

塩酸オキシブチニン（ポラキス[®]錠）の臨床効果

—特に、頻尿、尿意切迫感および尿失禁に対して—

小林病院泌尿器科（医長：山内 薫）

山 内 薫

函館共愛会病院泌尿器科（医長：大橋健児）

大 橋 健 児

深川市立病院泌尿器科（医長：小山内裕昭）

小 山 内 裕 昭

遠軽厚生病院泌尿器科（医長：稲垣尚人）

稲 垣 尚 人

富良野協会病院泌尿器科（医長：山口 聡）

山 口 聡

旭川医科大学泌尿器科学教室（主任：八竹 直教授）

橋本 博，八竹 直

CLINICAL EFFECTS OF OXYBUTYNIN HYDROCHLORIDE (POLLAKIS[®])

—ESPECIALLY FOR THE TREATMENT OF POLLAKISURIA,
URGENCY AND URINARY INCONTINENCE—

Kaoru Yamauchi

From the Department of Urology, Kobayashi Hospital

Kenji Ohashi

From the Department of Urology, Hakodate Kyoaikai Hospital

Hiroaki Osanai

From the Department of Urology, Fukagawa City Hospital

Naoto Inagaki

From the Department of Urology, Engaru Kosei Hospital

Satoshi Yamaguchi

From the Department of Urology, Furano Kyokai Hospital

Hiroshi Hashimoto and Sunao Yachiku

From the Department of Urology, Asahikawa Medical College

The effects and the safety of oxybutynin hydrochloride were investigated in 52 patients, 17 male and 35 female, with the chief complaints of pollakisuria, urgency and urinary incontinence. Clinical responses to the drug were assessed mainly by the subjective symptoms of the patients. The diagnoses of these patients were neurogenic bladder in 17, unstable bladder in 16 and others in 19 patients. The average administration period was 66.8 days. The rate of global improvement (excellent and good) was 55% in the 2 mg dose given 3 times daily group, 68.2% in the 3 mg dose given 3 times daily group. Side effects, such as dry mouth, were observed in 2 of the

52 patients (3.8%), but no serious side effects were observed. The rate of global utility (remarkable and moderate) was 67.3%. These data indicate that oxybutynin hydrochloride seems to be useful and safe for the treatment of pollakisuria, urgency and urinary incontinence.

(Acta Urol. Jpn. 36: 1485-1490, 1990)

Key words: Oxybutynin hydrochloride, Clinical effect, Pollakisuria, Urgency, Urinary incontinence

緒 言

塩酸オキシブチニンは米国で開発された薬剤で、膀胱平滑筋に対する直接の弛緩作用と緩やかな抗コリン作用とを併せもつ化合物である (Fig 1)^{1,2)}.

米国においては、1975年より無抑制および反射性神経因性膀胱患者の排尿障害を改善する薬剤として許可され、その後本邦をはじめ諸外国で広く用いられている³⁻⁹⁾.

すでに諸施設において神経因性膀胱および不安定膀胱などの過緊張性膀胱状態の患者に対する優れた臨床効果と安全性が報告されている⁶⁻⁸⁾.

今回われわれは、神経因性膀胱および不安定膀胱患者のみならず、神経性頻尿、萎縮膀胱など、主訴として頻尿、尿意切迫感および尿失禁などを訴える患者を対象とし、塩酸オキシブチニン (ボラキス錠[®]) を使用した。おもに自覚症状からみた有効性および安全性について検討したので報告する。

対象および方法

1. 対象

旭川医科大学医学部泌尿器科ならびに関連病院において、入院・外来の別なく頻尿、尿意切迫感および尿失禁などを主訴とする患者を対象とした。

調査期間は1988年12月から1989年12月までとした。

なお下部尿路閉塞疾患で高度の排尿困難、残尿、尿閉などを有する患者、緑内障、麻痺性イレウスの患者、重篤な心、肝、腎疾患のある患者、妊婦ならびに妊娠している可能性のある患者、重篤な尿路感染症の

患者、その他主治医により対象として不適当と判断された患者は除外した。

2. 投与方法

薬剤は1錠中塩酸オキシブチニン 2mg または 3mg 含有の錠剤を使用し、1回1錠、1日3回食後経口投与することを原則としたが、患者の状態により投与量、投与回数を適宜変更してもよいこととした。ただし、用法用量を変更する際にはその理由を調査表に記載することとした。

