

脳血管性痴呆に伴う尿失禁, 頻尿に対する 脳代謝賦活剤 (塩酸ビフェメラン) の効果について

近畿大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 栗田 孝教授)

杉山 高秀, 松田 久雄, 大西 規夫, 際本 宏

江左 篤宣, 朴 英哲, 栗田 孝

阪和泉北病院泌尿器科 (部長: 国方聖司)

内田 亮彦, 国方 聖司

EFFECT OF THE CEREBRO-METABOLISM ACTIVATOR (BIFEMELANE HYDROCHLORIDE) ON URINARY INCONTINENCE AND POLLAKISURIA ASSOCIATED WITH CEREBROVASCULAR DEMENTIA

Takahide Sugiyama, Hisao Matuda, Norio Ohnishi,
Hiro Kiwamoto, Atsunobu Esa, Young-Chol Park
and Takashi Kurita

From the Department of Urology, Kinki University School of Medicine

Akihiko Uchida and Seiji Kunikata

From the Department of Urology, Hanwasenboku Hospital

A cerebral metabolic activator was administered to patients with cerebrovascular dementia to treat urinary incontinence or pollakisuria. The results are of interest as discussed in this paper. This study was carried out on 35 patients (15 males and 20 females) with cerebrovascular dementia with the chief complaint of incontinence or pollakisuria averaging in age 78.1 years with a range of 65 to 92. The underlying disease was cerebral hemorrhage in 4 cases, cerebral embolism in 21 cases and sequelae of cerebral apoplexy in 10 cases. ADL was assessed in all cases by cerebral CT or MRI and Hasegawa's test, a simple test for dementia. Bladder function was evaluated by determining urodynamic tests (CMG, UFM, UPP) before and after medical treatment. Test drug was bifemelane hydrochloride, a cerebrovascular metabolic activator. It was administered at a dose of 150 mg/day for periods of 2 months or more. As a result, bladder symptoms improved in 16/35 patients (45.7%), and mental symptoms in 21/35 (60%). Urine voiding and holding as bladder functions determined by urodynamics tests were not affected at all. The effect of this drug on bladder symptoms is secondary to improvement of mental symptoms, and its most pronounced clinical effect was on dementia.

(Acta Urol. Jpn. 37: 249-254, 1991)

Key words: Cerebral metabolic activator, Cerebrovascular dementia, Urinary incontinence

緒 言

高齢人口の増加とともに, 脳血管性痴呆の排尿障害, 特に尿失禁の頻度が多くなってきている。しかし老人性痴呆の尿失禁に対する適切な治療法は確立されておらず, これらの患者の予後, ケアの上でも大きな問題を残している。近年, 脳血管障害に対する脳代謝

賦活剤, 脳循環改善剤の開発もめざましく, 老人内科をはじめ, 精神神経科領域で広く使用されている。また, これらの薬剤の使用により, 痴呆患者の尿失禁の改善が得られるとの報告¹⁾もある。しかし, 現在までにこれら薬剤の膀胱機能に対する影響についての報告はみられない。そこで今回, 脳代謝賦活剤の尿失禁, 頻尿に対する臨床効果について膀胱機能の変化を含め

検討したので報告する。

対象および方法

対象は阪和東北病院入院中の脳血管性痴呆患者で尿失禁もしくは頻尿を主訴とする35例、男15例、女20例である。年齢は65歳から92歳（平均78.1歳）で、原疾患のうち分けは脳出血4例、脳梗塞21例、脳卒中後遺症10例であった。

方法は全例に脳コンピューター断層撮影（以下CT）もしくは、磁気共鳴断層撮影（以下MRI）、簡

易痴呆テストである長谷川テスト²⁾を行った。また、膀胱機能検査として、膀胱内圧測定、尿流量測定を型通りの方法³⁾で薬剤投与前後で比較検討した。薬剤としては、塩酸ビフェメラン（セレポート®）を1日150mg 経口投与した。投与期間は2カ月以上とし、投与期間の併用薬は、脳循環改善剤、脳代謝賦活剤など、精神症状に影響を与えられとされるものおよび抗コリン剤、 α -ブロッカーなどの排尿に影響を与えらると思える薬剤は原則として使用しなかった。

1) 膀胱症状の評価

膀胱症状の評価方法として、Table 1 に示すように、4項目にわけ、それぞれ5段階で評価した。薬剤投与後1項目以上1段階以上改善したものを改善、不変なものを不変、悪化したものを悪化とした。ただし、排尿回数については昼間7回以上、夜間3回以上のものを評価対象とし、排尿回数が2回以上少なくなったものを改善、2回以上増加したものを悪化とした（Table 1）。

