

前立腺肥大症患者における タダラフィル少量持続投与による動脈硬化改善の可能性

昭和大学江東豊洲病院外科系診療センター泌尿器科

林圭一郎, 平山貴大, 古敷谷淳, 五十嵐敦, 森田 将, 深貝隆志

昭和大学藤が丘病院泌尿器科

佐々木春明, 谷藤 暁, 山岸元基

横浜新緑総合病院泌尿器科

石川公庸

昭和大学医学部泌尿器科学講座

小川良雄

要 旨

目的: タダラフィルの動脈硬化改善の可能性について前向きに検討した。

対象: LUTS にて 3 病院を受診した患者 103 例を対象とした。

方法: タダラフィル 5mg/day を連日投与し, 投与前, 12 週後, 24 週後, 36 週後の脈波伝播速度 (Pulse Wave velocity: PWV) を測定した。

PWV は脈が心臓から出て動脈を伝わる速度を表していて, PWV が亢進していれば動脈硬化が進展している状態と考えられる。また, 同期間で国際前立腺症状スコア (IPSS), 勃起機能を評価できる Erection Hardness Score (EHS) を同時に評価した。

統計学的解析は有害事象, あるいは drop-out による中止を除いた 92 例で行った。

結果: PWV において投与前と比較しいずれの期間においても有意な改善 ($p < 0.05$) は認められなかった。しかし, サブ解析として, 心血管イベントの高リスク群, 75 歳以上の患者群でそれぞれ再度解析をおこなったところ, いずれも投与前と比較し有意に動脈硬化の改善を認めた。さらに IPSS, EHS は全期間で投与前と比較し優位に改善した。

結論: タダラフィルの少量持続投与により動脈硬化の進展の抑制, あるいは将来的な予防効果を認める可能性が示唆された。

Key words: タダラフィル, PWV, 動脈硬化

緒 言

タダラフィルは Phosphodiesterase-type5 (PDE-5) 阻害薬の一つであり, 以前より ED の治療薬として広く使用されてきたが, 2014 年に前立腺肥大症を伴う下部尿路症状 (LUTS) に対して保険適応となり連日投与が可能となった。

PDE-5 阻害薬は血管平滑筋が弛緩し, 下部尿路組織の血流改善により ED もしくは LUTS が改善する。この血流改善が, 血管内皮機能の改善, さらに動脈硬化の改善につながるのではないかと考えられた。特にタダラフィルは他の PDE-5 阻害薬と比較しその作用時間が長いため恩恵を受けやすいと推測された。

臨床的に血管内皮機能検査を用いて動脈硬化を調べることができる方法として PWV (Pulse wave velocity: 脈波伝播速度) を用いた。他の検

査法としてはFMD (Flow mediated dilation) が用いられているが、検査が簡便であること、患者の侵襲が少ないことから前者を採用している。また、PWV は再現性の高い検査として血管機能検査ガイドライン (JCS2013) に記載されている。

PWV は心臓から拍出された動脈が血管を伝播する速度を測定する検査であり、脈の速度を測定することで動脈の硬さを測定できる。その理由は動脈硬化が存在すると血管壁の伸展が抑制されて脈波が速くなるためとされている。PWV は、硬い血管である程、速くなる指標であり生活習慣病の存在や年齢の増加に比例して動脈の硬さ(硬度)が進行しPWV が早く(高値)になると報告されている¹⁾。つまり、動脈硬化の重症度とPWV は比例している。また、PWV は、大動脈全体の平均的、空間的硬度の指標としても応用されている。

対象および方法

対象は2014年9月から2017年1月までに、昭和大学江東豊洲病院、昭和大学藤が丘病院、横浜新緑総合病院に排尿障害で受診し前立腺肥大症と診断された患者103人を対象とした。

前立腺癌、あるいは膀胱癌の既往がある患者、EDとしてon-demandでPDE-5阻害薬を使用している患者、加齢性腺機能低下症にてテストステロンの補充を行っている患者は本研究から除外した。PSAが4ng/ml以上の患者については前立腺生検、あるいはMRIにて前立腺癌でないことを確認している。尚、前立腺体積は腹部超音波検査を用いて測定した。

