

抗コリン薬イミダフェナシンの過活動膀胱・ 夜間頻尿に対する治療効果と睡眠障害への 影響に関する検討 (狭山入間飯能 Study)

鈴木 常貴¹, 上床 典康², 渡邊 晶子³, 宮田 和豊⁴

¹元かじ診療クリニック, ²あたごクリニック

³石心会狭山病院泌尿器科, ⁴入間川病院泌尿器科

THE EFFICACY OF IMIDAFENACIN IN PATIENTS WITH OVER ACTIVE BLADDER, NOCTURIA, OR SLEEP DISORDERS (SAYAMA-IRUMA-HANNOU STUDY)

Tsuneki SUZUKI¹, Noriyasu UWATOKO², Akiko WATANABE³ and Kazutoyo MIYATA⁴

¹Motokaji Clinic, ²Atago Clinic

³The Department of Urology, Sayama Hospital

⁴The Department of Urology, Irumagawa Hospital

The effect of imidafenacin for the treatment of over active bladder (OAB), in 100 patients with urgency, nocturia or sleep disorders was examined by an open-labeled, non-randomized, non-controlled study. Prior to administration and at 4 weeks after administration (0.1 or 0.2 mg/day, p. o.), symptoms and sleep disorders were assessed using the Over Active Bladder Symptom Score (OABSS) and the Athens Insomnia Scale (AIS), respectively. After administration, OABSS scores and AIS scales were improved significantly when compared to baseline values. The change of nocturia scores was correlated closely with that of AIS scales. Imidafenacin was effective in OAB patients with urgency and nocturia. In addition, imidafenacin secondarily mitigated sleep disorders significantly.

(Hinyokika Kiyō 59 : 335-340, 2013)

Key words : Overactive bladder (OAB), Nocturia, Sleep disorder, Athens insomnia scale (AIS), Imidafenacin

緒 言

夜間頻尿は睡眠障害を生じ昼間の活動性を低下させ¹⁾, 臨床的にも問題となりえる。そのため、夜間頻尿を的確に評価し、適切な対応を行うことが重要との見解が普及しつつある。実際、日本排尿機能学会は夜間頻尿の診療の質的向上を目的として「夜間頻尿診療ガイドライン」を作成し、2009年4月に発刊した²⁾。

一方、膀胱に対する選択性が高く、短時間作用型の抗コリン薬イミダフェナシンは効果発現が比較的早い薬剤であり、過活動膀胱 (OAB: overactive bladder) に対する有用性が報告されている³⁻⁵⁾。近年、OABに伴う夜間頻尿と睡眠障害に対するイミダフェナシンの効果が着目されている^{6,7)}。

そこで、今回われわれは世界保健機関 (WHO) が中心になって設立した「睡眠と健康に関する世界プロジェクト」が作成した客観的な「世界共通」の不眠症判定法であるアテネ不眠尺度 (AIS: Athens Insomnia Scale)⁸⁾ を用いて、夜間頻尿の睡眠障害への関わりについて調査した。加えてイミダフェナシンの過活動膀胱・夜間頻尿に対する治療効果と睡眠障害への影響に

関して検討を行った。

対 象 と 方 法

調査期間は2008年10月から2009年10月までの1年間とした。対象は埼玉県下入間地区4病院 (あたごクリニック, 入間川病院, 石心会狭山病院, 元かじ診療クリニック) において、上記調査期間中に通院していた患者のうち、口頭にて同意が得られた、①未治療のOAB患者、②他の抗コリン薬によりOAB治療が施行されたが副作用により治療継続が困難な患者 ①②のいずれかを満たす患者を対象とした。なお排尿チャートの記録により残尿量 50 ml 以上、1日尿量 3 L 以上の患者は除外した。

