

神経因性膀胱に対する Prostaglandin $F_{2\alpha}$ 誘導体 (ONO-995 錠) の使用経験

金沢大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 久住治男教授)

川 口 光 平
長 野 賢 一
村 山 和 夫
勝 見 哲 郎

CLINICAL APPLICATION OF A DERIVATIVE OF PROSTAGLANDIN $F_{2\alpha}$ (ONO-995 TABLET) TO NEUROGENIC BLADDER

Kouhei KAWAGUCHI, Ken-ichi NAGANO,
Kazuo MURAYAMA and Tetsuo KATSUMI

*From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa
(Director: Prof. Haruo Hisazumi, M.D.)*

The clinical effectiveness of oral administration of ONO-995 tablets was determined in 16 patients with areflexic neurogenic bladders, by means of assessing the improvement of their subjective symptoms, amount of residual urine and cystometric findings. An improvement in subjective symptoms was seen in 7 of the 16 patients, and more than 30% decrease in residual urine in the other 9 patients. An increase in pressure amplitude as evidenced by the difference between the maximum voiding pressure and maximum resting pressure on cystometry was observed in 9 patients. A slight increase in the maximum urethral pressure was observed in 8 of the 13 patients selected for the urethral pressure profile study. These results suggest that ONO-995 increases both urethral resistance and detrusor contraction. When improvement of subjective symptoms showing an increase in pressure amplitude by more than 6 cm H_2O was evaluated as effective, the effective rate was 43.8%. There was no serious adverse reaction.

Key words: Neurogenic bladder, Derivative of prostaglandin $F_{2\alpha}$ (ONO-995 tablet)

緒 言

神経因性膀胱に対する薬物療法として, 各種の自律神経系薬剤や筋弛緩剤が用いられ, 一応の臨床的効果を期待できるようになって来ている。しかし, まだ完全な排尿調節効果を上げるまでには至らず, 新しい薬剤の開発が望まれているのが現状である。

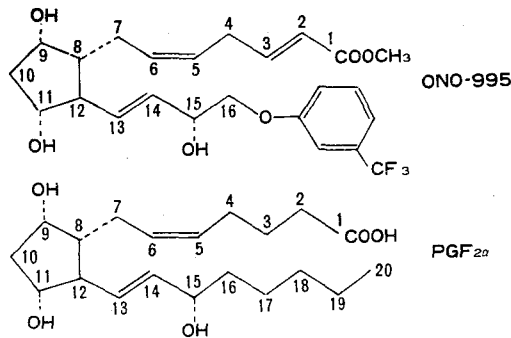
今回, われわれは小野薬品工業株式会社より prostaglandin $F_{2\alpha}$ (以下 $PGF_{2\alpha}$) の誘導体である ONO-995 錠の提供を受け, これを使用する機会を得たので, その臨床効果について若干の考察を加えて報告する。

薬 剤

ONO-995 は $PGF_{2\alpha}$ の誘導体, 16-(3-trifluoromethyl-phenoxyl)- ω -tetranor-trans- Δ^2 - $PGF_{2\alpha}$ methyl-ester で, 構造式は Fig. 1 で表わされる。ONO-995 錠はこれを1錠中に 50 μg 含有する白色の錠剤である (Fig 1)。

対象および投与方法

対象は Table 1 のごとく, 脳脊髓疾患5例, 子宮癌・直腸癌術後症例7例, 糖尿病4例の計16例で, 今

Fig. 1. PGF_{2α} および ONO-995 の構造式

回は ONO-995 は PGF_{2α} 誘導体である点から PGF_{2α} の利尿筋収縮作用に注目して、排尿反射を有しない症例のみを対象とした。また膀胱内圧所見で高緊張、低緊張の区別は最大静止圧が 30 cmH₂O を境に分類した。

投与方法は ONO-995 として1日量 300 μg を3回に分服させ、3～4週間の投与をおこない、自覚症状の改善度、残尿量の変化、膀胱内圧および尿道内圧所見の変化、ならびに副作用の有無などについて検討した。

