

間欠自己導尿患者における塩酸オキシブチニン 膀胱内注入療法について

金沢大学医学部泌尿器科学教室（主任代理：大川光央助教授）

横山 修，石浦 嘉之，中村 靖夫，大川 光央

THE USE OF INTRAVESICAL OXYBUTYNIN HYDROCHLORIDE IN PATIENTS WITH NEUROGENIC BLADDER MANAGED BY INTERMITTENT CATHETERIZATION

Osamu Yokoyama, Yoshiyuki Ishiura, Yasuo Nakamura
and Mitsuo Ohkawa

From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

Nine patients with persistent urinary incontinence due to neurogenic bladder and intolerable systemic side effects on oral anticholinergic agents were treated with intravesical instillation of oxybutynin hydrochloride. Two tablets (6 mg) dissolved in 10 ml of physiological saline or sterile water were instilled into the bladder two times daily via self intermittent catheterization. The mean bladder capacity increased from 128 to 212 ml 1 month after intravesical instillation of oxybutynin hydrochloride, although this difference was not significant. The bladder was augmented more efficaciously in patients with overactive detrusor than patients with an underactive detrusor. Subjective improvement was recognized in 4 patients. Among 5 patients who discontinued therapy due to ineffective results, maximum urethral closure pressure below 50 cmH₂O was seen in 4. Intravesical instillation of oxybutynin hydrochloride was considered to be ineffective clinically in patients with underactive detrusor and low urethral closure pressure. Although no systemic side effects were observed, a decrease of bladder capacity was recognized in 2 patients.

(Acta Urol. Jpn. 41: 521-524, 1995)

Key words: Intravesical oxybutynin, Neurogenic bladder, Intermittent catheterization

緒 言

間欠導尿は低圧蓄尿低圧排尿の原則に適った尿路管理法であるが、神経因性膀胱患者には間欠導尿を行っていても尿失禁を認める例が少なからず存在する。塩酸オキシブチニンは抗ムスカリン作用とカルシウム拮抗作用を有し、頻尿、尿失禁の治療に有効とされる薬剤であるが、このような薬剤投与下でも導尿のタイミングが遅れたり、効果不十分で尿失禁が持続することもある。また、口渇などの副作用も少なくない。これらの欠点を補い、より効果的に膀胱容量を増大させる方法として注目されている膀胱内注入療法¹⁻⁸⁾について臨床的検討を行ったので報告する。

対象および方法

対象患者：間欠導尿を施行中の神経因性膀胱患者 9 例で、いずれも過去に塩酸オキシブチニン等の抗コリ

ン剤の経口投与にても尿失禁の消失が認められなかった難治例である（男性 5 例，女性 4 例，平均年齢 26.1 歳，7～62 歳）。原疾患は脊髄損傷 4 例（C7，Th5，Th6，Th11），二分脊椎 4 例（S；1 例，L5-S；3 例），脊髄係留症候群 1 例である。脊髄損傷および脊髄係留症候群の患者はすべて膀胱内圧上蓄尿時過活動型を示した。二分脊椎患者はいずれも蓄尿時正常型であるが排尿反射の認められない排尿時低活動型の症例である。

使用薬剤：塩酸オキシブチニン（ボラキス®，小玉株式会社）3 mg 錠。

注入方法：塩酸オキシブチニン 6 mg（2 錠分）を 10 ml の生理食塩水または注射用蒸留水に溶かし、自己導尿の際にカテーテルより注入した。これを朝夕 2 回施行した。

評価方法：1) 他覚所見；注入開始前および注入後 1 か月経過時に尿流動態検査施行し，その効果を検討し

た。最大膀胱容量は、過活動型膀胱では排尿反射の始まる直前の最大静止時容量と定義し、また、排尿反射の認められない膀胱では溢流の始まる時点での膀胱容量と定義した。2)自覚所見；注入開始1カ月後に、尿失禁に関する患者の印象をもとにその有効性を検討した。3)効果判定；注入開始前後の自覚所見より尿失禁の改善度を著明改善（尿失禁を認めない）、改善（下着が少し濡れるが日常生活に支障ない程度）、やや改善（おしめまたはパッドが必要であるが注入前より改善）、不変、悪化の5段階で判定評価した。

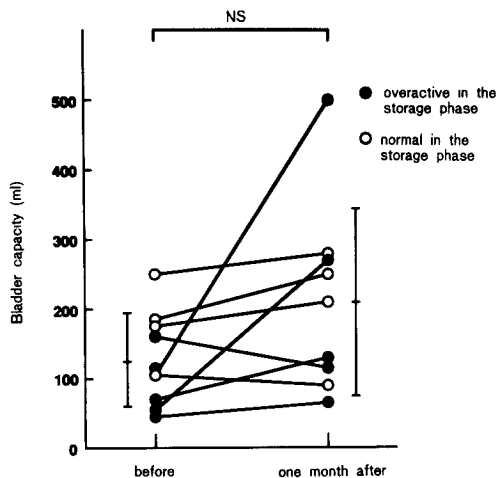


Fig. 1. Comparison of bladder capacity before and after intravesical instillation of oxybutynin hydrochloride.

