

オキシブチニンの下部尿路機能に対する作用

秋田大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 土田正義教授)

西沢 理, 菅谷 公男, 鈴木 隆志, 小浜 丈夫
松崎 章, 福田 孝, 原田 忠, 土田 正義

EFFECT OF OXYBUTYNIN ON LOWER URINARY TRACT FUNCTION

Osamu NISHIZAWA, Kimio SUGAYA, Takashi SUZUKI,
Takeo KOHAMA, Akira MATSUZAKI, Takashi FUKUDA,
Tadashi HARADA and Seigi TSUCHIDA

From the Department of Urology, Akita University School of Medicine
(Director: Prof. S. Tsuchida)

The effect of oxybutynin on lower urinary tract function was studied by combined recording of cystometry and sphincter electromyogram (EMG) in 7 decerebrate dogs. Micturition was induced by bladder filling before and after oxybutynin. The statistical analysis was carried out on the urodynamic parameters.

Oxybutynin at a dose of 30, 100, and 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ significantly increased the threshold volume during the collecting phase in a dose dependent manner. In the urodynamic parameters of the emptying phase considered to be influenced by cholinergic activity there was a small but significant decrease in maximum pressure only at 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Therefore, oxybutynin is probably acting as a strong antispasmodic agent. Oxybutynin seems to be useful for the relief of symptoms associated with detrusor instability and hyperreflexia.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1383-1387, 1988)

Key words: Oxybutynin, Lower urinary tract function, Decerebrate dog

緒 言

膀胱の過活動性状態時に生じる頻尿などの症状に対しては、まず抗ムスカリン剤、平滑筋弛緩剤、ベータ刺激剤、カルシウム拮抗剤などを用いた薬物療法が試みられることが多いが、その効果の面から完全といえる薬剤は見受けられず、新しい薬剤の開発が盛んに進められている。オキシブチニンは抗ムスカリン、平滑筋弛緩、局所麻酔などの作用を有する第三級アミンであるが、過活動性状態となった膀胱に対して高い有用性を示すとする報告²⁻⁸⁾ がなされており、第一選択剤としての可能性が期待されているが、排尿動態パラメーターへ及ぼす影響に対して厳密な検討が十分に行われているとはいえないようである。そこで、今回、私たちは小玉株式会社よりオキシブチニンの提供を受け、除脳イヌを対象とした *in vivo* 実験により本剤の下部尿路機能に対する効果について、排尿動態パ

ラメーターへ与える変動を中心として検討したので報告する。

対象および方法

対象は体重 3~5 kg の雑種イヌ 7 頭を使用した。実験方法のおおよそは既報^{9,10)} に準じて行った。thiamylal sodium (15~20 mg/kg) の静脈内投与により麻酔を行い、体位を仰臥位として前腕皮静脈にカテーテルを挿入してオキシブチニンの投与路を作成した。次に前頸部に切開を加え、気管にカニューラを挿入して気道を確保し、エンフロレン吸入麻酔をできるようにした。同切開創を用いて両側総頸動脈を結紮し、右総頸動脈にヘパリン加生理的食塩水で満たした 4 Fr. ポリエチレンカテーテルを挿入し血圧測定路とした。次に、下腹部正中切開を行い、膀胱および尿道を露出した。膀胱頂部より 2 腔カテーテルを膀胱内に挿入し、一方の経路に生理的食塩水を満たし、圧ト

ランスジュースーに連結して膀胱内圧の測定路とした。他方の経路は生理的食塩水の膀胱内注入路とした。

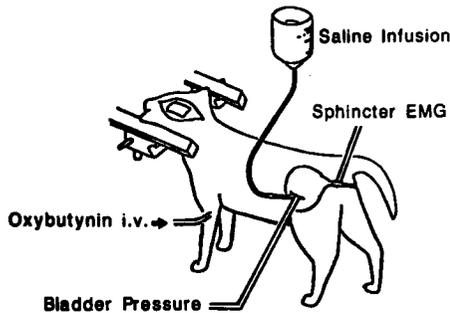


Fig. 1. Diagram of experimental setup.

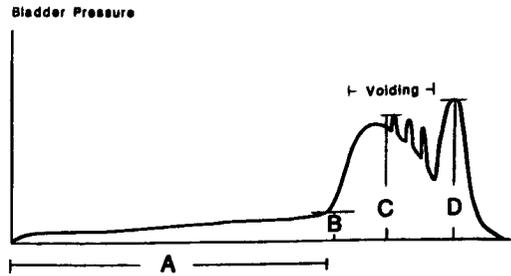


Fig. 2. Schematic diagram of urodynamic parameters. A, threshold volume, B, threshold pressure, C, maximum bladder pressure, D, after voiding contraction pressure.

