

## 過活動膀胱

## サマリー

**1 CQ：高齢者にムスカリン受容体拮抗薬は安全か？**

高齢者の活動膀胱症状に対してはムスカリン受容体拮抗薬が有効であるが、有害事象の発現に注意が必要である。主な副作用は口内乾燥、便秘、霧視、残尿量の増加等である。(エビデンスの質：高、推奨度：強)

**2 CQ：ムスカリン受容体拮抗薬を使用する際の投与量、投与方法は若年者と同様でよいか？**

ムスカリン受容体拮抗薬の副作用は用量依存的に上昇する。膀胱選択性の高い薬剤や投与経路の変更で副作用の軽減が期待できる。(エビデンスの質：高、推奨度：強)

**3 CQ：ムスカリン受容体拮抗薬の投与で認知機能は低下するか？**

ムスカリン受容体拮抗薬は中枢神経系の副作用を及ぼす可能性があり、メタ解析が行われている。経口オキシブチニンは認知機能を低下させる可能性があり、高齢者には可能な限り使用を控える。(エビデンスの質：高、推奨度：強)

**4 CQ： $\beta_3$ 受容体作動薬は高齢者に対して安全か？ また、その有効性はどうか？**

$\beta_3$ 受容体作動薬であるミラベグロンはムスカリン受容体拮抗薬と同等の効果が期待でき、高齢者でも副作用は軽微であるとされているが、心血管系の副作用に注意が必要である。(エビデンスの質：中、推奨度：強)

## 薬物リスト

### 特に慎重な投与を要する薬物のリスト

薬剤 (クラス または 一般名)	代表的な一般名 (すべて該当の 場合は無記載)	対象となる 患者群* (すべて 対象となる場合は 無記載)	主な 副作用・理由	推奨される 使用法	エビデンス の質と 推奨度	参考にした ガイド ライン または文献
三環系抗うつ薬	アミトリプチリン、 クロミプラミン、 イミプラミンなどすべての 三環系抗うつ薬		認知機能低下 便秘、口腔乾燥、起立性低 血压、 排尿症状悪化、尿閉	可能な限り使用 を控える	エビデンス の質：高 推奨度：強	[1] [2] [3] [4] [5] [6] [7]
パーキンソン病 治療薬 (抗コリン薬)	トリヘキシフェニジル、 ビペリデン		認知機能低下、せん妄、過鎮静、口腔 乾燥、便秘、 排尿症状悪化、尿閉	可能な限り使用 を控える 代替薬：L-ドバ	エビデンス の質：中 推奨度：強	[1] [2] [3] [8] [9] [10]
受容体サブタイプ 非選択性 $\alpha_1$ 受容 体遮断薬	テラゾシン、 プラゾシン、 ウラピジル、 ドキサゾシンなど		起立性低血压、転倒	可能な限り使用 を控える 代替薬：(高血压) その他の降圧薬 (前立腺肥大症) シロドシン、 タムスロシン、 ナフトピジル、 植物製剤など	エビデンス の質：中 推奨度：強	[1] [11] [12]
オキシブチニン (経口)	オキシブチニン		尿閉、認知機能低下、せん妄のリスクあり。 口渴、便秘の頻度高い	可能な限り使用 しない。 代替薬として他のムスカリント受容体拮抗薬	エビデンス の質：高 推奨度：強	[1] [13] [14]
ムスカリン受容体 拮抗薬	ソリフェナシン、トルテロジン、 フェソテロジン、イミダフェナシン、 プロピベリン、 オキシブチニン 経皮吸収型		口内乾燥、便秘、排尿症状の悪化、尿閉	低用量から使用 前立腺肥大症の場合は $\alpha_1$ 受容体 遮断薬との併用。 必要時、緩下剤 を併用する	エビデンス の質：高 推奨度：強	[1] [13] [14] [15] [16] [17] [18] [19] [20] [21] [22] [23] [24] [25]

\*対象は75歳以上の高齢者および75歳未満でもフレイル～要介護状態の高齢者(詳細はp. 22参照)

