

【臨床・研究】

過活動膀胱症状を有する女性患者に 対する塩酸プロピペリンとウラピジル による併用療法の有効性の検討

さね まつ ひろ み かき たか ゆき むら おか くに やす
実 松 宏 巳¹⁾ 垣 隆 之²⁾ 村 岡 邦 康³⁾
たか はし ち ひろ おお はた りょう いの うえ あけ みち
高 橋 千 寛⁴⁾ 大 畠 領⁵⁾ 井 上 明 道⁶⁾
いそ やま ただ ひろ わた なべ たけ し みや がわ いく お
磯 山 忠 広⁷⁾ 渡 邊 健 志⁷⁾ 宮 川 征 男⁷⁾

キーワード：過活動膀胱，女性，抗コリン剤， $\alpha 1$ 遮断剤，併用療法

要 旨

過活動膀胱（OAB）治療の第一選択薬として，現在抗コリン剤が汎用されている。しかし，抗コリン薬は副作用のため治療継続が困難な場合や治療効果が不十分な場合も経験する。今回，抗コリン剤（塩酸プロピペリン）と $\alpha 1$ 遮断薬（ウラピジル）を併用することにより，治療効果の向上が得られるかどうかを検討し，安全性についても確認した。

OAB症状を有する女性患者を対象とし，A群（抗コリン剤単独投与→ $\alpha 1$ 遮断薬併用投与）とB群（併用投与→単独投与）に割り付け，自覚症状と残尿量の変化を検討した。

頻尿症状は併用投与群でより改善する傾向をみとめた。その他の項目は両群間で差はなかった。副作用は口渇・便秘・ふらつき・胃痛が各一例ずつ観察された。

今回の検討では，多くの項目において抗コリン剤単独投与で自覚症状の十分な改善が認められたが，頻尿症状については併用投与がより有用である可能性が示唆された。副作用については頻度も低く，単独投与，併用投与共に安全に使用することが出来るものと考えられた。

はじめに

過活動膀胱（overactive bladder; OAB）とは

「尿意切迫感を有し，通常は頻尿および夜間頻尿を伴い，切迫性尿失禁を伴うこともあれば伴わないこともある状態」とされている。ただし，他の疾患，例えば，膀胱癌・膀胱炎・膀胱結石・前立腺炎などは除外される。つまり，OABの診断は症状の確認と他疾患の除外でなされる¹⁾。

OAB治療の第一選択薬として本邦では塩酸プロ

Hiroimi SANEMATSU et al.

