

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Progress in Medicine (2012.04) 32巻4号:829～833.

【過活動膀胱診療を考える】  
過活動膀胱治療薬の特徴と使い方・使い分け  
—エビデンスも踏まえて—  
抗コリン薬

松本成史, 柿崎秀宏

## 特集

## 過活動膀胱診療を考える



松本 成史

## 5. 過活動膀胱治療薬の特徴と使い方・使い分け

—エビデンスも踏まえて—

## 1) 抗コリン薬

Matsumoto Seiji

松本 成史<sup>1)</sup>, \*

Kakizaki Hidehiro

柿崎 秀宏<sup>1)</sup>, \*\*<sup>1)</sup>旭川医科大学腎泌尿器外科学講座 \*講師 \*\*教授●●●  
はじめに

過活動膀胱 (overactive bladder ; OAB) 治療の根幹は薬物療法であり, その代表的治療薬で, 第一選択薬は抗コリン薬 (抗ムスカリン薬) である. 本稿では, 脳梗塞や脊髄損傷などの神経的要素がない, いわゆる非神経因性OABに対する抗コリン薬の使い方・使い分けについて, エビデンスを踏まえて解説する.

膀胱の収縮に関与するのは主に副交感神経である. その神経末端からアセチルコリンという物質が放出されると, アセチルコリン受容体に結合し副交感神経が抑制され, 膀胱は収縮する. 抗コリン薬は, このアセチルコリンの働きを抑えることにより, 主に膀胱知覚 (尿意切迫感) を抑制し, 膀胱の収縮を抑える治療薬である (図1). 抗コリン薬の副作用としては, 全身のムスカリン受容体の抑制作用により, 口内乾燥や便秘, 尿排出障害など全身に種々の症状がみられる場合がある. 抗コリン薬の使い方・使い分けは, その作用と副作用のバランスを考え, 患者個々の病態に合わせて投与する必要がある.

●●●  
抗コリン薬の種類

現在本邦で使用されており, OABガイドライン<sup>1-3)</sup>で推奨グレードAの抗コリン薬にイミダフェナシンを加えて, 表1に示す. 現行のガイドラインではイミダフェナシンは「推奨グレードなし」に該当するが, 第Ⅲ相試験, 第Ⅱ相試験の結果から「推奨グレードA」と同等であると判断する. 表1は, 各薬物の添付文書を参

考に作成したもので, われわれが臨床現場で通常使用している薬剤の作用, 副作用や注意点の重要点を一覧にしたものである.

一般的に, OABの診断が適切であれば抗コリン薬は, どの薬剤を使っても作用としての効果は十分に期待できる. 当然, 各抗コリン薬で剤型や大きさ, ムスカリン受容体への親和性や血中濃度半減期が異なり, これが作用の差に影響していることは周知の事実である. 最近ではOD錠 (口腔内崩壊錠) が発売されており, 嚥下困難な高齢患者に対する使い方としては有用である. 現在, 本邦においてオキシブチニン貼付薬の開発治験も進行中であり, 将来は経口摂取困難なOAB患者や, 副作用が少ない薬物として期待される.

●●●  
排尿 (尿排出) 障害に対する使い方・  
使い分け

抗コリン薬の各薬剤に共通する副作用や注意点として, 尿閉を有する患者が禁忌で, 排尿困難のある下部尿路閉塞 (前立腺肥大症など) の患者が慎重投与の扱いであることから, 抗コリン薬の使い方・使い分けをこの点から考慮すると, 女性のOAB, 若年男性のOAB, そして中高年男性のOABに大別される.

OABに対する抗コリン薬の使い方・使い分けとしては, 作用よりも副作用に注意して, 一般的にその安全性を重視した使用法が選択されている.

