

## 2 非神経因性

### 1) 下部尿路閉塞

前立腺肥大症などの下部尿路閉塞 (bladder outlet obstruction; BOO) による下部尿路機能障害には、尿道閉塞自体から生じた排尿障害と、尿道閉塞から二次的に生じた膀胱機能の変化に関連した蓄尿障害とがある。

BOOによる排尿時の高圧は、膀胱壁の張力を増大させ膀胱血流障害をもたらす(図4)。虚血に対し一番脆弱な膀胱壁内神経(骨盤神経節後線維)は容易に変性に陥り、部分除神経(partial denervation)の状態となる。除神経に伴って膀胱平滑筋はアセチルコリンに対し過大な反応を引き起こすようになるが(denervation supersensitivity)<sup>14)</sup>、除神経後平滑筋細胞は電気生理学的に同期しやすくなり、過活動膀胱が生じるものと考えられる。これに対応して平滑筋細胞の肥大が生じると思われる。また、BOOに対し膀胱平滑筋細胞も変化がみられ、細胞間の刺激伝播は低下するが、個々の細胞の興奮性は亢進し易刺激性となる<sup>15)</sup>。さらに、BOOモデルにおいては膀胱平滑筋からの神経成長因子(NGF)の分泌が亢進する<sup>16)</sup>。膀胱壁内に増加したNGFにより排尿反射は亢進し過活動膀胱をもたらす可能性もある。

尿路上皮細胞は知覚ニューロンのような性格を有しており、各種の受容体やイオンチャンネルが存在し、また神経伝達物質のような刺激を仲介するメディエーターを放出して膀胱機能に影響を及ぼしている可能性が報告されている<sup>17)</sup>。ATP, NO, プロスタグ

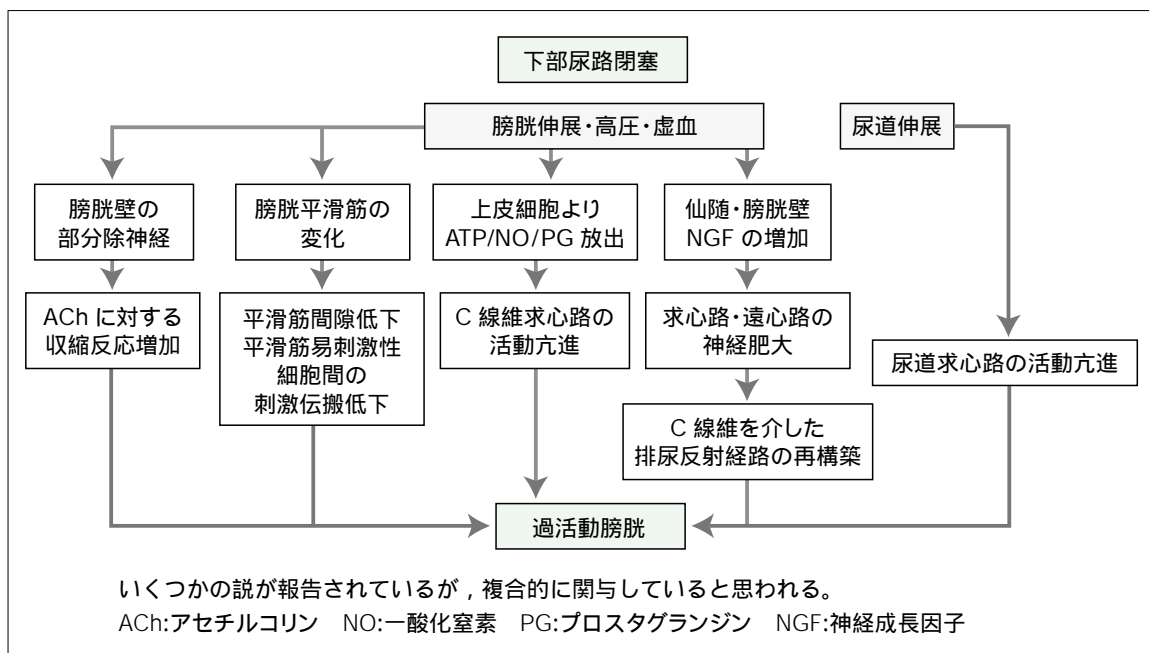


図4 下部尿路閉塞に伴う過活動膀胱の発生メカニズム

## 2 薬物療法

薬物療法は過活動膀胱（OAB）治療の中で根幹をなすものである。薬物療法と行動療法の併用がより効果的であるとの報告もみられる。薬剤の中で、有用性や安全性について検討がなされているのは抗コリン薬であり、現在、過活動膀胱の治療に最も多く用いられている。しかし、抗コリン薬の使用にあたっては、全身のムスカリン受容体の遮断作用による副作用を十分考慮する必要がある。

新規抗コリン薬や新しい作用機序の薬剤の開発も積極的に行われており、今後は副作用の少ない過活動膀胱治療薬の開発も期待されている。以下、個々の薬剤について解説する。

### 1) 抗コリン薬

#### a. オキシブチニン（Oxybutynin）（推奨グレード：A）

オキシブチニンは抗ムスカリン作用に加えて、平滑筋の直接弛緩作用と麻痺作用を有している。本剤は消化管から速やかに吸収後、肝臓でN-デスエチル・オキシブチニンに代謝される。この代謝物はオキシブチニン本体と同様の薬理作用を有し、これが臨床効果や副作用に関係していると考えられている。本邦では通常1日6～9 mg（分2～3）で使用されている。オキシブチニンの臨床研究は数多くあり、有効性については十分に立証されている。しかし、抗ムスカリン作用に基づく副作用の発現頻度が、他の抗コリン薬に比較しても高いことから、低用量から開始して漸増しながら至適用量を決定する方法が推奨される。オキシブチニンは脳血管関門を通過し、中枢神経系の副作用（認知障害など）を起こす可能性があり、特に高齢者での使用に際しては注意を要する。間欠導尿を行っている症例に対しては、膀胱内注入療法（保険適応なし）も有効な方法と思われ、経口投与に比べて副作用が少ないことが示唆されている。また、副作用軽減を目的として、さまざまな剤型が工夫されており、本邦でも貼付剤の開発試験が現在進行中であり、徐放剤についても治験が開始される予定である。

オキシブチニンの即放剤（現在本邦で採用）を用いての頻尿・尿失禁の476症例を対象とした、15の無作為コントロールスタディをまとめた結果では、尿失禁の平均減少率は52%、24時間の排尿回数の平均減少率は33%であり、患者自身の主観的改善率は平均74%であったと報告されているが、平均70%の患者が副作用を訴えていた<sup>1)</sup>。オキシブチニンの7.5～15 mgは過活動膀胱（OAB）患者のQOLを有意に改善させたという多施設オープン試験結果がある<sup>2)</sup>。前述のように、本薬剤は脳血管関門も通過し<sup>3)</sup>、中枢神経系の副作用（認知障害など）を起こす可能性があるため<sup>4)</sup>、特に高齢者では十分に注意して使用する必要がある<sup>5)</sup>。また、尿失禁を有する高齢者を対象として心電図所見への影響を観察した検討では、心電図上の変化は認められていない<sup>5)</sup>。高い副作用発