

尿失禁に対する塩酸ミドドリン (メトリジン[®]錠) の臨床効果

武蔵野赤十字病院泌尿器科 (部長: 仁藤 博)

仁 藤 博

CLINICAL EFFECT OF MIDODRINE HYDROCHLORIDE
ON THE PATIENTS WITH URINARY INCONTINENCE

Hiroshi Nito

From the Department of Urology, Musashino Red Cross Hospital

The effects of midodrine hydrochloride (Brand name: Metligine tablet 2 mg, Manufacturer: Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), alpha-1 adrenalin receptor agonist against urinary incontinence was examined on 5 female patients with stress urinary incontinence and 5 male urinary incontinent patients of various causes.

Metligine was administered in the dose of 4 mg daily for 2 to 4 weeks. Eighty per cent of the stress incontinent patients showed improvement and five incontinent male also showed improvement of symptoms. No side effects were recognized.

(Acta Urol. Jpn. 40: 91-94, 1994)

Key words: Urinary stress incontinence, Midodrine hydrochloride

緒 言

尿失禁だけでは直接生命に危険がおよぶことがないので、いままではあまり問題にされずに放置されることが多かったが、近年 quality of life (QOL) を考慮した医療が我が国でも見直され、尿失禁に対する関心が高まった。ことに女性の腹圧性尿失禁は医学的のみならず社会的にも注目され、テレビや週刊誌など、マスコミでも取り上げられるケースが多くなってきており、尿失禁が病気であるという患者の認識が深められてきている。最近では尿失禁の専門外来を設け、積極的な治療を行う医療機関が増え、受診する患者数は増加しているものと考えられる。

腹圧性尿失禁は、咳、くしゃみ、高笑い、階段の昇降など体動によって腹圧が加わったときに膀胱内圧が上昇し、これが尿道の抵抗に打ち勝って尿を失禁するのである。背景因子は、おもに妊娠中の婦人および分娩経験者、特に分娩回数が多い人ほど尿失禁経験率は高く、重症度も重い。他に加齢、肥満、子宮筋腫等の骨盤臓器の手術、また前立腺手術後などにみられる尿道括約筋の軽度の損傷などがあげられる¹⁾。

今回われわれは、選択的な交感神経 α_1 受容体刺激作用を有する塩酸ミドドリン (商品名; メトリジン[®]錠 2 mg, Metligine[®] 大正製薬株式会社) の尿失禁に

対する効果を検討し、興味ある知見をえたので報告する。

対 象

1989年5月より尿失禁を主訴として武蔵野赤十字病院泌尿器科外来を受診した腹圧性尿失禁の女性5例(35~74歳)と、他の疾患(前立腺全摘除術後、脳動脈硬化症、脳卒中、糖尿病)を原因として長期間に渡って尿失禁を呈していた男性5例であり、このうち2例は腹圧性尿失禁、2例は神経因性膀胱と診断された (Table 1, 3)。

方 法

腹圧性尿失禁の女性5例には、塩酸ミドドリン 2 mg 錠を1日2回朝夕食後、2~4週間経口投与した。自覚症状として腹圧性尿失禁、急迫性尿失禁、夜間の尿失禁、頻尿、排尿困難、他覚症状として尿漏れの回数、オムツの交換枚数、尿漏れ量 (パッドテスト, Fig. 2) を観察し、投与前後で比較検討した。男性5例には尿失禁の発症後、各患者の状況に合わせて投与を開始したため、投与期間に差を生じたが (16~48週間)、全例 2 mg 錠を1日2回経口投与し、尿失禁に対する効果を検討した。

Table 1. Profile of female patients with stress incontinence

被験者 No.	年齢	入院・外来 重症度	罹病期間	ミドドリン投与量 投与期間	備 考 (前治療等)
1	35	外 来 中 等 度	3年	4 mg/日 × 2 週間	<ul style="list-style-type: none"> • 塩酸エフェドリン 50 mg/日 で治療したが副作用 (興奮して眠れない) のため中止. • 体操 (時々やったが) 無効
2	62	外 来 中 等 度	不明	4 mg/日 × 3 週間	<ul style="list-style-type: none"> • 塩酸エフェドリン 50 mg/日 で治療 • ミクトール 24 mg/日 で 5 週間治療
3	49	外 来 中 等 度	13年	4 mg/日 × 3 週間	• 塩酸エフェドリン 50~70 mg/日 投与したが動悸のため中止
4	69	外 来 高 度	2ヶ月	4 mg/日 × 4 週間	• 既応歴: 子宮脱
5	74	外 来 軽 度	1年	4 mg/日 × 2 週間	• ポラキス 6 mg/日 で 5 週間治療

Table 2. Effect of midodrine hydrochloride on urinary incontinence in female patients