検 査 方 法

自覚症状は、とくに排尿困難について患者に聴取し、改善、やや改善、不変に分けた。残尿量は排尿不

Table 1. 対象症例および膀胱内圧・型分類

番号	年齢	性	原因疾患 (罹病期間)	膀胱内圧・型分類
1	59	♂	脳出血 (2ヵ月)	無反射・低緊張
2	73	♂	パーキンソン症候群 (2ヵ月)	無反射・低緊張
3	28	♂	椎間板ヘルニア術後 (1ヵ月)	無反射・高緊張
4	56	♂	悪性リンパ腫腰椎転移 (1年)	無反射・低緊張
5	77	♀	腰椎麻酔後 (8日)	無反射・低緊張
6	56	♀	子宮癌術後 (20日)	無反射・低緊張
7	70	♀	子宮癌術後 (1年)	無反射・高緊張
8	57	♀	直腸癌術後 (24日)	無反射・高緊張
9	65	♀	直腸癌術後 (4ヵ月)	無反射・高緊張
10	53	♀	直腸癌術後 (3ヵ月)	無反射・低緊張
11	49	♂	直腸癌術後 (24日)	無反射・高緊張
12	73	♂	直腸癌術後 (6ヵ月)	無反射・高緊張
13	62	♀	糖 尿 病 (6年)	無反射・低緊張
14	54	♂	糖 尿 病 (6年)	無反射・低緊張
15	33	♂	糖 尿 病 (不明)	無反射・低緊張
16	47	♀	糖 尿 病 (3ヵ月)	無反射・低緊張

能症例を除いて1～2回測定し、同時に排尿量も測定した。なお排尿不能症例は全例とも間歇的自己導尿をおこなわせたが、排尿量、残尿量が測定ごとに大きく変動したため Table 2 では？で示した。膀胱内圧測定は Lewis 型内圧計、あるいは DISA 社製 transducer を用い、また尿道内圧測定には Fr. 12 の4孔 catheter を使用した。副作用に関しては、自覚的副作用の有無ならびに血液所見の変化を投与前後において検討した。

Table 2. 膀胱内圧所見および尿道内圧所見

番号	自 排 量 (ml)	残 尿 量 (ml)	残 尿 率 (%)	最大膀胱容量 (ml)	最大静止圧 (cmH ₂ O)	最高意識圧 (cmH ₂ O)	収縮振幅 (cmH ₂ O)	最高尿道内圧 (cmH ₂ O)
1	125→150	225→10	63→6	350→190	7→7	45→55	38→48	50→55
2	70→235	830→150	91→41	570→200	3→11	38→63	35→52	施行せず
3	0→280	380→33	100→11	378→246	37→30	61→75	24→45	55→65
4	0→?	?→?	100→?	280→280	17→20	90→120	73→100	15→26
5	10→250	650→60	99→20	500→350	8→11	22→54	14→43	施行せず
6	150→160	80→5	35→3	220→160	25→25	40→60	15→35	50→50
7	200→210	250→130	56→38	300→260	35→40	55→55	20→15	50→60
8	310→240	95→120	23→33	370→367	65→38	80→40	15→2	45→55
9	0→0	?→?	100→100	150→100	55→35	85→60	30→25	25→30
10	0→0	?→?	100→100	600→800	7→40	30→55	23→15	45→30
11	0→20	?→500	100→96	420→500	50→38	75→70	25→32	50→57
12	0→0	?→?	100→100	496→370	50→40	78→63	28→23	48→57
13	446→257	210→45	33→18	540→295	15→8	45→40	30→23	53→45
14	440→207	15→35	3→15	570→520	25→20	50→75	25→55	60→60
15	300→80	5→0	2→0	260→300	12→15	40→80	28→65	80→50
16	275→220	110→65	29→23	550→440	8→27	22→63	14→36	施行せず