1) 安来市立病院泌尿器科 2) 加東市民病院 3) 鳥取厚生病院
4) 米子医療センター 5) 鳥取赤十字病院 6) 済生会境港病院
7) 鳥取大学

連絡先：〒692-0404 安来市広瀬町広瀬1931

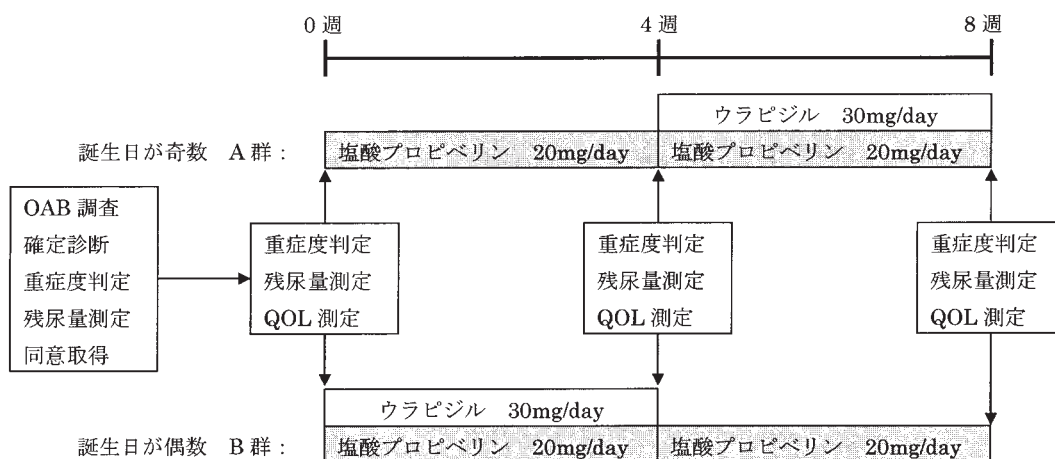


図1 投与スケジュール

ロピペリン（バップフォー）などの抗コリン剤が推奨され、汎用されてきた。しかし、抗コリン薬には口渴・便秘や排尿時の膀胱内圧低下による残尿量増加等の副作用があり、そのために治療継続が困難な場合や治療効果が不十分な場合も多々経験する。今回、塩酸プロピペリンと尿道内圧低下作用を有するα1遮断薬であるウラピジル（エビランチル）を併用することにより、治療効果の向上が得られるかどうかを検討し、加えて安全性についても確認した。

対象と方法

2005年7月から2007年12月の間で、同意を得られたOAB症状を有する20歳以上の女性患者を対象とした。登録患者は誕生日によりA群（塩酸プロピペリン単独投与→ウラピジル併用投与）とB群（ウラピジル併用投与→塩酸プロピペリン単独投与）に割り付けた（図1）。それぞれの症例の自覚症状問診表（OABSS（表1）及びICIQ-SF（表2））の点数の変化と残尿量の変化を検討した。なお、表3の条件を満たす場合は除外した。

表1 過活動膀胱症状質問票 (Overactive Bladder Symptom Score: OABSS)

以下の症状がどれくらいの頻度でありましたか。もっとも近いものを、ひとつだけ選んで、点数の数字を○で囲んで下さい。

| 質問 | 症状 | 点数 | 頻度 |
|------|--------------------------------|----|-----------|
| 1 | 朝起きたときから寝るときまでに、何回くらい尿をしましたか | 0 | 7回以下 |
| | | 1 | 8～14回 |
| | | 2 | 15回以上 |
| 2 | 夜寝てから朝起きるまでに何回くらい尿をするために起きましたか | 0 | 0回 |
| | | 1 | 1回 |
| | | 2 | 2回 |
| | | 3 | 3回以上 |
| 3 | 急に尿がしたくなり、我慢が難しいことがありましたか | 0 | なし |
| | | 1 | 週に1回より少ない |
| | | 2 | 週に1回以上 |
| | | 3 | 1日1回くらい |
| | | 4 | 1日2～4回 |
| 4 | 急に尿がしたくなり、我慢できずに尿をもらすことがありましたか | 0 | なし |
| | | 1 | 週に1回より少ない |
| | | 2 | 週に1回以上 |
| | | 3 | 1日1回くらい |
| | | 4 | 1日2～4回 |
| 合計点数 | | 5 | 1日5回以上 |
| | | | 点 |

結 果

A群6例、B群6例となった。患者背景は表4のとおりであり、年齢の中央値はA群73.5歳、B群82.5歳であり、投与前の残尿の中央値はA群6.5ml、B群0mlであった。基礎疾患・合併症がある患者がA群4名、B群2名おり、内訳は高

表2 ICIQ-SF

| |
|---|
| <p>1, どのくらいの頻度で尿がもれますか？ひとつの□をチェックしてください。</p> <p style="text-align: right;">なし □=0</p> <p style="text-align: center;">おおよそ1週間に1回、あるいはそれ以下 □=1</p> <p style="text-align: center;">1週間に2～3回 □=2</p> <p style="text-align: center;">おおよそ1日に1回 □=3</p> <p style="text-align: center;">1日に数回 □=4</p> <p style="text-align: center;">常に □=5</p> |
| <p>2, あなたは、どれくらいの尿もれがあると思いますか？（あてもものを使う使わないに関わらず、通常はどれくらいの尿もれがありますか？）</p> <p style="text-align: right;">なし □=0</p> <p style="text-align: right;">少量 □=2</p> <p style="text-align: right;">中等量 □=4</p> <p style="text-align: right;">多量 □=6</p> |
| <p>3, 全体として、あなたの毎日の生活は尿もれのためにどれくらい損なわれていますか？</p> <p>「0＝全くない」から「10＝非常に」までの間の数字を選んで、○を付けてください。</p> <p style="text-align: center;">0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p style="text-align: center;">全くない 非常に</p> |
| <p>4, どんな時に尿がもれますか？</p> <p>あなたに当てはまるもの全てをチェックしてください。</p> <p style="text-align: right;">なし＝尿もれはない □</p> <p style="text-align: right;">トイレにたどり着く前にもれる □</p> <p style="text-align: right;">せきやくしゃみをした時にもれる □</p> <p style="text-align: right;">眠っている間にもれる □</p> <p style="text-align: right;">体を動かしている時や運動をしている時にもれる □</p> <p style="text-align: right;">排尿を終えて服を着た時にもれる □</p> <p style="text-align: right;">理由がわからずにもれる □</p> <p style="text-align: right;">常にもれている □</p> |

