

# 前立腺肥大症患者の夜間頻尿と睡眠障害に対する

## シロドシンの治療効果の検討

南部徳洲会病院泌尿器科

仲 宗 根 啓\*・向 山 秀 樹

豊見城中央病院泌尿器科

又 吉 幸 秀・島 袋 浩 一

沖縄県立北部病院泌尿器科

安 次 富 勝 弘

沖縄協同病院泌尿器科

嘉 手 川 豪 心

株式会社サザンナイトラボラトリー LLP

西 島 さ お り

北上中央病院泌尿器科

菅 谷 公 男

### 抄録:

【目的】 前立腺肥大症患者の夜間頻尿と睡眠障害に対するシロドシンの効果を検討した。【対象と方法】 夜間頻尿を主訴として受診し、前立腺肥大症と診断され、1) 国際前立腺症状スコア (International Prostate Symptom Score: IPSS) の合計が8点以上, 2) IPSS 夜間頻尿スコアが2点以上, 3) 生活の質 (Quality of Life: QOL) スコアが3以上, 4) 前立腺体積が20 mL以上で, 5) 未治療の36例を対象として、多施設共同、非盲検試験を実施した。対象者にはシロドシン1回4 mgを1日2回、8週間投与した。そして、シロドシン投与前、投与4週後と8週後に、昼間と夜間の排尿回数、国際前立腺症状スコア (IPSS)、過活動膀胱症状質問票 (Overactive Bladder Symptom Score: OABSS)、ピッツバーグ睡眠質問票 (Pittsburgh Sleep Quality Index: PSQI)、夜間頻尿特異的 QOL 質問票 (Nocturia-Quality of Life: N-QOL) や排尿日誌を用いて調査した。【結果】 昼間排尿回数は投与前後に変化はなかったが、夜間排尿回数は投与前  $3.3 \pm 1.7$  回から4週後  $2.1 \pm 1.7$  回、8週後  $2.1 \pm 1.1$  回といずれも有意に減少した。IPSS 合計スコア、IPSS-QOL スコア、OABSS 合計スコア、PSQI と N-QOL 合計スコアは投与後に有意に改善した。しかし、夜間尿量や1日尿量には変化はなかった。【結論】 シロドシンは前立腺肥大症患者の夜間尿量や1日尿量には影響せず、夜間頻尿を改善し、睡眠の質も改善した。  
(西日泌尿, 82: 258-263, 2020)

キーワード: 前立腺肥大症, 夜間頻尿, 睡眠障害, ピッツバーグ睡眠質問票, シロドシン

## 緒 言

夜間頻尿は、排尿に関わる症状のうち最も頻度の高いもので、本邦では40歳以上の男女の約4,500万人が夜間1回以上排尿のために起きており、加齢とともに

\* 〒901-0417 沖縄県島尻郡八重瀬町外間  
TEL 098-998-3221, FAX 098-998-3220

その頻度が高くなる<sup>1)2)</sup>。高齢男性において罹患率の高い疾患の1つである前立腺肥大症 (Benign Prostatic Hyperplasia: BPH) では、夜間排尿のための中途覚醒から睡眠障害が生じ、生活の質 (QOL) が著しく低下する<sup>3)</sup>。したがって、BPH に伴う夜間頻尿を治療し、睡眠の質を向上させることが求められている<sup>4)</sup>。BPH の第1選択薬の1つの $\alpha$ 1 遮断薬は、排尿症状のみならず畜尿症状も改善することが知られており、 $\alpha$ 1 遮断薬のタムスロシン<sup>5)6)</sup>、シロドシン<sup>7)8)</sup> やナフトピジル<sup>4)9)</sup> の夜間頻尿と睡眠障害に対する効果に関しても幾つか報告されている。

そこで、私たちは BPH 患者の夜間頻尿と睡眠障害に対するシロドシンの効果を、国際前立腺症状スコア (International Prostate Symptom Score: IPSS) と過活動膀胱症状質問票 (Overactive Bladder Symptom Score: OABSS) に加えて、ピッツバーグ睡眠質問票 (Pittsburgh Sleep Quality Index: PSQI)、夜間頻尿特異的 QOL 質問票 (Nocturia-Quality of Life: N-QOL) や排尿日誌を用いて検討した。

