

塩酸プロピペリンによる頻尿・尿失禁の治療効果と KHQ, ICIQ-SF を用いた QOL スコア改善度との相関性

野口 和美¹, 山岸 拓也¹, 鈴木康太郎¹, 近藤 慶一¹
 岸田 健¹, 齋藤 和男¹, 関口 由紀², 中井川 昇²
 小川 毅彦², 上村 博司², 矢尾 正祐², 窪田 吉信²
 河合 正記³, 岡島 和登³, 小林 一樹³, 森山 正敏³
 木下 裕三⁴, 三賢 訓久⁵, 北見 一夫⁵, 増田 光伸⁶
 斉藤 竜一⁷, 村井 哲夫⁷, 友田 岳志⁸, 野口 純男⁸
 酒井 直樹⁹, 浜野 敦¹⁰, 野村 栄¹⁰, 佐藤 和彦¹¹

¹横浜市立大学附属市民総合医療センター泌尿器 腎移植科, ²横浜市立大学附属病院泌尿器科

³横浜市立市民病院泌尿器科, ⁴木下クリニック, ⁵藤沢市民病院泌尿器科, ⁶増田泌尿器科

⁷国際親善総合病院泌尿器科, ⁸横須賀共済病院泌尿器科, ⁹横須賀北部共済病院泌尿器科

¹⁰稲田登戸病院泌尿器科, ¹¹社会保険相模野病院泌尿器科

PROPIVERINE HYDROCHLORIDE IMPROVED CORRELATIVELY SUBJECTIVE QOL AND OBJECTIVE FINDINGS IN JAPANESE PATIENTS WITH URINARY FREQUENCY AND/OR INCONTINENCE

Kazumi NOGUCHI¹, Takuya YAMAGISHI¹, Kotaro SUZUKI¹, Keiichi KONDO¹,
 Takeshi KISHIDA¹, Kazuo SAITO¹, Yuki SEKIGUCHI², Noboru NAKAIGAWA²,
 Takehiko OGAWA², Hiroji UEMURA², Masahiro YAO², Yoshinobu KUBOTA²,
 Masaki KAWAI³, Kazuto OKAJIMA³, Kazuki KOBAYASHI³, Masatoshi MORIYAMA³,
 Yuzo KINOSHITA⁴, Kunihiisa MIKATA⁵, Kazuo KITAMI⁵, Mitsunobu MASUDA⁶,
 Ryuichi SAITO⁷, Tetsuo MURAI⁷, Takeshi TOMODA⁸, Sumio NOGUCHI⁸,
 Naoki SAKAI⁹, Atsushi HAMANO¹⁰, Sakae NOMURA¹⁰ and Kazuhiko SATO¹¹

¹The Department of Urology, Yokohama City University, Medical Center

²The Department of Urology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

³The Department of Urology, Yokohama Municipal Hospital

⁴Kinoshita Clinic, ⁵The Department of Urology, Fujisawa Municipal Hospital

⁶Masuda Clinic, ⁷The Department of Urology, International Goodwill Hospital

⁸The Department of Urology, Yokosuka Kyosai Hospital

⁹The Department of Urology, Yokosuka Hokubu Kyosai Hospital

¹⁰The Department of Urology, Inada Noborito Hospital

¹¹The Department of Urology, Social Insurance Sagamino Hospital

To investigate how urinary frequency and incontinence affect the patient's subjective quality of life (QOL) and whether an improvement in objective findings by medical treatment affects his/her subjective QOL, a voiding diary using the King's Health Questionnaire (KHQ) and International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form (ICIQ-SF) was delivered to patients with urinary frequency and/or incontinence before and after treatment with propiverine hydrochloride for 8 weeks. Sixty-eight patients completed the diary and the questionnaires. Objective symptoms decreased significantly with respect to the mean frequency of urination and to the mean incidence of urinary incontinence. The KHQ and ICIQ-SF scores improved significantly with respect to all domains except personal relationships in the KHQ. In the KHQ, furthermore, a significant correlation was found between decreased incidence of urinary incontinence and improvement in role limitations and between decreased incidence of urinary incontinence and improvement in emotional problems. In the ICIQ-SF, a significant correlation was found between decreased incidence of urinary frequency and subjective improvement in quantity of leakage, between decreased incidence of urinary frequency and improvement in subjective QOL scores, between decreased incidence of urinary frequency and improvement in the total ICIQ-SF score, and between decreased incidence of urinary

