

## 神経因性膀胱および不安定膀胱に対する 塩酸オキシブチニン (KL 007 錠) の長期投与試験

大阪大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 園田孝夫教授)

園 田 孝 夫

大阪厚生年金病院泌尿器科 (部長: 桜井 勲)

桜 井 勲

星ヶ丘厚生年金病院泌尿器科 (部長: 山田 薫)

山 田 薫

大阪労災病院泌尿器科 (部長: 水谷修太郎)

水 谷 修 太 郎

兵庫医科大学泌尿器科学教室 (主任: 生駒文彦教授)

辻 本 幸 夫

和歌山労災病院泌尿器科 (部長: 藤永卓治)

小 川 隆 敏

## EFFECTS OF LONG-TERM ADMINISTRATION OF OXYBUTYNIN HYDROCHLORIDE (KL007) FOR THE TREATMENT OF NEUROGENIC BLADDER AND UNSTABLE BLADDER

Takao SONODA

*From the Department of Urology, Osaka University Medical School  
(Director: Prof. T. Sonoda)*

Tsutomu SAKURAI

*From the Department of Urology, Osaka Koseinenkin Hospital  
(Chief: Dr. T. Sakurai)*

Kaoru YAMADA

*From the Department of Urology, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital  
(Chief: Dr. K. Yamada)*

Shutaro MIZUTANI

*From the Department of Urology, Osaka Rosai Hospital  
(Chief: Dr. S. Mizutani)*

Yukio TSUJIMOTO

*From the Department of Urology, Hyogo College of Medicine  
(Director: Prof. F. Ikoma)*

Takatoshi OGAWA

*From the Department of Urology, Wakayama Rosai Hospital  
(Chief: Dr. T. Fujinaga)*

The efficacy and safety of long-term administration of oxybutynin hydrochloride in patients with neurogenic bladder and unstable bladder, who complained of urinary frequency, urgency and incontinence, and whose bladder was proved to be uninhibited, reflex, and/or low compliant,

were studied at the multi-center hospitals, and the following results were obtained. This study comprised 149 cases but 8 of them were excluded because of the incomplete protocol. Thus, 141 cases (104 neurogenic bladder patients, 33 unstable bladder patients and 4 others) were investigated. The daily dosage of Oxybutynin hydrochloride ranged from 1 to 18 mg, and averaged at 6.6 mg. Since a small daily dosage of 3 mg was administered in 32 cases to examine the minimum effective dosage of the drug, the low average dosage possibly resulted. The clinical optimal dosage seemed to be more than 6.6 mg. The average period of administration in all cases was 161.7 days (1~336 days), and the drug was discontinued in 46 cases (33.6%) on average 62.1 days (1~141 days). The rate of global improvement by this drug estimated at the time of completion was found to be 65.6% with excellent and good and 87.8% with excellent, good and fair. The efficacy of this drug was stable and not decreased during the long-term test period. As to the objective findings studied before, during and after the drug administration, cystometric bladder capacity was significantly increased both first desire to void and the total capacity. Voided volume and residual urine were also increased, but there was no change in the rate of residual urine. Side effects were observed in 37 (26.2%) of 141 cases, and mainly gastrointestinal signs such as dry mouth and constipation. Urological signs such as dysuria and urinary retention were experienced in 8 cases. Regarding the findings of laboratory tests, there were no abnormality except for small changes of some items in normal range.

Six children who were younger than 15 years old were subjected to this study. The results of evaluation were similar to those obtained on adults and no side effects were observed. From these findings, oxybutynin hydrochloride is considered an effective and useful drug in patients suffering from neurogenic bladder and unstable bladder with over active bladder condition.

(Acta Urol. Jpn. 35: 167-178, 1989)

**Key words:** Oxybutynin hydrochloride, Long-term clinical trial, Incontinence, Neurogenic bladder, Unstable bladder

## 緒 言

近年、尿流動態検査あるいは神経生理学的検査が臨床に導入されて、排尿機能についてのさまざまな知見が増すとともに、各患者の排尿状態を正確につかみつつそれに応じた適切な治療が可能になりつつある。

一方、神経因性膀胱は原疾患である各種神経疾患の根治が不可能なことが多く、また不安定膀胱はその原因疾患あるいは病態が正確に把握できていない現在、これらの治療は長期間にわたって行わざるをえないのが実情である。

塩酸オキンプチニン (KL 007 錠) は平滑筋直接の弛緩作用と抗コリン作用を有する薬剤で諸外国において神経因性膀胱などの排尿障害の治療剤として広く用

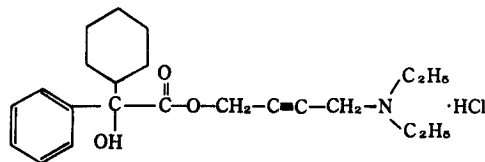
いられている薬剤である (Fig. 1)<sup>1,2)</sup>。また本邦においても神経因性膀胱および不安定膀胱などの過緊張性膀胱状態の患者に対して優れた臨床効果と安定性をもつことが報告されている<sup>3-5)</sup>。

今回われわれは、頻尿、尿意切迫感および尿失禁などを主訴とする過緊張性膀胱状態の神経因性膀胱および不安定膀胱患者を対象に Table 1 に示す研究施設により KL007 錠の長期投与試験を行ない、その有効性および安定性を検討したので報告する。

## 対象ならびに方法

### 1. 対象

1986年12月から1987年9月までに Table 1 に示す27施設の泌尿器科を受診した、いわゆる過緊張性 (反



一般名: Oxybutynin Hydrochloride

化学名: 4-diethylamino-2-butynyl  $\alpha$ -cyclohexyl- $\alpha$ -phenylglycollate hydrochloride

