

不安定膀胱, 神経因性膀胱に対する塩酸オキシブチニンの 長期投与における有効性と安全性

名古屋大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 三宅弘治教授)

後藤 百万, 加藤久美子, 近藤 厚生

中部労災病院泌尿器科

小 谷 俊 一

名鉄病院泌尿器科 (部長: 瀧田 徹)

瀧 田 徹

半田市立半田病院泌尿器科 (部長: 小林峰生)

小 林 峰 生

CLINICAL EFFECTS OF OXYBUTYNIN HYDROCHLORIDE FOR TREATMENT OF UNSTABLE BLADDER AND OVERACTIVE NEUROGENIC BLADDER: A LONG-TERM CLINICAL TRIAL

Momokazu GOTO, Kumiko KATO and Atsuo KONDO

*From the Department of Urology, School of Medicine, Nagoya University
(Director: Prof. K. Miyake)*

Toshikazu OTANI

From the Department of Urology, Chuburosai Hospital

Toru TAKITA

*From the Department of Urology, Meitetsu Hospital
(Chief: Dr. T. Takita)*

Mineo KOBAYASHI

*From the Department of Urology, Handa City Hospital
(Chief: Dr. M. Kobayashi)*

Clinical effects and therapeutic usefulness of oxybutynin hydrochloride were evaluated in a long-term clinical trial on patients with unstable bladders and neurogenic bladders. Of the 46 patients entered into the trial, 37 were those diagnosed with an unstable bladder and 9 with a neurogenic bladder with overactive detrusor. In 37 of the cases (80%), the period of drug administration reached up to 12 weeks and in 16 cases (34%) the drugs were administered for more than 24 weeks. The average administration period was 165.9 days. The average total given dose was 1776.9 mg and average dose per day was 10.7 mg. Excellent and good responses were obtained in 76.3, 88.9 and 69.6% at 12 and 24 weeks after start of administration and at the time of discontinuing the drug, respectively. The cystometric changes at pre- and post-administration were evaluated on 23 cases and revealed a significant increase in volume at first sensation and maximum desire to void. Maximum resting intravesical pressure was significantly declined and uninhibited detrusor contractions were significantly suppressed. Side effects were noted in 11 of the 46 cases (23.9%), most of which were well tolerated by the patients. In 4 cases the drug had to be discontinued because of the side effects. Dry mouth was the most common side effect, occupying almost half of the incidents. No significant abnormality was noted on blood laboratory data, blood pressure or heart rate, following the drug administration. In one case slight increase in serum glutamir-oxalacetic transa-

minase and glutamic-pyruvic transaminase was encountered, but its relationship with the drug was obscure. The clinical usefulness of this drug (excellent and good) was 78.9, 88.9 and 69.6% at 12 and 24 weeks after start of administration, and at the time of drug discontinuation, respectively. The present long-term trial proved that oxybutynin hydrochloride is an exceedingly effective and safe agent for clinical management of unstable bladder and overactive neurogenic bladder.

Key words: Oxybutynin hydrochloride, Clinical trial, Unstable bladder, Neurogenic bladder

緒 言

塩酸オキシブチニン (以下 KL007) は抗コリン (抗ムスカリン) 作用, 平滑筋直接弛緩作用, 局所麻酔作用および鎮痛作用を有する第三級アミンである¹⁾ (Fig. 1). 欧米ではすでに, 過活動性膀胱 (overactive detrusor) に基づく排尿障害 (頻尿, 尿失禁等) に対する, 有効な薬剤として臨床使用されており, 自覚症状のみならず, 膀胱無抑制収縮の消失, 初発尿意容量や最大膀胱容量の増大など, 他覚所見の改善においても極めて有効な成績が報告されている²⁻⁶⁾. 本邦においても, 本剤の臨床試験はすでに多施設で実施され, 過活動性膀胱を示す神経因性膀胱, 神経性頻尿, あるいは慢性膀胱炎, 慢性前立腺炎, 前立腺肥大症などによる膀胱刺激症状に対し, 1~2週の短期投与で極めて有効な臨床効果と安全性が確認されている⁷⁻¹⁵⁾. 今回われわれは, 不安定膀胱37例および過活動性神経因性膀胱9例を対象として, 本剤の12~24週以上の長期投与における有効性と安全性について検討を加えた.

対象と方法

1. 対象

本試験の対象患者は, 膀胱の無抑制収縮に基づく頻尿, 尿意切迫感, 尿失禁を主訴とする不安定膀胱および神経因性膀胱患者とし, 試験開始に当りその試験内容について説明し, 同意の得られたものを対象とした. 年齢は原則として16歳以上とし, 性別, 入院・外来の別は不問とした. 下部尿路閉塞性疾患で高度な排尿困難を有するもの, 前立腺肥大症の術後4週以内のもの, 緑内障, 麻痺性イレウスや重篤な心, 肝, 腎臓疾患を有するもの, 妊婦または妊娠している可能性のあるものなど, 対象として不適当と判断された患者は除外した.