incontinence and improvement in subjective QOL scores. Thirty-two episodes of adverse reactions were observed. None of them were serious. These results suggest that an improvement in objective symptoms with propiverine hydrochloride favorably improves subjective QOL of the patient, and provide further evidence about the safety and efficacy of propiverine hydrochloride.

(Hinyokika Kiyo 52: 343-348, 2006)

Key words: Propiverine hydrochloride, Urinary frequency, Urinary incontinence, QOL

緒 言

頻尿 尿失禁は日常生活におけるさまざまな活動に支障をきたす QOL 疾患であり、疾患の重症度評価や治療の有効性の判定にあたっては、臨床データに加えて QOL の評価は不可欠である。しかしながら QOL を評価指標とする頻尿 尿失禁の治療に関する調査報告は国内外でも非常に少ない。近年、過活動膀胱症例における QOL の評価方法として KHQ (King's Health Questionnaire: キング健康調査票)¹⁾ に基づく質問表が、また尿失禁症例における QOL の評価方法としてスコア化 ICIQ-SF (international consultation on incontinence-questionnaire: short form)²⁾ が広く認められてきている。そこで、今回これらの評価方法を用いて塩酸プロピペリンの頻尿 尿失禁に対する治療効果と QOL スコアの改善度との相関性を検討したので報告する。

対象と方法

1. 対象

頻尿、尿失禁あるいは尿意切迫感を有し排尿日誌および QOL 質問表に自らが記入可能で、以下の基準を満たす新規の患者（同効薬服薬中の場合は 2 週間以上の wash out 期間を置いた患者）を対象とした。

- 1) 本人から文書同意を取得可能な症例
- 2) 投与開始前の昼間排尿回数が 1 日 8 回（平均）以上
- 3) 投与開始前の夜間排尿回数が 1 日 3 回（平均）以上
- 4) 投与開始前の尿失禁回数が 1 日 1 回（平均）以上
- 5) 投与開始前の尿意切迫感が 1 日 1 回（平均）以上

なお、2～5 についてはいずれか 1 つ以上の条件を満たす場合とした。明らかな下部尿路閉塞性疾患（残尿 100 ml 以上）を有する症例や尿路感染症と診断された症例その他主治医が本薬剤投与の対象として不適切と判断した症例を除外した。

本調査の実施に先立ち、調査の参加について文書により自由意志による患者の同意を得た。

2. 投与方法

塩酸プロピペリン 20 mg を、1 日 1 回食後投与と

するが、年齢・症状および治療上の理由により適宜増減することは可能とした。投薬期間は 8 週間とした。

3. 併用薬剤

投薬期間中は塩酸オキシブチニン、塩酸フラボキサートなどの同効薬の服用は禁止とした。その他の調査開始以前より継続投与している薬剤は原則として用量の増減を行わず併用することとし、合併症治療のための併用薬は可とした。

4. 観察項目と実施時期

1) 自覚症状

患者さんに「排尿日誌」を手渡し、治療前、投与 4 週間後、8 週間後の直前各 1 日間の昼間、夜間それぞれの排尿回数、昼間、夜間それぞれの尿失禁の回数、尿意切迫感（有あるいは無から選択）とその強さの変化（治療前より減少、不変、増加から選択）について記録していただき、これをもとに担当医が問診して確認した。

2) QOL 評価

患者さんに「KHQ」および「ICIQ-SF」に基づく QOL 質問表を手渡し、治療前、投与 4 週間後、8 週間後に直前の 1 日間について記録していただき、担当医が回収した。KHQ 質問票における回答は 4 段階あるいは 5 段階で表現されているが、これらは原典に則り、0～100 点の点数化処理して表現した。「ICIQ-SF」における尿失禁の形態については、各項目別に治療効果を検討した。