Fig. 1. 塩酸オキンプチニンの化学構造式

Table 1. 参加施設および研究者

参加施設	研究者
大阪大学医学部泌尿器科学教室	園田孝夫 <sup>1)</sup> 、松田 稔、中村正宏
大阪厚生年金病院泌尿器科	櫻井 昂 <sup>2)</sup> 、滝内秀和
大阪労災病院泌尿器科	水谷修太郎 <sup>2)</sup> 、亀岡 博
神戸大学医学部泌尿器科学教室	守殿貞夫、松本 修、中西建夫
兵庫県立玉津リハビリテーションセンター付属中央病院泌尿器科	松本 修
関西労災病院泌尿器科	広岡九兵衛、田中宏和
関西医科大学泌尿器科学教室	新谷 浩、原田 卓、中谷 浩
兵庫医科大学泌尿器科学教室	生駒文彦、森 義則、有馬正明 井原英有、辻本幸夫 <sup>2)</sup>
明和病院泌尿器科	田口憲造
市立芦屋病院泌尿器科	西崎伸也
宝塚市立病院泌尿器科	黒田治朗、仲地研吾、土井 裕
西宮市立中央病院泌尿器科	河東鈴春
市立川西病院泌尿器科	藤末 健
秋山泌尿器科医院	秋山喜久夫
愛仁会高槻病院泌尿器科	吉田隆夫
八尾徳洲会病院泌尿器科	佐藤義基
時実クリニック	時実昌泰
近畿大学医学部泌尿器科学教室	栗田 孝、朴 英哲、杉山高秀
大阪市立大学医学部泌尿器科学教室	前川正信、田中 寛、山本 啓介 千住将明、吉原秀高
大阪医科大学泌尿器科学教室	宮崎 重、北川慶幸
奈良県立医科大学泌尿器科学教室	岡島英五郎、大園誠一郎、百瀬 均
星ヶ丘厚生年金病院泌尿器科	山田 薫 <sup>2)</sup> 、山本雅司
県立奈良病院泌尿器科	青山秀雄、仲辻史好、田畑尚一
ポバース記念病院泌尿器科	塩見 努
和歌山県立医科大学泌尿器科学教室	大川順正、小村隆洋
琴ノ浦リハビリテーションセンター付属病院泌尿器科	小村隆洋
和歌山労災病院泌尿器科	小川隆敏 <sup>2)</sup>

1) 代表世和人 2) 中央委員

射性、無抑制)膀胱に基づく頻尿、尿意切迫感、尿失禁あるいは遺尿を主訴とする神経因性膀胱および不安定膀胱患者を対象とし、原則として年齢16歳以上、性別、入院・外来の別は不問としたが、下部尿路閉塞疾患で高度の排尿困難、残尿、尿閉などを有する患者、緑内障、麻痺性イレウスの患者、重篤な心、肝、腎疾患のある患者、妊婦または妊娠している可能性のある患者および授乳中の患者など、その他対象として不適当と判断された患者は除外した。ただし、間歇導尿を施行しながら、頻尿あるいは尿失禁を訴える低コンプライアンス膀胱、自律性神経因性膀胱患者も対象として加えても良いこととした。

なお、本試験を実施するにあたり予め試験内容につき説明し同意を得られた患者のみを対象とした。

## 2. 試験薬剤および投与方法

試験薬剤は1錠中塩酸オキシブチニン1、2および3mgを含有する錠剤を使用した。

投与方法は原則として1回1錠3回食後経口投与し、患者の状態により投与量ならびに投与回数を適宜増減しても良いこととし、用量を変更する際にはその理由を調査表に記載することとした。

併用薬剤の使用に関しては、本試験の薬効評価に支障をおよぼすと思われる副交感神経刺激剤、副交感神経遮断剤および鎮痙剤、交感神経刺激剤および抗うつ剤は併用しないこととし、精神安定剤についてはやむをえず使用する場合に限り、必要最少量を併用することとした。

## 3. 調査項目

### (1) 患者背景

年齢、性別、体重、入院・外来、診断名、罹病期

間、原疾患、主訴、合併症、既往歴、現在の排尿状況、既往治療薬剤およびその効果などの患者背景の調査を行った。

#### (2) 自覚症状

自覚症状は頻尿、尿意切迫感、残尿感、尿失禁の4症状について調査した。頻尿については昼夜別の排尿回数、尿意切迫感および残尿感についてはその程度に応じ高度(++)、中等度(+), 軽度(±), なし(-), の4段階で、また尿失禁については昼夜別の尿失禁回数およびその程度を同様に4段階で投与前および投与期間中は2~4週毎に調査した。自覚症状の調査にあたり患者に『治療日記』を記入させ、医師調査の参考資料とした。

#### (3) 他覚所見

膀胱内圧測定(初発尿意量、最大膀胱容量、最大静止圧)、自排尿量および残尿量測定を原則として投与前および投与終了時の2回実施することとした。

#### (4) 副作用

試験薬剤投与期間中に患者の訴えた副作用については、その種類、程度、発現日、本剤との関連性および処置・経過について記録した。

#### (5) 理学検査

血圧、脈拍数を実施可能な症例につき投与前、投与開始12週、24週および投与終了時に測定することとした。

#### (6) 臨床検査

臨床検査は投与前、投与開始12週、24週および投与終了時に、実施可能な症例につき尿検査(糖、蛋白、赤血球、白血球、上皮細胞、細菌)、血液検査(赤血球、白血球、血小板、Ht、Hb)および血液生化学検査(GOT、GPT、ALP、 $\gamma$ -GTP、総ビリルビン、BUN、クレアチニン)を実施することとし、異常所見が見られた場合においては、その後再検査を行なって回復の状況を観察するとともに本剤との因果関係についても調査することとした。

