

ダウン症患者の排泄障害に対するドネペジルの有効性

佐賀大学医学部泌尿器科学講座

前田 晃宏*・東 武昇平・有 働 和 馬・野 口 満

(受付日: 2022 年 7 月 31 日, 受理日: 2022 年 10 月 3 日)

抄録:

【目的】ダウン症候群（以下ダウン症）患者の排泄障害に対する塩酸ドネペジルの有効性と安全性を検討した。【方法】2010 年 1 月から 2017 年 12 月の期間、排泄障害を主訴に当院泌尿器科を受診したダウン症患者 37 名のうち、ドネペジルによる加療を行った 8 名を対象とした。その内 6 名（年齢中央値 18 歳 | interquartile range（以下 IQR）12.5 - 20.7, 男性 2 名, 女性 4 名）でドネペジルの 3 カ月投与し、投与前後の下部尿路機能、プリストル便性状スコアを解析した。併せて安全性についても検討した。【結果】治療前の残尿量中央値は 48.9 ml (IQR 15.0 - 179.5), 治療後は 3.5 ml (IQR 0 - 20.1) と有意に改善 ($p = 0.043$)。最大尿流率の治療前は中央値 11.0 ml/s (IQR 6.1 - 17.2), 治療後は 14.2 ml/s (IQR 10.2 - 19.4) と有意に改善 ($p = 0.031$)。治療前の尿流波形は Interrupted 型, Staccato 型であったが, 3 名は治療後に Bell 型へ改善。1 日排尿回数は, 治療前は中央値 3.5 回 (IQR 2.5 - 4), 治療後に 4 回 (IQR 4 - 5.5) と有意に増加 ($p = 0.031$)。治療前のプリストル便性状スコアは, Type1-2 が 4 名いたが, いずれも治療後は Type3-4 と改善。ドネペジル投与による重篤な有害事象は認めなかった。【結論】ドネペジルが排泄障害を伴うダウン症患者に対して排尿・排便障害を改善させ, 安全に使用できることが確認された。

(西日泌尿. 85: 38-43, 2022)

キーワード: ダウン症, 塩酸ドネペジル, 排泄障害

緒 言

ダウン症は染色体異常の中で最も発生頻度の高い疾患の 1 つで, 主に 21 トリソミー（つまり, 21 番染色体の 1 本が余分であること）によって生じる病態であることは既に広く知られている。ダウン症の出生率は, 妊婦の高年齢化に伴い増加することが知られている。女性を取り巻く社会環境の変化や医療技術の向上により高齢出産の件数はわが国のみならず先進国において増加の一途を辿っているが, 出生前診断や人工妊娠中絶の認識も広がりがつつあり, 近年本邦ではダウン症出生数は横ばいと推定されている¹⁾。

ダウン症の泌尿器科的合併症としては, 停留精巣, 尿道下裂, 巨大尿管症, 膀胱尿管逆流症, 後部尿道弁などの下部尿路奇形が知られている²⁾³⁾。これらに加え, 排尿障害や排便困難等の排泄機能障害を有する症例が多いことも報告されている⁴⁾。

従来, ダウン症神経障害のメカニズムは脳内アセチルコリンの減少によるコリン作動性障害がその原因とされ, 中枢においてはその病態がアルツハイマー病に酷似することが注目されてきたが⁵⁻⁷⁾, 近年, 末梢神経においてもコリン作動性障害が生じている可能性が報告されている⁸⁻¹⁰⁾。

そのことは全身性に作用するコリン作動薬がダウン症の様々な機能異常の改善に寄与する可能性に我々は注目し, ダウン症患者の排泄障害に対するアセチルコリンエステラーゼ阻害薬, 塩酸ドネペジルの有効性と安全性を検討したので報告する。

対 象 ・ 方 法

2010 年 1 月から 2017 年 12 月の期間, 排泄障害を主訴に佐賀大学医学部附属病院泌尿器科を受診したダウン症患者 37 名のうち, 排尿障害に対する治療が必要と判断され, かつ臨床研究の同意が得られた患者 8 名を対象とした。

