糖尿病患者における頻尿症状に対する 5-HT₂

アンタゴニストの効果— (予報) —

日本大学駿河台病院泌尿器科 (部長: 滝本至得教授)

滝本 至得 児玉 雅仁 杉本 周路 濱田 隆正
布施 卓郎 川田 望 平方 仁 細川 広巳

THE EFFECT OF 5-HT₂ ANTAGONIST FOR URINARY FREQUENCY SYMPTOM ON DIABETES MELLITUS PATIENTS

Yukie TAKIMOTO, Masahito KODAMA, Shuuji SUGIMOTO, Takamasa HAMADA,
Takuro FUSE, Nozomu KAWATA, Hitoshi HIRAKATA and Hiromi HOSOKAWA
Nihon University School of Medicine, Surugadai Nihon University Hospital
(Director: Prof. Y. TAKIMOTO M.D.)

17 cases of patients with diabetes mellitus who had urinary frequency symptom for which anti-cholinergic agents proved ineffective were given Sarpogrelate Hydrochloride (Anplag[®]), a selective 5-HT₂ receptor antagonist.

Efficacy was judged using IPSS and QOL scores after 2 weeks medications, these showed that all cases had improved their urinary frequency during the days as well as the night. This was especially true for the QOL score.

One time urinary volume markedly increased, but there was no statistical significance after medication in maximum flow rate and residual urine. At the same time, a separate group of 14 mainly BPH cases did not improve entirely. It is believed that reaction in the detrusor muscle with hyperreflexia of diabetes mellitus patients can reach 5-HT, and its reaction is believed to reach via the 5-HT₂ receptor.

This paper is a first clinical report of making use of 5-HT₂ antagonist as hyperactive detrusor on diabetes mellitus patients.

Key words: Diabetes Mellitus, Urinary frequency, 5-HT₂ antagonist

要旨: 抗コリン剤に抵抗性の頻尿症状を訴える糖尿病患者 17 例に 5-HT₂ アンタゴニストである塩酸サルボグレレート (アンブラグ[®]) を 2 週間投与し IPSS, QOL スコアを用いて検討した。17 例全例で頻尿症状の改善がみられ, 有効と判定された。QOL スコアが著しく改善していた。一回排尿量の増加が認められた。薬剤投与前後で, 尿流量率, 残尿量に有意差は認められなかった。一方, 前立腺肥大症を中心とした対照例 14 例では, 頻尿症状の改善は殆どみられなかった。

糖尿病患者で過活動型を示す膀胱排尿筋では 5-HT に対する反応性が亢進していることが推測され, その反応は, 5-HT₂ リセプターを介しているものと解釈できる。

キーワード: 糖尿病, 頻尿症状, 5-HT₂ アンタゴニスト

緒 言

糖尿病患者の膀胱機能としては低活動型が良く知られている。その一方で, 頻尿症状や尿意切迫感を訴える患者も, 日常臨床でしばしば経験される。頻尿症状

は, 昼夜共に訴える症例が多く, 夜間頻尿については, 夜間の尿量の問題や睡眠の程度により一概には言えないが, 糖尿病患者の一部に過活動型の膀胱機能障害を持つ症例があることも事実であるし, 39% に認められ

表1 糖尿病患者背景

症例	年齢	性別	糖尿病罹病期間(年)	FBS (mg/dl)	糖尿病治療法
1	77	男	10	150	経口糖尿病薬
2	61	女	10	120	インスリン
3	47	男	14	160	インスリン
4	82	女	17	113	経口糖尿病薬
5	58	男	1	100	経口糖尿病薬
6	55	男	1	206	インスリン
7	71	男	20	160	インスリン
8	58	男	2	230	経口糖尿病薬
9	53	男	3	206	インスリン
10	48	男	9	240	経口糖尿病薬
11	66	男	不明	170	なし
12	74	男	20	130	経口糖尿病薬
13	80	男	30	180	インスリン
14	64	男	16	100	食餌
15	68	男	5	180	経口糖尿病薬
16	72	男	3	207	食餌
17	60	男	10	116	食餌

