

前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する臭化ジスチグミン (ウブレチド®) の臨床評価

— α ブロッカー併用投与との比較試験—

国立金沢病院泌尿器科 (医長 : 勝見哲郎)

勝見 哲郎, 村山 和夫

CLINICAL EFFECTS OF DISTIGMINE BROMIDE (UBRETID®), A CHOLINESTERASE INHIBITOR, ON MICTURITION DISTURBANCE BY BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY

—COMPARATIVE STUDY OF DISTIGMINE BROMIDE AND THE
COMBINATION OF DISTIGMINE BROMIDE AND ADRENERGIC BLOCKER—

Tetsuo Katsumi and Kazuo Murayama

From the Department of Urology, Kanazawa National Hospital

We report the results of a comparative study on the clinical efficacy of the single use of distigmine bromide and its combined use with prazosin hydrochloride in the treatment of benign prostatic hypertrophy. The single use and combined use groups were administered 10 mg/day of distigmine bromide and the same with 1 mg/day of prazosin hydrochloride for a period of 8 weeks respectively. In the single administration group, marked improvement was found in one patient (9%), moderate improvement in 4 patients (36.3%), slight improvement in 3 patients (27.2%) and aggravation in 3 patients. In the combined use group, marked improvement was found in one patient (11.0%), moderate improvement in 5 patients (55.5%), and slight improvement in 3 patients (33.3%). No significant differences were found in the improvement rate between the two groups. However, significant improvements were found in both groups for the subjective symptoms of urinary disturbance, diurnal and nocturnal frequency. As a result of the examination of objective findings, a significant decrease in residual urine ratio was also shown in both groups, while significant improvement for average flow and maximum flow rates were found in only the combined use group. In conclusion, distigmine bromide and distigmine bromide+prazosin hydrochloride are considered very useful for the treatment of micturition disturbance due to benign prostatic hypertrophy.

(Acta Urol. Jpn. 38 : 1089-1092, 1992)

Key words: BPH, Distigmine bromide, Prazosin hydrochloride

緒 言

人口の高齢化ならびに人生における質的向上を求める社会風潮のおかげで、排尿障害特に頻尿、尿失禁の問題がクローズアップされているが、この中には排尿困難に伴う溢流性尿失禁も少なくない。老人に多い前立腺肥大症に対する治療法として、開腹手術や経尿道的な前立腺摘除術の術式が確立された感がするが、今なお切らずに治療するという前立腺温熱療法やバルーンを用いた拡張療法あるいはコイルの挿入とつぎつぎと新しい治療法が試みられている。内服治療剤としては

従来のホルモン製剤、植物製剤、アミノ酸製剤の他に自律神経系薬剤が続々と開発治験されている。今回従来より使用されている副交感神経作動薬である臭化ジスチグミン (ウブレチド®) 単独使用例と post synaptic α -receptor を選択的に遮断する塩酸プラゾシン (ミニプレス®) の併用投与例の臨床効果を検討したので報告する。

対象および投与方法

対象症例は1990年10月より1991年5月の間に国立金沢病院泌尿器科を受診した前立腺肥大症20例 (プラゾ

シン併用例9例, 臭化ジスチグミン単独投与例11例)で, その患者背景は Table 1 のごとくである。糖尿病の合併が5例に認められているが, 神経学的および尿水力学の検査により糖尿病性神経因性膀胱は否定されている。薬剤投与方法は臭化ジスチグミンは1日10mgを2分服, 塩酸プラゾシンは1mgを2分服し, 8週間連日投与した。効果判定は8週投与時点で行い, 評価方法は自覚症状, 残尿量および尿流量曲線によったが, 今回は盲検試験でないたため自覚症状の改善は1点, 残尿率の改善30%以上は1点, 70%以上は2点, 尿流量率の改善30%以上は1点, 70%以上は2点