当科ではダウン症の排尿障害に対して, 介護者による 4 ~ 5 時間毎の排尿誘導の指導に注力し, 既存の排尿障

* 〒 849-8501 佐賀県佐賀市鍋島 5-1-1
TEL 0952-34-2344, FAX 0952-34-2060
E-mail 1690maechan@gmail.com

害治療薬は使用していない。生活指導を行っても、繰り返す尿路感染を認める、尿失禁を認める、残尿多量で上部尿路障害のリスクがある、などの場合に治療介入が必要と判断した。

本研究において排尿障害は①1回排尿量の20%以上または50 ml以上の残尿がある、②尿流測定検査で排尿異常を示す、③排尿回数が1日2回以下である、これら3項目のうち1項目以上を満たす症例と定義した。

当研究の除外基準としては①すでに中枢性アセチルコリンエステラーゼ阻害薬を服用している患者、②重篤な肝および腎機能障害のある患者、③アレルギー等薬剤過敏体質の患者、④すでに排尿障害の治療や生活指導で改善が維持できている患者とした。

対象8名の内、2名は初診時排尿機能に関するデータが欠損しているため、解析から除外した。

解析対象となった6名の患者の年齢中央値は18歳 (IQR 12.5 - 20.7) で、性別は男性2名、女性4名であった。(Table 1)

当研究ではアセチルコリンエステラーゼ阻害薬として塩酸ドネペジルを使用した。塩酸ドネペジルの投与量に関しては、ダウン症患者は健常成人と比較してドネペジルの血中濃度が高値となる傾向があること、投与量が3 mg/日で副作用が少ないとされる¹¹⁾¹²⁾ことを考慮し、通常使用量(5.0 mg/日)より少ない1.5 mg ~ 3.0 mg/日とした。

本研究では安全性に配慮するために、塩酸ドネペジル血中濃度を投与後1カ月時点で測定し、安全域とされる23 ng/ml以下¹¹⁾¹²⁾の維持に努めた。さらに、消化器症状や精神症状の有無、定期的な血液検査にて肝および腎機能障害の有無を確認した。

下部尿路機能に関する評価項目としては、当院初診時と塩酸ドネペジル投与後1カ月時点および投与後3カ月時点における、腹部超音波検査による残尿量、また、尿流測定検査における1回排尿量、最大尿流率、平均尿流率、尿流波形、問診による1日排尿回数の以上6項目と

した。

排便障害の評価としてはブリストル便性状スコアを用いて、当院初診時と塩酸ドネペジル投与後3カ月時点における便性状の変化を検討した。

統計解析は塩酸ドネペジル投与前後の2群の差の検定はMann-Whitney検定もしくはWilcoxon signed rank検定を用いた。統計解析にはGraphPad Prism version 9.4.0 (GraphPad Software, San Diego, California, USA)を使用し有意水準0.05とした。

本研究は長崎大学臨床研究審査委員会(JRCTs071180032)の承認を得て実施された多施設共同臨床研究である。

結 果

塩酸ドネペジルの投与量は全例3.0 mg/日で開始し、1例のみ下痢の副作用を認めたため1.5 mg/日に減量した。

解析を行った6例(男性2例、女性4例)において塩酸ドネペジル投与前後の下部尿路機能とブリストル便性状スコアは以下の通りであった。

塩酸ドネペジル投与前の残尿量は中央値48.9 (IQR 15.0 - 179.5) ml、塩酸ドネペジル投与後3カ月時点での残尿量は中央値3.5 (IQR 0 - 20.15) mlと有意に残尿量の減少を認めた ($p = 0.043$)。(Fig. 1)

尿流測定検査において、塩酸ドネペジル投与前の最大尿流率は中央値11.0 (IQR 6.1 - 17.2) ml/s、塩酸ドネペジル投与後3カ月時点では中央値14.2 (IQR 10.2 - 19.4) ml/sであり、有意な増加を認めた ($p = 0.031$)。(Fig. 2)

