

過活動膀胱の病態と治療

—薬物療法推進の立場から—

秋 野 裕 信

福井大学医学部泌尿器科学教室

PATHOPHYSIOLOGY AND TREATMENT OF THE OVERACTIVE
BLADDER SYNDROME IN AN AGED MALE PATIENT WITH
VOIDING DIFFICULTY : PHARMACOLOGICAL TREATMENT

Hironobu AKINO

The Department of Urology, School of Medicine, University of Fukui

Pharmacological treatment is the main stay in the treatment of overactive bladder (OAB). However, it can be difficult to treat the patients with OAB and voiding difficulty. The present patient was a 75-year-old male, who had wet OAB and voiding difficulty with slight enlargement of the prostate (ultrasound-estimated prostate volume; 28 ml) and a medical history of cerebral infarction. The analysis of clinical data gained from the patients with lower urinary tract symptoms in our institution suggested that the etiology of OAB in this patient was neurogenic bladder with high probability (nearly 80%), and the probability of the existence of bladder outlet obstruction (BOO) was approximately 40%. Given the high probability of the neurogenic OAB, the first-line therapy should be a pharmacological treatment. If he had BOO, the treatment should start with alpha-adrenoceptor blockers, and also the combination of anticholinergic drugs and alpha-blockers would be beneficial. If he had impaired detrusor contractility, we have no evidence-based proposal for his treatment.

(Hinyokika Kiyo 51 : 609-613, 2005)

Key words : Overactive bladder syndrome, Pharmacological treatment

緒 言

過活動膀胱症候群 (overactive bladder syndrome: OAB) は尿意切迫感を主症状かつ診断の条件とする症候群であり, その原因は多岐にわたる. モデレーターから提示された症例は OAB に排尿障害を合併した高齢男性であり, OAB の原因としては脳梗塞後遺症, 加齢や膀胱出口部閉塞 (bladder outlet obstruction: BOO) が想定される. そして, 排尿障害の原因としては排尿筋低活動や BOO が考えられる. この症例の治療において, 薬物療法を推進する立場から病態ならびに薬物療法の妥当性とその限界について述べる.

I. 提示症例の病態

1. OAB の原因

提示症例の OAB は 5 年前の脳梗塞を契機に発症しており, 脳梗塞が原因と考えられるが, 提示症例の麻痺は消失しており, 尿失禁の原因が脳梗塞であると断定はしがたい. 脳梗塞後の OAB に関する前向き疫学調査は報告がないことから, 神経因性膀胱の背景を有さない症例で尿意切迫感を訴える患者の頻度について最初に検討した.

神経因性膀胱の背景因子を有さない下部尿路症状

(lower urinary tract symptom: LUTS) を主訴とする 50 歳以上の男性患者を対象にしたわれわれの検討では, 国際前立腺症状スコアの尿意切迫感スコアの重症度は加齢, 前立腺腫大と有意に関連した (Fig. 1). そして, 70 歳以上の症例で前立腺体積が 20~30 ml の場合 (提示症例の条件), 重症の尿意切迫感 (スコア ≥ 3) を訴える患者はわずか 17% であった (Fig. 2). このことから, 提示症例の OAB の原因が脳梗塞後遺症としての神経因性膀胱である可能性は高いと推定される.

2. BOO の可能性

提示症例は排尿障害を認め, BOO が存在する可能性がある. 超音波計測膀胱重量は BOO を反映して増加することが知られており¹⁾, 膀胱重量 35g を BOO の判定基準とした場合, われわれの施設の検討では Qmax が 10 ml/s 未満, 前立腺体積 20~30 ml (提示患者の条件) での BOO の頻度は約 40% であった (Fig. 3).