方法はタダラフィル(5mg)を1日1回投与し、投与前、投与後12週、24週、36週のPWVを測定した。

検査機器はform ABI/PWV (オムロンコーリン社)を用いた。

PWVの測定方法は両側上腕動脈と両側足首動脈の間の速度を測定した。(brachial-ankle pulse wave velocity; baPWV)。検査は各病院の生理機能検査室で行い、最低10分の安静の後に、検査

時間は5分程の短時間で終了する。患者にとって侵襲が少ない検査であり、食事や測定する時間帯にも左右されない検査である。また、検査者の技量にも左右されないため、客観的なデータを得ることができるといのが特徴である。

また、同期間でのIPSS、EHSを測定した。原則として、BPHに対して治療をすでに行っているものは、その治療は継続した上で、タダラフィルのadd-on投与を行い、未治療のものはタダラフィル単独治療を行うことにした。また、研究中は動脈硬化に対する新たな治療は行わないこととした。

本研究は前向き研究であり昭和大学江東豊洲病院の臨床試験審査委員会 (Institutional Review Board; IRB) の承認を得て患者に書面で同意を得て行った。

統計学的解析はWilcoxonの符号付順位検定を行い、危険率5%未満を統計学的に有意とした。統計ソフトはJMP9.0 (Cary, NC, USA)を用いて行った。有害事象に関してはCTCAEv4.0を用いて行った。

結果

有害事象あるいは自己中断による研究の中止、また患者データが不十分であった11例を除いた92例で解析を行った。平均年齢値は73.8歳、平均前立腺体積は35.8cc、平均IPSSは12.7、平均OABSSは4.18、平均EHS2.30、平均SHIMは7.06だった。また、本研究以前にLUTSに対する治療を行っていたのは73人(70.8%)であり、さらにその中で α 1-blockerを使用していたのが71人(68.9%)、5 α -reductase inhibitorを使用していたのが6人(5.82%)だった(表1)。

結果はPWVにおいて、投与前と比較しいずれの期間においても統計学的優位な改善は認められなかった(図1)。サブ解析として、心血管イベント発祥の高リスク²⁾である1800cm/sec以上の患者、あるいは75歳以上の患者のみを抽出し再度解析を行った。その結果は心血管イベント発祥の高リスク群において、投与12週、24週後におい

表 1. 患者背景

Age (±SD)	73.8±7.07
PSA (ng/ml)	2.69±2.60
Prostate volume (ml)	35.8±16.0
Qmax (ml/sec)	10.9±5.41
Residual urine volume (ml)	49.3±42.8
IPSS	12.7±6.47
Storage subscore (IPSS 2, 4, 7)	5.07±3.11
Voiding subscore (IPSS 3, 5, 6)	5.91±3.04
QOL score	3.59±1.40
OABSS	4.18±2.37
SHIM	7.06±6.06
EHS	2.30±0.76
Sexual activity with female in a month (+) (%)	(22/103) (21.3%)
previously treatment (+) (%)	73/103 (70.8%)
α1-blocker (+) (%)	71/103 (68.9%)
5α-reductase inhibitor (+) (%)	6/103 (5.82%)

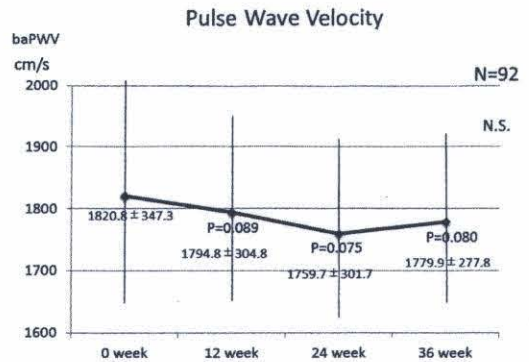


図 1. PWV の変化 (全患者)