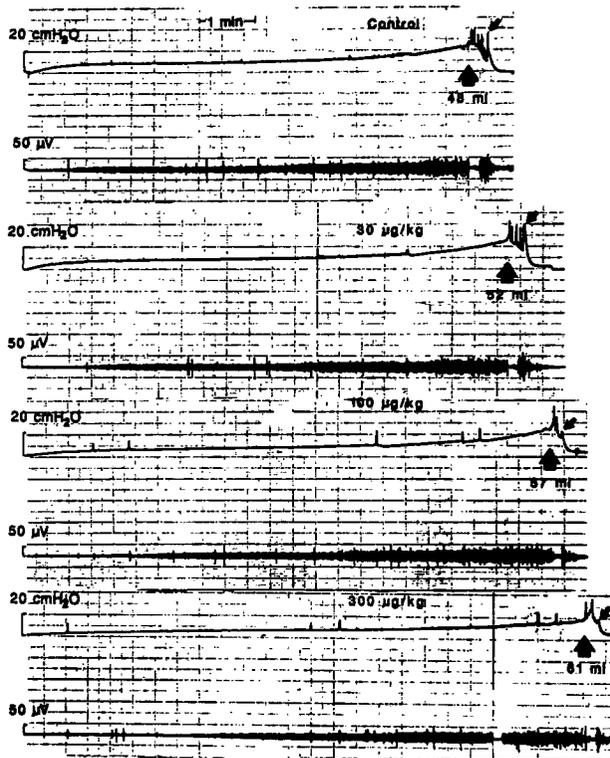


Fig. 3. Representative recording of cystometry and urethral sphincter EMG before and after oxybutynin. Large arrows indicate start of reflex micturition and small arrows show after voiding contraction pressure.

た。膀胱内注入は注入ポンプを用いて、1~6 ml/minの注入率で行った。尿道括約筋筋電図を導出するために、2本のステンレス製ワイヤー電極(直径0.1mm)を尿道壁に刺入した。続いて頭部を脳固定装置に固定し体幹を胸椎棘突起および腸骨で固定して四足立位と

し、頭蓋を除去して上丘の高さで除脳を行った。

コントロール時とオキシブチニン投与後に膀胱内に生理的食塩水を注入して、膀胱内圧と尿道括約筋筋電図とを記録した(Fig. 1)。オキシブチニンの投与は前腕皮静脈から one shot 静注で行い、投与量は、

30, 100, 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の三段階とした。コントロール時と各投与量投与後 3~5 分より膀胱内注入を開始し、それぞれ、1 回、合計で 4 回の排尿サイクルを惹起した。検討を加えた排尿動態パラメーターは膀胱容量 (threshold volume), 閾値圧 (threshold pressure), 最大膀胱内圧 (maximum bladder pressure), 排尿量 (voided volume), 排尿時間 (voiding time), 残尿量 (residual volume), 排尿終了後膀胱収縮圧 (after voiding contraction pressure) の 7 項目とした。Fig. 2 は膀胱容量, 閾値圧, 最大膀胱内圧および排尿終了後膀胱収縮圧の模式図である。排尿量は外尿道口からの排出液を集めて測定した。排尿時間は尿流が外尿道口から流出した時から終了するまでを肉眼的に観察してストップウォッチで計測し、残尿量は排尿終了後に 2 腔カテーテルの注入路より膀胱内容液を吸引して測定した。測定値については、paired t テストにより推計学的検討を加え、危険率 5% 以上を有意の変化とした。

成 績

対象とした 7 頭全例においてコントロール時、オキシブチニン投与後のいずれにおいても膀胱収縮とそれと協調する尿道括約筋の活動が生じ、反射性排尿が認められた。なお、血圧や呼吸にはコントロール時とオキシブチニン投与後で大きな変動はなかった。Fig. 3 にコントロール時、オキシブチニン投与後の膀胱内圧曲線、尿道括約筋筋電図同時記録の典型例を示した。コントロール時には膀胱容量が 48 ml で膀胱収縮が始まり、同時に尿道括約筋の電気的活動が停止した。

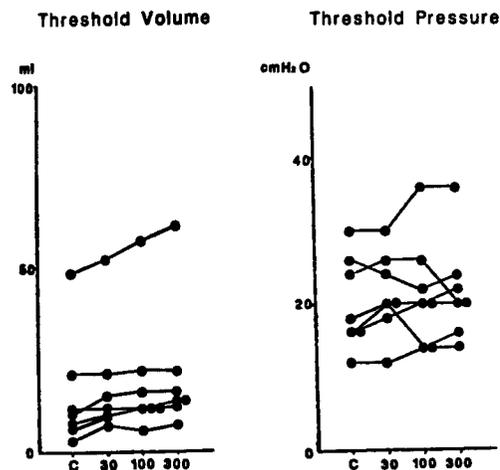


Fig. 4. Urodynamic parameters of collecting phase before and after oxybutynin.