とし, 4~5点を著効, 2~3点を有効, 1点をやや有効そして0点を無効とする他覚的所見の改善率を重視する評価法を採用した。なお, 尿流量測定にあたっては自然排尿を原則とし, カテーテル操作や利尿剤の投与などはおこなっていない。

結 果

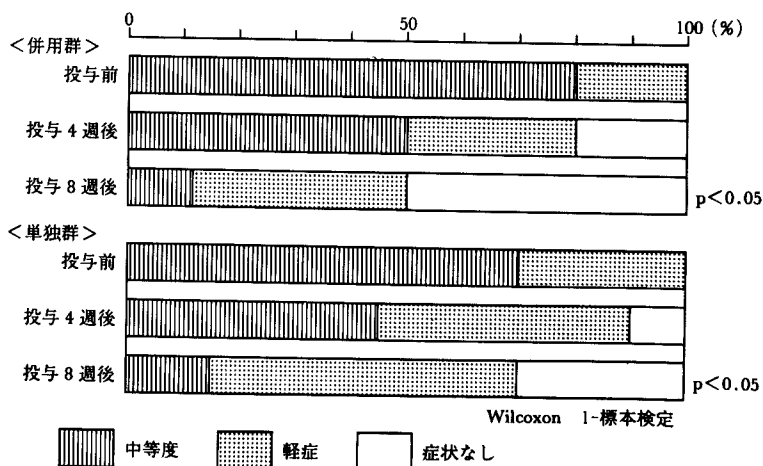
A. 自覚症状

中等度の排尿困難を主とする自覚症状は単独群で72.7%が18.2%, 併用群では77.8%が11.1%とそれぞれ有意に減少していた ($P<0.05$) (Table 2)。

Table 1. 患 者 背 景

項 目	症 例 数		X ² , Fisher Wilcoxon
	併 用 群	単 独 群	
性 別	9	11	—
年 齢			
60歳未満	0	1	
60歳以上~70歳未満	5	6	
70歳以上~80歳未満	3	3	N.S.
80歳以上	1	1	
平 均	69.1±7.9	67.2±8.4	
投 与 薬 剤			
ウブレチド ミニプレス併用	9	0	N.S.
ウブレチド 単独	0	11	
発症後期間			
1年未満	5	7	
1年以上2年未満	2	0	N.S.
2年以上3年未満	2	3	
3年以上4年未満	0	1	
合 併 症			
な し	6	8	
あ り	3	2	N.S.
糖 尿 病	0	1	
そ の 他			

Table 2. 自覚症状 (排尿困難) の推移



また排尿回数では Table 3 のごとく投与後で両群ともに有意に減少し ($P<0.05$), 特に夜間頻尿は単独群で2.5回から1.6回と有意の減少が認められた ($P<0.01$).

B. 他覚的所見

1) 排尿量

両群ともに 45~50 ml の排尿量の増加が認められたが有意の差はえられなかった (Table 4).

2) 排尿時間

併用群でやや短縮傾向が窺えるが僅かなもので, 単

独群では何故かやや延長する結果がえられた (Table 4).

3) 最大尿流量率

併用群では, 6.5 ml/sec から 10.5 ml/sec と有意に改善し ($P<0.05$), 単独群でも 9.2 ml/sec から 10.6 ml/sec と改善傾向が認められた (Table 4).

4) 平均尿流量率

併用群では, 3.5 ml/sec から 5.5 ml/sec と有意の改善がみられ ($P<0.01$), 単独群でも 4.2 ml/sec が 5 ml/sec と改善傾向がうかがえた (Table 4).

5) 残尿量

併用群では 56.2 ml から 20.2 ml と有意に減少し, ($P<0.01$), 単独群でも 47 ml から 32 ml と減少傾向がうかがえた (Table 4).

6) 残尿率

併用群では32.6%から9.9%と著明に減少し ($P<0.01$), 単独群でも27.7%から15.1%と有意に減少した ($P<0.01$) (Table 4).

7) 副作用

血圧, 脈拍数をはじめ特記すべきものは経験されなかった.

