

切迫性および混合性尿失禁を有する女性患者に対する イミダフェナシンの臨床的有用性の検討

島田 誠¹, 井上 克己¹, 奥村 太輔¹

青木 志保¹, 小川雄一郎¹, 松原 英司¹

前田 智子¹, 小川 良雄², 佐々木春明³

¹昭和大学横浜市北部病院泌尿器科, ²昭和大学病院泌尿器科

³昭和大学藤が丘病院泌尿器科

EFFICACY AND SAFETY OF IMIDAFENACIN IN FEMALE PATIENTS WITH URGE AND MIXED URINARY INCONTINENCE

Makoto SHIMADA¹, Katsuki INOUE¹, Taisuke OKUMURA¹,

Shiho AOKI¹, Yuichiro OGAWA¹, Eiji MATSUBARA¹,

Tomoko MAEDA¹, Yoshio OGAWA² and Haruaki SASAKI³

¹The Department of Urology, Showa University, Northern Yokohama Hospital

²The Department of Urology, Showa University, School of Medicine

³The Department of Urology, Showa University, Fujigaoka Hospital

The effect of imidafenacin for the treatment of overactive bladder (OAB), in female patients with urge and mixed urinary incontinence was examined. Prior to administration and at 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 and 12 weeks after administration, symptoms and quality of life were assessed using the overactive bladder symptom score (OABSS) and the international consultation on incontinence questionnaire-short form (ICIQ-SF), respectively. After administration, OABSS and ICIQ-SF scores were improved significantly when compared to baseline values. The incidence of adverse events was 7.9% and none were serious. Imidafenacin was effective in female patients with urge and mixed urinary incontinence. In addition, imidafenacin rapidly improved incontinence one week after administration.

(Hinyokika Kiyo 57 : 1-6, 2011)

Key words : Mixed urinary incontinence, Urge urinary incontinence, OAB, QOL, Imidafenacin

緒 言

近年、排尿状態が注目されている。マスコミなどの影響により、一般の人でも自分の排尿状態に関心を持つようになってきている。下部尿路機能障害には、夜間頻尿、尿意切迫感など様々な症状があるが、その中でも尿失禁は女性において QOL を大きく損なう疾患である。

尿失禁は、労作時または運動時の際に尿が漏れる「腹圧性尿失禁」や、尿意切迫感と同時または尿意切迫感直後に尿が漏れる「切迫性尿失禁」、尿意切迫感だけでなく、運動、労作にも関連して尿が漏れる「混合性尿失禁」などに分類される。

尿失禁の治療は、分類によって異なる。腹圧性尿失禁の治療の中心は、弛緩した骨盤底筋を鍛える骨盤底筋体操である。薬物療法としては、尿道抵抗を増加させる薬物、尿道括約筋のうち平滑筋に働く α 刺激薬、尿道組織を維持する女性ホルモン薬、外尿道括約筋に作用する可能性のある β 刺激薬が使われている。一

方、切迫性尿失禁の治療は、薬物治療が主流であり、膀胱平滑筋の収縮を抑制する抗コリン薬が使用されている。切迫性尿失禁と腹圧性尿失禁の両方の症状を有する混合性尿失禁の場合は、症状にあわせて双方の治療法を組み合わせる治療を行っている。

近年、膀胱選択性の高い抗コリン薬が開発され、過活動膀胱 (overactive bladder: OAB) 治療薬として発売されている。過活動膀胱診療ガイドラインにおいて、OAB は「尿意切迫感を有し、通常は頻尿および夜間頻尿を伴う状態である。切迫性尿失禁を伴うこともある」と定義されている¹⁾。OAB 治療薬は、尿意切迫感のみならず、切迫性尿失禁に対しても高い有効性を示すことが知られている。2007年に発売されたイミダフェナシンは、OAB 患者 781例を対象とした比較試験で、プラセボ群と比べて 1 週間の合計尿失禁回数を有意に減少した²⁾。さらに、尿失禁患者に対する疾患特異的 QOL 質問票の King's 健康質問票では、「身体的制限」、「個人的な人間関係」、「自覚的重症度」の 3 項目において、プラセ