塩酸ドネペジル投与前後の平均尿流率に関しては中央値6.3 (IQR 2.95 - 11.2) ml/sから7.8 (IQR 4.95 - 10.2) ml/sへと増加傾向を認めたものの、有意差は認めなかった ($p = 0.062$)。(Fig. 3)

尿流波形については、塩酸ドネペジル投与前はInterrupted型が5例、Staccato型が1例とBell型を呈

Table 1 Patient backgrounds before treatment

No.	Age	Sex	Flow pattern	The number of urinations per day	The Bristol Stool From Scale	Dose of DH (mg/day)
1	11	Male	Interrupted	3	1	1.5
2	13	Male	Interrupted	4	2	3
3	18	Female	Interrupted	3	3	3
4	18	Female	Staccato	1	1	3
5	20	Female	Interrupted	4	unknown	3
6	23	Female	Interrupted	4	4	3

DH, Donepezil Hydrochloride

する症例は皆無であったが塩酸ドネペジル投与後は3例(症例2, 4, 5)でBell型の尿流波形への変化を認めた。(Fig. 4)

施設職員への問診による1日排尿回数については、塩酸ドネペジル投与前は中央値3.5 (IQR 2.5 - 4.0) 回/日、塩酸ドネペジル投与後3カ月時点では中央値4.0 (IQR 4.0 - 5.5) 回/日となり有意に増加を認めた ($p = 0.031$)。

ブリストル便性状スコアにおいて、塩酸ドネペジル投与前はType 1-2が4例、Type 3-4が2例であったが、塩酸ドネペジル投与後3カ月時点ではType 1-2の4例いずれもType 3-4へと便性状の改善を認めた。

塩酸ドネペジル投与後1カ月時点の血中濃度は中央値18.7 (IQR 12.9 - 24.7) ng/mlであった。1例のみ下痢の副作用で塩酸ドネペジルを減量したが、その他は悪心・嘔吐や下痢といった消化器症状や、易怒性・攻撃性などの精神症状は認めず、投与後1カ月・3カ月時点での血液検査において肝腎機能は不変であり増悪は認めなかった。このことより、塩酸ドネペジルの投与量は適切であったと判断した。

考 察

ダウン症診療においては出生後早期に同定されることの多い合併症(精神発達遅延や心血管奇形)への対応が問題になることが多く¹³⁾、泌尿器科的合併症に関する議論は少ない。一般泌尿器科医にとってダウン症患者の

診察する機会は決して多くないのが現状である。

しかし、ダウン症患者は年齢が上がるにつれ、排尿回数の低下や排尿筋収縮力の低下を呈することが多いことが知られている⁴⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。しかし、これらの症状にしても頻尿や尿失禁と違い保護者や介護者にとって“煩わしい”症状では必ずしもなく、本人自身も正常な排尿状態を未経験であるため自覚に乏しいことや仮に自覚症状があったとしても精神発達遅延により周囲にその症状を十分に伝える能力が不足していることも泌尿器科の受診に

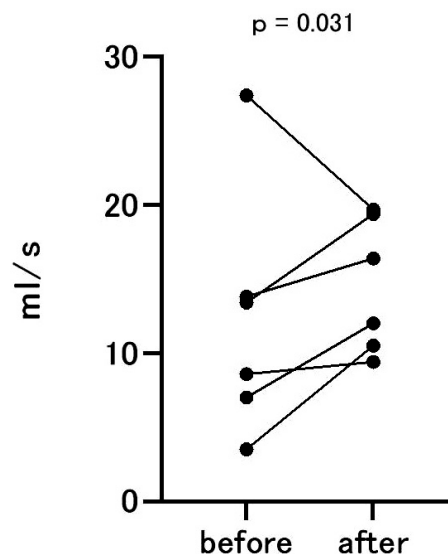


Fig. 2 The maximum urinary flow rate was significantly improved after the administration of donepezil hydrochloride