## 解説

過活動膀胱の治療薬はムスカリン受容体拮抗薬がその中心であり、かつ使用対象は高齢者が多い。そのため副作用について焦点を当て系統的レビューを行った。非泌尿器科専門医である、かかりつけ医が75歳以上の高齢者および75歳未満でもフレイル～要介護の高齢者の過活動膀胱を診療するうえでの治療戦略、留意点を述べる。

過活動膀胱(overactive bladder; OAB)の有病率は年齢とともに増加し、60歳以上で13.8%に上ると報告されており、高齢者の診療において珍しいものではない<sup>[26]</sup>。かかりつけ医においても尿検査、および排尿記録による排尿状態の把握、過活動膀胱症状質問票(overactive bladder symptom score; OABSS)を用いることで、治療介入が可能である。

頻尿、切迫性尿失禁を呈するOABに対しては抗コリン薬を使用することが多い。Beers基準2012では抗コリン薬のうち尿路に作用するものをムスカリン受容体拮抗薬と分類しており、本項でもそのように記載する<sup>[1]</sup>。高齢者においてもムスカリン受容体拮抗薬は安全で有効であるという報告があるものの<sup>[15]</sup>、高齢者ではコリン分泌能が低下しており、副作用が顕在化しやすいこと、前立腺肥大症(BPH)や尿路感染、結石などの原疾患の有無や合併症に留意する必要がある<sup>[16]</sup>。頻尿や尿意切迫には飲水量の過多や夜間多尿が原因による症例もあるため、排尿記録やOABSSで治療効果を評価する。また高齢者では運動機能低下、協調運動不全、認知機能障害などの要因も排尿障害に関与していることが少なくない。過活動膀胱診療ガイドライン<sup>[22]</sup>では「定時排尿、排尿誘導あるいは排尿動作の補助などの治療を薬物療法以外にも行うべきである」と記載されている。

高齢者のOAB症状に対するムスカリン受容体拮抗薬の有効性は確立している。75歳を超える高齢者への投与でも、有効性、安全性ともに75歳未満と同等であり<sup>[23]</sup>、虚弱高齢者を対象とした試験でも有効性は変わらない<sup>[24]</sup>、あるいは認知機能を障害しないこと<sup>[25]</sup>が報告されており、高齢者のQOLの向上に寄与している。しかし、ムスカリン受容体拮抗薬の有効性は用量依存性に上昇するものの、同時に副作用の頻度も上昇する<sup>[17, 27]</sup>。最も多い有害事象は口内乾燥で、ほかに便秘、霧視、排尿困難、残尿量の増加といった頻度が高い<sup>[18]</sup>。また中枢神経系に影響する可能性もある<sup>[13]</sup>。

OABに適応となるムスカリン受容体拮抗薬は従来には、膀胱選択性の低いオキシブチニン、プロピペリンと、近年、膀胱選択性を高め過活動膀胱治療薬として発売されたソリフェナシン、トルテロジン、フェソテロジン、イミダフェナシンがある。このうち膀胱選択性が高く、脳内移行性の少ない薬剤を低用量から開始することで副作用の頻度を押さえることが期待できる<sup>[19, 25]</sup>。経口オキシブチニンは副作用の発現率が高く、メタ解析で認知機能低下のリスクが否定できないため可能な限り使用を控える<sup>[14]</sup>。一方オキシブチニンは、ゲル剤にすることで代謝産物のプロフィールが変わり有害事象が減少したと報告されている<sup>[28]</sup>ことから、オキシブチニンの貼付剤は服薬数が多い症例や内服困難症例、あるいは口内乾燥や便秘などの副作用が強い症例に対しては選択肢の1つとなりうる<sup>[29]</sup>。

米国では高齢者の約50%が1剤以上の抗コリン薬を服用しているという報告がある。抗コリン薬の服用者では非服用者と比較し、何らかの認知機能障害を有している割合が高く<sup>[30]</sup>、