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 2mg および 3mg 含有の錠剤を用い, 投薬は1回1錠, 1日3回 (1日用量 6~9mg) を原則としたが, 患者の状態に応じて1日の投与回数も含め個々に用法・用量を定めてよいこととした. また, 試験期間中の用法・用

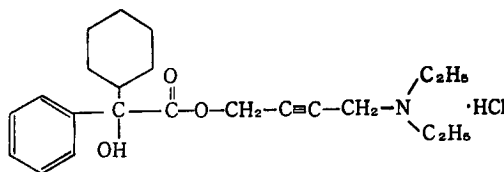


Fig. 1. KL007 (Oxybutynin Hydrochloride) の化学構造式.

量の変更も主治医の判断で可とし, その変更理由を調査表に記載することとした.

投与期間は12~24週を目標としたが, 12週の時点で有効性, 安全性の評価を行い, 主治医の判断で試験を終了してもよいこととした. 継続投与が妥当と認められた症例はさらに24週投与へ移行することとし, 可及的に長期間の観察を試みた.

試験期間中の併用薬剤については, 抗コリン剤, 鎮痙剤, 抗うつ剤は併用禁止とした. 精神安定剤, 筋弛緩剤, α -ブロッカーについては, 原則として併用しないこととしたが, やむを得ず使用する場合のみ併用可とした. その他, 抗生物質, 化学療法剤, 前立腺肥大症治療剤についてはとくに規制を設けなかった.

3. 観察項目

自覚症状として, 頻尿, 尿意切迫感, 残尿感および尿失禁の4項目について, 薬剤投与前と投与後4週間毎に観察した. 頻尿については昼間・夜間の排尿回数を, その他の症状についてはその程度を+, 十, 十-, の4段階に分けて評価, 記録したが, 尿失禁については可能であれば失禁回数も調査, 記録した.

膀胱内圧測定は, 原則として投与開始前および投与終了時の2回実施し, 初発尿意容量, 最大膀胱容量, 最大静止内圧, 無抑制収縮の最高内圧を測定, 記録した. 自排尿量と残尿量の測定は, 投与開始前と投与後4週, 12週, 24週, 投与終了時に可能な限り実施した. 試験期間中に発現した副作用は, その種類, 程度, 発現日, 本剤との関連性および処置, 経過について観察した. 理学的検査 (血圧, 脈拍) は自覚症状の観察時に行い, 臨床検査は尿検査 (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, ヘマトクリット, ヘモグロビン), 血

Table 1. 試験実施施設一覧表.

名古屋大学医学部付属病院	泌尿器科
中部労災病院	泌尿器科
名鉄病院	泌尿器科
半田市立半田病院	泌尿器科
稲沢市民病院	泌尿器科
公立陶生病院	泌尿器科
愛知県立第一青い鳥学園	泌尿器科
愛知県立第二青い鳥学園	泌尿器科

Table 2. 患者背景.

項目	分類	例数
総症例		46
性別	男	21
	女	25
年齢 (才)	~29	13
	30~59	5
	60~	28
入院・外来別	外来入院	34
	入院⇄外来	7
診断名	不安定膀胱	37
	神経因性膀胱	9
重篤度	高度	11
	中等度	32
	軽度	3
開始時 1日用量	4mg	2
	6mg	27
	8mg	1
	9mg	7
	12mg	2
併用薬剤	なし	26
	あり	20
投与期間 (日)	~28 (4週)	1
	29~84 (12週)	9
	85~168 (24週)	20
	169~336 (48週)	9
	337~	7
投与量の変更	なし(維持)	33
	増量	11
	減量	1
	その他	1

Table 3. 関連および原疾患 (累積).

	例数(%)
不安定膀胱	
女子尿失禁・頻尿	14(36)
男子尿失禁・頻尿	4(10)
前立腺疾患	14(36)
脳性疾患	7(18)
神経因性膀胱	
脊髄疾患	8(89)
脳疾患	1(11)

液生化学検査 (GOT, GPT, AIP, BUN, クレアチニン, 総ビリルビン) について, 投与開始前と原則として投与後12週, 24週, 終了時に実施した. また, 本剤の長期投与における精神状態に対する影響の有無についても調査した.

4. 評価項目

自覚症状改善度, 全般改善度, 概括安全度, 有用度

は12週目, 24週目および投与終了時に, 他覚所見改善度は投与終了時にそれぞれ判定した.

自覚症状改善度は, 頻尿, 尿意切迫感, 残尿感, 尿失禁の4症状について, 投与開始前, 投与期間中の症状推移をもとに, 「著明改善, 改善, やや改善, 不変, 悪化」の5段階で判定した. 他覚所見の改善度は, 膀胱内圧測定の変動を総合的に把握して, 「著明改善, 改善, やや改善, 不変」の4段階で判定した. 全般改善度は各自覚症状の改善度を総合して, 「著明改善, 改善, やや改善, 不変, 悪化」の5段階で判定したが, 膀胱内圧測定が実施されていれば, その所見も加えて評価した. 概括安全度は投与期間中の副作用並びに臨床検査値, 理学所見の変動から「副作用なし」, 「軽度の副作用でそのまま投与継続」, 「副作用出現のため減量または処置を要する」, 「副作用のため投与中止」の4段階で判定した. さらに, 全般改善度と概括安全度を総合して, 有用度を「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」の5段階で判定した. 膀胱内圧測定, 残尿量および自排尿量測定の測定値は, 対応のあるt-検定を用いて解析し, 危険率5%をもって有意とした. なお, 脱落, 中止に至った症例についても, その時点での評価を可能な限り実施し, 投与終了時の最終評価に含めることとした.