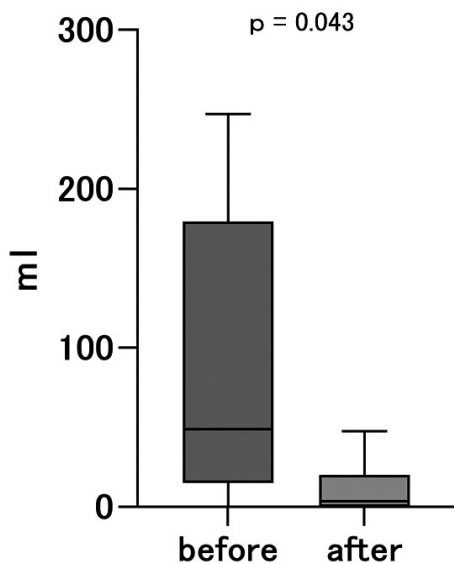


Fig. 1 The box plot shows residual urine volume. It was significantly decreased after the administration of donepezil hydrochloride in lymph node metastases

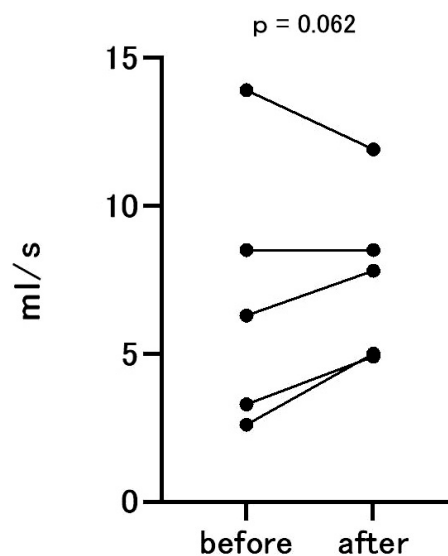


Fig. 3 The average flow rate was not significantly improved after the administration of donepezil hydrochloride

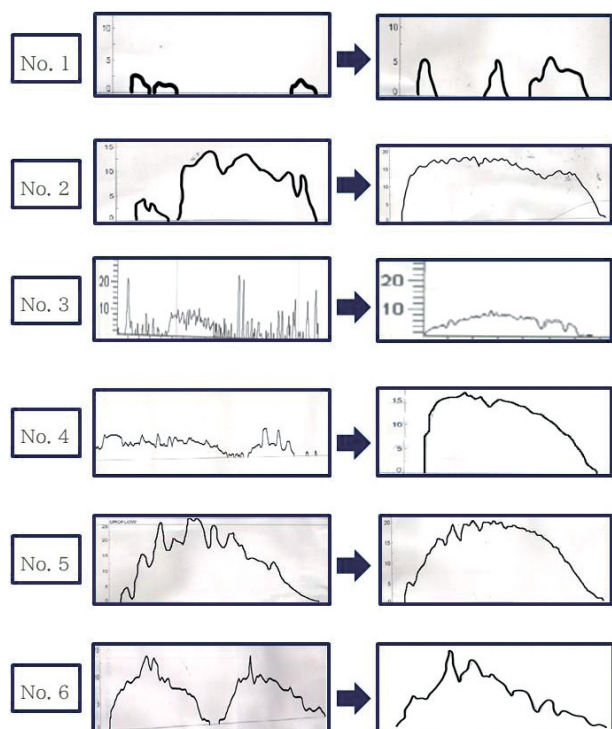


Fig. 4 Changes in urinary flow patterns before and after the administration of donepezil hydrochloride

繋がりにくい理由と推察される。

実際、水腎症や多量の残尿を指摘されて、泌尿器科外来を紹介されても保護者（または介護者）や本人は、その症候に気づいていないことがほとんどである。

これらの背景もあり、ダウン症患者は慢性的な排尿障害により尿路感染症や上部尿路障害を来すおそれが指摘されている⁴⁾。残尿の増加や上部尿路障害を来している場合、尿路感染症を反復する場合には間欠的導尿が考慮されるが、ダウン症患者の多くは精神遅滞を有しており、導尿は困難で長期尿道カテーテル留置や膀胱瘻造設が施されている症例も稀ではない。ダウン症患者の排尿障害に対して有効性が期待できる内服薬はほとんどないのが現状である¹⁴⁾。