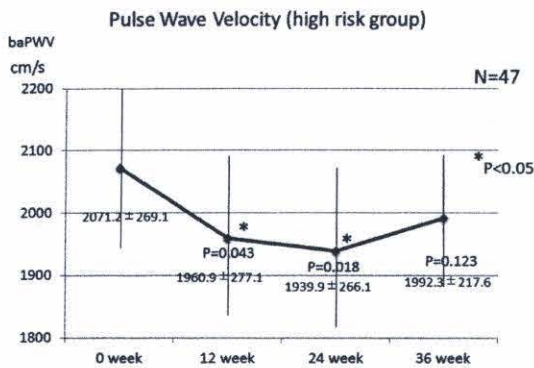


図 2. PWV の変化 (心血管イベント高リスクのみ)

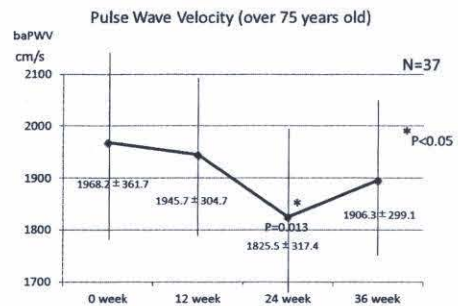


図 3. PWV の変化 (75 歳以上のみ)

て PWV が優位な改善を認めた (図 2)。後期高齢者群においては 24 週間のみ優位な改善を認めた (図 3)。

IPSS に関して、投与前と比較し 12 週間から優位に改善を認め、24 週、36 週間後もその効果は維持された (図 4)。サブ解析での IPSS のパラメーターである排尿症状、畜尿症状、排尿後症状のいずれにおいても改善を認めた。

EHS は、勃起硬さを表すスコアであり、日本語版³⁾に Validation されているものを使用した。投与前と比較しいずれの期間においても優位な改善、つまり勃起の硬度の改善を認める結果となった (図 5)。

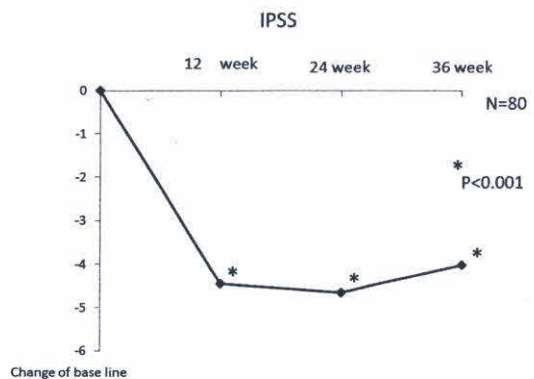


図 4. IPSS の変化

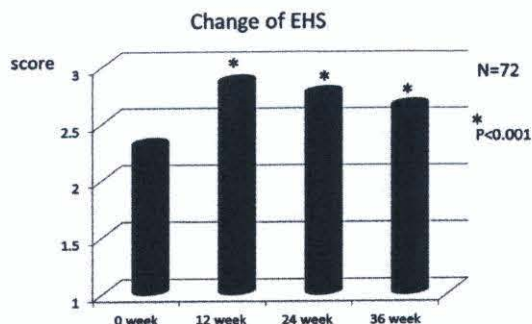


図5. EHSの変化

有害事象に関して、消化器症状3例(下痢2例, 嘔気1例), 頭痛3例, 鼻閉2例, 皮膚の痒み1例を認めた。消化器症状の3例に対して半量投与にしたが2例は改善なく研究中止となった。頭痛についても経過観察としたが2例は改善せず中止となった。鼻閉に関して α 1-blockerとの併用による可能性が考えられたため α 1-blockerを中止した。1例は改善したが1例は改善せず研究を中止した。本研究において有害事象により中止したのは5例であった。この5例はタダラフィルを中止することにより、各症状は速やかに改善した。

考 察

PDE-5阻害薬は以前より勃起障害(ED)に対して使用されてきた。その機序は血管内皮, 膀胱, 尿道, 前立腺, 海綿体の平滑筋に分布するPDE-5を阻害し, 組織内の一酸化窒素(NO)の刺激により産生される環状グアノシンーリン酸の濃度を上昇させる血管, 平滑筋が弛緩することで組織内の血流や供給酸素量が増加し, EDやLUTSが改善する。欧米ではPDE-5阻害薬により臨床的に排尿障害が改善したことが多くのRCT(Randomized Controlled Trial)にて証明されてきた^{4,5)}。本邦において, 日本を含むアジアのRCT⁶⁾でタダラフィル5mg1日1回投与時の前立腺肥大を伴う排尿障害に対する有効性および安全性が確認され保険承認に至った。