2) 精神症状の評価

精神症状の評価の方法として、Table 2 に示すように、7項目、5段階とし、1項目以上1段階以上改善したものを改善、悪化したものを悪化、不変のものを不変とした。ただし、項目は、具体的に日常生活に関係の強いものを中心に評価した（Table 2）。

結 果

1) 膀胱症状

膀胱症状改善は35例中16例（45.7%）に認められ、悪化は1例、他の18例は不変であった。項目別の改善度は、“排尿回数”の昼間では32例中10例（31.2%）に、夜間では30例中13例（43.3%）で改善を認めた。“尿失禁回数”は、昼間で35例中9例に改善を認めた。“尿意を知らせる”については35例中4例（11.4%）が改善を認めたが、単独で“尿意を知らせる”項目の改善した症例はなかった（Fig. 1左）。

2) 精神症状

精神症状改善は35例中21例（60%）に認めた。悪化は1例、他の13例は不変であった。項目別には“やる気のなさ”は35例中12例（34.3%）、“反応性の低下”は34例中12例（35.3%）の改善を認めた（Fig. 1右）。

3) 排尿機能と蓄尿機能

本剤投与前後における排尿機能と蓄尿機能について検討した。排尿量は投与前 135.6 ± 104.4 ml で投与後は、 142.6 ± 92.6 ml であった。残尿量は投与前 91.6 ± 95.3 ml 投与後 76.8 ± 103.9 ml といずれも有意差はなかった。尿流量測定上、最大尿流量率は投与前

Table 1. 膀胱症状の評価

Ⅰ) 排尿回数		
昼 間	回/日	
夜 間	回/日	
Ⅱ) 尿失禁回数		
	程	度
昼間	4	1日3回以上漏らす
	3	1日1回以上漏らす
	2	1週1回以上漏らす
夜間	1	1月3回以上漏らす
	0	なし、漏らさない
Ⅲ) 尿意を知らせる		
	程	度
4	全く知らせない	
3	たまに知らせる	
2	時々知らせる	
1	大抵知らせる	
0	常に知らせる	
Ⅳ) 尿失禁に対する態度		
	程	度
4	全く気にしない	
3	あまり気にしない	
2	少し気にする	
1	かなり気にする	
0	非常に気にする	

Table 2. 精神症状の評価

項 目	評 価
やる気のなさ	4, 3, 2, 1, 0
反応性の低下	4, 3, 2, 1, 0
表情の乏しさ	4, 3, 2, 1, 0
うつ 状 態	4, 3, 2, 1, 0
不 機 嫌	4, 3, 2, 1, 0
夜間せん妄	4, 3, 2, 1, 0
睡眠障害	4, 3, 2, 1, 0

4: 高度, 3: 中等度, 2: 軽度,

1: ごく軽度, 0: 正常

	50	100 (%)		50	100 (%)
昼間 (7 回以上)	31.2	n=32	やる気のなさ	34.3	n=35
排尿回数					
夜間 (3 回以上)	43.3	n=30	反応性の低下	35.2	n=34
昼 間	25.7	n=35	表情の乏しさ	28.6	n=35
尿失禁			うつ状態	21.2	n=33
夜 間	21.9	n=32	不機嫌	11.8	n=34
尿意を知らせる	11.4	n=35	夜間せん妄	20.6	n=34
尿失禁に対する態度	11.4	n=35	睡眠障害	18.2	n=33

