AMCoR
Asahikawa Medical University Repository http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/

日本泌尿器科学会雑誌 (1996.06) 87巻6号:923～927.

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

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

日泌尿会誌，87巻，6号，1996年：923～927

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

旭川医科大学泌尿器科学教室（主任：八竹　直教授）
水永　光博　　宮田　昌伸　　金子　茂男
谷口　成実　　八竹　　直
旭川医科大学薬剤部
千　　葉　　薫
富良野協会病院泌尿器科
小　山　内　裕　昭
深川市立病院泌尿器科
藤　　沢　　真

INTRAVESICAL OXYBUTYNIN HYDROCHLORIDE IN THE TREATMENT OF URGE INCONTINENCE IN THE ELDERLY

Mitsuhiro Mizunaga, Masanobu Miyata, Shigeo Kaneko,
Narumi Taniguchi and Sunao Yachiku
Department of Urology, Asahikawa Medical College
(Director: Prof. S. Yachiku)
Kaoru Chiba
Department of Pharmacy, Asahikawa Medical College
Hiroaki Osanai
Department of Urology, Furano Kyokai Hospital
Makoto Fujisawa
Department of Urology, Fukagawa Municipal Hospital

(Purpose) This study was carried out to determine the effectiveness of intravesical oxybutynin hydrochloride on urinary urge incontinence in elderly people.

(Methods) The subjects consisted of 13 patients with an average age of 75 years who demonstrated uninhibited detrusor contraction on cystometrogram. The trial protocol consisted of a pretreatment cystometrogram followed by the intravesical administration of 10 ml solution containing 5 mg oxybutynin hydrochloride (pH 5.85). The urodynamic studies were repeated one hour later.

(Results) The mean bladder capacity before and after one hour of intravesical oxybutynin hydrochloride was 161 ± 62 ml and 196 ± 71 ml (mean ± 1 S.D., n.s.). The rate of improvement was 15.4% (2 cases) in all 13 patients. Four patients out of 13 patients continued intravesical administration of the solution twice daily. Urinary incontinence disappeared in two patients and incontinence was markedly decreased in one. In the remaining patient, urinary incontinence did not change because of increased residual urine. Three patients have continued this therapy over one years and no side effects were observed. In these patients, residual urine volume did not increase.

(Conclusion) It is suggested that intravesical oxybutynin hydrochloride is an effective option of therapy for intractable urge incontinence in elderly people, however, the immediate posttreat-

ment cystometrogram was not predictive of the response to intravesical therapy on overactive bladder in the elderly.

Key words: Urinary incontinence in the elderly, intravesical administration, oxybutynin hydrochloride

要旨：（目的）頻尿改善剤の内服では効果が不十分な高齢者の切迫性尿失禁に対し，小児例で有効であった塩酸オキシブチニン溶解液の膀胱内注入を行い，その臨床効果を検討した．

（対象と方法）対象は，膀胱内圧測定上利尿筋の無抑制収縮を認める13名の高齢者（平均年齢75歳）である．注入前の膀胱内圧測定を行ったのち，塩酸オキシブチニン5 mgを含む10mlの溶解液を膀胱内に注入し，1時間後に再度膀胱内圧測定を行った．3名については1日2回の膀胱内注入を継続し，長期成績を検討した．

（結果）塩酸オキシブチニン溶解液膀胱内注入1時間後の膀胱内圧測定所見では注入前と比べ，改善以上を示したのは13例中2例（15.4%）であり，急性試験の効果は不十分であった．同意が得られた4例に対し，1日2回の塩酸オキシブチニン溶解液の膀胱内注入を継続した．この4例は急性試験では全例効果不十分であったが，慢性試験では3例において尿失禁が消失し，残尿量の軽度増加はみたものの自排尿も可能であった．効果のみられた3例については，1年以上塩酸オキシブチニンの膀注療法を継続中で，尿失禁はほとんどなく，副作用もみられていない．