また3年以上抗コリン薬を服用した場合では認知症のリスクが増加する<sup>[31]</sup>。ただし、膀胱選択的ムスカリン受容体拮抗薬の長期服用による認知機能への影響は明らかでない。ムスカリン受容体拮抗薬は服薬アドヒアランスが不良であることが知られており、継続率が低い傾向にある<sup>[32]</sup>。高齢者ではすでに抗コリン作用を有する薬剤を服用していることが多いことから、ムスカリン受容体拮抗薬の併用は口内乾燥などの有害事象が増強される可能性がある。このため、ムスカリン受容体拮抗薬の使用およびその投与の継続に関しては十分な観察が必要である。実際には、服薬状況、認知機能も含めた全身状態、排尿状態の変化、血液・尿検査、残尿測定の定期的な確認が有用である。残尿測定は膀胱用超音波画像診断装置を用いることで非泌尿器科専門医でも簡便に測定が可能である。

$\beta_3$ 受容体作動薬であるミラベグロンは過活動膀胱治療薬としてムスカリン受容体拮抗薬と同等の効果が期待でき、かつ副作用も軽微であると考えられている<sup>[33]</sup>。このため高齢者や前立腺肥大症(benign prostatic hyperplasia; BPH)を有する男性においても使用が期待される<sup>[34, 35]</sup>。OABに対する新たな治療薬として期待されているが、QT延長や心室性不整脈などの副作用があるため、心血管系の合併症を有する者への使用では抗不整脈薬の服用の確認や心電図を確認し、泌尿器科医、循環器科医との診療連携が必要である<sup>[36]</sup>。

# 前立腺肥大症

## サマリー

### 1 CQ：高齢者前立腺肥大症患者に対する薬物治療の第一選択は何か？

前立腺肥大症に対する受容体サブタイプ選択的 $\alpha_1$ アドレナリン受容体遮断薬（以下 $\alpha_1$ 遮断薬）は排尿症状と蓄尿症状を改善する。高齢者に対しても有用かつ安全であり、前立腺肥大症を有する男性患者の排尿障害の第一選択薬である。（エビデンスの質：高、推奨度：強）

特に尿閉の既往がある前立腺肥大症患者は $\alpha_1$ 遮断薬の服用により、尿道カテーテル再留置率を減少できる。（エビデンスの質：低、推奨度：強）

受容体サブタイプ非選択的 $\alpha_1$ 遮断薬には血圧低下の副作用があるため、テラゾシン、プラゾシン、ウラピジルは使用を避ける。（エビデンスの質：中、推奨度：弱）

### 2 CQ：高齢者前立腺肥大症患者に対してデュタステリドは有効か？

$\alpha_1$ 遮断薬の効果が不十分な前立腺肥大症では、デュタステリドの併用で症状の改善が期待できる。また、単独使用でも効果が期待できる。（エビデンスの質：高、推奨度：強）

### 3 CQ：高齢者前立腺肥大症患者に対してPDE5阻害薬は有効か？

頻尿に対して $\alpha_1$ 遮断薬の効果が不十分な場合は、PDE5阻害薬であるタadalafilの併用が症状を改善する。軽症ではタadalafil単剤でも有効である。（エビデンスの質：中、推奨度：強）

亜硝酸薬服用中の患者では使用禁忌である。（エビデンスの質：不十分、推奨度：強）

### 4 CQ：高齢者前立腺肥大症患者に対して抗アンドロゲン薬の使用は安全か？

抗アンドロゲン薬は心不全や血栓症、糖尿病のリスクを考慮する。（エビデンスの質：不十分、推奨度：弱）

### 5 CQ：高齢者前立腺肥大症患者に対してムスカリ受容体拮抗薬は安全か？

前立腺肥大症による過活動膀胱症状に対しては、ムスカリ受容体拮抗薬を $\alpha_1$ 遮断薬と併用することで症状の改善が期待できる。（エビデンスの質：高、推奨度：弱）しかし、ムスカリ受容体拮抗薬は抗コリン作用による有害事象、特に前立腺肥大症の場合は尿閉の発現の可能性があるため、単独での処方は控える。（エビデンスの質：高、推奨度：強）

