

頻尿, 尿失禁症例に対する塩酸プロピペリンの使用経験

藤田記念病院泌尿器科 (院長: 藤田幸雄)

横山 修, 宮崎 公臣, 石田 武之, 藤田 幸雄

金沢大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 久住治男教授)

久住 治 男

EXPERIENCE IN THE USE OF PROPIVERINE
HYDROCHLORIDE (P-4) FOR PATIENTS SUFFERING
FROM URINARY FREQUENCY AND/OR INCONTINENCEOsamu Yokoyama, Kimiomi Miyazaki, Takeyuki Ishida
and Yukio Fujita

From the Department of Urology, Fujita Memorial Hospital

Haruo Hisazumi

From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

The clinical effectiveness and safety of propiverine hydrochloride (P-4, 20 mg tablet) were studied on 29 patients with nervous pollakisuria, neurogenic bladder or unstable bladder, whose chief complaints were urinary frequency and/or urinary incontinence. The clinical efficacy was "good" or better in 62.1% and "fair" or better in 86.2%. Patients' impressions were "good" or better in 79.3%. There were a total of 4 cases (13.8%) of adverse reactions, namely, two cases of decreased urinary stream, one dry mouth, and one dizziness. These reactions disappeared rapidly after the completion or discontinuance of drug administration, and therefore, did not constitute significant safety problems. The clinical efficacy in the treatment of subjective symptoms was 74.1% for diurnal pollakisuria, 50.0% for nocturnal pollakisuria, 83.3% for urinary incontinence and 69.0% for urgent feeling of micturition. For objective symptoms, P-4 increased significantly the volume of maximum desire to void (MDV); however it did not increase significantly the residual urine volume.

The results of this study suggest that propiverine hydrochloride is very useful for the treatment of urinary frequency and/or incontinence.

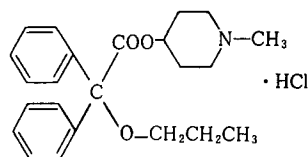
(Acta Urol. Jpn. 36: 517-523, 1990)

Key words: Propiverine hydrochloride, Urinary frequency, Urinary incontinence, Nervous pollakisuria

緒 言

患者の quality of life の向上はこれからの医療に求められる1つの重要な課題となってきた。高齢化社会を迎えるにあたり、とかく見逃される傾向にあった頻尿, 尿失禁等の愁訴を有する患者の急増は, 今やわれわれ泌尿器科医のみならずその家族, さらに社会全体の問題となりつつある。今後これらは患者のより良い社会生活を目指すために, 取り組まなければならない問題である。

塩酸プロピペリン (P-4, Fig. 1) はドイツ民主共和国で開発された新しい頻尿, 尿失禁治療剤¹⁾で, カルシウム拮抗作用を介する膀胱平滑筋直接作用と, 活性



1-Methyl-4-piperidyl diphenylpropoxyacetate hydrochloride

Fig. 1. 塩酸プロピペリン (P-4) の構造式

代謝物に基づく抗コリン作用を有している²⁻⁶⁾。また, 膀胱平滑筋に対する強い親和性もあり, 臓器特異的に作用しうる薬剤としても期待されている。今回われわれは塩酸プロピペリンの有効性, 安全性を客観的に確

認する目的で、頻尿、尿失禁および尿意切迫感にて来院した患者に対し、塩酸プロピベリンを使用する機会を得たので報告する。

対象および方法

1) 対象

1989年4月から11月までに藤田記念病院泌尿器科外来を受診した頻尿、尿失禁を主訴とする29症例で、患者の背景は Table 1 に示した。性別では男性4例、女性25例、年齢別では70歳以上の高齢者が約半数を占めた。疾患別では神経性頻尿22例、神経因性膀胱3例、不安定膀胱4例であり、神経性頻尿が多かった。なお、前立腺肥大症などの明らかな下部尿路通過障害あるいは尿路感染症を有する症例は除外し、本試験を実施するにあたり、あらかじめ患者の同意を得た。

Table 1. 患者背景

項	目	症例数
性 別	男	4
	女	25
年 齢 (歳)	40~49	2
	50~59	7
	60~69	6
	70~79	7
	80~89	7
	90~	0
入院外来	外 来	26
	入 院	3
診 断 名	神経性頻尿	22
	神経因性膀胱	3
	不安定膀胱	4
主 訴	頻 尿	29
	尿失禁	11
	尿意切迫感	5
合 併 症	無	24
	有	5
罹病期間	~1ヶ月	9
	~6ヶ月	9
	~1年	2
	~5年	5
	5年~	4
併用薬剤	無	16
	有	13