結 果

1. 対象症例

1986年10月から1987年3月の間に Table 1 に示す8施設を受診し, 今回の長期投与試験計画に加えた症例と, 以前より KL007 の投与継続中の症例あわせて46例を対象とした. 患者背景は, Table 2 に示すごとく男性21例, 女性25例, 平均年齢は51.9歳 (8~92歳) で, 60歳未満18例 (39%), 60歳以上28例 (61%) であった. 15歳以下の症例が11例含まれたが, 二分脊椎を原疾患とする神経因性膀胱および尿失禁を主訴とする不安定膀胱の症例で, 大部分が propantheline, imipramine による治療が不十分で, 病歴や症状, 前治療薬の用量などを考慮して主治医が投与対象としたものである. なお, 今回の検討では夜尿症の小児は含まれていなかった. 診断名別では, 不安定膀胱が37例 (80%), 神経因性膀胱が9例 (20%) で, 投与対象の重篤度は高度11例 (24%), 中等度32例 (70%), 軽度3例 (6%) であり, 中等度以上が大部分を占めた. 不安定膀胱における関連疾患および神経因性膀胱の原疾患を Table 3 にまとめた. 不安定膀胱では, 女子で尿失禁 (12例), 頻尿 (2例) を訴え, 他

Table 4. 脱落・中止例一覧表.

No.	年齢・性	診断名	理由	時期
1	12・女	不安定膀胱	来院せず	29日目
2	61・男	不安定膀胱	副作用(発疹、のどがかわく 胸がつかえる、げっぷ)	31日目
3	59・男	不安定膀胱	その他	72日目
4	92・男	不安定膀胱	来院せず	99日目
5	78・女	不安定膀胱	来院せず	73日目
6	77・男	不安定膀胱	副作用(口渇、便秘、立ちく らみ、足のもつれ)	51日目
7	44・女	不安定膀胱	副作用(口渇、体動感)	15日目
8	49・女	不安定膀胱	副作用(ふらつき、かゆみ 発疹、口渇)	50日目
9	68・女	神経因性膀胱	来院せず	29日目

Table 5. 全般改善度.

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
12週	10	19	9	0	0	38	76.3	100
24週	7	9	2	0	0	18	88.9	100
最終	12	20	14	0	0	46	69.6	100

Table 6. 全般改善度(診断名別).

診断名	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
不安定膀胱	12週	6	15	9	0	0	30	70.0	100
	24週	3	5	2	0	0	10	80.0	100
	最終	7	16	14	0	0	37	62.2	100
神経因性膀胱	12週	4	4	0	0	0	8	100	100
	24週	4	4	0	0	0	8	100	100
	最終	5	4	0	0	0	9	100	100

に異常を認めないもの14例(36%), 男子で尿失禁(3例), 頻尿(1例)を訴え, 他に関連する疾患を認めないものは4例(10%)であった。前立腺疾患を有するものは14例(36%)で, 12例の前立腺肥大症と2例の前立腺癌を含んだ。脳性疾患が7例(18%)に認められたが, これらは軽度の脳血管障害などの既往があるものの, 投与開始時に顕著な神経学的異常がみられず膀胱の過活動性と明らかな因果関係が証明し難いものである。神経因性膀胱では, 脊髄疾患8例(89%), 明らかな神経学的異常を伴う脳出血1例(11%)が原因疾患としてみられた。

投与期間は最短15日, 最長590日で, その内訳は15~84日(12週)10例(22%), 85~168日(24週)20例(44%), 168日以上16例(34%)で, 平均投与期間は165.9日であった。試験期間中同一用量で維持したものの33例(72%), 増量したものの11例(24%), 減量したものの1例(2%), 増・減量したものの1例(2%)であった。平均総投与量は1,776.9mg(90~10,701mg)で, 平均1日投与量は10.7mgであった。

総症例数46例中37例(80%)で12週以上の投与を行い, 試験終了とされたが, 9例(20%)が脱落・中止例となった。これらの脱落・中止例をTable 4にまとめたが, その理由として, 副作用のため4例, 来院せず4例, その他として, 他の治療へ変更したもの1例で, これらの症例は全例脱落・中止時点での評価を行い, 有効性, 安全性の集計に含めた。

2. 成績

(1) 総合評価

各評価時点における全般改善度をTable 5に示した。投与12週目では, 改善以上が76.3%, 24週目では88.9%であった。最終評価時では, 著明改善12例(26.1%)改善20例(43.5%)で改善以上が69.6%であった。診断名別に全般改善度を見ると, 不安定膀胱では改善以上が12週目, 24週目および最終評価時において, それぞれ70.0%, 80.0%, 62.2%であった。神経因性膀胱に対しては, いずれの評価時点でも100%の改善率を示した(Table 6)。概括安全度については「副作用なし」と判定された症例は12週目で31例(81.6%), 24

Table 7. 概括安全度.

評価時期	-	±	+	++	合計	安全率 (%)	
						「副作用なし(-)」	「±」~「++」
12週	31	7	0	0	38	81.6	18.4
24週	17	1	0	0	18	94.4	5.6
最終	39	3	0	4	46	84.8	15.2

- : 副作用なし ± : 軽度の副作用でそのまま継続 + : 減量又は処置 ++ : 投与を中止

Table 8. 有用度.