3) 自覚症状の治療効果と QOL の改善との相関関係

自覚症状の治療効果と QOL の改善との相関関係の有無につき検討した。頻尿および尿失禁の自覚症状の治療効果は治療前の回数から 4 週または 8 週の治療後の回数を引いた数値とした。一方 QOL の改善度は同じく治療前のスコアから 4 週または 8 週の治療後のスコアを引いた数値とした。4 週または 8 週での治療効果と、4 週または 8 週での QOL 改善度との間のすべての組み合わせについて Spearman 順位相関係数を算出し、相関関係を検討した。

4) 安全性

担当医による問診から有害事象を調査した。有害事象の程度は 4 段階（軽度、中等度、高度、重篤）とし、薬剤との因果関係は 3 段階（確実、可能性あり、なし）とし、確実あるいは可能性ありと判断された症

Table 1. Baseline demographics and clinical characteristics

Sex	Male	44
	Female	24
Age	-20	1
	20-29	0
	30-39	0
	40-49	2
	50-59	5
	60-69	25
	70-79	31
	80-	4
Illness	Neurogenic bladder	11
	Pollakisuria nervosa	16
	Unstable bladder	30
	Cystitis and prostatitis chronic	6
	Others	5
Propiverine dose	10 mg/day	18
	20 mg/day	50

例につきその程度を確認し, 検討した.

5) 実施時期

本調査は11施設の共同研究であり, 症例集積期間は2003年1月から2004年3月までである.

結 果

1 症例の内訳

11施設からの登録症例は83例であり, これらについて安全性の評価を行った. 排尿日誌あるいはQOL質問票の一部が欠落していた症例10例, 治療期間が4週間に満たない症例1例, 副作用による治療中止4例を除き, 有効性評価可能症例は68例であった.

2. 患者背景

有効性評価可能症例68症例の背景因子(性別, 年齢, 診断名)および塩酸プロピペリンの1日投与量をTable 1に示した. 性別では男性44例, 女性24例であ

り, 年齢は18~84歳で平均68.6歳であった. 尿失禁を有する症例は35例, 頻尿を主訴とする症例が33例であった. 塩酸プロピペリンの1日投与量は10 mgが18例, 20 mgが50例であった.

3. 自覚症状の推移

排尿回数, 尿失禁回数, 尿意切迫感の有無については, 治療前, 治療4週後, 8週後の3時点のデータがすべて満たされている35症例について検討した. 昼間排尿回数, 夜間排尿回数はいずれも投与前と比較して投与4週および8週後に有意に減少した(Table 2). 昼間尿失禁回数, 夜間尿失禁回数はいずれも投与前と比較して投与4週および8週後に有意に減少した(Table 2). 尿意切迫感是有症状患者数が投与前の71.4%から8週投与後34.2%へ有意に減少した. 切迫感の強さは投与後84%の症例で減少した.

4. QOL スコアの変化

KHQ スコア, ICIQ-SF スコアともに, 治療前, 治療4週後, 8週後の3時点のデータがすべて満たされている症例(KHQでは36例, ICIQ-SFでは25例)について検討した.

Table 2. Changes from baseline in voiding diary parameters after 4 and 8 weeks of treatment with propiverine hydrochloride (N=35). Objective symptoms improved significantly with respect to the mean frequency of urination and to the mean incidence of urinary incontinence

	Before treatment	4 weeks	8 weeks
Micturations/daytime	10.2±4.5	8.0±2.5*	7.9±2.5*
Micturations/night	3.0±1.9	2.0±1.1*	2.1±1.9*
Incontinence (daytime)	1.5±2.2	0.6±1.7*	0.5±1.3*
episodes/day (night)	0.7±1.5	0.2±0.8*	0.3±0.9*

mean±SD, * p<0.01 vs before treatment.

