

神経因性膀胱に対する塩酸オキシブチニンの臨床効果

東京女子医科大学腎臓病総合医療センター泌尿器科（主任：吉田美喜子教授）

東 間 紘

済生会川口総合病院泌尿器科（部長：荒 隆一）

中 村 倫 之 助

CLINICAL EFFECTS OF OXYBUTYNIN HYDROCHLORIDE ON NEUROGENIC BLADDER

Hiroshi TOMA

From the Department of Urology, Kidney Center, Tokyo Women's Medical College

(Director: Prof. M. Yoshida)

Rinnosuke NAKAMURA

From the Department of Urology, Kawaguchi Saiseikai Hospital

(Chief: Dr. R. Ara)

Clinical effects of oxybutynin hydrochloride on lower urinary tract function at a dosage of 2 mg given orally three times daily (6 mg/day), were studied on 10 patients with neurogenic bladder by cystometry and measurement of residual urine. There was a significant increase, of about 34% in FDV, but no significant changes in MBV, or maximum voiding pressure of residual urine after administration. Urinary frequency, incontinence and urgency in subjective symptoms were decreased in patients given this drug. The effective rate (excellent and good) was 50% in global evaluation. Side effects were observed in 4 out of 10 patients; 3 had dry mouth and 1 had diarrhea. There were no serious side effects. These findings suggested that oxybutynin hydrochloride may be a useful drug for neurogenic bladder.

Key words: Oxybutynin hydrochloride, Clinical trial, Neurogenic bladder

はじめに

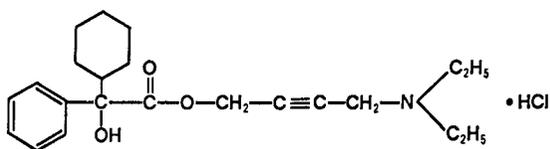
塩酸オキシブチニン (oxybutynin hydrochloride) は膀胱平滑筋に対して直接的な弛緩作用を有するとともに、緩和な抗コリン作用をも有する¹⁾化合物で (Fig. 1), 欧米において既に神経因性膀胱の治療剤として臨床に供せられている薬剤である。本剤は欧米において1日量 15 mg (1回 5 mg 1日3回) で使用されているが、本邦においては主に1日量 9 mg (1回 3 mg 1日3回) で臨床的検討が進められている。

今回われわれは塩酸オキシブチニン1日量 6 mg (1回 2 mg 1日3回) を用いて、神経因性膀胱に対する臨床効果を下部尿路機能検査を施行して検討したの

で報告する。

対象及び方法

1985年4月から8月までに東京女子医科大学腎臓病総合医療センター泌尿器科、済生会川口総合病院泌尿器科を受診した年齢20~73歳 (平均41.6歳) の神経因性膀胱10症例を対象とした。性別は男性7例、女性3例で疾患の内訳は、無抑制神経因性膀胱6例、反射性神経因性膀胱3例、運動麻痺型神経因性膀胱1例であり、その原疾患は脳疾患1例、脊髄疾患6例、原因不明のもの3例であった (Table 1)。なお、重篤な尿路感染のある患者や明瞭な器質的下部尿路通過障害を合併するもの、脊損における急性期の患者、そして重



一般名：Oxybutynin Hydrochloride

化学名：4-diethylamino-2-butynyl(±)- α -cyclohexyl- α -phenylglycolate hydrochloride

Fig. 1. 塩酸オキシブチニンの化学構造式

Table 1. 患者背景

| | | |
|---------|-------------|----|
| 性 別 | 男 | 7例 |
| | 女 | 3例 |
| 年 齢 | ～29歳 | 3例 |
| | 30歳～49歳 | 3例 |
| | 50歳～69歳 | 3例 |
| | 70歳～ | 1例 |
| 診 断 名 | 無抑制神経因性膀胱 | 6例 |
| | 反射性神経因性膀胱 | 3例 |
| | 運動麻痺型神経因性膀胱 | 1例 |
| 原 疾 患 | 脳 疾 患 | 1例 |
| | 脊 髄 疾 患 | 6例 |
| | 原因不明 | 3例 |
| 排 尿 状 態 | 自然排尿 | 8例 |
| | 自己導尿 | 2例 |
| 併 用 薬 剤 | な し | 4例 |
| | あ り | 6例 |
| 投 与 期 間 | ～30日 | 2例 |
| | 31日～60日 | 5例 |
| | 61日～ | 3例 |

