

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

医療薬学 (2004.02) 30巻2号:83～87.

塩酸オキシブチニン膀胱内注入療法における長期臨床使用成績調査
難治性尿失禁患者のQOLを改善した院内製剤

山下恭範, 千葉薫, 小野尚志, 小枝正吉, 須野学, 小川聡,
笠原直邦, 里見真知子, 早勢伸正, 藤田育志, 谷口成実,
沼田篤, 水永光博, 八竹直, 松原和夫

塩酸オキシブチニン膀胱内注入療法における長期臨床使用成績調査 — 難治性尿失禁患者の QOL を改善した院内製剤 —

山下恭範^{*1}, 千葉 薫¹, 小野尚志¹, 小枝正吉¹, 須野 学¹, 小川 聡¹, 笠原直邦¹,
里見真知子¹, 早勢伸正¹, 藤田育志¹, 谷口成実², 沼田 篤²,
水永光博³, 八竹 直², 松原和夫¹
旭川医科大学医学部附属病院薬剤部¹, 同泌尿器科²
仁友会泌尿器科内科クリニック³

Evaluation of Clinical Outcome of Long-Term Intravesical Oxybutynin Therapy — Hospital Pharmaceutical Preparations Improved QOL for Patients with Refractory Urinary Incontinence —

Yasunori Yamashita^{*1}, Kaoru Chiba¹, Takashi Ono¹, Masayoshi Koeda¹, Manabu Suno¹,
Satoshi Ogawa¹, Naokuni Kasahara¹, Machiko Satomi¹, Nobumasa Hayase¹, Yasuyuki Fujita¹,
Narumi Taniguchi², Atsushi Numata², Mitsuhiro Mizunaga³,
Sunao Yachiku² and Kazuo Matsubara¹

Department of Hospital Pharmacy & Pharmacology¹ and Department of Urology²
Asahikawa Medical College Zinyukai Urology and Internal Medicine Clinic³

{ Received June 10, 2003 }
{ Accepted October 28, 2003 }

The clinical outcome of long-term intravesical oxybutynin therapy to treat refractory urinary incontinence in 19 patients with a neuropathic bladder was evaluated by means of a questionnaire survey. Therapy consisted of self-instillation of a 10 mL solution containing 5 mg oxybutynin hydrochloride, which was prepared under sterile conditions in our hospital pharmacy, once (5 patients) or twice (14 patients) a day. Seventeen out of the 19 patients responded to the questionnaire and their mean therapy period was 7.3 years (2.5–10.3 years). Among them, only one became completely free of urinary incontinence. The patient response rate for effective or better regarding the efficacy of the drug was 76.5% indicating that a large number of them were satisfied with the treatment. No patient experienced any serious local or systemic adverse effects.

These results show that the quality of life of the patients was improved by long-term intravesical oxybutynin therapy. They also suggest that intravesical oxybutynin would be an effective and safe therapy for patients with a neuropathic bladder, who do not respond to oral medication or suffer from intolerable adverse effects due to it.

Key words — clinical outcome of long-term oxybutynin hydrochloride therapy, neuropathic bladder, refractory urinary incontinence, quality of life, hospital pharmaceutical preparations

緒 言

神経因性膀胱は、下部尿路の支配神経系統の障害によって生じる排尿異常であり、頻尿・尿失禁や残尿などを伴う疾患である。その原因は、二分脊椎・外傷性脊椎損傷・脳血管障害および脳腫瘍などの先天性あるいは後

天性神経疾患などさまざまである。尿失禁や頻尿に対する保存的治療では、主に抗コリン剤などの頻尿改善剤の経口投与が行われているが、必ずしも有効でなく、口渴・便秘や羞明感などの全身的な抗コリン作用による有害事象のために、投与量を制限せざるを得ない場合がある。一方、間歇自己導尿法が確立されてから尿路管理は飛躍的に進歩してきたが、間歇導尿を施行しても尿失禁を認

^{1,2} 北海道旭川市緑が丘東2条1丁目1-1; 2-1-1-1, Midorigaoka Higashi, Asahikawa-shi, Hokkaido, 078-8510 Japan