オキシブチニン 30, 100, 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与後にはそれぞれ 52, 57, 61 ml で排尿が生じ、尿道括約筋の活動はコントロール時と同様であった。また、排尿終了後膀胱収縮圧も 36, 40, 24, 20 cmH_2O と変化した。

Fig. 4 に、各個体における蓄尿時の排尿動態パラメーターである膀胱容量, 閾値圧の変動を示した。Fig. 5 に各個体における排出時のパラメーターである最大膀胱内圧, 排尿量, 排尿時間, 残尿量の変動を示した。

Table 1 に 7 頭におけるコントロール時と投与後の排尿動態パラメーターの平均値と標準偏差を示した。投与後の排尿動態パラメーターの平均値をコントロール時の平均値に対する%表示にすると、30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与後には膀胱容量, 閾値圧, 最大膀胱内圧, 排尿量, 排尿時間, 残尿量がそれぞれ 117.6, 105.4, 100,

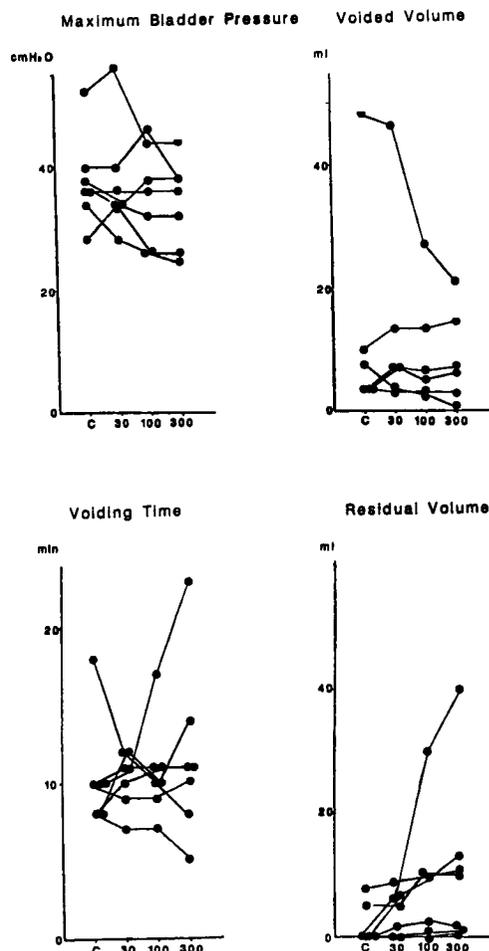


Fig. 5. Urodynamic parameters of emptying phase before and after oxybutynin.

Table 1. Urodynamic parameters before and after oxybutynin.

	Threshold Volume ml	Threshold Pressure cmH ₂ O	Maximum Bladder Pressure cmH ₂ O	Voided Volume ml	Voiding Time sec	Residual Volume ml
Control(n=7)	15.3±15.5	20.3±6.5	37.7±7.3	13.8±6.4	10.3±3.6	1.4±2.8
30μg/kg	18.0±15.7*	21.4±5.9	37.7±8.8	14.4±15.2	10.3±1.8	3.6±3.4
100μg/kg	19.3±17.3*	21.7±7.6	35.4±8.0	11.4±9.8	10.7±3.1	8.1±10.4
300μg/kg	20.6±18.3*	21.7±7.2	34.0±7.1*	10.4±8.4	11.7±5.7	8.1±10.4

* : P<0.05, Mean±SD

104.3, 100, 257.1%であった。100 μg/kg 投与後には126.1, 106.9, 93.9, 82.6, 103.9, 578.6%であった。300 μg/kg 投与後には134.6, 106.9, 90.2, 75.4, 113.6, 578.6%であった。推計学的検討結果では膀胱容量が30, 100, 300 μg/kg 投与後のいずれにおいても有意に増加し、最大膀胱内圧は300 μg/kg 投与後のみに有意の減少が認められた (Table 1)。

7頭中5頭では排尿終了後に膀胱の収縮が生じたがその内圧は投与前, 30, 100, 300 μg/kg 投与後で, 47.2±18.8, 20.8±29.7, 10.4±14.3, 4.0±8.9 cmH₂Oと変化し、推計学的には100, 300 μg/kg 投与後に有意の低下が認められた。

考 察

オキシブチニンは抗ムスカリンと平滑筋弛緩および局所麻酔作用とを合わせ持つ薬剤で、米国 Mead Johnson 社から開発されて、すでに頻尿治療薬として欧米においては発売されている。化学名は4-diethyl-amino-2-butynyl (±)-α-cyclohexyl-α-phenylglycollate hydrochloride で、glycolic acid の2-butynyl ester 誘導体である。