上記の患者に対してイミダフェナシン 0.1 mg を1日2回、4週間投与した。ただし、尿意切迫感の頻度が週1回より少ないが夜間頻尿を呈する患者にはイミダフェナシン 0.1 mg を夕食後または就寝前1回、4週間投与した。投与前後でOAB質問票 (OABSS: overactive bladder symptom score) およびAISそれぞれ計2回患者に記入してもらい、比較検討した。超音波検査法による残尿量の測定も同様に投与前後で計2回

実施し、比較検討した。尿流動態検査が投与前後で実施しえた患者において、最大尿流率、平均尿流率、排尿時間、1回排尿量を比較検討した。

統計解析は、イミダフェナシン投与前後の平均値の検定には Wilcoxon test あるいは paired t-test を用い、分布の検定には McNemar's chi-square test を用いた。

投与前後における夜間排尿回数スコアの変化と AIS の変化との関係の検定は、Jonckheere 傾向検定を用いた。相関係数は Pearson の相関係数を算出した。p < 0.05 を有意差ありとした。

Table 1. Baseline characteristics

(1) Gender	
Male	n = 61
Female	n = 39
Total	n = 100 Age (years) 66.9
(2) Complications	
Hypertension	28
Diabetes	5
Hyperlipidemia	9
Cerebral stroke	2
Spinal disease	7
Others	30
Total	81
(3) Premedication of anti-cholinergic drug	
Yes : n = 47 No : n = 51	
(4) Number in each group	
Group ①	n = 86
0.2 mg/day	n = 59
0.1 mg/day	n = 27
Group ②	n = 14
0.2 mg/day	n = 8
0.1 mg/day	n = 6

結 果

1. 患者背景

100例の患者を対象として検討を行った。男性が約60%を占め、女性が約40%を占めていた。平均年齢は66.9歳であった (Table 1)。OABSS の平均得点は7.2点、軽症例 (2 ~ 5点) が36%、中等症例 (6 ~ 11点) が53%、重症例 (12点以上) が11%を占めていた。AIS が実施された87例中40例 (46%) で睡眠障害 (AIS 6点以上) が認められた。

2. イミダフェナシンの有用性の検討

イミダフェナシン投与前後で OABSS あるいは AIS で評価が行われた99例を対象として解析を行った。イミダフェナシンの投与前後で OABSS の平均値は7.3から4.9に有意に改善した (Fig. 1)。OABSS 項目別でも昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁いずれの項目も投与前後で有意に改善した (Fig. 2)。AIS 合計点数の平均値も6.6から3.9に有意に改善した (Fig. 3)。「睡眠障害有り (AIS 6点以上)」の患者割合も半分近くに有意に減少した (Fig. 4)。AIS 項目別でも「寝つき」、「夜間、途中で目がさめる」「希望する起床時刻より早く目覚め、それ以上眠れない」「総睡眠時間」「全体的な睡眠の質」「日中の気分」「日中の活動について」「日中の眠気」いずれの項目も投与前後で有意に改善した (Fig. 5-1, 5-2)。

夜間排尿回数と AIS との関係性を明らかにする目的でエントリー時に「睡眠障害」があり、OABSS と AIS の観察日の差が3日未満である38症例について検討した。「夜間排尿回数スコアの変化」が大きい患者ほど、「AIS スコアの変化」が大きかった。すなわち夜間排尿の減少回数が大きい患者ほど、睡眠障害の改善効果も高かった (Fig. 6)。

残尿量は 14.6 ± 15.3 ml から 27.8 ± 30.1 ml へ有意に上昇していたが、平均値は 50 ml 未満であった。最大尿流率 (10.6 ml/sec \rightarrow 11.6 ml/sec)、平均尿流率 (5.3 ml/sec \rightarrow 6.1 ml/sec)、排尿時間 (29.7 sec \rightarrow 30.7

