

演題 「頻尿治療薬の変遷」

(石井クリニック 院長 石井泰憲先生)

月日 9月9日(金) 於:ときわ会館 5階

排尿回数は、通常は1日に4~6回です。8回以上は頻尿です。尿量の増加でなくて、排尿回数が増加する状態で、膀胱壁の進展が不良、膀胱粘膜への刺激が強すぎる、尿量の増加などが原因でとされていた(図1)。

高齢化に伴い、「尿意切迫感」を伴う切迫性頻尿、切迫性尿失禁が増加中。『過活動膀胱は尿意切迫感を有する状態。通常、頻尿を伴い、ときに切迫性尿失禁を伴うこともある。ただし、膀胱局所の疾患、心因性障害や代謝性疾患は除外する』と2001年国際禁制学会で定義(図2)。

過活動膀胱は脳、脊髄、神経の異常もありますが、ほとんどは原因不明です。薬物の抗コリン薬が有効で、以前より改良されてきた。

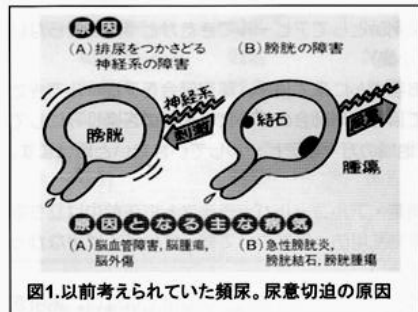


図1. 以前考えられていた頻尿、尿意切迫の原因

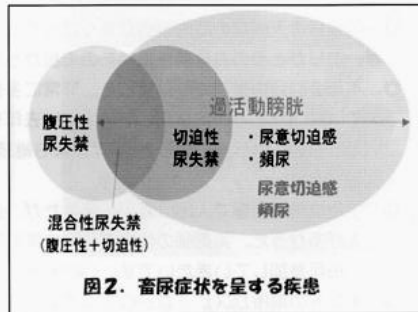


図2. 蓄尿症状を呈する疾患

1. 排尿のしくみ

排尿は蓄尿、尿意、排尿で可能になる(図3)。このためには神経支配の機構が大切な働きをしている。

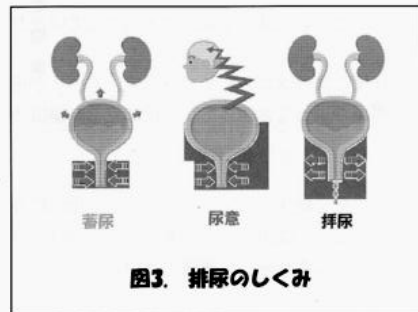


図3. 排尿のしくみ

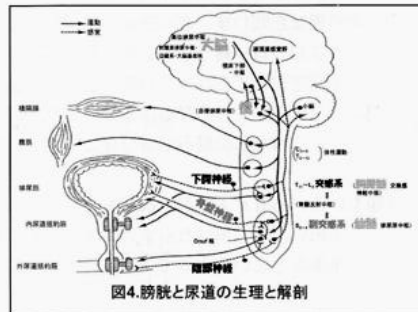


図4. 膀胱と尿道の生理と解剖

自律神経は交感神経と副交感神経のバランスで蓄尿、排尿が可能になる(図4)。交換神経は下腹神経で脊髄の中樞は【Th11-L2】で α 受容体と β 受容体に作用(図5)。副交換神経は骨盤神経で脊髄の中樞は【S2-4】でコリン受容体に作用(図6)。随意神経の陰部神経は外括約筋に作用する(図5)。

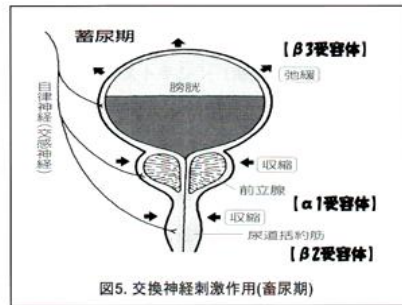


図5. 交換神経刺激作用(蓄尿期)

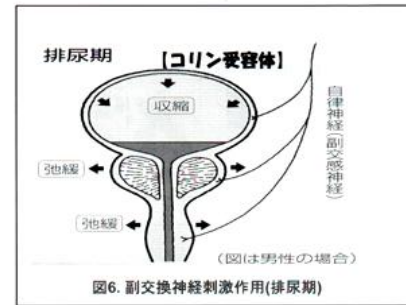


図6. 副交換神経刺激作用(排尿期)