（結論）本療法は，自己導尿あるいは介助者による導尿が必要であるため，その適応が限られるが，治療の一つの選択肢となりうることが示唆された．

キーワード：高齢者の尿失禁，膀胱内注入療法，塩酸オキシブチニン

緒　言

高齢者の尿失禁に対する薬物療法として，抗コリン作用のある頻尿改善剤の内服薬が主として用いられるが，必ずしも有効な症例ばかりではない．またときには口渇や便秘など抗コリン作用による副作用のために投与量を制限せざるをえない場合もある．われわれは二分脊椎など主に小児の神経因性の膀胱機能障害患者に対し，頻尿改善剤である塩酸オキシブチニン溶解液の膀胱内注入療法を行い，その有効性と安全性を報告してきた[1]．今回，高齢者の難治性の切迫性尿失禁患者に対し，塩酸オキシブチニン溶解液の膀胱内注入を行い，有効性を検討すると共に，高齢者の尿失禁に対し本療法が有力な治療法の1つとなり得るか否かについて検討を行った．

対象と方法

対象は，65歳以上の高齢者で，膀胱の無抑制収縮による切迫性尿失禁のある13例（男性10例，女性3例，平均年齢75歳）である．13例中2例は脳梗塞後遺症，1例は脊髄小脳変性症，8例は頭部CTまたはMRIにて多発性脳梗塞の所見があり，残りの2例は基礎疾患不明である．なお検討にあたっては本試験の目的，方法を十分に説明し，informed consentを得た．

塩酸オキシブチニン溶解液は，以前に報告した方法[1]でpH 5.85に無菌的に調製し，塩酸オキシブチニン5mgを含有する10mlの溶解液を滅菌ポリスピッツ管に充塡したものを用い，膀胱内注入にはディスポーザブル注射器を使用した．

膀胱内圧測定の改善度については北田らによる薬効評価基準[2]に従って判定した．膀胱内圧測定は，経尿道的に挿入した12Fr単孔式カテーテルから炭酸ガスを100ml/minで注入して測定した．同時に直腸内圧を測定して膀胱内圧から差し引くことにより排尿筋圧を求め，腹圧の上昇による影響を排除した．括約筋筋電図の記録は，男性は外尿道括約筋，女性は肛門括約筋に同心針電極を刺入して測定した．測定機器はDANTEC社，URODYN5000を用いた．統計解析はWilcoxon検定にて行った．

1）急性試験

コントロール（注入前）の膀胱内圧測定を行った後，測定に用いたカテーテルから塩酸オキシブチニン溶解液を注入し，カテーテルをクランプする．60分後にカテーテルを開放して膀胱内を空虚にした後，再度膀胱内圧測定を行い，コントロールとの比較を行った．

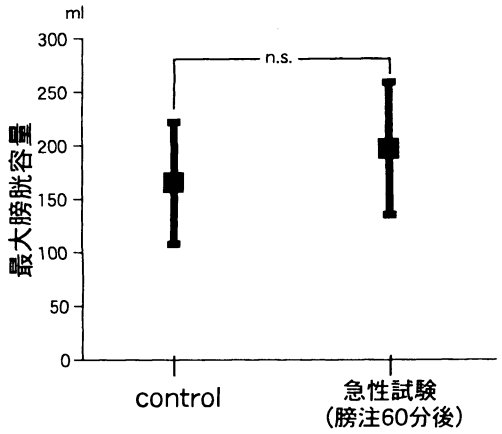
2）慢性試験

急性試験を行った中から，膀胱内注入のための1日2回の患者本人あるいは介助者による清潔間歇導尿

(clean intermittent catheterization, CIC) が可能で，この治療を家庭でも継続し得ると思われた患者に対し，本治療の効果，可能性のある副作用を説明した上で同意の得られた4例に慢性試験を行った．4例とも塩酸オキシブチニン錠9mg/day または塩酸プロピベリン錠40mg/day の内服では効果は不十分であり，1日2枚以上のオムツ交換を必要としていた．入院の上1日2回塩酸オキシブチニン溶解液の膀胱内注入を継続し，尿失禁に対する臨床効果，排尿状態，安全性について検討した．膀胱内注入を7日間継続した後，膀胱内圧測定を行い，コントロールとの比較を行った．安全性については自覚症状に加えて，尿検査，血液一般検査および血液生化学検査を行った．

