

頻尿を主とした排尿異常に対する KL 007 (塩酸 オキシブチニン) の臨床的効果—第Ⅱ相試験

日本大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 岸本 孝教授)

滝本 至得・清滝 修二・川添 和久
布施 卓郎・北村 和子・山本 忠男
佐藤 安男・岡田 清己・岸本 孝

CLINICAL EFFECTIVENESS OF KL 007 (OXYBUTYNIN HYDROCHLORIDE) ON URINARY DISTURBANCE

Yukie TAKIMOTO, Shuji KIYOTAKI, Kazuhisa KAWAZOE,
Takuro FUSE, Kazuko KITAMURA, Tadao YAMAMOTO,
Yasuo SATOH, Kiyoki OKADA and Takashi KISHIMOTO
From the Department of Urology, School of Medicine, Nihon University
(Director: Prof. T. Kishimoto)

The clinical effectiveness of KL 007 (oxybutynin hydrochloride) was studied on patients with urinary disturbance, mostly complaints of urinary frequency, who were suffering from nervous pollakisuria, irritable bladder or neurogenic bladder.

Fifty two patients were administered KL 007 three times daily at the dose of 6 mg, 9 mg, or 12 mg per day for one or two weeks.

An overall clinical effectiveness of KL 007 was seen in the cases of hypertonic bladder. As to the clinical effectiveness of subjective symptoms, KL 007 improved the symptoms of urinary frequency, urinary incontinence, discomfort upon micturition, urinary urgency and sense of residual urine.

Transient side effects were observed in 23 cases (41.4%), and dry mouth was most observed. No severe side effects were noticed.

Key words: Oxybutynin hydrochloride, Urinary disturbance, Neurogenic bladder, Irritable bladder, Nervous pollakisuria

緒 言

神経性頻尿, 慢性前立腺炎や慢性膀胱炎にともなう刺激症状, 前立腺肥大症初期にみられる頻尿など, さらに尿意促進や残尿感や排尿後不快感などの不定愁訴により, なやまされる症例が, 日常临床上多数見られる。現在のところ, これらの症例に対し, 抗炎症剤に加えて精神安定剤の投与がおこなわれているのが一般的である。また, 最近では, 膀胱痙攣を緩解させる薬剤^{1,2)}が使用されているが, なお満足すべき効果

はえられていないようである。そのような現状をふまえ, 模索している段階であるが, 近年米国において塩酸オキシブチニンが開発され, その抗痙攣作用が注目されてきた。このものは, 無抑制および反射性神経因性膀胱患者の排尿障害改善剤として, 米国ではすでに販売されている薬剤であるが, 今回われわれは, 本薬剤の鎮痙作用に着目し, 神経因性膀胱患者のみならず, 前記の疾患や症状に対する効果の有無ならびに適応を決定するため, 第Ⅱ相試験を試みた。

使用した薬剤 KL 007 (oxybutynin hydrochlori-

de) は, 1963年米国の Mead Johnson & company が glycolic acid の 2-butylester 誘導体が鎮痙作用を有することを発見し, Marion 社により, 4-diethylamino-2-butynyl-(±)- α -cyclohexyl-phenylglycollate hydrochloride として開発されたものであり, 次のような構造式を持っている (Fig. 1).

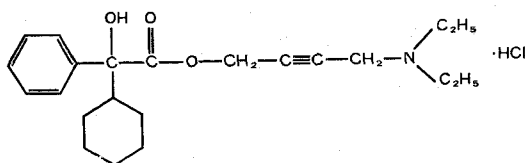


Fig. 1. KL007 (塩酸オキンプチニン)の化学構造式

薬理作用としては, 平滑筋に対する鎮痙作用と抗コリン作用を有し, 鎮痙作用は塩酸フラボキサートより強いことが知られている³⁾. また, oxybutynin hydrochloride の心血管系作用はアトロピンと比較して, 心機能抑制作用や血圧下降作用が効力および持続性の両面からみても弱いとされている⁴⁾.

試験方法

1. 対象症例

対象は, 1983年4月より1984年3月までの12カ月間に日本大学医学部附属病院駿河台病院および同附属板橋病院を受診した, おもに神経性頻尿, 刺激膀胱, 神経因性膀胱の患者56例(男性28例, 女性28例)で, 外来が46例, 入院が10例であった. 疾患の内訳は, 無抑制神経因性膀胱7例, 反射性神経因性膀胱4例, 自律性神経因性膀胱2例, 神経性頻尿8例, 刺激膀胱が35例であった. 対象患者背景は Table 1 に示すごとくである.

2. 薬剤および投与方法

剤型としては, 白色の錠剤で, 塩酸オキンプチニンを1錠中2mgと3mgを含有する錠剤の2種類があり, 1日3回毎食後経口で, 1日量として6mg, 9mg, 12mgの3群に分けた投与方法をおこなった. 投与期間は1ないし2週間であり, 6mg投与が8例(第I群), 9mg投与が33例(第II群), 12mg投与が15例(第III群)であった. 併用薬剤は原則として使用しないこととしたが, 泌尿器系以外の疾患を有しており, 従来から使用していた薬剤は, 本剤の効果をそこなわない場合のみ併用を認めた. また, 化学療法剤, 消炎剤などの使用に関しては, 尿路感染予防を目的とし, 本治験剤投与前より使われているもので, 今回の治験対象となる症状の改善を目的としていない場合に限り許可しており, 本剤投与と同時に投与を開始

Table 1. 対象患者背景

	総症例	56
性別	男	28
	女	28
年齢	16~19	1
	20~29	4
	30~39	4
	40~49	8
	50~59	7
	60~69	20
	70~79	9
	80~	3
体重 (kg)	~39	5
	40~49	14
	50~59	16
	60~69	9
	70~	4
	不明	8
	入院	10
	外来	46
診断名	無抑制神経因性膀胱	7
	反射性神経因性膀胱	4
	自律性神経因性膀胱	2
	神経性頻尿	8
	刺激膀胱	35
膀胱内圧の型	正緊張型	4
	高緊張型	13
	低緊張型	8
	無緊張型	0
	未施行	31
罹病期間	6ヵ月未満	15
	6ヵ月以上1年未満	7
	1年以上5年未満	19
	5年以上	9
	不明	6
合併症	有	18
	無	38
既往歴	有	31
	無	25
他薬剤 治療歴	有	47
	無	9

した薬剤はない.

3. 経過観察項目

主観察項目は自覚症状であり, 頻尿, 尿意促進感, 残尿感, 排尿時不快感, 排尿痛, 尿失禁, 排尿困難の7症状について調査表を作製し, 判定の材料とした. また, 患者記入による治療日記を症状経過の参考に供した. 調査は, 投与前, 投与開始1週間後および2週間後におこなった.

ウロダイナミック検査として, 膀胱内圧測定, 残尿量測定をとりあげたが, 日常臨床の間では, 検査を拒否する患者もあり, 全例に実施不可能であった. 56例中23例に膀胱内圧測定がおこなわれており, 本剤の膀胱尿筋に対する影響についての参考資料とした.

4. 効果判定

効果の判定は原則的に投与開始2週間後としたが, 一部1週間後に効果判定をおこなった症例もある. す

わち、投与期間が2週間の症例については、自覚症状は投与1週間および2週間後に判定し、総合効果はそれら自覚症状の結果を用いて、後述のごとく評点化した平均値により効果判定した。また投与期間が1週間の症例については自覚症状並びに総合効果は投与1週間後の結果により同様に効果判定した。一般的にみて、主治医の評価による効果判定法は多分に主観の入るきらいがあるので、評点法^{2,5)}を用いることとしたが、今回われわれは各症状につき以下のとおり新たな評点法による点数化を実施した。

本剤の特徴とされる頻尿改善という目的から、排尿回数をとりあげ、昼間の排尿回数と夜間の排尿回数に分けて、投与前後の排尿回数の変動により以下の基準によって評点を与えた。

昼間(起きている間)

- 3回以上の減少……………+2
- 1回または2回の減少…+1
- 不変または1回の増加…±0
- 2回以上の増加……………-1

夜間(夜間就眠中)

