

切迫性尿失禁, 腹圧性尿失禁に対する 塩酸クレンブテロールの効果

千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 島崎 淳教授)

山西 友典, 安田 耕作, 永嶋 薫

村山 直人, 東條 雅季, 島崎 淳

CLINICAL EFFECTS OF CLENBUTEROL-HCL IN URGE INCONTINENCE AND STRESS INCONTINENCE

Tomonori Yamanishi, Kosaku Yasuda, Kaoru Nagashima,
Naoto, Murayama, Masaki Tojo and Jun Shimazaki

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

A total of 49 patients complaining of pollakisuria and incontinence; 20 patients with overactive neurogenic bladder and 29 patients with stress incontinence, were treated with clenbuterol, and the effects of the drug were studied.

Subjective symptoms were improved markedly in 8 patients (17%), moderately in 14 patients (29%), and slightly in 10 patients (21%). The symptoms were unchanged in 15 patients (31%) and aggravated in 1 patient (2%). In objective observation, the volume at first desire to void ($P<0.01$) and the maximum urethral closure pressure ($P<0.05$) significantly increased. The objective symptoms were improved markedly in 2 patients (5%), moderately in 12 patients (27%), and slightly in 11 patients (25%). The symptoms were unchanged in 15 patients (34%) and aggravated in 4 patients (9%).

Overall improvement was graded as marked in 7 patients (15%), moderate in 17 patients (35%), slight in 11 patients (23%), unchanged in 13 patients (27%) and aggravated in none. In neurogenic bladder, the overall improvement was graded as marked in 2 patients (11%), moderate in 4 patients (21%), slight in 4 patients (21%), unchanged in 9 patients (47%) and aggravated in none. In stress incontinence, the overall improvement was graded as marked in 5 patients (17%), moderate in 13 patients (45%), slight in 7 patients (24%), unchanged in 4 patients (14%) and aggravated in none.

Side effects were noted in 12 patients (25%) and they were all not serious. Finger tremor was the most common side effect (5 patients).

In conclusion, the drug was judged to be effective and safe against pollakisuria and incontinence, and should be highly effective against stress incontinence.

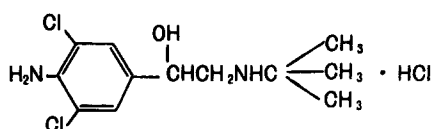
(Acta Urol. Jpn. 36: 207-211, 1990)

Key words: Incontinence, Clenbuterol

緒 言

クレンブテロール, 4-amino- α -[(tert-butylamino)methyl]-3,5-dichlorobenzylalcohol hydrochloride は β_2 受容体選択性刺激作用を有する気管支拡張薬として Keck¹⁾ らによって紹介された β_2 アドレナリン作動性受容体作動薬 (β_2 刺激薬) で, Fig. 1 に示す化学構造を有している。その特徴は, 1) 経口吸収性に優れている。2) β_2 選択性が高く, 心循環機能への

作用が少ない。3) 持続性がきわめて長い (約10時間) 等が挙げられる。 β_2 刺激薬の下部尿路機能に対する作用としては, β 受容体が主として膀胱体部に多く, 膀胱を弛緩する作用が報告されている²⁾。クレンブテロールの膀胱機能に対する効果は, 動物実験の報告からは, 膀胱内圧の減少, 排尿収縮の抑制³⁾ 等が報告されている。臨床的にも Koch⁴⁾, Grüneberger⁵⁾, Tamm⁶⁾ らが膀胱容量の増大と共に頻尿, 尿意切迫, 尿失禁に有効であると報告している。そこで今回, 頻尿,



4-amino- α -[(tert-butylamino)methyl]-3,5-dichlorobenzylalcohol hydrochloride

Fig. 1. Chemical structure of clenbuterol

尿失禁を主訴とする神経因性膀胱および腹圧性尿失禁患者に対するクレンプテロールの有効性を検討した。

対象および方法

対象は、頻尿、尿失禁を主訴とする49例である。その内訳は、無抑制収縮を有する核上型神経因性膀胱20例（脳疾患15例、脊髄疾患5例）および腹圧性尿失禁29例である。男女比は、男性15例、女性34例で、年齢分布は、30～82歳、平均57歳である。症状の重症度は、重症12例、中等症30例、軽症7例であった。