ボ群と比較して有意な改善を示している²⁾。

しかしながら、OAB 治療薬では混合性尿失禁に注目した報告が少ないのが現状である。そこで、OAB 治療薬であるイミダフェナシンが、切迫性および混合性尿失禁を有する女性尿失禁患者に対して、どのような効果があるか検討を行った。

対 象 と 方 法

1) 対 象

2008年7月～2009年7月までに来院し、20歳以上の女性患者で、アンケート (Fig. 1) により切迫性尿失禁の質問項目：1. 4 に週1回以上あると回答した患者を対象とした。

・選択基準：下記の基準を満たす患者

①2週間以上抗コリン薬を服用していない患者、又は他の抗コリン薬治療中で症状が残存する患者

②外来患者

③20歳以上の患者

④研究の目的を理解し、文書同意を得られた患者

・除外基準：下記の基準に該当する患者は除外した。

①残尿量が 50 ml 以上の患者

②抗コリン薬の投与が禁忌な疾患を合併している患者

③カテーテル留置または間歇導尿している患者

④その他、対象として不適当と判断した患者

2) 薬剤の投与方法および投与期間

イミダフェナシン 0.1 mg を1日2回朝夕食後に経口投与した。投与期間は原則12週間とした。

3) 評価方法

下記の項目を、アンケート方式で開始時、1、2、3、4、6、8、10、12週後に行った。さらに、12週後には、「排尿に関する症状」の印象について評価を行った。印象は「非常に良い、良い、変わらない、悪い」の4段階で評価した。

・昼間/夜間排尿回数

・尿意切迫感の回数

・尿失禁（切迫性尿失禁/腹圧性尿失禁）の回数

・OABSS; overactive bladder symptom score

・ICIQ-SF; international consultation on incontinence questionnaire-short form³⁾

・パットの交換枚数

・GDS; geriatric depression scale-15（開始時と12週後）

これらの患者記入データを基に、イミダフェナシン投与前後の回数、スコアの変化を検討した。統計処理は、患者の印象を McNemar's test、それ以外を Wilcoxon signed-rank test で行った。

4) 診断方法

アンケート (Fig. 1) の質問 1. 4 に“1週間に1回以上ある”と回答した患者を切迫性尿失禁、質問 1. 4

かつ質問 1. 5 に“1週間に1回以上ある”と回答した患者を混合性尿失禁と診断した。

以下のアンケートについて、この1週間のあなたの症状・状態をお答えください。

【排尿・失禁に関するアンケート】

1. 以下の症状がどれくらいの頻度でありましたか、それぞれ回数を記入してください。

	症 状	頻 度
1	朝起きた時から夜寝る時まで何回くらい尿をしましたか？	1日に 回
2	夜寝てから朝起きるまでに何回くらい尿をするために起きましたか？	1日に 回
3	急に尿がしたくなり我慢が難しいことがありましたか？	1週間に 回 1日に 回
4	急に尿がしたくなり我慢できずに尿をもらすことがありましたか？	1週間に 回 1日に 回
5	お腹に力が入ったとき（咳やくしゃみ、重いものを持ったとき）尿をもらすことがありましたか？	1週間に 回 1日に 回

2. あなたはどれくらいの量の尿もれがあると思いますか？（1つの□にチェック）（あてものを使う使わずにかかわらず、通常はどれくらいの尿もれがありますか？）

- | | |
|--------|-------|
| 1. なし | □ = 0 |
| 2. 少量 | □ = 2 |
| 3. 中等量 | □ = 4 |
| 4. 多量 | □ = 6 |

3. 全体として、あなたの毎日の生活は尿もれのためにどれくらいそなわれていますか？
0（まったくない）から10（非常に）までの間の数字を選んで○をつけてください。