Kitamura ら⁴⁾ はダウン症患児 55 例（5～15 歳）における排尿障害の評価を行っており、11 例（20%）に尿意の訴えがない、21 例（38%）に誘導排尿が必要、9 例（16%）は排尿回数が 1 日 3 回以下、26 例（47%）で尿失禁を認めると報告している。また、尿流測定検査において、ダウン症患児は対象健康小児（35 例）と比べ、有意に非ベル型が多かったと報告している。本研究における排尿障害の定義については、これらの報告や臨床経験を参考に定めた。

本来、排尿障害の評価ツールとして排尿日誌は有用で

あり、排尿回数や一回排尿量、一日尿量などを評価することができる。今回の研究では対象がダウン症患者であり、尿失禁や便失禁を認めることや、精神発達の面でも排尿記録の継続が困難であることも考慮し、排尿日誌を用いた評価はできなかった。

排尿障害を有するダウン症患者の尿流動態検査において、排尿筋の収縮力低下、排尿筋過活動や排尿筋尿道括約筋協調不全が同定されることが多いと報告されている¹⁵⁻¹⁹⁾。

排尿筋の収縮は、排尿反射に伴い骨盤神経終末からアセチルコリンが放出され、膀胱平滑筋のムスカリン受容体に結合して生じるとされている²⁰⁾。その中でダウン症患者の排尿障害の原因はコリン作動性障害によるものと考えられている⁸⁻¹⁰⁾¹⁸⁾。

ダウン症小児症例の脳内ではアセチルコリンエステラーゼ活性が高く、成人になるとアセチルコリンを合成する際に働くコリンアセチルトランスフェラーゼの活性が有意に減少することが報告されている⁶⁾²¹⁾。また、年齢とともにコリン作動性ニューロンの数の減少が起こることから、ダウン症患者の脳神経においては経時的にアセチルコリンの作用が低下した状態となる。

この病態はアルツハイマー病に病態と酷似しており、高齢のダウン症患者の多くがアルツハイマー病の症状を示す事実の説明としても矛盾しない。また、このコリン作動性障害の病態は中枢神経だけでなく末梢神経内においても生じると報告され¹⁰⁾²²⁾、ダウン症患者に認める排尿筋収縮不全の病態の一因として説明可能である。

脳内のアセチルコリン減少が、ダウン症患者の排泄障害の原因の一つで有るならば、中枢性コリンエステラーゼ阻害薬が症状改善に寄与するという仮説は病態メカニズムからは矛盾は少ないものと考えられるが、排尿において骨盤神経という末梢神経が大きな役割を果たすと考えられている以上、やはり末梢性のコリンエステラーゼ阻害薬がそれなりの治療効果を期待したいところではある。しかし、過去の報告を紐解いても、末梢性コリンエステラーゼ阻害薬でダウン症の排尿障害が改善されたという報告はほとんど認めず¹⁷⁾、やはりダウン症のコリン作動性障害は中枢性であると考えるのが妥当であろう。

今回の研究結果からは排便障害に関しても塩酸ドネペジルの内服により一定の効果が認められることが判明した。硬便であった症例は便性状の軟化を認め、排便困難の改善も得られた。排便頻度が 3 日に 1 回の症例（症例 5）は 1 日に 1 回の排便となった。

Bharucha ら²³⁾ は慢性便秘を呈する糖尿病患者に対し、コリンエステラーゼ阻害薬であるピリドスチグミン

を投与することで、プラセボ群と比べ排便回数の増加、排便困難の改善を認めたと報告している。糖尿病患者の自律神経障害が便秘の一因となることが考えられ、コリン作動薬を使用することで結腸運動機能を促進し便秘が改善されることを示している。このことからコリン作動薬は排便障害を改善させることが示唆された。