³ 北海道旭川市永山2条7丁目; 2-7, Nagayama, Asahikawa-shi, Hokkaido, 079-8412 Japan

める難治例も存在し、社会生活を営む上で患者の quality of life (QOL) の大きな障害となっている。

そのため、頻尿改善剤の全身的な有害事象を軽減させ、膀胱平滑筋への直接作用を期待して膀胱内に薬物を直接注入する方法が試みられるようになってきた¹⁾。塩酸オキシブチニン(OB)の膀胱内注入療法は1989年に Brendler ら²⁾が報告して以来、比較的多くの報告がなされている³⁻⁸⁾。われわれもこれまで、OB 膀胱内注入液(OB液)の製剤化を行い⁹⁾、1992年から本療法を施行しその臨床的有用性を報告してきた¹⁰⁻¹²⁾。さらに、ヒドロキシプロピルセルロースを配合した持続性製剤(OBH液)の開発¹³⁾や投与剤形の工夫を行ってきた。

本療法の臨床成績については、われわれの検討¹⁴⁾も含めて有害事象が少なく有効性が高いとする報告が多いが³⁻⁶⁾、有害事象などにより中止した症例が多かったとの報告もある¹⁵⁾。しかし、長期における臨床的有用性を評価した報告はまれである。そこで、旭川医科大学医学部附属病院において本療法施行開始から10年が経過した時点で、この治療を継続している患者に、患者自身の判断による長期使用における効果や満足度などについて調査を行い、OB 膀胱内注入療法の有用性と問題点について考察した。

方 法

アンケートは、OB 膀胱内注入療法を継続使用している神経因性膀胱患者19名(12~74歳、平均年齢31歳、男性12名、女性7名)に対し、郵送により行った。これら患者の基礎疾患は、二分脊椎が10例、脊髄損傷や脊髄腫

瘍術後などの後天性脊髄疾患が9例である。神経因性膀胱の病態別では排尿筋反射亢進が10例、低コンプライアンス膀胱が7例、両病態が混在した症例が2例である。これらはOBの経口投与で無効であった症例がほとんどである。調査内容は導尿回数、OB液あるいはOBH液の注入回数、尿失禁の程度、改善度、効果持続時間および患者満足度などであり、選択および記述式で回答をお願いした。

本療法で使用しているOB液およびOBH液は図1に示す調整方法により調製された院内特殊製剤(旭川医科大学医学部附属病院薬事委員会にて承認)であり、10mL中にOBを5mg含有している無菌の膀胱内注入液である¹⁶⁾。施行に際しては院内製剤であることなどの十分なインフォームドコンセントを行い、患者了解の下に実施している。基本的手技としては、自己導尿にて膀胱内を空虚にした後、1日1回あるいは2回、患者自身またはその家族が薬剤の膀胱内注入を行っている。なお、19症例中OB液を使用している患者は14名、持続性製剤のOBH液は4名、1名は両製剤を使用している。

結 果

本療法の19症例における治療継続期間は2.5年から10.3年(平均7.3年)であり、7名が10年以上の長期継続患者であった。薬剤の膀胱内注入回数は1日1回が5名(OB液3名、OBH液2名)、1日2回が13名(OB液10名、OBH液3名)であったが、1日4回(両製剤2本ずつ)の患者も1名存在した。これまで全例においてこの治療による有害事象はみられていない。1名(29歳女性)に、治