### 4. 評価方法

#### (1) 症状別改善度

頻尿、尿意切迫感、残尿感、尿失禁の4症状について投与開始4週目、12週目、24週目および投与終了時に「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化」の5段階で評価した。

#### (2) 他覚所見の改善度

投与前の状態と比較して、投与開始12週目、24週目および投与終了時に膀胱内圧測定などを実施しえた症例につきそれぞれ「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化」の5段階で評価した。

#### (3) 全般改善度

症状別改善度および他覚所見の改善度を総合的に把握し、投与開始4週目、12週目、24週目および投与終了時に「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化」の5段階で評価した。

なお、各評価時期において、膀胱内圧測定を実施できず、他覚所見の改善度を評価しえない症例についてはその症状別改善度の総合判定により全般改善度を評価した。

#### (4) 概括安全度

投与期間中の副作用および臨床検査の成績を総合的に把握し、投与開始4週目、12週目、24週目および投与終了時に「副作用なし、軽度の副作用でそのまま継続できた、副作用が出現し減量または処置を必要とした、副作用のため投与を中止した」の4段階で評価した。

#### (5) 有用度

全般改善度および概括安全度を総合して、投与開始4週目、12週目、24週目および投与終了時に本剤の有用性を「極めて有用、有用、やや有用、有用とは思えない、好ましくない」の5段階で判定した。

### 5. 症例の取り扱い

種々の併発症や副作用のため患者あるいは主治医が投与を中止した例、患者が途中で通院しなくなった例、対象選択基準違反例などについては問題症例として、代表世話人および中央委員からなる症例検討会の協議により取り扱いを決定し、解析対象例数を決定した。

## 成 績

#### 1. 症例の内訳および解析対象例について

試験を実施した総症例数は149例であったが、投与前の膀胱内圧測定未実施症例5例、初診以降来院しないなど観察不十分症例2例、対象除外症例(重篤な肝障害)1例の計8例を除いたため、解析対象症例数は141例となった。さらに、2週間未満で投与を中止した症例4例および対象不適格症例6例の計10例については副作用および安全度のみを評価し、改善度および有用度の評価から除外した。従って、各評価項目の症例数はそれぞれ全般改善度131例、概括安全度141例および有用度131例であった(Table 2)。

なお、併用禁止薬剤を併用している症例については併用期間中は全ての評価より除外した。また、投与期間中何らかの理由により途中服用を中断し、再投与した症例については長期投与の意味からより長く投与した期間を評価の対象として採用した。

#### 2. 患者背景

解析対象症例数141例の患者背景をTable 3に示

Table 2. 症例構成

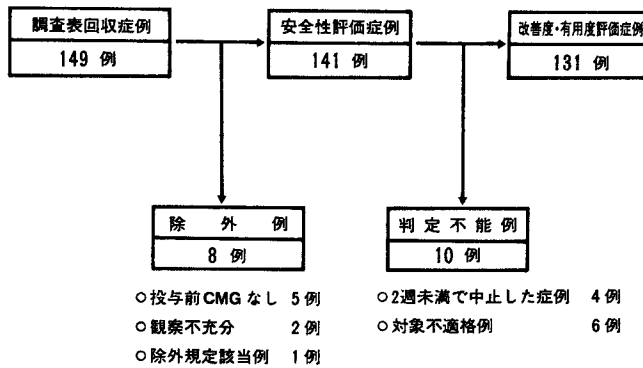


Table 3. 患者背景 (1)

項目	分類	例数
総症例数		141
性別	男	88
	女	53
年齢(才)	~ 15	6
	16 ~ 19	4
	20 ~ 29	8
	30 ~ 39	12
	40 ~ 49	13
	50 ~ 59	26
	60 ~ 69	35
	70 ~ 79	34
	80 ~	3
平均 55.4才 (7~83才)		
体重(kg)	~ 39	12
	40 ~ 49	36
	50 ~ 59	48
	60 ~ 69	28
	70 ~	10
	不明	7
平均 52.5kg (15~81kg)		
診断名	神経因性膀胱 (反射性)	104 (41)
	(無抑制)	(48)
	(自律性)	(4)
	(その他及び不明)	(11)
	不安定膀胱	33
その他	4	
原疾患 (累積)	脳性疾患	54
	脊髄性疾患	44
	その他及び不明	47
主訴 (累積)	頻尿	98
	尿意切迫感	53
	残尿感	24
	尿失禁	72
その他	17	

した。男性88例，女性53例であり，年齢は7~83歳（平均55.4歳）であった。年齢15歳以下の例は6症例含まれていた。尿意切迫感，尿失禁を主訴とする患児で臭化プロパンテリン，塩酸イミプラミンなどの既治療剤に効果がみられないことなど，治療上の必要性から主治医の判断により投与された症例である。

診断名では神経因性膀胱104例，不安定膀胱33例，その他4例であった。

Table 3. 患者背景 (2)

現在の排尿状態	自然排尿管尿	110
	自己導尿	14
	その他	17
入院・外来	入院	40
	外来	95
罹病期間	入院→外来	6
	~ 1ヶ月	0
	~ 3ヶ月	5
	~ 6ヶ月	9
	~ 12ヶ月	10
	~ 3年	31
3年~	59	
不明	27	
合併症	無	79
	有	62
既往歴	無	83
	有	58
既治療剤	無	58
	有	83
対象観察期間	無	40
	有	101
併用薬剤	無	75
	有	66
投与開始時1日用量	3mg	32
	6mg	54
	9mg	48
	その他	7
	1日平均投与量6.6mg (1~18mg)	
投与期間 (日)	~ 28 (4週)	12
	29 ~ 84 (12週)	17
	85 ~ 168 (24週)	35
	169 ~	77
	平均161.7日 (1~336日)	
投与量の変更	なし (維持)	99
	増量	31
	減量	9
	その他	2