Table 3. Mean (±SD) King's Health Questionnaire domain scores at baseline and following 4 and 8 weeks treatment with propiverine hydrochloride. The KHQ scores improved significantly with respect to all domains except personal relationships

Domain of KHQ	Before treatment	4 week	8 week
General Health	49.3±24.9	45.1±24.5	38.8±21.9*
Incontinence impact	61.1±31.4	40.6±26.6*	33.2±29.9**
Limitations Role	51.3±37.0	27.3±27.8**	23.1±26.2**
Physical	47.6±34.9	30.1±27.5**	25.4±29.3**
Social	35.4±29.9	20.8±26.6**	19.0±27.9**
Emotional problems	49.3±34.9	32.8±28.3**	29.4±29.6**
Sleep/Energy disturbance	39.3±33.5	26.3±26.7**	23.6±27.3**
Severity measures	25.1±20.6	18.1±16.3*	16.1±13.4**

N=36, mean±SD, * p<0.05, ** p<0.01 by Wilcoxon test.

Table 4. Mean (\pm SD) International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form domain scores at baseline and following 4 and 8 weeks treatment with propiverine hydrochloride. The ICIQ-SF scores improved significantly with respect to all domains

Domain of ICIQ-SF	Before treatment	4 week	8 week
Total ICIQ-SF score	9.7 \pm 4.4	5.4 \pm 4.3**	4.8 \pm 3.8**
QOL score	4.2 \pm 2.8	1.9 \pm 2.0**	1.8 \pm 1.9**
Frequency of incontinence	2.9 \pm 1.0	1.8 \pm 1.5**	1.5 \pm 1.4**
Quantity of leakage	2.7 \pm 1.2	1.6 \pm 1.1**	1.4 \pm 0.9**

N=25, mean \pm SD, ** p<0.01 by Wilcoxon test.

KHQ スコアでは「全般的健康感」「生活への影響」「仕事・家事の制限」「身体的・社会的活動の制限」「心の問題」「睡眠 活力」「重症度評価」にて投与後有意にスコアの改善を認めた (Table 3). 性生活に関する質問を含む「個人的な人間関係」への回答は治療

前, 4 週後, 8 週後のすべてに回答のあった症例数が少なく, 検討から除外した.

ICIQ-SF スコアでは尿失禁の頻度, 量の減少を認め, 「生活への影響」は有意に向上した (Table 4). また尿失禁の形態に関する回答では, せき, くしゃみ

