過活動膀胱治療薬の作用機序

埼玉医科大学病院泌尿器科教授
朝　倉　博　孝
（聞き手　山内俊一）

過活動膀胱の治療薬のイミダフェナシン（ウリトス、ステーブラ）は膀胱容量を増大するだけでなく腎での尿の産生を抑制する作用がC線維を介してあるとのこと。作用機序についてご教示ください。

＜埼玉県開業医＞

山内　朝倉先生、まず過活動膀胱ですが、最近非常に話題になっていますが、これの病態などについて、また、老人でよくみられる神経因性膀胱、このあたりとの兼ね合いについて教えていただけますか。

朝倉　過活動膀胱というのは、尿意切迫感、病的な「おしっこをしたくなる」という症状があればつけていいという、症状を基準にした症候群なのです。ですから、当然膀胱固有の膀胱炎だとか膀胱結石とか、そういうものを除外して、おしっこがしたくなる症状があればとりあえず使っていい病名になります。ですから、先生がおっしゃった神経因性膀胱も、症状があれば、一応はそういう過活動膀胱という病名をつけていいということになります。

山内　症状が主体となったということですね。

朝倉　はい。

山内　そうしますと、私もそうなのですが、年をとってくるとだんだんトイレが近くなりますよね。これは原則的にはみんなこの症候群に入ってきてしまうと見てよろしいのでしょうか。

朝倉　一応そういう考えでいいと思います。ただ、注意しなければいけないことがありまして、昔から膀胱というのは「心の鏡」といわれていますように、私などは昔、怖い先生のところに行く前にトイレへ行くといったことがありましたし、今、水を飲むことが比較的健康にいいといわれていますので、すごく水を飲む方がいらっしゃいます。そういった心因性のもの、ある

いはやたら水を飲むということは除外しなければならないのですが、とりあえずはおしっこをしたくなる症状があれば、一応考えていい疾患ということになっております。

山内　神経質でトイレが近いというのも、一応加えておいてもかまわないということですね。

朝倉　そうですね。

山内　そうしますと、非常に高い頻度になると思いますので、実際に薬を介入させるかどうか。全例でやっていたら、とんでもないかなという感じになってしまうのですが。

朝倉　実際、どういう患者さんに使うかというのは非常に難しいところだと思うのですが、初期治療として薬物療法を開始してもよいことになります。先ほど申し上げたような、明らかに精神的に緊張する方とか、お水をいっぱい飲む方、もちろん、膀胱炎とか、検尿でわかりますけれども、膀胱固有の疾患を除外することが大事だと思います。

それと、もちろん副作用はあるのですが、薬を投与すると治るのは過活動膀胱で、治らないのはそれ以外に要因がある。そういう考え方も実際あるのです。

山内　治療的診断ができるほど有効性が高い薬と見てよろしいわけですね。

朝倉　そうですね。

山内　ただ、薬剤を投与するときの判断は結局は患者さんのQOLということになりますか。

朝倉　そのとおりです。

山内　従来はどういった薬剤が使われていたのでしょうか。

朝倉　いわゆる抗コリン剤が過活動膀胱に関しては一番大事な薬でして、膀胱をリラックスさせる。ただ、抗コリン剤というのは膀胱をリラックスさせる代わりに収縮力を落としますので、いわゆる尿が出なくなる状況を起こすこともありますし、あとはムスカリン受容体というもの、膀胱だけでなくて、唾液腺とか消化管にもありますので、口内乾燥症、唾液が出なくなるとか、便秘という副作用もあります。副作用には注意しなくてはならないと思います。

一応抗コリン剤は、昔からある薬剤で、第１から第４、５世代まであるのですけれども、現在は、副作用が少ないものが開発されてきています。抗コリン剤が、過活動膀胱治療のスタンダードであることには変わりはないと思います。

山内　それとまた別系統で、イミダフェナシン、あるいはその類似薬といいますか、こういったものが出てきたと見てよろしいのでしょうか。

朝倉　今回質問のイミダフェナシンは抗コリン剤に入るのですが、最近、β_3刺激剤というものが出てきまして、これは副作用が少ない。ただ、抗コリ

ン剤が主要なものであることに変わりはないわけです。

山内　イミダフェナシンは現時点では比較的脚光を浴びている薬だと思われますが、従来の抗コリン剤に比べて優れたところはどういったところなのでしょうか。

朝倉　最近の抗コリン剤というのは基本的には１日１回なのです。イミダフェナシンは１日２回。つまり、作用時間が短いから、１日２回内服しなければいけないということになります。一つの考え方として、半日しか効きませんので、例えば夜だけ、いわゆる過活動膀胱症状を抑える。要するに、夜間頻尿には夜だけのませるというのが理屈のうえではいいので、そういう使い方もできる。逆に、コンプライアンスという意味では１日１回のほうがいいのですけれども、作用時間が短いのを利用して、昼間は投与せず、夜だけ投与し、夜だけ効くということになり、副作用も回避できるというのは、一つ特徴にはなると思います。