Fig. 1. 膀胱症状と精神症状の改善度

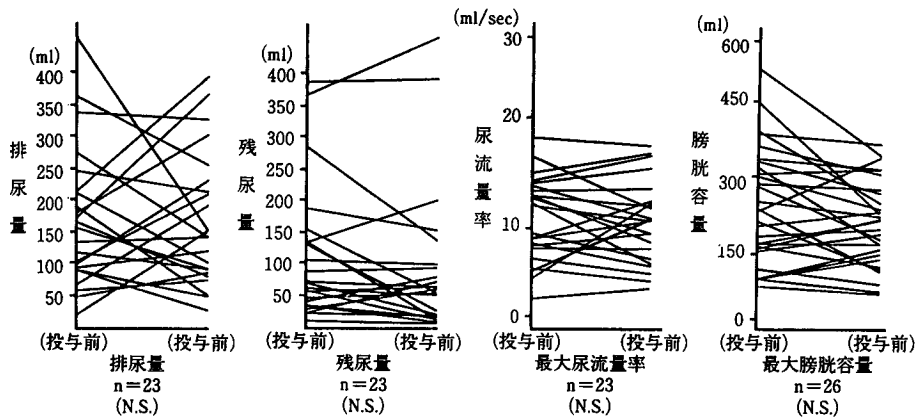


Fig. 2. 排尿機能と蓄尿機能の推移

10.5 ± 5.7 ml/sec, 投与後 10.5 ± 5.6 ml/sec と変化はなかった。膀胱内圧測定による初期尿意時膀胱容量は投与前 122.1 ± 69.9 投与後 120.8 ± 68.9 ml であった。最大尿意時膀胱容量は投与前 215.3 ± 111.4 , 投与後 200.9 ± 106.3 ml で、いずれも有意な変化はなかった。

膀胱内圧測定上無抑制収縮は、投与前25例中13例52%に認めたが、投与後も消失した症例はなかった。また、投与後に新しく無抑制収縮を認めた症例はなかった (Fig. 2)。

4) 日常生活動作と臨床症状改善度

日常生活動作 (以下 ADL) については、膀胱症状改善群と、不変、悪化群の間に有意差は認めなかった。精神症状については ADL の高いものに改善傾向がみられたが、有意なものではなかった (Fig. 3)。

5) 痴呆の程度と臨床症状改善度

長谷川テストによる痴呆の程度と臨床症状の改善度について比較すると、膀胱症状の改善群は1%以下の危険率で、不変、悪化群より痴呆程度の軽いものが多かった。同様に、精神症状についても改善群は有意に痴呆の程度が軽度であった (Fig. 4)。

6) 脳障害部位と臨床症状改善度

脳 CT もしくは脳 MRI による脳障害部位と臨床症状改善度を調べた。両側に病巣をもつ6例はすべて多発性であった。膀胱症状については、右側に病巣をもつ11例中6例 (55%), 左側に病巣をもつ5例中2例 (40%) で臨床症状の改善を認めた。両側障害の6例は1例 (17%) に改善を認めた (Fig. 5)。

