合併症を伴う前立腺肥大症の治療法

日本大学泌尿器科主任教授
高　橋　　悟
（聞き手　池脇克則）

過活動膀胱における切迫性尿失禁を伴う前立腺肥大症患者の治療法についてご教示ください。また、イミダフェナシンの使用および併用についてもご教示ください。

＜北海道開業医＞

池脇　高橋先生、前立腺肥大症といいますと、男性では加齢に伴って非常に多い疾患ですが、それに過活動膀胱の合併は多いのでしょうか。

高橋　前立腺肥大症というのは、50歳以上の男性で、加齢とともに頻度が増えてくる疾患です。ご存じだと思いますけれども、前立腺が肥大して尿道が圧迫されて尿の出が悪くなる。まずこれがあるのです。これは尿の排出症状、出の悪さなのですが、それに伴っていわゆる蓄尿症状という、尿を溜めるときにまつわる症状、すなわちトイレが近い頻尿、あるいはこの患者さんのように、尿意切迫感があって、時に本当に実際にちびってしまうという切迫性尿失禁になる。こういう状態を過活動膀胱といいますが、こういうものが肥大症の患者さんの約半数に合併するといわれています。

池脇　膀胱の出口の前立腺のところで、ふさぐというか、狭窄するということで、排尿が非常に困難になる。これが膀胱の活動性を高めて蓄尿障害になるということなのですか。

高橋　まだ原因の詳細はわかっていないのですが、おそらく閉塞が起こることによって、それに対して膀胱が代償的に何とか尿を押し出そうとして、排尿筋のほうが肥厚したり、不安定になるといわれています。あと、閉塞がずっとあるために、膀胱の壁の血流の障害が起こって、そのために非常に不安定な、強い尿意切迫感を感じるような状態になるというふうに考えられています。

池脇　この２つが合併した症例での治療ということですけれども、ちょっとその前に、過活動膀胱という概念も比較的新しくて、潜在患者数は多いと聞きますが。

高橋　そうですね。男性に限らず、女性にも非常に多い状態です。これは、定義から申しますと、我慢しがたい強い尿意切迫感が突然起こって、そのために頻尿になってしまった状態という定義になります。2002年に生まれた新しい症状症候群です。時に実際に間に合わないで切迫性尿失禁を伴うこともあれば、伴わなくても過活動膀胱と呼んでいいと、そういう定義なのです。

日本で最近行われた40歳以上の健康な男女4,000人で行ったデータを見ると、加齢とともにもちろん頻度は増えるのですが、平均して12.4％の方が過活動膀胱といわれているので、男女とも多いのです。それで、推定ですけれども、約810万人の方が日本で過活動膀胱と呼ばれる状態だといわれています。

池脇　810万人というのは、潜在患者を含めてということと思いますが、きちんと診断がつきにくいということなのでしょうか。

高橋　それもあります。あとは、尿にまつわる症状なので、患者さんが受診をためらうということがあります。最近のデータで、特に女性の受診率が決してよくないのです。やっと１～２割ぐらいの患者さんしかまだ受診していないといわれています。

池脇　確認ですけれども、性差はあるのでしょうか。

高橋　ほとんど性差はありません。ただ、日本のデータを見ると、50～60代は少し男性のほうが多いというデータが出ていて、これが今回の前立腺肥大症というのが男性の場合、特有にありますので、約半分にそれが合併するということで、少し男性が多いのだろうといわれています。

池脇　さて、過活動膀胱は一般的に収縮を抑制するような抗コリン薬、一方、前立腺肥大症はα_1ブロッカーと違う薬ということですけれども、まずそれぞれのことに関して教えていただきたいのですけれども。

高橋　先生がおっしゃるとおり、この２つはちょっと相反するようなお薬で、そこは一つ肥大症に伴う過活動膀胱治療のジレンマなのです。では具体的にはどういうふうに治療したらいいかということなのですが、まずは前立腺肥大症の薬物の第一選択薬はα_1ブロッカーです。α_1の遮断薬です。ですから、まずこれをプライマリーケアの場合は使っていただくのでいいです。そうしますと、好都合なことに、先ほど言いました尿の排出症状だけでなくて、蓄尿症状、すなわち過活動膀胱の症状もだいたい同じぐらいの比率で改善するのです。ですから、α_1ブロッカーをまず使っていただいて、患者さんが満

足してくれれば、それでいいと思います。まずはそれで継続投与でけっこうです。

ただし、どうしても過活動膀胱の症状というのは非常にQOLにインパクトを与える症状が多い。要するに、患者さんが困るのです。尿の出の悪さよりも、トイレが近いことのほうがより困ることが多いのです。そのために、患者さんがもうちょっとよくなりたい、もうちょっとトイレを遠くしたいとか、ちびると本当に外出もおっくうになってしまうので、これを何とかしたい、そういう患者さんは実はすごく多いのです。そういうときにどうするかということなのですが、先ほど先生がおっしゃったように、抗コリン薬が過活動膀胱の第一選択薬ですので、抗コリン薬を、α_1ブロッカーをまず先行投与しておいて、そこに少量併用してあげるのです。そうすると、もう一段、過活動膀胱の症状の改善が期待できる。