表2 糖尿病患者におけるサルボグレラート投与前後の尿流動態検査

症例	膀胱内圧測定						最大尿流量 (ml/s)		残尿量 (ml)	
	UIC 前 後		FDV(ml) 前 後		MDV(ml) 前 後		前	後	前	後
1	未		未		未		未		未	
2	(-) (-)		70 130		120 150		未		12	11
3	(-) (-)		80 120		90 120		9.2	13.1	55	45
4	(-) (-)		84 100		160 220		12.2	10.9	8	15
5	(-) (-)		210 210		240 270		21	18.5	27	30
6	未		未		未		未		未	
7	未		未		未		未		未	
8	(-) (-)		180 300		400 520		未		180	180
9	(+) (-)		120 120		140 150		未		未	
10	(+) (-)		40 120		60 160		10.5	10.1	5	20
11	(+) (-)		120 130		300 300		10	9.8	35	30
12	(-) (-)		170 250		290 360		6.3	6.9	50	60
13	(-) (-)		60 130		70 135		11.7	12.1	15	15
14	(+) (-)		90 110		100 110		6.8	7.1	10	10
15	(-) (-)		80 90		90 110		13.1	11.8	5	5
16	(-) (-)		410 400		430 430		未		未	
17	未		未		未		未		未	

たとの報告¹⁾もある。そして、我々の外来での経験では、多くの場合抗コリン作用を中心とした頻尿改善剤は殆ど効果がなく、治療に難渋していた。そこで、NANC神経の関与も考えられるところから、糖尿病ラットを用いた実験を試みたところ、糖尿病ラット膀胱平滑筋では、5-HT (5-Hydroxytryptamine: セロトニン) による収縮に対する反応性が、コントロールに比し高まっていることが判明した²⁾。そして、現在市販されている薬剤で5-HT 2 アンタゴニストである塩酸サルボグレラート (アンブラグ®) はこの反応を抑制し、5-HT 3 のアンタゴニストである塩酸アザセロンでは抑制されなかったという結果から、糖尿病患者で頻尿症状を訴える患者で抗コリン剤無効の症例に塩酸サルボグレラートを投与し治療を試みたものである。

対象及び方法

昼夜間頻尿を訴え抗コリン剤が無効であった糖尿病患者17例と、対照として、主に夜間頻尿を訴えて受診した前立腺肥大症12例、脳梗塞後遺症1例、不安定膀胱1例の計14例、の総計31例である。使用した薬剤は5-HT 2 アンタゴニストである塩酸サルボグレラート (アンブラグ®) 300 mg/day を2週間投与し効果を判定した。薬剤の投与については時期を選び、秋から冬の期間とした。即ち、1996年10月から1997年3月までの糖尿病患者10例と対照の7例の計17例、追加として、1997年10月から1998年3月までの糖尿病

7例および対照の7例計14例である。効果判定は、自覚症状の指標としてIPSSおよびQOLスコアを、他覚所見として膀胱内圧測定 (Life-Tech社, UroLab. model 1151 MC, 媒体: Gas)、尿流量率測定 (三協自工株式会社: STAG 21)、残尿測定を用いた。但し、全例には行えておらず、判定はIPSSを重視した。また、対照症例では、ウロダイナミック検査は6例しか行えず、しかも投与前のみのデータであることから、参考にとどめた。なお、塩酸サルボグレラート投与にあたっては、この薬剤の本来の薬効、使用目的等を繰り返し十分に説明し、納得の得られた症例のみとした。

統計解析は、Willcoxonの符号付き順位検定を用い、有意水準は両側5%とした。

1. 糖尿病患者背景 (表1)

男性15例、女性2例の17例で、年齢は40歳から82歳平均64.4歳である。当科初診時のFBSは100 mg ~ 250 mg/dlで、一定の傾向はなかった。また、当科受診までの糖尿病罹病期間は1年2例、5年以下4例、10年以下4例、11年以上6例、はっきりしない1例であった。明らかに中枢神経系に障害を持った患者やニューロバシーと診断されている症例は無かった。糖尿病治療法は、インスリンが6例経口糖尿病薬が7例食餌療法が3例で、未治療の1例もいた。膀胱内圧測定は13例に、尿流量率測定は9例に、残尿測定は11

表3 糖尿病患者の排尿回数, IPSS, QOL スコア

症例	昼間排尿回数(回)	夜間排尿回数(回)	IPSS(点)	QOLスコア(点)
1	10	3	9	4
2	14	8	21	6
3	8	1	11	4
4	10	4	12	4
5	15	1	12	4
6	8	3	20	5
7	10	3	11	3
8	10	4	12	4
9	10	3	11	5
10	10	5	11	4
11	10	4	13	5
12	12	5	20	4
13	12	3	22	6
14	12	6	14	6
15	6	3	12	4
16	10	3	6	5
17	6	4	9	6