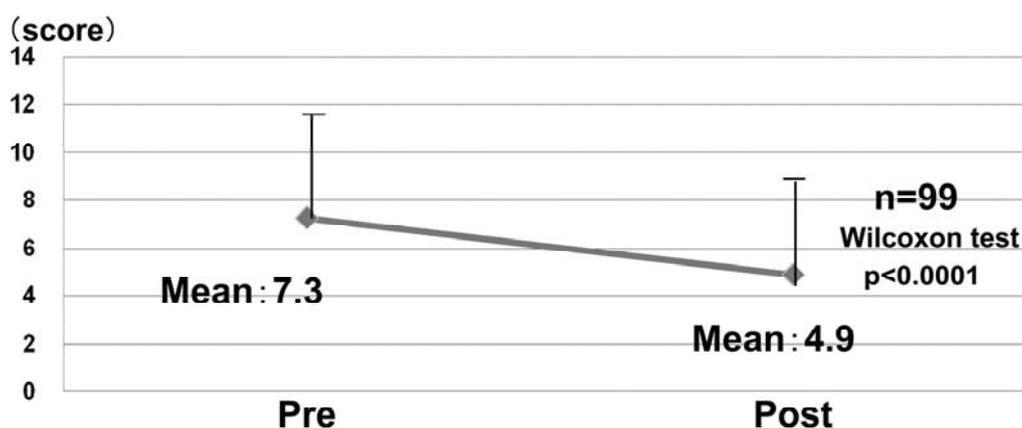


Fig. 1. Changes in total OABSS.

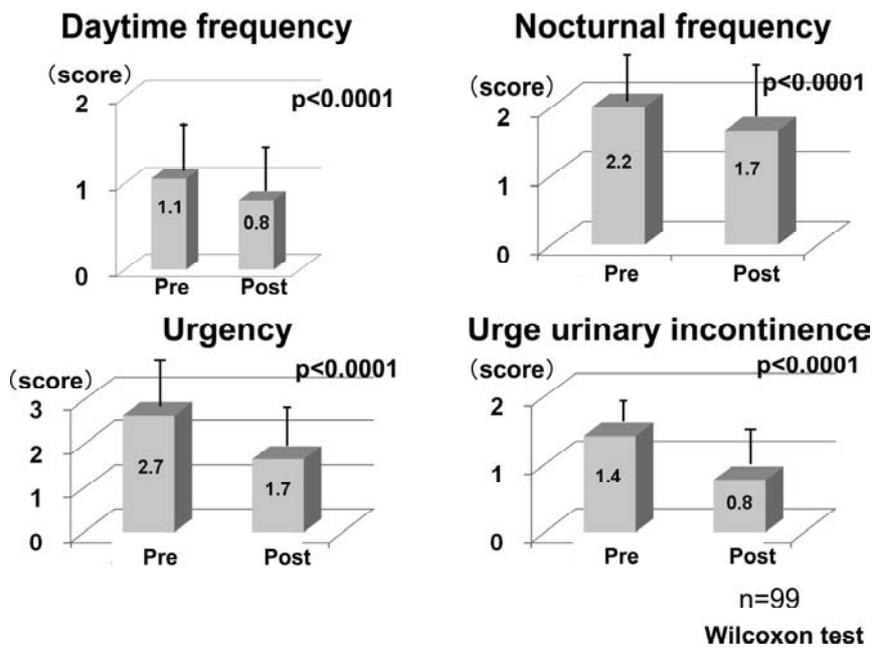


Fig. 2. Changes in each domain of OABSS.