表3 除外条件

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 各薬剤の投与禁忌に該当する患者 <ol style="list-style-type: none"> ①幽門、十二指腸または腸管が閉塞している患者 ②胃アトニー又は腸アトニーのある患者 ③下部尿路が閉塞している患者 ④緑内障の患者 ⑤重症筋無力症の患者 ⑥重篤な心疾患の患者 2. 登録前1ヶ月以内に排尿障害治療薬として <ul style="list-style-type: none"> α-1受容体拮抗薬もしくは抗コリン薬の投与を受けた患者 3. 排尿機能に影響を及ぼすと考えられる薬剤を服用中の患者 4. 骨盤に放射線照射を受けた経験のある患者 5. 腹圧性尿失禁・性器脱等により尿路系の手術を受けたことのある患者 6. 間欠的自己導尿を実施している患者 7. その他、担当医師が不適切と判断した患者 |
|--|

表4 患者背景

| 治療群 | バップフォー単独 →エブランチル併用群 (A群) | | エブランチル併用 →バップフォー単独群 (B群) | |
|----------|--------------------------------|---------------|--------------------------------|---------------|
| | 人数 | 6名 | | 6名 |
| 年齢 | 中央値 | 73.5歳 (71-83) | 中央値 | 82.5歳 (56-85) |
| 治療開始時残尿量 | 中央値 | 6.5ml (0-30) | 中央値 | 0ml (0-2) |
| 基礎疾患・合併症 | あり | 4名 | | 2名 |
| | なし | 2名 | | 4名 |
| 治療開始時重症度 | 重症 | 3名 | | 3名 |
| | 中等症 | 3名 | | 2名 |
| | 軽症 | 0名 | | 0名 |

血圧症・糖尿病・うつ病・肝機能障害・胆石・卵巣嚢胞・脊柱管狭窄症・認知症・喘息・自律神経失調症であった。薬剤投与前のOABSSに基づく重症度判定では、A群は重症3名・中等症3名で、B群は重症3名・中等症2名であった。

残尿量については、治療前より少なく、治療期間中を通して明らかな増加は認めなかった。OABSSについては、昼間頻尿・夜間頻尿の項目で塩酸プロピペリン単独投与よりウラピジル併用投与の方が有効な傾向がみられた(図2, 図3)。その他の項目では両群間に差を認めなかった(図4-6)。ICIQ-SFについては、各項目について両群間で差を認めなかった(図7-9)。尿漏れの状況に関しても両群とも4週, 8週と改善傾向を認めた(表5)。全体的に治療前に比較して4週間目で改善がみられ, 4週間目以降は効果を維持していた(図10)。副作用はGrade 1の口渇・便秘, Grade 2のふらつき・胃痛が各一例ずつ観察された(表6)。