投与期間は1~336日で平均161.7日であった。投与開始時の1日用量別症例数は3mg (1mg×3) 32例，6mg (2mg×3および3mg×2) 54例，9mg (3mg×3) 48例，その他の用量7例であった。また，平均1日投与量は6.6mg (1~18mg)であった。投与開始時と比較し，投与終了時の用量に変更のあった症例は計42例であり，増量31例，減量9例，その他 (用量変更を行ったが最終的に投与前後で同一用量) 2例であ

Table 4. 用量変更例の内訳

投与開始時 1日用量	例数	用 量 変 更			用量変更 なし
		増 量	減 量	その他	
3 mg	32	16	1	1	14
6 mg	54	10	5	1	38
9 mg	48	5	3	0	40
その他の用量	7	0	0	0	7
合 計	141	31	9	2	99
		42			

Table 5. 投薬中止例の内訳

総症例数	: 141例	
投与中止症例数	: 46例 (32.6%)	
中止時期(平均)	: 62.1日目(1~141日目)	
	症 例 数	46例
開始時 1日 用量	3mg	10例
	6mg	15例
	9mg	19例
	その他	2例
	中止理由(累積)	来院せず・転院
	症状改善せず	9
	副作用	7
	患者希望	7
	合併症	2
	他療法へ切り換え	3

Table 6. 全般改善度

項 目	評価 時期	著明 改善	改善	やや 改善	不変	悪化	合計	改 善 率 (%)	
								「改善」以上	「やや改善」以上
全 症 例	4 W	16	40	43	20	0	119	47.1	83.2
	12W	23	48	28	10	0	109	65.1	90.8
	24W	21	38	18	5	1	83	71.1	92.8
	最終	32	54	29	13	3	131	65.6	87.8
投 3 mg 維持	4 W	4	2	5	1	0	12	50.0	91.7
	12W	3	4	4	1	0	12	58.3	91.7
	24W	3	7	1	0	0	11	90.9	100.0
	最終	3	8	2	1	0	14	78.6	92.9
与 6 mg 維持	4 W	5	11	10	6	0	32	50.0	81.3
	12W	5	10	7	5	0	27	55.6	81.5
	24W	4	9	6	3	0	22	59.1	86.4
	最終	7	12	9	6	1	35	54.3	80.0
量 9 mg 維持	4 W	3	12	11	5	0	31	48.4	83.9
	12W	5	15	8	2	0	30	66.7	93.3
	24W	4	12	5	1	1	23	69.6	91.3
	最終	7	18	5	3	1	34	73.5	88.2
別 用量変更 その他	4 W	4	15	17	8	0	44	43.2	81.8
	12W	10	19	9	2	0	40	72.5	95.0
	24W	10	10	6	1	0	27	74.1	96.3
	最終	15	16	13	3	1	48	64.6	91.7

った。また、投与量の変更を行わず投与開始時の用量を維持した症例は計99例であり、1日量3mg維持例14例、1日量6mg維持例38例、1日量9mg維持例40例、その他の用量維持例7例であった (Table 4)。

投与期間が6ヶ月未満で投与を中止した症例は46例 (32.6%) であり、その理由 (累積) は来院せず・転院22件、症状改善せず9件、副作用7件、患者希望 (拒薬) 7件、合併症2件、他治療法3件であった。中止時期は1~141日 (平均62.1日) であった (Ta-

ble 5)。

### 3. 総合評価

#### (1) 全般改善度

##### ① 評価時期別改善度

各評価時期における全般改善度を Table 6 に示した。各評価時期の改善率は4週目では『改善』以上47.1%、『やや改善』以上83.2%、12週目ではそれぞれ65.1%、90.8%、24週目では71.1%、92.8%であった。また、各症例ごとの最終評価では65.6%、87.8%であり長期投与においても高い改善率が維持されてい

た。

1日用量別の4週目, 12週目および24週目の各評価時期の『改善』以上の改善率は 3 mg 維持例 50.0%, 58.3%, 90.9%, 6 mg 維持例で 50.0%, 55.6%, 59.1%, 9 mg 維持例 48.4%, 66.7%, 69.6%, 用量変更例ほかで 43.2%, 72.5%, 74.1% であり, いずれの用量においても治療効果の減弱など耐性を思わせる所見はみられなかった。

## ② 1日用量別改善度

投与量別の最終評価の『改善』以上および『やや改善』以上の改善率はそれぞれ 3 mg 維持例 78.6%, 92.9%, 6 mg 維持例 54.3%, 80.0%, 9 mg 維持例 73.5%, 88.2%, 用量変更例ほか 64.6%, 91.7% であり, 3 mg 維持例に予想外に高い改善率が示された。6 mg 維持例と 9 mg 維持例の比較では 9 mg の方が明らかに高い改善率を示した。用量変更例ほかは投与期間中に改善がみられず途中で効果を上げるために増量を行なった症例が主であることから結果としていくぶん高い改善率を示したものと思われる。

1日量 3 mg 維持例に高い改善率が示されたことについては, 1日量 3 mg で投与を開始した 32 症例中 17 例 (53.1%) が『効果不十分』あるいは『無効』のため増量されて, 3 mg 投与群の評価から除外された, つまり 1日量 3 mg で改善のみられた症例 (14 例) のみが 3 mg 維持例として集計されているため, 改善率が高くなったものと考えられる。

仮に『効果不十分』あるいは『無効』のため, 最初の用量変更として増量を行った症例 (3 mg 投与群 17 例, 6 mg 投与群 10 例, 9 mg 投与群 4 例) を加算して各用量別の改善率を算出してみた。その結果, 『改善』以上の改善率は 3 mg 投与群 35.5% (11/31), 6 mg 投与群 42.2% (19/45), 9 mg 投与群 65.8% (25/38) と明らかな用量依存性が認められ, 3 mg 投与群についてはかなり低い改善率となることが確認された。