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
まったくない										非常に

4. どんな時に尿がもれますか？

（あなたにあてはまるものすべてをチェックして下さい）

なし-尿もれはない	☐
トイレにたどりつく前にもれる	☐
咳やくしゃみをした時にもれる	☐
眠っている間にもれる	☐
体を動かしている時や運動している時にもれる	☐
排尿を終えて服を着た時にもれる	☐
理由がわからずにもれる	☐
常にもれている	☐

5. 尿もれのため、パッドを使用している場合、どのくらいの枚数を使用しましたか？

1週間に	枚
1日に	枚

Fig. 1. アンケート票

Table 1. 患者背景

		安全性解析 対象	有効性解析 対象
症例数		38例	34例
年齢 (同意 取得時)	平均±SD	66.8±14.9歳	66.4±14.3歳
診断名	切迫性尿失禁	17例 (44.7%)	13例 (38.2%)
	混合性尿失禁	21例 (55.3%)	21例 (61.8%)
合併症	なし	24例 (63.2%)	20例 (58.8%)
	あり	14例 (36.8%)	14例 (41.2%)
前治療	なし	36例 (94.7%)	32例 (94.1%)
	あり	2例 (5.3%)	2例 (5.9%)
開始時残尿 量	平均±SD	4.2±11.7 ml	4.6±12.1 ml

結 果

1) 患者背景

安全性解析対象症例は38例で、有効性解析対象症例は被験者の来院なし3例、被験者の申出1例の4例を除き34例であった。平均年齢66.8±14.9歳、切迫性尿失禁17例、混合性尿失禁21例であった。主な合併症は高血圧6例 (15.8%)、椎間板ヘルニア2例 (5.3%) などであった。研究開始前に排尿治療薬を服用した症例は2例 (5.3%) で、ソリフェナシン1例 (2.6%)、フラボキサート1例 (2.6%) であった (Table 1)。

2) 下部尿路症状

1日あたりの尿失禁回数は、イミダフェナシン投与前3.2±4.4回と比べて、投与1週後には1.9±2.3回へ有意に減少し、投与4週後には1.1±1.6回、投与8週後には1.2±1.7回、投与12週後には1.3±1.8回へ継続して有意な減少を示した。混合性尿失禁症例において

も、投与前4.0±5.3回と比べて投与1週後には2.2±2.7回へ有意に減少し ($p<0.01$)、投与4週後には1.2±1.5回、投与8週後には1.3±1.9回、投与12週後には1.3±1.7回へ継続して有意に減少した ($p<0.005$) (Fig. 2)。

昼間排尿回数、夜間排尿回数、尿意切迫感の回数、切迫性尿失禁の回数、腹圧性尿失禁の回数においても、すべての項目でイミダフェナシン投与前と比べて投与後の有意な減少が認められた ($p<0.05$)。混合性尿失禁症例においても、投与後に有意な回数の減少を認めた ($p<0.05$)。さらに、混合性尿失禁症例の1日あたりの切迫性尿失禁回数は、投与前2.7±4.6回に比べて投与4週後には0.8±1.1回、投与8週後には0.7±1.0回、投与12週後には0.7±1.1回へ有意に減少し ($p<0.05$)、1日あたりの腹圧性尿失禁回数は、投与前1.3±1.2回に比べて投与4週後には0.4±0.6回、投与8週後には0.6±1.1回、投与12週後には0.6±0.7回へ有意に減少した ($p<0.05$)。

OABSS のトータルスコアは、投与1週後から有意な改善を示し、投与12週後まで継続した ($p<0.05$)。昼間排尿スコアは改善傾向を示したものの、有意な差は認められなかった。夜間頻尿スコア、尿意切迫感スコア、切迫性尿失禁スコアは、投与前と比べて有意に改善した ($p<0.05$)。混合性尿失禁症例においては、各スコアが投与前と比べて有意に改善した ($p<0.05$) (Fig. 3)。