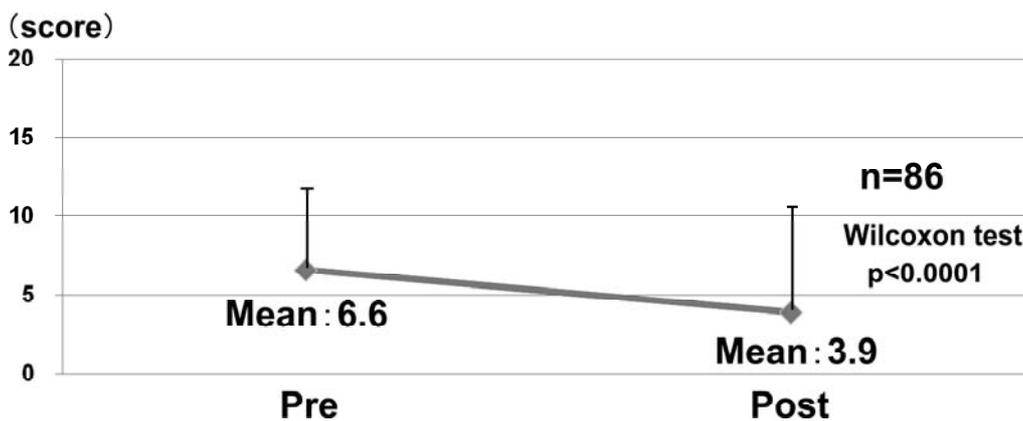


Fig. 3. Changes in total AIS.

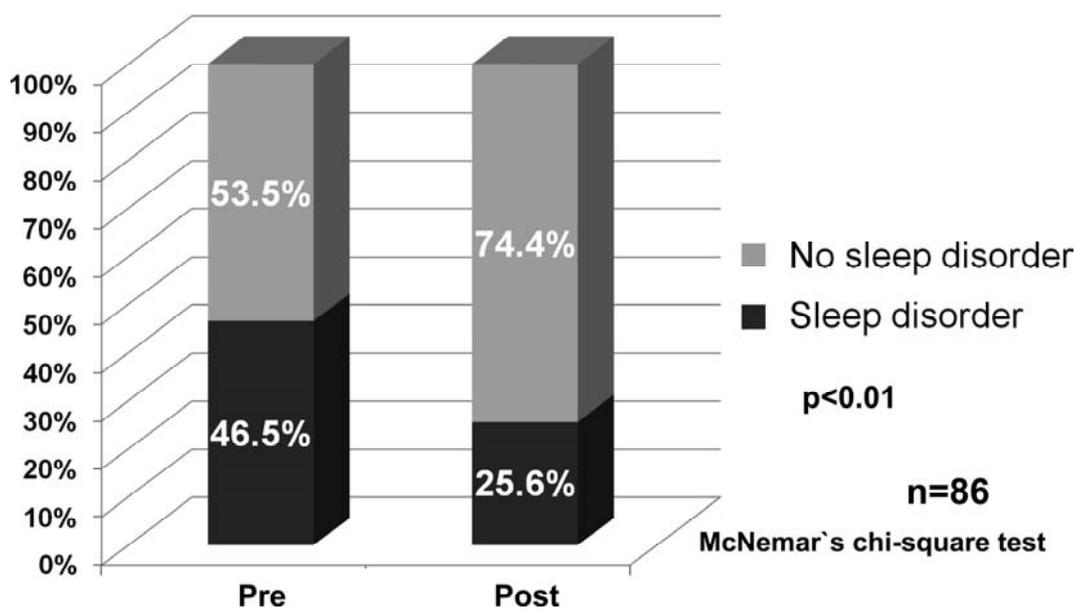


Fig. 4. Changes in sleep disorder.