- 3回以上の減少……………+2
- 1回または2回の減少…+1
- 不変または1回の増加…±0
- 2回以上の増加……………-1

さらに、昼間の排尿回数の評点と夜間の排尿回数の評点の平均点を算出し、以下の基準によって頻尿の症状別効果の判定をおこなった。

昼間の評点と夜間の評点との平均点	頻尿の症状別効果
+2, +1.5	著 効
+1, +0.5	有 効
±0	無 効
-1, -0.5	悪 化
-2, -1.5	

尿意紧迫感、残尿感、排尿時不快感、排尿痛、尿失禁、排尿困難については、症状の程度を(++)から(-)にわけ、これらについて、投与前(++)→投与後(-) (以下→印は投与前後を表わす)、(+)->(-)となったものが著効、(++)->(+)、(++)->(±)、(+)->(±)、(±)->(-)が有効、(++)->(++)、(+)->(+)、(±)->(±)、(±)->(+)、(+)->(++)、(±)->(++)、(-)->(±)が無効、さらに(-)->(++)、(-)->(+)の場合には悪化と判定した。(-)->(-)は効果の判定はおこなわないこととした。そして、著効が2点、有効が1点、無効0点、悪化は-1点という評点を設定した。

以上、頻尿を含めた各症状別の評点に基づき、総合効果を判定した。総合効果の評価方法は次のような算式によった。

$$\frac{\text{各自覚症状の評点の合計}}{\text{評価項目数}} = \frac{\text{自覚症状の全般的改善度(平均点)}}{\text{改善度(平均点)}}$$

得られた平均点について以下のごとき基準に従い判定をおこなった。

総合効果判定基準

自覚症状の全般的改善度(平均点)	総合効果判定
1.0点以上	著 効
1.0点未満~0.66点	有 効
0.66点未満~0.33点	やや有効
0.33点未満~0点	無 効
マイナス点	悪 化

なお、症状別効果は4段階であるが、総合効果判定に関しては、各種薬物治験に関する多くの文献にたらい、やや有効という項目を入れた5段階法とした。

膀胱内圧測定を実施した症例は総合効果に反映することとし、別途、膀胱内圧測定結果にもとづく判定(3段階:改善, 不変, 悪化)をおこなった。

とくに、最大膀胱容量および初発尿意量の著明に増加したものを改善したと判断し、その他の項目をあわせもって総合的に膀胱内圧測定の評価とした。

以上述べた評価基準に従い、投与量別(I~III群)に検討を加えた。

5. 副作用について

投与期間中、患者の訴える副作用を調査した。調査方法としては、治療日記に患者自身が記録し、患者を問診して、あきらかに本剤の影響による副作用が否かを主治医が判定した。

6. 脱落例について

本治験を開始したところ、次のような事例があり、脱落症例とし治験から除外した。

- 1) 副作用、合併症などで、本剤の投与が持続できなくなった場合。
- 2) 患者の状態により、症状把握が不可能な場合。患者はすべて来院しており、追跡調査が不可能な症例はなく、また、投薬違反の症例もなかった。

試験結果

対象症例は56例で、症例一覧表はTable 2に示す。このうち4症例が脱落例となり、52例について効果解析をおこなった。

1. 総合効果判定(Table 3)

まず、I~III群にわけて検討してみた。I群は、神

Table 2. 症 例 一 覧 表

症 例 番 号	患 者 名	年 齢 ・ 性	入 院 ・ 外 来	用 量 (日 投 与 量)	診 断 名	原 疾 患	主 訴	併 用 薬 剤	自覚症状の効果判定						総合効果		副 作 用	備 考		
									頻 尿	尿 促 迫 意 感	残 尿 感	排 不 尿 快 時 感	排 尿 痛	尿 失 禁	排 尿 困 難	全 改 善 的 度			判 定	
1	T M	48 男	外 来	2mg ×3	刺激膀胱	膀胱頭部硬化症	夜間頻尿	なし		有効	無効	無効	著効	著効		有効	1.0	著	効	なし
2	T I	70 男	外 来	2mg ×3	刺激膀胱 (慢性膀胱炎)	慢性膀胱炎 膀胱頭部硬化症	昼夜間頻尿	降圧剤		無効 有効	無効 無効				無効 無効	0.17	無	効	なし	
3	K Y	82 男	外 来	2mg ×3	刺激膀胱 (慢性膀胱炎)	前立腺肥大症	頻尿	なし		有効 有効	無効 無効	有効 無効			無効 無効	0.35	やや有効	なし		
4	H O	19 男	外 来	2mg ×3	刺激膀胱 (慢性前立腺炎)	慢性前立腺炎	頻尿	なし		有効	無効	無効				0.33	やや有効	なし		
5	T I	36 女	外 来	2mg ×3	刺激膀胱 (慢性膀胱炎)	慢性膀胱炎	頻尿 残尿感	なし		有効	有効	無効	有効			0.75	有	効	口 渴	
6	T S	38 女	外 来	2mg ×3	神経性頻尿	なし	頻尿	なし		有効 無効	無効 無効					0.25	無	効	口 渴、夜間頻尿、 手指のむくみ、 しびれ感	
7	H S	73 男	入 院	2mg ×3	刺激膀胱	前立腺癌 Stage C 術後	頻尿	バクターロスタール がイトロピロール		著効 有効	有効 有効	有効 有効	無効 無効	無効 有効	悪化 無効	0.70	有	効	なし	
8	A M	68 女	外 来	2mg ×3	刺激膀胱 (慢性膀胱炎)	慢性膀胱炎	昼夜間頻尿	なし											口 渴	投与 5 日目にて服薬中止
9	M K	27 女	外 来	3mg ×3	刺激膀胱 (慢性膀胱炎)	慢性膀胱炎	頻尿	なし											尿の出にくい 感じ	尿の出にくい感じが増したため、 6 日目にて服薬中止
10	S N	45 女	外 来	3mg ×3	刺激膀胱 (慢性膀胱炎)	慢性膀胱炎	頻尿 下部不快感	なし		著効	有効	無効	無効		悪化	0.4	やや有効	なし		
11	M I	27 女	外 来	3mg ×3	刺激膀胱 (慢性膀胱炎)	慢性膀胱炎	頻尿	なし		悪化 悪化	無効 無効	無効 悪化		無効	-0.46	悪	化	なし		
12	T O	60 男	外 来	3mg ×3	刺激膀胱 (慢性膀胱炎)	前立腺肥大症	頻尿 排尿時不快感	なし		無効	無効	無効	無効			0	無	効	なし	
13	H N	48 女	外 来	3mg ×3	刺激膀胱 (慢性膀胱炎)	慢性膀胱炎	頻尿	なし		無効	無効	無効	有効		無効	0.2	無	効	胃腸障害、 汗が出なくなった	
14	K I	52 女	入 院	3mg ×3	無抑制 神経因性膀胱	多発性硬化症	カタール病 困よりの尿も れ	ヘサコリン、 ノイロピタン							著効 著効	2.0	著	効	口 渴	

(自覚症状の効果判定は1週目の判定が上段に、2週目の判定が下段に記載している)

症 例 番 号	患 者 名	年 齢	入 院 外 来	用 量 (日 投 与 量)	診 断 名	原 疾 患	主 訴	併 用 薬 剤	自覚症状の効果判定							総合効果		副 作 用	備 考
									頻 尿	尿 促 迫 意 感	残 尿 感	排 尿 快 時 感	排 尿 痛	尿 失 禁	排 尿 困 難	全 改 善 的 度	判 定		
15	Y.S	65	外 来	3mg ×3	神経性頻尿	なし	頻尿	なし	著効 有効	有効 無効	無効 無効	有効 有効	無効 有効	有効 無効	0.64	やや有効	なし		
16	K.H	73	外 来	3mg ×3	刺激膀胱 (慢性膀胱炎)	慢性膀胱炎	頻尿 下腹部不快感	ガストロピロール	有効	有効	無効	無効		無効	0.4	やや有効	なし		
17	M.S	45	外 来	3mg ×3	刺激膀胱 (慢性膀胱炎)	慢性膀胱炎	尿意促進感	なし	有効	無効		無効		有効	0.5	やや有効	口渇		
18	H.H	66	入 院	3mg ×3	刺激膀胱 (慢性膀胱炎)	慢性膀胱炎 糖尿病	頻尿,不快感	オイグルコン	著効	有効	有効	有効			1.25	著効	なし		
19	J.M	53	入 院	3mg ×3	刺激膀胱 (Foly留置中)	卵巣癌	尿失禁 尿意促進	ボンタール		有効 著効	有効 有効			著効 著効	1.5	著効	なし	服薬終了後再びFoly周囲より尿漏れ出現	
20	L.S	46	外 来	3mg ×3	刺激膀胱	刺激膀胱	頻尿	なし	無効	有効	無効		無効	無効	0.2	無効	胃腸障害 (軽度)		
21	K.S	64	入 院	3mg ×3	無抑制 神経因性膀胱	脳膀胱	夜間頻尿	オイグルコン, ルシトリン, シキトキシン	著効	有効	無効				1.0	著効	なし		
22	S.N	65	外 来	3mg ×3	神経性頻尿	神経性頻尿	頻尿	なし		悪化	無効			無効	-0.33	悪化	口渇 口舌荒		
23	T.Y	83	外 来	3mg ×3	刺激膀胱	前立腺肥大症	昼夜間頻尿	フランティール, キャセラン, ATP, フリチロン		悪化	無効	無効		無効	-0.2	悪化	なし		
24	S.S	63	外 来	3mg ×3	刺激膀胱 (慢性膀胱炎)	尿道狭窄, 慢性膀胱炎	頻尿	タチオン フイロヘリン ノイオン										胃腸障害 易疲労感	胃腸障害は投与前よりあり 投与5日目まで自己中断
25	H.S	72	外 来	3mg ×3	神経性頻尿	神経性頻尿	頻尿	バスタレルF 他	無効	無効	有効		有効		0.5	やや有効	口渇		
26	H.O	65	入 院	3mg ×3	無抑制 神経因性膀胱	脳膀胱	尿失禁 (Foly周囲)	センラ, 補液, 抗生剤, セフトラン						著効	2.0	著効	なし	服薬終了後, 再度尿失禁出現	
27	T.Y	80	外 来	3mg ×3	反射性 神経因性膀胱		尿意頻数	なし	無効 無効	無効 無効	無効 無効	無効 無効	無効 無効	無効 無効	0	やや有効	頭痛		
28	F.H	55	外 来	3mg ×3	刺激膀胱 (慢性膀胱炎)	外陰部炎	頻尿,残尿感	なし	悪化 有効	無効 有効	有効 有効	著効 著効		無効	0.62	やや有効	なし		