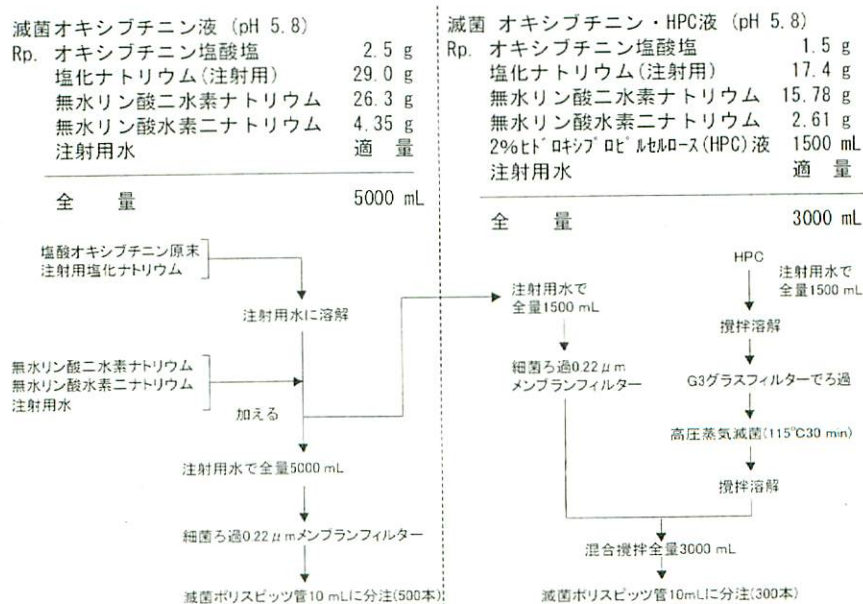


図1. オキシブチニン膀胱内注入液(5 mg/10 mL)の調製法

療開始2年目ころから、疲れた時に顔面の紅潮がみられている。この症例は、9年目からは、1日の膀胱内注入回数を2回から4回に増やしているが、症状の増悪がないことから、本療法と顔面紅潮との因果関係は少ないものと考えている。

アンケートは17名から回答があり、回収率は89.5%であった。「1日の導尿回数を教えてください」の質問では6回が9名で最も多く、平均値は6.4(2~10)回であった。治療中における尿失禁(表1-A)や、尿取りパッドやオムツ着用(表1-B)は、1名を除き他の16名の患者が経験していた。

次に、本療法の効果を治療前と比較した。改善度の質問では改善以上が76%であった(表1-C)。この尿失禁改善の程度を数値で表現してもらうため「治療前の尿失禁の程度を10、まったくない場合を0として、現在の状態はどれくらいですか」の設問を行った。その結果、平均値は4.0であった。すなわち、全体として尿失禁の程度がおよそ60%改善されていた(図2)。最も効果の弱かった症例でも30%程度は改善しているとのことであった。また、「膀胱内注入の作用持続時間(尿失禁を防ぐ効果の続く時間)は、どれくらいと感じますか」では、平均値が9.3(5~20)時間であった(図3)。12時間効果が持続していると感じている患者が29%存在し、最も多かった。OBH液を使用している患者は6名であるが、効果

持続時間は12時間が3名、5、8および10時間が各々1名であった。一方、効果持続時間が20時間と回答した患者はOB液を使用していた。本療法実施時には、前述のように、患者が自己導尿にて膀胱内を空虚にした後、薬剤を膀胱内に注入する必要がある。そこで、手技上の不便さについて調査した。「不便を感じない」が6名、「不便だが慣れた」が11名であり、「少し不便」や「不便」、「大変不便」と答えた患者は皆無であった。

以上の項目を踏まえて、総合的判断として本療法に対する患者満足度を評価した(表1-D)。その結果、76%が満足以上と答えていた。最後に、「この治療法が、保険診療として認められて今後も継続することを希望しますか?」との質問を行った。「希望する」が15名、「どち

表1. オキシブチニン膀胱内注入療法による神経因膀胱患者のQOL改善度(人)

A. 尿失禁の頻度	
なし	1
ごくまれにあり	2
時々あり	8
毎日あり	6
B. 尿取りパッドやオムツ着用	
着用していない	1
外出時など状況によって着用	3
毎日着用	13
C. 改善度自己評価	
著明改善	5
改善	8
少し改善	4
変わらない	0
悪化した	0
D. 全般満足度	
大変満足	4
満足	9
少し満足	4
少し不満	0
不満	0