2. 過活動膀胱治療

【抗コリン薬】

①抗コリン薬の作用機序(図6)

1) 不随意収縮の抑制

副交換神経を遮断して、膀胱収縮を抑える(図7)。



図7a. 過活動膀胱

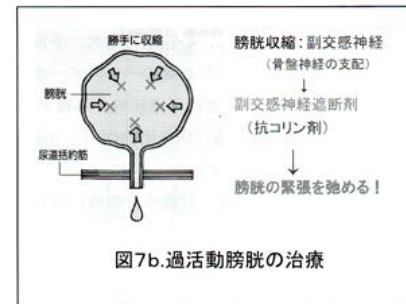


図7b. 過活動膀胱の治療

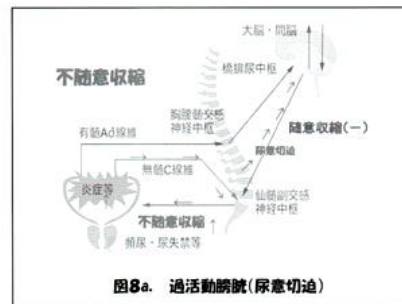


図8a. 過活動膀胱(尿意切迫)

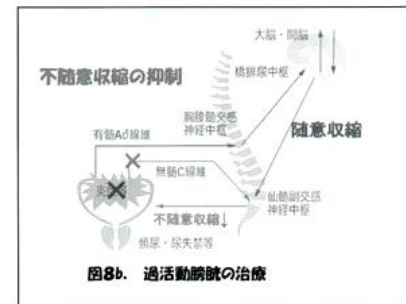


図8b. 過活動膀胱の治療

2) 尿意切迫感の抑制

無髄C線維への知覚刺激を抑制し不随収縮を抑える。末梢知覚神経（尿意の伝達）は有髄A δ 線維で正常な伝達するが、無髄C線維では尿意切迫、正常の膀胱では機能してない不随収縮をおこす（図8 a, b）。

無髄C線維を刺激させない薬の開発が注目されている！

②抗コリン薬の開発の歴史

プロ・パンサイン [頻尿・尿失禁]



ボラキス（オキシブチン）[頻尿・尿失禁]

パップ・フォー（プロピペリン）[頻尿・尿失禁] [過活動膀胱治療薬]



デトルシトール（トリテロジン）[過活動膀胱治療薬]

ベシケア（ソリフェナシン）[過活動膀胱治療薬]

ウリトス、ステープラ（イミダフェナシン）[過活動膀胱治療薬]

③抗コリン薬の副作用・使用注意点

膀胱の収縮筋のコリン受容体のサブタイプはM3受容体です。M3受容体は膀胱、腸管、虹彩筋、唾液分泌線に分布。このため、唾液分泌抑制による口内乾燥、排尿困難、尿閉、便秘・腸閉塞、眼圧の上昇（緑内障に禁忌）などの副作用がある。

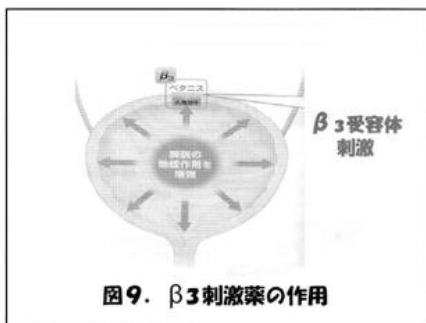
【 β 3刺激薬】

①アドレナリン β 受容体について

- β 1：心臓に主に存在し、心収縮力増大、子宮平滑筋弛緩、脂肪分解活性化に関与。
- β 2：気管支や血管、また心臓のペースメーカー部位にも存在し、気管支平滑筋の拡張、血管平滑筋の拡張（筋肉と肝臓）、子宮の平滑筋等、各種平滑筋を弛緩させ、および糖代謝の活性化に関与。逆に、横紋筋（遅筋）は収縮、筋肉増強作用。（横紋筋の尿道外括約筋を増強するので、腹圧性尿失禁に有効！）（横紋筋を増強するので、ドーピングで禁止薬）
- β 3：脂肪組織、消化管、肝臓や骨格筋に存在する他、アドレナリン作動性神経のシナプス後膜にもその存在が予想されている。基礎代謝に影響を与えているとも言われている。膀胱にも存在、膀胱収縮の平滑筋の弛緩作用が注目されている。（過活動膀胱に有効！）