ICIQ-SF 合計スコアは、イミダフェナシン投与前11.3±3.9と比べて、投与1週後8.8±4.5へ有意に減少し ($p<0.001$)、投与4週後には7.0±4.4、投与8週後には7.2±4.0、投与12週後には7.3±4.5へ継続して有意な減少を示した ($p<0.001$)。また、混合性尿

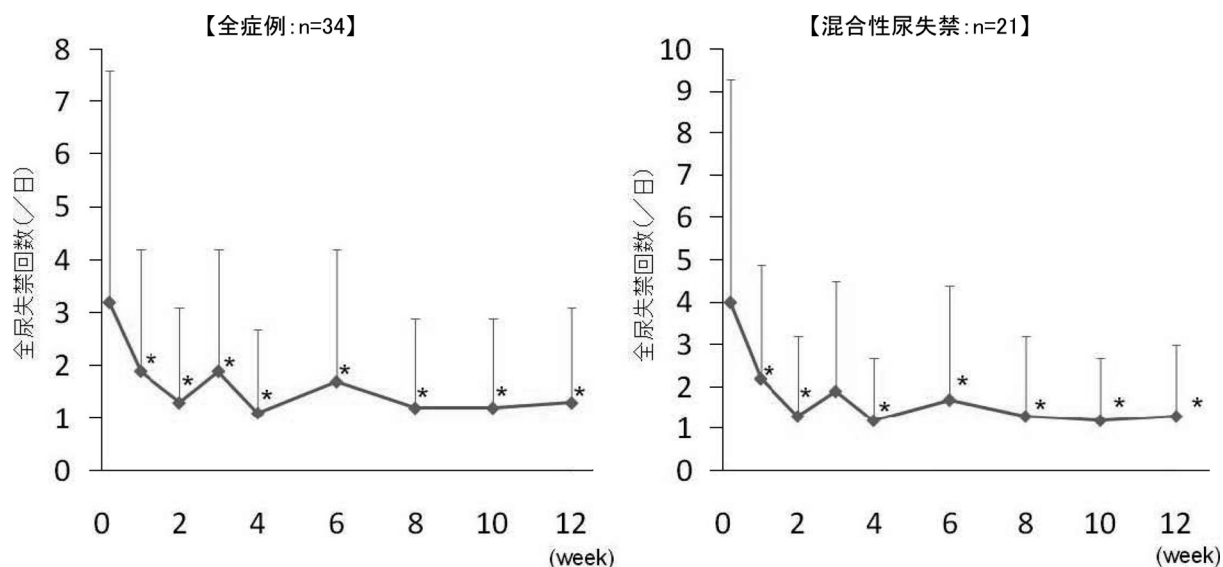


Fig. 2. 1日あたりの尿失禁回数の推移. 全症例、混合性尿失禁症例共に、イミダフェナシン投与1週後から有意に1日あたりの尿失禁回数が減少した。平均値±SD, Wilcoxon signed-rank test *: $p<0.05$ vs 投与前。

失禁症例においても、投与前 12.2 ± 4.3 と比べて投与1週後 9.0 ± 4.8 へ有意に減少し、投与4週後には 6.9 ± 4.4 、投与8週後には 7.1 ± 4.4 、投与12週後には 7.5 ± 4.8 へ継続して、有意に減少した ($p < 0.001$) (Fig. 4).

