

2. 前立腺肥大症による排尿機能障害と薬物治療

河内 明宏

要約 前立腺肥大症を疑う根拠としては、年齢50歳以上、下部尿路症状、尿閉、尿路感染などがある。診断のための基本評価としては病歴聴取、症状・QOL評価、身体所見、尿検査、残尿測定、血清PSA測定、前立腺超音波検査、尿流測定がある。下部尿路症状・障害が前立腺肥大症のためと推測される場合、患者が治療を希望せず、治療の必要性も認めない場合は、経過観察を考慮する。患者が治療を希望するか、治療が必要な場合は、まず生活指導や α 遮断薬などの内服治療を考慮する。

Key words : 前立腺肥大症, 基本評価, 治療

(日老医誌 2013; 50: 440-445)

はじめに

前立腺肥大症は中高齢男性にみられる進行性の疾患であり、急速なスピードで高齢化社会を迎えている我が国においては今後急増すると考えられる。この男性高齢者の代表的なQOL疾患である前立腺肥大症を適切に治療することは今後の医療において不可欠である。一方で近年、前立腺肥大症に関する理解は、疫学や病態に加えて、診断や治療の面でも大きく進展しているおり、たとえ疾患が重篤化しても致死的な合併症はまれになってきている。その一方で、代表的なQOL疾患でもある前立腺肥大症の治療方法は多様化してきており、治療効果と副作用のバランスのとれた、より適切な診療の普及が期待されている。このような状況の下、前立腺肥大症診療に関するガイドラインとして日本泌尿器科学会編「前立腺肥大症診療ガイドライン」が2011年に発刊された¹⁾。このガイドラインの利用者としては、日本泌尿器科学会認定専門医を中心に想定されている。本稿においては同書に準拠するとともに、一般医においても施行可能な診断や治療を含めて概説する。

定義・概念

前立腺肥大症の定義は、「前立腺の良性過形成による下部尿路機能障害を呈する疾患で、通常は前立腺腫大と下

部尿路閉塞を示唆する下部尿路症状を伴う」とされている。ただ、前立腺の腫大があっても症状がない場合も多くあり、またその症状（下部尿路症状）は前立腺肥大症以外の前立腺や膀胱などの疾患でも生じることがある。前立腺肥大症は中高齢男性に見られる進行性の疾患であり、有病率は60歳代で6%、70歳代で12%と推測されている。前立腺肥大症が尿閉や手術治療を必要とする状態へと悪化する要因としては、高齢、前立腺の腫大、PSA（前立腺特異抗原）が高値であること、下部尿路症状の重症化などがある。

症 状

下部尿路症状は、蓄尿症状、排尿症状、排尿後症状に分類される（図1）²⁾。これらの症状とともに、合併症として、尿閉、肉眼的血尿、腎後性腎不全などを生じることがある。

診 断 (図2)

前立腺肥大症を想定した場合に必ず行うべき評価（基本評価）としては、病歴聴取、症状・QOL評価（国際前立腺症状スコア：IPSS、過活動膀胱症状スコア：OABSS）、身体所見、尿検査、尿流測定、残尿測定、前立腺超音波検査、血清PSA測定が挙げられた。症例を選択して行う評価（選択評価）としては、排尿記録、尿流動体検査、血清クレアチニン値測定、上部尿路超音波検査などが挙げられた。この中で病歴聴取、症状・QOL評価、身体所見、尿検査は一般医でも施行可能で、残尿測定、前立腺超音波検査は機器があれば施行可能である。

Voiding dysfunction and medical treatment in benign prostatic hypertrophy

Akihiro Kawauchi : 京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学

診断においては患者の症状の原因が前立腺肥大症によるものか、他の疾患によるものかを鑑別することが診断として重要である。想定される他の疾患を表1に示す。これらの鑑別のためには既往歴、服用薬剤、症状などを注意深く聴取するとともに、選択評価の検査やその他の検査(尿細胞診、尿培養、内視鏡検査、放射線検査など)を必要に応じて行う。問題ある病歴・症状・検査所見(表2)を認める場合などは、表1のような疾患の存在が疑われるため、慎重に評価する必要がある。

前立腺肥大症による下部尿路症状が疑わしい場合は、国際前立腺症状スコア(IPSS)にて症状の重症度を評価するとともに、QOLスコアにより症状に対する満足度を評価する(図3)。また、前立腺超音波検査による前立腺体積の測定、残尿測定、尿流測定は肥大症の状態