使用する場合は $\alpha_1$ 遮断薬の併用でかつ低用量から開始し、定期的な残尿量の測定が推奨される。

## 開始を考慮するべき薬物のリスト

薬剤 (クラスまたは 一般名)	代表的な 一般名（すべて 該当の場合は無 記載）	対象となる患者群 (対象となる病態・疾 患名)	注意事項	エビデンス の質と 推奨度	エビデンス の質と 推奨度
受容体サブタイプ選択的 $\alpha_1$ 受容体遮断薬	シロドシン、 タムスロシン、 ナフトビジル	前立腺肥大症による排尿障害。 尿流量、自覚症状が改善。 尿閉の既往がある(尿閉後の使用でカテーテル再留置率が減少)	起立性低血圧、射精障害に留意	エビデンスの質：高 推奨度：強	[37] [38] [39] [40]

## 解説

前立腺肥大症(BPH)の薬物治療における基本薬剤は受容体サブタイプ選択的 $\alpha_1$ 受容体遮断薬( $\alpha_1$ 遮断薬)である。またムスカリン受容体拮抗薬、5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬、PDE<sub>5</sub>阻害薬なども併用処方される。これらの薬剤の選択について系統的レビューを行い、特に75歳以上の高齢者および75歳未満でもフレイル～要介護の高齢者に対する薬物治療に関して、非泌尿器科専門医である、かかりつけ医が処方する際の留意点について述べる。

BPHは「前立腺肥大症診療ガイドライン」によると、前立腺腫大と尿排出閉塞(bladder output obstruction; BOO)を示唆する下部尿路症状(lower urinary tract syndrome; LUTS)を伴うと定義されている<sup>[41]</sup>。BPHの診療を始めるにあたり、わが国では一般医向けに「男性下部尿路症状診療ガイドライン」が作成されている<sup>[42]</sup>。かかりつけ医においてもBPHに対して尿検査、および排尿記録による排尿状態の把握、国際前立腺症状スコア(IPSS)、過活動膀胱症状質問票(OABSS)を用いることで、治療介入が可能である。IPSSが8点以上の場合、もしくは治療介入後も改善しない場合は泌尿器科専門医への紹介を考慮する。

BPHの有病率はわが国におけるcommunity-based studyの結果において40歳代2%、50歳代2%、60歳代6%、70歳代12%と加齢に従って増加した<sup>[43, 44]</sup>。このように高齢者では常に留意する必要がある疾患である。抗コリン作用のある薬剤はBPH患者で尿閉をきたす可能性があるため、高齢者への抗コリン作用のある薬剤の使用には十分な注意が必要である。具体的には本ガイドラインに記載のある薬剤に関しては薬物リストに明示した。

BPHの尿勢低下や夜間頻尿といった排尿症状に対して $\alpha_1$ 遮断薬が第一選択として使用される<sup>[37]</sup>。尿閉で尿道カテーテルが留置された既往のある症例では、 $\alpha_1$ 遮断薬投与で再留置率が低下すると報告されている<sup>[38]</sup>。 $\alpha_1$ 遮断薬は前立腺平滑筋の $\alpha_1$ 受容体に作用し、その弛緩を促すことで尿流量を増加させるが、副作用として起立性低血圧や眩暈などの循環器系の副作用や射精障害が指摘されている<sup>[39]</sup>。しかし、アドレナリン受容体のサブタイプ選択性の高い薬剤を使用することで、循環器系の副作用を回避し安全に使用することができる<sup>[40, 45]</sup>。わが国ではサブタイプAに選択性の高いシロドシン、その中間であるタムスロシンが使用可能である。テラゾシンなどの受容体サブタイプ非選択性の $\alpha_1$ 遮断薬は、起立性低血圧のリスクがあり可能な限り使用は控える<sup>[1, 46]</sup>。

$\alpha_1$ 遮断薬が副作用で使用困難な場合はエビプロスタットなどの植物製剤の使用を検討する<sup>[41]</sup>。 $\alpha_1$ 遮断薬と比較するとその効果は劣勢であり、エビデンスも乏しいが、安全性は高い<sup>[47]</sup>。

