

氏名（本籍）	三輪好生（岐阜県）
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	乙第 1459 号
学位授与日付	平成 24 年 5 月 16 日
学位授与要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	Efficacy of combination therapy with tamsulosin and zolpidem on nocturia in patients with benign prostatic hyperplasia
審査委員	(主査) 教授 森 重 健一郎 (副査) 教授 塩 入 俊 樹 教授 伊 藤 善 規

論文内容の要旨

男性の下部尿路症状でもっとも QOL を低下させているのは夜間頻尿である。男性の下部尿路症状の主な原因は前立腺肥大症と考えられているが、夜間頻尿の原因は前立腺肥大症だけでなく多彩であることがわかってきた。その原因の一つとして睡眠障害が挙げられるが前立腺肥大症患者の夜間頻尿に対する睡眠薬の効果を詳細に検討した報告は少ない。そこで今回、夜間頻尿を主訴とする前立腺肥大症患者で $\alpha 1$ 受容体遮断薬のタムスロシンが無効であった症例に対し、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬のゾルピデムを併用しその効果を検討した。

【対象と方法】

夜間頻尿を主訴とする前立腺肥大症患者 35 例に対しタムスロシンを 4 週間投与した。投与後の夜間頻尿 QOL スコアが 4 点以上であり無効と判断された症例のうち、アテネ不眠尺度 (AIS) が 6 点以上で睡眠障害ありと評価された 16 例にゾルピデムを追加投与し 2 週間後に評価した。

評価項目として、国際前立腺症状スコア (IPSS)、IPSS-QOL スコア、夜間頻尿 QOL スコア、AIS を用いた。

【結果】

タムスロシン単独投与にて IPSS 平均は 18.9 ± 3.8 から 9.9 ± 3.0 ($p < 0.001$)、QOL スコアは 4.5 ± 0.9 から 3.2 ± 0.9 ($p < 0.001$)、夜間排尿回数は 3.4 ± 0.7 から 2.6 ± 1.0 ($p < 0.001$) と有意な改善を認めた。しかしその中の 20 例は夜間頻尿 QOL が 4 点以上であった。そしてその 20 例のうち 16 例は AIS が 6 点以上であり睡眠障害の存在が疑われ、タムスロシンとゾルピデムを 2 週間投与した。

ゾルピデムの投与前後で平均夜間排尿回数は 3.3 ± 0.8 から 1.9 ± 0.7 ($p < 0.001$)、AIS は 10.6 ± 2.9 から 6.8 ± 2.5 ($p < 0.001$)、夜間頻尿 QOL スコアは 5.6 ± 0.5 から 3.6 ± 1.1 ($p < 0.001$) と有意に改善した。

【考察】

前立腺肥大症患者の薬物治療における第一選択薬は $\alpha 1$ 受容体遮断薬であるが、下部尿路症状のなかでもっとも $\alpha 1$ 受容体遮断薬の効果が乏しいのは夜間頻尿である。夜間頻尿の原因は膀胱の蓄尿障害以外にも多尿、夜間多尿、睡眠障害などが大きく関係している。夜間頻尿の治療効果は夜間

排尿回数の減少だけではなく、睡眠の質の改善が重要である。今回の検討では治療効果の評価方法として、夜間排尿回数の変化だけでなく夜間頻尿 QOL スコアを用いて QOL の改善を主要評価項目とした。今回の検討によって $\alpha 1$ 受容体遮断薬が無効な夜間頻尿患者には睡眠障害を伴っている場合が多いことがわかったが、ゾルピデムは睡眠障害に対する治療効果だけでなく、夜間の膀胱容量の増大にも関与している可能性が示唆されている。つまりゾルピデムの追加投与によって、睡眠障害のみならず前立腺肥大症による蓄尿障害にも効果を発揮したものと推察される。

【結論】

夜間頻尿を伴う前立腺肥大症患者のうち、 $\alpha 1$ 受容体遮断薬が無効の症例には睡眠障害が潜んでいる可能性が高く、睡眠障害の評価を行うことが重要であるとともに、睡眠障害を有する症例に対してはゾルピデムの併用が有用と考えられた。

論文審査の結果の要旨

申請者 三輪好生は、 $\alpha 1$ 受容体遮断薬が無効な前立腺肥大症患者の夜間頻尿には、下部尿路閉塞に加えて睡眠障害が関与することを明らかにした。さらに、睡眠障害を有する患者に対しては、 $\alpha 1$ 受容体遮断薬と睡眠薬との併用が夜間頻尿症状の改善に有用であることを示した。本研究成果は、前立腺肥大症患者に対する新たな治療法の可能性を示唆し、泌尿器科学の進歩に少なからず寄与するものと認められる。

[主論文公表誌]

Kousei Miwa, Yoshinori Nishino, Mina Kikuchi, Takako Masue, Yoji Moriyama, Takashi Deguchi :
Efficacy of combination therapy with tamsulosin and zolpidem on nocturia in patients with
benign prostatic hyperplasia
Central European Journal of Urology 64, 232-235 (2011)