(自覚症状の効果判定は1週目の判定が上段に, 2週目の判定が下段に記載している)

症 例 番 号	患 者 名	年 齢 ・ 性	入 院 ・ 外 来	用 二 日 投 与 量	診 断 名	原 疾 患	主 訴	併 用 薬 剤	自覚症状の効果判定							総合効果		副 作 用	備 考
									頻 尿	尿 促 迫 意 感	残 尿 感	排 不 尿 快 時 感	排 尿 痛	尿 失 禁	排 尿 困 難	全 改 善 的 度	判 定		
29	L S	52 男	外 来	3mg ×3	反射性 神経因性膀胱	脊髓腫瘍(術後)	頻尿, 尿失禁	なし	無効 無効 無効	無効 無効				無効 無効	0.17	やや有効	なし		
30	S O	30 女	外 来	3mg ×3	神経性頻尿	なし	頻尿	なし	著効 無効	有効 有効					1.0	著効	胃腸障害		
31	M A	39 女	外 来	3mg ×3	刺激膀胱 (慢性膀胱炎)	慢性膀胱炎	頻尿	なし	無効 有効	無効				無効	0.2	無効	下痢		
32	H H	69 女	外 来	3mg ×3	刺激膀胱 (慢性膀胱炎)	痙性対麻痺	頻尿	ドルコール	悪化 悪化	無効 無効					-0.5	悪化	なし		
33	K M	67 男	入 院	3mg ×3	刺激膀胱 (慢性膀胱炎)	前立腺肥大症	頻尿	ドルコール	有効 有効	無効 有効				無効 有効	0.67	有効	胸やけ (軽度)		
34	T O	65 男	入 院	3mg ×3	刺激膀胱 (慢性膀胱炎)	膀胱憩室	頻尿	ドルコール	悪化 有効	無効 無効		有効 有効		無効 無効	0.25	やや有効	なし		
35	H Y	66 男	外 来	3mg ×3	無抑制 神経因性膀胱	脳血管障害	頻尿	なし	有効 悪化	無効 無効				無効 無効	0	無効	なし		
36	T M	21 男	外 来	3mg ×3	神経性頻尿	なし	尿意 促進	なし	悪化 悪化	有効 無効	無効 無効	著効 著効		無効 有効	0.4	有効	なし		
37	S S	27 男	外 来	3mg ×3	神経性頻尿	なし	頻尿	なし	著効 著効	無効 有効	無効 無効	有効 有効		無効 無効	0.7	有効	なし		
38	G S	75 男	外 来	3mg ×3	無抑制 神経因性膀胱	S状結腸癌術後	排尿障害	なし	悪化	無効	無効	無効	無効	無効	無効	-0.14	悪化	胃腸障害 心	
39	I M	73 女	外 来	3mg ×3	刺激膀胱 (慢性膀胱炎)	慢性膀胱炎	尿失禁	なし	無効 無効					無効 無効	0	無効	なし		
40	C O	58 女	入 院	3mg ×3	無抑制 神経因性膀胱	脊椎炎	頻尿	ドルコール プロクターセP	無効 無効	無効 無効	無効 無効	無効 無効		無効 無効	0	やや有効	なし		
41	T N	66 男	外 来	3mg ×3	刺激膀胱 (慢性膀胱炎)	前立腺肥大症	頻尿	PPC, バクター	無効 悪化	有効 有効	有効 無効		無効 無効	無効 有効	0.33	やや有効	なし		
42	R S	72 男	入 院	4mg ×3	反射性 神経因性膀胱	前立腺腫瘍骨転移	尿失禁	なし						著効 著効	2.0	著効	なし		

(自覚症状の効果判定は1週目の判定が上段に、2週目の判定が下段に記載している)

症 例 番 号	患 者 名	年 齢	入 院 外 来	用 量 日 投 与 回 数	診 断 名	原 疾 患	主 訴	併 用 薬 剤	自覚症状の効果判定						総合効果		副 作 用	備 考
									頻 尿	尿 促 迫 意 感	残 尿 感	排 不 尿 快 時 感	排 尿 痛	尿 失 禁	排 尿 困 難	全 改 善 的 度		
43	M.S	45	外 来	4 mg × 3	刺激膀胱 (慢性膀胱炎)	慢性膀胱炎	残尿感 尿意 逼迫	ターゼン, 他	著効 著効	有効 有効	無効 無効	無効 有効	無効 有効	有効 有効	0.9	有 効	なし	
44	H.M	65	外 来	4 mg × 3	自律性 神経因性膀胱	子宮全摘術後	尿失禁 頻尿	なし		無効	有効	無効		無効	無効	0.2	無 効	口渇 手の乾燥感 咽頭部痛
45	T.M	56	外 来	4 mg × 3	刺激膀胱	膀胱頸部硬化症	頻尿 遅延性排 尿困難	なし		有効 無効	無効 無効	有効 無効	無効 無効	無効	0.28	やや有効	口渇 悪心	
46	F.N	69	外 来	4 mg × 3	自律性 神経因性膀胱	子宮癌術後 (子宮摘除)	尿意を 感じない 尿失禁	なし		無効 悪化	無効 無効	著効 無効	無効 無効	有効 無効	0.29	無 効	口渇 食欲不振 排ガス多し	
47	M.W	63	外 来	4 mg × 3	刺激膀胱	膀胱頸部硬化症	夜間頻尿 遅延性排 尿困難	なし		有効 有効	有効 無効	無効 有効		有効 無効	0.63	やや有効	なし	
48	A.O	61	外 来	4 mg × 3	刺激膀胱 (慢性膀胱炎)	慢性膀胱炎	頻尿	アルサルミン EDL フルイテラシ	無効	無効				無効	0	無 効	口 渇	
49	T.I	66	外 来	4 mg × 3	刺激膀胱 (慢性膀胱炎)	前立腺肥大症	頻尿	なし		無効 有効	無効	無効	無効	無効	0.13	無 効	悪 心	
50	T.I	61	外 来	4 mg × 3	刺激膀胱 (慢性膀胱炎)	慢性膀胱炎	逼迫性 尿失禁	なし		有効 有効	有効 有効	著効 著効		有効 有効	1.25	著 効	なし	
51	I.S	41	外 来	4 mg × 3	刺激膀胱 (慢性前立腺炎)	慢性前立腺炎	頻尿	なし		無効 有効	無効 無効	無効 無効	無効 有効	無効	0.2	無 効	なし	
52	M.T	58	外 来	4 mg × 3	刺激膀胱 (慢性膀胱炎)	膀胱頸部硬化症	頻尿	なし		有効 有効			有効 有効	著効 著効	1.33	著 効	なし	
53	S.K	75	外 来	4 mg × 3	無抑制 神経因性膀胱	不 明	頻尿	セルシン									口 渇	投与 3 日目にて服薬中止
54	I.M	78	外 来	4 mg × 3	神経性頻尿	なし	頻尿	なし		悪化 無効	無効 無効	無効 有効	有効 有効	著効 著効	有効 有効	0.64	有 効	口 渇
55	H.S	41	入 院	4 mg × 3	反射性 神経因性膀胱	肥厚性間質性神経炎	切迫性 尿失禁	バクター トフラニール	有効 著効	著効 著効	無効 無効			有効 有効	無効 無効	0.9	有 効	なし
56	T.K	62	外 来	4 mg × 3	刺激膀胱 (慢性膀胱炎)	慢性膀胱炎	頻尿	なし		無効 有効	無効 有効			無効 無効	0.33	無 効	なし	