評価時期	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
12週	12	18	8	0	0	38	78.9	100
24週	7	9	2	0	0	18	88.9	100
最終	14	18	10	3	1	46	69.6	91.3

Table 9. 自覚症状改善度.

症状	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
頻尿	12週	5	13	9	5	0	32	56.3	84.4
	24週	2	6	4	0	0	12	66.7	100
	最終	6	15	14	5	0	40	52.5	87.5
尿意切迫感	12週	9	16	8	2	0	35	71.4	94.3
	24週	5	8	2	0	0	15	86.7	100
	最終	10	22	9	2	0	43	74.4	95.3
残尿感	12週	1	3	2	8	1	15	26.7	40.0
	24週	0	0	1	3	2	6	0	16.7
	最終	1	3	4	10	2	20	20.0	40.0
尿失禁	12週	13	9	6	1	0	29	75.9	96.6
	24週	6	7	2	1	0	16	81.3	96.6
	最終	15	11	7	2	0	35	74.3	94.3

週目で17例(94.4%), 最終評価時では39例(84.8%)であった(Table 7)。これらの判定を総合した有用度判定では, 12週目でも有用以上78.9%, 24週目で88.9%であり, 最終評価時では, 極めて有用14例(30.5%), 有用18例(39.1%)で69.6%が有用以上と判定された(Table 8)。

(2) 自覚症状改善度

各評価時点における自覚症状の改善度をTable 9に示した。頻尿に対しては, 12週目で改善以上56.3%, 24週目で66.7%, 最終評価時では52.5%であった。尿意切迫感に対しては同じく71.4%, 86.7%, 74.4%の改善率を示した。残尿感では, それぞれ26.7%, 0%, 20%, 尿失禁に対しては75.9%, 81.3%, 74.3%であり, 頻尿, 尿意切迫感および尿失禁に対して良好な成績を示した。

(3) 他覚所見改善度(膀胱内圧測定, 残尿測定)

膀胱内圧測定に基づく他覚所見改善度は, 投与前後ともに測定を実施できた23例で検討し, 著明改善14

例(60.9%), 改善4例(17.4%), やや改善3例(13.0%), 不変2例(8.7%)であった。改善以上は78.3%であり高い改善率が認められた。膀胱内圧測定の各パラメーターについての投与前後の変動をTable 10に示した。初発尿意容量は, 投与前平均104.6 mlから投与後158.3 mlと有意($p < 0.01$)の増加を示し, 最大膀胱容量も195.6 mlから273.4 mlと有意($p < 0.01$)に増加した。最大静止圧は, 投与前35.6 cmH₂Oから投与後25.4 cmH₂Oと有意($p < 0.05$)に低下し, 無抑制収縮の最高内圧も同じく51.9 cmH₂Oから25.6 cmH₂Oに有意($p < 0.01$)に低下した。

残尿量については, 投与前後ともに測定した21例について検討したが, 投与前平均31.6 mlから投与後65.1 mlと増加傾向がみられたが有意差は認められなかった。自排尿量では23例について検討し, 投与前平均100.7 mlから投与後119.2 mlとなり, 有意の変動は見られなかった。

Table 10. 膀胱内圧測定結果.

項 目	投 与 前	投 与 後	症例数	検 定
初発尿意容量(ml)	104.6±11.1	158.3±13.0	21	**
最大膀胱容量(ml)	195.6±19.4	273.4±25.4	23	**
最大静止内圧(cmH ₂ O)	35.6± 5.3	25.4± 4.1	23	*
無抑制収縮の 最高内圧 (cmH ₂ O)	51.9± 5.2	25.6± 5.9	21	**

*: P<0.05 **: P<0.01

(4) 副作用, 臨床検査, 理学検査

副作用は全症例46例中11例, 23件認められ, 発現率は23.9%であった. 内4例は投与期間中に投与量を増量した例で, 減量および増・減量例がそれぞれ1例, 5例が1日量を変更せず維持した症例であった. 副作用の内訳は, 口渇が11件(47.8%)で約半数を占め, 便秘, 発疹がそれぞれ2件(8.7%)であった. 副作用の症状の程度は, 高度5件(21.7%), 中等度14件(60.9%), 軽度4件(17.4%)であった(Table 11). これらは高度とされたものでも, 投与中止により速やかに消失した.

臨床検査では, 投与前後で有意の変動を示した項目は認められなかった(Table 12). 個々の症例においては, 本剤投与後に異常値を示したものは8例, 13件であったが, 内1例は GOT が27から107, GPT が20から98に増加したもので, 本剤との因果関係が疑われることから可能性大とされたが, 前立腺切除術時の

Table 11. 副作用.

		臨床症例数	46例		
		副作用発現症例数	11例		
		発現率	23.9%		
		発現件数	23件		
		副作用の種類			
副作用の種類	件数	程 度	度		
			高度(++)	中等度(+)	軽度(±)
口 渇	11	1	7	3	
便 秘	2	1	1	0	
顔 面 紅 潮	1	0	1	0	
発 疹	2	0	1	1	
胸のつかえ	1	0	1	0	
げ っ ぶ	1	0	1	0	
立ちくらみ	1	1	0	0	
足のもつれ	1	1	0	0	
体 動 感	1	1	0	0	
ふ ら つ き	1	0	1	0	
か ゅ み	1	0	1	0	
合 計	23	5 (21.7%)	14 (60.9%)	4 (17.4%)	

Table 12. 臨床検査値の変化.

