

神経因性膀胱に対する塩酸ブナゾシンの 長期投与に関する検討

東海大学医学部腎センター (主任: 佐藤 威教授)

平賀 聖悟, 佐藤 威

稲田登戸病院泌尿器科 (主任: 寛 龍二部長)

寛 龍二, 児島 真一

帝京大学医学部附属溝口病院泌尿器科 (主任: 横川正之教授)

横川 正之, 後藤 修一, 金親 史尚

東京労災病院泌尿器科 (主任: 水尾敏之部長)

水尾 敏之, 谷澤 晶子

都立大塚病院泌尿器科 (主任: 細田和成部長)

細田 和成, 関根 英明

USEFULNESS AND SAFETY OF BUNAZOSIN HYDROCHLORIDE IN NEUROGENIC BLADDER AFTER PROLONGED ADMINISTRATION

Seigo Hiraga and Takeshi Satoh

From the Kidney Center, Tokai University School of Medicine

Ryuji Kakehi and Shinichi Kojima

From the Department of Urology, Inadanoborito Hospital

Masayuki Yokokawa, Syuichi Gotoh and Fumihisa Kaneoya

From the Department of Urology, Mizonokuchi Hospital, Teikyo University School of Medicine

Toshiyuki Mizuo and Akiko Tanizawa

From the Department of Urology, Tokyo Rousai Hospital

Kazushige Hosoda and Hideaki Sekine

From the Department of Urology, Tokyo Metropolitan Otsuka Hospital

Bunazosin hydrochloride (Ea-0643), a selective α_1 -blocker, was administered to 14 patients with neurogenic bladder over prolonged periods of time in order to determine its efficacy and safety.

Subjective symptoms were classified into 4 grades, and their response assessed after 12 weeks of treatment. The proportion of patients showing improvement by at least one grade was 50.0% for retarded urination, 16.7% for prolonged urination, 25.0% for urinary stream condition, 25.0% for abdominal pressure at voiding, and 28.6% for residual urine.

Objective symptoms were also assessed after 12 weeks of treatment, and a statistically significant improvement was recognized in the volume of spontaneously voided urine, the maximum and mean flow rates on uroflowmetry. It should be noted that both of those flow rates had improved significantly only 2 weeks into the treatment.

The degree of improvement in subjective and objective symptoms and the degree of general improvement were all higher at week 12 than at week 2 of treatment.

Current knowledge of the mechanism of action of this drug, coupled with the observations made in this study, suggests that, once it has improved the urodynamics, it exhibits a sustained effect for prolonged periods of treatment. However, further studies are warranted concerning the mechanisms of the pharmacological action of the drug from a pathological viewpoint. The proportion of patients in whom Ea-0643 was judged to be useful at 12 weeks of treatment was 41.7%,

but when the assessment of 'slightly useful' was taken into consideration, the usefulness rate rose as high as 91.7%.

Stomatitis was observed in only one case as a side effect of this drug. The drug was withdrawn for a period, but administration was resumed after the disappearance of the symptom. Stomatitis did not recur at all during the rest of the study period. Laboratory examinations yielded no abnormalities attributable to the treatment.

(Acta Urol. Jpn. 38: 255-263, 1992)

Key words: Voiding dysfunction, Bunazosin hydrochloride, Prolonged administration

緒 言

塩酸ブナゾシン (Ea-0643) は、わが国で開発された α 遮断剤であり、すでに高血圧治療薬として汎用されている¹⁾。本剤は選択的 α_1 受容体遮断作用を有し、神経節前 α_2 受容体には作用しないことから、脈拍、レニン分泌、カテコールアミン代謝への影響が少ないとされている^{1,2)}。

本剤はその α 遮断作用により、近位尿道に作用して、その尿道抵抗を減じることから、泌尿器科領域では、神経因性膀胱や前立腺肥大症等の排尿障害の治療薬として期待されており、その臨床的有効性、安全性の報告が数多く行われている³⁻⁸⁾。