(自覚症状の効果判定は 1 週目の判定が上段に、 2 週目の判定が下段に記載している)

Table 3. 総合効果判定結果

投与群	疾患 (診断名)	総 症 例	著 効	有 効	や や 有 効	無 効	悪 化	有効率 (%)	
								有効以上	やや有効以上
I 群 (6 mg/day)	神経性頻尿	1	0	0	0	1	0		
	刺激膀胱	6	1	2	2	1	0	50.0% (3/6)	83.3% (5/6)
	神経因性膀胱	0							
	計	7	1	2	2	2	0	42.9% (3/7)	71.4% (5/7)

投与群	疾患 (診断名)	総 症 例	著 効	有 効	や や 有 効	無 効	悪 化	有効率 (%)	
								有効以上	やや有効以上
II 群 (9 mg/day)	神経性頻尿	6	1	2	2	0	1	50.0% (3/6)	83.3% (5/6)
	刺激膀胱	17	2	1	6	5	3	17.6% (3/17)	52.9% (9/17)
	神経因性膀胱	8	3	0	3	1	1	37.5% (3/8)	75.0% (6/8)
	計	31	6	3	11	6	5	29.0% (9/31)	64.5% (20/31)

投与群	疾患 (診断名)	総 症 例	著 効	有 効	や や 有 効	無 効	悪 化	有効率 (%)	
								有効以上	やや有効以上
III 群 (12 mg/day)	神経性頻尿	1	0	1	0	0	0		
	刺激膀胱	9	2	1	2	4	0	33.3% (3/9)	55.6% (5/9)
	神経因性膀胱	4	1	1	0	2	0	50.0% (2/4)	50.0% (2/4)
	計	14	3	3	2	6	0	42.9% (6/14)	57.1% (8/14)

神経性頻尿 1 例，刺激膀胱 6 例の計 7 例で，神経因性膀胱の症例は含まれていない。効果をみると，有効以上の有効率が 42.9%，やや有効以上では 71.4% であった。II 群では，神経性頻尿 6 例，刺激膀胱 17 例，神経因性膀胱 8 例の 31 例で，神経性頻尿では，やや有効以上が 83.3%，刺激膀胱では，やや有効以上が 52.9%，神経因性膀胱では，やや有効以上が 75.0% を示し，三者を総合すると，やや有効以上の有効率は 64.5% であった。III 群では，神経性頻尿 1 例，刺激膀胱 9 例，神経因性膀胱 4 例の計 14 例であったが，神経性頻尿の 1 例は有効を示し，刺激膀胱では，やや有効以上が 55.6%，神経因性膀胱では，やや有効以上の有効率は 50.0%，三者を総合すると，やや有効以上の有効率は 57.1% であった。

ついで，投与量に関係なく，疾患群別に総合効果をみてみた (Table 4)。神経性頻尿では，有効以上が 50.0%，やや有効以上が 75.0% であった。刺激膀胱では，有効以上が 28.1%，やや有効以上が 59.4% を示した。神経因性膀胱では，有効以上が 41.7%，やや有効

以上は 66.7% となり，神経性頻尿と，神経因性膀胱群に有効性を示した。

2. 自覚症状による症状別効果

自覚症状は頻尿 (排尿回数)，尿意促迫感，残尿感，排尿時不快感，排尿痛，尿失禁，排尿困難の 7 項目の各症状別効果を評価した。

1) 投与 1 週目の判定

投与期間が 1 週および 2 週間投与の症例で 1 週目の判定が可能だった症例 (52 例) を評価した (Table 5)。

投与群の第 I 群 (6 mg/day) は 7 例，第 II 群 (9 mg/day) は 31 例，第 III 群 (12 mg/day) は 14 例であった。

① 頻尿；第 I 群は 85.7%，第 II 群は 35.7%，第 III 群は 46.2% の有効率を示した。第 I 群はもっとも高い有効性を示したが，症例数が少なく，第 II 群と第 III 群の比較的多い症例群ではほとんど有効率がかわらなかった。

② 尿意促迫感；第 I 群は 28.6%，第 II 群は 35.7%，第 III 群は 45.5% と，第 III 群に有効率が高い傾向に

Table 4. 疾患別総合効果判定結果

疾患 (診断名)	投与群	総 症 例	著 効	有 効	や や 有 効	無 効	悪 化	有効率 (%)	
								有効以上	やや有効以上
神経性頻尿	I 群 (6 mg/day)	1	0	0	0	1	0		
	II 群 (9 mg/day)	6	1	2	2	0	1	50.0% (3/6)	83.3% (5/6)
	III 群 (12 mg/day)	1	0	1	0	0	0		
	計	8	1	3	2	1	1	50.0% (4/8)	75.0% (6/8)

疾患 (診断名)	投与群	総 症 例	著 効	有 効	や や 有 効	無 効	悪 化	有効率 (%)	
								有効以上	やや有効以上
刺激膀胱	I 群 (6 mg/day)	6	1	2	2	1	0	50.0% (3/6)	83.3% (5/6)
	II 群 (9 mg/day)	17	2	1	6	5	3	17.6% (3/17)	52.9% (9/17)
	III 群 (12 mg/day)	9	2	1	2	4	0	33.3% (3/9)	55.6% (5/9)
	計	32	5	4	10	10	3	28.1% (9/32)	59.4% (19/32)

疾患 (診断名)	投与群	総 症 例	著 効	有 効	や や 有 効	無 効	悪 化	有効率 (%)	
								有効以上	やや有効以上
神経因性膀胱	I 群 (6 mg/day)	0							
	II 群 (9 mg/day)	8	3	0	3	1	1	37.5% (3/8)	75.0% (6/8)
	III 群 (12 mg/day)	4	1	1	0	2	0	50.0% (2/4)	50.0% (2/4)
	計	12	4	1	3	3	1	41.7% (5/12)	66.7% (8/12)

あったが、各群間の症例数の差が大きいため、有効率に差は認められなかった。

③ 残尿感；第Ⅰ群は40.0%，第Ⅱ群は28.6%，第Ⅲ群は30.0%の有効率を示した。各群間の有効率はほとんどかわらなかった。

④ 排尿時不快感；第Ⅰ群は66.7%，第Ⅱ群は53.3%，第Ⅲ群は33.3%の有効率を示した。第Ⅰ群および第Ⅱ群の有効率はほとんど変わらず、第Ⅲ群と比べて、やや良い成績を示した。

⑤ 排尿痛；第Ⅰ群は50.0%，第Ⅱ群は0%，第Ⅲ群は50.0%の有効率を示した。本症状を訴えた患者は他の自覚症状に比し、きわめて少ない状態なので薬剤の有効性はかならずしも確認できなかった。

⑥ 尿失禁；第Ⅰ群は100%，第Ⅱ群は38.5%，第Ⅲ群66.7%の有効率を示した。第Ⅰ群は1例であるので評価としては不適當と思われるが、尿失禁に対しては有望な薬物と考えられた。

⑦ 排尿困難；第Ⅰ群は25.0%，第Ⅱ群は11.1%，第Ⅲ群は41.7%の有効率を示したが、全体的にかなら

ずしも満足できる結果ではなかった。

1週目判定による結果をまとめると、各群間の症例数が著しく異なること、対象症例の内容に差があることなどから、投与量の差による症状別効果は評価することがきわめて困難であった。しかし、ある程度の傾向はうかがうことができたように思われる。すなわち、頻尿、尿意紧迫感、排尿時不快感、尿失禁の4症状に効果を示しているということが言えよう。

2) 1週目判定と2週目判定との比較

2週間投与症例(32例)のみをとりあげ、1週目と2週目の効果判定(有効以上の有効率)の比較を試みた(Table 5)。

32例の総投与群について神経性頻尿、刺激膀胱、神経因性膀胱患者の合計した症例についてみると、頻尿については1週目判定で44.8% (29例中13例)、2週目判定では58.6% (29例中17例)であり、2週目の効果のほうがやや良い成績を示した。