## (2) 概括安全度

最終評価の概括安全度を Table 7 に示した。『副作用なし』と評価された症例は 104 例で 73.8% であり, 『軽度の副作用』以上では 126 例で 89.4% であった。また, 特に長期投与において安全性に問題ありとされ

Table 7. 概括安全度

副作用なし (-)	軽度の副作用 (±)	減量又は処置 (+)	投与中止 (卍)	合計	安全率 (%)	
					「副作用なし (+)」	「-」~「±」
104	22	3	12	141	73.8	89.4

Table 8. 有用度

極めて有用	有用	やや有用	有用とは思われない	好ましくない	合計	有用率 (%)	
						「有用」以上	「やや有用」以上
30	53	30	16	2	131	63.4	86.3

Table 9. 自覚症状改善度

症状	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計	改善率 (%)	
							「改善」以上	「やや改善」以上
頻尿	25	50	17	24	0	116	64.7	79.3
尿意切迫感	25	31	24	21	0	101	55.4	79.2
残尿感	18	13	16	17	2	66	47.0	71.2
尿失禁	32	25	13	17	3	90	63.3	77.8

Table 10. 他覚所見改善度

対象	評価時期	著明改善	改善	やや改善	不変	合計	改善率 (%)	
							「改善」以上	「やや改善」以上
	12週	11	15	8	12	46	56.5	73.9
全症例	24週	12	24	15	11	62	58.1	82.3
	最終	19	30	19	17	85	57.6	80.0

た症例は認められなかった。

## (3) 有用度

全般改善度および概括安全度を総合的に評価した有用度を Table 8 に示した。最終評価では『有用』以上 63.4%, 『やや有用』以上 86.3% であった。

## (4) 症状別改善度

頻尿, 尿意切迫感, 残尿感, 尿失禁の各症状別改善度を Table 9 に示した。

各自覚症状の『改善』および『やや改善』以上の改善率はそれぞれ頻尿 64.7%, 79.3%, 尿意切迫感 55.4%, 79.2%, 残尿感 47.0%, 71.2%, および尿失禁 63.3%, 77.8% であり, 頻尿, 尿意切迫感, 尿失禁に高い改善率がみられた。

## (5) 他覚所見

### ① 他覚所見の改善度

膀胱内圧測定の結果を総合的に評価した他覚所見の改善度を Table 10 に示した。各評価時期の『改善』

以上および『やや改善』以上の改善率はそれぞれ12週目56.5%, 73.9%, 24週目で58.1%, 82.3%であり, 長期投与においても経時的に改善率の低下はみられなかった。また, 最終評価においてはそれぞれ57.6%, 80.0%, であった。

### ② 膀胱内圧測定

投与前後の各測定項目の変動を Table 11 に示した。投与前に比して投与後, 初発尿意量および最大膀胱容量の有意な増加がみられ, また最大静止圧の有意な低下がみられた (t-検定)。

### ③ 自排尿量および残尿量測定

投与前後の自排尿量および残尿量測定の結果ならびに残尿率, 便宜的残尿率を Table 11 に示した。

投与後自排尿量および残尿量の有意な増加がみられたが (t-検定), 残尿率ならびに便宜的残尿率に変動

Table 11. 膀胱内圧測定および自排尿量・残尿量

測定項目	例数	投与前 mean±S.E.	最終 mean±S.E.	検定
初発尿意量 (ml)	67	98.7±8.3	126.8±10.0	**
最大膀胱容量 (ml)	84	160.4±10.1	209.5±11.1	**
最大静止圧 (cmH <sub>2</sub> O)	69	33.7±4.8	23.2±2.9	*
自排尿量 (ml)	55	99.0±10.4	131.4±13.0	**
残尿量 (ml)	67	53.5±8.2	67.8±9.0	**
残尿率 <sup>*1</sup> (%)	51	32.1±5.0	34.2±5.1	N.S.
便宜的残尿率 <sup>*2</sup> (%)	60	38.7±5.3	39.8±5.3	N.S.

\*: P<0.05 \*\*: P<0.01

\*1: 残尿率 (残尿量/自排尿量+残尿量)×100

\*2: 便宜的残尿率 (残尿量/最大膀胱容量)×100

Table 12. 副作用

項目	3mg 維持群	6mg 維持群	9mg 維持群	その他 の 用量群	用量変更群				合計
					増量	減量	その他	小計	
副作用対象症例数	14	38	40	7	31	9	2	42	141
副作用発現症例数	0	8	16	1	7	4	1	12	37
副作用発現率 (%)	0	21.1	40.0	14.3	22.6	44.4	50.0	28.6	26.2
発現時期									
1ヶ月未満	0	6	10	0	3	1	0	4	20
1ヶ月以上	0	2	6	1	4	3	1	8	17
口渇		6	13	1	5		1	6	26
口渇感			1						1
副 口腔内粘膜付着			1						1
作 舌のしびれ			1						1
用 胃部不快感			1						1
の 便秘		3			2			2	5
種 目のかすみ			1						1
類 排尿困難		1	3		1			1	5
眠 気						1		1	1
尿 閉						2		2	2
胸部の発赤		1							1
排尿障害						1		1	1
発現件数	0	11	21	1	8	4	1	13	46

はみられなかった。

## 4. 副作用, 理学検査および臨床検査

### ① 副作用

副作用の発現状況を Table 12 に示した。副作用の発現例数は 3mg 維持例14例中0例 (0%), 6mg 維持例38例中8例 (21.1%), 9mg 維持例40例中16例 (40.0%), その他の用量群7例中1例 (14.3%), 用量変更例42例中12例 (28.6%) であり, 全体として141例中37例 (26.2%) に副作用がみられた。副作用の種類としては口渇, 便秘などの消化器症状が主で, その他に排尿困難, 尿閉などの泌尿器科症状もみられたが,