慢性試験で改善のみられた3例については本療法を家庭で継続し，2～4週ごとの外来通院の際に塩酸オキシブチニン溶解液を渡すとともに問診，尿検査および定期的血液検査を行った．

図1　急性試験における最大膀胱容量の変化（平均±標準偏差，n＝13）



結　果

1）急性試験

コントロールの膀胱機能検査では14例全例無抑制収縮を認める過活動膀胱の所見であり，最大膀胱容量は161±62ml（平均±標準偏差）であった．膀胱コンプライアンスは全例15ml/cmH_2O 以上であり，低コンプライアンス膀胱の症例は含まれていない．括約筋筋電図では13例全例尿意の増強にともない筋活動は増強し，排尿筋の無抑制収縮にともなう不随意な筋活動の消失，いわゆる無抑制括約筋弛緩を認める症例はなかった．塩酸オキシブチニン膀胱内注入60分後の膀胱機能検査では13例中1例のみで無抑制収縮が消失した．12例は無抑制収縮は不変であり，圧の減少もみられなかった．最大膀胱容量は196±71ml と軽度増加傾向を認めたが，コントロールと比較して統計学的有意差はみられなかった（図1）．初発尿意時，最大尿意時の膀胱容量，括約筋筋電図所見でもコントロールと比べ，有意な変化を認めなかった．膀胱内圧測定改善度評価基準[2]で判定すると，「著明改善」1例，「改善」1例，「やや改善」6例，「不変」5例と「改善」以上は13例中2例（15.4%）であった．

2）慢性試験

慢性試験を行った4例の内訳を表に示す．これら4例の急性試験の結果は症例2が「やや改善」であり他の3例は「不変」であった．ところが慢性試験では，治療開始2～3日後から症例1と2は完全に尿失禁が消失し，自排尿も可能であった．膀胱内圧測定上も急性試験に比べ最大膀胱容量の増加がみられた．残尿量はこの2例とも治療開始前に比べ軽度増加したが，尿流測定ではほとんど変化を認めなかった．症例3は7日後の膀胱機能検査上は変化を認めなかったが，尿失禁は著明に減少し残尿の増加も無かった．症例4は7

図2　症例4（76歳男性）における膀胱内圧測定の比較

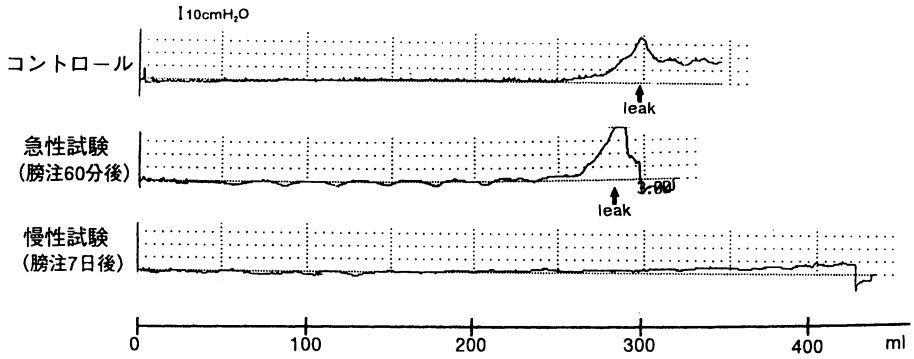


表　慢性試験を行った4例の成績

症例	年齢性別	最大膀胱容量（ml）			尿失禁	残尿量（ml）	
		コントロール	急性試験（1時間後）	慢性試験（1週間後）		治療前	治療後
1	71男	86	109	164	消失	20	30
2	75女	148	181	200	消失	30	70
3	80男	190	178	169	減少	10	10
4	76男	297	283	395	不変	40	130

日後の膀胱機能検査上は最大膀胱容量が増加し，無抑制収縮も消失したが，残尿が治療開始前の平均40ml から130ml と増加し，尿失禁については改善を認めなかった(図2)．このため以後の継続投与は行わなかった．4例とも口渇，便秘などの抗コリン作用による副作用は無く，下腹部痛，排尿痛などの膀胱内注入による症状もみられなかった．また臨床検査値の異常変動も認めなかった．症例4を除く3名については本治療を継続している．家庭では3例とも入院中に比べると軽度尿失禁が増加したため2例については頻尿改善剤の内服を併用したが，患者および家族ともかなり満足できる状態となっている．以下にこの3例の概要を示す．