考 察

今回の検討では、OAB症状の改善に関しては、塩酸プロピペリン単独投与でも多くの症例につい

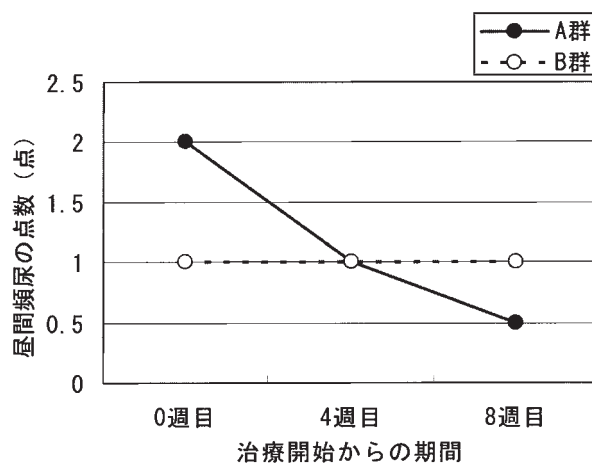


図2 昼間頻尿の推移

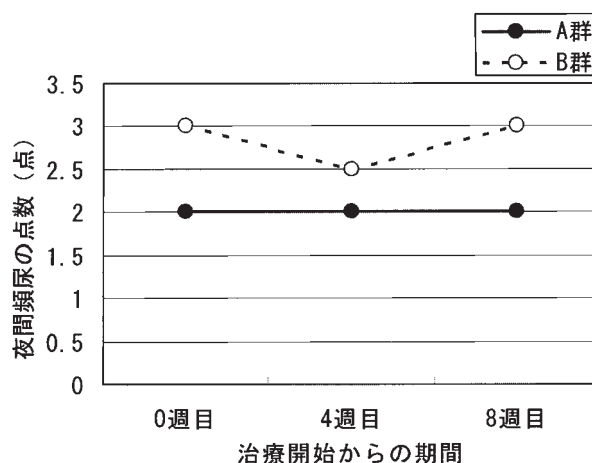


図3 夜間頻尿の推移

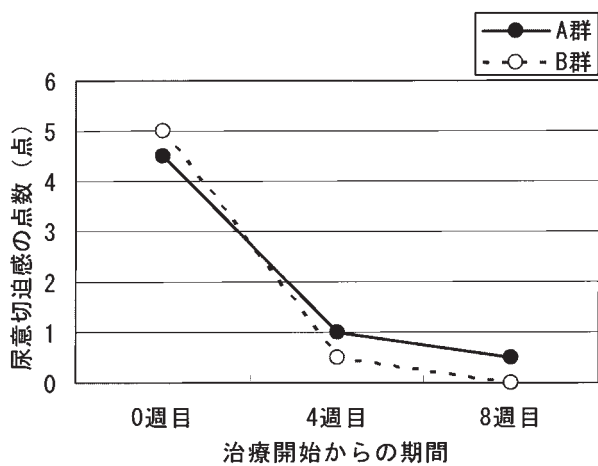


図4 尿意切迫感の推移

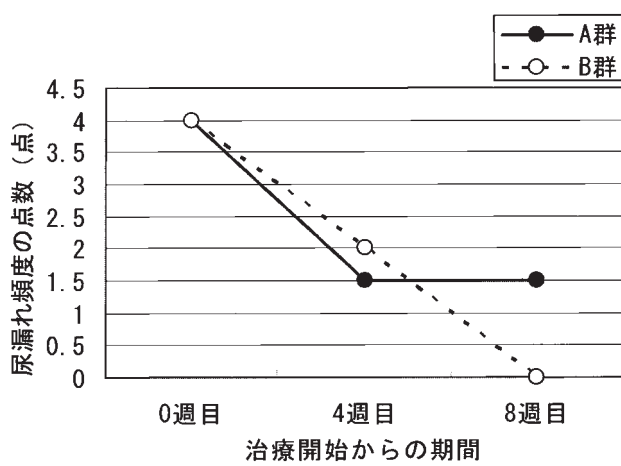


図7 尿漏れ頻度の推移

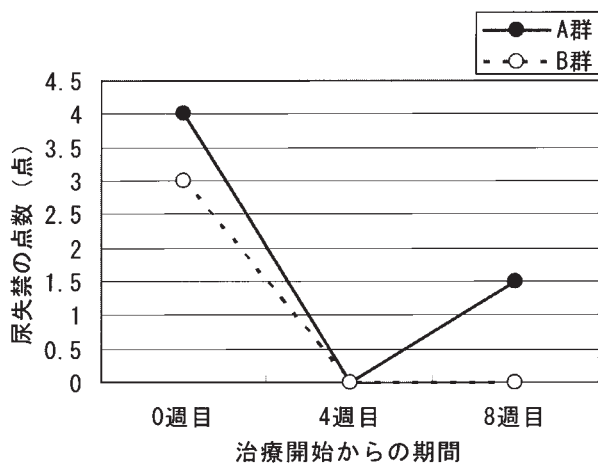


図5 尿失禁の推移

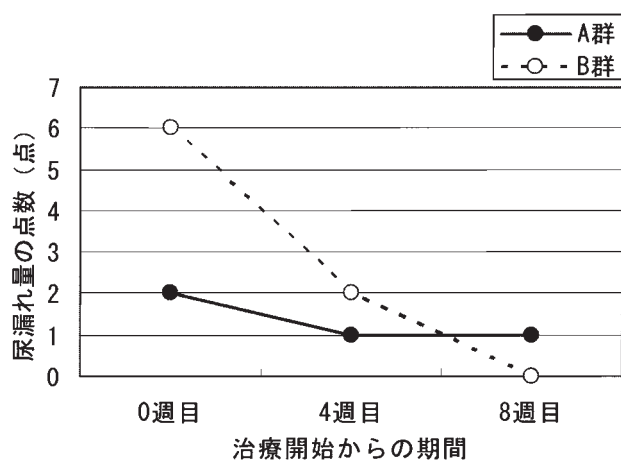


図8 尿漏れ量の推移

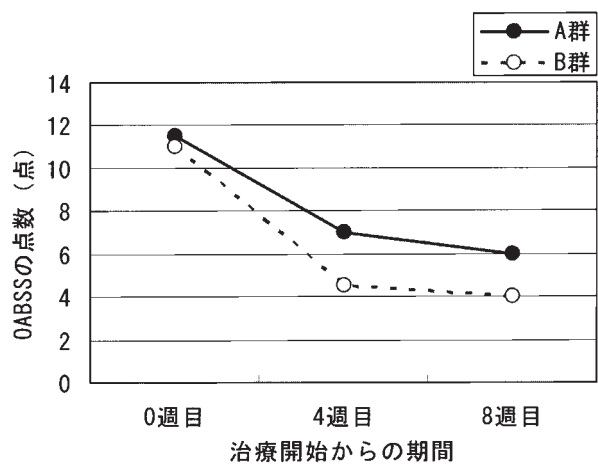


図6 OABSSの推移

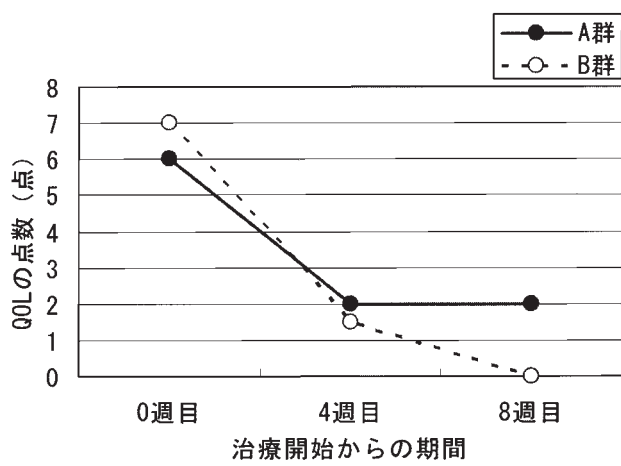


図9 QOLの推移

表5 尿漏れの状況

| 治療群 | 尿漏れの状況 | 治療前 | 4週目 | 8週目 |
|-----|-----------------|-----|-----|-----|
| A群 | なし-尿もれはない | | 2名 | 2名 |
| | トイレにたどり着く前にもれる | 4名 | 1名 | 1名 |
| | せきやくしゃみをした時にもれる | 1名 | 1名 | 1名 |
| | 眠っている間にもれる | | | 1名 |
| | 体を動かしている時や | 1名 | | |
| | 運動をしている時にもれる | | | |
| | 排尿を終えて服を着た時にもれる | | | |
| | 理由がわからずにもれる | 1名 | | |
| | 常にもれている | | | |
| B群 | なし-尿もれはない | | 1名 | 1名 |
| | トイレにたどり着く前にもれる | 3名 | 1名 | |
| | せきやくしゃみをした時にもれる | 3名 | | |
| | 眠っている間にもれる | | | |
| | 体を動かしている時や | | | |
| | 運動をしている時にもれる | | | |
| | 排尿を終えて服を着た時にもれる | 1名 | | |
| | 理由がわからずにもれる | | | |
| | 常にもれている | | | |