臨床特特に重篤と思われる副作用はみられなかった。

### ② 理学検査

投与前後の血圧および脈拍数の測定結果を Table 13 に示した。血圧および脈拍数とも変動はみられず (t-検定), 本剤投与にもとづく異常所見はみられなかった。

### ③ 臨床検査

投与前後の臨床検査値の変動を Table 14 に示した。投与前後の平均値の比較 (t-検定) では総ビリルビンに投与後上昇傾向がみられたので, いづれの項目においても生理的範囲内の変動であり特に異常な変動はみられなかった。



Table 13. 血圧および脈拍数

測定項目	例数	投与前 (Mean±S.E.)	最 (Mean±S.E.)	終 (Mean±S.E.)	検定
血圧 (mmHg)	収縮期	40	125.8±2.6	127.9±3.1	N.S.
	拡張期	40	74.9±2.2	75.7±1.9	N.S.
脈拍数 (beats/min)	36	75.4±1.7	73.3±1.8	N.S.	

## 5. 年齢15歳以下の小児症例について

本試験においては年齢15歳以下の患者については原則として対象除外としたが治療上の必要性から6例の患児に投与したことから、小児症例につき集計してみた。年齢15歳以下の小児例については男性2例、女性4例であり、年齢は7～13歳(平均10.7歳)また診断名は神経因性膀胱2例、不安定膀胱3例、その他1例であった。投与量は1日量3～9mg(平均投与量は5.9mg)であり、また平均投与日数は128.2日であった。6例中3例がそれぞれ症状不変(83日)、来院せず(60日)および他の治療法への切り換え(100日)などのため、途中で投与を中止した。

評価しえた症例は6症例と少ないが、最終評価の全般改善度は『改善』以上で66.7%、『やや改善』以上で83.3%と高い改善率を示した(Table 15)。

また、概括安全度はいずれも『副作用なし』と評価されており、有用度については『有用』以上で66.7%、『やや有用』以上で83.3%であった。自覚症状の症状別改善度では頻尿、尿意切迫感、尿失禁の3症状に特に高い改善率がみられた。他覚所見の改善度は4症例について評価されており、『改善』以上の改善率は50%であった。

いずれの評価項目においても年齢16歳以上の患者の評価とほぼ同等の改善効果が得られており、しかも低用量で同等の効果が得られていることからみて、小児に対しては成人より低用量で治療効果が期待できる薬剤であると考えられる。副作用はいずれの症例においてもみられず、また臨床検査などにおいても特に異常な変動はみられなかった。

以上のことから症例数は6例と少ないが、小児においても有効な薬剤であり、また長期投与においても特に安全性に問題はみられず有用な薬剤であると考えられる。

## 考 察

頻尿、尿意切迫感、尿失禁あるいは夜尿は、日常診療でよく出合う愁訴であるが、治療に難渋することが少なくない症状群でもある。幸い、尿流動態検査あるいは神経生理学的検査が臨床に導入されるようになっ

Table 14. 臨床検査

検査項目	例数	投与前 mean±S.E.	最 終 mean±S.E.	検定	
血液	赤血球数 ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	99	432.1±5.3	434.9±5.6	N.S.
	白血球数 ( $/\text{mm}^3$ )	99	5968.8±171.7	6015.4±167.1	N.S.
	血小板数 ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	86	23.23±0.73	22.34±0.63	N.S.
検査	Ht (%)	97	40.08±0.46	40.50±0.47	N.S.
	Hb (g/dl)	97	13.53±0.15	13.45±0.16	N.S.
血液	GOT (IU)	100	23.13±1.32	21.23±1.25	N.S.
	GPT (IU)	100	24.85±3.39	19.65±1.51	N.S.
生化学	AL-P (IU)	52	147.1±9.6	144.9±10.0	N.S.
	(KAU)	44	6.85±0.42	6.94±0.41	N.S.
検査	$\gamma$ -GTP (IU)	81	33.16±7.66	29.64±6.22	N.S.
	総ビリルビン (mg/dl)	91	0.53±0.02	0.58±0.03	+
検査	BUN (mg/dl)	100	14.66±0.58	15.25±0.54	N.S.
	クレアチニン (mg/dl)	99	0.94±0.04	0.92±0.03	N.S.

+: P&lt;0.1

て、これら症状の原因ないしは病態がようやく明らかになり、整理されつつある。なかでも膀胱の無抑制収縮や反射性収縮を示す顕性の神経因性膀胱に対する分析が進むにつれて、明らかな神経学的異常を伴わない不安定膀胱の病態が注目されつつある。最近まではこれら疾患が示すいわゆる過緊張性膀胱状態に対して、臭化プロバンテリン、塩酸イミプラミン、または両者を併用した薬剤療法を中心に治療が行われてきたが、必ずしも満足できる成績ではなかった。

塩酸オキシブチニン(KL007錠)は平滑筋に対する直接的な弛緩作用と、中等度の抗コリン作用をもつ薬剤であり、さらに鎮痛作用と局所麻酔作用を示す<sup>1,2)</sup>。本剤の臨床評価では無抑制または反射性神経因性膀胱患者や、不安定膀胱患者の初発尿意量と最大膀胱容量を増加させ、無抑制収縮の発現頻度を減少させることが、既に国内外の多くの臨床試験で確認されている<sup>3-8)</sup>。さらに、神経性頻尿や膀胱刺激症状にも有効なことが報告されている<sup>9,10)</sup>。したがって、塩酸オキシブチニンを入手できるようになった現在では、

Table 15. 小児症例の評価

全般改善度									
著明改善	やや改善	やや改善	不変	悪化	合計	改善率 (%)			
						「改善」以上	「やや改善」以上		
2	2	1	1	0	6	66.7	83.3		