考 察

脳代謝賦活剤である塩酸ピフェメランは、抗痴呆薬

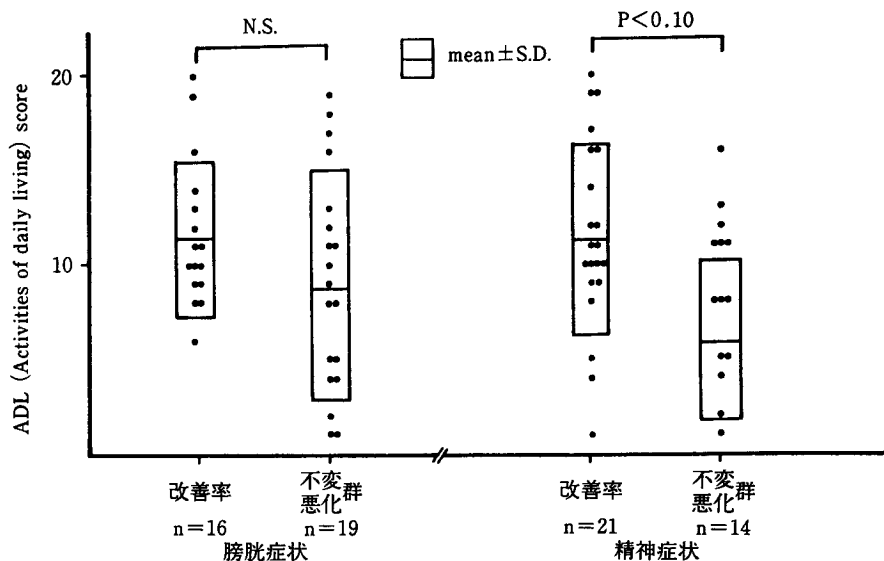


Fig. 3. 日常生活動作と臨床症状改善度

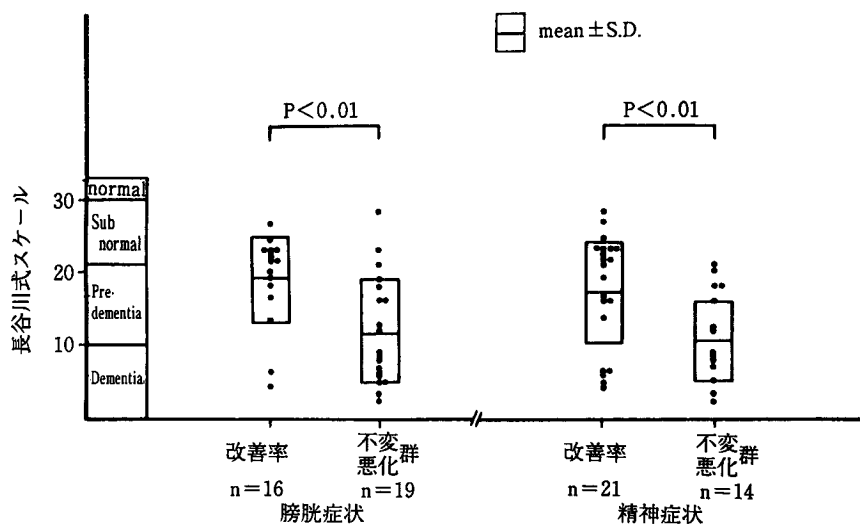


Fig. 4. 痴呆の程度と臨床症状改善度

として脳血管障害を持つ痴呆患者に広く使用されている。今回のわれわれの結果では、精神障害の改善は35例中21例(60%)にみられた。これは他の報告例^{4,5)}よりも10~20%低率であるが、それは対象を脳血管性痴呆に限定したためと思われる。膀胱症状については、脳代謝賦活剤での報告はみられないが、脳循環改善剤では頻尿、尿失禁に対する有効率が47.3%とする報告¹⁾がある。これは今回のわれわれの検討とはほぼ同様の結果であった。今回の結果では、主に排尿回数、尿失禁回数の減少が比較的優れていた。特に夜間排尿回

数の減少が多くの症例で認められたが、これは本剤の特長⁶⁾とされている夜間睡眠リズムの改善と関係しているように思われる。精神症状の項目別には「やる気のなさ」「反応性の低下」の改善がよく、いわゆる意欲増強に効果があった。この結果は他の報告⁴⁾と同様であった。

塩酸ビフェメランの薬理作用はノルアドレナリン(NA)産生細胞核である大脳青斑核に働き、NA、ATPの産生を増加させるが、直接膀胱平滑筋を弛緩させる作用はない。今回の結果では、膀胱内圧測定

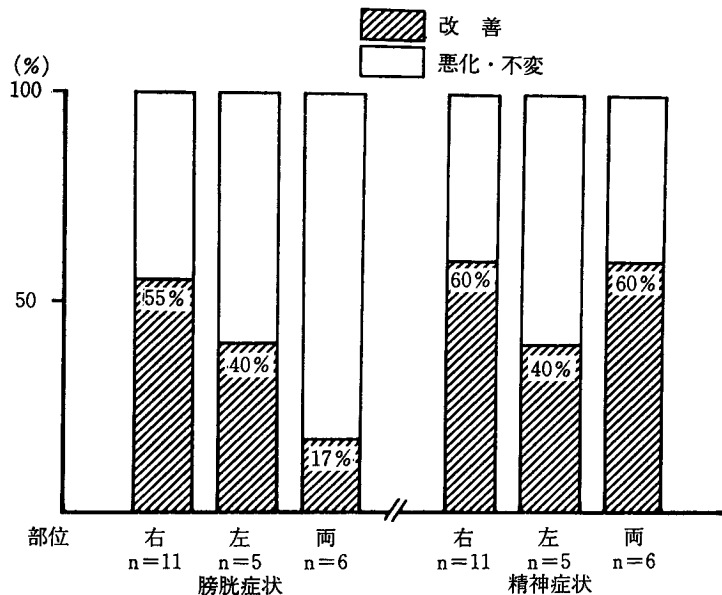


Fig. 5. 脳障害部位と臨床症状改善度

上, 25例中13例(52%)に無抑制収縮を認めたが, 本剤は無抑制収縮の出現に対しても膀胱容量に対しても何ら影響を与えなかった. 無抑制収縮と老人性痴呆に伴う尿失禁出現の関係については, すでに報告⁷⁾したが, 無抑制収縮をもつ患者すべてに尿失禁があるわけではなく, それを左右するものは脳活動度の指標としての痴呆の程度であった. すなわち本剤の臨床効果は直接的な膀胱作用によるものではなく, 恐らく脳の代謝賦活による精神活動の活発化によりもたらされたのであろうと推察される.