※「?」印は自己導尿症例で測定毎に変動がはなはだしいものを示す。

結 果

1. 残尿量

残尿量についての評価は、投与前後も自然排尿可能な症例11例に対しておこない、間歇的自己導尿の症例はこの評価から除外した。これらの症例11例中9例に残尿の減少を認め、9例とも残尿減少率30%以上であった (Fig. 2)。

2. 膀胱内圧・尿道内圧所見

膀胱内圧・尿道内圧所見は Table 2 のごとく、膀胱容量、最大静止圧、最高意識圧および最高排尿時圧、収縮振幅、最高尿道内圧について検討をおこなった。これら各項目の投与前後における変化を残尿減少

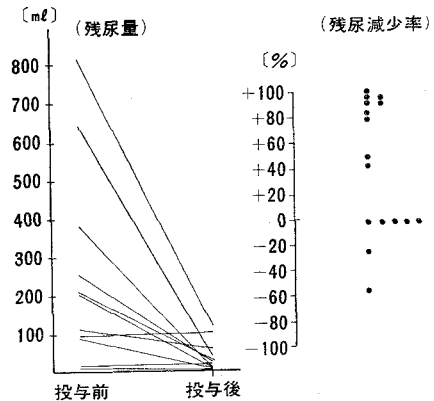


Fig. 2. 残尿量の推移と残尿減少率

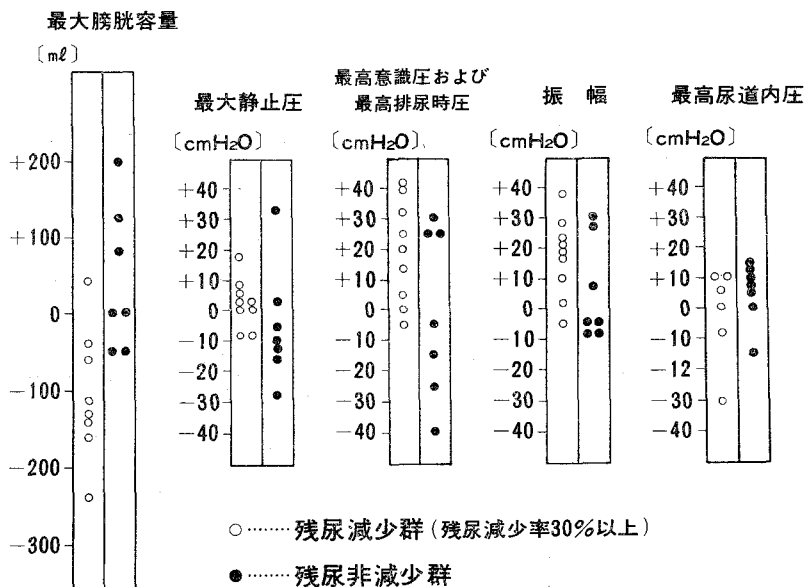


Fig. 3. 投与前後における膀胱内圧、尿道内圧の変化について

群と非減少群とに分けて検討した結果が、Fig. 3 である。

膀胱容量については残尿減少群のほうが非減少群に比して減少する傾向を示した。最大静止圧については両群間で一定の傾向は認められなかったが、最高意識圧あるいは最高排尿時圧については残尿減少群9例中7例に圧の増加が認められ、さらに振幅においても同様、圧の増加が認められた。最高尿道内圧については測定できた症例13例中8例に軽度ではあるが圧の増加が認められた。

3. 自覚症状

自覚症状の改善度は、とくに排尿困難について聴取

し、改善、やや改善、不変の3段階に分けて評価したが、16例中改善7例、やや改善3例、不変6例であった (Table 3)。

4. 副作用

自覚的には全例とも下痢などの症状は認めず、また血液所見においても有意な異常は認められなかった (Table 3)。

5. 総合的評価

有効性に関する総合的評価は、自覚症状改善度、残尿減少率、収縮振幅の増加の3項目について評価した。自覚症状改善度は改善を(+), やや改善を(±), 不変を(-)とし、残尿減少率については30%以上を