表4 対照症例背景と IPSS, QOL スコアおよび一部に行われた尿流動態検査

症例	年齢(歳)	性	疾患名	排尿回数		IPSS	QOL	CMG		UFM		残尿量(ml)	
				昼(回)	夜(回)			UIC		FDV (ml)			Qmax (ml/s)
								前	後	前	後	前	後
1	65	男	BPH	9	2	17	5	(+)			9.8	30	
2	76	男	BPH	10	3	19	5	(+)					
3	64	男	BPH	10	3	28	5						
4	82	男	BPH	15	4	20	4						
5	64	男	BPH	8	2	18	5						
6	70	男	BPH	8	5	15	5	(-)				15	
7	60	男	BPH	6	4	9	6						
8	70	男	BPH	6	4	12	5	(-)	110				
9	71	男	BPH	8	4	13	4						
10	70	男	BPH	12	2	11	4						
11	59	男	脳梗塞後遺	13	3	13	4	(+)			13.6	60	
12	73	男	不安定膀胱	13	5	15	4	(+)					
13	70	男	BPH	12	2	17	5	(-)	250		5.3		
14	70	男	BPH	14	2	11	4						

例に行われた(表2)。自覚症状として、昼間および夜間の排尿回数を三日間分記載させ、その最多回数をとった。また、指標として、IPSS, QOL スコアを用いた(表3)。全例触診およびエコー所見から明らかな器質的閉塞性疾患は認められなかった。効果判定基準は、厚生省長寿科学総合研究(班長:河邊香月東大教授;当時)試案³⁾によった。

2. 対照患者背景と排尿回数, IPSS, QOLスコア(表4)
対照症例は全例男性で、前立腺肥大症 12 例および

59 歳の脳梗塞後遺による左半身不随の 1 例と、73 歳不安定膀胱の 1 例の計 14 例である。年齢は、60 歳から 82 歳平均 68.9 歳であった。昼夜間排尿回数と IPSS, QOL スコアを指標とした。ウロダイナミック検査は殆どの患者が望まず、半数の 7 例に膀胱内圧測定が行われ、4 例に UIC が認められた。薬剤投与後には検査は行えなかった。

結 果

1. 糖尿病患者における塩酸サルボグレラート投与

表 5 糖尿病患者、塩酸サルボグレラート投与の効果

症例	排尿回数		IPSS (点)	有効率 (後/前)	QOL スコア	差
	昼(回)	夜(回)				
1	7	2	5	0.52 やや有効	2	2 やや有効
2	7	2	6	0.28 有効	1	5 著効
3	6	0	6	0.55 やや有効	0	4 著効
4	10	2	8	0.67 やや有効	2	2 やや有効
5	5	0	0	0 著効	0	4 著効
6	7	1	11	0.55 やや有効	2	3 有効
7	10	1	4	0.36 有効	1	2 やや有効
8	8	2	6	0.5 有効	1	3 有効
9	8	1	8	0.73 やや有効	2	3 有効
10	6	3	6	0.55 やや有効	3	1 やや有効
11	8	2	8	0.62 やや有効	3	2 やや有効
12	5	2	7	0.35 有効	1	3 有効
13	6	3	13	0.59 やや有効	2	4 著効
14	7	3	8	0.57 やや有効	2	4 著効
15	5	2	9	0.75 やや有効	3	1 やや有効
16	6	2	2	0.33 有効	2	3 有効
17	5	2	8	0.89 不変	4	2 やや有効

の効果 (表 5)

全症例で昼間、夜間の排尿回数が減じた。半分以下となった例もみられた。IPSS も全例減少していた。特に、症例 5 では 0 点を示した。この症例は 58 歳の男性で、DM 罹病期間が 1 年経口糖尿病薬でコントロールも良く、FBS は 100 mg/dl であった。昼間の排尿回数が 15 回と、時に 15 分～30 分に一度排尿に行くなど会議や仕事に困っており、夜間も 1～2 度必ず排尿におきるという状態であった。アンブラグ内服後は昼間 5 回程度、夜は排尿に起きることもなくなり満足感が得られた。他に、症例 11、15、16、17 の 4 例について夜間尿量測定が得られたが、夜間 1 回排尿量の増加が認められた。症例 11、16、17 の 3 例は明らかに夜間多尿の症例である (表 6)。症例 11 については後に詳述する。

全般的にみて、IPSS ではやや有効が 10 例と最も多く、著効 1 例、有効が 5 例、不変も 1 例あった。QOL スコアはさらに良く、著効 5 例、有効 6 例、やや有効 6 例となり、症状の緩和感が現れている。

2. 対照患者における塩酸サルボグレラート投与の効果 (表 7)