3) うつスケール

開始時と12週後に GDS スコアを測定し、評価可能症例は19例であった。イミダフェナシン投与前 3.9 ± 3.7 と比べて、投与12週後には 3.6 ± 2.7 であり、有意差は認めなかった。カットオフ値6点以上⁴⁾の症例

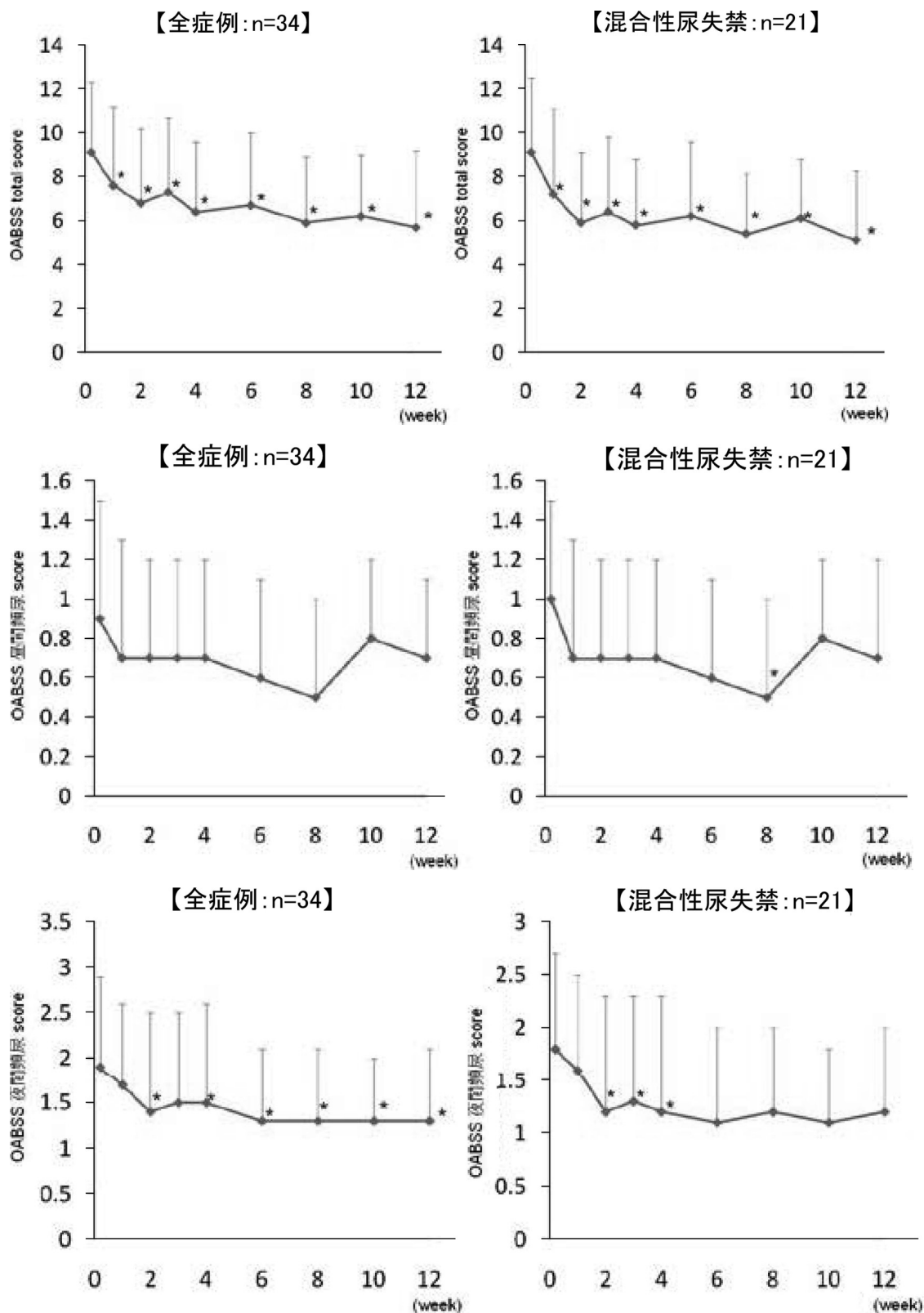


Fig. 3.