2) 投与方法および期間

1日1回、1錠(20mg)を夕食後に経口投与し、投与期間は原則として4週間とした。なお、抗コリン剤、塩酸フラボキサート、向精神神経薬、コリン剤等の併用は禁止した。また、先行して上記薬剤の使用があった場合や投与薬剤のプラセボ効果を除外する目的で、3日以上 wash out 期間を設け、この間抗生剤あるいは消炎剤等の投与を行いながら日誌に排尿回数を記載させ、排尿回数の変動のないことを確かめた。

3) 観察方法および効果判定

自覚所見としての排尿回数(昼間、就寝中)、尿意切迫感、尿失禁の回数(昼間、就寝中)を日誌に記載させ、投与開始前と投与終了時の症状を比較検討した。他覚所見としては可能な症例についてのみ投与開始前、投与開始4週後に膀胱内圧測定および残尿量測定を施行した。効果判定に関しては、投与開始前後の自覚所見、他覚所見を総合的に判断して有効性を著効、有効、やや有効、不変、悪化の5段階で判定評価した。また、概括安全度、患者の印象および有用性もそれぞれ3段階、4段階および5段階で判定した。

4) 副作用および臨床検査

試験実施期間を通して副作用の有無を確認し、症状が発現した場合は本剤との因果関係について記録した。臨床検査については、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査を可能な限り投与前後で施行し、異常変動が認められた場合は本剤との因果関係について記録した。

結 果

試験を実施した29例全例について有効性および安全性の評価を行なった。性別は男4例、女25例、平均年齢67.3歳(40~87歳)であった。

1. 総合評価

1) 有効性

Table 2 に示した通り「有効」以上が62.1%、「やや有効」以上が86.2%であった。また、疾患別においては「やや有効」以上が神経性頻尿では86.4%、神経因性膀胱では66.7%、不安定膀胱では全例に認められ

Table 2. 有 効 性

疾 患	評価例数	効 果 判 定					有 効 率 (%)	
		著 効	有 効	やや有効	不 変	悪 化	有効以上	やや有効以上
神経性頻尿	22	4	10	5	3	0	63.6	86.4
神経因性膀胱	3	0	0	2	0	1	0.0	66.7
不安定膀胱	4	0	4	0	0	0	100	100
計	29	4	14	7	3	1	62.1	86.2

Table 3. 患者の印象

疾 患	評価例数	効 果 判 定				印象度 (%)
		非常に良い	良 い	変わらない	悪 い	良い以上
神経性頻尿	22	5	12	3	2	77.3
神経因性膀胱	3	0	2	0	1	66.7
不安定膀胱	4	0	4	0	0	100
計	29	5	18	3	3	79.3

た。

2) 患者の印象

Table 3 に示した通り「良い」以上が79.3%であり、疾患別においては神経性頻尿77.3%、神経因性膀胱66.7%、不安定膀胱100%であった。

3) 副作用および臨床検査

Table 4 に示した通り29例のうち4例(13.8%)に副作用が認められた。4例のうち2例に排尿困難、1例にふらつきが認められたが、投与中止により、すみやかに回復した。また、他の1例は口渇感を認めたが、軽度であったため継続投与可能であった。

Table 4. 副 作 用

副作用評価例数	29
副作用発現例数	4 (13.8%)
排尿困難	2 (6.9%)
口渇感	1 (3.4%)
ふらつき	1 (3.4%)

また、臨床検査成績については投与前後で特記すべき異常値はみられなかった。

4) 概括安全度

Table 5 に示した通り「問題なし」が86.2%であった。疾患別では神経性頻尿90.9%、神経因性膀胱66.7%、不安定膀胱75.0%の患者が「問題なし」であった。

5) 有用性

Table 6 に示した通り「有用」以上が58.6%、「やや有用」以上が75.9%であった。疾患別においては「やや有用」以上が神経性頻尿では72.7%、神経因性膀胱では66.7%、不安定膀胱では100%であった。