投与方法は、クレンプテロール 40 μ g を中心とし、20～60 μ g を1日2回に分割投与した。効果判定は、投与前後における自覚症状、他覚所見の改善度を、著明改善、改善、やや改善、不変、悪化の5段階で評価し、総合的に全般改善度を同様の5段階で判定した。自覚症状は、患者に日記を記入させ、排尿回数（昼間および夜間）、尿意切迫感、尿失禁回数および失禁量につき検討した。他覚所見としては、尿流動態検査を施行し、尿流量測定における平均尿流量率、最大尿流量率、尿道内圧測定による最大尿道閉鎖圧、膀胱内圧曲線における初発尿意量、最大膀胱容量、無抑制収縮の有無、膀胱コンプライアンス、最大静止圧等につき検討した。また、腹圧性尿失禁に対しては、失禁テストを施行し、投与前後で比較した。観察期間は、2～3週間であった。

結 果

本剤の効果を評価しえたのは、副作用のために中止した1例を除き48例であった。投与量は、20 μ g/日 5

例、40 μ g/日35例、60 μ g/日8例であった。以下この48例につき検討した。

(1) 自覚症状改善度

神経因性膀胱における自覚症状の改善度は、著明改善2例（11%）、改善4例（21%）、やや改善2例（11%）、不変11例（58%）、悪化0例であった。腹圧性尿失禁では、著明改善6例（21%）、改善10例（34%）、やや改善8例（28%）、不変4例（14%）、悪化1例（3%）であった。全体として、著明改善8例（17%）、改善14例（29%）、やや改善10例（21%）、不変15例（31%）、悪化1例（2%）であった（Table 1）。

(2) 他覚所見改善度

(a) 尿流量曲線；平均尿流量率は、本剤投与前 11.5 ± 7.9 ml/sec、投与後 9.8 ± 7.4 ml/sec で、有意差は認められなかった。最大尿流量率は、投与前 26.9 ± 13.4 ml/sec、投与後 22.9 ± 12.9 ml/sec で有意差は認められなかった。

(b) 残尿量；残尿量は、投与前 15.2 ml ± 27.5 ml、投与後 13.9 ± 24.7 ml で、投与前後で有意差は認められなかった。また投与後に残尿が増加したのは腹圧性尿失禁の3例のみで、これも少量（それぞれ 40→90 ml, 20→50 ml, 20→70 ml）であった。

(c) 膀胱内圧曲線；初発尿意量は、投与前 172.4 ± 122.9 ml、投与後 210.6 ± 128.8 ml で、投与後有意に増加した ($p < 0.01$) (Fig. 2)。最大膀胱容量は、投与前 287.7 ± 155.6 ml、投与後 296.4 ± 157.4 ml で、有意差は認められなかった (Fig. 3)。膀胱内圧曲線パターンでは、神経因性膀胱および腹圧性尿失禁の24例に無抑制収縮が認められたが、投与後には、消失3例（13%）、減少2例（8%）、不変14例（58%）、悪化3例（13%）、不明2例（8%）であった。最大制止圧は、投与前では 18.0 ± 8.9 cm H₂O、投与後は 17.6 ± 9.1 cm H₂O で、有意差は認められなかった。膀胱コンプライアンスは、投与前 43.4 ± 33.7 ml/cm H₂O、投与後 48.6 ± 58.2 ml/cm H₂O で有意差は認められなかった。

Table 1. Improvement of symptoms

	Subjective symptoms	Objective symptoms	Overall improvement		
			Neurogenic bladder	Stress incontinence	Total
Remarkable	8 (17%)	2 (5%)	2 (11%)	5 (17%)	7 (15%)
Moderate	14 (29%)	12 (27%)	4 (21%)	13 (45%)	17 (35%)
Slight	10 (21%)	11 (25%)	4 (21%)	7 (24%)	11 (23%)
Unchange	15 (31%)	15 (34%)	9 (47%)	4 (14%)	13 (27%)
Aggravation	1 (2%)	4 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Total	48	44	19	29	48