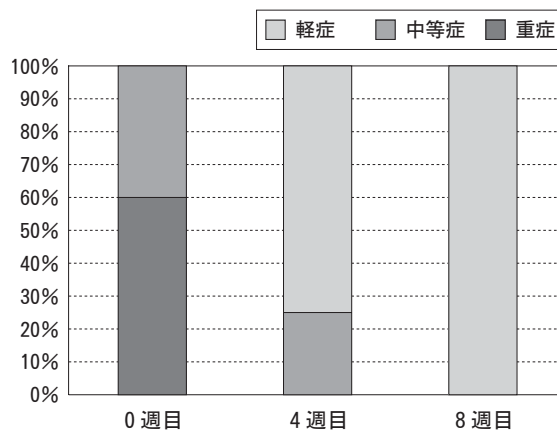
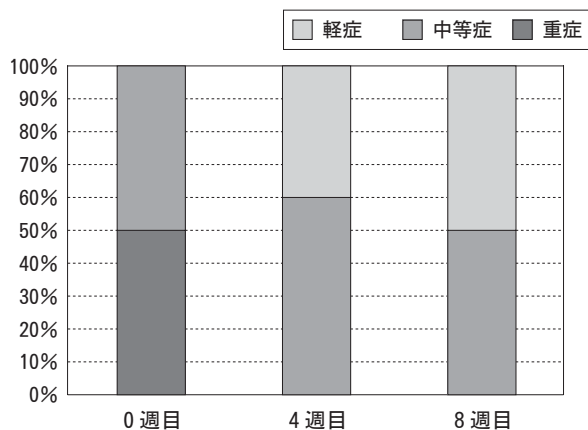


図10 重症度の推移

表6 有害事象

| 治療群 | 有害事象名 | 程度 |
|-----|-------|---------|
| A群 | 口渇 | Grade 1 |
| | 便秘 | Grade 1 |
| B群 | ふらつき | Grade 2 |
| | 胃痛 | Grade 2 |

Grade 1 : 軽度 : 通常、一過性で、患者の日常生活を損なわず、治療を要しない程度 (正常な活動が可能である)

Grade 2 : 中等度 : 患者の日常生活に多少の支障をきたし、不快感を与え、治療を要する程度 (活動に不快感を伴う)

ては改善が認められた。ただ、昼間頻尿・夜間頻尿に関してはウラピジルを併用した方が改善効果がよいような印象であった。少数例の検討のため何とも言えないが、男性においてはα-ブロッカー投与により頻尿症状が改善することが知られており^{2,3)}、女性においても同様な効果があるのかもしれない。副作用については頻度も低く、程度

も軽いものであった。

お わ り に

塩酸プロピペリン単独投与, 塩酸プロピペリン

とウラピジルの併用投与の両群共に症状の改善効果を認めた。頻尿症状については併用投与が単独投与よりさらに有用な可能性がある。

文 献

- 1) 日本排尿機能学会：過活動膀胱診療ガイドライン，ブラックウエルパブリッシング，2008
- 2) 瀧田 徹 ほか：下部尿路の尿流動態研究 XII. 前立腺閉塞症に対する塩酸プラゾシンの治療効果および不安定膀胱 (unstable bladder) の病因に関する一考察. 日泌尿会誌, 74: 1-14. 1983
- 3) Satoru T et al: Clinical efficacy of an $\alpha_{1A/D}$ -adrenoceptor blocker (naftopidil) on overactive bladder symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia: International Journal of Urology 13: 15-20, 2006