蓄尿症状	排尿症状
<ul style="list-style-type: none"> ● 昼間頻尿 ● 夜間頻尿 ● 尿意切迫感 ● 尿失禁 ● 腹圧性尿失禁 ● 切迫性尿失禁 ● 混合型尿失禁 ● 遺尿 ● 夜間遺尿 ● 持続性尿失禁 ● その他の尿失禁 ● 膀胱の知覚異常 	<ul style="list-style-type: none"> ● 尿勢低下 ● 尿線分割または散乱 ● 尿線途絶 ● 排尿遅延 ● 腹圧排尿 ● 終末滴下
	排尿後症状
	<ul style="list-style-type: none"> ● 残尿感 ● 排尿後尿滴下

図1 国際尿禁制学会(ICS)による下部尿路症状の分類
Abrams, P. et al.: Neurourol. Urodyn. 21: 167, 2002.

を客観的に評価するために有用である。前立腺体積は20 ml以下、残尿量は50 ml以下が正常と考えられ、通常は楕円体の近似式で計算される(図4)。

管理・治療

1. 管理・治療の目標

まず、腎不全、尿閉、尿路感染などの合併症がある場合はこれを治療し、予防するために基本的に治療が必要である。合併症を認めない場合は症状による患者のQOL低下を改善することを目標とする。

2. 治療方法

1) 治療法の選択

治療法は薬物療法、外科的治療、保存的療法およびその他の治療法の3つに大きく分類される。

まず患者が治療を希望するか否か、上記のごとくの合併症の存在など患者の希望によらずに治療が必要かどうかを評価する。治療を希望せず、治療の必要性も認めない場合は、いくら大きな肥大症でも、経過観察を考慮する。

患者が治療を希望するか、治療が必要な場合は、まず生活指導や内服治療を考慮する。初期の内服治療はα遮断薬を基本とする。前立腺腫大が明らかな場合(30 mL以上を目安)や過活動膀胱症状が明らかな場合(OABSS 6点以上を目安)は、それぞれ5α還元酵素阻害薬と抗コリン薬の使用・併用を考慮する。ただ、一般医を対象とした男性下部尿路症状ガイドラインにおいては、前立腺肥大症に対する抗コリン薬の使用は排尿困難や尿閉などの有害事象が危惧されるため、推奨されてい

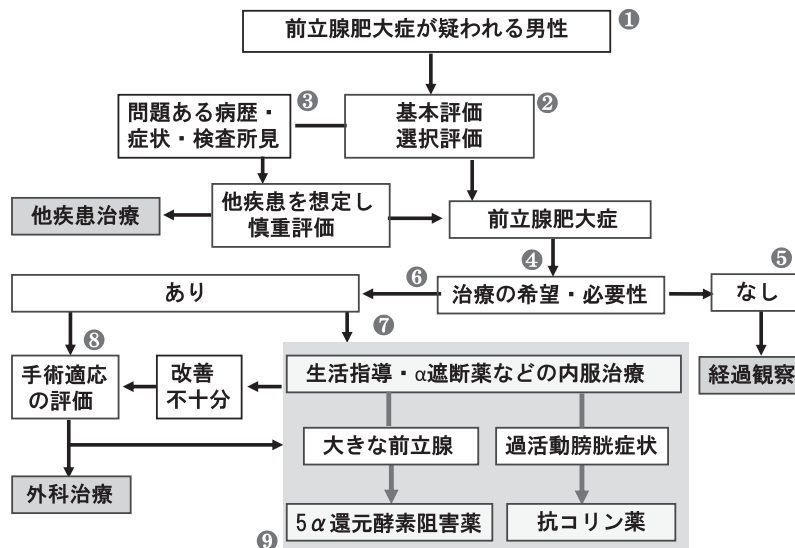


図2 前立腺肥大症診療のアルゴリズム

ない。

内服治療では効果が不十分と想定される場合、患者が手術を希望する場合など手術治療がより適切な場合や、初期治療の効果が不十分な場合は手術治療を前提に手術適応に関する評価を行う。

手術適応の評価には、患者希望や全身的評価と併せて、下部尿路閉塞の評価を行う。閉塞の判定は内圧尿流検査所見が基準であるが、他の検査所見を組み合わせることによって代用可能な場合もある。適応がないとみなされた場合は、生活指導・内服治療が勧められる。