② β 3刺激薬の開発

1998年頃からの日本人を中心とした研究によって、ヒト膀胱平滑筋の β 受容体の97%が β 3であること、ヒト膀胱の弛緩が β 1や β 2ではなく β 3を介すること、ラットモデルで膀胱過活動が選択的 β 3アゴニストによって抑制されることなどが示され、OABに有効である可能性が示されました（図9）。ベタニス（ミラベグロン）が2003年9月に過活動膀胱治療薬として新発売になった。



【新しい治療法】

① 干渉低周波電気治療

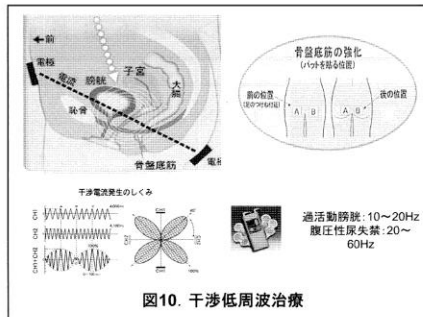
皮膚を通電する時は高周波なので痛みがない。体内で高周波が干渉して低周波を発生させ膀胱の筋肉を刺激し運動させる（図10）。

② ボツリヌストキシン（毒素）の膀胱壁内注入療法。排尿筋過活動の抑制。

【患者の要望を重視した治療法】

電車、バス、飛行機などの旅行・出張や、会議、映画、観劇などでは、途中で排尿に行けない状態で、困っている患者さんも多い。限られた時間、条件で起こる頻尿もQOLを悪化するので注目すべきである。その時間帯だけ尿意を抑え、排尿から解放ができる薬をいろいろ試行錯誤して検討する必要がある。その時間だけ、尿の産生を少なくする薬と膀胱容量を増加させる薬を検討。

尿の産生を少なくする薬のロキソプロフェン（ロキソニン）、膀胱容量を増加させる薬で短時間作用型OAB治療薬のイミダフェナシン（ウリトス、ステープラ）などは、排尿しづらい時だけを標的にして、予防的に頓服することで、頻尿・尿意切迫を防止する作用があり、排尿間隔の延長に効果があると考えられた（図11、12）。副作用は認められなかった。頻尿でも常時は頻尿に困ってない場合は、毎日服用する必要はなかった。困るその時その日の時間に合わせた予防的頓服だけで十分即効性効果があった。また、ロキソプロフェン（ロキソニン）は就寝前の服用で夜間頻尿も改善させることができた（表1）。



【症例】 41歳 女性

【主訴】 コンサートでの頻尿。

【経過】 コンサートに行くと60分毎の尿意切迫、頻尿で、席を外すはめになってきた。排尿に困るので、参加できなくなった。

【内服後】
ロキソニン60mgを観劇の30分前投与。
4時間、尿意なく、安心して最後まで聴くことが出来た。

図11.ロキソニン頓服での有効例

【症例】 22歳、女性

（投与前）
（イミダフェナシン(ウリトス) 0.1mg 投与 起床時服用）

★ 途中下車 排尿

図12.ウリトス頓服での有効例

3. 私の考え

過活動膀胱は、多くはまだ原因不詳の疾患で抗コリン薬、 β 3刺激薬だけで患者の要望にあった効果がでない場合がある。健康保険の投与方法、時間、適用病名に厳密に縛られすぎると対応できません。排尿日記での排尿状態と、患者さんの要望を把握すべきである。薬の作用機序を熟慮し、それぞれの患者さんに合わせたオーダーメイドの治療工夫をすることで、良い結果が出るのではないかと考えている。

表1. 夜間頻尿に有効なロキソニン

期	投与前	ユリフ 投与	ユリフ ロキソニン 併用
朝	9:00 ○ (6:30)	○ (6:50)	○ (6:40)
	8:00 ○ (8:00)	○ (8:20)	○ (8:10)
午前	10:00 ○ (10:50)	○ (11:30)	○ (10:10)
	2:00 ○ (1:40)	○ (2:40)	○ (2:30)
午後	4:00 ○ (4:00)	○ (7:40)	○ (7:50)
	6:00 ○ (5:50)	○ (9:20)	○ (11:50)
夜間	0:00 ○ (11:20)	○ (11:20)	○ (11:50)
	2:00 ● (1:50)	● (2:20)	○ (11:50)
朝	4:00 ● (3:00)	● (4:40)	
	6:00 ● (5:40)		

○ 昼間排尿
● 夜間排尿

— ロキソニン (就寝前)