2. 自覚所見

自覚所見の改善度に関しては Table 7 に示した通りである。昼間頻尿では74.1%、夜間頻尿では50.0%、尿失禁では83.3%、尿意切迫感では69.0%の患者に効果が認められた。排尿回数および尿失禁回数の変化は Fig. 2, 3 に示した通り、排尿回数(昼, 1日)および尿失禁回数に有意の減少が認められた。

3. 他覚所見

初発尿意量、最大膀胱容量の変化を Fig. 4 に、残尿量の変化を Fig. 5 に示した。神経性頻尿では初発尿意量、最大膀胱容量とも増加していたが、有意差は

Table 5. 概括安全度

疾 患	評価例数	判 定			安全度 (%)
		問題なし	やや問題あり	問題あり	
神経性頻尿	22	20	2	0	90.9
神経因性膀胱	3	2	1	0	66.7
不安定膀胱	4	3	0	1	75.0
計	29	25	3	1	86.2

Table 6. 有 用 性

疾 患	評価例数	効 果 判 定					有 用 率 (%)	
		極めて有用	有 用	やや有用	無 用	好ましくない	有用以上	やや有用以上
神経性頻尿	22	3	11	2	6	0	63.6	72.7
神経因性膀胱	3	0	0	2	1	0	0.0	66.7
不安定膀胱	4	0	3	1	0	0	75.0	100
計	29	3	14	5	7	0	58.6	75.9

Table 7. 自覚所見

項 目	評価例数	効 果 判 定					改 善 率 (%)	
		著明改善	改 善	やや改善	不 変	悪 化	改善以上	やや改善以上
昼間頻尿	27	4	11	5	6	1	55.6	74.1
夜間頻尿	24	1	6	5	11	1	29.2	50.0
尿失禁	12	4	2	4	0	2	50.0	83.3
尿意切迫感	29	4	9	7	8	1	44.8	69.0

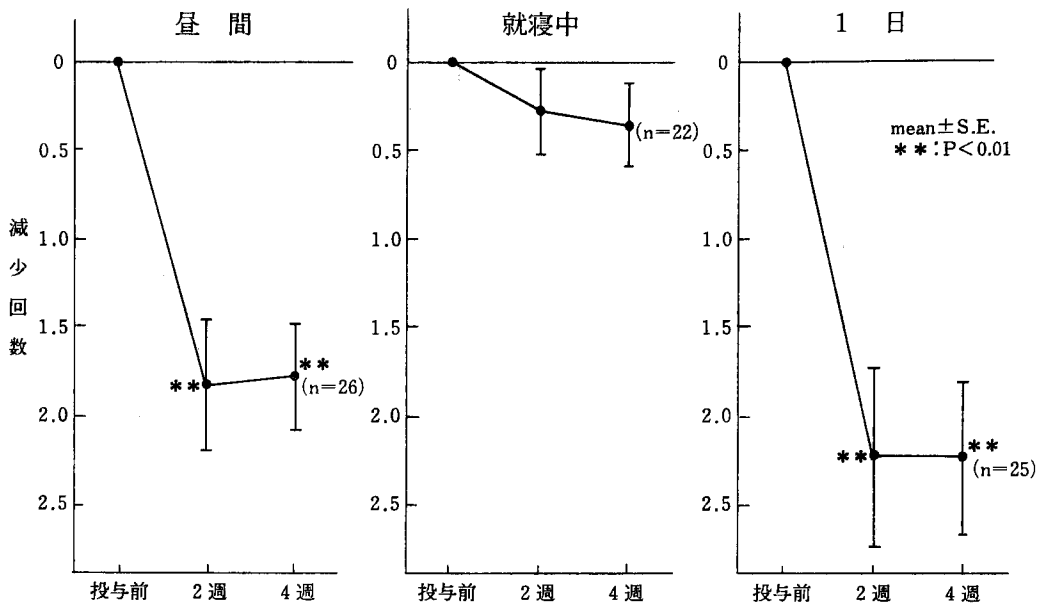


Fig. 2. 排尿回数の変化

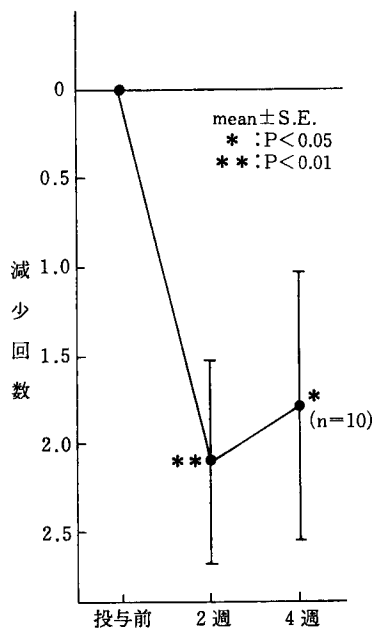


Fig. 3. 尿失禁回数

認められなかった。神経因性膀胱および不安定膀胱でも同様であった。しかしながら、これらの症例を一括して評価した場合には、最大膀胱容量において有意な増加がみられた。また、残尿量では有意な増加はみられなかった。