篤な心、肝疾患を有する患者や緑内障、麻痺性イレウスの患者らは対象より除外した。

試験薬剤は塩酸オキシブチニン 2 mg 錠（1錠中塩酸オキシブチニン 2 mg 含有）を用い、1回 2 mg 1日3回1日量 6 mg を20～108日間（平均55.1日間）経口投与した。尿路感染防止のための抗生物質、化学療法剤以外の排尿機能に影響を与えると思われる薬剤は、原則として併用禁止としたが、やむをえない場合には試験期間中の用法用量の変更を行わずに使用した。

観察項目、観察時期は次のごとくとした。下部尿路機能検査として膀胱内圧測定、残尿量測定を塩酸オキシブチニン投与前と、少なくとも投与後2週間以上経た時点で実施し初発尿意量、最大膀胱容量、最高内圧、そして残尿量を求めた。自覚症状としては頻尿、

尿意切迫感、尿失禁、残尿感、排尿時不快感の5項目を本剤投与前と、原則としてそれ以降2週間ごとに投与終了時まで経過を観察した。頻尿については昼間、夜間の排尿回数を、その他の4症状についてはその程度を++（高度）、+（中程度）、±（軽度）、-（なし）の4段階に分けて判定・記録した。

効果判定は症状別効果判定と総合効果判定に分けて試験終了時に評価した。症状別効果は投与前後の症状の推移を基に著効、有効、やや有効、無効、悪化の5段階で、総合効果は自覚症状全体の推移及び下部尿路機能検査の成績を総合的に把握して、同様に著効、有効、やや有効、無効、悪化の5段階で評価した。また、下部尿路機能検査の各パラメーターは対応のあるt検定を用いて解析し、危険率5%以下をもって有意とした。

試験期間中に発現した副作用は、その症状の種類、程度、処置の有無、そして試験薬剤との関連性や消長につき詳細に調査・記録した。

なお、本試験の対象症例は試験開始前に本剤の投与について説明し、同意が得られたものである。

結 果

1) 下部尿路機能検査成績

下部尿路機能検査の結果を Table 2～4 に示す。膀胱内圧測定では、初発尿意量の平均は投与前 124.4 ± 20.6 ml から投与後 162.2 ± 20.1 ml と平均 34.4% 増加し、有意差 ($p < 0.05$) を認めた。個々の症例における変動を見ると、脊損患者で初発尿意不明の1例を除く9例中5例で本剤投与後25%以上の初発尿意量の増加を認めた。最大膀胱容量の平均は投与前 176.0 ± 27.5 ml から投与後 204.0 ± 25.2 ml と平均 15.9% 増加したが、有意差は認めなかった。個々の症例における変動は10例中半数の5例に25%以上の増加を認めた。最高内圧の平均は投与前 72.9 ± 8.8 cmH₂O、投

Table 2. 下部尿路機能検査成績 (1)