項 目	投 与 前		投 与 後		検 定
	例数	平均値±S.E.	例数	平均値±S.E.	
赤 血 球	30	432.7 ± 10.2	36	438.0 ± 8.5	N.S.
白 血 球	30	5780 ± 339	36	5553 ± 236	N.S.
血 小 板	25	21.9 ± 1.2	35	20.3 ± 1.1	N.S.
Ht	30	39.2 ± 0.8	36	39.2 ± 0.7	N.S.
Hb	30	13.0 ± 0.3	36	12.9 ± 0.2	N.S.
GOT	28	20.3 ± 2.2	36	18.2 ± 2.7	N.S.
GPT	28	16.9 ± 5.3	36	13.0 ± 2.6	N.S.
ALP KA	9	9.8 ± 1.9	9	10.1 ± 2.6	N.S.
IU	18	113.2 ± 9.8	23	132.2 ± 22.7	N.S.
総ビリルビン	28	0.48 ± 0.04	36	0.46 ± 0.04	N.S.
BUN	29	16.8 ± 1.3	36	15.2 ± 0.8	N.S.
クレアチニン	27	0.95 ± 0.07	36	0.88 ± 0.06	N.S.

N.S. : 有意差なし

輸血の影響, あるいは併用薬剤の影響も考えられた. これ以外の赤血球減少1件, 白血球減少2件, 血小板減少3件, ヘマトクリット減少1件, ヘモグロビン減少2件, 総ビリルビン上昇1件, クレアチニン低下1件は本剤投与と関連する臨床的に有意な変動とは認められず, 因果関係なしとされた(Table 13). その他, 投与期間中の血圧, 脈拍数において異常は認められず,

また本剤の精神状態に対する影響を示唆する所見も認められなかった.

考 察

神経因性膀胱は, 脳, 脊髄, 末梢神経などの神経学的異常に基づく膀胱の機能異常であり, 機能的には過活動性膀胱 (overactive detrusor) と低活動性膀胱

Table 13. 臨床検査値異常例 (正→異) 一覧表.

年齢・性	診断名	合併症	項目	正常域	測定値	追跡	因果関係	主治医コメント
38歳・女	不安定膀胱	なし	血小板 Hb	16~41 11~16	19.2→12.5 11.7→10.9	なし	なし	
81歳・女	不安定膀胱	大動脈弁閉鎖不全症	赤血球 Ht Hb	400~550 37~47 11~16	420→337 40.1→33.2 12.2→10.2	なし	なし	
72歳・男	不安定膀胱	心房細動	血小板 総ビリルビン	12~28 0.1~1.0	18.3→9.8 0.7→1.2	なし	なし	
79歳・男	不安定膀胱	高尿酸血症 両側腎のう胞 慢性気管支炎	GOT GPT	8~35 4~40	27→107 20→98	55 41	可能性大 可能性大	GOT, GPTの上昇は61.10.24TUR.P 時の輸血(4パック施行)の影響 があるかもしれないが、KL007と の因果関係も疑われる。ただし、内科での併用薬(アロシトール、ペルジピン、 グルタミン、シノバクト)の影響があるかもしれない。
76歳・男	不安定膀胱	心筋障害	血小板	12~28	12.8→10.7	なし	なし	
71歳・男	不安定膀胱	なし	白血球	4000~8500	4600→3900	なし	なし	
8歳・女	不安定膀胱	両側膀胱尿管逆流	クレアチニン	0.7~1.5	0.9→0.6	なし	なし	
14歳・女	神経因性膀胱	腎盂結石	白血球	4400~9200	7300→3600	なし	なし	

(underactive detrusor) に大別できる (国際禁制学会: ICS 用語委員会)¹⁶⁾. 一般に過活動性膀胱は核上型神経障害に基づくもので, 無抑制収縮や膀胱容量減少による蓄尿障害のため, 頻尿, 尿失禁などが問題となる. 低活動性膀胱は核・核下型神経障害によることが多く, 排尿筋収縮不全による尿排出障害が症状の中心となる. 今回の臨床試験で対象とした神経因性膀胱の9例は, 無抑制収縮を伴う過活動型神経因性膀胱の患者である.

不安定膀胱は, unstable bladder (detrusor) の和訳であり, 他に detrusor dyssynergia¹⁷⁾, uninhibited neurogenic bladder¹⁸⁾, 潜在性神経因性膀胱¹⁹⁾などの言葉が同義語として用いられることもあり, 従来一般泌尿器科医の間でさえ, 本病態の認識, 定義において必ずしも統一をみていなかった. しかし, 近年尿流力学的検査 (ウロダイナミクス検査) の普及により, 本病態が日常診療において高率にみられることが認識され, 不安定膀胱という病名も次第に定着したものとなりつつある. ICS 用語委員会の定義によれば¹⁶⁾, unstable detrusor とは, 膀胱蓄尿期において自然にあるいは誘発により引き起こされる無抑制収縮を示すもので, 明らかな神経学的異常を伴わないものである.