考 察

ベンジル酸の誘導体である塩酸プロピペリンはラットおよびイヌの生体位膀胱を用いた実験系において、膀胱内圧曲線に抑制的に作用し、最大膀胱容量の増大と排尿反射に伴う骨盤神経遠心枝の活動抑制をもたらすと報告されている^{2,3)}。この効果は塩酸プロピペリンが、モルモット摘出膀胱標本のカルシウム取り込みを抑制し、アセチルコリンに対する用量反応曲線を右方移動させたという平滑筋収縮抑制作用によって裏付けられている⁴⁾。また、塩酸プロピペリン自体の抗コリン作用はかなり弱い⁵⁾が、その脱プロピル体である活性代謝物は、アセチルコリン用量反応曲線を最大収縮の抑制なしに平行移動させるので、弱いながらも

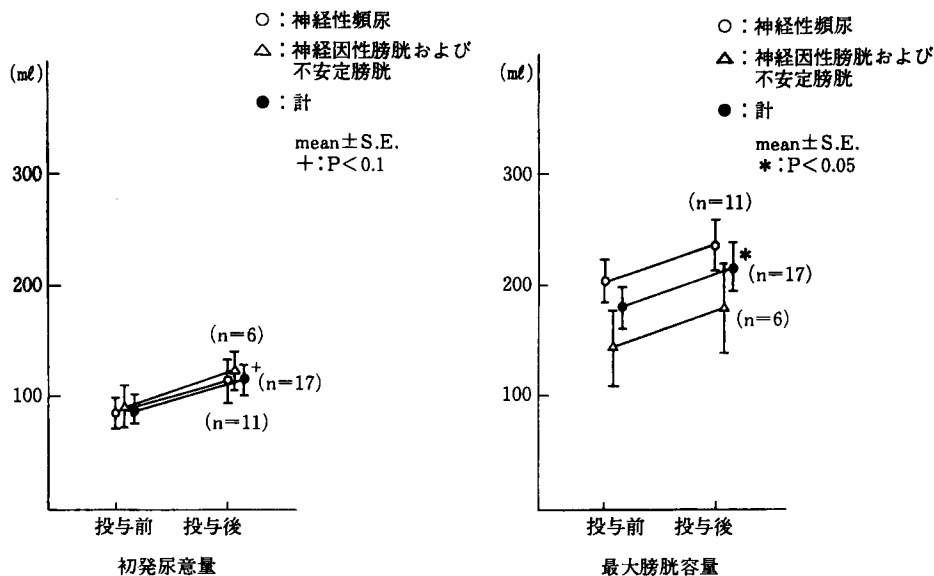


Fig. 4. 初発尿意量と最大膀胱容量

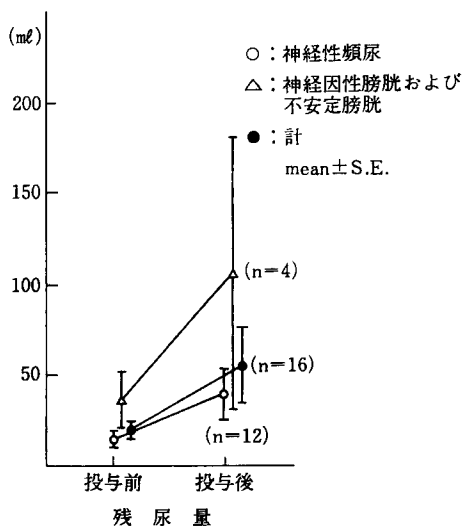


Fig. 5. 残尿量

抗コリン作用を有していると考えられている^{4,6)}。しかし、金子ら⁶⁾は、除脳イヌを用いた実験系で塩酸プロピペリンの効果を検討したところ、従来の抗コリン剤と異なり残尿量を増加させることなく膀胱容量の有意の増加が認められたと報告している⁶⁾。これらの薬理作用は、少なからず排尿困難を有している高齢者の頻尿、尿失禁を治療するに際して、はなはだ都合のよい効果と考えられる。