症例1(71歳男性)：15カ月経過．尿失禁は少量のみであり，導尿および膀注は妻が行っている．症例2(75歳女性)：通常の量では残尿が50ml 以上となることがあったため，塩酸オキシブチニン2.5mg/5ml（通常の半量）を1日1回膀注している．15カ月経過．塩酸プロピベリン20mg/day の内服を併用しており，尿失禁はほとんど認めない．症例3(80歳男性)：12カ月経過．塩酸オキシブチニン錠4mg/day，塩酸プロピベリン40 mg/day の内服を併用し，オムツは不要となっている．下着にしみる程度の尿失禁はあり，1日に下着を2～3枚交換している．症例2と3は導尿と膀注を自分で行っている．3名とも自排尿可能で，残尿は常に30 ml 以下である．副作用はみられていない．定期的血液検査上も異常値はみられなかった．その後の膀胱機能検査では，慢性試験（治療1週間後）と同様の所見であった．膿尿や細菌尿の頻度，程度は，通常の自己導尿患者に比べやや少なく，尿路感染症は経過中1例もみられなかった．

考　察

塩酸オキシブチニンは平滑筋に対する直接の弛緩作用と抗コリン作用を併せもち，さらに局所麻酔作用も有するとされる薬剤で，その錠剤は過活動膀胱機能を有する神経因性膀胱や不安定膀胱などに広く用いられている．塩酸オキシブチニン溶解液の膀胱内注入療法は，1989年 Brendler[3]が最初に報告して以来，数施設で報告されており[4)~6)]，高い有効性と安全性が示されている．

われわれは二分脊椎など主に小児の神経因性膀胱患者17例（平均年齢12.3歳）に対し，塩酸オキシブチニン溶解液の膀胱内注入を行い，尿失禁に対する臨床効果は，「改善」以上13例（76.5%）と高い有効率を認めている[1)]．特に無抑制収縮を認める過活動膀胱機能症例4例では，今回の研究と同様の急性試験では全例無抑制収縮が消失し，臨床効果も全例「改善」以上であった．また Connor ら[7)]も脊髄髄膜瘤症例を対象とした検討にて，塩酸オキシブチニン溶解液膀注3時間後の膀胱内圧測定の結果が，尿失禁に対する臨床効果と良く相関すると述べている．ところが今回高齢者を対象とした検討では急性試験にて無抑制収縮が消失したのは13例中1例のみであり，若年者を対象とした検討とは異なる結果であった．その理由の1つには，塩酸オキシブチニンの投与量がいずれの検討でも同じ量(5mg)であったため，高齢者にとっては相対的に薬剤量が少ないことがあげられる．第2に膀注後1時間という短時間では高齢者においては膀胱内圧測定上の変化がみられない可能性も考えられる．いずれにせよ今回設定した急性試験では，その結果が塩酸オキシブチニン膀胱内注入療法が有効か否かを判定するための基準とはならないようであり，種々の条件の検討が必要であろう．

近年，高齢者の排尿障害に対する尿路管理として CIC の有用性が報告されており[8)~10)]，今後も普及していくものと考えられる．CIC 自体が，残尿をなくすことにより，尿失禁にも有効な場合がある．しかし CIC を行っているにもかかわらず内服治療でコントロールできない切迫性尿失禁があるような症例に対しては，塩酸オキシブチニンの膀胱内注入療法が良い適応と思われた．

慢性試験を行った4例とも急性試験では十分な効果はみられなかったが，2例は尿失禁が完全に消失，1例は著明に減少した上に，自排尿も可能であった．また残尿が増加したために尿失禁は改善しなかった症例4についても膀胱容量は有意に増加していることから，1日5回くらいの CIC を併用すれば，尿失禁の消失を期待できると思われた．

現在治療を継続している3名とも副作用は認めていないが，最近本療法による副作用の報告が散見されるようになっている[11)12)]．これまで報告されている副作用としては，下腹部不快感，口渇，顔面紅潮などであり，内服に比べると副作用の発現頻度は少ないようであるが，高齢者に本療法を継続するにあたって慎重な経過観察が必要と考えている．