留意すべき点として、ダウン症患者では塩酸ドネペジルの血中濃度が高値になりやすいことが知られており¹¹⁾¹²⁾、副作用には注意が必要である。

コリンエステラーゼ阻害薬の副作用として、易怒性や消化器症状、肝および腎機能障害などが報告されている。

今回の症例群の塩酸ドネペジル血中濃度は23 ng/ml以下を殆どの状況で維持が可能で、重篤な副作用も認めなかった。1.5～3.0 mg/日の投与であれば安全性は担保できるものと思われた。

今回の我々の調査結果は、ダウン症の排泄障害に対する有効な薬剤が見当たらない中、塩酸ドネペジルが希望の持つことができる薬剤の一つで有る可能性が示唆された。

しかし、症例数が少ないこと、後ろ向き研究であること、追跡期間が短いこと、排尿日誌による排尿回数や一回排尿量の評価ができていないこと、Urodynamic studyや排尿時膀胱造影法での検討を行っておらず、排尿筋圧や下部尿路奇形の評価はできていないことなどのlimitationに関する指摘に対しては真摯に耳を傾けなければならず、今後、これらのlimitationを克服した前向き研究の研究結果が必要なのは言うまでもないことである。また、本研究を行うにあたり、保護者や介護者の排泄に関する注意が向けられることにより、排泄機能向上につながったことは否定できない。

最後に、薬物療法に頼るだけでなく、生活習慣の改善や家族のサポートも大事であり、当薬剤を用いたトータルな治療を目指す姿勢も疎かにしてはならない。

結 語

今回の研究において塩酸ドネペジルが排泄障害を伴うダウン症候群患者に対して排尿・排便障害を改善させ、安全に使用できることが確認された。

文 献

- 1) Sasaki, A. and Sago, H.: Equipose of recent estimated Down syndrome live births in Japan. *Am J Med Genet A*. **179**: 1815-1819, 2019.
- 2) Mercer, E. S. et al.: Urological manifestations of Down syndrome. *J. Urol.* **171**: 1250-1253, 2004.

- 3) Kupferman, J. C. et al.: Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with Down syndrome. *Pediatrics*. **124**: e615-621, 2009.
- 4) Kitamura, A. et al.: Assessment of lower urinary tract function in children with Down syndrome. *Pediatr. Int.* **56**: 902-908, 2014.
- 5) Rumble, B. et al.: Amyloid A4 protein and its precursor in Down's syndrome and Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* **320**: 1446-1452, 1989.
- 6) Yates, C. M. et al.: Alzheimer-like cholinergic deficiency in Down syndrome. *Lancet*. **2**: 979, 1980.
- 7) Mann, D. M. and Esiri, M. M.: The pattern of acquisition of plaques and tangles in the brains of patients under 50 years of age with Down's syndrome. *J. Neurol. Sci.* **89**: 169-179, 1989.
- 8) Hemingway-Eltomey, J. M. and Lerner, A. J.: Adverse effects of donepezil in treating Alzheimer's disease associated with Down's syndrome. *Am. J. Psychiatry*. **156**: 1470, 1999.
- 9) Kishnani, P. S. et al.: Donepezil for Down's syndrome. *Am J. Psychiatry*. **158**: 143, 2001.
- 10) Florez, J. et al.: Autoradiographic studies of neurotransmitter receptors in the brain of newborn infants with Down syndrome. *Am. J. Med. Genet. Suppl.* **7**: 301-305, 1990.
- 11) 近藤達郎・森内浩幸：ダウン症候群患者への塩酸ドネペジル療法. *日本小児科学会雑誌*. **114**: 15-22, 2010.
- 12) Kondoh, T. et al.: Pharmacokinetics of donepezil in Down syndrome. *Ann Pharmacother.* **39**: 572-573, 2005.
- 13) Bull, M. J. and the Committee on Genetics.: Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics*. **128**: 393-406, 2011.
- 14) 野口 満：小児泌尿器科診療の焦点：精神遅滞と下部尿路機能障害. *Urology View*. **7**: 86-91, 2009.
- 15) Handel, L. N. et al.: Males with Down's syndrome and nonneurogenic neurogenic bladder. *J Urol.* **169**: 646-649, 2003.
- 16) Kai, N. et al.: A female case with Down syndrome and non-neurogenic neurogenic bladder. *Int J Urol.* **14**: 867-868, 2007.
- 17) Hicks, J. A. et al.: Is there an association between functional bladder outlet obstruction and