$\alpha_1$ 遮断薬の効果が不十分の場合は5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬であるデュタステリドの併用を考慮する。前立腺肥大症診療ガイドラインでは前立腺体積30mL以上での使用が推奨されているが、体積の測定は必須ではない。デュタステリドの使用により前立腺体積は30%程度縮小すると考えられている。 $\alpha_1$ 遮断薬とデュタステリドの併用療法の長期成績性を示したcombAT試験では、併用療法の長期間での有効性が示されたが、単独治療でも $\alpha_1$ 遮断薬単独よりも有効性が示され、単独治療でも使用可能である。同試験では4%程度に性機能障害が生じるため、使用前に有害事象のインフォームドコンセントが必要である<sup>[48]</sup>。またPSA値も約50%低下するため、投与前に確認しておく必要がある。抗アンドロゲン薬であるクロルマジノン酢酸エステルは高齢者に対しても安全であるという報告があるが、そのデータは少なく心不全や血栓症、糖尿病に注意が必要である<sup>[41, 49, 50]</sup>。ホスホジエステラーゼ(PDE)5阻害薬のタダラフィルはNOを介した血管拡張作用・平滑筋弛緩作用により血流を改善させ、それに伴い自覚症状を有意に改善することが期待できる<sup>[51]</sup>。タダラフィル5mgの処方による副作用はプラセボと同等であった<sup>[52]</sup>。また $\alpha_1$ 遮断薬との併用でも有害事象は対照群と同等であった<sup>[53]</sup>。このようにタダラフィルは安全性が高い薬剤であるが<sup>[54]</sup>、75歳以上の高齢者やフレイル～要介護の高齢者のみでの検討が少ない。PDE5阻害薬は亜硝酸薬を服用している患者では血圧低下を生じるため禁忌である。

高齢者ではBPHによる排尿障害に尿意切迫感を伴うことが多い。 $\alpha_1$ 遮断薬でも改善しない場合は、ムスカリ受容体拮抗薬の併用が検討される<sup>[20]</sup>。ムスカリ受容体拮抗薬は口内乾燥や便秘などの副作用に加え<sup>[21]</sup>、BPH患者では尿閉のリスクがある<sup>[16]</sup>。そのため使用前に残尿量を確認しておくことが重要である。残尿量の測定には超音波による計測が非侵襲的で簡便である。超音波測定が困難な場合は、排尿記録やIPPSを確認し、適宜専門医への受診を検討する必要がある。ムスカリ受容体拮抗薬の副作用は膀胱選択性の高い薬剤を選択することで軽減することが可能である<sup>[55]</sup>。また、使用に際しては低用量からの開始し、定期的な残尿量の測定が望ましい。近年発売された $\beta_3$ 受容体作動薬であるミラベグロンは尿閉や口渴、便秘、認知機能低下といったムスカリ受容体拮抗薬に伴う副作用は少なく、ムスカリ受容体拮抗薬の代替薬として有効性が期待される<sup>[35]</sup>。ミラベグロンは心血管系の副作用に留意が必要であるため、泌尿器科医、循環器科医との診療連携が必要である。

## 引用文献

- [1] American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel: American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc 2012; 60: 616-31.
- [2] O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al: STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing 2015; 44: 213-8.
- [3] Limosin F, Samuelian JC, Rouillon F: Multicenter double-blind study of the efficacy of paroxetine

versus clomipramine in elderly patients with major depression. Journal of Aging and Pharmacotherapy 2007; 13: 7-19.