| 症例 No. | 性 年 齢 | 診 断 名 | 投与期間 | 排尿状態 | 初発尿意量(mℓ) | | 最大膀胱容量(mℓ) | | 最高内圧(cm H ₂ O) | | 残尿量(mℓ) | |
|--------|-------|-------|------|------|-----------|-----|------------|-----|---------------------------|-------|---------|-----|
| | | | | | 投与前 | 投与後 | 投与前 | 投与後 | 投与前 | 投与後 | 投与前 | 投与後 |
| 1 | 男・20 | 運動麻痺型 | 88日 | 自然排尿 | 150 | 240 | 250 | 320 | 60.7 | 76.6 | 50 | 20 |
| 2 | 女・34 | 無抑制 | 97日 | 自然排尿 | 10 | 50 | 20 | 50 | 118.8 | 105.6 | 160 | 120 |
| 3 | 男・38 | 無抑制 | 52日 | 自然排尿 | 200 | 200 | 250 | 230 | 73.9 | 66.0 | 200 | 200 |
| 4 | 女・20 | 無抑制 | 108日 | 自然排尿 | 120 | 140 | 210 | 220 | 26.4 | 39.6 | 18 | 0 |
| 5 | 男・43 | 反射型 | 43日 | 自然排尿 | 180 | 165 | 200 | 230 | 50.0 | 60.0 | — | — |
| 6 | 女・59 | 無抑制 | 50日 | 自然排尿 | 180 | 230 | 260 | 280 | 100.0 | 100.0 | 8 | 80 |
| 7 | 男・54 | 反射型 | 32日 | 自己導尿 | 60 | 210 | 110 | 260 | 70.0 | 80.0 | 0 | 150 |
| 8 | 男・73 | 無抑制 | 20日 | 自然排尿 | 100 | 150 | 120 | 160 | 50.0 | 70.0 | 15 | 57 |
| 9 | 男・54 | 反射型 | 24日 | 自己導尿 | — | — | 80 | 130 | 100.0 | 70.0 | — | — |
| 10 | 男・21 | 無抑制 | 37日 | 自然排尿 | 120 | 120 | 260 | 160 | 79.2 | 59.4 | — | — |

Table 3. 下部尿路機能検査成績 (2)

| 項 目 | 時 期 | 平均値±S.E. | 例数 | 検 定 |
|---------------------------|-----|------------|----|------|
| 初発尿意量(mℓ) | 投与前 | 124.4±20.6 | 9 | ※ |
| | 投与後 | 162.2±20.1 | | |
| 最大膀胱容量(mℓ) | 投与前 | 176.0±27.5 | 10 | N.S. |
| | 投与後 | 204.0±25.2 | | |
| 最高内圧(cm H ₂ O) | 投与前 | 72.9± 8.8 | 10 | N.S. |
| | 投与後 | 72.7± 6.1 | | |
| 残 尿 量(mℓ) | 投与前 | 56.4±27.8 | 7 | N.S. |
| | 投与後 | 79.0±28.9 | | |

N.S.;有意差なし ※;p<0.05

Table 4. 下部尿路機能検査成績 (3)

| 項 目 | 平均増加率 | 増加率 (%) | | |
|--------|-------|---------|---------|----|
| | | ≥ 50 | 25 > 50 | 25 |
| 初発尿意量 | 34.4% | 4例 | 1例 | 4例 |
| 最大膀胱容量 | 15.9% | 3例 | 2例 | 5例 |

Table 5. 副作用

| | |
|---------|-------|
| 臨床症例数 | 10例 |
| 副作用発現例数 | 4例 |
| 発 現 率 | 40.0% |
| 発 現 件 数 | 4件 |
| 口 渴 | 3件 |
| 下 痢 | 1件 |

と後 72.7±6.1 cmH₂O とほとんど変化は見られなかった。

残尿量測定は8例において実施された。その結果投与前の平均 56.4±27.8 ml から投与後 79.0±28.9 ml に増加したが、有意差は認めなかった。個々の症例における変化は増加したもの3例、ほとんど変化のなかったもの2例、減少したもの3例であった。

2) 症状別効果

自覚症状に対する症状別効果は次のごとくであった。頻尿については8例につき認められ、塩酸オキンプチニン投与による有効率は有効以上が4例50.0%、やや有効以上が6例75.0%であった。尿失禁に対しては9例中6例66.7%で有効と判定されたが、後の3例は無効であった。尿意切迫感は有効以上で6例中2例33.3%、やや有効以上で6例中4例66.7%であった。残尿感、排尿時不快感についてはそれぞれ2例に症状が認められたが、いずれも1例がやや有効と判定された。