それぞれの治療法を概説する。

2) 生活指導

教育と安心を与えること (たとえば、膀胱・前立腺の

生理や下部尿路症状の解説、悪性でないことの周知、公開講座などへの参加呼びかけ)、②水分摂取の制限 (過度の飲水制限、コーヒー・アルコールの制限)、③膀胱訓練 (尿意をもよおしても我慢をし、膀胱容量を増加させる) ④その他 (刺激性食物の制限、排尿に影響する薬剤の情報提供、便通の調節、適度な運動、長時間の坐位や下半身の冷えを避ける) などがある。

3) 薬物療法

(1) α1 アドレナリン受容体遮断薬 (α1 遮断薬)

α1 遮断薬は、前立腺と膀胱頸部の平滑筋緊張に関係

表 1 前立腺肥大症以外の疾患・病態

前立腺炎、前立腺癌、過活動膀胱、低活動膀胱、膀胱炎、間質性膀胱炎、膀胱癌、膀胱結石、尿道炎、尿道狭窄、神経疾患 (神経因性膀胱)、水腎症、多尿、夜間多尿など
--

表 2 問題ある病歴・症状・検査所見

病歴：尿閉、尿路感染、肉眼的血尿、骨盤部手術・放射線治療、神経疾患など
症状：膀胱痛、会陰部痛、夜間頻尿が主症状、過活動膀胱症状など
検査所見：前立腺所見異常、PSA 高値、尿所見異常、尿細胞診陽性、残尿量異常、膀胱結石、超音波検査異常、腎機能障害、多尿、夜間多尿など

どれくらいの割合で次のような症状がありましたか	全くない	5回に1回の割合より少ない	2回に1回の割合より少ない	2回に1回の割合くらい	2回に1回の割合より多い	ほとんどいつも	
この1か月の間に、尿をしたあとにまだ尿が残っている感じがありましたか	0	1	2	3	4	5	
この1か月の間に、尿をしてから2時間以内にもう一度しなくてはならないことがありましたか	0	1	2	3	4	5	
この1か月の間に、尿をしている間に尿が何度もとざれることがありましたか	0	1	2	3	4	5	
この1か月の間に、尿を我慢するのが難しいことがありましたか	0	1	2	3	4	5	
この1か月の間に、尿の勢いが弱いことがありましたか	0	1	2	3	4	5	
この1か月の間に、尿をし始めるためにお腹に力を入れることがありましたか	0	1	2	3	4	5	
	0回	1回	2回	3回	4回	5回以上	
この1か月の間に、夜寝てから朝起きるまでに、ふつう何回尿をするために起きましたか	0	1	2	3	4	5	
IPSS _____ 点							
	とても満足	満足	ほぼ満足	なんともしえない	やや不満	いやだ	とてもいやだ
現在の尿の状況がこのまま変わらずに続くとしたら、どう思いますか	0	1	2	3	4	5	6
QOLスコア _____ 点							

IPSS 重症度：軽症 (0~7点)、中等症 (8~19点)、重症 (20~35点)
QOL 重症度：軽症 (0, 1点)、中等症 (2, 3, 4点)、重症 (5, 6点)

図 3 国際前立腺症状スコア (IPSS) と QOL スコア

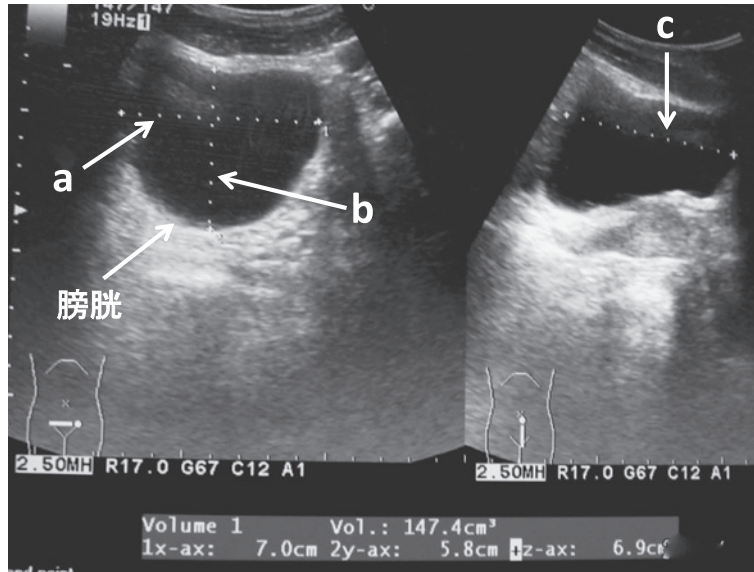


図4 残尿量計測法の一例. まず左の図のように横断面で膀胱を描出し, 膀胱の左右径 a (cm), 前後径 b (cm) を計測する. 次に右の図のように矢状断面で膀胱の上下径 c (cm) を計測する. 残尿量は楕円体の体積の近似式より $a * b * c / 2 \text{ ml}$ となる. 前立腺体積も同様に計測可能である.