今回われわれは、神経因性膀胱に伴う排尿障害の患者に、塩酸ブナゾシンを長期間にわたり投与し、その有効性、および安全性を検討したので報告する。

対象および方法

1. 対象患者

1988年9月から1989年1月までの5カ月間に表記の共同研究施設を受診し、神経因性膀胱と診断され、排尿困難を主症状とする患者を対象とした。対象の選択にあたっては、症状が固定していること、残尿量が50 ml 以上であること、年齢は15歳以上であることを条件とした。ただしカテーテル留置中の患者、脊髓損傷で尿意がなく、尿流測定が実施できない患者、器質的な下部尿路閉塞性疾患患者は対象から除外した。さらに安全性を期して低血圧、起立性低血圧、虚血性心疾患、脳血管障害、重篤な腎機能障害や肝機能障害を合併している患者、妊婦または妊娠している可能性のある患者、ならびに授乳中の患者についても除外した。

試験対象症例は Table 1 に示した14例である。対象の年齢は、32~71歳(平均59歳)であり、性別は男性11例、女性3例であった。

原因疾患は脳梗塞、脳血栓などの脳疾患3例(うち1例は脊髓小脳変性症)、脊損2例、非脊損性の脊髄疾患1例、直腸癌などの末梢神経疾患6例、不明2例であった。神経障害部位は脳3例、脊髄核上2例、核

Table 1. 対 象 症 例

症 例	性 別	年 齢	原 因 疾 患	障 害 部 位	hyperreflexia の有 無	罹 病 期 間	観 察 期 残 尿 量 (ml)	神 經 因 性 膀 胱 治 療 薬 の 併 用	カ テー テ ル 管 理	投 与 量 (mg, 日)	投 与 期 間 (日)
1. Y. O.	男	64	第5頸椎不全損傷	脊髄核上	無	9ヵ月	150	なし	なし	3	106
2. U. I.	女	64	腰椎変形	脊髄核下	無	1年4ヵ月	400	なし	なし	3	91
3. Y. T.	男	60	直腸癌術後	末梢	無	7ヵ月	80	なし	なし	3	35
4. A. M.	男	70	不明	不明	無	8ヵ月	84	なし	なし	3	83
5. K. I.	男	71	直腸癌術後	末梢	無	4年7ヵ月	40	ウフレチト プロバンサイン	なし	3	94
6. M. S.	男	52	不明	脊髄核下	無	4ヵ月	68	なし	なし	3	72
7. K. Y.	男	49	直腸癌	末梢	有	9ヵ月	100	なし	なし	3	15
8. H. S.	男	65	脊髄小脳変性症	脳・脊髄核上	無	2年7ヵ月	125	なし	自己導尿	3-6	98
9. H. S.	女	45	直腸癌術後	末梢	無	9ヵ月	55	なし	自己導尿	3	129
10. K. H.	男	66	脳梗塞	脳	有	4年	225	なし	なし	3	91
11. M. S.	男	61	脳血栓	脳	無	5年	120	なし	自己導尿	3	99
12. S. T.	女	68	糖尿病・子宮癌術後	末梢	無	17年	尿閉	なし	自己導尿	3	94
13. N. D.	男	63	直腸癌	末梢	無	4ヵ月	160	ウフレチト	自己導尿	3	70
14. K. S.	男	32	脊損(L ₁ 圧迫骨折)	脊髄核上	無	5年4ヵ月	尿閉	なし	自己導尿	3	84

下2例, 末梢6例, 不明1例である。合併症は14例中4例に認められ, うち1例(No. 3)は前立腺肥大症も合併していたが, 直腸癌術後に排尿障害が出現した症例であることから, 集計・解析例として採用した。また1例(No. 5)の残尿量は平均 40 ml であったが, 腹圧手圧のかけ方によっては 100 ml 以上の残尿量を示すことから対象症例に加えた。

2. 試験方法

試験は open trial とし, 1週間から2週間の観察期間を設け, その後に塩酸ブナゾシン (0.5%細粒)として 3 mg/日から投与を開始した。その後効果と副作用を観察し, 効果不十分例では 6 mg/日まで増量し, 12週間投与を目的とした。併用薬として α 遮断薬, β 遮断薬, $\alpha \cdot \beta$ 遮断薬, 交感神経作働薬, 抗コリン作用のある薬剤, 抗うつ薬, 筋弛緩薬については使用を禁止した。また塩化ベタネコール, 臭化ジスチグミン, 臭化プロパンテリン等の神経因性膀胱治療薬を中止できない患者については, 試験前の投与量を変更しないことを条件として併用投与した。なお塩酸ブナゾシンを 3 mg/日から 6 mg/日に増量した例は1例(No. 8)のみで, 残り13例は治療期間を通じて 3 mg/日の投与であった。全14例の治療期間の平均は83日であった。