II. 提示症例の治療

1 経尿道的前立腺切除術 (TURP)

前述のごとく, 提示症例の OAB の原因は脳梗塞後の神経因性膀胱である可能性が高いことから, OAB の初期治療として TURP を選択する積極的な根拠は

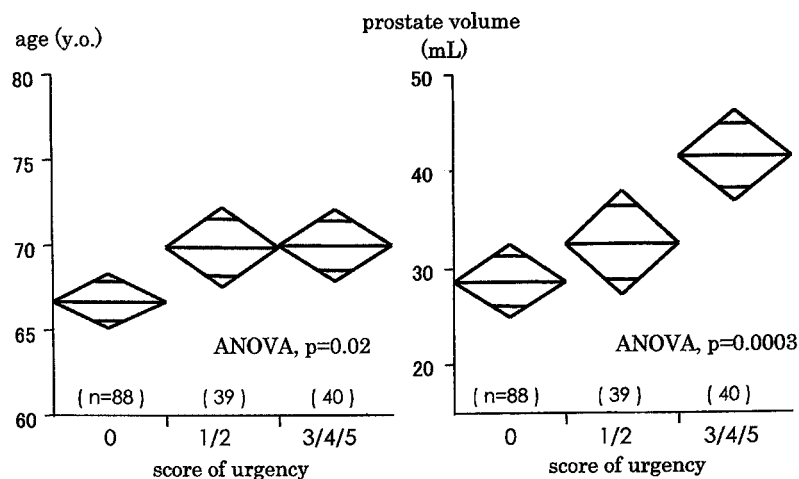


Fig. 1. The score of urgency in the international prostate symptom score was associated with age and prostate volume in male patients aged 50 years or over with lower urinary tract symptoms.

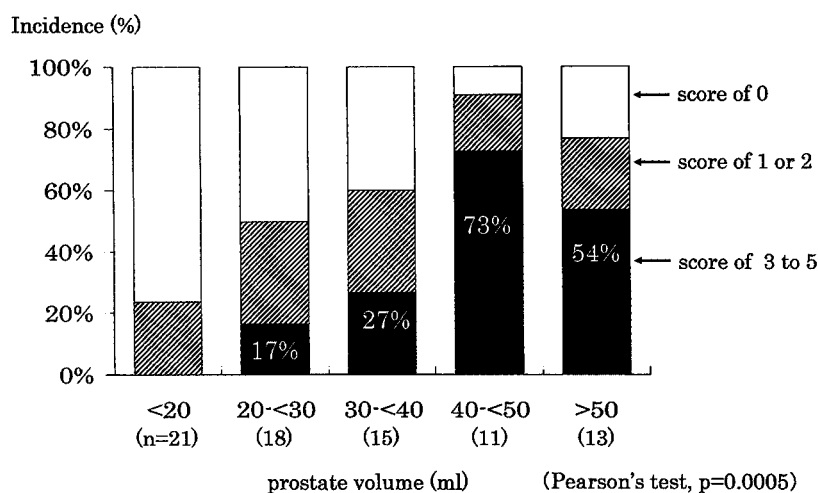


Fig. 2. The prevalence of urgency in male LUTS patients aged 70 years or over according to their prostate volumes. The prevalence of severe urgency (score of 3 to 5) was increased with the enlargement of the prostate volume.