は、投与前6例であったのに対し、イミダフェナシン投与12週後には4例であった。

4) 患者の印象

投与終了時に下部尿路症状の印象を測定した全22例

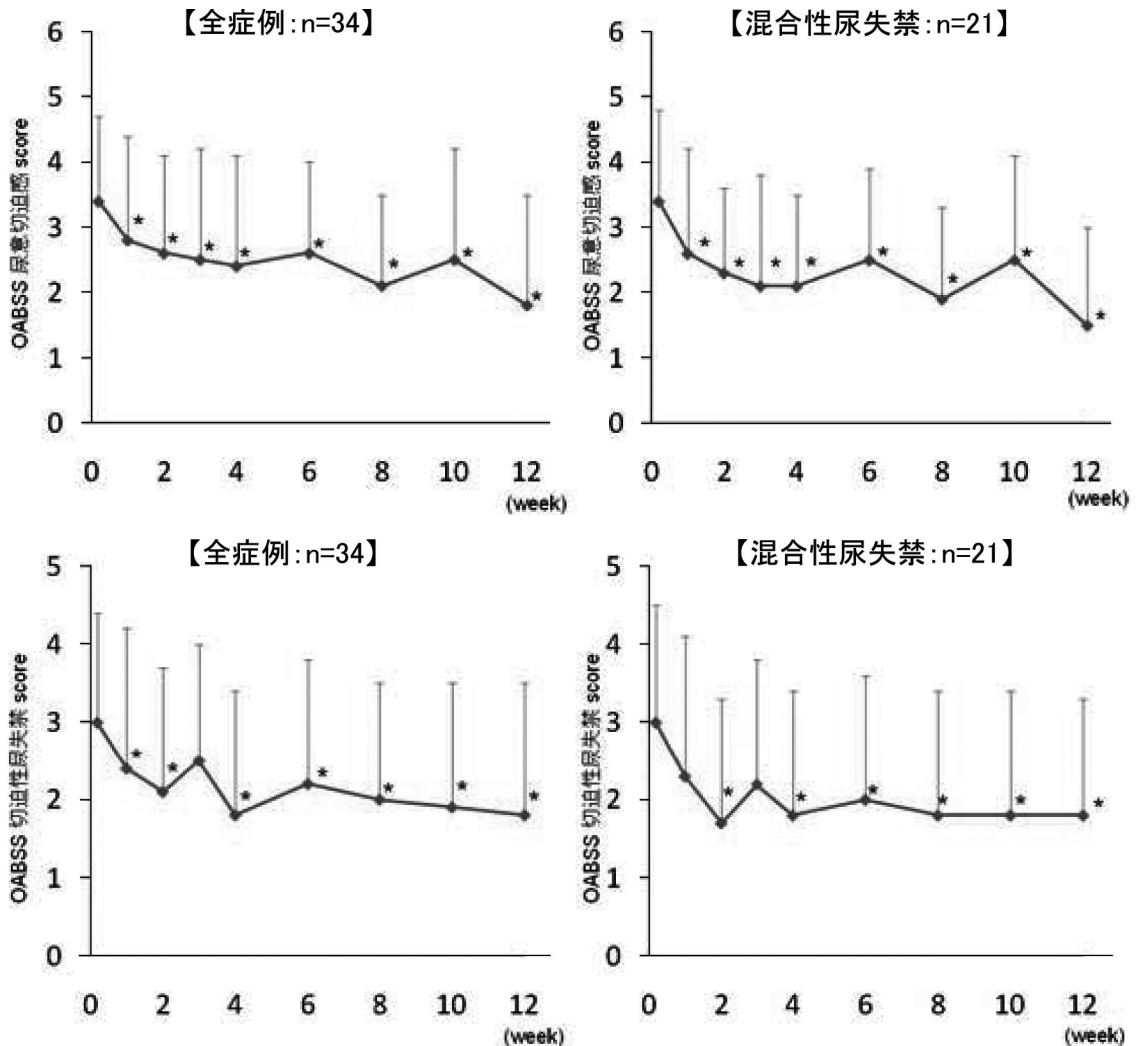


Fig. 3. OABSS (total, 昼間頻尿, 夜間頻尿, 尿意切迫感, 切迫性尿失禁) score の推移. OABSS total score, 夜間頻尿, 尿意切迫感, 切迫性尿失禁 score は全症例, 混合性尿失禁症例共に, イミダフェナシン投与2週後から有意に改善した. 平均値±SD, Wilcoxon signed-rank test *: $p < 0.05$ vs 投与前.