PDE-5は上述のように血管内皮に発現しており, 我々は, 連日投与することにより全身の動脈

硬化の改善を認めるのではないかと考えた。PDE5阻害薬による動脈硬化の改善については既にいくつかの報告が存在する。Averaら⁷⁾によるとED患者にタダラフィル20mgをon demandで使用し, 1か月後においてFMDが優位に改善したと報告した。Amanoら⁸⁾によると81人のLUTS患者においてタダラフィル5mgを連日投与し3, 6, 12か月後にbaPWVの優位な改善, 9か月後に足の血管の閉塞を評価できるankle brachial index; ABIの改善を認めた。また, Fukumotoら⁹⁾によるとED患者において動脈硬化が進行すると陰茎収縮期血圧/上腕収縮期血圧(penile brachial index: PBI)は低値となり陰茎の血管障害が進行していると報告した。本研究においても同様にサブ解析にてPWVが優位に改善を認めた。

しかし本研究では, 全患者においてPWVが優位に改善しなかった。それは二つの理由と考えられる。一つが動脈硬化を認めない患者が多く存在したこと。つまり健常者の患者が多く存在したためにPWVが変化しなかったこと。もう一つがPWVの検査の限界である。FMDはより細い血管の変化をとらえることができるとされているが, PWVは比較的太い血管の改善をとらえることができる検査法である。FMDを用いた検査では早期に動脈硬化が改善した報告がある⁷⁾。微小血管の動脈硬化, 血管内皮が改善していたとしてもPWVがそれを評価するのは困難であろう。しかし, PWVは健常者においても加齢と共に高値となる¹⁰⁾が, 36週間後においても投与前と比較し悪化していなかった。この結果から動脈硬化の改善は認められなかったが, 血管病変の抑制を認めている可能性, さらなる長期の服用により将来的なアンチエイジング薬となる可能性が示唆された。

サブ解析では心血管イベント発症の高リスク群においてPWVが投与前と比較し12週間, 24週間後に優位な改善を認めたが36週間後では優位な改善を認めなかった。しかし, その差はわずかであり, さらなる症例が蓄積されると改善する可能性がある。また, PWVは年齢, あるいは血圧

によって大きく結果が左右される検査法あることが関係しているかもしれない。PWVは健常者においても加齢による影響は大きいと報告されている¹⁰⁾。本研究では対象患者の平均73.8歳と高齢の患者が多くエントリーされていたためその影響を受けていたかもしれない。タダラフィルによる動脈硬化の改善は心血管イベントの高リスクの患者ではより効果を得られると考えられた。

本研究では勃起機能に関して広く用いられている IIEF-5 を使用しなかった。性活動の少ない患者が多くエントリーされたため性機能の正しい評価が難しいと考えられたためである。そのため我々は勃起機能の評価の一つである EHS を用いた。EHS は IIEF, IIEF-5 でも捉えきれない勃起機能の評価も可能であると報告されている¹¹⁾。以前、ED 患者における勃起の硬度と動脈硬化の関連について報告している¹²⁾。EHS においていずれの期間においても優位に改善を認めたことから動脈硬化の改善を自覚したと考えられた。

結 論

タダラフィルは排尿障害や勃起機能の改善に加えて動脈硬化の改善、あるいは進展の抑制効果を認めた。特に心血管イベントの高リスク群の患者、後期高齢者の患者においてはその恩恵が大きいと考えられた。今後はさらなる長期間の観察を行っていききたい。