Table 3. 有効性の総合的評価

番号	自覚症状の改善度	残尿減少率 30%以上	振幅増加 6 cmH ₂ O 以上	副作用	総合評価
1	改善 (+)	(+)	(+)	なし	有効
2	改善 (+)	(+)	(+)	なし	有効
3	改善 (+)	(+)	(+)	なし	有効
4	やや改善 (±)	(-)	(+)	なし	やや有効
5	改善 (+)	(+)	(+)	なし	有効
6	改善 (+)	(+)	(+)	なし	有効
7	やや改善 (±)	(+)	(-)	なし	やや有効
8	不変 (-)	(-)	(-)	なし	無効
9	不変 (-)	(-)	(-)	なし	無効
10	不変 (-)	(-)	(-)	なし	無効
11	不変 (-)	(-)	(-)	なし	無効
12	不変 (-)	(-)	(-)	なし	無効
13	不変 (-)	(+)	(-)	なし	無効
14	やや改善 (±)	(-)	(+)	なし	やや有効
15	改善 (+)	(+)	(+)	なし	有効
16	改善 (+)	(+)	(+)	なし	有効

(+), 30%以下を(-)とした。また収縮振幅の増加は 6 cmH₂O 以上を(+), 以下を(-)とし, 3項目とも(+)を有効, 2項目に(+)および(±)をやや有効, それ以外は無効と判定した。その結果, 有効例は16例中7例で有効率43.8%であった。

考 察

prostaglandin (以下 PG) の分離, 化学構造式の解明以来, この物質の生理作用がいろいろ検討され, 現在では産婦人科領域での分娩誘発に関する応用や, 外科領域での腸管蠕動促進に対する応用がなされるまでに至っている。一方, PGE₂ や PGF_{2α} の膀胱利尿筋や尿道平滑筋に対する作用に関しても興味を持たれ, 多くの基礎的研究がおこなわれて, 現在では神経因性膀胱の治療に応用されるまでに至っている¹⁻⁶⁾。しかし臨床的応用としては, もっぱら膀胱内に PGE₂ や PGF_{2α} を注入する方法でおこなわれ, 手技の煩雑さのために有効性が認められながらも, 一般的に普及するには至っていないのが現状である⁷⁻¹³⁾。このような理由から, PG の各種誘導体の経口剤が検討されつつあり, 今回使用した ONO-995 錠もその一つである。ONO-995 に関する基礎的な研究は, まだ着手されたばかりで少なく, 中新井ら^{14,15)}, Kondoら¹⁶⁾の報告を見るのみである。われわれもその薬理学的作用を実験的に検討中であるが, 実験動物種属の問題や薬剤投与域の問題ならびに作用機序が未解決であることなどか

ら, その解明には困難な点が多々あると思われる。

中新井ら¹⁴⁾は正常家兎を用いて膀胱内圧, 膀胱三角部筋電図, 膀胱頸部の水力学的抵抗などについて実験をおこい, ONO-995 は膀胱利尿筋の律動的収縮運動を増加させ, 膀胱壁の筋緊張をも, 増加させるとし, 同時に膀胱頸部の抵抗においても増加が認められると述べている。さらに脊損家兎での実験で, 脊髄下位損傷群について, とくに膀胱の律動的収縮数の増加, 収縮圧の増加, 膀胱三角部筋電図活動の頻度および振幅の増加が特徴的であったとしている¹⁵⁾。

また近藤ら¹⁶⁾は神経因性膀胱患者における denervation supersensitivity test として ONO-995 を用いて検討し, その反応性は従来の Lapides-Glahn test と同様に診断上有意義であったと述べ, ONO-995 の利尿筋に対する作用について考察を加えている。