不安定膀胱は必ずしも臨床症状を呈するとは限らないが, 頻尿や尿失禁の重要な原因となることがあり, また種々の疾患で高頻度にみられることも知られている. さらに, 年齢的には一般に10歳以下の小児と60歳以上の高齢者に特に高頻度に認められる^{20, 21)} Bates ら²²⁾は, 神経学的に正常で, 尿失禁を主訴とする女性患者75例中45%に, Arnold ら²³⁾は217例中66%に不安定膀胱が認められたと報告した. また, 小児夜尿症患者に関して Linderholm ら²⁴⁾は, 57%に不安定膀胱がみられると報告し, 以後同様の所見が追認されている^{25, 26)}. 膀胱尿管逆流 (VUR) においても, 近藤ら²¹⁾は25例で40%に不安定膀胱を認め, また抗コリン剤の投与により, 実際逆流の消失する症例が少なからず存在することも認識されている²⁰⁾ Lapides ら¹⁸⁾は, 神経学的に異常がなく, 尿路感染を反復する女性患者250例中40例 (16%) に不安定膀胱を認めた. 高齢者の尿失禁は極めて高頻度で, 通常急迫性尿失禁タイプが多く, 欧米の報告²⁷⁾では急迫性尿失禁は65歳以上で5~10%にみられ, 特に入院患者では半数にみられる. 前立腺肥大などの下部尿路通過障害を有する高齢男子の約半数に不安定膀胱が存在し²⁸⁾, さらに尿失禁を有しない高齢女子においても高率に cystometrogram の異常がみられる²⁹⁾.

不安定膀胱においては、明らかな神経学的異常を認めないことより、その病因は未だ必ずしも明らかではない。小児においては、上位中枢からの排尿反射中枢への抑制神経路の未熟性¹⁷⁾、高齢者では下部尿路通過障害³⁰⁾、老化による膀胱の自律神経レセプターの変化^{31,32)}、潜在性の脳血管・実質障害³²⁾などが病因として示唆されている。

以上に述べたごとく、不安定膀胱は臨床的に決して稀な病態ではなく、注意深い検索によりかなり高頻度にみられる。さらに、前述のごとき種々の疾患の根底にあって、症状の出現、病態の修飾に関与することを考えると、不安定膀胱の存在を疑い、正確に診断し、さらに適切に治療することが、これらの疾患の根本的治療に際して必要不可欠と思われる。

過活動性膀胱に対する治療は、従来膀胱排尿筋の過活動性を抑制する方向で行われている。薬剤としては、抗コリン作用を主体とする propantheline、抗コリン作用の他に平滑筋直接弛緩作用、交感神経抑制作用、局所麻酔作用など多彩な作用を有する imipramine また抗コリン作用を有せず平滑筋直接弛緩作用を主体とする flavoxate hydrochloride などが使用されている。しかし現在、これらの薬剤による治療はすべての症例において満足できるものではなく、さらに強力で、膀胱に特異性の強い薬剤の出現が待望されている。

KL007 は、抗ムスカリン作用、平滑筋直接弛緩作用、局所麻酔作用により膀胱排尿筋の過活動性を抑制し、膀胱蓄尿機能の向上を計る薬剤である。本薬剤の臨床試験は、本邦でも既に多施設で行われ、優れた有効性と安全性が確認されている⁷⁻¹⁵⁾。しかしながら、対象疾患が神経因性膀胱、神経性頻尿、膀胱刺激症状などであり、明確に不安定膀胱を対象とした報告はみられない。さらに、従来の報告はすべて1~2週前後の短期投与試験に関するものである。そこで今回われわれは、一部神経因性膀胱も含め、主に不安定膀胱を対象として、12~24週以上の長期投与を行い、その有効性と安定性を検討した。

平均1日投与量は10.9 mg とやや高値であったが、今回の試験では比較的重篤例が対象となったためと思われる。自覚症状に関しては、投与後12週、24週および投与終了時において、改善以上が、頻尿については56.3%、66.7%、52.5%、尿意切迫感71.4%、86.7%、74.4%、尿失禁75.9%、81.3%、74.3%と極めて優れた成績が得られた。残尿感の改善率は極めて低いが、本剤の薬理作用からすると当然の結果であろう。全般改善度では、改善以上は76.3% (12週)、88.9%

(24週)、69.6% (最終) で、やや改善以上はいずれの時点でも100%と極めて優れた成績であり、診断群別全般改善度でも、いずれの疾患においても同様の結果であった。有用度判定でも、有用以上78.9% (12週)、88.9% (24週)、69.6% (最終)、やや有用以上は100% (12週、24週)、91.3% (最終) と極めて優れている。これらの成績は、無抑制収縮を有する神経因性膀胱患者を対象とした、従来の短期投与成績に比し同等、あるいはそれ以上の成績である^{7,10,13)}。いずれの項目でも最終投与時では成績がやや低下しているが、これは前述のごとく脱落・中止例もその時点までの成績を集計に含めたためである。