## 1. 女性のOAB

女性のOABでは, OABと診断できれば, 一般的には直ちに抗コリン薬を投与できる. 女性では前立腺がな

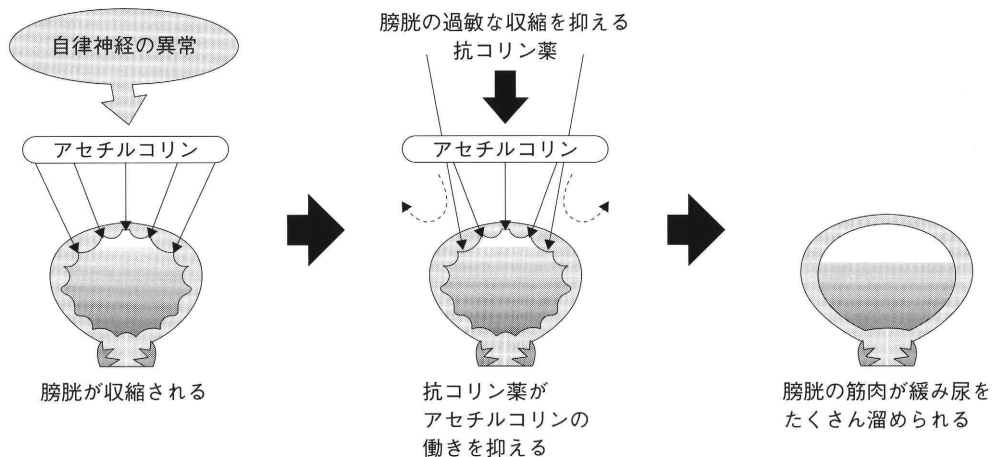


図1 抗コリン薬の作用

いため、どの年代でも下部尿路閉塞は比較的まれであるからである。ただ、OAB症状に加えて尿排出症状がみられる場合や残尿が認められる場合には、低用量から投与を始めるなど抗コリン薬を容易に使用せず、慎重に投与する必要がある。特に高齢女性(80歳以上)では、OABと排尿筋収縮障害が共存する症例が存在するので、尿排出症状が強い場合や残尿量が多いとき(50 mL以上)は、泌尿器科専門医に紹介することが望ましい。

## 2. 若年男性のOAB

若年男性では、前立腺肥大症(benign prostatic hyperplasia, BPH)に代表される下部尿路閉塞の影響は少なく、女性のOAB同様の使用方法ができる。

## 3. 中高年男性のOAB

中高年男性では、BPHに合併するOABの可能性が高く、尿排出症状を確認したなら、『男性下部尿路症状診療ガイドライン』<sup>4)</sup>や『前立腺肥大症診療ガイドライン』<sup>5)</sup>にもあるように、 $\alpha_1$ 遮断薬の投与を最優先する。OAB症状の改善が得られないときは抗コリン薬の併用も可能で、本邦においてもそれらを裏づけるTAABO試験(タムスロシンとプロピペリンの併用療法)<sup>6)</sup>やASSIST試験(タムスロシンとソリフェナシンの併用療法)<sup>7)</sup>の結果が得られている。 $\alpha_1$ 遮断薬と抗コリン薬を併用する場合は、尿排出症状や残尿量を確認しながら、低用量より使用を始めることが勧められる。

## ●●● 抗コリン薬抵抗性OABに対する使い方・使い分け

抗コリン薬を投与した際に十分な有効性を示さない場合の抗コリン薬の使い方・使い分けとして、抗コリン薬の増量や交代療法(他の抗コリン薬に変更)などの方法が用いられている。OAB患者に抗コリン薬を投与しても効果が十分でない場合は、まず抗コリン薬の増量、追加が使い方として考慮される。この場合、トルテロジンを除く抗コリン薬(表1)は増量が可能であり、実際の臨床現場では低用量から投与開始した症例で、同じ抗コリン薬を増量するという使い方は、よく行われている。しかし、必然的に副作用の発現や程度が増加する可能性があるため、そのことを患者に十分説明し、理解を得る必要がある。特に口内乾燥や便秘の悪化、中高年男性での残尿増加や尿閉の危険性には十分な注意が必要である。

抗コリン薬の交代療法の有効性に関しては、それぞれの抗コリン薬のムスカリン受容体の親和性や血中濃度半減期が異なるなどの薬理的に差異があるためと考えられ、作用が増強されたり、副作用が軽減されたりする可能性が考えられる<sup>8)</sup>。抗コリン薬の交代療法については、本邦でもいくつかの報告がある。前治療の抗コリン薬(ソリフェナシンまたはトルテロジン)で口内乾燥や便秘などの副作用を認め、OABが残存する10症例に対して、イミダフェナシンへの交代療法で自覚症状で6例が、排尿回数で4例に改善が認められ、副作用も9例で改善を認めた報告<sup>9)</sup>や、また、イミダフェナシンでOABが残存する35症例に対して、ソリフェナシンへの交代療法で尿意切迫感、切迫性尿失禁