概括定全度						
副作用なし	軽度の副作用でそのまま継続できた	副作用が出現し減量または処置を必要とした	副作用のため投与を中止した	合計	「副作用なし」の安全率 (%)	
6	0	0	0	6	100.0	

有用度									
極めて有用	有用	やや有用	有用とは思われない	好ましくない	合計	有用率 (%)			
						「有用」以上	「やや有用」以上		
2	2	1	1	0	6	66.7	83.3		

自覚症状改善度									
症状	改善度	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計	改善率 (%)	
								「改善」以上	「やや改善」以上
頻尿	尿	1	3	0	1	0	5	80.0	80.0
尿意切迫感		0	3	1	2	0	6	50.0	66.7
残尿感		0	0	1	1	0	2	0	50.0
尿失禁		1	3	1	1	0	6	66.7	83.3

他覚所見の改善度								
著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計	改善率 (%)		
						「改善」以上	「やや改善」以上	
1	1	1	1	0	4	50.0	75.0	

頻尿，尿意切迫感，あるいは尿失禁に対する薬剤療法は大きく変わるものと思われるし，他の治療法を選択する際の基準も変化することが予想される。

現在，神経因性膀胱や不安定膀胱に対する薬剤療法は長期間にわたって行わざるをえないのが実情である。そのため，塩酸オキシブチンを長期間投与した場合，①薬剤効果は途中で低下しないか，②最小有効維持量として1日何mg投与が妥当か，③患者は長期間の内服に耐えられるのか，④副作用は増加しないかなどの問題点は当然検討されなければならない。

われわれは以上の調査を目標に本剤の長期投与と試験を行った。頻尿，尿意切迫感，尿失禁を主訴とし，反射性，無抑制あるいは低コンプライアンス膀胱が証明された神経因性膀胱患者および不安定膀胱患者149例を対象に試験を開始したが，8例の除外例が出たため，141例について解析を行った (Table 2, 3)。年齢15歳以下の症例が6例含まれているが，既治療剤に効果がみられないため，主治医の判断で本剤が投与された

症例である (Table 15)。顕性の神経因性膀胱患者が104例と多数を占めたのは当然として，不安定膀胱患者が33例も含まれていたことは注目される。今後治療の対象になる機会が増えるものと思われる。

投与期間は1～336日で，平均161.7日であった。投与を中止した症例が46例 (32.6%) 含まれていることを考慮すれば，目標の6ヶ月間を越した症例が多かったことを裏付けており，本剤の臨床効果を検討する上で，注目されてよい成績である。投与中止の時期は1～141日で，平均62.1日であった。逆に中止した症例は平均62.1日間も内服を続けたわけであり，中止理由はともかく，中止症例にも本剤はそれなりの効果があったものと推測される。

投与開始時の1日用量別症例数は3mg 32例，6mg 54例，9mg 48例，その他7例と，主治医により無作為的に選択されたけれども，結果として望ましい配分を示した (Table 4)。用量が変更された症例は42例 (29.8%) のみで，99例 (70.2%) に投与開始時の

用量を維持できたことは予想外に高い値であり、主治医により最初から至適投与量が選ばれた結果であると思われる。本試験の平均1日投与量は6.6mgであり、これまでの報告<sup>3-5)</sup>に比較して少ない。1日3mg投与の症例が含まれているため、平均値を低くしたことが考えられる。用量の変更は大部分の症例で増量のみで行われたことを考慮すれば、治療に必要な1日投与量はもう少し高いレベルにあることが推定される。

さて、本剤の効果を症状別改善度と他覚所見の改善度に基づいて総合的に判定した全般改善度の成績で見ると (Table 6), 各症例ごとの最終評価では「改善」以上65.6%, 「やや改善」以上87.8%と優れた成績を示した。しかも、投与開始後4週目, 12週目, および24週目の各評価時期別に全般改善度をみても、高い成績が維持されている, つまり治療効果の低下はみられなかった。1日投与量3mg, 6mg, 9mg, その他いずれの用量においても同じ結果が得られたことから、本剤は長期間投与しても耐性のできにくい薬剤であると考えられる。

投与量別に全般改善度をみると (Table 6), 3mg維持例で予想外に高い改善率を示したことが注目される。この成績は増量された症例は全て3mg維持群から除外された手続き上の産物であって、効果がないため途中で用量変更(増量)を行ったために除外された症例を全て加算して、改めて各用量別の改善率を算出してみると、「改善」以上は3mg群35.5% (11/31) 6mg群42.2% (19/45), 9mg群65.8% (25/38)と明らかに用量に依存して改善率が高くなることがわかった。1日3mg投与は一部の症例で症状を改善されたけれども、治療効果はあまり期待できない用量と思われる。

自覚症状は頻尿, 尿意切迫感, 尿失禁で高い改善率が得られた (Table 9)。残尿感の改善率が低いことがこれまでの報告から予測されたが、「やや改善」以上は他の症状と同等の成績である。残尿感という症状のなかに膀胱の刺激状態が含まれているのか, あるいは本剤の薬理作用の範囲の広さを裏付ける成績なのか理由はわからないけれども、臨床の場で使い易い印象を受ける。

膀胱容量は初発尿意量も最大膀胱容量も有意に増加し, 最大静止圧も有意に低下した成績 (Table 11) は従来の報告と一致する<sup>3-5)</sup>。しかし長期間投与症例でこの成績が得られた意義は大きい。自覚症状の改善を客観的に裏付けるばかりでなく, 耐性のできにくい薬剤であることの証明にもなる。自排尿量と残尿量は増加したが, 最大膀胱容量も増加しているため, 残尿