- Down's syndrome? J Pediatr Urol. **3**: 369-374, 2007.
- 18) 近藤達郎: ダウン症候群患者の QOL 向上のための塩酸ドネペジル療法. Jpn J Rehabil Med. **48**: 307-312, 2011.
- 19) 古川ひろみ・他: 排尿障害を合併し急性尿閉をきたしたダウン症候群の 2 例. 日児腎誌. **28**: 145-150, 2015.
- 20) 吉村直樹・他: 新泌尿器科手術のための解剖学, 第 1 版, 株式会社メジカルビュー社, 東京, 2006.
- 21) McGeer, E. G. et al.: Acetylcholine and aromatic amine systems in postmortem brain of an infant with Down's syndrome. Exp Neurol. **87**: 557-570, 1985.
- 22) Beccaria, L. et al.: Further evidence of cholinergic impairment of the neuroendocrine control of the GH secretion in Down's syndrome. Dement Geriatr Cogn Discord. **9**: 78-81, 1998.
- 23) Bharucha, A. E. et al.: A randomised controlled study of the effect of cholinesterase inhibition on colon function in patients with diabetes mellitus and constipation. Gut. **62**: 708-715, 2013.

EFFICACY OF DONEPEZIL HYDROCHLORIDE FOR DYSURIA AND DEFECATION DISORDERS IN PATIENTS WITH DOWN SYNDROME

AKIHIRO MAEDA, SHOHEI TOBU, KAZUMA UDO AND MITSURU NOGUCHI
Saga Medical School Faculty of Medicine, Saga University

Abstract :

PURPOSE: We investigated the efficacy and safety of donepezil hydrochloride (DH), an acetylcholinesterase inhibitor, for dysuria and defecation disorders in patients with Down syndrome.

METHODS: We retrospectively reviewed 8 patients with Down syndrome who were treated with DH and who presented to our urology hospital for dysuria and defecation disorders between January 2010 and December 2017. Six of the patients (male, n=2; female, n=4; age, 11-23 years) had been treated with DH for 3 months, and their lower urinary tract function and Bristol Stool Form Scale before and after the administration of DH were analyzed. At the same time, safety was examined.

RESULTS: The median residual urine volume before the administration of DH was 48.9 ml (IQR 15.0 - 179.5), and after it was 3.5 ml (IQR 0 - 20.15), which was significantly decreased ($p = 0.043$). The median maximum urinary flow rate was 11.0 ml/s (IQR 6.1 - 17.2) before treatment, and 14.2 ml/s (IQR 10.2 - 19.4) after treatment, which was significantly improved ($p = 0.031$). The urinary flow patterns before treatment were Interrupted type and Staccato type, while after treatment three of their patterns were close to Bell type and were improved. The number of urinations per day significantly increased from 3.5 times (IQR 2.5 - 4.0) before treatment to 4 times (IQR 4.0 - 5.5) after treatment ($p = 0.031$). The Bristol Stool Form Scale before treatment was Type 1-2 in four patients, all of whom showed an improvement to Type 3-4 after treatment. No severe adverse events were observed due to DH.

CONCLUSION: Treatment with DH was confirmed to be both effective and safe for Down syndrome patients with who were suffering from dysuria and defecation disorders.

(Nishinohon J. Urol. **85**: 38-43, 2022)

key words: Down syndrome, donepezil hydrochloride, dysuria and defecation disorders