8) 総合効果

併用群ではやや有効以上の有効率は9例中9例(100%), 単独群では11例中8例(72.7%)で, 有効以上のそれはそれぞれ9例中6例(75.6%), 11例中5例(45.4%)であった (Table 5). しかし, Mann-Whitney のU検定では有意の差はえられなかった.

考 察

下部尿路機能は交感神経, 副交感神経そして体性神経の支配を受け, この三者の協調作用により円滑な排尿が可能となっている. 前立腺肥大症においては後部尿道を腫大した線腫が圧迫し, 頻尿や排尿困難が生ずるため, 腺腫の縮小をはかることが第一課題であるが, 臨床的にはいまだ期待に充分答えられる薬剤は出ていないようである. 今回はまったく対症療法ではあるが排尿を円滑にする目的で, 副交感神経作動薬である臭化ジスチグミンと交感神経 α_1 受容体遮断剤である塩酸プラゾシンを単独あるいは併用投与した. 臭化ジス

Table 3. 排尿回数の変化

	症例数	投 与 前	症例数	投与8週後
昼 間	9	8.3±1.1	9	7.7±1.0
	11	8.1±1.2	11	7.4±0.5
夜 間	9	3.3±1.7	9	1.7±1.1*
	11	2.5±1.5	11	1.6±1.2**
一 日	9	11.7±2.4	9	9.3±1.6*
	11	10.5±2.3	11	9.0±1.5*

上段: 併用群 下段: 単独群 平均値±S.D.

* $P<0.05$ ** $P<0.01$

Table 4. 他覚所見の変化

	症例数	投 与 前	症例数	投与8週後
排 尿 量 (ml)	9	121.6±58.2	9	168.9±53.0
	11	106.1±55.4	11	155.7±70.7
排 尿 時 間 (sec)	9	34.9±16.9	9	33.1±19.5
	11	26.0±10.5	11	31.9±16.6
最大尿流量率 (ml/sec)	9	6.5±2.9	11	10.5±3.4*
	11	9.2±3.9	11	10.6±3.6
平均尿流量率 (ml/sec)	9	3.5±1.7	9	5.5±1.5**
	11	4.2±1.6	11	5.0±1.8
残 尿 量 (ml)	9	56.2±40.0	9	20.0±15.0**
	10	47.0±39.5	10	32.0±37.7
残 尿 率 (%)	9	32.6±20.8	9	9.9±5.9**
	10	27.7±14.6	10	15.1±15.8*

上段: 併用群 下段: 単独群 平均値±S.D.

* $P<0.05$ ** $P<0.01$

Table 5. 総 合 効 果

	著 効	有 効	やや有効	無効	有効率
ウブレチド・ミニプレス 併 用 投 与 群	1(11.1%)	5(55.5%)	3(33.3%)	0	100%
ウ 単 ブ レ チ ド 投 与 群	1(9%)	4(36.4%)	3(27.2%)	3	72.7%