## 対象と方法

2013年1月から2015年3月までの間に、夜間頻尿を主訴として私たちの施設を受診し、前立腺肥大症と診断された患者のうち、1) IPSS 合計スコアが8点以上、2) IPSS 夜間頻尿スコアが2点以上、3) QOL スコアが3以上、4) 経腹的または経直腸的エコーで測定した前立腺体積が20 mL 以上、5) 排尿障害治療薬を内服していない36例を対象として、多施設共同、非盲検試験を実施した。なお、除外基準は、1) 抗コリン薬を服用している患者、2) 抗アンドロゲン剤 (5 $\alpha$ 還元酵素阻害剤を含む) を開始前6カ月以内に服用した患者、3) 試験期間中に排尿状態に影響を与える可能性のある薬剤 (降圧薬、睡眠薬、ED 治療薬等) の投与量を変更した患者、4) 抗アンドロゲン剤以外の排尿障害治療薬を2週間以上 Wash out できない患者、5) 本剤に対して過敏症の既往歴のある患者、6) その他、試験実施医師が不適当と判断した患者、とした。対象者にはシロドシン1回4 mg を1日2回 (朝と夕の食後)、8週間投与した。そして、シロドシン投与前、投与4週後と8週後に、問診票を用いて、昼間と夜間の排尿回数、IPSS、IPSS-QOL スコア、OABSS、PSQI、N-QOL スコア、排尿日誌 (頻度・尿量記録) と有害事象について調査した。なお、N-QOL は Q1 ~ 12 までの質問は0 ~ 4 の5段階評価で、N-QOL スコアリングシステムにより、合計点と睡眠/活力・悩み/心配の下位尺度スコアとして0 ~ 100 の値に換算して表示した。

Q13についてはスコア計算に含めず、0 ~ 10 の素点で表示した (0 が最良を示す)。排尿日誌は投与開始前3日間、4週後と8週後の外来受診前3日間の記録を指示した。また、経腹的超音波検査による残尿量も投与前後で調査した。

対象期間中は評価に影響を与えうる薬剤の新規追加は行わないこととした。なお、本臨床試験は沖縄県内の6医療機関において、沖縄協同病院の倫理審査を受けて承諾され (承認番号 2012-003 号)、対象者からは書面にて同意を得てから実施した。

数値は平均  $\pm$  標準偏差で表し、統計学的処理は変化量ではなく、そのままのスコアを対応のある t 検定 (Excel Statcel 4) を用いて検定し、 $p < 0.05$  を有意とした。

## 結 果

対象者36例の年齢は57歳 ~ 84歳で、平均年齢は71  $\pm$  7歳であった。シロドシン投与4週後は全例で評価可能であったが、有害事象として、逆行性射精4例、気分不良、勃起障害、口渇、排尿回数増加がそれぞれ1例の計8例に認め、これら8例は4週後を最後に脱落となった。なお、重篤な有害事象はなかった。また、8週後に受診しない脱落例が5例いたため、8週後に評価できたのは23例であった。

昼間排尿回数は投与前9.4  $\pm$  3.3回であり、4週後9.3  $\pm$  3.8回、8週後9.0  $\pm$  3.2回と変化はなかった (Fig. 1A)。夜間排尿回数は投与前3.3  $\pm$  1.7回から4週後2.1  $\pm$  1.7回、8週後2.1  $\pm$  1.1回と4週後と8週後はいずれも有意 (いずれも、 $p = 0.002$ ) に減少した (Fig. 1B)。

IPSS 合計スコアは、投与前17.0  $\pm$  7.0点から、4週後10.7  $\pm$  7.8点、8週後13.0  $\pm$  10.0点といずれも有意 (それぞれ、 $p < 0.001$  と  $p = 0.043$ ) に改善した (Fig. 2A)。IPSS-QOL スコアも、投与前4.5  $\pm$  0.9点から、4週後3.7  $\pm$  1.4点、8週後3.4  $\pm$  1.7点といずれも有意 (いずれも、 $p = 0.002$ ) に改善した (Fig. 2B)。

OABSS 合計スコアは、投与前6.7  $\pm$  3.1点から、4週後5.1  $\pm$  3.4点、8週後5.3  $\pm$  2.4点といずれも有意 (それぞれ、 $p = 0.022$  と  $p = 0.044$ ) に改善した (Fig. 2C)。