尿意紧迫感は、1週目判定で33.3% (27例中9例)、2週目判定では37.0% (27例中10例)に有効率を示

Table 5. 症状別判定結果

1) 1週間投与症例及び2週間投与症例の1週目判定結果

投与群	疾患 (診断名)	症例 数	有効率 (有効以上)						
			頻尿 (排尿回数)	尿意促進感	残尿感	排尿時不快感	排尿痛	尿失禁	排尿困難
I 群 (6 mg/day)	神経性頻尿	1例	100% (1/1)	0% (0/1)					
	刺激膀胱	6例	83.3% (5/6)	33.3% (2/6)	40.0% (2/5)	66.7% (2/3)	50.0% (1/2)	100% (1/1)	25.0% (1/4)
	計	7例	85.7% (6/7)	28.6% (2/7)	40.0% (2/5)	66.7% (2/3)	50.0% (1/2)	100% (1/1)	25.0% (1/4)
II 群 (9 mg/day)	神経性頻尿	6例	50.0% (3/6)	33.3% (2/6)	40.0% (2/5)	100% (4/4)	0% (0/1)	100% (2/2)	0% (0/4)
	刺激膀胱	17例	31.3% (5/16)	43.8% (7/16)	33.3% (4/12)	50.0% (4/8)	0% (0/4)	16.7% (1/6)	22.2% (2/9)
	神経因性膀胱	8例	33.3% (2/6)	16.7% (1/6)	0% (0/4)	0% (0/3)	0% (0/2)	40.0% (2/5)	0% (0/5)
計	31例	35.7% (10/28)	35.7% (10/28)	28.6% (6/21)	53.3% (8/15)	0% (0/8)	38.5% (5/13)	11.1% (2/18)	
III 群 (12 mg/day)	神経性頻尿	1例	0% (0/1)	0% (0/1)	0% (0/1)	100% (1/1)	100% (1/1)	100% (1/1)	100% (1/1)
	刺激膀胱	9例	55.6% (5/9)	42.9% (3/7)	33.3% (2/6)	0% (0/1)	25.0% (1/4)	100% (1/1)	37.5% (3/8)
	神経因性膀胱	4例	33.3% (1/3)	66.7% (2/3)	33.3% (1/3)	0% (0/1)	100% (1/1)	50.0% (2/4)	33.3% (1/3)
計	14例	46.2% (6/13)	45.5% (5/11)	30.0% (3/10)	33.3% (1/3)	50.0% (3/6)	66.7% (4/6)	41.7% (5/12)	

2) 2週間投与症例及び1週目判定と2週目判定の比較

投与群	疾患 (診断名)	症例 数	判定 時期	有効率 (有効以上)						
				頻尿 (排尿回数)	尿意促進感	残尿感	排尿時不快感	排尿痛	尿失禁	排尿困難
I 群 (6 mg/day)	神経性頻尿	1例	1週目	100% (1/1)	0% (0/1)					
			2週目	0% (0/1)	0% (0/1)					
	刺激膀胱	3例	1週目	66.7% (2/3)	33.3% (1/3)	100% (2/2)	0% (0/1)	0% (0/1)	100% (1/1)	0% (0/3)
			2週目	100% (3/3)	33.3% (1/3)	50.0% (1/2)	50.0% (1/2)	0% (0/1)	100% (1/1)	0% (0/3)
計	4例	1週目	75.0% (3/4)	25.0% (1/4)	100% (2/2)	0% (0/1)	0% (0/1)	100% (1/1)	0% (0/3)	
2週目		75.0% (3/4)	25.0% (1/4)	50.0% (1/2)	50.0% (1/2)	0% (0/1)	100% (1/1)	0% (0/3)		
II 群 (9 mg/day)	神経性頻尿	3例	1週目	66.7% (2/3)	66.7% (2/3)	0% (0/3)	100% (3/3)	0% (0/1)	100% (1/1)	0% (0/3)
			2週目	66.7% (2/3)	33.3% (1/3)	0% (0/3)	100% (3/3)	100% (1/1)	100% (1/1)	33.3% (1/3)
	刺激膀胱	8例	1週目	14.3% (1/7)	28.6% (2/7)	75.0% (3/4)	100% (2/2)	0% (0/1)	20.0% (1/5)	33.3% (1/3)
			2週目	42.9% (3/7)	57.1% (4/7)	50.0% (2/4)	100% (2/2)	0% (0/2)	40.0% (2/5)	50.0% (1/2)
	神経因性膀胱	5例	1週目	25.0% (1/4)	0% (0/4)	0% (0/2)	0% (0/1)	0% (0/1)	33.3% (1/3)	0% (0/4)
			2週目	25.0% (1/4)	0% (0/4)	0% (0/2)	0% (0/2)	0% (0/1)	33.3% (1/3)	0% (0/3)
計	16例	1週目	28.6% (4/14)	28.6% (4/14)	33.3% (3/9)	71.4% (5/7)	0% (0/3)	33.3% (3/9)	10.0% (1/10)	
2週目		42.9% (6/14)	35.7% (5/14)	22.2% (2/9)	71.4% (5/7)	25.0% (1/4)	44.4% (4/9)	25.0% (2/8)		
III 群 (12 mg/day)	神経性頻尿	1例	1週目	0% (0/1)	0% (0/1)	0% (0/1)	100% (1/1)	100% (1/1)	100% (1/1)	100% (1/1)
			2週目	0% (0/1)	0% (0/1)	0% (0/1)	100% (1/1)	100% (1/1)	100% (1/1)	100% (1/1)
	刺激膀胱	8例	1週目	62.5% (5/8)	50.0% (3/6)	33.3% (2/6)	0% (0/1)	25.0% (1/4)	100% (1/1)	42.9% (3/7)
			2週目	87.5% (7/8)	50.0% (3/6)	33.3% (2/6)	100% (1/1)	60.0% (3/5)	100% (1/1)	28.6% (2/7)
	神経因性膀胱	3例	1週目	50.0% (1/2)	50.0% (1/2)	50.0% (1/2)	0% (0/1)	100% (1/1)	66.7% (2/3)	50.0% (1/2)
			2週目	50.0% (1/2)	50.0% (1/2)	0% (0/2)	0% (0/1)	0% (0/1)	66.7% (2/3)	50.0% (1/2)
計	12例	1週目	54.5% (6/11)	44.4% (4/9)	33.3% (3/9)	33.3% (1/3)	50.0% (3/6)	80.0% (4/5)	50.0% (5/10)	
2週目		72.7% (8/11)	44.4% (4/9)	22.2% (2/9)	66.7% (2/3)	57.1% (4/7)	80.0% (4/5)	40.0% (4/10)		
総投与群	神経性頻尿	5例	1週目	60.0% (3/5)	40.0% (2/5)	0% (0/4)	100% (4/4)	50.0% (1/2)	100% (2/2)	25.0% (1/4)
			2週目	40.0% (2/5)	20.0% (1/5)	0% (0/4)	100% (4/4)	100% (2/2)	100% (2/2)	50.0% (2/4)
	刺激膀胱	19例	1週目	44.4% (8/18)	37.5% (6/16)	58.3% (7/12)	50.0% (2/4)	16.7% (1/6)	42.9% (3/7)	30.8% (4/13)
			2週目	72.2% (13/18)	50.0% (8/16)	41.7% (5/12)	80.0% (4/5)	42.9% (3/7)	57.1% (4/7)	25.0% (3/12)
	神経因性膀胱	8例	1週目	33.3% (2/6)	16.7% (1/6)	25.0% (1/4)	0% (0/3)	50.0% (1/2)	50.0% (3/6)	16.7% (1/6)
			2週目	33.3% (2/6)	16.7% (1/6)	0% (0/4)	0% (0/3)	0% (0/2)	50.0% (3/6)	20.0% (1/5)
計	32例	1週目	44.8% (13/29)	33.3% (9/27)	40.0% (8/20)	54.5% (6/11)	30.0% (3/10)	53.3% (8/15)	26.1% (6/23)	
2週目		58.6% (17/29)	37.0% (10/27)	25.0% (5/20)	66.7% (8/12)	45.5% (5/11)	60.0% (9/15)	28.6% (6/21)		

し、1週目と2週目との効果は変わらなかった。

残尿感は1週目判定で40.0% (20例中8例)、2週目判定では25.0% (20例中5例)に有効率を示し、2週目においては効果がやや劣っていた。

排尿時不快感は1週目判定において54.5% (11例中6例)、2週目判定においても66.7% (12例中8例)といずれも高い有効率を示し、2週目のほうがより優

れた効果がみられた。

排尿痛は1週目判定で30.0% (10例中3例)、2週目判定では45.5% (11例中5例)に有効率を示し、2週目のほうがやや良い成績であった。

尿失禁では1週目判定で53.3% (15例中8例)、2週目判定では60.0% (15例中9例)といずれも高い有効率を示し、1週目と2週目との効果に差はみられな

かった。

排尿困難では1週目判定で26.1% (23例中6例), 2週目判定では28.6% (21例中6例) に有効率を示し, 1週目と2週目との効果に差は認められず, 効果も顕著ではなかった。