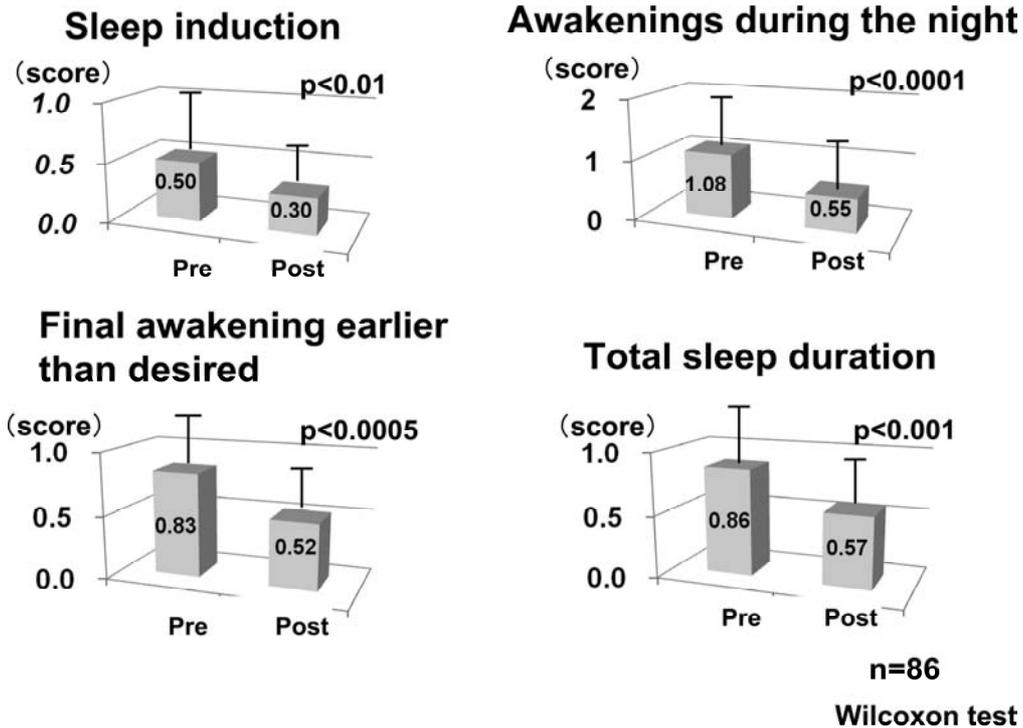


Fig. 5-1. Changes in each domain of AIS.

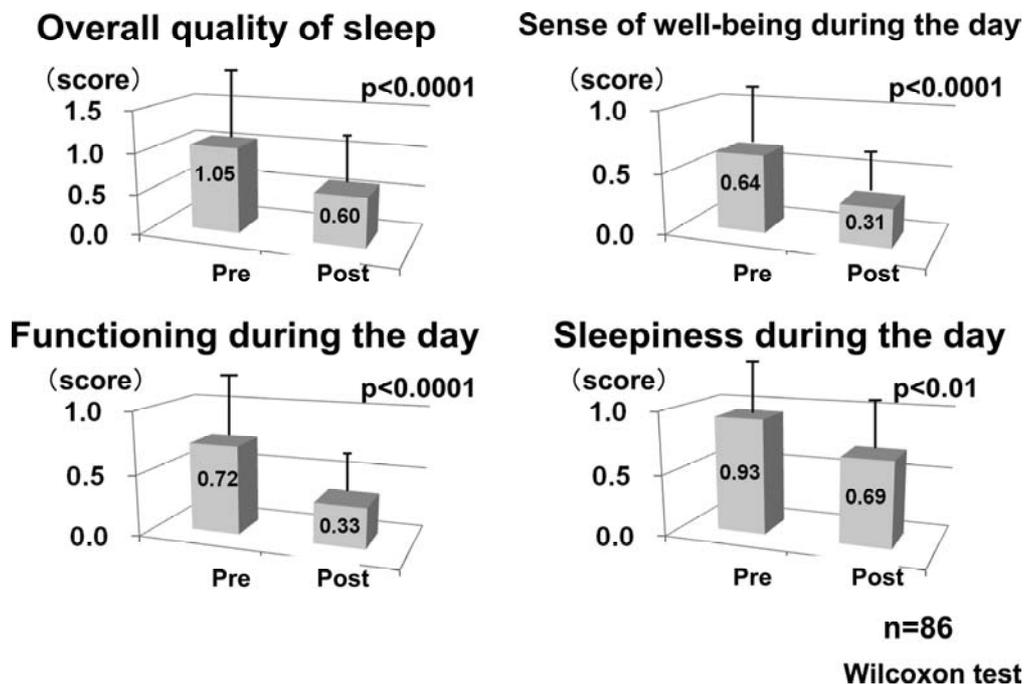


Fig. 5-2. Changes in each domain of AIS.