PSQI では、投与前5.5  $\pm$  2.6点から4週後5.2  $\pm$  3.1点とあまり変わらなかったが、8週間後は3.5  $\pm$  2.3点と有意 ( $p = 0.005$ ) に改善した (Fig. 2D)。

N-QOL は点数が高いほど改善であるが、総合点では投与前76.2  $\pm$  12.7点が4週後79.2  $\pm$  19.3点とあまり変わらなかったが、8週後は83.6  $\pm$  15.3点と有意 ( $p = 0.033$ ) に改善した (Fig. 3)。N-QOL の中の睡眠/活力の点数は、投与前69.5  $\pm$  11.8点、4週後79.7  $\pm$  21.8点、8週

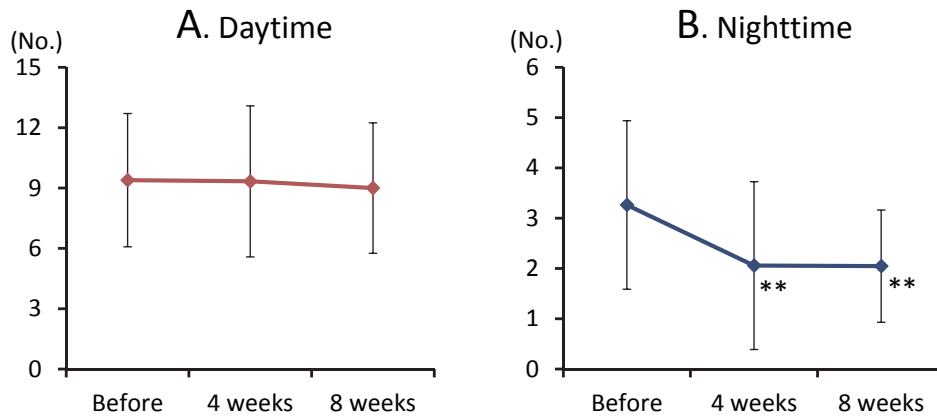


Fig. 1 Changes in the number of daytime and nighttime urinations Mean  $\pm$  SD. \*\*:p<0.01.

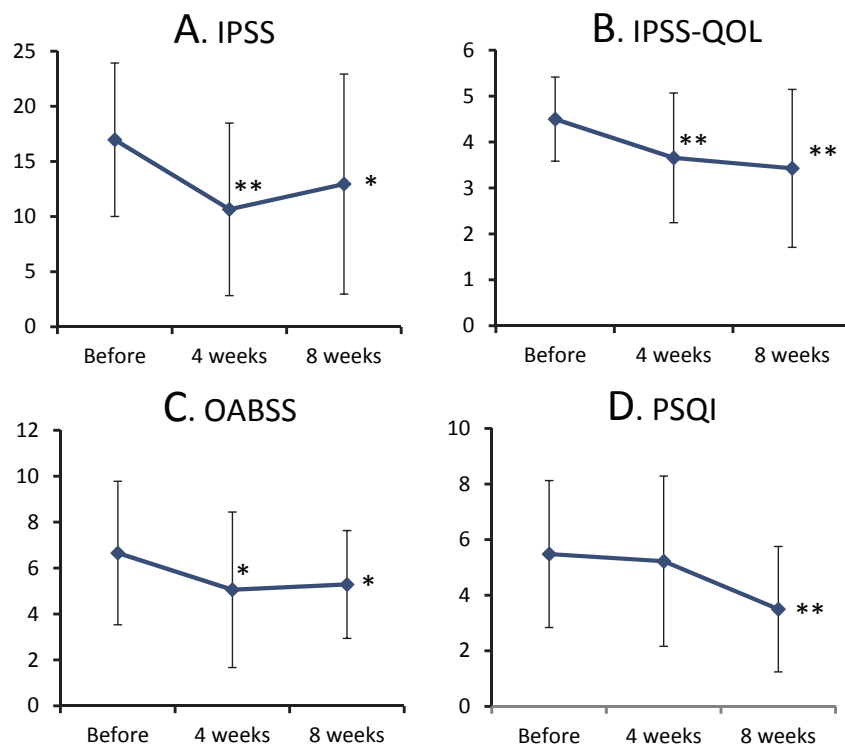


Fig. 2 Transition of IPSS (A), IPSS-QOL index (B), OABSS (C) and PSQI (D) Mean  $\pm$  SD. \*:p<0.05, \*\*:p<0.01.