一方, ONO-995 錠の臨床的検討に関する報告も少なく, 後藤ら¹⁷⁾, 遠藤ら¹⁸⁾の報告を見るのみである。遠藤ら¹⁸⁾は各種神経損傷に伴う排尿障害患者 17 例に ONO-995 錠を投与し, 残尿量において著明な改善を認めたとして本薬剤の有用性を報告している。

排尿障害治療剤の薬効評価に関しては, 原疾患による臨床経過も加味されるため, まだ統一された評価基準はないが, 今回は, 自覚症状とくに排尿困難の改善, 残尿減少率30%以上, 収縮振幅増加 6 cmH₂O 以上の3項目を満足するものを有効とした。その結果有効例は16例中7例で有効率43.8%であった。この有効

率はそれほど高いものではないが、この理由としてわれわれの成績を分析してみると、ONO-995 の作用として以下の2つの作用があると考えられる。

1) 膀胱内圧所見において、残尿非減少群に比して残尿減少群に膀胱容量の減少が認められ、さらに収縮振幅においても投与症例16例中10例に増加が認められたことより、ONO-995 は利尿筋の筋緊張および収縮力の増加をもたらすと考えられること。

2) 最高尿道内圧においても13例中8例に軽度ながら圧の増加が認められたことより、尿道平滑筋に対しても筋緊張の増加をもたらす可能性があると考えられること。

これらの所見は $\text{PGF}_{2\alpha}$ の実験成績にきわめて類似³⁻⁶⁾、また ONO-995 に関する中新井ら¹⁴⁾の実験にも合致する所見である。すなわち、利尿筋の筋緊張および収縮力の増加と同時に尿道平滑筋の増加ももたらすということから、利尿筋の収縮と同時に仙髄排尿反射中枢を介した尿道平滑筋の弛緩が若干でも得られる症例に有効なのではないかと推測される。

ちなみに、今回の臨床成績において、脳脊髄疾患や糖尿病症例に有効例が多く認められ、子宮癌、直腸癌術後症例に有効例が余り認められなかった。これは、いわゆる Bradley¹⁵⁾ の Loop III, IV がある程度温存され、排尿の開始に伴って尿道括約筋が若干でも弛緩するような症例に有効であり、これに反して求心性線維も遠心性線維もともに障害されている子宮癌・直腸癌術後症例では余り有効ではないことを示唆していると考えられる。このような所見から、今後対象症例の選択という点についてもさらに検討が必要であると考えられる。

結 語

$\text{PGF}_{2\alpha}$ 誘導体、ONO-995 錠を排尿反射を有しない神経因性膀胱の16例に経口投与した。臨床的効果は自覚症状、残尿量、膀胱内圧所見、尿道内圧所見より評価した。

結果は以下のごとくであった。

1. 自覚症状の改善は16例中7例に認められた。
2. 残尿減少率30%以上は、11例中9例に認められた。
3. 最高排尿時圧と最大静止圧の差、収縮振幅は16例中9例に増加が認められた。
4. 最高尿道内圧は13例中8例に軽度の増加が認められた。
5. 有効率は自覚症状の改善、残尿減少率30%以上、6 cmH₂O 以上の収縮振幅の増加の3項目に注目

して判定したが、43.8%であった。

6. 有意な副作用は認められなかった。

これらの結果より ONO-995 は利尿筋に対する効果ばかりでなく、尿道抵抗の増加ももたらすと考えられた。

本論文の御校閲を賜りました黒田恭一金沢大学名誉教授・ならびに久住治男教授に感謝いたします。また ONO-995 錠の提供を受けた小野薬品工業株式会社に感謝します。