昼夜間の排尿回数は、共に一部の症例でわずかの減少を認めましたが、殆ど変化が認められなかった。73 歳不安定膀胱の例で、昼間の排尿回数が若干減少し、夜間 5 回が 1 回になり、IPSS が 15 点から 5 点になった 1 例のみが有効であり、他はすべて不変で悪化した例 (症例 9。71 歳 BPH) もあった。しかし、少しなりとも尿意切迫感が緩和されるのか、QOL スコアでは、6 例の改善を認めた。

3. 結果総括

1) 塩酸サルボグレラート投与による昼間排尿回数の比較 (図 1)

糖尿病患者では、投与前 6 回から 15 回 (平均±SD: 10.18±2.40, 中央値 10.00) が、投与後は 5 回から 10 回 (6.82±1.59, 中央値 7.00) に減じており有意差をみとめた ($p<0.001$)。一方、対照患者では、投与前 6 回から 15 回 (10.29±2.92, 中央値 10.00) が、投与後は 5 回から 18 回 (9.79±3.53, 中央値 10.00) で有意差は認められなかった ($p=0.15$)。

2) 塩酸サルボグレラート投与による夜間排尿回数の比較 (図 2)

糖尿病患者では、投与前 1 回から 8 回 (平均±SD: 3.77±1.75, 中央値 3.00) が、投与後は 0 回から 3 回 (1.82±0.95, 中央値 2.00) に減じており有意差がみとめられた ($p<0.001$)。対照患者では、投与前 2 回から 5 回 (3.21±1.12, 中央値 3.00) が投与後は 1 回から 5 回 (2.64±1.15, 中央値 2.50) と有意差はみられなかった ($p=0.15$)。

3) 糖尿病患者における他覚所見の比較

表 6 塩酸サルボグレラート投与前後における夜間排尿回数と一回排尿量の変化 (n=4)

症例	投与前			投与後		
	夜間尿量	排尿回数	一回排尿量	夜間尿量	排尿回数	一回排尿量
11	800ml	4 回	200ml	900ml	2 回	450ml
15	600ml	6 回	100ml	600ml	3 回	200ml
16	300ml	3 回	100ml	300ml	2 回	150ml
17	750ml	3 回	250ml	1,000ml	2 回	500ml

表7 対照患者. 塩酸サルボグレラート投与の効果

症例	排尿回数		IPSS (点)	有効率 (後/前)		QOL スコア (点)	差
	昼(回)	夜(回)					
1	7	1	13	0.76	不変	3	2 やや有効
2	10	3	19	1	不変	5	0 不変
3	10	3	28	1	不変	5	0 不変
4	18	4	20	1	不変	4	0 不変
5	7	2	17	0.94	不変	5	0 不変
6	7	4	12	0.8	不変	4	1 やや有効
7	5	3	8	0.89	不変	5	1 やや有効
8	5	3	10	0.83	不変	4	1 やや有効
9	9	5	15	1.15	悪化	4	0 不変
10	10	2	10	0.91	不変	4	0 不変
11	13	2	11	0.85	不変	3	1 やや有効
12	12	1	5	0.33	有効	1	3 有効
13	12	2	15	0.88	不変	5	0 不変
14	12	2	11	1	不変	4	0 不変

(1) 膀胱内圧測定は13例に行われ、UICを4例に認めた。塩酸サルボグレラート投与後は全例UICは消失したが、内圧曲線上はあまり変化はなかった。しかし、最小尿意時膀胱容量が若干増える傾向がみられた(表2)。

(2) 尿流量率測定も9例に行われた(図3)。塩酸サルボグレラート投与前の最大尿流率は6.3 ml/sから21.0 ml/s(平均±SD: 11.20±4.33, 中央値 10.5)が、投与後は6.9 ml/sから18.5 ml/s(11.14±3.48, 中央値 10.9)と変化は無く、有意差は認められなかった(p=0.72)。残尿量測定は11例に行われた。5 ml~180 ml (36.55±

50.77, 中央値 15.00)が、投与後も5 ml~180 ml (38.27±49.81, 中央値 20.00)とほとんど変化なく、有意差は認められなかった(p=0.45)。

対照患者については、検査が行われず比較検討は出来なかった(表4参照)。

4) 塩酸サルボグレラート投与前後のIPSSの比較(図4)

糖尿病患者では、著効1例、有効5例、やや有効10例と、不変1例を除けば殆どの症例で頻尿症状の改善が認められている。一方、対照患者では、12例が不変で、悪化の1例もあった。1例に有効であった。Mann-WhitneyのU検定では、糖尿病群は有効率が0から0.89(平均±SD: 0.518±0.208)、対照群は有効率が0.33から1(平均±SD: 0.881±0.188)で、有意差が認められた。