2週間投与症例について1週目判定と2週目判定の比較をしたが, 結果としては頻尿, 排尿時不快感, 尿失禁の3症状に効果を示すとともに, 排尿痛にもある程度有効性を示した。

また, 残尿感に関して, 全体としては有効率は高くないが, 内容を検討してみると刺激膀胱患者において有効率が高い傾向がみられた。

以上の結果をまとめると, 自覚症状による症状別効果としては, 頻尿, 尿意促迫感, 排尿時不快感, 尿失禁に高い有効率を示し, 他に, 排尿痛, 残尿感などに対しても, 効果の期待される結果であった。

3. 膀胱内圧の型と膀胱内圧測定結果に基づく判定との関係

総症例52例のうち, 薬剤投与前後の膀胱内圧測定を実施した症例は23例で, その内訳は第I群3例, 第II群11例, 第III群9例であった (Table 6)。これら膀胱内圧測定に関して, 膀胱内圧測定結果のみに基づく判定を3段階 (改善, 不変, 悪化) で評価した。膀胱内圧の型としては, 正緊張型, 高緊張型, 低緊張型の3型に分類され, 無緊張型を示した症例はいずれの群にもみられなかった。膀胱内圧の型と膀胱内圧測定に基づく判定との関係について検討し, その改善率を求めた (Table 7)。第I群では, 高緊張型の1例が改善で100%となり, 低緊張型2例はいずれも不変であった。第II群では, 正緊張型の1例が不変であり, 高緊張型の8例では, 改善が6例, 不変2例で改善率は75.0%, 低緊張型の2例では, 改善1例, 不変1例であった。第III群では, 正緊張型の3例中, 1例が改善, 2例は不変であった。高緊張型3例では2例が改善, 1例が不変であり, 改善率は66.7%であった。低緊張型3例では改善が1例, 不変が2例であった。

投与量にかかわらず, 内圧の型で改善率をみてみると, 正緊張型4例では改善が1例で改善率が25.0%, 高緊張型では12例中9例が改善で改善率が75.0%, 低緊張型では7例中2例が改善, 改善率28.6%であった。また, 投与前後での最高内圧には著変は認めなかった。

以上の結果は, 高緊張型膀胱を示す症例に対し, 効果のあることがあきらかであり, 本剤の特徴を表わしているといえる。

4. 残尿量と残尿率について (Table 8)

Table 6. 膀胱内圧測定結果とそれに基づく判定

1) I群 (3例)

症例	年齢	性別	診断名 (原疾患)	用量 (1日投与量)	膀胱内圧の型		初発尿意量 (ml)		初発尿意時内圧 (cmH ₂ O)		最大膀胱容量 (ml)		最大尿意時内圧 (cmH ₂ O)		最高内圧 (cmH ₂ O)		判定
					前	後	前	後	前	後	前	後	前	後			
2	70	男	刺激膀胱 (膀胱頸部硬化症)	2mg×3	低緊張型	低緊張型	380	320	6.8	0	420	450	13.5	6.8	24.3	10.8	不変
6	38	女	神経性頻尿	2mg×3	低緊張型	低緊張型	150	120	6.8	0	400	430	9.5	4.3	33.8	15.8	不変
7	73	男	刺激膀胱 (前立腺癌術後)	2mg×3	高緊張型	正緊張型	50	210	6.7	2.7	50	230	15.0	17.6	70	55	改善

2) II群(11例)

症 例	年 齡 性	診 断 名 (原疾患)	用 量 (1日投与量)	膀胱内圧の型		初発尿意量 (ml)		初発尿意時内圧 (cmH ₂ O)		最大膀胱容量 (ml)		最大尿意時内圧 (cmH ₂ O)		最高内圧 (cmH ₂ O)		判 定
				前	後	前	後	前	後	前	後	前	後			
15	65 女	神経性頻尿	3mg×3	正緊張型	正緊張型	220	220	0	0	340	370	5.4	5.4	41.9	33.8	不 変
17	45 女	刺激膀胱 (慢性膀胱炎)	3mg×3	低緊張型	低緊張型	200	300	1.4	1.0	470	470	4.1	5.4	9.5	12.2	不 変
27	80 男	反射性神経因性膀胱	3mg×3	高緊張型	高緊張型	100	200	6.7	6.7	120	240	10.8	18.9	63.5	83.8	改 善
29	52 男	反射性神経因性膀胱 (脊髓腫瘍術後)	3mg×3	高緊張型	高緊張型	100	200	20.3	23.0	100	220	20.3	35.1	85.1	58.1	改 善
33	67 男	刺激膀胱 (前立腺肥大症)	3mg×3	低緊張型	正緊張型	320	180	1.4	1.4	400	500	6.8	8.2	34	62.6	改 善
34	65 男	刺激膀胱 (膀胱憩室)	3mg×3	高緊張型	正緊張型	70	200	2.7	2.7	90	280	19.0	38.1	63.9	72.1	改 善
36	21 男	神経性頻尿	3mg×3	高緊張型	正緊張型	120	370	2.7	1.4	220	400	10.9	6.8	68.1	87	改 善
37	27 男	神経性頻尿	3mg×3	高緊張型	高緊張型	100	110	1.4	1.4	110	130	4.1	6.8	106	82.9	不 変
39	73 女	刺激膀胱 (慢性膀胱炎)	3mg×3	高緊張型	高緊張型	180	110	1.4	1.4	210	150	8.2	4.1	58	60.7	不 変
40	58 女	無抑制神経因性膀胱 (脊髓炎)	3mg×3	高緊張型	高緊張型	140	120	1.4	1.4	160	260	4.1	4.1	64	54	改 善
41	66 男	刺激膀胱 (前立腺肥大症)	3mg×3	高緊張型	正緊張型	150	320	2.7	1.4	150	320	6.8	5.4	54	40.8	改 善

3) III群(9例)

症 例	年 齡 性	診 断 名 (原疾患)	用 量 (1日投与量)	膀胱内圧の型		初発尿意量 (ml)		初発尿意時内圧 (cmH ₂ O)		最大膀胱容量 (ml)		最大尿意時内圧 (cmH ₂ O)		最高内圧 (cmH ₂ O)		判 定
				前	後	前	後	前	後	前	後	前	後			
43	45 女	刺激膀胱 (慢性膀胱炎)	4mg×3	正緊張型	正緊張型	200	150	1.4	1.4	470	270	4.1	4.1	9.5	13.5	不 変
45	56 男	刺激膀胱 (膀胱頸部硬化症)	4mg×3	低緊張型	低緊張型	170	170	1.4	1.4	500以上	600以上	1.4	1.4	17.6	54.1	改 善
46	69 女	自律性神経因性膀胱 (子宮癌術後)	4mg×3	高緊張型 (low compliance)	高緊張型 (low compliance)	100	150	12.2	10.8	200	230	12.2	17.6	12.2	50	改 善
49	66 男	刺激膀胱 (前立腺肥大症)	4mg×3	正緊張型	正緊張型	210	180	1.4	2.7	280	240	13.6	10.9	105	81.6	不 変
50	61 女	刺激膀胱 (慢性膀胱炎)	4mg×3	正緊張型	低緊張型	250	360	1.4	1.4	380	660	4.1	12.2	44.9	72.1	改 善
52	58 男	刺激膀胱 (膀胱頸部硬化症)	4mg×3	低緊張型	低緊張型	280	340	1.4	1.4	680	700	1.4	1.4	78.9	72.1	不 変
54	78 女	神経性頻尿	4mg×3	高緊張型	正緊張型	60	350	2.7	2.7	200	410	5.4	6.8	57.1	32.6	改 善
55	41 男	反射性神経因性膀胱 (肥厚性間質性神経炎)	4mg×3	低緊張型	低緊張型	300	320	6.8	1.4	350	360	16.3	1.4	95.2	64.4	不 変
56	62 女	刺激膀胱 (慢性膀胱炎)	4mg×3	高緊張型	高緊張型	150	180	1.4	1.4	250	260	1.4	5.4	72	51	不 変