長期成績の検討の結果，塩酸オキシブチニンの膀胱内注入療法を継続している3名とも頻尿改善剤の内服のみと比べて著明に尿失禁は減っており，高い満足が得られている．滅菌ポリスピッツ管に入っている溶解液をディスポーザブルの注射器で吸引後，導尿にて膀胱内を空虚にしてから膀胱内注入するという手技は，高齢者にとってかなり煩雑であるが，定期的に外来に通院してこの治療を継続していること自体が本療法の有効性を示していると思われる．また導尿が残尿測定を兼ねているので，排尿効率について常時評価できるのも本療法の一つの利点となっている．本療法の効果にはかなりの個人差があることから，個々の症例に応じた投与量，投与間隔を設定することが重要と思われるが，高齢者の難治性の切迫性尿失禁に対する治療の一つの選択肢となりうることが示唆された．

結　語

高齢者の無抑制収縮による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は，注入60分後の膀胱機能検査では，あまり変化はみられないが，1日2回の膀胱内注入を継続する治療法は，尿失禁に対し，有効かつ安全である．自己導尿あるいは介助者による導尿が可能な難治性の尿失禁症例に対しては，試みる価値のある治療法と思われた．

本論文の要旨は第59回日本泌尿器科学会東部総会および第322回日本泌尿器科学会北海道地方会にて発表した．本研究は厚生科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業，老年者の尿失禁に関する研究）の援助を受けた．

文　献

1) Mizunaga, M., Miyata, M., Kaneko, S., Yachiku, S. and Chiba, K.: Intravesical instillation of oxybutynin hydrochloride therapy for patients with a neuropathic bladder. Paraplegia, **32**, 25—29, 1994.
2) 北田真一郎，山下博志，武井実根雄，熊澤淨一，加藤久美子，安田耕作，深谷保男，山口　脩，西沢理，信野祐一郎：無抑制収縮を有する神経因性膀胱または不安定膀胱の薬効評価基準．西日泌尿，**55**，386—391，1993.
3) Brendler, C.B., Radebaugh, L.C. and Mohler, J. L.: Topical oxybutynin chloride for relaxation of dysfunctional bladders. J. Urol., **141**, 1350—1352, 1989.
4) Madersbacher, H. and Jilg, G.: Control of detrusor hyperreflexia by the intravesical instillation of oxybutynine hydrochloride. Paraplegia, **29**, 84—90, 1991.
5) Greenfield, S.P. and Fera, M.: The use of intravesical oxybutynin chloride in children with neurogenic bladder. J. Urol., **146**, 532—534, 1991.
6) Weese, D.L., Roskamp, D.A., Leach, G.E. and Zimmern, P.E.: Intravesical oxybutynin Chloride: Experience with 42 cases. Urology, **41**, 527—530, 1993.
7) Conner, J.P., Betrus, G., Fleming, P., Perlmutter, A.D. and Reitelman, C.: Early cystometrograms can predict the response to intravesical instillation of oxybutynin chloride in myelomeningocele patients. J. Urol., **151**, 1045—1047, 1994.
8) 後藤百万，吉川羊子，斎藤政彦，加藤久美子，近藤厚生，三宅弘治：高齢者尿失禁の治療成績．日泌尿会誌，**83**，682—689，1992.
9) 上田朋宏，荒井陽一，吉村直樹，吉田　修：老人総合病院における入院患者の排尿管理について．泌尿紀要，**37**，583—588，1991.
10) 塩見　努，安川元信，吉井将人，高橋省二，山本雅司，百瀬　均，末盛　毅，山田　薫，大園誠一郎，岡島英五郎：慢性期脳卒中332症例の排尿管理．日泌尿会誌，**83**，2029—2036，1992.
11) Kasabian, N.G., Vlachiotis, J.D., Lais, A., Klumpp, B., Kelly, M.D., Siroky, M.B. and Bauer, S.B.: The use of intravesical oxybutynin chloride in patients with detrusor hypertonicity and detrusor hyperreflexia. J. Urol., **151**, 944—945, 1994.
12) 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.

(1995年8月16日受付，1996年2月26日受理)