池脇　そうしますと、この２つが合併しているときには、まずは前立腺肥大症に対するα_1ブロッカーを使った治療を優先して、それで過活動膀胱もよくなるということは、排尿障害を解消することによって、それが二次的に蓄尿障害に対しても効果があるということですね。

高橋　そうですね。閉塞を取り除いてあげることで二次的に過活動膀胱が改善するという側面と、あと、詳細はまだわかっていないのですが、α_1ブロッカーが膀胱そのものに作用して過活動膀胱そのものも抑える作用があるのではないかといわれています。いずれにしても、α_1ブロッカーである程度過活動膀胱の症状を取ることができます。

池脇　この患者さんの場合には前立腺肥大症があるということはわかっているのですけれども、排尿障害を解決しない前に過活動膀胱に対して抗コリン薬を使ってしまうと、ちょっとまずいことになりませんか。

高橋　前立腺の閉塞が軽ければ、女性の過活動膀胱に抗コリン薬を使うのと同じように、第一選択薬で抗コリン薬を使うという選択肢もあると思うのですが、多くの場合、男性の場合はどうしても大なり小なり前立腺が肥大していて、閉塞があることが多いのです。ですから、抗コリン薬を単独で安易に使うと、すでにある排尿障害がより強くなったり、あるいは一番悪い場合はいわゆる尿閉、尿が出なくなってしまう。そういうリスクがあるので、注意が必要です。

池脇　ちびってしまうのも困りますけれども、おしっこが出ないのはもっと困りますね。

高橋　非常に困りますね。

池脇　そうしますと、この症例の場合には前立腺肥大症に対しての治療をして、それでも症状が残るときに、抗コリン薬ということですけれども、今

回のご質問には、イミダフェナシン、これは商品名ではウリトスというのですか、そういった比較的新しい抗コリン薬が幾つか出ていると思うのですけれども、そのあたりの使い方あるいは特徴に関して教えてほしいのですが。

高橋　基本的には抗コリン薬は過活動膀胱の治療薬なのですが、以前に出ていたお薬、例えばポラキスというお薬は少し中枢への移行作用もあるといわれていて、高齢の方に使うと、少し記銘力が低下したり、眠気が出る。そういう副作用が報告されています。ですから、抗コリン薬は新しく出てきている過活動膀胱を対象とした抗コリン薬を使われたほうがいいでしょう。何種類かありますけれども、イミダフェナシンという薬は１日２回飲むということで、比較的半減期が短い薬なので、肥大症を伴っている高齢の方などには使いやすいお薬といわれています。

あと、抗コリン薬はどうしても口内乾燥、唾液の分泌が抑制されるので、のどが渇くわけではないですが、口の中が乾燥するのです。このイミダフェナシンというのは口内乾燥が出現する頻度もかなり少ないといわれているので、プライマリーケアの先生がまず高齢の男性の肥大症の患者さんに使うのには比較的使いやすい薬ということはいえると思います。

池脇　１日１回のほうが、患者さんのコンプライアンスということから考えると楽なのでしょうけれども、調整するという意味では２回のほうがむしろ使いやすいということですね。

高橋　はい。

池脇　新しいタイプの抗コリン薬というのは、肝障害、腎障害、このあたりはどうなのでしょうか。

高橋　口内乾燥とか便秘、そういうものは比較的起こるのですが、先生がおっしゃったような、内臓の障害を起こすような副作用は非常に少ないと考えていただいていいと思います。ただし、緑内障の患者さんの場合に使うのは注意が必要だということです。特に、閉塞隅角緑内障がある方の場合は禁忌といわれています。

池脇　以前よりも安全な薬とはいっても、すっかり安全だと信じ切らないでということですね。

高橋　そうですね。注意するということです。

池脇　最近、過活動膀胱に対して新しい治療薬が出たと聞いておりますけれども、それに関してはいかがですか。

高橋　2011年の秋に実は新しいお薬が出ました。抗コリン薬以外の初めての過活動膀胱治療薬です。これは交感神経のβ_3受容体に作用するβ_3作動薬です。一般名はミラベグロンというお薬です。商品名はベタニスというお薬になります。ですから、先ほどからお話ししているような抗コリン薬特有の口内乾燥とか、あるいは排尿障害が起こ

る可能性があるとか、そういうことは基本的にはまずないだろうということがいえます。ですから、今回ご相談があったような肥大症、閉塞があって排尿障害が起こりうる、こういう患者さんの過活動膀胱の治療にはうってつけのお薬なわけです。

ただし、発売してまだ１年未満なので、まだ３カ月という長期処方はできないということと、あと、一応慎重投与として、生殖可能な年齢の患者さんの場合には慎重に投与することとなっています。これは動物実験で子宮と卵巣の萎縮が見られたためで、このような言葉がついています。ただ、今後はだんだん臨床データを蓄積することによって、おそらくこういう肥大症に伴う過活動膀胱の患者さんに広く使われていくお薬になるのではないかと思っています。

池脇　どうもありがとうございました。