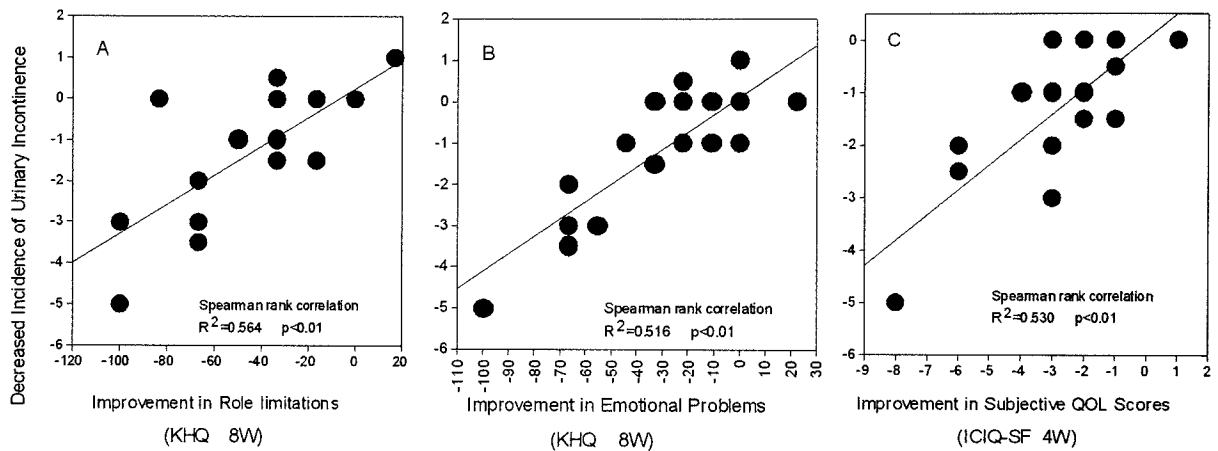


Fig. 1. Correlations between decreased incidence of urinary incontinence in daytime and improvement in QOL domains. In the KHQ, a significant Spearman rank correlation was found between decreased incidence of urinary incontinence in daytime and both improvement in role limitations (A), and improvement in emotional problems (B) after 8 weeks of treatment (N=27). In the ICIQ-SF, a significant correlation was found between decreased incidence of urinary incontinence in daytime and improvement in subjective QOL Scores (C) after 4 weeks of treatment (N=20).

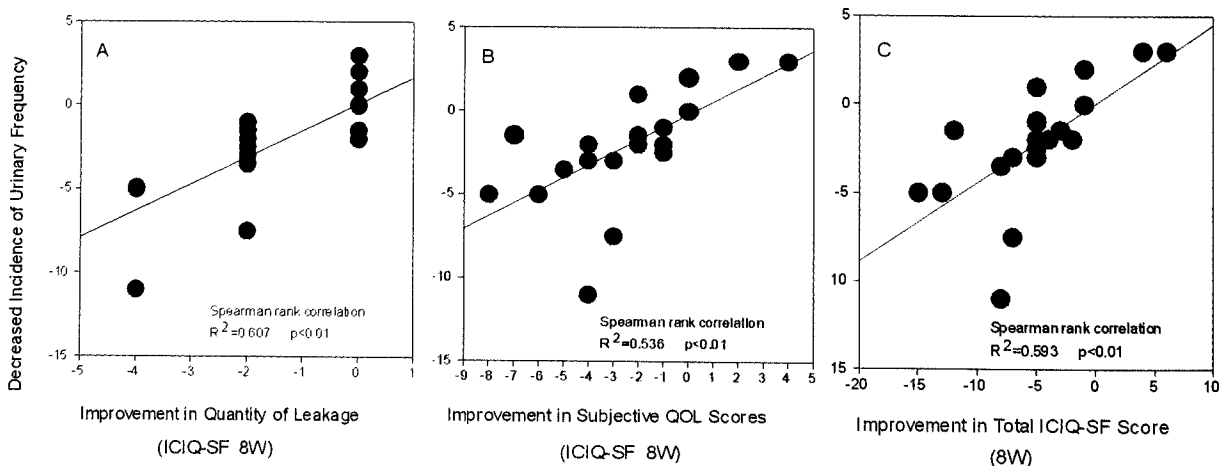


Fig. 2. Correlations between decreased incidence of urinary frequency in daytime and improvement in ICIQ-SF domains. A significant Spearman rank correlation was found between decreased incidence of urinary frequency in daytime and subjective improvement in quantity of leakage (A), improvement in subjective QOL Scores (B), and improvement in Total ICIQ-SF score (C) after 8 weeks of treatment (N=20).

Table 5. Adverse effects. Adverse effects were observed 30 times in 27 patients. None of them was serious.

Variety	No. of cases	Incidence (%)	Degree (No. observed)			
			Mild	Moderate	Severe	Serious
Urinary tract	6	7.2				
Dysuria	5	6.0	5			
UTI	1	1.2	1			
Digestive system	20	24.0				
Dry mouth	17	20.4	15	2		
Constipation	2	2.4	2			
Abdominal discomfort	1	1.2	1*			
Eye symptoms	4	4.8				
Dizziness	2	2.4		1*	1*	
Poor eyesight	1	1.2		1*		
Pain	1	1.2		1		

*: drop out cases due to adverse effects.