今回われわれは、頻尿、尿失禁を主訴とする患者に

対して、塩酸プロピペリンの有効性および安全性について検討することを目的として29例の頻尿、尿失禁患者に、原則として4週間の投薬を行った。平均年齢は67.3歳(40～87歳)、70歳以上の高齢者が14例と約半数を占めていた。対象症例が高齢者であるにもかかわらず副作用発現が4例(13.8%)であり、重篤なものは認められず、いずれも投薬中止あるいは投与終了後にすみやかに回復した。このことより本剤が高齢者の頻尿治療剤としての安全性が高い薬剤であると考えられた。

対象症例の原因疾患としては神経性頻尿が22例であり、脳血管障害による神経因性膀胱3例、不安定膀胱4例であった。

神経性頻尿は泌尿器科外来でしばしば遭遇する疾患であるが、尿検査、膀胱鏡検査およびX線検査を施行しても何ら異常が認められず、ただ漠然と治療されたり、放置されたりすることが多い。その原因として精神身体的要素が大きく関与していると考えられている。長田ら⁷⁾は神経性頻尿の心身医学的メカニズムを、性格因子と環境因子とが身体的素因と絡み合って閾値の低下とともに症状の条件づけを起こし、心身相関の形で頻尿の発現および増強をきたすと考えている。膀胱は心臓や消化器と同じく情動的緊張が容易にその機能に反映されやすく、Straubら⁸⁾は26例の神経症患者の膀胱内圧測定を施行したところ、患者にとって感受性の高い問題をテーマに会話をおこなうと利尿筋が

著明に収縮したと報告している。一方、Miyagawa⁹⁾は膀胱神経症患者21例の尿流動態検査を施行し、膀胱内圧曲線、尿道内圧曲線、尿流量測定、括約筋筋電図は正常であったと報告している。われわれの検討では神経性頻尿患者22例中、膀胱内圧測定を施行しえた11例の平均初発尿意量は 85.2 ml、最大尿意量は 203.6 ml であり、かなり膀胱容量の低い症例が多かった。しかし、他の尿流動態検査で異常のある症例は認められなかった。塩酸プロピペリン投与後の膀胱容量の増加は有意差を認めなかったものの、増加量は初発尿意量が 29.4 ml、最大膀胱容量が 31.6 ml であった。自覚所見では神経性頻尿 22 例中有効以上が 14 例 (63.6%) であり、特に昼間の排尿回数の改善率が高かった。ここで問題となってくるのが心因性因子である。すなわち神経性頻尿は情緒の影響を受けやすいため、患者は医師より疾患についての説明を受けたり、あるいは新しい薬を服用できるといった安心感より、頻尿の程度も軽減する可能性があるということである。大森らは塩酸プロピペリンと 同系薬剤である塩酸テロジリンを 1 週間のプラセボ錠投与の後に開始し、神経性頻尿 19 例中 16 例に改善以上の効果があったと報告して、プラセボ効果を除外しても有用な薬剤であったと報告している。われわれの検討では特にプラセボ錠投与は行なわなかったが、評価症例の大半が 3 カ月以上の罹病期間であり、その間の頻尿の程度が不変であること、塩酸プロピペリン投与終了後他剤に変更した際に頻尿の再燃が認められることなどより、本剤の効果がプラセボ効果でなく、膀胱機能自体に対する薬理作用による効果と考えられる。したがって、塩酸プロピペリンは神経性頻尿の症例に対して有効な薬剤と考えられる。

神経因性膀胱および不安定膀胱症例は、それぞれ 3 例、4 例と少なく、塩酸プロピペリンの疾患別有効性を検討することは不可能である。また、膀胱内圧曲線上、最大膀胱容量の増大が認められたにもかかわらず、自覚所見の不変ないし悪化がみられた症例もあり、今後症例を増やし検討したいと思われる。

塩酸プロピペリンおよびその活性代謝物は弱いながらも抗コリン作用を有しているため頻度的には少ないが口渇、排尿困難などの副作用も出現している。残尿量を投与前後で比較した場合、神経性頻尿は 24.8 ml、神経因性膀胱および不安定膀胱は 69.5 ml の増加が認められたが、いずれも有意差はみられなかった。したがって、本剤の安全性については問題はないと考えられた。