本実験成績からは作用機序としてこの薬剤が有する平滑筋弛緩、抗ムスカリン、局所麻酔作用の働き方の程度については決定的なことは言えない。しかし、コリナージック作用がおもに作用していると思われる排尿時における排尿動態パラメーターへ対して本剤が与えた影響をみると、最大膀胱内圧が300 μg/kg 投与後のみに有意の減少を示したことから、その影響は小さかったものと判断された。本剤の本実験で示した抗ムスカリン作用の強さはこれまでの *in vitro* 膀胱平滑筋筋条片を用いた基礎的検討^{11,12)}と同様で、平滑筋弛緩作用と比較すれば、弱いものと考えられた。なお、臨床上問題となることが多い残尿が増加するなど排出能を著しく低下させるようなことはなかった。

一方、蓄尿時の排尿動態パラメーターへの影響をみると、膀胱容量がオキシブチニン 30, 100, 300 μg/kg

投与後のいずれにおいても増加しており、排出時に対するよりも、大きな効果が明らかに認められている。これは、蓄尿時と排出時とではコリナージック作用の程度が異なることによるものであり、抗ムスカリン作用が弱くても、平滑筋弛緩作用と局所麻酔作用とが働いた結果によるものと思われた。膀胱容量は膀胱内圧と比較して平滑筋弛緩作用と局所麻酔作用による影響を受け易いことが示唆された。

次に、オキシブチニンの投与量についてみると、本実験では30, 100, 300 μg/kg を用いており、臨床例に対する3~15 mg/day という投与量とほぼ、同程度の濃度であることから、本実験成績は臨床例でも十分起り得る可能性があるものと思われた。さらに、本実験における投与量の範囲内では血圧、心拍数、呼吸数にほとんど影響がなく、本剤の心血管系に対する副作用の少ないことが示唆された。また、7頭中5頭で検討できた排尿終了後膀胱収縮圧への効果も著明なものであり、膀胱活動が抑制されていることを反映している。以上から、本剤は過活動性膀胱に対する第一選択剤としての可能性を有する薬剤であると思われる。

結 語

除脳イヌ7頭を対象として、オキシブチニンの下部尿路機能への作用について排尿動態パラメーターに及ぼす効果を中心として検討を加えた。オキシブチニン投与後には膀胱活動に対する抑制作用が明らかに認められ、過活動性膀胱状態時に生じる頻尿などの症状に対する本剤の有用性が示唆された。

文 献

- 1) Wein AJ: Drug therapy for detrusor hyperreflexia: Where are we? *Neurourol Urodyn* 4: 337-351, 1985
- 2) Diokno AC and Lapides J: Oxybutynin: a new drug with analgesic and anticholinergic properties. *J Urol* 108: 307-309, 1972
- 3) 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
- 4) Kawabe K, Abe S, Kanda T and Tei K: Clinical reevaluation of the effect of oxybutynin on uninhibited neurogenic and reflex micturition. *Urol Int* 41: 16-20, 1986
 - 5) Gajewski JB and Awad SA: Oxybutynin versus propantheline in patients with multiple sclerosis and detrusor hyperreflexia. *J Urol* 135: 966-968, 1986
 - 6) 岩坪暎二, 北田慎一郎, 熊沢浄一, 小峰慎一郎, 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: 695-705, 1986
 - 7) 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 (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
 - 8) 後藤百万, 加藤久美子, 近藤厚生, 小谷俊一, 瀧田 徹, 小林峰生: 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. *泌尿紀要* 34: 541-550, 1988
 - 9) Nishizawa O, Satoh S, Harada T, Nakamura H, Fukuda T, Tsukada T and Tsuchida S: Role of the pudendal nerves on the dynamics of micturition in the dog evaluated by pressure flow EMG and pressure flow plots studies. *J Urol* 132: 1036-1039, 1984
 - 10) Nishizawa O, Fukuda T, Matsuzaki A, Moriya I, Harada T and Tsuchida S: Role of the sympathetic nerve in bladder and urethral sphincter function during the micturition cycle in the dog evaluated by pressure flow EMG study *J Urol* 134: 1259-1261, 1985
 - 11) Fredericks CM, Anderson GF and Krelulen DL: A study of the anticholinergic and antispasmodic activity of oxybutynin (Ditropan) on rabbit detrusor. *Invest Urol* 12: 317-319, 1975
 - 12) Fredericks CM: Comparative in vitro effects of imipramine, oxybutynin and flavoxate on rabbit detrusor. *Urology* 12: 487-491, 1978
(1988年4月14日迅速掲載受付)