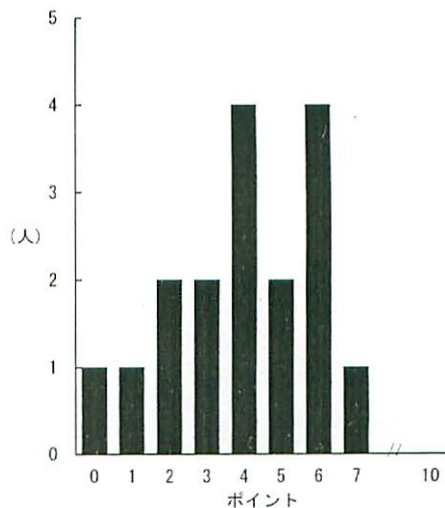


図2. 患者自身による改善度評価
治療前の尿失禁の程度を10、全く失禁がない状態を0とした時の現在の尿失禁程度

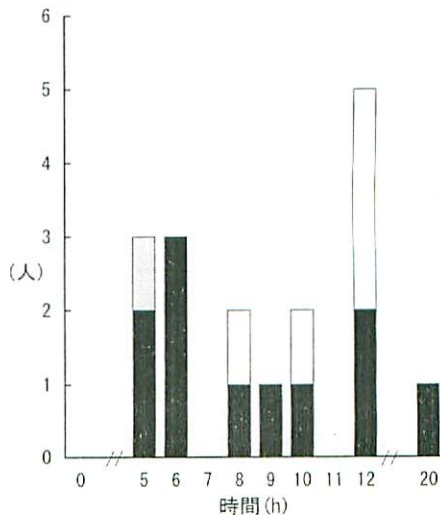


図3. 膀胱内注入後の作用持続時間の評価
■ : OB液, □ : OBH液, ▨ : 両剤

らでもよい]が1名であり、「希望しない」は0名であった。

考 察

神経因性膀胱などによる難治性の尿失禁に対するOB膀胱内注入療法は、これまで比較的多くの報告がある。しかし、これらで用いられている投与方法は、粉碎したOB錠を患者自身が生理食塩液あるいは注射用水に懸濁して膀胱内へ注入している報告がほとんどである^{2-8,15)}。粉碎した錠剤の懸濁液からのOBの溶出率は低い⁹⁾ことから効果の安定性に乏しく、無菌でないことから尿路感染を惹起する危険性もある。さらに、錠剤の不溶性異物が、膀胱粘膜に好酸球の浸潤などのアレルギー性反応を惹起する可能性があることも指摘されている¹⁷⁾。われわれは、本療法を有効かつ安全に施行するために、体液と等張でかつ無菌のOB液および持続性製剤のOBH液を開発し^{9,13)}、その臨床効果などを報告してきた¹⁰⁻¹²⁾。

今回のアンケート調査の結果、尿失禁は本療法を施行しているにもかかわらず、多くの患者で完全には消失しておらず、状況に応じて尿取りパッドやオムツを着用していることが判明した。しかし、本療法開始前との比較では改善以上が76%であり、「変わらない」や「悪化した」患者は存在しなかった。また、尿失禁の程度を数値で評価してもらったところ、平均で60%の減少が認められていた。しかし、薬物を長期連用すると効果が減少することがある。Painterら⁸⁾は小児二分脊椎29症例で平均13(2~26)カ月の観察で75%、Weeseら⁵⁾は神経因性膀胱患者33症例で平均18.4(5~35)カ月の観察で55%に有効であったと報告している。今回のわれわれの調査では平均7.3(2.5~10.3)年の観察で76%が改善以上であった。また、結果には示していないが、10年以上継続している患者で回答のあった7名においても尿失禁の程度が平均56%減少していた。このことから、10年以上に及ぶ長期連用においても臨床効果に減弱が認められないことが推測される。

OB液およびOBH液の1回の膀胱内注入で患者が感じる効果持続時間は平均9.3時間であった(図3)が、その範囲は5時間から20時間までであり、効果持続時間には大きな個人差があった。その理由は不明であるが、神経因性膀胱の病態やその程度が異なることも影響していると考えられる。持続性製剤として開発したOBH液を使用している6症例においても効果持続時間には変動が見られた。OBH液の効果持続性について両製剤の正常人における尿勢や薬物動態を検討したところ¹⁸⁾、OBH液において作用持続時間がより長く、尿勢も強く抑制された。また、膀胱内注入後のOB血中濃度および尿中排泄量の比較から、OBH液の方がより長くOBが膀胱内に