併用薬剤の使用に関しては、原則として本剤の薬効評価に影響を及ぼすと考えられる副交感神経刺激剤、副交感神経遮断剤、鎮痙剤、交感神経刺激剤および抗うつ剤は使用しないこととした。ただし、今回は制限をやや緩和し主治医の判断に任せて、患者の状態によりやむを得ず使用する場合には必要最小量を併用することとした。

投与期間は4週間以上を目標とし、4週の時点で有効性、安全性の評価を行うこととした。

3. 調査項目

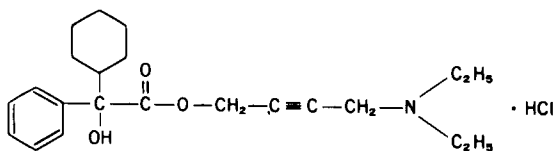
(1) 患者背景

年齢、性別、体重、入院・外来、診断名、重症度、原疾患、罹病期間、主訴、合併症、既往歴、排尿障害に対する既往治療薬剤などの調査を行った。

(2) 自覚症状

頻尿、尿意切迫感および尿失禁の3症状について調査を行った。

各症状は、Table 1 にしめす症状程度を目安として頻尿については昼夜別の排尿回数、尿意切迫感および尿失禁についてはその程度に応じて [0, 1, 2, 3] の



一般名: Oxybutynin Hydrochloride

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

Fig. 1. 化学構造式

Table 1. 自覚症状の程度

項 目	程 度
頻 尿	0. な し(普 通)
	1. 軽 度(やや多い)
	2. 中等度(多 い)
	3. 高 度(かなり多い)
尿意切迫感	0. な し(普 通)
	1. 軽 度(すぐもおすが, がまんできる)
	2. 中等度(すぐもおすが, 少しがまんできる)
	3. 高 度(すぐもおして, がまんできない)
尿 失 禁	0. な し(もらさない)
	1. 軽 度(まれにもらす)
	2. 中等度(ときどきもらす)
	3. 高 度(しばしばもらす)

4段階で投与前および投与後で評価した。ただし、投与後の評価は原則として4週目または中止時とした。

(3)他覚所見

膀胱内圧測定、残尿量測定および尿失禁パッドテストについて実施した場合には記載することとした。なお、実施に関しては本剤投与前および投与後4週目または投与中止時の2回行い、その改善度を判定することとした。

(4) 副作用

薬剤投与期間中に発現した副作用については、その種類、症状、発現日、程度〔軽度、中等度、高度〕、本剤との因果関係、それに対する処置ならびに転帰について記載した。

(5) 理学検査

血圧および脈拍数について実施可能な場合に、投与前、投与開始4週目および投与終了時に測定することとした。

(6) 臨床検査

臨床検査は実施可能な場合につき行うこととし、投与前、投与開始4週目および投与終了時に以下の項目に関して検査することとした。

血液検査〔赤血球数、白血球数、血小板数、Ht, Hb〕、血液生化学検査〔GOT, GPT, AIP, 総ビリルビン, BUN, クレアチニン〕、尿検査〔糖, 蛋白, ウロビリノーゲン〕

(7) その他

評価時における本剤の投与状況を継続中か投与中止か、中止の場合は中止日およびその理由について記載した。

4. 評価方法

(1) 自覚症状別改善度

頻尿、尿意切迫感および尿失禁の3症状について投与後4週目または中止時に〔著明改善、改善、やや

改善、不変、悪化〕の5段階で評価した。

(2) 他覚所見の改善度

本剤投与前および投与後に膀胱内圧測定ならびに尿失禁パッドテストが実施された場合に限り評価を行うこととし、自覚症状別改善度同様の5段階評価とした。

(3) 全般改善度

自覚症状別改善度ならびに他覚所見の改善度より総合的に把握し、投与後4週目または中止時に〔著明改善、改善、やや改善、不変、悪化〕の5段階で評価した。

なお、膀胱内圧測定や尿失禁パッドテスト等が実施されてない場合には自覚症状別改善度を総合的に判定し全般改善度を評価した。

(4) 総括安全度

投与期間中の副作用および臨床検査の成績を総合的に把握し、投与後4週目または中止時に〔安全性に〔問題なし、やや問題あり、問題あり、重大な問題あり〕〕の4段階で評価した。

(5) 有用度

全般改善度および総括安全度を総合的に把握し、投与後4週目または中止時に〔極めて有用、有用、やや有用、どちらともいえない、有用でない〕の5段階で評価した。

成 績

1. 症例の内訳および解析対象例について

総症例数は52例であった。なお、併用薬剤として臭化チメピジウム(セスデン®)が投与されている症例があったが、すでに本剤投与前より使用され、かつ、本剤投与中に用法・用量が変更されてなかったため評価可能と判断し、検討症例に加えた。