本論文の要旨は第308回日本泌尿器科学会北陸地方会において発表した。

文 献

- 1) Gilmore NJ, Vane JR: Hormones released into the circulation when the urinary bladder of the anesthetized dog is distended. *Clin Sci* **41**: 69~83, 1971
- 2) Taira N: Mode of actions of prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ on the urinary bladder and its arterial bed in the dog. *Europ J Pharmacolog* **29**: 30~34, 1974
- 3) Abrams PH, Fenley RCL: The actions of prostaglandins on the smooth muscle of the human urinary tract in vitro. *Brit J Urol* **47**: 909~915, 1976
- 4) Ghoneim AM, Fretin JA, Gagnon DJ, Lebel E, Van Lier J, Arsenault A, Susset JG: The influence of vesical distension on the urethral resistance to flow: a possible role for prostaglandins? *J Urol* **116**: 739~743, 1976
- 5) Choo LK, Mitchelson F: The role of prostaglandins in the excitatory innervation of the rat urinary bladder. *Prostaglandins* **13**: 917~926, 1977
- 6) Khanna OP, Barbieri EJ, McMichael R: Effects of prostaglandins on vesico-urethral smooth muscle of rabbit. *Urology* **12**: 674~681, 1978
- 7) 高木俊一・尾添正治・富永好之・前田一雄: Prostaglandin E_2 による子宮頸癌術後膀胱麻痺の治療。産婦人科の世界 **28**: 75~77, 1976
- 8) Bultitude MI, Hills NH, Shuttelworth KED: Clinical and experimental studies on the action of prostaglandins and their synthesis inhibitors on detrusor muscle in vitro and in vivo. *Brit J Urol* **48**: 631~637, 1976

- 9) 高木繁夫・吉田孝雄・坂田寿衛・岡戸孝雄・中沢終・栃木武一・富田雅弘・春山 登・河合 俊・増田隆昭：Prostaglandin $F_{2\alpha}$ の膀胱平滑筋収縮に及ぼす影響とその臨床的応用，産婦人科治療 34: 133~140, 1977
- 10) 遠藤博志：膀胱機能—排尿障害に対する PG 応用の可能性について—，現代医療 9: 175~180, 1977
- 11) 出田光興・鈴木恵子・森田明人・林 政宏・寺田 督：子宮頸癌術後の神経因性膀胱に対する Prostaglandin の応用，産婦人科治療 36: 386~389, 1978
- 12) Andersson KE, Henriksson L, Ulmsten U: Effects of prostaglandin E_2 applied locally on intravesical and intraurethral pressures in women. Eur Urol 4: 366~369, 1978
- 13) 山田光興・高橋義弘・大崎勝三・寺田 督・西田悦郎・舟木直茂：子宮頸癌術後の神経因性膀胱に対する Prostaglandin の応用（第2報）—とくに血中 Prostaglandin $F_{2\alpha}$ 値との排尿障害との関連性について—，産婦人科治療 40: 387~392, 1980
- 14) 中新井邦夫・山田 薫・青山秀雄・大園誠一郎：Prostaglandin $F_{2\alpha}$ 誘導体の膀胱尿管の排尿運動に関する実験的研究，泌尿紀要 24: 727~734, 1978
- 15) 中新井邦夫・山田 薫・大園誠一郎・愛下秀毅・柴田邦治・森村武士：Prostaglandin $F_{2\alpha}$ 誘導体 (ONO-995-CD) の神経因性膀胱に対する作用に関する実験的研究，泌尿紀要 27: 669~676, 1981
- 16) Kondo A, Kobayashi M, Otani T, Taita T, Narita H: Supersensitivity to prostaglandin in chronic neurogenic bladder. Brit J Urol 52: 290~294, 1980
- 17) 後藤 甫・竹中生昌・石田晤吟・宮川征男・西本和彦：排尿障害に対する Prostaglandin $F_{2\alpha}$ 誘導体の臨床的検討，現代医療 12: 681~685, 1980
- 18) 遠藤博志・嘉川宗秀：排尿障害に対する ONO-995 錠の臨床効果，現代医療 13: 300~304, 1981
- 19) Bradley WE, Scott FB: Physiology of the urinary bladder. Campbell's Urology (4th ed), Vol.1, p.87~124, W.B. Saunders, Philadelphia, 1978
(1981年11月18日受付)