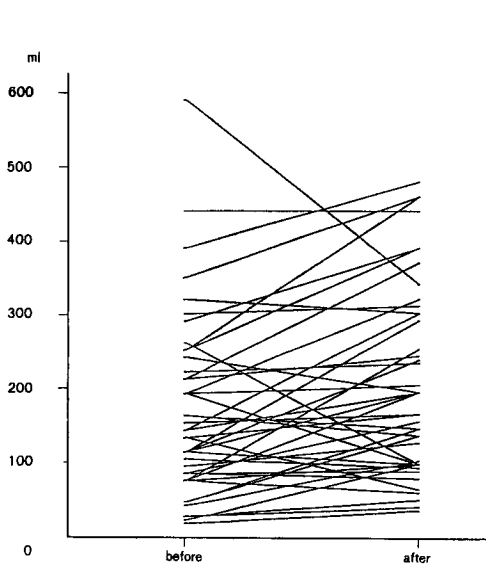


Fig. 2. Volume at first desire to void. Volume at first desire to void significantly ($P < 0.01$) increased after treatment being 172.4 ± 122.9 ml before treatment and 210.6 ± 128.8 ml after treatment.

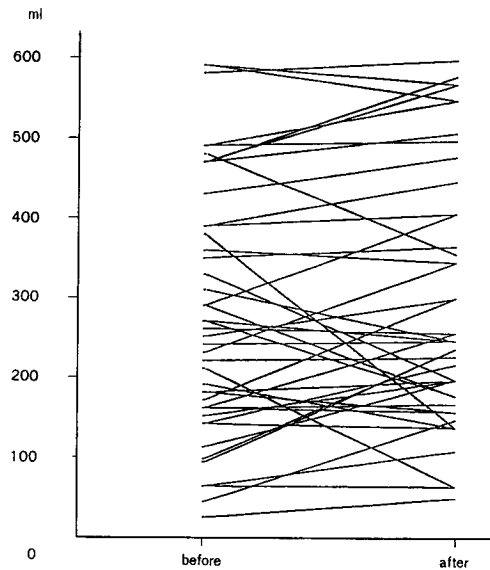


Fig. 3. Maximum bladder capacity. Maximum bladder capacity did not change significantly, being 287.7 ± 155.6 ml before treatment and 296.4 ± 157.4 ml after treatment.

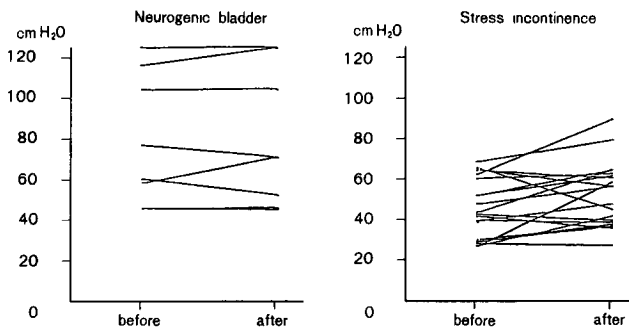


Fig. 4. Maximum urethral closure pressure. Maximum urethral closure pressure did not increase significantly in neurogenic bladder, while it significantly ($P < 0.05$) increased in stress incontinence.

(d) 尿道内圧曲線; 神経因性膀胱 8 例, 腹圧性尿失禁 20 例で尿道内圧曲線を施行した。最大尿道閉鎖圧は, 投与前 53.1 ± 24.5 cm H₂O, 投与後 57.5 ± 24.3 cm H₂O で, 有意に増加した ($p < 0.05$)。この増加は, 神経因性膀胱では有意ではなかったが, 腹圧性尿失禁では有意 ($p < 0.05$) であった (Fig. 4)。機能的尿道長はいずれの疾患でも有意な変化はみられなかった。

(e) 尿失禁テスト; 腹圧性尿失禁 16 例について尿失禁テストをおこない尿失禁量を計測した。投与前 8.46 ± 10.95 g, 投与後 4.29 ± 5.41 g (Fig. 5) で, 投与前後における有意差はみられなかったが, 尿失禁テ

ストによる効果判定は著明改善 2 例 (13%), 改善 5 例 (31%), やや改善 3 例 (19%), 不変 5 例 (31%), 悪化 1 例 (6%) であった。

以上から他覚所見につき本剤の効果を判定しえたのは 44 例であり, その結果は, 著明改善 2 例 (5%), 改善 12 例 (27%), やや改善 11 例 (25%), 不変 15 例 (34%), 悪化 4 例 (9%) であった (Table 1)。

(3) 全般改善度

自覚症状, 他覚所見の改善度を総合して全般改善度を判定すると, 神経因性膀胱では, 著明改善 2 例 (11%), 改善 4 例 (21%), やや改善 4 例 (21%), 不変 9