表1 抗コリン薬一覧表

薬品名	oxybutynin	propiverine	solifenacin	tolterodine	imidafenacin
商品名	ボラキス <sup>®</sup>	ハップフォ <sup>®</sup>	ベシケア <sup>®</sup>	デトシトール <sup>®</sup>	ウリトス <sup>®</sup> /ステープラ <sup>®</sup>
用法及び用量	通常成人1回2～3mgを1日3回経口投与。年齢、症状により適宜増減、効果不十分の場合は1回0.2mg、1日0.4mgまで増量。	通常成人には20mgを1日1回食後経口投与。年齢、症状により適宜増減、効果不十分の場合は20mgを1日2回まで増量可能。	通常成人には5mgを1日1回経口投与する。年齢、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は10mg。	通常成人に4mgを1日1回経口投与。患者の忍容性に応じて減量。	通常成人には1回0.1mgを1日2回朝・夕食後に経口投与。効果不十分の場合は、1回0.2mg、1日0.4mgまで増量。
1日最大投与量	9mg	40mg	10mg	4mg	0.4mg
剤型	錠剤	錠剤・細粒	錠剤・OD錠	カプセル	錠剤・OD錠
大きさ	1/2/3mg 8.1×3.4mm, 重量178mg	10/20mg 7.1×3.2mm, 重量125mg	2.5/5mg 6.1×2.7mm, 重量0.077g/ 7.6×3.5mm, 重量0.154g	2.00/3.00mg 4号カプセル(5.1×14.4mm)/ 3号カプセル(5.6×15.6mm)	0.1mg 7.1×3.5mm, 重量約140mg・ 7.6×4.1mm, 重量約180mg
血中濃度半減期	単回投与：約1時間	単回投与：約14時間 (20mg錠の場合)	単回投与：約40時間	反復投与11.3時間	約2.9時間
レセプター親和性	M3 > M1 > M2	M3 = M1 ≥ M2	M3 > M1 > M2	M3 = M1 = M2	M3 ≥ M1 > M2
下部尿路閉塞	下部尿路閉塞状態である排尿困難・尿閉は禁忌。排尿困難のおそれのある前立腺肥大は慎重投与。	尿閉は禁忌、排尿困難は慎重投与。	尿閉は禁忌、下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症など)の合併は慎重投与。	尿閉は禁忌、尿閉の可能性は慎重投与。	尿閉は禁忌、排尿困難は慎重投与。
緑内障	禁忌	慎重投与(閉塞隅角緑内障では禁忌)	閉塞隅角緑内障のみ禁忌	閉塞隅角緑内障のみ禁忌	閉塞隅角緑内障のみ禁忌
高齢者への投与	少量から投与、過量投与にならないよう注意。	安全性を考慮して10mg/日より投与を開始するなど慎重投与。	1日1回5mgから投与を開始し、増量に際しては慎重投与。	記載事項なし	慎重投与
小児などへの投与	安全性は確立していない。	確立していない。 (使用経験がない)	確立していない。 (使用経験がない)	確立していない。	安全性は確立していない。 (使用経験がない)
妊婦、産婦、授乳婦などへの投与	投与しないことが望ましい。	投与しないことが望ましい。	妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与。授乳中の婦人には本剤投与中の授乳を中止。	妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与。授乳中の婦人には本剤投与中の授乳を避ける。	妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。授乳婦には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止。

がそれぞれ10例で消失し、IPSS(international prostate symptom score), QOLも有意に改善した<sup>10)</sup>。ソリフェナシンとプロピペリンのクロスオーバー試験でも、両剤の有効性と安全性が確認されており、交代療法の有用性が示されている<sup>11,12)</sup>。最近、新規抗コリン薬が増えたため、抗コリン薬の交代療法は比較的行きやすく有効であると思われるが、本邦の報告例は症例数が少なく、前治療の抗コリン薬の増量をせずに交代療法を実施しているものが多いため、必ずしも前治療の抗コリン薬が抵抗性を示したとは評価し難い。

### ●●● 高齢者OABに対する使い方・使い分け

抗コリン薬抵抗性OABを呈する患者の背景や病態について検討した報告は少ないが、本邦では高齢者の切迫性尿失禁患者44例に抗コリン薬を中心とした治療を行い、無効であった患者は脳血管障害を主な原因とする神経因性OABに多く、無効であった4例全例に重度の認知症を認め、4例中2例に身体運動障害を認めた報告<sup>13)</sup>がある。抗コリン薬の高齢者への継続使用では、その8割に軽度認知機能障害を認めたという報告<sup>14)</sup>もあり、高齢者では臨床所見として明らかでない脳血管病変や認知機能障害、またADLの低下などが存在する場合があります。抗コリン薬抵抗性となる神経因性OABが隠されている可能性が高い。また抗コリン薬の使い方、高齢者で軽度の認知障害が認められる場合には、認知障害を悪化させる可能性にも注意を要する。いずれにせよ、高齢者では抗コリン薬の認知機能への影響も考慮して、軽々な増量や長期投与には注意を要する。抗コリン薬の中で、高齢者に対して制限がないのはトルテロジンのみで、本邦でも報告されており<sup>14)</sup>、認知症または認知機能障害のある患者には慎重投与になっている(表1)。