Table 7. 膀胱内圧の型と膀胱内圧測定結果に基づく判定との関係

投与群	膀胱内圧の型	膀胱内圧測定に基づく判定				改善率 (%)
		総症例	改善	不変	悪化	
I 群 (6 mg/day)	正緊張型	0	0	0	0	
	高緊張型	1	1	0	0	
	低緊張型	2	0	2	0	
	無緊張型	0	0	0	0	
	計	3	1	2	0	33.3% (1/3)
II 群 (9 mg/day)	正緊張型	1	0	1	0	
	高緊張型	8	6	2	0	75.0% (6/8)
	低緊張型	2	1	1	0	
	無緊張型	0	0	0	0	
	計	11	7	4	0	63.6% (7/11)
III 群 (12 mg/day)	正緊張型	3	1	2	0	33.3% (1/3)
	高緊張型	3	2	1	0	66.7% (2/3)
	低緊張型	3	1	2	0	33.3% (1/3)
	無緊張型	0	0	0	0	
	計	9	4	5	0	44.4% (4/9)
総投与群	正緊張型	4	1	3	0	25.0% (1/4)
	高緊張型	12	9	3	0	75.0% (9/12)
	低緊張型	7	2	5	0	28.6% (2/7)
	無緊張型	0	0	0	0	
	計	23	12	11	0	52.2% (12/23)

本剤が、膀胱容量を増すように働くと考えられることから、残尿量の推移に触れなければならない。

第I群では、症例6は記載不備で除外、残る2例(刺激膀胱)は、投与前後も残尿を認めなかった。

第II群は Table 8 に示すごとく、残尿量、残尿率に関して、神経因性膀胱患者に増加傾向はうかがえるが、神経性頻尿患者は、残尿がまったく認められず、また、一部(症例17及び41)を除いた刺激膀胱患者では残尿量の変動はあまりないと考えられた。第III群でもほぼ同様な結果を示した。

5. 神経性頻尿、刺激膀胱患者の膀胱内圧測定結果並びに残尿量の評価

神経に損傷のない神経性頻尿、刺激膀胱患者のみに限定し、膀胱内圧測定ならびに残尿量の評価を試み

た。症例数の関係から、第II群(8例)、第III群(7例)について、投与前後でその平均値を比較検討した(Table 9)。

第II群ならびに第III群での初発尿意量、最大膀胱容量においては、投与前後で危険率5%水準での有意差はみられなかったが、増大する傾向にあると考えられた。

また、第II群ならびに第III群における残尿量ならびに残尿率においても、有意差はみられなかった。

6. 副作用について (Table 10)

副作用発現症例数は、脱落例も含めた総症例56例中23例で、第I群が37.5%、第II群が39.4%、第III群が46.7%と、投与量が多くなるにつれて副作用発現数も多くなった。副作用の種類と発現件数は Table 10 に示したが、各投与群を総合して、一番多いのが口渇で13件、胃腸障害が6件、悪心3件と続く。他は、いろいろな胃腸系障害、手指の異常感などが各1件づつみられ、延副作用発現件数は35件となった。ただし、いずれも重篤なものはなく、投与終了後はすみやかに回復した。

考 察

塩酸オキシブチニンは、アトロピン様の膀胱収縮緩解作用ならびに平滑筋に対する直接弛緩作用を有する^{6,7)}ことから、hyperreflexic bladder dysfunction に対する治療薬として期待される場所である。また、本剤は局所麻酔作用^{8,9)}、鎮痛作用¹⁰⁾を示すとの報告もあり、それゆえ、下部尿路における炎症性疾患の疼痛および平滑筋痙攣による疼痛の緩解に対しても適応の可能性あることを示唆している。同様な膀胱痙攣緩解作用を有する薬剤として、flavoxate がある。平滑筋直接作用の点で、モルモット摘出膀胱に対し、収縮薬である BaCl₂ または KCl を用いた場合の実験において、拮抗作用は flavoxate, papaverine と比較して、oxybutynin が最も強い効力を示していると報告⁹⁾されている。また抗コリン作用の点においても、モルモット摘出膀胱におけるアセチルコリンの収縮に

Table 8. 残尿量測定結果

1) I 群 (2例)

症例	年齢	診断名 (原疾患)	用量 (1日投与量)	残尿量 (ml)		残尿率 (%)	
				前	後	前	後
2	70 男	刺激膀胱 (膀胱頸部硬化症)	2 mg × 3	0	0	0	0
7	73 男	刺激膀胱 (前立腺癌術後)	2 mg × 3	0	0	0	0

2) II群(11例)

症 例	年 齢 性	診 断 名 (原疾患)	用 量 (1日投与量)	残尿量(m ℓ)		残尿率(%) (残尿量/膀胱容量) \times 100	
				前	後	前	後
15	65 女	神経性頻尿	3 mg \times 3	70	0	20.6	0
17	45 女	刺激膀胱 (慢性膀胱炎)	3 mg \times 3	0	70	0	14.9
27	80 男	反射性神経因性膀胱	3 mg \times 3	0	40	0	17
29	52 男	反射性神経因性膀胱 (脊髓腫瘍術後)	3 mg \times 3	30	190	30	86.4
33	67 男	刺激膀胱 (前立腺肥大症)	3 mg \times 3	30	40	7.5	8
34	65 男	刺激膀胱 (膀胱憩室)	3 mg \times 3	35	30	38.8	10.7
36	21 男	神経性頻尿	3 mg \times 3	0	0	0	0
37	27 男	神経性頻尿	3 mg \times 3	0	0	0	0
39	73 女	刺激膀胱 (慢性膀胱炎)	3 mg \times 3	0	15	0	10
40	58 女	無抑制神経因性膀胱 (脊髓炎)	3 mg \times 3	50	80	30	30
41	66 男	刺激膀胱 (前立腺肥大症)	3 mg \times 3	80	200	53	62

3) III群(9例)

症 例	年 齢 性	診 断 名 (原疾患)	用 量 (1日投与量)	残尿量(m ℓ)		残尿率(%) (残尿量/膀胱容量) \times 100	
				前	後	前	後
43	45 女	刺激膀胱 (慢性膀胱炎)	4 mg \times 3	0	0	0	0
45	56 男	刺激膀胱 (膀胱頸部硬化症)	4 mg \times 3	140	150	28.0 以下	25.0 以下
46	69 女	自律性神経因性膀胱 (子宮癌術後)	4 mg \times 3	0	80	0	34.8
49	66 男	刺激膀胱 (前立腺肥大症)	4 mg \times 3	10	10	3.6	4.2
50	61 女	刺激膀胱 (慢性膀胱炎)	4 mg \times 3	5	10	1.3	1.5
52	58 男	刺激膀胱 (膀胱頸部硬化症)	4 mg \times 3	20	180	2.9	25.7
54	78 女	神経性頻尿	4 mg \times 3	10	80	5	19.5
55	41 男	反射性神経因性膀胱 (肥厚性間質性神経炎)	4 mg \times 3	0	100	0	28
56	62 女	刺激膀胱 (慢性膀胱炎)	4 mg \times 3	30	17	10	7

対する拮抗の効力は、flavoxate が atropine の約0.1%の効力をもつにすぎなかったが、oxybutynin は atropine の効力の11.3 \pm 2.5%であったと報告³⁾され

ている。また、Fredericks ら³⁾の報告においても、oxybutynin は flavoxate と比べて平滑筋直接弛緩作用、抗コリン作用の両作用を有し、効力の点にお

Table 9. 神経性頻尿，刺激膀胱患者における膀胱内圧測定ならびに残尿量測定結果
(平均±S.E.)