や体動時にもれる腹圧性の症状よりも、トイレまで我慢できないといった切迫性尿失禁の改善傾向が明らかとなった。

5. 自覚症状の治療効果と QOL の改善との相関関係
治療 8 週後の昼間尿失禁回数の治療効果と KHQ スコアの「仕事・家事の制限」の改善度および「心の問題」の向上との間 (Fig. 1A, B), 治療 4 週後の昼間尿失禁回数の治療効果と ICIQ スコアの「生活への影響」の改善度との間 (Fig. 1C) に相関関係が認められた。

治療 8 週後の昼間排尿回数の治療効果と、ICIQ スコアの「尿失禁の量」, 「生活への影響」および「合計スコア」の改善度との間にそれぞれ相関関係を認めた (Fig. 2)。

6. 有害事象

有害事象は、83 例中、27 例 (32.5%), 30 件であった。主なものは口渇 17 例 (20.4%), 排尿困難 5 例 (6.0%) などであった (Table 5)。有害事象に重篤なものはなかったが、これによる治療中止例は 4 症例であり、めまい 2 症例、口渇と視力低下を訴えた 1 症例と下腹部不快感 1 症例であった。

考 察

塩酸プロピペリンの頻尿 尿失禁に対する臨床効果と安全性については、その長期成績を含め数多くの臨床研究が知られている。これらの論文をもとに 391 症例をまとめた報告³⁾では、投与 1 年後の頻尿 尿失禁の全般改善度は「改善」以上が 58.3%, 「やや改善」以上が 84.3% と述べられている。今回の投与期間 8 週間での比較的短期間の検討で、頻尿 尿失禁いずれの症状も有意に改善されることが改めて確認された。また、尿意切迫感是有症状患者数が投与前の 71.4% から 8 週投与後 34.2% へ有意に減少し、切迫感の強さも 84% の症例で投与後に改善した。尿失禁の形態に關す

る回答では腹圧性の症状よりも、切迫性尿失禁と考えられる症状の改善傾向が明らかとなった。本薬剤の作用機序から考え妥当な結果であった。有害事象の出現頻度については、従来の国内での報告^{3,4)} (15~25%) より若干多く認められたが、新たな有害事象の出現はみられず、その程度も臨床上問題ないものと判断された。最も多く認められたものは口渇 (20.4%) であったが、ほとんどすべての症例で継続投与可能であった。Homma ら⁵⁾はトルテロジンおよびオキシブチニンの 12 週間投与による検討で、有害事象としての口渇がそれぞれの薬剤で 36.9, 61.5% に認められたと報告している。

客観的所見の改善が患者さんの QOL の向上に結びつくか確認するために、排尿日誌とともに QOL 調査票を用いて解析した。QOL 調査票は KHQ および ICIQ-SF を用いた。これらの調査票はそれぞれ妥当性、信頼性が検証されており、すでに日本語訳がなされている^{2,6)} 今回の検討の結果、これら QOL 調査票のほとんどすべての項目について有意の改善が認められた。過去の多くの報告が治療による自覚症状の改善と薬剤の安全性について述べられていたものであったが、本調査の結果、頻尿 尿失禁による仕事 家事の制限、身体的および社会的活動の制限から少なからず開放されることが明らかにされた。また周囲の人々に対する気遣いなどによる気分の落ち込みといった心の問題や睡眠不足が軽減され、全般的健康感の向上に結びつくことが確認された。QOL 疾患である頻尿 尿失禁の治療効果を判断する際には、症状が軽減するとともに患者さんの QOL が改善してはじめて有効というべきである。QOL の改善を確認できたことは意義あるものと考えられると同時に、治療前の頻尿 尿失禁がいかに患者さんの QOL を損なうものであるかを示しているものとも考えられた。Kelleher ら¹⁾はさまざまな原因による頻尿 尿失禁の患者群と尿流動態