5) 塩酸サルボグレラート投与前後のQOLスコアの比較(図5)

糖尿病患者では、QOLスコアはさらに良好となり、著効5例、有効5例、やや有効7例という結果であり、患者の期待に沿った治療であるといえる。また、対照患者でも、有効1例の他に、やや有効が5例と43%にQOLの改善が認められた。同様に検定を行った。糖尿病群は1点から5点(平均±SD: 2.824±1.131)、対照群は0点から3点(平均±SD: 0.643±0.929)で、有意差が認められた。

6) 夜間排尿回数と一回排尿量の変化について一症例呈示(図6) —

症例11. H.K 66歳男性。夜間排尿回数4回、昼間排

図1 塩酸サルボグレラート投与による昼間排尿回数の比較：糖尿病患者では、対照に比し有意に昼間の排尿回数が減じた。

図2 塩酸サルボグレラート投与による夜間排尿回数の比較：糖尿病患者では、対照に比し有意に夜間の排尿回数が減じた。

図3 糖尿病患者における他覚所見：塩酸サルボグレラート投与前後で尿流量率と残尿量に変化は認められなかった。

尿回数10回を訴え受診した。糖尿病罹病期間は不明で、治療もされていなかった。初診時FBSは170 mg/dl, HbA1Cは7.3%。膀胱内圧曲線はUICをしめした。塩酸サルボグレラート投与前3日分の夜間の排尿について調査したところ、1回排尿量は150 ml～250 mlで、総排尿量は約900 mlであった。残尿は35 mlであった。IPSSは13点、QOLスコアは5点であった。塩酸サルボグレラート投与後は一回排尿量が400～500 mlと著明に増加し、夜間総排尿量は900 mlと変化はなかったが、排尿回数が2回に減じた。残尿は30 mlと変化を認めなかった。IPSS 8点、QOLスコア 3

点となり、スコア上はやや有効という結果であったが、患者の満足度は高かった。他にも数例同様の調査を行ったが、いずれも一回排尿量の増加が認められている(表6参照)。

以上の結果から、短期のトライアルであるが、5-HT₂アンタゴニストである塩酸サルボグレラート(アンブラグ®)は、糖尿病患者で頻尿症状を有する症例に症状緩和作用を持つことが示された。

考 察

泌尿器科の日常臨床において、下部尿路閉塞性疾患、中枢神経障害や末梢神経障害による神経因性膀胱、あ

図4 塩酸サルボグレラート投与前後のIPSSの比較：Mann-WhitneyのU検定では、糖尿病群に有意差をもってIPSSの改善が認められた。

図5 塩酸サルボグレラート投与前後のQOLスコアの比較：Mann-WhitneyのU検定では、糖尿病群に有意差をもってQOLスコアの改善が認められた。

るいは不安定膀胱などで、頻尿、尿意切迫感を訴える患者は多い。抗コリン剤を中心としたいわゆる頻尿改善剤が開発され、これまである程度の効果を挙げってきた。しかし、その抗コリン作用故に望まない残尿増加や排尿困難のような症状が患者および医師を悩ますこともあり、未だ満足すべき薬剤の登場はないのが現状といえる。しかも、今回検討した糖尿病患者にもみられる過活動型膀胱を含めた頻尿症状には、何故か殆どの症例で頻尿改善剤は無効であった。

糖尿病において、頻尿症状を生ずるメカニズムは二つのものが考えられる。1は尿量増加であり、2は神経障害である。また、糖尿病時には、少なからず残尿を有する場合もあるところから、残尿による膀胱粘膜刺激症状を呈することも考慮する必要がある。今回の症例でも、残尿が多少に関わらずみられ、また、夜間多尿を訴える患者も認められた。その他に、UICを示す症例も一部にみられ、中枢神経系の異常を考慮に入れる必要もあるように思われた。また、頻尿症状につ