表3 前立腺肥大症の治療法 (泌尿器科専門医向け) 一薬物療法

治療方法	推奨グレード
α ₁ アドレナリン受容体遮断薬 (α ₁ 遮断薬)	
タムスロシン	A
ナフトビジル	A
シロドシン	A
テラゾシン	A*
ウラビジル	A*
プラゾシン	C1*
5α還元酵素阻害薬	
デュタステリド	A
フィナステリド	保留 (適応外)
抗アンドロゲン薬	
クロルマジノン	C1
アレルエストレノール	C1
その他の薬剤	
エビプロスタット®	C1
セルニルトン®	C1
パラプロスト®	C1
漢方薬 (八味地黄丸, 牛車腎気丸)	C1
フラボキサート	保留 (適応外)
抗うつ薬	保留 (適応外)
抗コリン薬	保留 (適応外)
コリン作動薬	保留 (適応外)
ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬	保留 (適応外)

* : 男性下部尿路症状診療ガイドライン参照

改善は比較的早期からみられる. 症状緩和は約3分の2にみられるが, 反応性を予測することは困難である. 主な副作用としては, 起立性低血圧, 易疲労性, 射精障害, 鼻づまり, 頭痛, 眠気などがある. 最近注目されるようになった副作用に, 術中虹彩緊張低下症候群という虹彩の異変が特に白内障の手術時に問題となる合併症が生ずる可能性があり, 白内障手術を予定している患者および眼科医には注意を喚起する必要がある.

処方例

(例1) ハルナール D 0.2 mg 1回1錠 1日1回

朝食後

(例2) フリバス OD 錠 50 mg (75 mg まで増量可)

1回1錠 1日1回 朝食後

(例3) ユリーフ錠 4 mg 1回1錠 1日2回 朝夕

食後

(2) 5α還元酵素阻害薬 (デュタステリド)

2種類の5α還元酵素 isoform (type 1 と type 2) の両者を阻害し, 生化学的にはジヒドロテストステロンの産生をほぼ完全に抑制する. 投与5~6カ月以降前立腺体積が有意に減少し, 20%以上の減少率と報告されている. 前立腺腫大の明確な患者 (30 mL 以上) に対する有効性を支持する根拠は十分にあるが, 血清 PSA 値を低下させるため, 前立腺癌の検索には注意が必要である. 本剤投薬中の血清 PSA 値は測定値の2倍を目安にすることが推奨されている.

処方例

する α₁ アドレナリン受容体を阻害して前立腺による閉塞の機能的要素を減少させ, 症状を軽減させる. 症状の

(例) アボルブカプセル 0.5 mg 1回1錠 1日1回
朝食後

(3) α_1 遮断薬・抗コリン薬併用療法

過活動膀胱を伴った前立腺肥大症に対しては、 α_1 遮断薬を初期治療薬とし、その無効例に対して抗コリン薬の投与が推奨される。ただし、排尿困難・尿閉などの有害事象が危惧され、慎重な投与（少量から開始・頻回の観察など）が必要であるので、専門医のもとでの投薬が推奨される。

(4) α_1 遮断薬・5 α 還元酵素阻害薬併用療法

併用治療が各々の単独治療より有効とする根拠が十分あり、前立腺体積が30 mL以上などの比較的重症な症例に対して推奨される。

4) 外科治療

前立腺肥大症に対する手術治療は、①薬物治療の効果が不十分、②中等度から重度の症状、③尿閉・尿路感染症・血尿・膀胱結石などの合併症がある（または危惧される）場合に、適応が考慮される。手術治療の標準術式は経尿道的前立腺切除術（TURP）であるが、そのほかにも多数の術式がある。