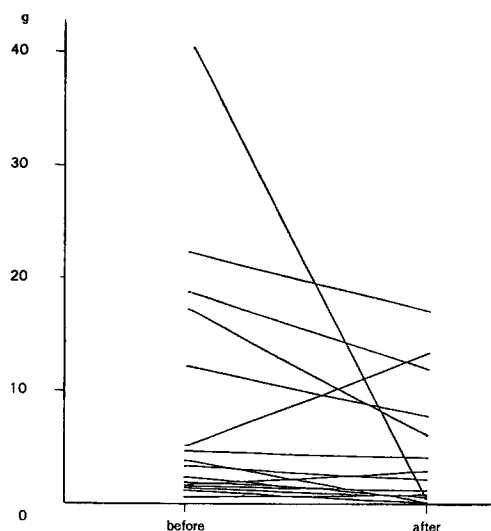


Fig. 5. Pad test (stress incontinence, only). Before treatment: 8.46 ± 10.95 g After treatment: 4.29 ± 5.41 g There was no significant difference.

例 (47%), 悪化 0 例であった。一方、腹圧性尿失禁では、著明改善 5 例 (17%), 改善 13 例 (45%), やや改善 7 例 (24%), 不変 4 例 (14%), 悪化 0 例であった。全体としては、著明改善 7 例 (15%), 改善 17 例 (35%), やや改善 11 例 (23%), 不変 13 例 (27%), 悪化 0 例であった (Table 1)。

Table 2. Side effects

Types of side effects	No. of patients
Finger tremor	5
Abdominal malaise	2
Palpitation	1
Oral dryness	1
Dizziness	1
Increased blood pressure	1
Malaise	1
Stomach discomfort	1
Weakness	1
Chest distress	1
No. of side effects No. of studied patients	15/49 (30.6%)
No. of patients w. side effects No. of studied patients	12/49 (24.5%)

(4) 概括安全度

副作用は 12 例 (25%) に認められた。その内訳は Table 2 のとおりであるが、手指振戦が 5 例と最も

多かった。投薬を中止したのは、気分不快、めまいを訴えた 1 例のみで、他はいずれも軽度で、中止するには至らなかった。血液、血液生化学、尿検査等では、投与前後を通じて異常所見はみられなかった。

考 察

頻尿、尿失禁を主訴とする神経因性膀胱および腹圧性尿失禁患者を対象にして、本剤の臨床効果を、自覚症状および、他覚症状から検討したが、その全般改善度において、改善以上 50%, やや改善以上 73% と、ほぼ満足できる結果がえられた。また、安全性に関しても、重篤な副作用はみられず、本剤は安全な薬であると考えられた。気分不快、めまいを認めたため投与が中止された 1 例も、治験以前に喘息治療薬として服用した経緯があり、本剤が新薬であるという不安感から引き起こされた可能性が強かった。そのため、継続投与は可能と思われたが、患者が服薬を拒否したため投与は中止された。

切迫性尿失禁の機序として無抑制収縮が考えられる。今回の検討では、無抑制収縮を有する神経因性膀胱、および、腹圧性尿失禁における全般改善度は、おのおの、やや改善以上で、53%, 100% であった。これら臨床効果を支持する他覚所見として、無抑制収縮の消失あるいは減少が、Grüneberger ら⁹⁾ の報告と比べると少なかったものの、21% に見られた。これらの結果から、本剤は、無抑制収縮を有する症例にもかなりの効果を示すことが判った。

腹圧性尿失禁に対する効果は、全般改善度で改善以上 62%, やや改善以上 86% と大変高い改善率を示した。他覚的にも尿道内圧測定における最大尿道閉鎖圧が有意に高くなっており、本剤の有効性を示唆している。 β 刺激剤の、尿道平滑筋に対する作用は、以前のわれわれの動物実験における報告⁷⁾ からも弛緩作用であると考えられる。ところで、 β_2 刺激剤が平滑筋以外にも作用することは従来より知られており、Al-Jeboory ら⁸⁾ は、横紋筋のうち slow contracting fiber には収縮性を抑制する作用を、fast contracting fiber には収縮性を増加させる作用を示すと報告している。一方、岡村ら¹⁰⁾ は、尿道横紋筋の 87.3% は、fast contracting fiber であると報告している。したがって、本剤の腹圧性尿失禁に対する効果は、尿道横紋筋、あるいは骨盤底筋群に対する作用によるのではないかと推測される。また、Tammen ら⁶⁾ も本剤が腹圧性尿失禁に有効であったことを報告しており、妊娠時に腹圧性尿失禁が改善するが、これは β_2 -交感神経刺激作用によって骨盤底の緊張が生ずるためであ