検査で異常を認めないコントロール群とを比較し、9つのKHQの項目のうち7項目での有意差を示している。

自覚症状の治療効果とQOLスコアの改善度との間に、6つの組み合わせにおいて相関関係が認められた。このことは塩酸プロピペリンによる自覚症状の治療効果が、QOLスコアの改善に確かにリンクしていることを示すものと考えられる。KHQスコアとの相関関係では、昼間の尿失禁回数が減少することにより、仕事 家事の制限が緩和されることが示され、同じく尿失禁の治療効果は気分の落ち込みや不安といった心の問題を軽減していることが明らかとなった。一方、身体的、社会的活動の制限や睡眠、活力への障害など、自覚症状の治療効果と相関関係が認められなかった項目については、患者さんの日常生活における目標値に個人差が大きいことが原因の1つと考えている。また尿失禁を有する症例はそのほとんどが頻尿を訴えており、ICIQ-SFスコアとの相関関係を示す結果から、昼間の排尿回数および尿失禁回数が減少することにより、毎日の生活が損なわれているという実感が薄くなることが示された。緒方⁷⁾は塩酸プロピペリンの治療効果とQOLの改善につき入院患者を対象に検討し、1日排尿回数の変化とQOLの変化に有意の相関関係があったことを報告している。外来に比べて患者さんにとってQOLの制限が大きい入院生活での調査結果は、本薬剤の有効性を改めて示したものととして注目される。今後、医療における治療効果を論ずる際には目的とする臨床症状の改善度と、患者さんのQOLの変化の両面から検討することが望ましいと考えられた。

結 語

塩酸プロピペリンの8週間投与の臨床症状とQOLの調査において、塩酸プロピペリンによる頻尿 尿失禁の治療は有効かつ安全であり、このことが外来患者さんのQOL向上に確かにつながることが確認された。

本論文の内容は第30回IUGA、第35回ICS、第18回日本老年泌尿器科学会、第12回日本排尿機能学会において報告した。

文 献

- 1) Kelleher CJ, Cardozo LD, Khullar V, et al.: A new questionnaire to assess the quality of life of urinary incontinent women. *Br J Obstet Gynecol* **104**: 1374-1379, 1997
- 2) 後藤百万, Donovan J, Corcos J, ほか: 尿失禁の症状・QOL 質問票: スコア化 ICIQ-SF (International Consultation on Incontinence-Questionnaire: Short Form). *日神因性膀胱会誌* **12**: 227-231, 2001
- 3) 伊藤国夫, 西 利道: 頻尿 尿失禁患者における塩酸プロピペリン (バップフォー錠) の長期特別調査の集計結果. *薬理と治療* **30**: 37-47, 2002
- 4) 野口和美, 増田光伸, 野口純男, ほか: 頻尿 尿失禁患者における塩酸プロピペリン (バップフォー錠) の長期投与の有効性 安全性の検討. *泌尿紀要* **44**: 687-693, 1998
- 5) Homma Y and Kawabe K: Health-related quality of life of Japanese patients with overactive bladder treated with extended-release tolterodine or immediate-release oxybutynin: a randomized, placebo-controlled trial. *World J Urol* **22**: 251-256, 2004
- 6) 本間之夫, 後藤百万, 安藤高志, ほか: 尿失禁 QOL 質問票の日本語版の作成. *日神因性膀胱会誌* **10**: 225-236, 1999
- 7) 緒方敦子, 川平和美, 田中信行: 過活動型神経因性膀胱への塩酸プロピペリンの効果とQOLの改善について. *日神因性膀胱会誌* **10**: 209-217, 1999

(Received on October 17, 2005)

(Accepted on January 5, 2006)

Editorial comment

筆者が述べているように下部尿路症状を呈する疾患はまさしくQOL疾患であり、その点に焦点を当てた研究という意味で意義のある論文である。この研究では被験薬として塩酸プロピペリンを単独で使用しており、プラセボコントロールでないためこの結果が実際のこの薬剤の臨床効果を保証するものではない点には注意すべきであるが、どの薬剤を使用した場合においても下部尿路症状の改善がQOLと関わりをもつという観点は評価されるべきで、症例数は多くないものの、症状の改善が社会的役割や精神の問題などいくつかのパラメータの改善と有意な相関を認めるという情報は有用と考えられる。