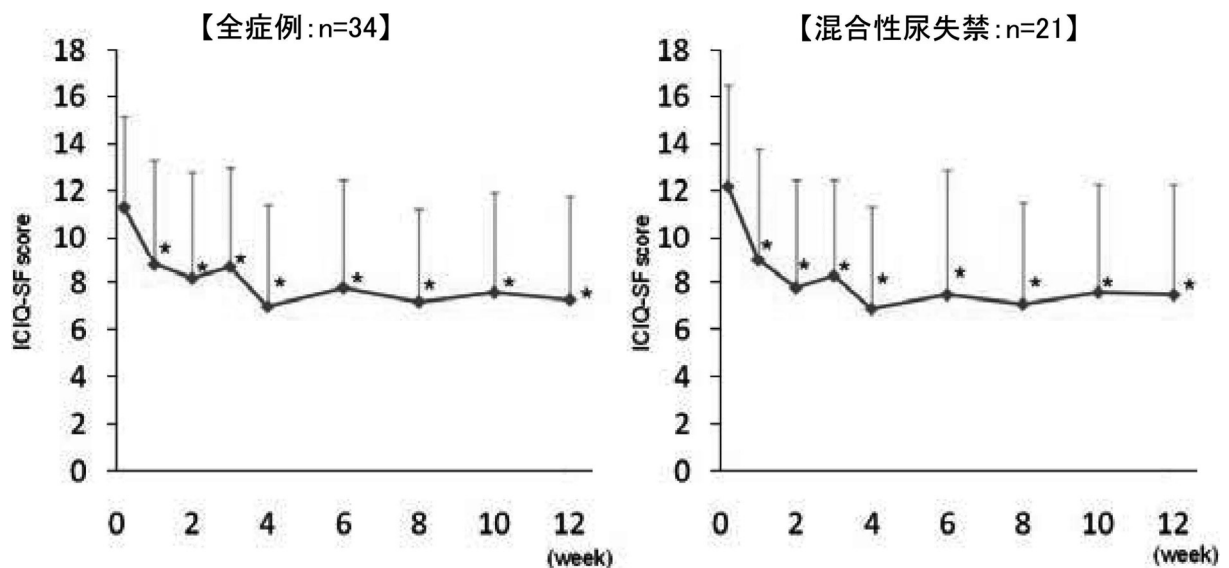


Fig. 4. ICIQ-SF score の推移. 全症例, 混合性尿失禁症例共に, イミダフェナシン投与1週後から有意に ICIQ-SF score が減少した. 平均値±SD, Wilcoxon signed-rank test, *: $p < 0.05$ vs 投与前.

のうち、非常に良い3例(13.6%)、良い11例(50.0%)、変わらない8例(36.4%)、悪い0例(0.0%)であった。非常に良い、良い14例(63.6%)は、悪いと比べて有意に多かった($p<0.001$)。混合性尿失禁16例は、非常に良い2例(12.5%)、良い8例(50.0%)、変わらない6例(37.5%)、悪い0例(0.0%)であった。

5) 安全性

イミダフェナシン投与後に副作用が発現した症例は、3例(7.9%)であった。その内訳は、便秘3例(7.9%)、口内乾燥1例(2.6%)であった(1例で重複)。残尿量はイミダフェナシン投与前 4.2 ± 11.7 ml と比べ投与12週後 6.7 ± 14.8 ml であった。