sec), 1回排尿量 (129.3 ml→186.7 ml) はそれぞれ投与前後で有意差が認められなかった (それぞれ paired t-test にて検定)。

副作用として口内乾燥が23.9%, 便秘が9.9%出現した。高度な「口内乾燥」が2例で認められたが、大部分が軽度・中等度であった。

考 察

夜間の睡眠障害に及ぼす要因としては、種々の病態の関与が報告されているが、中でも夜間頻尿は夜間の睡眠障害への関与が比較的大きいとされている²⁾。実際、今回われわれがOABあるいは夜間頻尿を呈する患者を対象としてAISを用いて検討を行ったところ、46%と半数近くの患者が夜間に睡眠障害を訴えてい

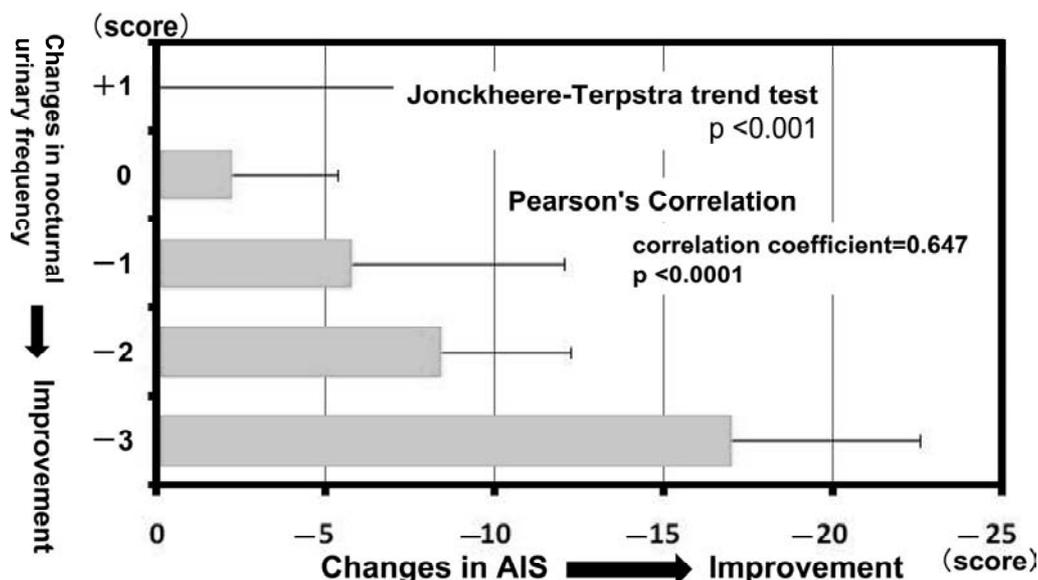


Fig. 6. Relationship between changes in nocturnal urinary frequency and AIS in the treatment of imidafenacin. Thirty eight patients with sleep disorder at the time of entry, in which the difference of the observation day between OABSS and AIS was less than three days, were examined.

た。海外10カ国の一般人35,327例を対象としたAISを用いた調査結果24%⁹⁾と比較して明らかに高率であり、夜間頻尿の睡眠障害への影響が大きいことが改めて浮き彫りとなった。

夜間頻尿に対するイミダフェナシンの有効性の検討では、イミダフェナシンを4週間投与することにより、OABSS夜間頻尿スコアが平均で0.5点減少した。

1日あたりの夜間排尿回数が2回以上のOAB患者を対象とした武田らの検討結果^{6,7)}では、イミダフェナシンを4週間投与することにより平均で0.6~0.7点減少したと報告されており、ほぼ同等の有効性が得られた。