留まっていることが示唆された¹³⁾。6名の患者がOBH液を使用している理由は、3名ではOB液で作用時間が短いために効果が不十分であったためであり、残りの3名では両製剤を試験的に使用し、患者自身がより有効であったOBH液を選択した例であった。このように、OBH液は作用持続性や効果において臨床的有用性があるものと考えられる。

本療法の特徴は、OBの経口投与で無効な難治性尿失禁に有効であるのみでなく、経口投与で高頻度(40~80%¹⁸⁾)に発生する有害事象がほとんど認められないことである。今回の長期間の治療継続症例においても、有害事象は軽度の顔面紅潮がみられた1例のみである。この投与経路の違いによる有害事象出現頻度の相違、およびOBの膀胱内注入における作用機序を明らかにするため、これまでOB投与後の血中動態を検討してきた。その結果、OBの最高血中濃度は経口投与で最も高く、次いで、OB液、OBH液であった¹⁹⁾。しかし、これら血中濃度と尿勢の間には相関がなかった¹⁹⁾。また、膀胱内注入後のOB尿中排泄量はOB液よりもOBH液の方が排泄初期で少なく、かつ、持続的に排泄されていた¹³⁾。これらの結果から、OBの膀胱内注入による作用機序は全身作用でなく、膀胱平滑筋への直接的な局所作用であると考えられたが、膀胱内注入で有害事象が少ないことの機序は明らかにできなかった。最近、OBの代謝産物であるN-脱エチル体の薬物血中濃度下面積(AUC)が経口投与で未変化体の約11倍あり²⁰⁾、しかもOBと同程度の抗コリン作用と受容体親和性を有している²¹⁾ことが明らかにされた。一方、OB膀胱内注入後のN-脱エチル体のAUCはOBと同程度であった²⁰⁾。これらの知見から、OB膀胱内注入による吸収分布の相違による肝代謝割合の減少が、経口投与と比較して全身的な有害事象がほとんど発現しない理由であると推測される。

本療法の実施方法に関しては、不便さを感じる患者もおり、2名に対しては溶液を吸引する手間を省略できるスポイド型の投与剤型で対応している。本療法の総合的評価として、多くの患者が満足以上を回答していた。尿失禁の完全な消失は少なく、オムツやパッドを使用している患者は多いが、治療前と比較して全例が尿失禁の改善を認めており、この治療に対して満足していることが判明した。また、長期使用においても有害事象がほとんど現れないことから、患者QOLが長期にわたり改善されていることが確認された。ほとんどの患者が希望しているように、より多くの難治性尿失禁患者がこの療法を受けられるよう早期の製品化が望まれる。

本療法施行開始から約10年が経過したことから、患者の視点からの評価を行った。その結果、長期にわたって尿失禁の改善が認められ、高い患者満足度が得られた。OB膀胱内注入療法は、難治性尿失禁に対する有効な治