今回の検討では, 痴呆に伴う尿失禁に対する本剤の効果を左右する要素は, 長谷川テストでの痴呆の程度であった. つまり, 痴呆の程度の軽度なものが臨床症状の改善率がよかった. 痴呆が進行すれば必然的に尿失禁は出現し, 薬物に反応するのは痴呆の軽度なもので重症なものに対する本剤の効果には限界があると思われた. これは痴呆患者の尿失禁が, 膀胱機能障害でなく, 失認, 失行などの排尿動作, 排尿感覚の障害に起因しているという特殊性のためであると思われた. さらに今回の症例を深く分析すると精神症状改善例21例中膀胱症状改善は14例(67%)と高率であり, 逆に精神症状不変, 悪化群では膀胱症状改善は14例中2例(14%)ときわめて低率であった. このことより, 本剤による膀胱症状の改善は精神症状に随伴して得られるものと考えられた.

脳血管性痴呆の脳障害部位の特徴⁸⁾は一定の病巣パターンをとらず発症することである. われわれの結果

では, 患者はほとんどが右ききであり, 優位半球である左側の障害のほうが右側の障害よりやや改善度が悪いように思われた. また, 膀胱症状については障害が高度である両側障害で明らかに不良であった.

副作用については35例中3例(0.86%)に認められたが, いずれも軽度の胃部不快感であり, 投薬を続行した.

老人性痴呆に伴う尿失禁は, 患者の持つ特殊性のため抗コリン剤による膀胱平滑筋直接作用効果⁹⁾もあまり期待できないのが現状である. そのことより, 痴呆自体の予防医学に関心を向ける必要があり, 今後幅広く精神神経科, 老人内科と連絡し対策することが大切と思われる.

結 語

脳血管性痴呆に伴う尿失禁・頻尿に対して脳代謝賦活剤を投与することにより,

1. 膀胱症状改善は35例中16例(45.7%), 精神症状改善は35例中21例(60%)に認められた.

2. 脳代謝賦活剤(塩酸ビフェメラン)は, 尿流量測定, 膀胱内圧測定上変化がなく排尿機能および蓄尿機能にまったく影響を与えないことがわかった.

3. 臨床症状改善度は, ADLでは相関は認めなかったが, 長谷川テストによる痴呆の程度と強い相関関係を示した.

4. 脳障害部位と臨床症状改善度では, 優位半球に病巣をもつ者や, 両側部位に病巣をもつ者に改善度が

悪いように思えた。

5. 本剤による膀胱症状の改善は精神症状に随伴して得られるものではないかと考えられた。

文 献

- 1) 木村 格, 笹生俊一, 成川弘治, ほか: 脳血管障害に基づく各種排尿障害に対する Pentoxifylline 除放錠 (トレンタール® 300) の臨床効果. 新薬と臨床 **38**: 133-138, 1989
- 2) 長谷川和夫, 井上勝也, 守屋国光: 老人の痴呆診査スケールの一検討. 精神医学 **16**: 965-969, 1974
- 3) 金子茂男, 栗田 孝: 泌尿器科診断学, ウロダイナミックス. ベッドサイド泌尿器科学. 吉田 修編, 第一版, pp. 148-157, 南江堂, 東京, 1986
- 4) 播口之朗: 脳代謝賦活薬. Clinical Neuroscience **7**: 116-1169, 1989
- 5) 田崎義昭, 沓沢尚之, 東儀英夫, ほか: 脳血管障害に対する E-0687 (塩酸ビフェメラン) の長期投与. 臨床と研究. **62**: 3304-3322, 1985
- 6) 勝井義和, 竹沢英郎, 辻田悦治, ほか: 脳血管障害に対する 4-(0-Benzylphenoty)-N-methyl-butylaminehydro-chloride (E-0687) 錠使用の臨床的検討. 診療と新薬 **21**: 2505-2531, 1985
- 7) 際本 宏, 神田英憲, 内田亮彦, ほか: 高齢者排尿障害における Dementia の関与. 第76回日本泌尿器科学会総会 (口頭発表), 1988
- 8) 三山吉夫: 脳血管性痴呆のX線 CT と病理学的所見. 臨床放射線 **34**: 1307-1315, 1989
- 9) 松田久雄, 杉山高秀, 江左篤宣, 大西規夫, ほか: 高齢者尿失禁の薬物治療. 第128回関西地方会 (口頭発表), 1989

(Received on August 30, 1990)
(Accepted on December 11, 1990)

(迅速掲載)