AISを用いた検討では4週間で睡眠障害が有意に軽減していた。AISの項目別では、睡眠の総時間に加えて、寝つき、夜間の覚醒など睡眠の質が改善し、日中の眠気、気分、活動も改善していた。加えて、夜間頻尿の改善と睡眠障害の改善との間には、正の相関関係が認められた。

以上の結果から、イミダフェナシンは夜間頻尿を改善することにより、二次的に睡眠障害を改善すると考えられた。

ピッツバーグ睡眠質問票やエップワース睡眠尺度を用いた検討でも、イミダフェナシンは睡眠の質や昼間の眠気を改善したと報告されている^{6,7)}。一般的に夜間頻尿があるから不眠になるのか、あるいは不眠があるから夜間頻尿になるのか明確ではないが、夜間頻尿が改善し、睡眠の質が良好になることで、睡眠薬の導入を回避出来る可能性や日中の眠気が軽減されADLやQOLの向上にも寄与する可能性が示唆された。

安全性の面に関して特筆すべき副作用は認められな

かった。残尿量や尿流動態への影響も比較的少ないことが確認され、イミダフェナシンは高齢者で出現するOABや夜間頻尿に対して有用な抗コリン薬と考えられた。本試験では、投与後4週間での評価を行ったが、イミダフェナシンの第三相比較臨床試験成績では4週以降もさらに治療効果は高まることが報告されている。本試験成績はさらに長期間観察することでさらなる改善効果を観察できる可能性も高い。また、2009年12月より、1回0.2mgへの増量も可能になった³⁾ことから、増量での有効性・安全性について今後検討していきたいと考えている。

結 語

過活動膀胱・夜間頻尿の患者の半数近くは睡眠障害を有していた。イミダフェナシンは夜間頻尿を改善することにより、二次的に睡眠障害を改善すると考えられた。

文 献

- 1) Yoshimura K, Terada N, Matsui Y, et al.: Prevalence of and risk factors for nocturia: analysis of a health screening program. *Int J Urol* **11**: 282-287, 2004
- 2) 日本排尿機能学会夜間頻尿診療ガイドライン作成委員会: 夜間頻尿診療ガイドライン, ブラックウェルパブリッシング, 東京, 2009
- 3) 山口 脩, 本間之夫: イミダフェナシン増量長期投与試験. *薬理と治療* **37**: 909-930, 2009
- 4) Homma Y, Yamaguchi O and Imidafenacin Study Group: A randomized, double-blind, placebo- and propiverine-controlled trial of the novel antimuscarinic agent imidafenacin in Japanese patients with over-

- active bladder. *Int J Urol* **16**: 499-506, 2009
- 5) Homma Y and Yamaguchi O: Long-term safety, tolerability, and efficacy of the novel anti-muscarinic agent imidafenacin in Japanese patients with overactive bladder. *Int J Urol* **15**: 986-991, 2008
 - 6) 武田正之, 高橋 悟, 西澤 理, ほか: 過活動膀胱患者におけるイミダフェナシンの夜間頻尿治療効果と睡眠障害への影響に関する検討 (EPOCH Study). *泌尿器外科* **22**: 53-60, 2009
 - 7) 武田正之, 高橋 悟, 西澤 理, ほか: 過活動膀胱患者におけるイミダフェナシンの夜間頻尿改善効果は睡眠障害および QOL 改善に貢献する (EVOLUTION Study). *泌尿器外科* **23**: 1443-1452, 2010
 - 8) Soldatos CR, Dikeos DG and Paparrigopoulos TJ: Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *J Psychosom Res* **48**: 555-560, 2000
 - 9) Soldatos CR, Allaert FA, Ohta T, et al.: How do individuals sleep around the world?: results from a single-day survey in ten countries. *Sleep Med* **6**: 5-13, 2005

(Received on September 24, 2012)

(Accepted on January 31, 2013)