3. 管理

経過観察中に尿閉を生じた場合はまず、導尿または尿道カテーテル留置を行う。その後に他の適切な対処・治療（ α 遮断薬、カテーテル抜去、間欠導尿など）を行う。前立腺体積が大きい場合は手術が必要となる可能性が高い。

前立腺肥大症の治療は、その特性によってさまざまな性機能障害を生じる。外科治療は、射精障害が40~80%の頻度で生じる。薬物治療では、5 α 還元酵素阻害薬では勃起障害が2.0~9.6%、性欲低下が1.0~7.7%、射精障害が2.1~4.4%に生じる。 α_1 遮断薬では射精障害が0.4~30%に認められ、特に α_1A 型に選択的な α_1 遮断薬で高率である。

すべての治療選択肢において、効果不十分や病状悪化の場合は、基本評価や選択評価に戻って再評価し、他疾患の可能性や治療の追加・変更を考慮する。症状が改善した場合でも、漫然と治療を継続することなく、定期的に治療の変更・修正を行う。

4. 経過・予後

初診時に下部尿路症状が強く困窮度が高い症例、前立腺体積が大きく血清PSA値が高い症例では、前立腺体積の増加、症状の増悪の可能性が高く、一般的に経過観察は適当でないと考えられている。治療を行うと水腎症、腎後性腎不全、尿路感染症、膀胱結石などの合併症の頻度は一般的に低く、前立腺肥大症による死亡に関しても

年々減少傾向を示している。長期の治療に関しては α_1 遮断薬の3年以上の有効性の根拠は十分でないが、有効性が維持される症例も存在し、安全性は長期間継続する。

5. どのような場合に専門医に紹介すべきか

- 1) 血清PSA高値の場合。
- 2) 尿閉などで膀胱留置カテーテルが必要な場合や、尿路感染、血尿、膀胱結石、尿路結石症などの合併症を有する場合。
- 3) 大きな前立腺など内服治療では効果が不十分と想定される場合や、患者が手術を希望する場合。
- 4) 初期治療の効果が不十分な場合。
- 5) 初期治療で効果があっても、治療経過中に症状の増悪や合併症を認める場合。

参考文献

- 1) 日本泌尿器科学会編：前立腺肥大症診療ガイドライン、リッチヒルメディカル、東京、2011。
- 2) Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al; Standardisation Sub-committee of the International Continence Society: The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21 (2): 167-178.

理解を深める問題

問題 1. 前立腺肥大症について正しいのはどれか。1つ選べ。

- a 前立腺腫大がある場合はほとんど下部尿路症状を伴う。
- b 下部尿路症状は前立腺肥大症に特有の症状である。
- c 前立腺肥大症の有病率は70歳代では50%と推測されている。
- d 下部尿路症状は、蓄尿症状、排尿症状、排尿後症状に分類される。
- e 合併症として腎後性腎不全などの致死的な合併症をきたす症例が急激に増加している。

問題 2. 前立腺肥大症を想定した場合必ず行うべき評価（基本評価）として誤っているものはどれか。1つ選べ。

- a 尿検査
- b 残尿測定
- c 血清 PSA 測定
- d 前立腺超音波検査
- e 排尿記録

問題 3. 前立腺肥大症の治療選択について誤っているものはどれか。1つ選べ。

- a 腎不全、尿閉、尿路感染などの合併症がある場合はこれを治療し、予防するために基本的に治療が必要である。
- b 患者が治療を希望しない場合でも大きな肥大症の場合は治療が必要である。
- c 患者が治療を希望するか、治療が必要な場合は、まず生活指導や内服治療を考慮する。
- d 初期の内服治療は α 遮断薬を基本とする。
- e 前立腺腫大が明らかな場合（30 ml 以上を目安）は5 α 還元酵素阻害薬の使用・併用を考慮する。

問題 4. $\alpha 1$ アドレナリン受容体遮断薬の副作用につき誤っているものはどれか。1つ選べ。

- a 起立性低血圧
- b 射精障害
- c 術中虹彩緊張低下症候群
- e 尿閉
- d 頭痛

問題 5. 5 α 還元酵素阻害薬につき正しいものはどれか。2つ選べ。

- a ジヒドロテストステロンの産生をほぼ完全に抑制する。
- b 投与4週間以降前立腺体積が有意に減少する。
- c 減少率は50%以上と報告されている。
- d 血清 PSA 値を低下させる。
- e 本剤投薬中の血清 PSA 値は測定値の1.5倍を目安にすることが推奨されている。