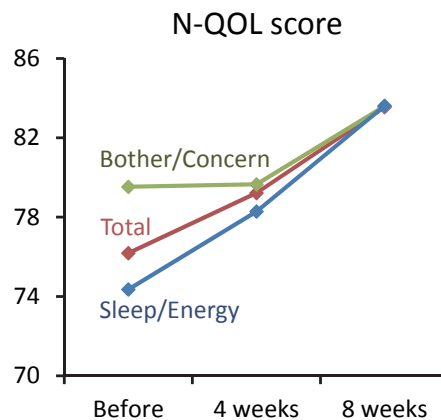


Fig. 3 Transition of N-QOL  
N-QOL total score was found to have improved significantly (p=0.033) after 8 weeks of administration of silodosin.

後  $83.6 \pm 14.3$  点で、悩み／心配の点数は、投与前  $74.4 \pm 18.0$  点、4 週後  $78.3 \pm 21.9$  点、8 週後  $83.6 \pm 19.0$  点といずれも改善傾向にはあるが有意差はなかった。また、N-QOL の個々の項目にも、投与前と比べて 4 週後と 8 週後に有意な変化はなかった。

排尿日誌（頻度・尿量記録）は 4 週後に 22 例で、8 週後には 12 例で記録されていた。1 日尿量は投与前  $1,487 \pm 500$  ml、4 週後  $1,510 \pm 568$  ml、8 週後  $1,379 \pm 361$  ml と変化はなかった。昼間の 1 回排尿量は投与前  $97 \pm 33$  ml、4 週後  $98 \pm 32$  ml、8 週後  $97 \pm 36$  ml と変化はなかった。夜間の 1 回排尿量は投与前  $176 \pm 88$  ml、4 週後  $295 \pm 162$  ml、8 週後  $237 \pm 110$  ml と増加傾向にあったが有意差はなかった。また、1 日尿量に対する夜間尿量の割合の夜間多尿指数は、平均で投与前  $0.39 \pm 0.17$ 、4 週後  $0.40 \pm 0.13$ 、8 週後  $0.37 \pm 0.12$  と変化なく高値であった。

残尿量は投与前  $52 \pm 34$  ml、4 週後  $49 \pm 42$  ml、8 週後  $49 \pm 41$  ml と変化はなかった。

## 考 察

今回はシロドシンが夜間頻尿の改善を通して睡眠の質を向上させるかについて、ピッツバーグ睡眠質問表 (PSQI) と夜間頻尿特異的 QOL 質問表 (N-QOL) を用いて検討した。その結果、シロドシンは夜間尿量や 1 日尿量に影響しなかったが、夜間排尿回数を平均 3.3 回から 2.2 回へと有意に減らし、睡眠の質を PSQI で平均 5.5 点から 3.5 点へと有意に改善した。

PSQI は睡眠の質、入眠時間、睡眠時間、睡眠効率、睡眠困難、眠剤の使用、日中の眠気などによる日常生活への支障といった 7 項目を総合得点 0～21 点で加算し、不眠を含む主観的睡眠の質を評価するもので、5.5 点をカットオフに正常域を設定し、得点が高いほど睡眠が障害されていると判定する<sup>10)</sup>。PSQI はすでに信頼・妥当性が証明され標準化された尺度である一方で、睡眠不足や過眠を伴う睡眠障害、概日リズム睡眠障害、交代勤務、不規則なライフスタイルのように、就床時刻や起床時刻が一定しない場合の睡眠障害の評価には適していない<sup>4)</sup>。鈴木ら<sup>11)</sup> が 68 例の BPH 患者を対象として PSQI に関して報告しており、PSQI は塩酸タムスロシン投与により  $6.5 \pm 0.7$  から  $5.0 \pm 0.5$  へと有意に改善したとしている。今回の調査では PSQI が得られた症例は 23 例と少数であったが、シロドシンの投与により PSQI の低下には有意差がみられ、その平均値はもともと 5.5 の正常域であったが、そこからさらに 3.7 へと有意に改善した。さらにシロドシン投与前後の夜間睡眠中の排尿回数