また、投与期間については原則として4週間以上投与による評価を行うことになっていたが、これに該当しない症例が8例認められた。しかしこれらの症例に関しては、自覚症状の改善度について評価可能と主治医が判断した症例と認めて検討症例に加えた。

したがって、解析対象症例は最終的に52例であった。

ただし、自覚症状の改善度の評価において“不変”と評価された症例の中には投与開始時から評価時期まで頻尿、尿意切迫感あるいは尿失禁などのどれかの症状がないため、それぞれの項目において“不変”と評価された症例も含まれている。これらの症例はそれぞれの症状別の評価対象からは除外した。それゆえ、自覚症状改善度の評価においては、頻尿48例、尿意切迫感43例、尿失禁32例で解析を行った。

Table 2. 患者背景

項	目	症例数
性 別	男	17
	女	35
診 断 名	神経因性膀胱	17
	不安定膀胱	16
	その他	19
原 疾 患	脳 性 疾 患	13
(累 積)	脊 髄 疾 患	2
	前立腺疾患	6
	その他	32
主 訴	頻 尿	38
(累 積)	尿意切迫感	11
	尿 失 禁	27
	その他	5
重 症 度	軽 度	17
	中 等 度	28
	高 度	7
合 併 症	無	37
	有	15
既 往 歴	無	32
	有	20
入 院 ・ 外 来	入 院	5
	外 来	47
	入院→外来	0
併 用 薬 剤	無	25
	有	27

2. 患者背景

解析対象症例52例の患者背景を Table 2 に示した。性別は、男性17名、女性35名であり、年齢は20～85歳（平均66.8歳）であった。

診断名では神経因性膀胱17例、不安定膀胱16例、その他19例であり、その原疾患の内訳は脳性疾患13例、脊髄疾患2例、前立腺疾患6例、その他32例であった。

投与期間は7～292日（平均66.8日）であった。

投与開始時の用法・用量別の症例数は、2mg×3回22例、3mg×3回24例、その他6例であり評価時までの間に途中で用法・用量に変更のあった症例は6例で、増量3例、減量3例であった。これらは主治医が薬効不足や副作用などに対処するため、あるいは症状が改善したことにより用法・用量を変更したものである。

患者の訴える症状の重症度は主治医の主観で分類されたが、軽度17例（32.7%）、中等度28例（53.8%）、高度7例（13.5%）であった。

3. 総合効果

(1) 全般改善度

重症度別の全般改善度を Table 3 に示す。

軽度（17例）で“改善”以上70.6%，“やや改善”以上100%，中等度（28例）ではそれぞれ60.7%，82.1%，高度（7例）ではそれぞれ57.1%，85.7%であっ

Table 3. 重症度別全般改善度

重症度	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計	改善以上 (%)	やや改善以上 (%)
軽 度	5	7	5	0	0	17	70.6	100
中 等 度	4	13	6	5	0	28	60.7	82.1
高 度	2	2	2	1	0	7	57.1	85.7
合 計	11	22	13	6	0	52	63.5	88.5

Table 4. 投与量別全般改善度

投与量	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計	改善以上 (%)	やや改善以上 (%)
2mg×3回	3	8	6	3	0	20	55.0	85.0
3mg×3回	5	10	6	1	0	22	68.2	95.5
その他	3	4	1	2	0	10	70.0	80.0
合 計	11	22	13	6	0	52	63.5	88.5

た。

投与量別の全般改善度を Table 4 に示す。

2mg×3回維持群で“改善”以上55.0%，“やや改善”以上85.0%，3mg×3回維持群でそれぞれ68.2%，95.5%であった。その他の用法・用量でみると2mgまたは3mg×2回維持例4例中1例が“不変”であった以外、3例ともに“改善”以上の評価を得ている。

用法・用量の変更例（6例）においては、副作用発現のために減量した1例が“不変”であった以外，“やや改善”以上の評価であった。

(2) 自覚症状改善度

頻尿、尿意切迫感および尿失禁それぞれの症状別改善度を Table 5 に示す。

各自覚症状の“改善”以上および“やや改善”以上の改善率はそれぞれ頻尿 58.3%，81.3%，尿意切迫感48.8%，67.4%，尿失禁62.5%，78.1%であった。