### ●●● 小児OABに対する使い方・使い分け

小児OABへの抗コリン薬投与に関しては、表1にあるように一般的には安全性は確立していないが、プロピペリンに関しては、海外でプラセボを対照とする二重盲検試験にて小児OABに対する有用性と安全性が報告されている<sup>15)</sup>。その他の抗コリン薬の臨床報告は少なく<sup>16)</sup>、その使用に際しては十分な注意を要する。

### ●●● おわりに

誌面の関係上、抗コリン薬の使い方、使い分けの代表的な項目のみの記載となったが、口内乾燥や便秘などの副作用の発現、程度に関しても各抗コリン薬で差異が存在することは、われわれ処方する側が十分に理解した上で、個々のOAB症例に対して、その患者の背景因子も十分考慮しながら、抗コリン薬を適切に使用するように心掛ける必要がある。

OABに対する抗コリン薬の使い方と使い分けは、どの薬物療法でもそうであるが、有効性と安全性、そして服薬コンプライアンスのバランスが臨床効果を得るためには必要であり、個々の抗コリン薬の特徴を知って使用すべきであり、逆に個々の抗コリン薬の禁忌や使用上の注意を知ることにより、適切な使い方・使い分けができると考える。

### ●●● 文 献

- 1) 過活動膀胱診療ガイドライン(日本排尿機能学会過活動膀胱ガイドライン作成委員会編), Blackwell Publishing, 東京, 2005.
- 2) 過活動膀胱診療ガイドライン改訂ダイジェスト版(日本排尿機能学会過活動膀胱ガイドライン作成委員会編), Blackwell Publishing, 東京, 2008.
- 3) Yamaguchi O, Nishizawa O, Takeda M, et al; Neurogenic Bladder Society: Clinical guidelines for overactive bladder. Int J Urol 2009; 16: 126-142.
- 4) 男性下部尿路症状診療ガイドライン(日本排尿機能学会男性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会編), Blackwell Publishing, 東京, 2008.
- 5) 前立腺肥大症診療ガイドライン(日本泌尿器科学会編), リッチヒルメディカル, 東京, 2011.
- 6) Nishizawa O, Yamaguchi O, Takeda M et al; for the TAABO Study Group: Randomized controlled trial to treat benign prostatic hyperplasia with overactive bladder using an alpha-blocker combined with anticholinergics. LUTS 2011; 3: 29-35.
- 7) Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y, et al: Solifenacin as add-on therapy for overactive bladder symptoms in men treated for lower urinary tract symptoms-ASSIST, randomized controlled study. Urology 2011; 78: 126-133.
- 8) Ancelin ML, Artero S, Portet F, et al: Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. BMJ 2006; 332: 455-459.
- 9) 甲斐司光: イミダフェナシンの有用性および安全性に関する検討—他の抗コリン薬からの変更例—. 新薬と臨牀 2008; 57: 499-507.
- 10) 鈴木康之, 古田 昭, 本田真理子ほか: 切迫性尿失禁

- を有する女性過活動膀胱に対する薬剤切り替えの検討—イミダフェナシン効果不十分例に対するソリフェナシンの有用性評価—. 泌外 2011; 24: 1173-1180.
- 11) 山西友典, 細谷吉克, 龍宮克尚ほか: 過活動膀胱におけるソリフェナシンとプロピペリンの治療効果に関するクロスオーバー比較検討. 泌外 2010; 23: 287-293.
  - 12) Wada N, Watanabe M, Kita M, et al: Efficacy and safety of propiverine and solifenacin for the treatment of female patients with overactive bladder: a cross-over study. LUTS 2011; 3: 36-42.
  - 13) 後藤百万, 吉川羊子, 斎藤政彦ほか: 高齢者尿失禁の治療成績. 日泌会誌 1992; 83: 682-689.
  - 14) 平間裕美, 宮内康行, 矢野敏史ほか: 高齢者の過活動膀胱における酒石酸トルテロジンの有効性と安全性—比較的若年者との比較—. 泌外 2011; 24: 1149-1156.
  - 15) Marschall-Kehrel D, Feustel C, Persson de Geeter C, et al: Treatment with propiverine in children suffering from nonneurogenic overactive bladder and urinary incontinence: results of a randomized placebo-controlled phase 3 clinical trial. Eur Urol 2009; 55: 729-736.
  - 16) Bolduc S, Moore K, Nadeau G, et al: Prospective open label study of solifenacin for overactive bladder in children. J Urol 2010; 184(4 Suppl): 1668-1673.