今回の試験で特に注目に値することは、本剤の他覚所見に対する効果で、比較的重篤例を扱ったにもかかわらず、著明改善が23例中14例 (60.9%) と極めて高率で、改善以上は78.3%の成績が得られている。初発尿意容量では平均約54 ml、最大膀胱容量では平均約78 ml の有意な増大がみられた。無抑制収縮は有意に抑制され、最大静止内圧も有意に低下した。膀胱内圧検査の結果を、媒体別 (水、ガス) でみても同様の結果であった。これらの他覚所見の変化は、自覚症状の改善を客観的に裏付けるものである。従来の報告でも、本剤による初発尿意容量、最大膀胱容量の増大、無抑制収縮の抑制、最大静止内圧の低下といった他覚所見の有意な変化が確認されている^{7,10,13)}。Gajewski ら⁶⁾ は、多発性硬化症に基づく神経因性膀胱で、過活動性膀胱を有する34例の患者について、prospective randomized study により塩酸オキシブチニンと propantheline の効果を比較した。自覚症状の改善は、オキシブチニンで67%、propantheline では36%であり、また膀胱内圧測定での最大膀胱容量はオキシブチニンで 144 ± 115 ml、propantheline では 35 ± 101 ml の増大がみられ、オキシブチニンの優位性を示している。

副作用は46例中11例 (23.9%) にみられ、内訳は口渇が11件 (47.8%) と約半数を占めたが、大部分は中等度以下 (78.3%) であり、従来の短期投与試験での報告とほぼ一致するものである⁷⁻¹⁵⁾。4例で副作用のため投与中止となったが、口渇、便秘、発疹などによるものである。今回の試験では、尿閉による投与中止例はみられなかったが、試験担当の医師が本剤の薬理作用を十分に理解し、高度の下部尿路閉塞あるいは尿排出障害を有する患者には投与しなかったためであろう。また、propantheline 投与中にみられることのある視力異常は、今回の試験ではみられなかった。

臨床検査で、異常値と本剤との因果関係について可

能性大と判定した1例(GOT, GPTの上昇)は, 前立腺手術後の症例で, 主治医判定で本剤との因果関係が否定できないとされたものであるが, 輸血や抗生剤, その他併用薬剤との関連も疑われる。ラットによる安全性試験ではこのような作用はみられていない³³⁾。

今回の試験結果より, KL007は過活動型の神経因性膀胱, 不安定膀胱の治療において極めて有用な薬剤と思われる。若干の副作用(多くは本剤の主作用による)はあるものの, 正確な診断に基づいて使用すれば, 今後, 過活動性膀胱による排尿障害の治療において重要な役割を担う薬剤となろう。

結 語

膀胱の無抑制収縮に基づく頻尿, 尿意切迫感, 尿失禁を有する不安定膀胱37例, 神経因性膀胱9例の計46例を対象に, 塩酸オキシブチニンの長期投与を実施し, その有効性, 安全性を検討した。

(1) 総症例数46例中37例(80%)が12週以上の投与を完了し, 24週以上の症例は16例(34%)であった。平均投与期間は165.9日, 平均総投与量は1776.9mgで, 1日平均投与量は10.7mgであった。

(2) 全般改善度は12週目, 24週目, 最終時点でそれぞれ76.3%, 88.9%, 69.6%と高い改善率を示した。投与前後に実施された膀胱内圧測定では, 初発尿意容量, 最大膀胱容量の有意の増加を認め, 最大静止内圧, 無抑制収縮の最高内圧は有意の減少を示し, 長期投与においても治療効果の減弱などの耐性獲得を思わせる所見は認めなかった。

(3) 副作用は46例中11例23件にみられ, 発現率は23.9%であった。副作用の種類としては, 口渇が11件で約半数を占め, 便秘, 発疹がそれぞれ2件ずつなどであった。これらの副作用は中等度以下が78.3%と大部分を占め, 高度とされたものでも投与中止により消失した。

臨床検査値の変動では, 1例にGOT, GPTの上昇がみられたが, それ以外は生理的変動内と考えられ, 血圧, 心拍数にも異常は認められなかった。また, 精神状態に対する特別な所見も認められなかった。以上より, 長期投与においても従来の報告に比べ, 臨床的に特に問題となる副作用の発現は認められなかった。