以上より 塩酸プロピペリンの 20 mg 1 日 1 回投与

は、頻尿、尿失禁の治療薬として有効であり、重篤な副作用も見られず、今後長期臨床試験などで安全性が確認されれば期待できる薬剤であると思われた。

結 語

頻尿または尿失禁を主訴とする神経性頻尿、神経因性膀胱および不安定膀胱患者 29 例に塩酸プロピペリン 1 日 1 錠 (20 mg) を経口投与し有効性、安全性および有用性について検討して以下の結果を得た。

1. 有効性は「有効」以上 62.1%、「やや有効」以上で 86.2% であった。
2. 患者の印象は「良い」以上が 79.3% であった。
3. 副作用は排尿困難が 2 例、口渇感が 1 例、ふらつき 1 例の計 4 例 (13.8%) に認められたが投与中止または投薬終了により、すみやかに回復し、安全性に問題はなかった。
4. 概括安全度は「問題なし」が 86.2% であった。
5. 有用性は「有用」以上 58.6%、「やや有用」以上 75.9% であった。
6. 自覚症状に対する効果は「やや改善」以上が昼間頻尿 74.1%、夜間頻尿 50.0%、尿失禁 83.3%、尿意切迫感 69.0% であった。
7. 他覚所見では最大膀胱容量に有意な増加が認められたが残尿量に有意な増加はみられなかった。

以上の結果より頻尿、尿失禁を主訴とする患者に対する塩酸プロピペリンの有用性が認められた。

文 献

- 1) Kelly L-U and Wehnert J: Die Wirkung von Anticholinergika auf den Harnblasentonus und auf die Funktion der Harnentleerung. Z Urol Nephrol 72: 765-769, 1979
- 2) 土屋勝彦, 永井正則, 中島政美, 薄田誠一, 小坂光男, 入来正躬: Propiverine (α - α -diphenyl- α -propoxyacetic acid-1-methyl-4-piperidyl ester hydrochloride) のラットおよびウサギの膀胱機能に対する効果. 自律神経 21: 63-68, 1984
- 3) 金子 茂, 春野明弘, 鈴木則彦, 北里健二, 山崎泰英, 永井正則, 入来正躬, 土屋勝彦, 小坂光男: 頻尿改善剤 Propiverine hydrochloride のイヌの生体位膀胱機能に対する作用. 日薬理誌 93: 55-60, 1989
- 4) 春野明弘, 山崎靖人, 三好和久, 三宅秀和, 土屋勝彦, 小坂光男, 永井正則, 入来正躬: 頻尿改善剤 Propiverine hydrochloride およびその代謝物のモルモット摘出膀胱標本に対する作用. 日薬理誌 94: 145-150, 1989
- 5) 野村鳴夫, 金子 茂, 浜川寿博, 永井正則, 入来正躬: Propiverine hydrochloride およびその代謝物のラット生体位膀胱機能に対する作用. 日薬理誌 94: 173-180, 1989

- 6) 金子 茂, 北里健二, 山崎泰英, 岡田博匡, 永井正則, 入来正躬: 頻尿改善剤 Propiverine hydrochloride の除脳イヌの膀胱機能に対する作用. 日薬理誌 95: 55-61, 1990
- 7) 長田尚夫, 井上武夫, 平野昭彦, 田中一成: 神経性頻尿の心身医学的研究 (第2報) — 臨床的観察 —. 泌尿紀要 22: 407-413, 1976
- 8) Straub LR, Ripley HS and Wolf W: Disturbance of bladder function associated with emotional state. JAMA 141: 1139-1143, 1949
- 9) Miyagawa I: Urodynamic studies on bladder neurosis. Yanago Acta Medica 27: 52-56, 1984
- 10) 大森弘之, 大橋輝久, 大橋洋三, 近藤 淳, 近藤捷嘉, 難波克一, 棚橋豊子, 白神健志, 片山泰弘, 朝日俊彦, 赤枝輝明, 吉本 純, 金重哲三, 武田克治: 神経性頻尿および刺激膀胱に対する塩酸テロジリン (TD-758) の臨床的検討. 西日泌尿 49: 1947-1952, 1987

(Received on December 25, 1989)

(Accepted on December 28, 1989)

(迅速掲載)