図6 塩酸サルボグレラート投与前後の夜間排尿回数：一回排尿量の増加と共に夜間排尿回数の減少が一部の症例で確認されたが、実際の症例(症例11)を提示した。

いては季節的な要因の可能性もあると思われる。そこで、なるべく冬季を選んでこの研究を行ったものである。

糖尿病の排尿障害について、尿流動態検査がしばしば行われ、多くの報告^{4)~6)}がある。小谷ら⁷⁾、服部ら⁶⁾も彼らの所見から無抑制収縮や括約筋協調不全を観察しており、糖尿病排尿障害における中枢神経系の関与を推定している。我々の症例では、膀胱内圧測定が行われた13例中4例にUICが認められたが、はたして中枢神経系の異常か否かは厳密な神経学的検査を行っていないので確定できていない。我々も中枢の障害を否定するものではないが、BPHや膀胱頸部硬化症のような膀胱出口の閉塞による排出障害に伴って起こるUICも臨床的にみうけられ、末梢レベルで何らかの変化が起きている可能性も考えられるところから、NANC神経の関与について検討を始めたものである。NANCの抑制系の代表はVIP神経が知られている。VIP神経の減少あるいは消失が、膀胱平滑筋⁸⁾や後部尿道⁹⁾をunstableに導いているということが報告されている。他のNANC神経および神経伝達物質の有力なものとして、ヒスタミン、ATP、5-HT、プロスタグランジン、サブスタンス-P、エンケファリンなどが知られている。刺激系としては、ATP、5-HTが有力であるが、これらの薬物の実験動物での反応性については種差がある¹⁰⁾。例えば、ネコ膀胱では、セロトニンの動脈内投与により早発性とそれに続く遅発性の二つの膀胱収縮が誘発され、早発性の収縮は神経節細胞中の5-

HT 3 レセプターを介する反応である¹¹⁾という。ラット膀胱では、5-HT は神経節よりも膀胱平滑筋に直接作用している¹⁰⁾が間接作用の可能性も推測される。ATP については、P 2 受容体を介して膀胱を収縮させる¹²⁾といわれているが、最近のサル膀胱排尿筋の研究では、P 2 X レセプターを介して収縮を、P 2 Y レセプターを介して弛緩に関与することが示された¹³⁾。さらに、精力的に解明がすすんでいる。いずれにせよ、これら NANC 系神経の役割は、平滑筋収縮における“high pass filter”¹⁴⁾の一翼を担っているのではないかと考えられる。即ち、興奮性出力は、神経インパルスが高頻度に発生する時のみ行われ、効果器へ情報を伝えようとする。そのための安全域である。

今回検討した糖尿病における膀胱排尿筋の態度については、実験的糖尿病ラットでは、アセチルコリン及び ATP による収縮反応が増強することから、糖尿病においては、コリナージック系、プリナージック系の反応性が亢進することが報告されている¹⁵⁾。また、5-HT も“high pass filter”としての性質をもって排尿を調節している¹⁶⁾とされるところから、糖尿病時において 5-HT が反応性に変化をもたらし得ることは十分に考えられ、我々の実験的糖尿病ラットでの結果からも推定されるところである。

さて、5-HT (5-Hydroxytryptamine: Serotonin) の受容体は多数のものが分類されている¹⁷⁾。5-HT 1 から 5-HT 7 まで知られており、さらに多くのサブタイプに分けられているが詳細はなお混沌としている。5-HT 2 受容体もさらに A.B.C. の三つのサブタイプに分類される。ケタンセリンは 5-HT 2 A の特異的アンタゴニストとして知られ、血管平滑筋、血小板、中枢神経、胃腸管などにレセプターが存在する¹⁸⁾。塩酸サルボグレラートもケタンセリンとほぼ同様な抑制作用を有する¹⁹⁾ことが示されている。従って、5-HT 2 A 受容体アンタゴニストと推定される。今回我々が用いた塩酸サルボグレラートは、血小板および血管のセロトニンレセプター (S2=5-HT 2) に選択的に拮抗し、血小板の凝集及び血管の収縮を抑制すること²⁰⁾から、慢性動脈閉塞症の治療薬として広く用いられている薬剤である。ラット膀胱平滑筋では、5-HT により収縮反応を起こし、塩酸サルボグレラートが完全に収縮を抑制したが、5-HT 3 アンタゴニストである塩酸アザセトロンは何ら反応を示さなかった²¹⁾ので、少なくともラットでは 5-HT 2 レセプターを介する収縮反応が認められること、また、実験的糖尿病ラット膀胱平滑筋では、その

反応性が高まっていること²⁾、そして、塩酸サルボグレラートが抑制したという事実をふまえて、塩酸サルボグレラートを糖尿病で膀胱刺激症状を有している患者に投与を試みたところ、予期以上の効果が認められたものである。昼夜共に頻尿症状を緩和したことから、塩酸サルボグレラートには中枢に作用して睡眠をうながす作用もあるのではないかと、あるいは、尿量を調節するのではないかと、等の疑問が当然でてくるが、塩酸サルボグレラートは中枢への移行は殆ど認められない²⁰⁾のと、実際の症例検討で、夜間尿量が殆ど変化せず一回排尿量が倍以上に増加した症例が認められた事実、即ち膀胱容量が増大することが示されたことより、局所での抑制作用が考えられるところである。多少に関わらず残尿のある症例が多かったが、薬剤投与前後で残尿の増加はもたらさなかった。尿流量率は変わらないか、やや改善傾向を示すことも判明しているが、このことは、排尿筋の収縮力には、強い影響を及ぼしていないものと理解される。その一方で、前立腺肥大症を中心とした排尿障害に伴う膀胱刺激症状の症例には、殆ど効果を示さなかったことは注目に値する所見と思われる。ただ、unstable bladder の一例に抑制効果がみられた点にも注目すべきと思われる。このことについては齊藤ら²¹⁾が、彼らの実験結果から、セロトニンが高齢者の不安定膀胱に何らかの役割を演じている可能性について言及しており、今後の展開が期待される分野になり得るものと思われる。