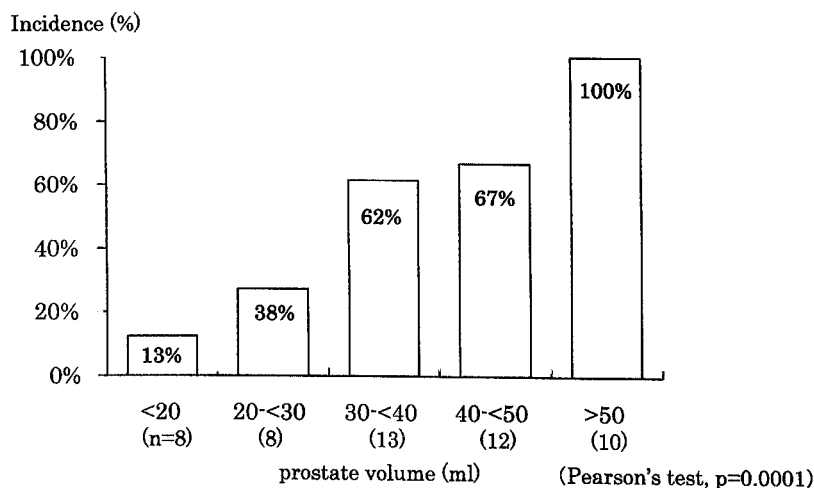


Fig. 3. The prevalence of bladder outlet obstruction (ultrasound-estimated bladder weight of 35 g or more) according to the prostate volume in male LUTS patients aged 50 years or over with poor uroflow (maximum flow rate <10ml/s).

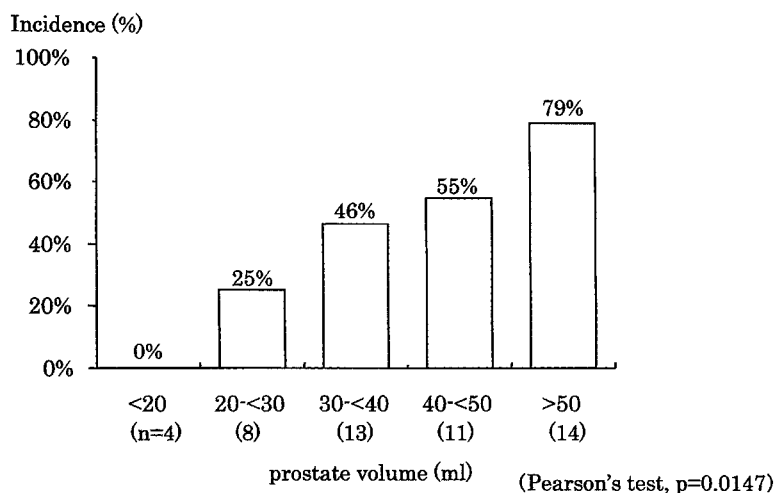


Fig. 4. The incidence of TURP according to the prostate volume in patients with bladder outlet obstruction.

ない。しかし、BOOの可能性が約40%あることから、BOOに対してTURPの施行が妥当である可能性はある。提示症例にTURPが施行される可能性について検討した。

われわれの施設での神経因性膀胱の背景を有さないBOO、すなわち膀胱重量が35g以上の症例で、初期治療として交感神経系 $\alpha 1$ 受容体遮断薬($\alpha 1$ ブロッカー)を投与した症例において、手術が施行された頻度を前立腺体積別に検討した(Fig. 4)。前立腺体積が大きくなるにつれて、手術症例の割合は有意に増加し、体積20~30 mlにおける手術の頻度は25%であった。提示症例のBOOの可能性は約40%であることを考慮すると、提示症例にTURPが必要な確立は約10%であると推定される。よって、TURPを治療開始当初から考慮する必要はない。

2. 薬物療法

a. BOOの場合

神経因性膀胱によるOABにBOOが合併した場合の薬物療法の成績は報告されていない。しかし、近年はBOOに併発するOABに対して前立腺肥大症治療の第一選択薬である $\alpha 1$ ブロッカーと抗ムスカリン薬を併用して治療効果を高める試みがなされている。Athanasopoulosらは排尿筋過活動(detrusor overactivity: DO)合併する軽度または中等度のBOOを有する患者を対象に、 $\alpha 1$ ブロッカーであるタムスロシンを1週間投与後、抗ムスカリン薬のトルテロジンを併用する群と併用せずにタムスロシンを継続する群とに無作為割付し、治療前と治療開始後3カ月におけるQOLと尿流動態を評価した²⁾。下部尿路症状に関するQOLはトルテロジン併用群でのみ有意に改善し、急性尿閉を認めなかった。

また、Leeらは軽度または中等度のBOOを有し、残尿量が150 ml以下の前立腺肥大症患者144例を対象に $\alpha 1$ ブロッカーであるドキサゾシンを投与し、治療