- [4] Wilson K, Mottram P: A comparison of side effects of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in older depressed patients: a meta-analysis. Int J Geriatr Psychiatry 2004; 19: 754-62.
- [5] Talley NJ, Jones M, Nuyts G, et al: Risk factors for chronic constipation based on a general practice sample. Am J Gastroenterol 2003; 98: 1107-11.
- [6] Thompson S, Herrmann N, Rapoport MJ, et al: Efficacy and safety of antidepressants for treatment of depression in Alzheimer's disease: a metaanalysis. Can J Psychiatry 2007; 52: 248-55.
- [7] Field TS, Gurwitz JH, Avorn J, et al: Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. Arch Intern Med 2001; 161: 1629-34.
- [8] Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA: Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 2015; 80: 209-20.
- [9] 「パーキンソン病治療ガイドライン」作成委員会編: パーキンソン病治療ガイドライン2011.医学書院, 東京, 2011.
- [10] Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, et al: Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev 2003; (2): CD003735.
- [11] Sirkin AJ, Rosner NG: Hypertensive management in the elderly patient at risk for falls. J Am Acad Nurse Pract 2009; 21: 402-8.
- [12] Garwood CL, Corbett TL: Use of anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. Ann Pharmacother 2008; 42: 523-32.
- [13] Paquette A, Gou P, Tannenbaum C: Systematic review and meta-analysis: do clinical trials testing antimuscarinic agents for overactive bladder adequately measure central nervous system adverse events? J Am Geriatr Soc 2011;59(7):1332-9.
- [14] Pagoria D, O'Connor RC, Guralnick ML: Antimuscarinic drugs: review of the cognitive impact when used to treat overactive bladder in elderly patients. Curr Urol Rep 2011;12(5):351-7.
- [15] Capo JP, Lucente V, Forero-Schwanhaeuser S, et al: Efficacy and tolerability of solifenacin in patients aged ? 65 years with overactive bladder: post-hoc analysis of 2 open-label studies. Postgrad Med 2011;123(1):94-104.
- [16] Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y, et al: Solifenacin as add-on therapy for overactive bladder symptoms in men treated for lower urinary tract symptoms--ASSIST, randomized controlled study. Urology 2011;78(1):126-33.
- [17] Kraus SR, Ruiz-Cerda JL, Martire D, et al: Efficacy and tolerability of fesoterodine in older and younger subjects with overactive bladder. Urology 2010;76(6):1350-7.
- [18] Wagg A, Wyndaele JJ, Sieber P: Efficacy and tolerability of solifenacin in elderly subjects with overactive bladder syndrome: a pooled analysis. Am J Geriatr Pharmacother 2006;4(1):14-24.
- [19] Kessler TM, Bachmann LM, Minder C, et al: Adverse event assessment of antimuscarinics for treating overactive bladder: a network meta-analytic approach. PLoS One 2011;6(2):e16718.
- [20] Kaplan SA, He W, Koltun WD, et al: Solifenacin plus tamsulosin combination treatment in men with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction: a randomized controlled trial. Eur Urol 2013;63(1):158-65.
- [21] Lee KS, Choo MS, Kim DY, et al: Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. J Urol 2005;174(4Pt1):1334-8.
- [22] 日本排尿機能学会編: 過活動膀胱診療ガイドライン(第2版). リッチビルメディカル, 東京, 2015.
- [23] Wagg A, Khullar V, Marschall-Kehrel D, et al: Flexible-dose fesoterodine in elderly adults with overactive bladder: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled study of fesoterodine in an aging population trial. J Am Geriatr Soc 2013; 61(2): 185-93.
- [24] Dubeau CE, Kraus SR, Griebling TL, et al: Effect of fesoterodine in vulnerable elderly subjects with urgency incontinence: a double-blind, placebo controlled trial. J Urol 2014; 191(2): 395-404.
- [25] Wagg A, Dale M, Tretter R, et al: Randomised, multicentre, placebo-controlled, double-blind crossover study investigating the effect of solifenacin and oxybutynin in elderly people with mild cognitive impairment: the SENIOR study. Eur Urol 2013; 64(1): 74-81.
- [26] Matsumoto S, Hashizume K, Wada N, et al: Relationship between overactive bladder and irritable