山内　確かに、夜、トイレが近くて、あまり寝られない、しばしば起きるご老人がけっこう多いですから、そういった方々には非常に朗報になりますね。

朝倉　夜間頻尿は１日１回でも起きれば、最近の定義では夜間頻尿ということになるのですけれども、２つメカニズムがありまして、一つは今の過活動膀胱と関係がある、膀胱が勝手に収縮してしまう、不安定な状況で膀胱容量が小さくなってしまうというのが一つ。もう一つは、夜間尿量、産生される量が増える。夜間多尿というのですけれども、この２つのメカニズムがあるのです。

従来は抗コリン剤というのは、最初に申し上げましたけれども、膀胱をリラックスさせる。ですから、夜の過活動膀胱症状というか、そういうものを抑えるという意味では非常によかったのですけれども、古いものですと夜間多尿に関して効かないというデータがあったのです。ところが、最近開発されたイミダフェナシンだとかトルテロジンは尿量産生も抑えるので、膀胱もリラックスさせるし、夜間の尿の産生量も抑えるということで効果があるといわれています。そこが大きな魅力にはなると思います。

山内　質問にあります膀胱容量を増やすということが一つは期待できるということですね。

朝倉　はい。

山内　もう一つ、尿の産生を抑制するというところで、C線維を介してという言葉が出てくるのですが、このあたりは少しわかりにくい話ですが。

朝倉　実は、膀胱の知覚を支配する線維には、Aδ線維とC線維の２つがあるのです。通常の膀胱の知覚をつかさどるものはAδ線維といわれており、病的な状況、今回の過活動膀胱や膀胱

炎ではC線維に関係があるといわれています。ですから、病的状況の求心性の知覚を制御するにはC線維を抑えるような薬を使うというのは利にかなっています。多少細かくなりますが、マウスの動物実験で水負荷による尿産生は、イミダフェナシンにより抑制され、C線維を脱感作すると、その抑制効果が消失するので、尿産生抑制効果はC線維が関与するといわれております。

山内　理論上はすきがない、非常に完璧な感じはいたしますが、実際に臨床で使われた場合の有効率、これは母数をどうするかにもよると思われますが、いかがでしょうか。

朝倉　抗コリン剤全般では、ざっくり過活動膀胱患者さんの６割ぐらいは効くと思うので、それで効かない場合が実はけっこうたいへんなのです。

山内　一方、これをずっと使っていって、例えば薬をだんだん減らしたり、中止をしても、症状が治ってしまう、いってみれば緩解ですね、こういった現象は知られているのでしょうか。

朝倉　緩解という現象は知られております。これには実はおもしろい論文がありまして、トルテロジンという抗コリン薬を２年間使っていて有効な人に、１回薬をぽんとやめてしまうのです。そこで、もう一回使いたいという希望があるかどうか調べたところ、６～７割がもう一回再投与を希望するということなので、これは使用すべきだという考えがあるのです。逆に、３～４割の人はそれを希望しない。のまなくてもいいということを主張しているわけです。ですから、そのくらいの頻度で、実際は３～４割ぐらいで緩解というか、少なくとも患者さん自身は「のまなくていい」という状況にはなっている。緩解といえる状況かもしれません。

山内　そうしますと、投薬上のノウハウになりますが、一定期間以上使って、患者さんがあまり不具合を言わなくなってきたころで、時々、間欠投与することも今後はあるということでしょうか。

朝倉　そうだと思います。要するに、QOL diseaseですので、患者さん自身がお困りになることがなければ、１回中断して様子を見るのもよいと思います。

山内　注意点ですが、副作用、先ほど少し出てまいりましたが、便秘や口渇感、これはやはりあるのでしょうか。

朝倉　最近のものに関しては、口内乾燥症あるいは便秘というのは少なくはなってきていますけれども、もちろん注意しなければいけません。最近は抗コリン剤が認知症を起こすことが知られておりますので、それも注意しなければなりません。ただ、最近の薬はその辺のところも回避されつつあると思います。

山内　ありがとうございました。