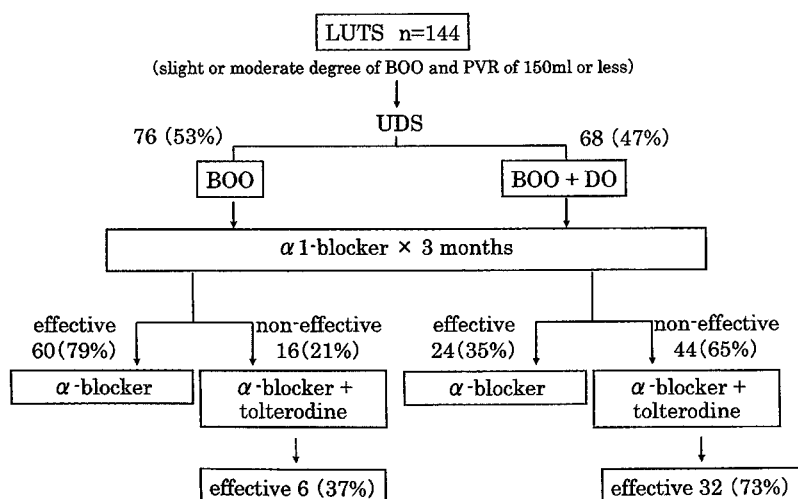


Fig. 5. The treatment outcome of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and overactive bladder (From Lee JY, et al.) BJU Int 94: 817-820, 2004

効果のみられなかった患者にトルテロジンを併用することの有効性を報告した³⁾。ドキサゾシンは BOO のみで DO を合併しない患者の79%, DO を合併する患者の35%で有効であった。そして, ドキサゾシンが無効であった患者にトルテロジンを併用すると, BOO のみの患者では37%, DO を合併する患者では73%に有効であった(Fig. 5)。最終的に彼らの行った治療は DO を合併しない患者の87%, DO を合併する患者の82%に有効であり, 副作用としての急性尿閉はトルテロジン投与症例のわずか3%にしか認めなかった。これらの報告は $\alpha 1$ ブロッカーを投与し, 下部尿路症状に改善がみられない場合に抗ムスカリン薬を併用することは有効であり, 安全性も高いことを示している。提示症例においてもこの治療方針が妥当であると考えられる。しかし, $\alpha 1$ ブロッカーと抗ムスカリン薬の併用療法の長期成績は不明であり, 今後検討の必要がある。また, 前立腺体積が提示症例よりも大きな場合は OAB の原因がたとえ神経因性膀胱によるものであっても TURP は避けられないと思われる。前立腺腫大による機械的閉塞を軽減し, 長期での有効性が示されている 5α 還元酵素阻害薬の臨床使用が待たれる。

b. BOO がない場合

BOO のない可能性は提示症例では約60%と推察されるが, この場合の治療法は困難である。

排尿筋収縮障害を伴う OAB であり, 病態としては detrusor hyperactivity with impaired contractility (DHIC) である。DHIC の治療に関する randomized controlled clinical trial (RCT) は報告されていない。

われわれの施設における DHIC 様の症例, すなわ

ち BOO がなく (超音波計測膀胱重量 <35 g), 排尿障害 (Q_{max} <10 ml/s または残尿量 >50 ml) を認め, 尿意切迫感 (IPSS での尿意切迫感スコア ≥ 1) を訴えた12症例における治療法と治療継続期間を Fig. 6 に示した。 $\alpha 1$ ブロッカー投与開始後, $\alpha 1$ ブロッカー単独もしくは抗コリン薬の併用にて長期間治療されている症例が存在する一方, BOO がないのにもかかわらず TURP が12症例中6例 (50%) で施行されていた。これは DHIC に対する薬物治療が困難なことを示していると考えられる。しかし, TURP を施行した6例中5例 (83%) で術後にコリン作動薬や抗コリン薬が投与されていた。BOO のない症例でも TURP のより尿流率や残尿量の改善がみられることは事実だが⁴⁾, われわれのデータは患者の QOL を TURP 単独で改善することが困難であることを示すものと考えられる。DHIC における TURP は, BOO を解除することにより LUTS を治療するという TURP の基本的な考え方に合致しない治療法である。DHIC に対する新規薬剤の導入や, 治療に関する RCT が必要である。