被験者 No.	自 覚 症 状		他 覚 症 状		総 合 評 価			副作用
	症 状	投与前→投与後	尿もれ量 (投与前→投与後)	全般改善度	安 全 度	有 用 度		
1	腹圧性尿失禁	# → -	20 g → 0~1 g	著明改善	臨床使用上問題なし	きわめて有用	無	
	急迫性尿失禁	# → +						
2	腹圧性尿失禁	# → -	20 g → 2~3 g	改 善	臨床使用上問題なし	有 用	無	
	急迫性尿失禁	- → +						
3	腹圧性尿失禁	# → -	30 g → 0 g	著明改善	臨床使用上問題なし	きわめて有用	無	
	急迫性尿失禁	- → +						
4	腹圧性尿失禁	# → -	50 g → 0 g	著明改善	臨床使用上問題なし	きわめて有用	無	
5	腹圧性尿失禁	+ → +	10 g → 7 g	不 変	臨床使用上問題なし	どちらとも いえない	無	
	急迫性尿失禁	# → #						
	夜間の尿失禁	+ → +						

〈症状〉 #: 高度, #: 中等度, +: 軽度, -: なし

Table 3. Profile of male patients with incontinence

被験者 No.	原 因	発症時期	投 与 量 (1日量と期間)	効 果	副作用
6	前立腺癌に対する前立腺全摘除 術後尿失禁 (腹圧性尿失禁)	3年6カ月前	4 mg×24週間	やや有効	無
7	不 明 (脳動脈硬化症)	5~8年前	4 mg×20週間	有 効	無
8	神経因性膀胱 (脳卒中)	10年前	4 mg×48週間	有 効	無
9	神経因性膀胱 (糖尿病)	3年前	4 mg×30週間	やや有効~有効	無
10	TURP 術後尿失禁 (腹圧性尿失禁)	1年前	4 mg×16週間	有効~やや有効	無

結 果

女性5例に対する塩酸ミドドリン投与の結果を一覧にして、Table 2 に示した。症例1では、中等度の腹圧性尿失禁が投与2週間後に消失した。急迫性尿失禁は軽度に改善した。パッドテストの尿失禁量は投与前の20gから投与後0~1gに減少し著明な改善効果を示した。症例2では、中等度の腹圧性尿失禁が投与3週間後で消失した。パッドテストの尿失禁量は20gから2~3gまで減り、改善効果を示した。症例3では、中等度の腹圧性尿失禁が投与3週間後に消失した。パッドテストの尿失禁量は30gから0gへと著明な改善効果を示した。症例4はパッドテストの尿失禁量が50gと高度であったが、投与4週間後に症状が消失し、パッドテストは0gと著明な改善効果を示した。症例5では、腹圧性尿失禁が軽度であったが、投与2週間後の症状、尿漏れの回数およびパッドテストに変化がなかった。この患者は、高血圧の患者であったが、塩酸ミドドリン投与による血圧の有意な変動は認められなかった。

男性5例の背景と投与期間、尿失禁に対する効果を一覧にしたものをTable 3 に示した。投与期間は16~48週間と比較的長期であったが副作用はまったく認

めずに、5例全例において何らかの臨床効果を認めた。

考 察

正常者の腹圧上昇時は膀胱内圧の上昇と同時に尿道にも同程度の圧が伝達され、閉鎖圧が上昇し、尿道閉鎖圧が膀胱内圧より高く維持され尿禁制が保たれているといわれている²⁾。この尿禁制を保つために膀胱・尿道で交感神経受容体が大きな役割を果たしている。交感神経 α₁-アドレナリン受容体は膀胱頸部より尿道に至る平滑筋に多く分布し³⁾、これらの平滑筋の収縮反応は α₁-アドレナリン受容体を介して行われる⁴⁾。

塩酸ミドドリンは Fig. 1 に示した化学構造式を持ち、選択的 α₁ 受容体刺激作用を有することが知られている。心臓および中枢への影響はなく、現在は低血圧治療剤として市販されている。経口投与によりきわ

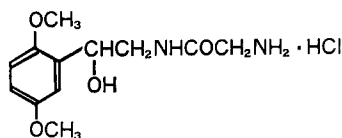


Fig. 1. (±)-2-amino-N-(2,5-dimethoxy-β-hydroxyphenethyl) acetamide hydrochloride

排尿しないで、次のテストを行います。オムツ（またはパット）を装着する。

0分	}	水道水 500 ml を15分以内に飲み終える。その後は安静を保つ。
15分		
45分		
		歩行を続ける。階段を昇り降りする。(1階分)×1回
		1) 椅子に座る ↔ 立ち上がるの繰り返し×10回
		2) 強く咳込む×10回
		3) 1ヶ所を歩き回る……1分間
		4) 床上の物を腰をかがめて拾う動作×5回
		5) 流水で手を洗う……1分間
60分		終了