考 察

今回、切迫性および混合性尿失禁を有する女性患者に対してイミダフェナシンを投与したところ、OAB 症状である昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感を有意に改善した。また、切迫性および混合性尿失禁も有意に改善し、国際失禁会議の症状・QOL 評価委員会が開発した ICIQ-SF スコアも有意な改善を示したことから、切迫性および混合性尿失禁の患者に対するイミダフェナシンの有用性が示された。

同類薬塩酸プロピペリンは、34例の混合性尿失禁に対して8週間経口投与した結果73.5%に有効性が認められ、91.2%の患者が「印象がよい」と回答したと報告されている⁵⁾。本研究において、イミダフェナシンは混合性尿失禁を改善した。混合性尿失禁に対する有効性はプラセボとの比較で評価されるべきであるが、混合性尿失禁に対するイミダフェナシンの治療効果が切迫性尿失禁患者を含む全症例の効果とほぼ同等であることから混合性尿失禁に対しても高い効果を有するものと期待された。

さらに本研究では、イミダフェナシンの早期改善効果を認めた。OAB 患者36例に対して、イミダフェナシン投与3日後から OABSS total score を有意に改善した報告があり⁶⁾、OAB 症状に対するイミダフェナシンの早期改善効果はすでに知られている。本研究においては、イミダフェナシンが投与1週後から尿失禁回数を有意に改善したことから、OAB 症状だけでなく尿失禁に対しても早期改善効果を示すことが確認された。早期に症状を改善することは、OAB 患者において QOL 向上へ大きく寄与する。加えて、尿失禁症状は女性においては特に羞恥心や煩わしさを引き起こし、著しく QOL を低下させる。そのため、イミダフェナシンの尿失禁に対する早期改善効果は、患者の満足度に大きく貢献すると考えられる。

今回、尿失禁がうつ症状を引起す可能性を危惧し

て、うつスケール(GDS)での評価を実施した結果、投与前平均スコアは3.9であった。うつと診断されるカットオフ値6点以上の患者は、投与前19例中6例(32%)からイミダフェナシン投与12週後には4例(21%)に減少した。中山町高齢者健康調査では、女性590人に対してアンケート調査を行った結果、GDS 平均スコアは1.7であったと報告されている⁴⁾。尿失禁を有している患者は、一般人と比べてうつ症状が高い傾向にあった。さらに、イミダフェナシンで尿失禁を治療することによって、うつ症状を軽減する可能性が示唆されたが、本研究では GDS 評価症例数が少ないため、今後さらなる検討が必要である。

イミダフェナシンの安全性に関しては、抗コリン薬特有の便秘、口内乾燥は認められたものの、重篤なものではなかった。残尿量においても、投与前後で大きな変化は認められず、イミダフェナシンが切迫性又は混合性尿失禁患者に対して安全に使用できることが示された。

結 語

イミダフェナシンは、切迫性および混合性尿失禁を有する女性患者に対して高い有効性を示した。

さらに、イミダフェナシンが混合性尿失禁に対して早期に効果を発現することが示された。

文 献

- 1) Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al.: The standardization of terminology of lower urinary tract function. *Neurourol Urodyn* **21**: 167, 2002
- 2) Homma Y and Yamaguchi O: A randomized, double-blind, placebo-and propiverine-controlled trial of the novel antimuscarinic agent imidafenacin in Japanese patients with overactive bladder. *Int J Urol* **16**: 499-506, 2009
- 3) 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
- 4) 牧 徳彦, 池田 学, 鉾石和彦, ほか: Geriatric Depression Scale (GDS) の健常高齢者における人口統計学的因子の効果の検討. *老年精医誌* **12**: 795-799, 2001
- 5) 石河 修, 荻田幸雄, 植木 實, ほか: 女性の切迫性および腹圧性尿失禁に対する薬物治療の効果. *産婦治療* **75**: 699-705, 1997
- 6) 三原 聡, 齊藤源顕: 過活動膀胱に対するイミダフェナシンの早期臨床効果. *西日本泌* **71**: 365-368, 2009

(Received on July 2, 2010)
(Accepted on September 24, 2010)