回0.2mg	$\alpha_{1A} > \alpha_{1D} >> \alpha_{1B}$	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	$\alpha_{1D} > \alpha_{1A} >> \alpha_{1B}$	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（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

用法は 表2 に示す。

### メモ

大きな前立腺（前立腺体積 30mL 以上）については、まず  $\alpha_1$  遮断薬による単剤治療を行い、症状改善不良であれば 5 $\alpha$ 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  $\alpha_1$  遮断薬と 5 $\alpha$ 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 $\alpha_1$ 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 $\alpha_1$ 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

### 1) 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。 $\alpha_1$ 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。

### 2) 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。

### 3) 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

$\alpha_1$ 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 $\alpha_1$ 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 $\alpha_1$ 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。



## 薬剤変更のポイント

### ◆他剤への変更・併用療法

4～8週間の投与により自覚症状の改善が得られない場合には、他剤への変更あるいは併用療法を考慮する

例：①他の $\alpha_1$ 遮断薬への変更

②可能薬については用量の増加

③前立腺体積が30mL以上の場合：5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬の併用

④過活動膀胱症状の改善不良の場合：交感神経 $\beta_3$ 作動薬あるいは抗コリン薬の併用

### ◆外科的治療の考慮

繰り返す尿閉・血尿・尿路感染、膀胱結石、腎機能障害が合併する場合には外科的治療を考慮する。

## 3 PDE5（ホスホジエステラーゼ 5）阻害薬（推奨グレードA）

### a. 作用機序

神経終末や血管内皮細胞から産生される一酸化窒素（NO）は、平滑筋内のcGMP産生を促進することにより平滑筋弛緩を促進する。PDE5阻害薬は平滑筋細胞中でcGMPの分解を阻害することにより、平滑筋を弛緩させる。膀胱頸部・尿道や前立腺の平滑筋はNOを介して弛緩するため、PDE5阻害薬であるタダラフィル（ザルティア®）は尿道抵抗を低下させ、機能的閉塞を軽減することにより前立腺肥大症の尿排出症状を改善する。さらに本薬は、膀胱血流改善作用、知覚神経亢進の抑制作用により蓄尿症状（過活動膀胱症状）も改善する。

### 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。保険上は前立腺体積の計測、尿流測定、残尿測定などの検査により診断された前立腺肥大症が適応となる。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. 実際の用法

一次治療として単剤投与を行う。

一般名（商品名）	用法・用量	推奨グレード
タダラフィル（ザルティア®）	1日1回5mg	A

## ！投与時・投与中の注意点

### ◆投与に際して必要な検査の実施

本薬投与の使用上注意では、適切な検査により前立腺肥大症と診断される場合に限り算定できるとされているため、尿流測定、残尿測定、前立腺体積の測定（超音波検査）などを実施し、実施年月日を摘要欄に記載することが必要である。

### ◆投与時における禁忌併用薬の確認

タダラフィルの副作用として心血管系の副作用が問題とされており、硝酸薬あるいはNO供給薬との併用により降圧作用が増強し、異常に血圧を下降させることがあるので、硝酸薬あるいはNO供給薬投与中の患者への投与は禁忌である。

その他のタダラフィル投与禁忌としては、不安定狭心症のある患者、心不全（NYHA分類Ⅲ度以上）、コントロール不良の不整脈、低血圧（血圧＜90/50mmHg）またはコントロール不良の高血圧（安静時血圧＞170/100mmHg）のある患者、心筋梗塞の既往歴が最近3カ月以内にある患者、脳梗塞・脳出血の既往歴が最近6カ月以内にある患者である。

### ◆投与中の血圧変化に注意

投与中、特に投与開始後しばらくは、血圧の変化に注意することが重要である。

### ◆投与中の性機能評価

前立腺肥大症と勃起不全の関連が示唆されているが、タダラフィルは勃起不全改善作用もあるので、勃起不全についての評価も有用である。

## d. 投与中の評価

### 1) 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。PDE5阻害薬の効果発現は速く、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。

## 2) 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。

## 3) 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

主な副作用として、消化不良、頭痛、筋肉痛、ほてり、動悸、潮紅、胃食道逆流性疾患、下痢などがあるが、通常服薬中止により改善する。



### 薬剤変更のポイント

#### ◆他剤への変更・併用療法

4～8週間の投与により自覚症状の改善が得られない場合には、他剤への変更あるいは併用療法を考慮する

例：①  $\alpha_1$ 遮断薬への変更

②前立腺体積が30mL以上の場合：5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬の併用

③過活動膀胱症状の改善不良の場合：交感神経 $\beta_3$ 作動薬あるいは抗コリン薬の併用

※タダラフィルと5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬の併用、タダラフィルと抗コリン薬あるいは $\beta_3$ 作動薬の併用については、有効性と安全性に関するエビデンスは不足している。

#### ◆外科的治療の考慮

繰り返す尿閉・血尿・尿路感染、膀胱結石、腎機能障害が合併する場合には外科的治療を考慮する。

## 4 5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬（推奨グレード A）

### a. 作用機序

デュタステリド（アボルブ®）は2種類の5 $\alpha$ 還元酵素（タイプ1とタイプ2）の両者を阻害し、前立腺細胞内でのジヒドロテストステロンの産生を抑制する。前立腺体積を縮小して、機械的下部尿路閉塞を軽減し、尿排出症状を改善する。前立腺体積30mL以上の前立腺肥大症患者への投与が推奨され、 $\alpha_1$ 遮断薬と併用すること