今回の研究では、糖尿病の程度、治療内容等々との関連を詳細には検討出来ておらず、また、randomization もしていないので、prospective study とはいいがたいが、少なくとも糖尿病専門医によるコントロールを受けている患者で、頻尿症状で難渋している患者のみを対象として治療したので、治療効果判定の正当性はあるものと考えられる。また、選んだ患者には、5-HT 2 アンタゴニストの本来の薬効、使用目的等を繰り返し十分に説明し、納得の得られた症例のみを対象とし、また、説明に注意し bias のかからないように配慮した。さらに、対照とした前立腺肥大症等の患者には、特に繰り返し十分に説明し、納得の得られた症例に治療を行ったことを付記しておく。

効果について検討する場合、評価法もまた問題となるところである。客観的評価が望ましいことはいうまでもないが、侵襲的な検査は患者にとって負担である。そこで、自覚症状をスコア化すれば、ある程度公平な評価が得られるのではないかと考えられる。現在、簡

便かつ公正な自覚症状スコアは確立されていないので、若干問題があるとは思われるが IPSS と QOL スコアを用いたものである。IPSS の判定では「やや有効」が 10 例という結果で、客観的にみると、患者が言うほどに改善していないのではないかと印象がもたれるが、昼夜を問わず排尿回数がかなり減じたことが症状緩和感を強くし、QOL スコアの方で有効性が高く出たものと思われる。このように、糖尿病患者では、QOL スコアは改善したが、興味あることに、BPH 患者でも IPSS は不変であるのに、QOL スコアが若干なりとも改善したことである。このことは、5-HT₂ アンタゴニストが膀胱平滑筋の緊張を和らげるように働き、コリン作動性神経に対する調節機構の一翼を担っているものと解釈される。

結 語

抗コリン剤に抵抗を示す頻尿症状を訴える糖尿病患者に対し、5-HT₂ アンタゴニストである塩酸サルボグレラート（アンブラーグ®）を投与したところ、17 例全例で頻尿症状の改善が認められた。一方、前立腺肥大症を中心とした患者で頻尿を訴える 14 例では、殆ど効果は認められなかった。

以上の結果から、糖尿病患者で頻尿症状を訴え、抗コリン剤無効の症例には、5-HT₂ アンタゴニストが症状を緩和する可能性が高く、試みられて良い治療法と考えられる。しかし、この薬剤を本来の用法と異なって使用した事に対し、倫理上の問題が残るとも考えられ、インフォームドコンセントには十分配慮したものである。本邦においても糖尿病患者は増え続けており、当然膀胱機能障害の患者は増加している。QOL の面からもこうした患者の治療に使用出来るよう心から期待するものである。

本論文の要旨は第 4 回日本神経因性膀胱学会（1997 年：横浜）ならびに第 86 回日本泌尿器科学会総会（1998 年：鹿児島）において発表した。

文 献

- 1) Menendez, V., Cofan, F., Talbot-Wright, R., Ricart, M.J., Gutierrez, R. and Carretero, P.: Urodynamic evaluation in simultaneous insulin-dependent diabetes mellitus and end stage renal disease. *J.Urol.*, **155**, 2001—2004, 1996.
- 2) 児玉雅仁, 滝本至得, 濱田隆正, 細川広巳, 布施卓郎, 小野昌哉, 川添和久, 石川絃一: 実験的糖尿病ラット膀胱平滑筋における 5-hydroxytryptamine (5-HT) の作用. *NBS*, **7**, 87—88, 1996.
- 3) 本間之夫, 河邊香月, 阿曾佳郎: Symptom Score