(3) 概括安全度

最終評価では52例中51例（98.1%）において，“安全性に問題なし”と評価され、残る1例では“安全性にやや問題あり”とされた。

(4) 有用度

全般改善度および概括安全度を総合的に評価した有用度を Table 6 に示す。

最終評価では“有用”以上67.3%，“やや有用”以上88.5%であった。

4. 副作用

副作用は全症例52例中2例に認められ、その発現率は3.8%であった。種類としては口渇が2例であった。1例目では2mg×2回投与開始で74日目に出現したが軽度であるため投薬が継続されている。2例目では3mg×3回で投与開始後翌日から激しい口渇が出現

Table 5. 自覚症状改善度

症 状	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計	改善以上 (%)	やや改善以上 (%)
頻尿	8	20	11	9	0	48	58.3	81.3
尿意切迫感	2	19	8	14	0	43	48.8	67.4
尿失禁	8	12	5	7	0	32	62.5	78.1

Table 6. 有用度

極めて有用	有用	やや有用	どちらともいえない	有用でない	合計	有用以上 (%)	やや有用以上 (%)
14	21	11	1	5	52	67.3	88.5

した。15日目より 2 mg×3 回に減量して口渇の程度は改善したが患者の希望があって、57日目に投薬中止となった。なお、中止後速やかに口渇の消失がみられている。

考 察

普段外来診療を行っている時に頻尿、尿意切迫感および尿失禁などの膀胱刺激症状を訴えて受診する患者が意外に多いことは誰もが経験することである。

いわゆる過緊張性膀胱状態の神経因性膀胱、不安定膀胱などによる頻尿、尿失禁などの症状を訴える疾患に対してその診断過程において尿検査、膀胱鏡検査のみならず、近年ウロダイナミクスが導入されるようになり、より正確な診断を行うことが可能となってきた。これらの症状は、主に無抑制収縮や膀胱容量減少による蓄尿障害が原因のことが多いが、神経性頻尿のように精神的緊張という心因に基づいて膀胱機能異常をきたした場合にもみられる。

症状緩和を目的として従来、抗コリン剤（臭化プロバンテリンなど）、平滑筋弛緩剤（塩酸フラボキサート）、抗うつ剤（塩酸イミプラミンなど）あるいは抗不安定剤（ジアゼパムなど）による薬物療法が中心に行われていたが、効果および副作用の点で必ずしも満足できる成績とは言えなかった。塩酸オキシブチニン（ボラキス®錠）は平滑筋に対する直接の弛緩作用と緩やかな抗コリン作用とを併せもち、さらに局所麻酔作用と共に鎮痛作用をも有する薬剤である^{1,2)}。

臨床的には膀胱排尿筋の過活動性を抑制し、初発尿意量および最大膀胱容量を増加させることが国内外において確認され³⁻⁹⁾、過緊張性膀胱状態を示す神経因性膀胱や不安定膀胱、さらに、夜尿症、神経性頻尿、慢性膀胱炎など膀胱刺激状態にある疾患に対しても有効であることが報告されている^{3,9-12)}。

今回われわれは、頻尿、尿意切迫感あるいは尿失禁

を主訴とする患者52名を対象に塩酸オキシブチニンを投与し、主として自覚症状の改善度を評価することにより本剤の有効性と安全性について検討した。

有効性の評価として他覚所見に関しては今回症例が得られず検討できなかったが、自覚症状については Table 5 に示すとおり頻尿、尿意切迫感および尿失禁いずれにおいても良好な結果が得られている。投与期間については、一応4週間投与を目標としたが実際には7～292日（平均66.8日）であり、目標期間を大幅に超過していることは本剤の有効性を反映しているものと思われる。

重症度別の全般改善度については、Table 3 に示すように軽度で“改善”以上70.6%，“やや改善”以上100%、これに対して高度ではそれぞれ57.1%、85.7%とやや低い改善率となった。また、投与量別に全般改善度をみると Table 4 に示すように、3 mg×3 回投与群が数値としては最も良い成績が得られている。投与量が一律であればこの結果はある程度予測されるものと思われる。ところが、表には示していないが重症度と投与量の関係をみると必ずしも相関していない。例えば 2 mg×3 回投与は20例だが、軽度1例、中等度14例、高度5例であるのに対して、3 mg×3 回投与は22例で軽度13例、中等度9例であった。このように投与量の配分に偏りがみられたことを考慮すれば 2 mg×3 回投与でも本剤の効果をj得るには充分な維持量であると思われるがこれについては今後さらに症例数を加えて検討していきたい。

安全性に関して有用度と副作用の面から検討してみると、副作用は口渇が2例のみ、うち1例は強度であったが投薬中止により速やかに症状が消失している。有用度についてはこの1例が“安全性にやや問題あり”と評価した以外は、51例（98.1%）において“安全性に問題なし”と評価された。