結 果

膀胱内圧測定上、注入前の最大膀胱容量は 128 ± 69 ml であり、1カ月後に 212 ± 134 ml へと増加したが有意差は認められなかった (Fig. 1)。膀胱内圧上過活動型を示したのは5症例であるが、いずれも注入後排尿反射の消失は認められなかった。Fig. 1に個々の症例について膀胱内圧蓄尿時のタイプ別に最大膀胱容量の変化を示したが、過活動型膀胱では膀胱容量の増加率が高かった（平均175%）。一方、蓄尿相で正常型

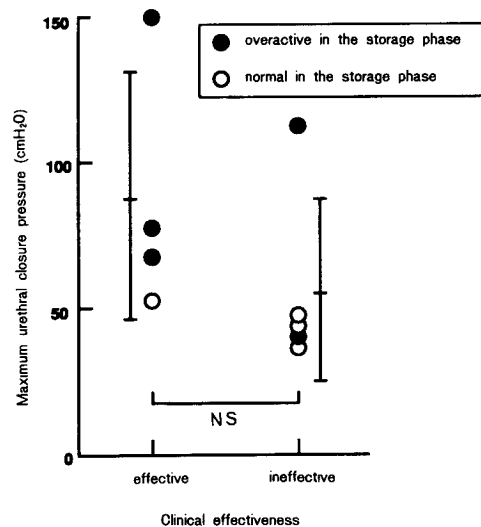


Fig. 2. Distribution of maximum urethral closure pressures in effective and ineffective groups.

Table 1. Changes in urodynamic parameters after intravesical oxybutynin hydrochloride, and outcome in each patient.

case	Underlying disorder	Bladder capacity (ml)	Bladder compliance (ml/cmH ₂ O)	MUCP (cmH ₂ O)	Effect and outcome
1. 62 female	SCI (Th ₅)	108→498	14→22	77	effective, drug stopped after 2 months because of lower abdominal discomfort
2. 47 male	SCI (Th ₁₁)	45→67	9→22	40	ineffective, stopped at 1 month
3. 30 male	SCI (Th ₆)	160→112	16→14	113	ineffective, stopped at 1 month
4. 17 female	SCI (C ₇)	53→270	5→11	150	effective, continued despite cystitis and pyelonephritis
5. 26 female	SB (S)	250→278	8→6	48	ineffective, stopped at 1 month
6. 17 female	SB (L ₅ -S)	185→250	18→21	53	effective, stopped after 2 months because of dysmenorrhea
7. 14 male	SB (L ₅ -S)	113→90	3→3	43	ineffective, stopped at 3 months
8. 14 male	SB (L ₅ -S)	172→213	7→6	40	ineffective, stopped at 1 month
9. 7 male	TCS	70→131	7→8	66	effective, continued

SCI : Spinal cord injury

SB : Spina bifida

TCS : Tethered cord syndrome

(排尿時低活動型)を示す症例では平均13%であった。膀胱コンプライアンスに関しても有意の増加はみられなかった。自覚所見上尿失禁がほとんど認められなくなった改善例は2例であり、また尿失禁の軽減したやや改善例も2例認められた。最大膀胱容量が30%以上増加したのは4症例であり、自覚所見上やや改善以上の4症例と一致した。やや改善以上を有効群としてそれ以外の無効群との間で最大尿道閉鎖圧を比較すると、有効群 87 cmH₂O、無効群 57 cmH₂O であり、有効群で高いものの有意差はみられなかった。しかし、無効群で過活動型を示した1例を除外すると無効群の最大尿道閉鎖圧はすべて 50 cmH₂O 以下であった (Fig 2)。また、有効群は全例 50 cmH₂O 以上であった。Table 1 に個々の患者の尿流動態検査上のデータおよび有効性、転帰を示した。合併症としては下腹部不快感が1例に、腎盂腎炎、膀胱炎が1例に認められた。また、1例に生理不順が認められたが因果関係は不明である。9例中2例に膀胱容量の減少が認められたが、うち1例は注入直後より膀胱刺激症状が強く、尿失禁の増悪がみられた。しかし、しだいに注入に慣れ、1カ月間継続可能であったが、膀胱容量の増大認められず中止した。現在2例で注入療法継続中である。