投与群	初発尿意量 (mℓ)		初発尿意時内圧 (cmH ₂ O)		最大膀胱容量 (mℓ)		最大尿意時内圧 (cmH ₂ O)		最高内圧 (cmH ₂ O)		残尿量 (mℓ)		残尿率 (残尿量/最大膀胱容量) ×100%	
	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
	Ⅱ群 (9 mg/day) 8例	170.0 ±28.0	226.3 ±34.0	1.7 ±0.3	1.3 ±0.3	248.8 ±49.4	327.5 ±48.2	8.2 ±1.7	10.0 ±4.0	54.4 ±9.9	56.5 ±9.1	26.9 ±11.7	44.4 ±23.9	15.0 ±7.3
Ⅲ群 (12mg/day) 7例	188.6 ±27.2	247.1 ±36.6	1.6 ±0.2	1.8 ±0.2	394.3 ±63.7	448.6 ±76.1	4.5 ±1.6	6.0 ±1.6	55.0 ±12.9	53.9 ±9.2	30.7 ±18.6	63.9 ±28.1	7.3 ±3.7	11.8 ±4.2

Table 10. 副作用発現状況

	I 群	II 群	III 群	計
臨床症例数 (1)	8	33	15	56
副作用発現症例数 (2)	3	13	7	23
副作用発現症例率 (2/1)×100	37.5%	39.4%	46.7%	41.1%
口 渴	3	4	6	13
口 舌 荒		1		1
咽頭部痛			1	1
胃腸障害	1	5		6
下 痢		1		1
胸 や け		1		1
悪 心		1	2	3
食欲不振			1	1
排ガス多い			1	1
頭 痛		1		1
易疲労感		1		1
排尿困難		1		1
手指のしびれ感	1			1
手指のむくみ	1			1
手の乾燥感			1	1
汗が出ない		1		1
副作用発現件数	6	17	12	35

いてもいずれの作用についても優れていることから oxybutynin はきわめて有用な薬物と推測される。

さて、本剤に対する臨床応用については、米国において多数報告されている。Diokno ら¹⁰⁾は、oxybutynin がとくに、TUR-P 後の irritation に有効であり、尿管の colic pain や間質性膀胱炎にはほとんど改善はみられなかったと述べている。また、無抑制膀胱、遺尿症ならびに筋原性の膀胱痙攣に対して高い効果を示した報告¹¹⁾さらにイミプラミン無反応の enuresis に対し有効であったとの報告¹²⁾や、myelomeningocele の患者に対し間歇的導尿との組み合わせによって、84%が尿禁制を得たとの記載¹³⁾もある。このように多数の肯定的論文に対し、否定的な意見¹⁴⁾も

あった。

そこで、今回われわれは、第Ⅱ相試験として、頻尿を中心とした、膀胱刺激症状を有する諸疾患に対し、本剤を投与したが、その結果、頻尿、尿意紧迫感、排尿時不快感、尿失禁、残尿感、排尿痛など多くの症状に効果を示しており、ある程度の傾向が得られたように思われる。

ここで、本治験における効果判定方法については若干の困難さをもなったことを述べねばならない。すなわち、多彩な疾患、多彩な症状を有する患者に対し、ある程度客観性を得たいがために、われわれも評点法を採用したが、評点を得る過程が、自覚症状にもとづく主観的な要素が大きいため、また、神経因性膀

膀胱以外の疾患では、患者がカテーテル操作を好まないことから、ウロダイナミック検査が一部にしかおこなわれないことも、客観性を欠く要因であった。以上のような理由からも、効果の判定は主治医の洞察によったほうが良いとのニュアンスの論文もある^{1,2)}。いずれにせよ、今後薬剤治験にあたっては、確固たる効果判定法が案出されることを望みたい。

今回の治験においては、投与量および対象症例が多彩であったことも判定をやや困難なものとしたが、投与量による効果にほとんど差はみられなかった。したがって、投与量に関係なく、各疾患群についてやや有効以上の有効率をみたところ、神経性頻尿で75.0%、刺激膀胱で59.4%、神経因性膀胱では66.7%の効果認められるようであった。また、膀胱内圧測定が23例におこなわれたが、各投与量とも、高緊張型に対し、改善率が高い傾向にあり、疾患群全体でみても、高緊張型では改善率が75.0%と高い効果を示した。この結果からも、臨床的にも本剤の特徴を良く表わしていると考えられる。ただし、6例の低緊張型膀胱症例のうち、3例について残尿の増加があり、小数例ではあるが、用量依存性があると思われた。たとえ、臨床的に自覚症状が改善していたとしても、その疾患の治療には充分注意をはらうべきものと考えられる。

そのいっぽう、脳血管障害にもとづく膀胱で、留置カテーテル患者において、hyperactive bladderのために、カテーテルと尿道の間より尿が漏れ出し、たえず bed wet のため困惑させられている症例を、日常臨床上、しばしば経験しているが、今回の治験例中にも、そのような症例が含まれており、著効を示したことは特筆されるだろう。したがって、脳疾患、脊髄疾患にもとづく、いわゆる無抑制膀胱や反射性膀胱など、症例を選べば有用な薬剤であると言えよう。ただ、副作用発現率がやや多い点が気になるが、ほとんどが口渇と胃腸障害であり、重篤なものはなかったことを附記しておきたい。

結 語

神経性頻尿、刺激膀胱、神経因性膀胱などの、頻尿症状を主とした排尿異常に対する、oxybutynin hydrochloride の臨床的效果を検討した。

1) 56例中4例が脱落し、対象症例は52例であった。1日量としておのおの、6 mg, 9 mg, 12 mg の3投与群に分けて、1ないし2週間投与した。各投与群における総合効果並びに自覚症状の症状別効果に有効性は認められたが、用量間ではほとんど差はみられなかった。

2) 自覚症状の症状別効果中ではとくに、頻尿、尿意促進感、排尿時不快感、尿失禁などに有効性が認められた。さらに、残尿感、排尿痛にもある程度の効果が期待される。

3) 下部尿路機能検査の結果、神経因性膀胱の5例では、初発尿意量、最大膀胱容量のいずれも増大する傾向にあり、神経性頻尿および刺激膀胱の15例においても、初発尿意量、最大膀胱容量が増大する傾向で、残尿量、残尿率についてはほとんど変化を与えなかった。

4) 総合効果については、有効率(やや有効以上)が神経性頻尿の8例で75.0%、刺激膀胱の32例では59.4%、神経因性膀胱の12例では66.7%であり、総合的にみて、これらの疾患のうちで、とくに高緊張型膀胱を示す症例に有効性が高い傾向にあることを認めた。

5) 副作用発現症例数が23例とやや多く、41.1%を占めたが、そのほとんどは口渇であり、重篤なものはなかった。

文 献

- 1) 新島端夫・藤田幸利・高田元敬・近藤捷嘉・片山泰弘・石 正臣・大森弘之・近藤 淳・小野田康雄・難波克一・自神健志・猪木令三：膀胱刺激症状に対する Flavoxate 錠の臨床的效果について—二重盲検法による検討泌尿紀要 21 : 557~578, 1975
- 2) 宮崎公臣・村山和夫・金田泰雄・三崎俊光・大川光央・黒田恭一：女子膀胱刺激症状に対する Flavoxate hydrochloride の臨床評価—二重盲検法による同時対照試験—西日泌尿 37 : 146~156, 1975
- 3) 栢本美沙江・高柳一成・小池勝夫：Oxybutynin Hydrochloride の各種摘出平滑筋標本における作用。応用薬理 27 : 729~735, 1984
- 4) 三澤美和・細川友和・亀井淳三・柳浦才三・藤井祐一・渡辺 潔・上原美弥子・笠間俊男：鎮痙薬 Oxybutynin hydrochloride の心血管系に対する作用。日薬理誌 84 : 395~406, 1984
- 5) 島崎 淳・岩間汪美・古河内 忠・外間孝雄：前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する L-グルタミン酸・L-アラニン・アミノ酢酸混合製剤の臨床効果。泌尿紀要 26 : 1453~1462, 1980
- 6) Fredericks CM, Anderson GF and Kreulen DL: A study of the anti-cholinergic and antispasmodic activity of oxybutynin (Ditropan) on rabbit detrusor. Invest Urol 12:

- 317~319, 1975
- 7) Anderson GF and Fredericks CM: Characterization of the Oxybutynin Antagonism of Drug-Induced Spasm in Detrusor. *Pharmacology* **15**: 31~39, 1977
 - 8) Fredericks CM, Green RL and Anderson GF: Comparative in vitro effects of Imipramine, Oxybutynin, and Flavoxate of Rabbit Detrusor. *Urology* **12**: 487~491, 1978
 - 9) 上野光一・五十嵐 隆・佐藤哲男・北川晴雄: Oxybutynin chloride の一般薬理作用. *応用薬理* **27**: 931~940, 1984
 - 10) Diokno AC and Lapidus J: Oxybutynin: A new drug with analgesic and anticholinergic properties. *J Urol* **108**: 307~309, 1972
 - 11) Thompson IM and Lauvetz R: Oxybutynin in Bladder Spasm, neurogenic bladder and enuresis. *Urology* **8**: 452~454, 1976
 - 12) Buttarazzi PJ: Oxybutynin chloride (Ditropan) in Enuresis. *J Urol* **118**: 46, 1977
 - 13) Mulcahy JJ, James HE and Mcroberts JW: Oxybutynin chloride combination with intermittent clean catheterization in the treatment of myelomeningocele patients *J Urol* **118**: 95~96, 1977
 - 14) Wein AJ, Hanno PM and Benson GS: Effect of Oxybutynin chloride on bladder spasm following transurethral surgery. *Urology* **12**: 184~186, 1978

(1985年7月26日迅速掲載受付)