にも有意な改善を認めたことから、シロドシンによる夜間頻尿の改善が睡眠障害の改善に繋がったと考えられた。また岩澤らはシロドシンが夜間頻尿に効果があることを N-QOL スコアを用いて有意差があったとしたが<sup>7)</sup>、今回の結果では残念ながら N-QOL スコアでの有意差は、どの評価項目でも認められなかった。ただ夜間の排尿回数の減少を認めており、PSQI での優位な改善を認めていることから、N-QOL スコアで有意差を出すまでには症例数を増やす必要があると思われる。PSQI が有意に改善したことを考えると、N-QOL スコアに関しては症例数に加えて、もともと睡眠効率が低い、つまり PSQI スコアが高い症例での評価であれば N-QOL スコアにも有意な変化があったのではと考えられた。

$\alpha 1$  遮断薬は排尿障害と蓄尿障害の両方の改善効果が報告されているが、とりわけ  $\alpha 1A$  受容体親和性が高いシロドシンにおいては尿水力学の検査上でも排尿障害の改善に優れているとされている<sup>12) 13)</sup>。基礎実験においても、骨盤うっ血頻尿モデルラットに対するシロドシンの効果としては、排尿間隔の延長、膀胱の血管透過性亢進抑制、尿中一酸化窒素代謝物 (NOx) の増加などが報告されている<sup>14)</sup>。血管透過性亢進抑制薬のカルバゾクロムも骨盤うっ血頻尿モデルラットの頻尿を改善する<sup>15)</sup>。また、NOx は膀胱平滑筋弛緩に働くので、シロドシンは  $\alpha 1$  遮断作用の他に、血管透過性亢進抑制作用や尿中 NOx 増加作用などによって膀胱容量を増加させると考えられる<sup>14)</sup>。今回の検討からは、シロドシンは蓄尿障害に対しても効果があり、夜間頻尿と睡眠の質を改善すると考えられた。

## 結 語

前立腺肥大症に伴う排尿障害患者に対して  $\alpha 1A$  受容体親和性の高いシロドシンを 8 週間投与し、夜間頻尿の改善とともに PSQI を用いた睡眠障害の改善について検討した。その結果、シロドシンは夜間尿量や 1 日尿量には影響せず、シロドシン投与前後の夜間排尿回数は  $3.3 \pm 1.7$  回から  $2.2 \pm 1.18$  回に有意に減少し、PSQI は  $5.5 \pm 2.6$  から正常域の  $3.5 \pm 2.3$  へと有意に改善し、N-QOL も投与前  $76.2 \pm 12.7$  点から  $83.6 \pm 15.3$  点と有意に改善した。これらの結果より、シロドシンは前立腺肥大症患者の夜間頻尿を改善させるだけでなく、睡眠の質も改善することが示された。

## 文 献

- 1) 本間之夫・他：排尿に関する疫学的研究。日排尿機能会誌。14：266-277, 2003.