- と重症度・治療効果の判定基準作成の動向. 臨床泌尿器科, **50**, 49—53, 1996.
- 4) Andersen, J.T. and Bradley, W.E.: Abnormalities of bladder innervation in diabetes mellitus. *Urology*, **7**, 442—448, 1976.
 - 5) 折笠精一, 今林健一, 大沼徹太郎: 糖尿病性膀胱機能障害. p 103—108, 糖尿病神経障害, 文光堂, 東京, 1979.
 - 6) 服部孝道, 安田耕作, 北 耕平, 牧野英一, 平山恵造: 糖尿病における排尿障害—自覚症状を有するものにおける検討—. *自律神経*, **24**, 566—570, 1987.
 - 7) 小谷俊一, 近藤厚生, 三矢英輔: 下部尿路の尿流動態研究—7. Diabetic Cystopathy の臨床的研究—. *日泌尿会誌*, **70**, 392—402, 1979.
 - 8) Gu, J., Restoric, J.M., Blank M.A., Hung, W.M., Polak, J.M., Bloom, S.R. and Mundy, A.R.: Vasoactive intestinal polypeptide in the normal and unstable bladder. *Br. J.Urol.*, **55**, 645—647, 1983.
 - 9) 滝本至得, 細川広巳, 布施卓郎, 濱田隆正, 小野昌哉: 膀胱頸部閉塞に基づく無抑制収縮と VIP. *脊椎脊髄ジャーナル*, **4**, 51—56, 1991.
 - 10) 豊島 穆, 武永邦三: 排尿筋条片に対する自律神経系を中心とした収縮性物質反応の動物種差および性差. *自律神経*, **26**, 488—497, 1989.
 - 11) 西原 寛, 河谷正仁, 武重千冬: 猫膀胱神経節の 5-HT₃ レセプターを介するセロトニンの膀胱収縮とシナプス伝達抑制作用. *昭医会誌*, **50**, 483—491, 1990.
 - 12) Hourani, S.O. M., Welford, L.A., Loizon, G.D. and Cusack, N.J.: Adenosine 5' - (2-fluorodiphosphate) is a selective agonist at P₂-purinoceptors mediating relaxation of smooth muscle. *Eur. J. Pharmacol.*, **147**, 131—136, 1988.
 - 13) McMurray, G., Dass N. and Brading, A.F.: purinoceptor subtypes mediating contraction and relaxation of marmoset urinary bladder smooth muscle. *Br. J. Pharmacol.*, **123** (8), 1579—1586, 1998.
 - 14) de Groat, W.C. and Booth, A.M.: Inhibition and facilitation in parasympathetic ganglia of the urinary bladder. *Fed. Proc.*, **39**, 2990—2996, 1980.
 - 15) 井上かおり, 鎌田勝雄, 粕谷 豊: 実験的糖尿病ラットにおける膀胱平滑筋の薬物反応性. *日本平滑筋誌*, **26**, 422—423, 1990.
 - 16) 赤須 崇: 排尿を調節するシナプス伝達の研究の進歩. *西日泌尿誌*, **60**, 175—184, 1998.
 - 17) Hoyer, D., Clarke, D.E., Fozard, J.R., Hartig, P.R., Martin, G.R., Mylecharane, E.J., Saxena, P.R. and Humphrey, P.P. A.: 7 International union of Pharmacology classification of receptors for 5-

Hydroxytryptamine (serotonin). Pharmacological Reviews, **46**, 157—203, 1994.

- 18) 原 啓人, 越阪部正徳, 山田久美, 中尾健一郎, 玉尾嘉邦: 血管収縮反応に対する塩酸サルボグレート的作用. 薬理と治療, **19**(Supple), 23—30, 1990.
- 19) Hara, H., Osakabe, M., Kitajima, A., Tamao, Y. and Kikumoto, R.: MCI-9042, a new antiplatelet agent is a selective S₂-serotonergic receptor antagonist. Thrombosis and Haemostasis, **65**(4), 415—420, 1991.
- 20) 堀井大治郎, 花塚光男, 中原久恵, 清野麻美, 広田千絵子, 永井利枝, 橋本紀子, 荒瀬恵子, 吉田悦子, 別所秀樹, 山崎智志, 喜多田好, 三宅基義, 江川三生, 中尾健一郎, 成松明博, 戸部昭広: 新規抗血小板剤 MCI-9042 の一般薬理作用. 薬理と治療, **19**(Supple), 41—77, 1991.
- 21) 斉藤政彦, 後藤百万, 加藤久美子, 近藤厚生: 高齢ラット膀胱における薬理学的実験第二報: ATP, ProstaglandinF₂ α , Serotonin, Angiotensin II, VIP に対する反応. 日泌尿会誌 **81**(1), 31—36, 1990.

(1998 年 7 月 17 日受付, 1999 年 3 月 9 日受理)