以上の成績より、塩酸オキシブチニンは頻尿、尿意切迫感および尿失禁を症状とする過緊張性膀胱状態の神経因性膀胱、不安定膀胱、加えて神経性頻尿、慢性膀胱炎など膀胱刺激状態の治療に有用であり、安全性の高い薬剤と考えられる。また、症例を選択すれば1日2回投与でも充分に効果を発揮しえる可能性が示唆され、今後の検討に注目したい。

結 語

神経因性膀胱をはじめとして頻尿、尿意切迫感および尿失禁を主訴とする患者を対象として塩酸オキシブチニンを投与し、臨床症状を中心にその有効性、安全性につき検討した結果を報告した。

(1) 総症例数52例中44例(84.6%)が4週以上の投与を完了した。平均投与期間は66.8日であった。

(2) 投与量別全般改善度を評価した成績は、2 mg × 3 回群で“改善”以上の改善率は55%，“やや改善”以上が85%であり、3 mg × 3 回群でそれぞれ68.2%、95.5%であった。また、1日2回投与でも臨床症状のコントロールが可能な症例を認めた。

(3) 副作用は評価対象52例中2例(3.8%)に認められ、2例とも口渇のみであり、臨床上的問題となる重篤なものとは認めなかった。

(4) 有用度は評価時において、“有用”以上67.3%，“やや有用”以上88.5%と高い有用率が得られた。

以上の結果より、塩酸オキシブチニンは頻尿、尿意切迫感および尿失禁を有する過緊張性膀胱状態の神経因性膀胱や不安定膀胱のみならず、神経性頻尿、慢性膀胱炎など膀胱刺激状態にある患者に対しても有用な治療薬であると思われた。

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) Fredericks CM, Andeson GF and Kreulen DL: A study of the anticholinergic and antispasmodic activity of oxybutynin (Ditropan) on the rabbit detrusor. *Invest Urol* **12**: 317-319, 1975
- 3) Diokno AC and Lapidus J: Oxybutynin—a new drug with analgesic and anticholinergic properties. *J Urol* **108**: 307-309, 1972
- 4) Thompson MI and Lauvetz R: Oxybutynin in bladder spasm, neurogenic bladder and enuresis. *Urology* **8**: 452-454, 1976
- 5) Brooks ME and Braf ZF: Oxybutynin chloride (Ditropan)—clinical uses and limitations. *Paraplegia* **18**: 64-68, 1980
- 6) 河辺香月, 阿部定則, 神田武政, 丁 奎天: 無抑制および反射性神経因性膀胱に対する塩酸オキシブチニン (KL007) の臨床薬理学的評価—単回投与並びに連続投与試験—. *日災医会誌* **34**: 237-242, 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性膀胱に対する oxybutynin hydrochloride の治療効果. *神経内科治療* **2**: 335-343, 1985
- 8) 小柳知彦, 丸 彰夫, 谷口光太郎, 信野祐一郎, 高松恒夫, 森田 肇, 熊本悦明, 岡山 悟, 大村清隆, 横山英二, 折笠精一, 今林健一, 相馬文彦, 中野修道, 大沼徹太郎, 西村洋介, 白岩康夫, 山口 脩, 深谷保男, 佐藤昭太郎, 上原 徹, 岡田耕市, 平賀聖悟, 島崎 淳, 安田耕作, 村山直人, 遠藤博志, 山城 豊, 香村衡一, 並木徳重郎, 高野 学, 河辺香月, 松村敏之, 松木克之, 岸本孝, 滝本至得, 岡田清己, 川添和久, 清滝修二, 布施卓郎, 宮崎一興, 石堂哲郎, 久住治男, 長野賢一, 上野 精, 小林克己, 三矢英輔, 近藤厚生, 小林峰生, 山村秀夫: 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
- 9) Paulson DF: Oxybutynin chloride in control of post-transurethral vesical pain and spasm. *Urology* **11**: 237-238, 1978
- 10) 丸茂 健, 馬場志郎, 中蘆昌明, 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
- 11) 木下英親, 宮北英司, 勝岡洋治, 松下一男, 岡田敬司, 河村信夫: 頻尿を主訴とする患者に対する塩酸オキシブチニンの使用経験. *西日泌尿* **48**: 2035-2040, 1986
- 12) 大森弘之, 大橋輝久, 入江 伸, 田中啓幹, 大田修平, 曾根淳史, 近藤 淳, 難波克一, 棚橋豊子, 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

(Received on July 30, 1990)
(Accepted on September 3, 1990)