考 察

1989年の Brendler ら¹⁾の報告以来、塩酸オキシブチニンの膀胱内注入療法の有効性は認められたものといっただいと思われる²⁻⁸⁾が、その作用機序に関しては、いまだ説明されていない。Massad ら⁴⁾はヒトおよびイヌの血中濃度を測定した結果、膀胱内注入後5分以内に血中に現れその後経口投与に比較し常に高濃度で推移したと報告している。また、神経因性膀胱症例では正常人に比較し血中濃度は高い傾向にあったと述べている。彼らは、注入後の血中塩酸オキシブチニン濃度と治療効果との間に相関がないことなどより、注入された塩酸オキシブチニンが直接膀胱利尿筋を弛緩させるものと推測している。また、Kato ら⁹⁾は家兎膀胱の全標本を用いて各種薬剤の膀胱機能におよぼす効果を *in vitro* で検討した。それによると、bethanechol による膀胱収縮は、その95%が塩酸オキシブチニンにより抑制されたと報告している。このように注入された塩酸オキシブチニンが粘膜、粘膜下を介して膀胱利尿筋に直接作用するならば、経口投与に比べ高い組織内濃度がえられ、難治例にも有効とされることも理解しやすいが、血中に吸収された塩酸オキシブチニンが systemic に膀胱に働くという説もあり²⁾,

まだ意見の一致をみていない。同系薬剤である塩酸テロジリンに関しては、膀胱内注入により組織内濃度は高くなるが、血中にはほとんど検出されなかったと報告されている¹⁰⁾。

これまでの報告のほとんどが経口投与にて口渴、眩暈、眠気、食欲不振、便秘、腹部膨満感などの副作用がみられ、あるいは経口投与では尿失禁の改善がみられない難治症例を対象としている。その有効性に関して Brendler ら¹⁾は、5 mg 錠を生理食塩水を溶解し、1日2回導尿の際に膀胱内に30分間貯留させているが、経口に比較し副作用もなく、11例中10例に有用性がみられたと報告している。Madersbacher ら²⁾は10例中9例の脊髓損傷症例に有用であったと述べている。Greenfield ら³⁾も二分脊椎、鎖肛の神経因性膀胱症例10例に5 mg の塩酸オキシブチニンを注入し、8例に良好な結果がえられたと報告している。われわれの検討では、9例中4例に有効性が認められたのみで、有効率は他の報告に比較し低値であった。これは対象患者9例中4例が排尿反射の認められない核下型神経因性膀胱症例であり、このうち1例のみに35%の膀胱容量の増加が認められたが、平均増加率は13%にすぎなかったからである。また、無効群に尿道閉鎖圧が低い症例が多く、少々の膀胱容量増大が認められても軽度の腹圧にて尿失禁を生じてしまうため自覚所見が改善するまでに到っていないと考えられた。塩酸オキシブチニンの膀胱内注入の適応は過活動型膀胱を有する症例にあると考えられるが、水永ら⁸⁾は、低活動低コンプライアンス膀胱でも注入直後に有意の膀胱容量の増大が認められ、また、約1カ月後に有効以上が67%に認められたと報告している。低活動型でも尿道閉鎖圧が保たれている症例には試みても良い治療法と思われる。

Weese ら⁶⁾は42例という多数例の成績について報告しており、特に副作用は認められなかったが、9例が除外症例になったとしている。9例のうちわけは、5例が塩酸オキシブチニンの膀胱内保持が困難であり、4例が導尿に伴う違和感があったと述べているが、さらにはほとんどみられないとされていた副作用も最近になり報告されるようになった。Kasabian⁷⁾らは二分脊椎、多発性硬化症、脊髓損傷の18症例を対象とし、5 mg の塩酸オキシブチニン注入を1日2回行ったところ顔面紅潮が1例、口渴が3例、尿路感染が1例、塩酸オキシブチニンの膀胱内保持不能が2例に認められ、また3例が無効であったと報告している。顔面紅潮、口渴は経口投与の際にみられる副作用であり、膀胱内注入の利点を疑問視するものである。われわれの