チグミンの投与理由は、持続的なアセチルコリンエステラーゼ阻害作用により、アセチルコリン作動性臓器の機能を亢進する作用機序による。これはわれわれがすでに発表している実験的尿道狭窄作製犬¹⁾やヒト前立腺肥大症²⁾の膀胱筋にアセチルコリンエステラーゼが増加している事実と考え合わせれば、排尿障害により増加したアセチルコリン、それに伴って増加したアセチルコリンエステラーゼの作用を阻害する臭化ジスチグミンの投薬は合目的と考えられる。このように臭化ジスチグミンにより膀胱利尿筋の収縮力を強めるとともに後部尿道に豊富に存在する α_1 -receptor の遮断剤である塩酸プラゾシンを併用することにより後部尿道圧を低下させ、排尿効率を高めることを期待した投薬処方では神経因性膀胱に対して見られているが³⁾ 前立腺肥大症に対しては少なく、充分検討されていないようである。今回の成績では臭化ジスチグミン単独投与で72.7%, 併用投与では100%の有効率がえられた。しかし臭化ジスチグミン単独の前立腺肥大症に使用された報告例が少なく、この程度の有効率が優れているかどうか判断は困難である。塩酸プラゾシンにおいては85%前後^{4,5)} の優れた効果が報告されているが、今回の併用投与ではそれ以上の有効率がえられたことはわれわれが期待した効果が出ているものと考えられた。しかし、両群の有効率に有意差はなく、効果の判定基準も種々であり厳密には比較できないことや、また今回の検討では症例数も少ないためか個々の項目でも問題がある。自覚症状の夜間および一日排尿回数では単独、併用群とも有意の改善がえられているが、夜間頻尿は肥大した前立腺腫による刺激症状によるものと考えるならば、夜間排尿回数の減少は単純に一回の排尿量が増え残尿量が減少するためと考えてよいが十分に説明できない。また他覚的所見として残尿率の有意の減少は両群で認められ、最大尿流量率、平均尿流量率では併用投与群では有意の増加を認めたが、臭化ジスチグミン単独では尿流量率は増加しているが有意差はえられなかった。併用投与群ではこれらの指標は改善してむしろ当然であり、塩酸プラゾシン単独での改善率と比較する必要がある。これに関してはわれわれは先に α_1 -blocker であるウラビジル単独投与に引き続き臭化ジスチグミンの併用投与を行った20例の検討では、併用投与で尿力学的検査上多少の改善傾向はえられたが有意のものではなかった⁶⁾。しかし一般臨床ではこのような自律神経系薬剤の組合せや、

ホルモン製剤と α -blocker の併用投与⁷⁾ など施行され好結果をえているようであるが、まとまった症例数での報告は少なく今後さらに検討されるべき課題であらう。

結 語

保存的治療が可能と判断された前立腺肥大症20例に臭化ジスチグミン単独投与、塩酸プラゾシン併用投与をおこない8週目に自、他覚症状の改善度を比較検討した。

- 1) 総合改善度は併用投与群で9例中9例(100%), 単独群では11例中8例(72%)に認められたが、両群間に有意の差はえられなかった。
- 2) 自覚症状として排尿困難の改善や、排尿回数の減少が両群共に有意に観察された。
- 3) 他覚的所見としては、残尿率の有意の改善が両群で認められ、最大尿流量率、平均尿流量率は併用投与群で有意な上昇がえられた。

文 献

- 1) 勝見哲郎, 長野賢一, 川口光平, ほか: 実験的膀胱頸部通過障害. 第2報: 膀胱壁内 Acetylcholinesterase 活性の検討. 泌尿紀要 27: 899-904, 1981
- 2) 勝見哲郎, 黒田恭一, 萩中隆博: 前立腺肥大症患者における膀胱機能と Acetylcholinesterase 活性の検討. 泌尿紀要 27: 17-22, 1981
- 3) 鈴 博司, 金武 洋, 齊藤 泰: 神経因性膀胱(低活動型)に対するウブレチドおよび塩酸プラゾシン併用の使用経験. 医薬の門 31: 265-269, 1991
- 4) 近藤厚生, 後藤百萬, 齊藤政彦, ほか: 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する塩酸プラゾシンの効果. 西日泌尿 50: 769-778, 1987
- 5) 山口 脩, 白岩康夫, 小林正人, ほか: 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する塩酸プラゾシン錠(ミニプレス®錠)の臨床評価—多施設共同によるパラプロストカプセルとの二重もう検比較試験—医と薬学 19: 411-429, 1988
- 6) 勝見哲郎, 村山和夫: 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する α ブロッカー Urapidil (Ebrantil®) の臨床評価. 西日泌尿 53: 115-118, 1991
- 7) 熊本悦明, 塚本泰司, 高木良雄: 前立腺症に対する oxendolone と α -遮断薬 bunazosin hydrochloride の有効性の検討. 泌尿紀要 33: 1921-1941, 1987

(Received on January 7, 1992)
(Accepted on January 30, 1992)