Ⅲ. 提示症例の病態・治療のまとめ

提示された患者は, 排尿障害を合併する OAB 症例である。この症例の OAB は主に脳梗塞後の神経因性膀胱によるものであり, BOO の可能性は40%であると推察した。BOO の主因が神経因性膀胱であることから初期治療としての TURP は不適當である。そして, 前立腺体積が 20~30 ml では, たとえ BOO が存在しても TURP が必要な頻度は25%程度であり, BOO のために TURP が施行される可能性も低い。

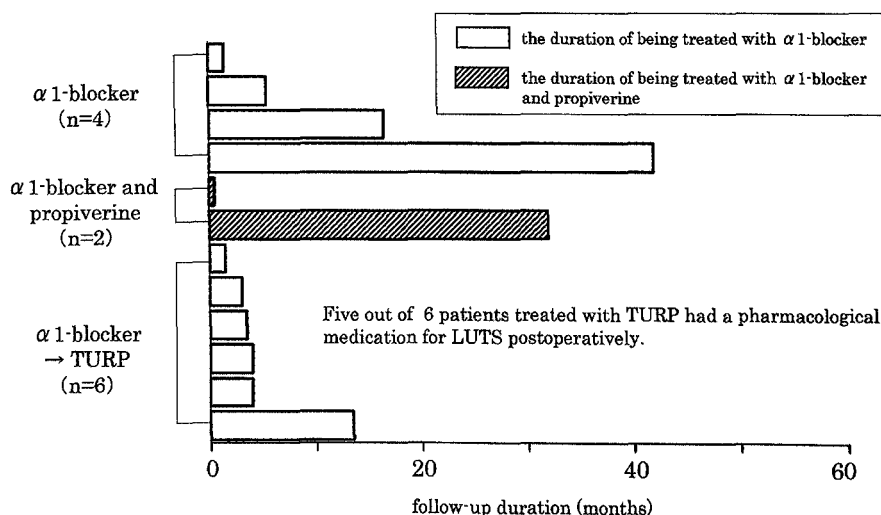


Fig. 6. The treatment modality and its duration in each patient with urgency and lower urinary tract disorder like detrusor hyperactivity with impaired contractility. All patients in this figure complained of urgency with poor uroflow (maximum flow rate <10 ml/s) or post void residual volume of 50 ml or more, but did not have BOO.

提示症例に対する初期治療は薬剤療法が原則である。提示症例の排尿障害が BOO である場合、 α 1 ブロッカーを投与し、経過により抗ムスカリン薬を投与するのが妥当と考えられ、近年このような併用療法の有効性が報告されている。しかし、経過で TURP は考慮されるべきであろう。また、DHIC 様の病態であった場合の適切な治療方針はなく、薬物療法でも TURP でも治療は困難である。

文 献

- 1) Kojima M, Inui E, Ochiai A, et al.: Noninvasive quantative estimation of infravesical obstruction using ultrasonic measurement of bladder weight. J Urol **157**: 476-479, 1997
- 2) Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K, et al.: Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. J Urol **169**: 2253-2256, 2003
- 3) Lee JY, Kim HW, Lee SJ, et al.: Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. BJU Int **94**: 817-820, 2004
- 4) Gotoh M, Yoshikawa Y, Kondo AS, et al.: Prognostic value of pressure-flow study in surgical treatment of benign prostatic obstruction. World J Urol **17**: 274-278, 1999

(Received on May 13, 2005)
(Accepted on May 26, 2005)