検討では下腹部不快感、尿路感染が1例ずつ認められ、また、塩酸オキシブチニンの膀胱内保持不能が1例にみられた。経口投与の際にみられる口渴等の副作用は1例も認められなかった。なぜ副作用が少ないのかという疑問に関し Madersbacher ら²⁾は、塩酸オキシブチニンの膀胱内注入は経口投与に比べ最高血中濃度が低く、また吸収が遅れるためであろうと述べている。しかし、Massad ら⁴⁾は膀胱内注入の方が経口投与より血中濃度が高値であったと報告し、経口投与で副作用が多く認められるのは、塩酸オキシブチニンが門脈を介し肝で代謝され、この代謝産物が副作用を引き起こすためではないかと推測している。ヒトでは塩酸オキシブチニンの代謝産物が8種類あるといわれているが、いったん血液の中に入った塩酸オキシブチニンはやがて肝で代謝されるわけであり、膀胱内注入で特に副作用が少ないという理由にはならないと考えられるが、更なる検討が必要と思われる。

われわれはこれまでに正常雄性ラットに膀胱瘻を作成し、塩酸オキシブチニン膀胱内注入時の膀胱内圧に影響をおよぼす因子について覚醒下に検討した。その結果、注入溶液の pH が高くなるほど残尿量の増大、膀胱収縮圧の低下が認められ、また、高濃度の塩酸オキシブチニンでは、膀胱容量はむしろ減少することが確かめられた。すなわち塩酸オキシブチニンのような弱電解質の塩基はアルカリ側で非解離型として存在し膀胱粘膜を介して吸収されるわけである。高濃度にて膀胱容量が減少したのは溶解しない塩酸オキシブチニンが粘膜を刺激するからではないかと推測された。臨床的にはわれわれの検討でも認められたように、塩酸オキシブチニンを膀胱内に保持できない症例が少なからず存在する。今回の検討では注入溶液の pH についての検討は行わなかったが、今後このような症例には至適 pH、至適濃度が存在することを念頭におき薬剤側の条件を調整していく必要があると思われる。

結 語

難治性の尿失禁を有する神経因性膀胱症例9例に対し塩酸オキシブチニンの膀胱内注入療法を施行した。注入1カ月後に最大膀胱容量は128 ml から212 mlへと増大したが、有意差は認められなかった。過活動型膀胱には平均175%の膀胱容量の増加が認められたが、低活動型では平均13%であった。また、無効例では尿道閉鎖圧の低い症例が多かった。現在2例のみが

膀胱内注入を継続している。塩酸オキシブチニンの膀胱内注入療法は過活動型膀胱には有効であるが、尿道閉鎖圧の低い腹圧性尿失禁を有する症例には効果が期待できないと思われる。

文 献

- 1) Brendler CB, Radebaugh LC and Mohler JL: Topical oxybutynin chloride for relaxation of dysfunctional bladders. *J Urol* 141: 1350-1352, 1989
- 2) Madersbacher H and Jilg G: Control of detrusor hyperreflexia by the intravesical instillation of oxybutynin hydrochloride. *Paraplegia* 29: 84-90, 1991
- 3) Greenfield SP and Fera M: The use of intravesical oxybutynin chloride in children with neurogenic bladder. *J Urol* 146: 532-534, 1991
- 4) Massad CA, Kogan BA and Trigo-Rocha FE: The pharmacokinetics of intravesical and oral oxybutynin chloride. *J Urol* 148: 595-597, 1992
- 5) Prasad KVR and Vaidyanathan S: Intravesical oxybutynin chloride and clean intermittent catheterization in patients with neurogenic vesical dysfunction and decreased bladder capacity. *Br J Urol* 72: 719-722, 1993
- 6) Weese DL, Roskamp DA, Leach GE, et al.: Intravesical oxybutynin chloride: experience with 42 patients. *Urology* 41: 527-530, 1993
- 7) Kasabian NG, Vlachiatis JD, Lais A, et al.: The use of intravesical oxybutynin chloride in patients with detrusor hypertonicity and detrusor hyperreflexia. *J Urol* 151: 944-945, 1994
- 8) 水永光博, 須江洋一, 宮田昌信, ほか: 神経因性膀胱に対する塩酸オキシブチニン膀胱内注入療法. *日ペラプレジア医学会誌* 6: 142-143, 1993
- 9) Kato K, Kitada S, Chun A, et al.: In vitro intravesical instillation of anticholinergic, antispasmodic and calcium blocking agents (rabbit whole bladder model). *J Urol* 141: 1471-1475, 1989
- 10) Ekström B, Larsson B, Andersson K-E, et al.: Intravesical instillation of terodiline—an in vivo study of drug absorption in rabbit and man. *J Urol* 150: 1926-1931, 1993

(Received on January 13, 1995)
(Accepted on March 14, 1995)