療法の1つであることが明らかとなった。

引用文献

- 1) A. Obrink, G. Bunne, Treatment of urgency by instillation of emepromium bromide in the urinary bladder, *Scan. J. Urol. Nephrol.*, **12**, 215-218(1978).
- 2) C.B. Brendler, L.C. Radebaugh, J.L. Mohler, Topical oxybutynin chloride for relaxation of dysfunctional bladders, *J.Urology*, **141**, 1350-1352(1989).
- 3) H. Madersbacher, G. Jilg, Control of detrusor hyperreflexia by the intravesical instillation of oxybutynin hydrochloride, *Paraplegia*, **29**, 84-90(1991).
- 4) S.P. Greenfield, M. Fera, The use of intravesical oxybutynin chloride in children with neurogenic bladder, *J. Urology*, **146**, 532-534(1991).
- 5) D.L. Weese, D.A. Roskamp, G.E. Leach, P.E. Zimmermann, Intravesical oxybutynin chloride : experience with 42 patients, *Urology*, **41**, 527-530(1993).
- 6) N.G. Kasabian, J.D. Vlachiotis, A. Lais, B. Klumpp, M. D. Kelly, M.B. Siroky, S.B. Bauer, The use of intravesical oxybutynin chloride in patients with detrusor hypertonicity and detrusor hyperreflexia, *J.Urology*, **151**, 944-945(1994).
- 7) 横山修, 石浦嘉之, 中村靖夫, 大川光央, 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, *泌尿紀要*, **41**, 521-524(1995).
- 8) K.A. Painter, T.S. Vates, T.P. Bukowski, P. Fleming, A.L. Freedman, C.A. Smith, R. Gonzalez, A.D. Perlmutter, Long-term intravesical oxybutynin chloride therapy in children with myelodysplasia, *J.Urology*, **156**, 1459-1462(1996).
- 9) 千葉薫, 高橋賢尚, 小川聡, 早勢伸正, 阿久津茂隆, 稲垣俊一, 水永光博, 八竹直, 塩酸オキシブチニン膀胱内注入液の製剤化と臨床効果, “日本薬学会第113年会講演要旨集”, **4**, p. 282(1993).
- 10) M. Mizunaga, M. Miyata, S. Kaneko, S. Yachiku, K. Chiba, Intravesical instillation of oxybutynin hydrochloride therapy for patients with a neuropathic bladder, *Paraplegia*, **32**, 25-29(1994).
- 11) 水永光博, 宮田昌伸, 金子茂男, 谷口成実, 八竹直, 千葉薫, 小山内裕昭, 藤沢真, 高齢者の切迫性尿失禁に対する塩酸オキシブチニン膀胱内注入療法, *日本泌尿器科学会雑誌*, **87**, 923-927(1996).
- 12) M. Mizunaga, S. Kaneko, M. Miyata, N. Taniguchi, H. Iuchi, H. Hashimoto, S. Yachiku, New intravesical oxybutynin hydrochloride used for the treatment of neurogenic bladder dysfunction, *Neurourol. Urodyn.*, **15**, 306-307(1996).
- 13) 千葉薫, 小川聡, 早勢伸正, 笠原直邦, 阿久津茂隆, 稲垣俊一, 水永光博, 八竹直, 持続性塩酸オキシブチニン膀胱内注入液の製剤化とその評価, *病院薬学*, **23**, 297-304(1997).
- 14) 水永光博, 八竹直, 小川聡, 千葉薫, 膀胱内薬物注入療法, *排尿障害プラクテス*, **4**, 339-345(1996).
- 15) L.S. Palmer, K. Zebold, C.F. Firlit, W.E. Kaplan, Complications of intravesical oxybutynin chloride therapy in the pediatric myelomeningocele population, *J. Urology*, **157**, 638-640(1997).
- 16) 日本病院薬剤師会編, “病院薬局製剤, 第4版”, 薬事日報社, 東京, 1997, pp.154-155.
- 17) E.H. Landau, L.C.T. Fung, P.S. Thorner, M.W. Mittelman, V.R. Jayanthi, B.M. Churchill, G.A. McLorie, R. E. Steckler, A.E. Khoury, Histologic studies of intravesical oxybutynin in the rabbit, *J.Urology*, **153**, 2022-2024(1995).
- 18) Y.E. Yarker, K.L. Goa, A. Fitton, Oxybutynin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in detrusor instability, *Drugs Aging*, **6**, 243-262(1995).
- 19) 水永光博, 谷口成実, 宮田昌伸, 橋本博, 金子茂男, 八竹直, 神経因性膀胱に対する膀胱内薬物注入療法, *脊椎脊髄ジャーナル*, **9**, 913-917(1996).
- 20) S.M.D. Stasi, A. Giannantoni, P. Navarra, G. Capelli, L. Storti, M. Porena, R.L. Stephen, Intravesical oxybutynin : mode of action assessed by passive diffusion and electromotive administration with pharmacokinetics of oxybutynin and N-Desethyl oxybutynin, *J.Urology*, **166**, 2232-2236(2001).
- 21) K. Waldeck, B. Larsson, K.E. Andersson, Comparison of oxybutynin and its active metabolite, N-desethyl-oxybutynin, in the human detrusor and parotid gland, *J. Urology*, **157**, 1093-1097(1997).