使用前の紙オムツの重量：(A) _____ g
 60分後の紙オムツの重量：(B) _____ g
 失禁量 (B) - (A) : _____ g

重症度判定基準とその頻度

2.0g 以下	…… 尿禁制
2.1 ~ 5.0g	…… 軽度の尿失禁
5.1 ~ 10.0g	…… 中等度の尿失禁
10.1 ~ 50.0g	…… 高度の尿失禁
50.1g 以上	…… きわめて高度の尿失禁

Fig. 2. 尿失禁定量テスト (pad weighing test)

めて良く吸収され、体内で活性本体 1-(2',5'-dimethoxyphenyl)-2-aminoethanol (DMAE) に変化する。この DMAE が尿道の近位および遠位の α_1 受容体に親和性があり、これを介して尿道平滑筋を収縮し、尿道内圧を特異的に高めている⁹⁾。

今回は腹圧性尿失禁の女性 5 例に対して、塩酸ミドドリンを低血圧治療としての常用量である 1 日 4 mg の投与を実施した。腹圧性尿失禁の症状が強度～中等度の女性患者 4 例には著明な効果が現れた。しかし、腹圧性尿失禁が軽度であった女性 1 例については尿失禁回数、パッドテストに変化がなく、改善度は不変であった。これは患者のコンプライアンスの問題と考えられる。

尿失禁を呈した男性 5 例に対しても、塩酸ミドドリン 1 日 4 mg を長期に渡って投与したところ、その背景は諸々であるが、尿失禁が軽減し改善効果がみられた。

海外ではすでにヨーロッパ諸国を中心として、本剤における腹圧性尿失禁患者を対象とした臨床試験が数々報告されており⁶⁻⁹⁾、1 日 15 mg を 10 日間投与して、軽度の患者で 83.3%、中等度の患者で 63.6% 失禁が消失したという報告がある¹⁰⁾。

日本においても、本剤に関する臨床試験成績が報告されており、低血圧治療として使用する用量よりやや高用量で腹圧性尿失禁に有効との結果がえられている¹¹⁾。

今回の成績から、尿道抵抗の低下した症例に、メトリジン 1 日 2 回の投与で尿失禁に著明な改善効果が期待できることが示唆された。さらに、昇圧剤であるために高血圧の副作用が気になったが、血圧に異常がみられなかったことから正常血圧を上げることなく尿道内圧を高める作用があると考えられる。以上のことから、メトリジンは腹圧性尿失禁の治療に有用性の高い薬剤であると考えられた。

結 語

女性 5 例の腹圧性尿失禁に対してメトリジンを投与

し、80%の自覚症状の改善を認めた。また、発症機序の異なる尿失禁患者男性 5 例にも改善効果を認めた。副作用は 1 例も認めなかった。

文 献

- 1) 小川秋實：尿失禁の分類と鑑別診断. カレントセラピー 8: 1574-1578, 1990
- 2) 梅原次男：女子腹圧性尿失禁の疫学と治療方針. カレントセラピー 8: 1580-1585, 1990
- 3) Kunisawa Y, Kawabe K, Nijima T, et al.: A pharmacological study of alpha adrenergic receptor subtypes in smooth muscle of human urinary bladder base and prostatic urethra. J Urol 134: 396-398, 1985
- 4) Raz S and Caine M: Adrenergic receptors in the female canine urethra. Invest Urol 9: 319-323, 1972
- 5) 高橋 悟, 森山信男, 本間之夫, ほか：雌イヌの膀胱, 尿道に対する α_1 -アドレナリン刺激剤の尿水力学的作用. 日泌尿会誌 82: 1292-1298, 1991
- 6) Riccabona M: Die konservative Behandlung der weiblichen Streß-inkontinenz mit Midodrin. Wien Klin Wochenschr 93: 163-165, 1981
- 7) Likourinas M, Kastriotis J, Theodorou CH, et al.: Management of urinary incontinence with sympathomimetic drugs. Arch Med Soc 7: 154-157, 1981
- 8) Garofalo F, Lalanne GM and Nanni G: Midodrine for female incontinence: A preliminary report. Clin Ther 9: 44-46, 1986
- 9) Heidler H and Köck H: Streßinkontinenz: Indikation und Ergebnisse der konservativen Therapie mit dem Alpha-Sympathicomimetikum Midodrin. Aktuel Urol 10: 163-168, 1979
- 10) Jonas D: Treatment of female stress incontinence with midodrine: Preliminary report. J Urol 118: 980-982, 1977
- 11) 横山英二, 石田裕則, 真下節夫, ほか：女性の腹圧性尿失禁に対する塩酸ミドドリンの有用性に関する検討. 泌尿器外科 5: 1273-1279, 1992

(Received on May 17, 1993)
(Accepted on August 5, 1993)