3) 総合効果

総合効果は著効0、有効5、やや有効2、無効3、悪化0と判定され、有効率は有効以上で50.0%、やや有効以上で70.0%の成績であった。無抑制神経因性膀胱では6例中2例が有効、反射型神経因性膀胱では3例中2例が有効と判定され、有効以上の有効率はそれぞれ33.3%、66.7%であった。運動麻痺型の1例は有効と判定された。

4) 副作用

副作用は10例中4例に発現した (Table 5)。その内訳は口渴が3件、下痢が1件で口渴を認めた3例は、いずれも軽度で特に処置を要することなく投薬を

継続しえた。また、下痢が認められた1例は1週間の休業期間を置き再度本剤の投与を行なった症例であったが、下痢の発現を見ることなく20日間の投薬を継続しえた。

考 察

神経因性膀胱の治療は近年の urodynamics の進歩による診断の明確化、排尿に関与する下部尿路構成筋群の神経支配機構に対する理解の進展、などをとおしておおいに進歩してきたが、その基本は可能な限り正常に近い排尿状態にもどし、尿路感染をなくし、腎機能を保全していくことにほかならない。また、神経因性膀胱は原疾患である各種神経疾患が一般的に治療抵抗性のものが多いため、排尿機能の完全回復は多くの場合望みえず、残存膀胱機能の賦活化を目指したりハビリテーションが実施されるが、この際薬剤の果たす役割は小さくはない。しかしその有効性と安全性に関して満足できるものはまだ少なく、これら患者の治療に寄与する薬剤の開発が望まれている。

塩酸オキシブチニンは薬理学的には平滑筋に対して直接的に作用するババペリン様の作用と、副交感神経を抑制する抗ムスカリン様の作用を併せ持つ薬剤で、この他リドカインとはほぼ同等の局所麻酔作用、並びに鎮痛作用をも有するとされている^{1,2)}。臨床的に Diokno ら³⁾は無抑制、反射性神経因性膀胱に本剤を1日量15mg投与し、無抑制収縮の振幅と頻度を減少させ、最大膀胱容量を増加させることを報告している。一方本邦においては主に1日量9mgでの検討が行なわれており、北田ら⁴⁾は神経因性膀胱を対象として初発尿意量、最大膀胱容量の有意の増大を観察し、臨床症状として頻尿、尿失禁、尿意切迫感の改善に有効であったことを報告している。また服部ら⁵⁾も無抑制収縮を有する神経因性膀胱に対して本剤の1日量9mg投与で最大膀胱容量の有意の増加を報告している。

今回われわれは神経因性膀胱患者に塩酸オキシブチニン1回2mg1日3回、1日量6mgを投与し膀胱内圧測定、残尿量測定を実施し、下部尿路機能に及ぼす本剤の影響を臨床症状の推移とともに観察、検討した。その結果本剤投与後において初発尿意量は平均34.4%増加し、有意差を認めることができたが、最大膀胱容量に関しては1日量9mgでの他家の報告とは異なり、明確な変化を認めることができなかった。服部ら⁵⁾の報告によれば、塩酸オキシブチニンの1日量9mg投与前後における最大膀胱容量は平均55%増加しているが、われわれの1日量6mg投与症例に

おいては約15%の増加しか見ていない。しかし、初発尿意量に関しては明らかな増加を示し、最大膀胱容量に関しても個々の症例における変動では10例中半数の5例に25%以上の増加を見ており、1日量6mgにおいても症例によっては蓄尿量が增大することがうかがえ、本剤の膀胱平滑筋に対する作用の特性をつかむことができたと思われた。これらは服部らの初発尿意量では明らかな変化を見なかったものの、最大膀胱容量では明確な増加を認め投与前後で20%以上増加した症例が9例中7例であったとの報告と類似した成績である。