本論文の要旨は第27回日本性機能学会東部総会(2017年2月18日東京)において発表した。

文 献

- 1) Shin Jang, Eun Ju, Eun Huh et al.: Determinants of Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity and Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity in Healthy Koreans. *J. Koreans Med.* 29(6):798-804, 2014.
- 2) Munakata M et al.: Branchial-ankle pulse wave velocity in the measurement of atrial stiffness: recent evidence and clinical applications. *Curr. Hypertension Rev.* 10 (1):49-57, 2014.
- 3) 永尾光一: 日本語版 EHS 「勃起の硬さスケール」の開発. *日性会誌* 24 (1): 1-3, 2009.
- 4) Oelke M, Giuliano F, Mirone V et al.: Monotherapy with tadalafil or Tamsulosin similar improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in a international, randomized, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol* 61:917-925, 2012.
- 5) Kaplan SA, Gonzalez RR, Te Aete AE: combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating low urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Eur Urol* 51:1717-1723, 2007.
- 6) Takeda M, Yokoyama O, Lee SW et al.: Tadalafil 5mg once-daily therapy for men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial carried out in Japan and Korea. *Int. J. Urol.* 21: 670-675, 2014.
- 7) Aversa A, Greco E, Bruzziches R et al.: Relationship between chronic tadalafil administration and improvement of endothelial function in men with erectile dysfunction: a pilot study. *Int J Impot Res* 19:200-207, 2007.
- 8) Amano T, Earle C, Imano T et al.: Administration of daily 5mg tadalafil improves endothelial function in patients with benign prostatic hyperplasia. *Aging Male.* 22:1-6, 2017.
- 9) Fukumoto K, Nagai A, Hara R et al.: Tadalafil for male lower urinary tract symptoms improves endothelial function.

- Int. J. Urol. 24:206-210, 2017.
- 10) Tomiyama H, Yamashita A, Arai T et al.: Influences of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement—a survey of 12517 subjects. *Atherosclerosis*. 166:303-309, 2003.
- 11) 渡辺明彦, 今村朋理, 森井章裕ら: 日本語版 Erection Hardness score の有効性に関する検討. *日性会誌* 25 : 243-247, 2010.
- 12) 林圭一郎, 佐々木春明, 黒川一平ら: ED 患者における血管内皮機能と陰茎の硬度の関係. *日性会誌* 31 (3) : 193-197, 2016.

Prospective study for effects of low dose tadalafil on vascular endothelium function in patients with urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia

Department of Urology, Showa University Koto Toyosu Hospital
Keiichiro HAYASHI, Kidai HIRAYAMA, Atsushi KOSHIKIYA,
Atsushi IGARASHI, Masashi MORITA and Takashi FUKAGAI

Department of Urology, Showa University Fujigaoka Hospital
Haruaki SASAKI, Satoru TANIFUJI and Motoki YAMAGISHI

Department of Urology, Yokohama Shinmidori General Hospital
Kimiyasu ISHIKAWA

Department of Urology Showa, University School of Medicine
Yoshio OGAWA

Materials

The participants were 103 LUTS/BPH patients who visited our hospital.

Methods

Tadalafil 5mg was administered once a day.

The primary endpoint was endothelial function, as measured by pulse wave velocity (PWV) at baseline, and at 12, 24, and 36 weeks of treatment. PWV is a measure of arterial stiffness and a marker of vascular damages.

The secondary endpoints were IPSS, and the erection hardness score (EHS).

Results

92 patients were included in the statistical analysis, excluding those in whom adverse events occurred or who dropped out of the study.

Endothelial function levels did not improve at 12-, 24-, or 36- weeks, as compared with that at baseline, in any of the 92 patients. However, a sub-analysis revealed that endothelial function levels showed improvement at 12- and 24- weeks in the group at

high risk for cardiovascular events. Furthermore, patients ≥ 75 years of age improved endothelial function at 24- weeks.

IPSS and EHS showed significant improvement at all the observation period, as compared with those at baseline.

Conclusion

In our study, daily tadalafil 5mg might suppress the progression of arteriosclerosis or might improve vascular endothelium function.

Key words: tadalafil, LUTS, BPH, vascular endothelium function, PWV

〔 受付 : 2017 年 10 月 26 日 〕
〔 受理 : 2017 年 12 月 1 日 〕