率, 便宜的残尿率はほとんど変化しなかった。いずれも本剤の薬理作用から当然予測された結果である。

副作用は141例中37例 (26.2%) にみられた (Table 12)。内訳はおもに口渇, 便秘などの消化器症状であり, その他に排尿困難や尿閉などの泌尿器症状もみられたが, いずれも一過性のものであり, 長期間投与中は新たな副作用はみられなかった。

臨床検査値については, いずれの項目においても生理的範囲内の変動であり, 総体的に異常な所見はみられなかった。

なお, 15歳以下の小児症例にも治療上の必要性から本剤が投与されたが (Table 15), いずれの評価項目でも16歳以上の患者の評価とほぼ同等の改善効果が得られた。症例数は6例と少ないが, 小児でも本剤は有用にして安全な薬剤であると思われる成績が得られた。

## 結 語

頻尿, 尿意切迫感, 尿失禁を主訴とし, 反射性, 無抑制あるいは低コンプライアンス膀胱が証明された神経因性膀胱および不安定膀胱患者を対象に, 塩酸オキシピチニンの長期投与試験を実施し, 以下の結果を得た。

1. 総症例数は149例で, 調査不能の8例を除いた141例につき検討した。疾患別では神経因性膀胱104例, 不安定膀胱33例, その他4例であった。
2. 塩酸オキシピチニンの投与量は1日平均6.6 (1~18)mgであったが, 1日量3mg 32例が含まれたためであり, 至適投与量はもう少し高いレベルにあると推定される。
3. 投与期間は平均161.7 (1~336)日であり, 投与中止の時期は平均62.1 (1~141)日であった。
4. 全般改善度を最終投与時期に評価した成績は, 「改善」以上は65.6%, 「やや改善」以上は87.8%であった。この改善率は試験期間中安定し, 長期投与でも低下しなかった。
5. 他覚所見として, 膀胱容量は初発尿意量と最大膀胱容量の両者とも有意に増加し, 経時的な低下はなかった。自排尿量も残尿量も増加したが, 残尿率は変化しなかった。
6. 副作用は141例中37例 (26.2%) にみられた。口渇, 便秘などの消化器症状がおもであって, 重篤なものはない。排尿困難や尿閉を訴えた8例も含まれている。
7. 15歳以下の小児が6例含まれていた。いずれの評価

項目でも16歳以上の患者とはほぼ同等の改善効果が得られ、副作用は1例もみられなかった。

以上、塩酸オキシブチニンはいわゆる過緊張性膀胱状態を示す神経因性膀胱および不安定膀胱の長期の治療に有効にして安全な薬剤であると思われる。

## 文 献

- 1) Diokno AC and Lapedes J: Oxybutynin: a new drug with analgesic and anticholinergic properties. *J Urol* **108**: 307-309, 1972
- 2) Applebaum SM: Pharmacologic agents in micturitional disorders. *Urology* **16**:555-568, 1986
- 3) 小柳知彦, 丸 彰夫, 谷口光太郎, 信野祐一郎, 高松恒夫, 森田 肇, 熊本悦明, 岡山 悟, 大村清隆, 横山英二, 折笠精一, 今林健一, 相馬文彦, 中野修道, 大沼徹太郎, 西村洋介, 白岩康夫, 山口 脩, 深谷保男, 佐藤昭太郎, 上原徹, 岡田耕市, 平賀聖悟, 島崎 淳, 安田耕作, 村山直人, 遠藤博志, 山城 豊, 香村衡一, 並木徳重郎, 高野 学, 河辺香月, 松村敏之, 松木克之, 岸本 孝, 滝本至得, 岡田清己, 川添和久, 清滝修二, 布施卓郎, 宮崎一興, 石堂哲郎, 久住治男, 長野賢一, 上野 精, 小林克己, 三矢英輔, 近藤厚生, 小林峰生, 山村秀夫: 神経因性膀胱, 不安定膀胱に対する塩酸オキシブチニン (KL 007 錠) の臨床評価—プラセボとの二重盲検群間比較試験—*西日泌尿* **48**: 1051-1072, 1986
- 4) 岩坪暎二, 北田真一郎, 熊沢浄一, 小領信一郎, 真崎善二郎, 伊東健治, 黒田憲行, 山下博志, 蓑田国広, 岩川愛一郎, 古賀寛史, : 神経因性膀胱に対する塩酸オキシブチニンの臨床効果 —とくに尿失禁に対して—. *西日泌尿* **48**: 697-705, 1986
- 5) 服部孝道, 安田耕作, 平山恵造: 無抑制収縮を有する神経因性膀胱に対する Oxybutynin hydrochloride の治療効果. *神経内科治療* **2**: 335-343, 1985
- 6) Thompson IM and Lauvetz R: Oxybutynin in bladder spasm, neurogenic bladder and enuresis. *Urology* **8**: 452-454, 1976
- 7) Brooks ME and Braf ZF: Oxybutynin chloride (Ditropan)—clinical uses and limitations. *Paraplegia* **18**: 64-68, 1980
- 8) Gajewski BJ and Awad SA: Oxybutynin versus propantheline in patients with multiple sclerosis and detrusor hyperreflexia. *J Urol* **135**: 966-968, 1986
- 9) 大森弘之, 大橋輝久, 入江 伸, 田中啓幹, 大田修平, 曾根淳史, 近藤 淳, 難波克一, 棚橋豊子, 白神健志, 高田元敬, 片山泰弘, 赤枝輝明, 高本 均, 鎌田日出男, 吉本 純: 膀胱刺激症状に対する塩酸オキシブチニン (KL 007) の臨床効果. *西日泌尿* **47**: 1891-1903, 1985
- 10) 丸茂 健, 馬場志郎, 中藪昌明, 田崎 寛: 膀胱刺激症状に対する塩酸オキシブチニンの治療効果. *西日泌尿* **48**: 691-695, 1986

(1988年7月19日受付)