ろうと考察している。

β_2 刺激剤の腹圧性尿失禁に対する効果および尿道横紋筋, 骨盤底筋に及ぼす作用については, 今後の検討課題であると考えられる。

結 語

頻尿, 尿失禁を主訴とする神経因性膀胱20例および腹圧性尿失禁29例に対し, クレンプテロールを投与し, その効果を検討した。

自覚症状の改善度は, 全体として, 著明改善8例(17%), 改善14例(29%), やや改善10例(21%), 不変15例(31%), 悪化1例(2%)であった。

他覚所見では, 初発尿意量および最大尿道閉鎖圧が有意に増加した。他覚所見の改善度は, 著明改善2例(5%), 改善12例(27%), やや改善11例(25%), 不変15例(34%), 悪化4例(9%)であった。

全般改善度は, 著明改善7例(15%), 改善17例(35%), やや改善11例(23%), 不変13例(27%), 悪化0例であった。このうち神経因性膀胱に対する全般改善度は, 著明改善2例(11%), 改善4例(21%), やや改善4例(21%), 不変9例(47%), 悪化0例であり, 腹圧性尿失禁に対しては, 著明改善5例(17%), 改善13例(45%), やや改善7例(24%), 不変4例(14%)であった。

副作用は, 12例(25%)に認められた。このうち手指振戦が最も多く5例に認められ, 他に重篤なものはみられなかった。

以上により, 本剤は, 頻尿, 尿失禁に有効かつ安全な薬剤であると考えられ, 特に腹圧性尿失禁に対し高い有効性が期待できると考えられた。

文 献

- 1) Keck J, Krauger G, Nolli K and Machleidt H: Synthesen von neuen Amino-Halogen-

substituierten Phenyl-aminoethanolen. *Arzneim-forsch* 22: 861, 1972

- 2) Edvardsen P and Setekleiv J: Distribution of adrenergic receptors in the urinary bladder of cats, rabbits and guinea pigs. *Acta Pharmacol Toxicol* 26: 437-445, 1968
- 3) 鈴木敦子, 鈴木はる江, 佐藤昭夫: β_2 -アドレナリン作動薬 Clenbuterol の麻酔ラットに及ぼす効果. *自律神経* 26: 380-387, 1989
- 4) Koch J, Gr  ther KP and Steinberger H: Behandlung der Dranginkontinenz mit Clenbuterol. *Dtsch Med Wschr* 105: 724-727, 1980
- 5) Grüneberger A: Treatment of motor urge incontinence with clenbuterol and flavoxate hydrochloride. *Br J Obstet Gynaecol* 91: 275-278, 1984
- 6) Tammen H and Foster D: Wirksamkeit und Verträglichkeit des β_2 -Adrenergikums Clenbuterol bei unfreiwilligem Harnabgang. *Urologe* 24: 93-94, 1984
- 7) Grüneberger A and Geier G: Die Therapie der motorischen Reizblase mit dem β_2 -sympathomimetikum Clenbuterol. *Urologe* 20: 153-154, 1981
- 8) 香村衡一, 安田耕作, 山城 豊, 村山直人, 和田隆弘, 島崎 淳, 服部孝道: Continence mechanism の研究, 第3報: 内括約筋部尿道における beta receptor の役割について. *日泌尿会誌* 78: 274-280, 1987
- 9) Al-Jeboory AA and Marshall RJ: Correlation between the effects of salbutamol on contractions and cyclic AMP content of isolated fast- and slow-contracting muscles of the guinea pig. *Arch Pharmacol* 305: 201-206, 1978
- 10) 岡村康晴, 徳中荘平, 藤井敬三, 宮田昌伸, 橋本博, 八竹 直: 家兎外尿道括約筋の検討—ATPase 染色を用いた組織化学的解析—. *日泌尿会誌* 78: 606-613, 1987

(Received on August 8, 1989)

(Accepted on August 15, 1989)