(4) 有用度判定では, 12週目, 24週目, 最終時点でそれぞれ78.9%, 88.9%, 69.6%と高い有用率が得られた。

以上の結果より, 膀胱の無抑制収縮に基づく頻尿,

尿意切迫感, 尿失禁を有する不安定膀胱, 神経因性膀胱に対し, 塩酸オキシブチニン長期投与の有用性が確認された。

文 献

- 1) 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
- 2) Diokno AC and Lapedes J: Oxybutynin- a new drug with analgesic and anticholinergic properties. *J Urol* 108: 307-309, 1972
- 3) Paulson DF and Durham NC: Oxybutynin chloride in the management of idiopathic detrusor instability. *Southern Med J* 72: 374-375, 1979
- 4) Moisey CU, Stephenson TP and Brendler CB: The urodynamic and subjective results of treatment of detrusor instability with oxybutynin chloride. *Br J Urol* 52: 472-475, 1980
- 5) Thompson IM and Lauvetz R: Oxybutynin in bladder spasm, neurogenic bladder and enuresis. *Urology* 8: 452-454, 1976
- 6) Gajewski JB and Awad SA: Oxybutynin versus pro pantheline in patients with multiple sclerosis and detrusor hyperreflexia. *J Urol* 135: 966-968, 1986
- 7) 服部孝道, 安田耕作, 平山恵造: 無抑制収縮を有する神経因膀胱に対するoxybutynin hydrochlorideの治療効果. *神経内科治療* 2: 335-343, 1985
- 8) 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: 頻尿を主訴とした排尿異常に対するKL007(塩酸オキシブチニン)の臨床的効果一第2相試験. *泌尿紀要* 31: 2284-2301, 1985
- 9) 大森弘之, 大橋輝久, 入江伸, 田中啓幹, 太田修平, 曾根淳史, 近藤淳, 難波勝一, 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(KL007)の臨床効果. *西日泌尿* 47: 1891-1903, 1985
- 10) 東間 紘, 中村倫之助: 神経因性膀胱に対する塩酸オキシブチニンの臨床効果. *泌尿紀要* 32: 907-911, 1986
- 11) 熊谷 章, 谷口光太郎, 信野祐一郎, 坂下茂夫, 丸 彰夫, 小柳知彦, 高松恒夫, 森田 肇: Detrusor hyperreflexiaに起因した排尿異常に対する塩酸オキシブチニンの臨床評価. *西日泌尿* 48: 679-689, 1986
- 12) 岩坪暎二, 北田真一郎, 熊沢浄一, 小嶺信一郎, 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一とくに尿失禁に対して. *西日泌尿* 48: 697-705, 1986

- 13) 小柳知彦, ほか: 神経因性膀胱, 不安定膀胱に対する塩酸オキシブチニン (KL007 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
- 14) 丸茂 健, 馬場志郎, 中園昌明, 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
- 15) 亀井 修, 岡本正紀, 若月 晶, 森田 勝, 越知憲治, 竹内正文, 寺戸 隆, 窪田正典: 神経性頻尿および神経因性膀胱に対する塩酸オキシブチニン (KL007) の臨床効果. 西日泌尿 48: 1035-1079, 1986
- 16) International Continence Society Committee on Standardization of Terminology: Fourth Report on the Standardization of Terminology of Lower Urinary Tract Function. Proposed at the 9th ICS meeting at Rome, 1979
- 17) Hodkinson CP, Ayers MA and Drukker BH: Dyssynergic detrusor dysfunction in the apparently normal female. Am J Obst Gynec 87: 717-730, 1963
- 18) Lapedes JC and Ostello RT: Uninhibited neurogenic bladder; A common cause for recurrent urinary infection in normal women. J Urol 101: 539-544, 1959
- 19) 桜井 勲, 生駒文彦, 時実昌泰, 林 知厚, 佐藤義基, 永田 肇, 岡谷 鋼, 坂口 強, 島田憲次, 寺川知良, 島 博基: 潜在性神経因性膀胱. 日泌尿会誌 69: 730-742, 978
- 20) 小林峰生, 近藤厚生: 下部尿路の尿流動態研究 XI Unstable bladder の臨床的意義. 日泌尿会誌 72: 1577-1584, 1981
- 21) Kondo A, Kobayashi M, Otani T, Takita T and Mitsuya H: Children with unstable bladder: Clinical and urodynamic observation. J Urol 129: 88-91, 1983
- 22) Bates CP, Whiteside CG and Turner Warwick RT: Synchronous cine/ pressure/ flow/ cystourethrography with special reference to stress and urge incontinence. Br J Urol 42: 714-723, 1970
- 23) Arnold EP, Webster JR, Loose H, Brown ADG, Turner Warwick, RT, Whiteside CG and Jequier AM: Urodynamics of female incontinence; Factors influencing the results of surgery. Am J Obst Gynec 117: 805-813, 1973
- 24) Linderholm BE: The cystometric findings in enuresis. J Urol 96: 718-722, 1966
- 25) Pompeius R: Cystometry in pediatric enuresis. Scand J Urol Nephrol 5: 222-228, 1971
- 26) Whiteside CG and Arnold EP: Persistent primary enuresis; A urodynamic assessment. Br Med J 1: 364-367, 1975
- 27) Williams ME and Pannill FC: Urinary incontinence in the elderly—Physiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. Ann Int Med 97: 895-907, 1982
- 28) Anderson JT: Detrusor hyperreflexia in benign inflavesical obstruction; A cystometric study. J Urol 115: 532-536, 1976
- 29) Brocklehurst JC and Dillane JB: Studies of the female bladder in old age; I—Cystometrograms in non-incontinent women. Geront Clin 8: 285-305, 1966
- 30) Andersen JT, Jacobsen O, Worm-Petersen J and Hald T: Bladder function in healthy elderly males. Scand J Urol Nephrol 12: 123-127, 1978
- 31) Hayes EE, McConnell JA and Benson GS: The effect of aging on cholinergic receptor binding in the rat urinary bladder. Neuro-urol Urodyn 2: 311-315, 1983
- 32) Gilpin SA, Gilpin CJ, Dixon JS, Gosling JA and Kirby RS: The effect of age on the autonomic innervation of the urinary bladder. Br J Urol 58: 378-381, 1986
- 33) 梶原三郎, 川村弘徳, 松浦慎吾, 宮坂 誠, 森敬子, 橋本光也, 三俣 寛: Oxybutynin chloride のラットにおける 15 週間亜急性毒性および 5 週間回復試験. 基礎と臨床 19: 449-467, 1985 (1987年10月28日迅速掲載受付)