- bowel syndrome: a large-scale internet survey in Japan using the overactive bladder symptom score and Rome III criteria. *BJU Int* 2013;111(4): 647-52.
- [27] Buser N, Ivic S, Kessler TM, et al: Efficacy and adverse events of antimuscarinics for treating overactive bladder: network meta-analyses. *Eur Urol* 2012; 62(6): 1040-60.
- [28] Sand PK, Davila GW, Lucente VR, et al: Efficacy and safety of oxybutynin chloride topical gel for women with overactive bladder syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(2):168.e1-6.
- [29] Yamaguchi O, Uchida E, Higo N, et al; Oxybutynin Patch Study Group: Efficacy and safety of once-daily oxybutynin patch versus placebo and propiverine in Japanese patients with overactive bladder: a randomized double-blind trial. *Int J Urol* 2014; 21 (6): 586-93.
- [30] Ancelin ML, Artero S, Portet F, et al: Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ* 2006; 332(7539): 455-9.
- [31] Gray SL, Anderson ML, Dublin S, et al: Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2015; 175(3): 401-7.
- [32] Yeaw J, Benner JS, Walt JG, et al: Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. *J Manag Care Pharm* 2009; 15(9): 728-40.
- [33] Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, et al: Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a  $\beta$  (3)-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol* 2013;63(2):296-305.
- [34] Otsuki H, Kosaka T, Nakamura K, et al:  $\beta$  3-Adrenoceptor agonist mirabegron is effective for overactive bladder that is unresponsive to antimuscarinic treatment or is related to benign prostatic hyperplasia in men. *Int Urol Nephrol* 2013;45(1):53-60.
- [35] Wagg A, Cardozo L, Nitti VW, et al: The efficacy and tolerability of the  $\beta$  3-adrenoceptor agonist mirabegron for the treatment of symptoms of overactive bladder in older patients. *Age Ageing* 2014;43(5):666-75.
- [36] Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, et al: Efficacy and tolerability of mirabegron, a  $\beta$  (3)-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol* 2013;63(2):283-95.
- [37] Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, et al: Rapid efficacy of the highly selective alpha1A-adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. *J Urol* 2009; 181(6): 2634-40.
- [38] Lucas MG, Stephenson TP, Nargund V: Tamsulosin in the management of patients in acute urinary retention from benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2005;95(3):354-7.
- [39] Miyakita H, Yokoyama E, Onodera Y, et al: Short-term effects of crossover treatment with silodosin and tamsulosin hydrochloride for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2010;17(10):869-75.
- [40] Yokoyama T, Hara R, Fukumoto K, et al: Effects of three types of alpha-1 adrenoceptor blocker on lower urinary tract symptoms and sexual function in males with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2011;18(3):225-30.
- [41] 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.
- [42] 日本排尿機能学会 男性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会編：男性下部尿路症状診療ガイドライン, ブラックウェルパブリッシング, 東京, 2008.
- [43] Masumori N, Tsukamoto T, Kumamoto Y, et al: Japanese men have smaller prostate volumes but comparable urinary flow rates relative to American men: results of community based studies in 2 countries. *J Urol* 1996; 155: 1324-7.
- [44] Tsukamoto T, Kumamoto Y, Masumori N, et al: Prevalence of prostatism in Japanese men in a community-based study with comparison to a similar American study. *J Urol* 1995; 154: 391-5.
- [45] Nickel JC, Sander S, Moon TD: A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of alpha-adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pract* 2008; 62(10): 1547-59.
- [46] Wilt TJ, Howe RW, Rutks I, et al: WITHDRAWN: Terazosin for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD003851.
- [47] Ishigooka M, Hashimoto T, Hayami S, et al: Clinical and retrospective evaluation of Eviprostat: a non-hormonal and non-neuropharmacological agent for benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol* 1995; 27: 61-6.
- [48] Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al: The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010;57(1):123-31.

- [49] Fujimoto K, Hirao Y, Ohashi Y, et al: The effects of chlormadinone acetate on lower urinary tract symptoms and erectile functions of patients with benign prostatic hyperplasia: a prospective multicenter clinical study. *Adv Urol* 2013;2013:584678.
- [50] 医薬品インタビューフォームプロスターL錠25mg, プロスターL錠50mg. あすか製薬株式会社, 2015年1月(改訂第6版).
- [51] Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, et al: Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol* 2008;180(4):1228-34.
- [52] Yokoyama O, Yoshida M, Kim SC, et al: Tadalafil once daily for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a randomized placebo- and tamsulosin-controlled 12-week study in Asian men. *Int J Urol* 2013;20(2):193-201.
- [53] Goldfischer E, Kowalczyk JJ, Clark WR, et al: Hemodynamic effects of once-daily tadalafil in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia on concomitant  $\alpha$ 1-adrenergic antagonist therapy: results of a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 2012; 79 (4): 875-82.
- [54] Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, et al: EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 2013; 64(1): 118-40.
- [55] Yokoyama O, Tsujimura A, Akino H, et al: Add-on anticholinergic therapy for residual nocturia in patients with lower urinary tract symptoms receiving  $\alpha$ 1-blocker treatment: a multi-centre, prospective, randomised study. *World J Urol* 2015; 33: 659-67.