- 2) Homma, Y. et al.: Epidemiologic survey of lower urinary tract symptoms in Japan. *Urology*. **68**: 560-564, 2006.
- 3) 青木芳隆, 横山 修: 高齢者夜間頻尿の病態と対処. *日老年医学会誌*. **50**: 434-439, 2013.
- 4) 岩城秀出洙・他: 前立腺肥大症患者の夜間頻尿と睡眠障害に対するナフトビジルの有用性について. *泌尿紀要*. **56**: 209-213, 2010.
- 5) 吉田正貴・他: 過活動膀胱を有する前立腺肥大症患者に対するタムスロシン塩酸塩の有用性と安全性に対する検討. *泌尿器外科*. **21**: 595-602, 2008.
- 6) Kim, S. O. et al.: The  $\alpha 1$  adrenoceptor antagonist tamsulosin for the treatment of voiding symptoms improves nocturia and sleep quality in women. *J. Urol.* **11**: 1636-1641, 2014.
- 7) 岩澤晶彦・他: 前立腺肥大症患者の夜間頻尿に対するシロドシンの治療効果の検討 — 夜間頻尿 QOL 質問票 (N-QOL) 日本語版を用いて. *泌尿外*. **25**: 1497-1503, 2012.
- 8) Takao, T. et al.: Improvement of nocturia and sleep disturbance by silodosin in male patients with lower urinary tract symptoms. *Int. J. Urol.* **22**: 236-238, 2015.
- 9) Yokoyama, O. et al.:  $\alpha$  (1)-adrenoceptor blocker naftopidil improves sleep disturbance with reduction in nocturnal urine volume. *World J. Urol.* **29**: 233-238, 2011.
- 10) 土井由利子: 睡眠障害の診断のための補助検査. 臨床睡眠検査マニュアル. 日本睡眠学会編. ライフサイエンス, 東京: 157-163, 2006.
- 11) 鈴木康之・他: 前立腺肥大症に伴う過活動膀胱に対するタムスロシン塩酸塩の生活の質改善効果の検討 — Overactive bladder questionnaire: OAB-q による評価. *泌尿外*. **22**: 1293-1301, 2009.
- 12) Creta, M. et al.: Effects of  $\alpha 1$ -blockers on urodynamic parameters of bladder outlet obstruction in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic enlargement: a review. *Minerva Urol. Nefrol.* 2015 Oct 27. [Epub ahead of print]
- 13) Fusco, F. et al.:  $\alpha 1$ -blockers improve benign prostatic obstruction in men with lower urinary tract symptoms: a systematic review and meta-analysis of urodynamic studies. *Eur. Urol.* **69**: 1091-1101, 2016.
- 14) Sugaya, K. et al.: Effects of silodosin on bladder activity in rats with frequent urination induced by pelvic venous congestion. *Int. J. Urol.* **23**: 881-887, 2016.
- 15) Sugaya, K. et al.: Pelvic venous congestion induces lower urinary tract dysfunction in rats. *Biomed. Res.* **39**: 269-277, 2018.

(2020 年 3 月 13 日受理)

## THERAPEUTIC EFFECTS OF SILODOSIN ON NOCTURIA AND SLEEP DISTURBANCE IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

KEI NAKASONE AND HIDEKI MUKOUYAMA

Department of Urology, Nanbu Tokusyukai Hospital, Okinawa, Japan

YUKIHIDE MATAYOSHI AND HIROICHI SHIMABUKURO

Department of Urology, Tomishiro Central Hospital, Okinawa, Japan

KATSUHIRO ASHITOMI

Department of Urology, Okinawa Hokubu Hospital, Okinawa, Japan

KATSUMI KADEKAWA

Department of Urology, Okinawa Kyodo Hospital, Okinawa, Japan

SAORI NISHIJIMA

Southern Knights' Laboratory LLP, Okinawa, Japan

KIMIO SUGAYA

Department of Urology, Kitakami Central Hospital, Okinawa, Japan

**Abstract:**

〔Purpose〕 The aim of this study was to investigate the effect of silodosin on nocturia and sleep disturbance in patients with benign prostatic hyperplasia.

〔Subjects and Methods〕 The subjects comprised 36 patients who complained of nocturia, who had been diagnosed with benign prostatic hyperplasia, and who had the following findings: 1) IPSS total score of 8 points or more, 2) IPSS nighttime urinary frequency score of 2 points or more, 3) QOL score of 3 or more, 4) a prostate volume of 20 ml or more, and 5) had been previously untreated. The subjects were administered a 4 mg dose of silodosin twice a day for 8 weeks. Before and after the silodosin administration, various factors including urination frequency during daytime and nighttime, International Prostate Symptom Score (IPSS), Overactive Bladder Symptom Score (OABSS), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Nocturia-Quality of Life (N-QOL) and a urination diary were investigated.

〔Results〕 Although the number of daytime urinations did not change before and after the administration, the number of nighttime urinations decreased significantly from  $3.3 \pm 1.7$  before administration to  $2.1 \pm 1.7$  after 4 weeks of administration and  $2.1 \pm 1.1$  after 8 weeks of administration. IPSS total score, IPSS-QOL score, OABSS total score, PSQI and N-QOL total score improved significantly after administration. There was no change in nocturnal urine volume or daily urine volume.

〔Conclusion〕 Silodosin did not affect nocturnal urine volume or daily urine volume in patients with benign prostatic hyperplasia, but it did improve the symptom of nocturia and sleep quality.

(Nishinoh J. Urol. **82** : 258-263, 2020)

key words : benign prostatic hyperplasia, nocturia, Pittsburgh Sleep Quality Index, silodosin, sleep disturbance.

---