総合結果については有効以上の有効率50.0% (10例中5例)を得、症状別効果についても頻尿、尿失禁、尿意切迫感に33.3%~66.7%の有効率(有効以上)を得た。塩酸オキシブチニンは神経因性膀胱の自覚症状に対して頻尿、尿失禁、尿意切迫感などの刺激症状に対しては高い改善率を示す^{4,6)}が、これらと比べて排尿困難や残尿感などの排出障害にかかわる自覚症状に対しては、余り効果を示さない⁵⁾とされている。今回の検討では症例数が少なく、排出障害に関連する自覚症状の検討は不十分であったが、頻尿、尿失禁、尿意切迫感の刺激症状に対してはほぼ満足すべき効果を得た。

副作用については10例中4例に認められた。その内訳は口渴が3例、下痢が1例でいずれも一過性の軽度なもので重篤な副作用は認められなかった。塩酸オキシブチニンの抗コリン作用に基づくと考えられる副作用は、プロバンサインに比較すると軽度である⁶⁾といわれ、今回特に1日15mg投与例に見られるとされる視力障害⁶⁾の発現を全く見なかったことは、高齢者に対して使いやすい薬剤になると思われた。

塩酸オキシブチニンは今回の検討結果並びにその薬理作用からすれば Raz & Bradley の神経因性膀胱の分類に基づくところの過活動性膀胱が妥当な適応と考えられる。過活動性の神経因性膀胱患者に対する治療において一番問題となる点は、いかに膀胱蓄尿量を増加させ尿失禁を少なくするかである。この点で、本剤がリハビリ期間中や日常生活上コントロールが必須であるにもかかわらず、それが困難な尿失禁に対して相対的に良好な効果を有する点に本剤の主な有用性を考えたい。今後更に塩酸オキシブチニン1日量6mgが神経因性膀胱のいかなる type のいかなる標的的症状に効果を有するか検討することは必要であろう。今回の検討においても症例によっては用量不足のため、症状が十分にコントロールできないと思われた例もあったが、重篤な副作用の発現もなく、また神経因性膀胱

膀胱に対する保存的薬物療法に供せられる治療薬が極めて少ないという現状から、塩酸オキシブチニンは適応症例を選択すれば1日量6mgでも十分に効果を発揮し、神経因性膀胱の保存的薬物療法の治療適用を広げうる可能性があると思われる。

結 論

神経因性膀胱患者10症例に塩酸オキシブチニン1回2mg1日3回、1日量6mgを投与し、臨床症状とともに下部尿路機能に及ぼす影響を膀胱内圧測定、残尿量測定を施行して検討し、以下の結論を得た。

1) 膀胱内圧測定では本剤投与により初発尿意量は約34%増加し有意差を認めたが、最大膀胱容量、最高内圧に関しては明確な変動は認められなかった。残尿量においても、投与前後における変動は認められなかった。

2) 自覚症状に対しては頻尿、尿失禁、尿意切迫感に対して満足すべき有効率を示した。総合効果においては、有効以上の有効率で50.0%を得た。

3) 副作用は10例中4例に認められ、口渇3例、下痢1例であった。いずれも一過性、軽度なもので重篤な副作用は認められなかった。

4) 本剤は神経因性膀胱の保存的薬物療法に有効な薬剤と思われた。

文 献

- 1) Fredricks CM, Green RL and Anderson GF: Comparative in vitro effects of imipramine, oxybutynin, and flavoxate on rabbit detrusor. *Urology* 12: 487~491, 1975
- 2) Lish PM, Labudde JA, Peters EL and Robbins SI: Oxybutynin-A musculotropic antispasmodic drug with moderate anticholinergic action. *Arch Int Pharmacodyn* 156: 467~488, 1965
- 3) Diokno AC and Lapidus J: Oxybutynin: A new drug with analgesic and anticholinergic properties. *J Urol* 108: 307~309, 1972
- 4) 北田真一郎・伊東健治・黒田憲行・岩川愛一郎・岩坪暎二・熊沢浄一：神経因性膀胱に対する塩酸オキシブチニンの臨床評価。第20回日本パラプレシア医学会講演要旨集，厚木，1985年10月
- 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 chloride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

(1986年2月17日迅速掲載受付)