3. 観察項目

観察期および投与開始2週後, 12週後における自覚症状, 他覚所見について観察した。また安全性の観察項目として, 副作用の出現の観察, および臨床検査を実施した。

1)自覚症状

遷延性排尿, 再延性排尿, 尿線の状態, 排尿時の腹圧, 残尿感について, grade を4段階に分類して観察した。さらに排尿回数の変化についても観察した。

2)他覚所見

自排尿における自排尿量, 残尿量, 残尿率, 尿流測定 (uroflowmetry, UFM) 時の排尿量 (VV), 排尿時間 (VT), 最大尿流率 (MFR), 平均尿流率 (AFR), 膀胱内圧測定 (cystometry, CM) 時の最大膀胱容量 (MC), 最大静止圧 (MRP), 最高意識圧 (MVP), 尿道内圧測定 (urethral pressure profilometry, UPP) 時における最大尿道内圧 (MUP), 最大尿道閉鎖圧 (MUCP), 機能的尿道長 (FUL) を測定パラメーターとした。なお UPP および投与開始2週後の CM は可能なかぎり実施することとした。

3)副作用

治療期にあらたに出現した副作用についてはその種類, 程度 (±:軽度, +:中等度, ++:高度), 出現

時間, 処置, 経過を記録し, 試験薬との因果関係を, 1:因果関係あるらしい, 2:因果関係あり, 3:因果関係不明の判定を行って記録した。

4)臨床検査

観察期と12週後に尿検査, 血液学的検査, 血液生化学検査を実施し, 臨床的異常が認められた場合は,

1 因果関係なし, 2:因果関係あるらしい, 3:因果関係あり, 4:因果関係不明で判定した。

4. 効果判定

自覚症状は排尿困難のパラメーター4項目 (遷延性排尿, 再延性排尿, 尿線の状態, 排尿時の腹圧) の改善に重点をおき, 他覚所見では残尿量, MFR および AFR の変化に重点を置いて, 改善度判定を行った。また自覚症状改善度に他覚所見改善度を加え全般改善度を判定した。いずれの判定も, 著明改善, 改善, 軽度改善, 不変, 悪化の5段階で判定した。

安全性については, 副作用, 臨床検査値異常変動の有無等を総合的に判断し, 概括安全度として判定した。さらに全般改善度と概括安全度から有用度判定を, きわめて有用, 有用, やや有用, 無用, 使用にたえないの5段階で判定した。

結 果

1. 自覚症状とその改善率

自覚症状の観察期 grade と, その項目別改善率を Table 2 および Table 3 に示した。観察期における自覚症状で排尿困難 (grade 2 以上) の頻度は, 遷延性排尿 10/14 例 (71.4%), 再延性排尿 9/14 例 (64.3%), 尿線の状態 11/14 例 (78.6%), 排尿時の腹圧 9/14 例 (64.3%), 残尿感 8/14 例 (57.1%) であった。Ea-0643 投与後の項目別改善率では, 遷延性排尿は2週後33.3%, 12週後50.0%, 再延性排尿は2週後33.3%

Table 2. 自覚症状の観察期 grade 分類

	症例数	grade				
		1	2	3	4	不明
遷延性排尿	14	3	6	3	1	1
再延性排尿	14	4	6	2	1	1
尿線の状態	14	2	6	4	1	1
排尿時の腹圧	14	4	5	2	2	1
残尿感	14	5	5	1	2	1

遷延性排尿	1	すくに出る	2	やや時間かかる	3	かなり時間かかる	4	非常に時間かかる
再延性排尿	1	若い時とかわらない	2	やや時間かかる	3	かなり時間かかる	4	非常に時間かかる
尿線の状態	1	力強く強を描いて出る	2	尿線が充分強を描かない	3	一応尿線なすか強を描かない	4	尿線をなすかポタポタと出る
排尿時の腹圧	1	いきみを意識しない	2	時々意識していきむことがある	3	相当いきまないときに出にくい時がある	4	常にひどくいきまないときもない
残尿感	1	なし	2	たまにある	3	時々ある	4	いつもある

Table 3. 自覚症状の項目別改善率

項目	観察 時期	計	改善			不 寛	悪化	改善率 (%)	悪化率 (%)	前後とも 虚状なし
			-3	-2	-1					
遅延性排尿	2週	9	0	0	3	5	1	33.3	11.1	3
	12週	10	0	0	5	4	1	50.0	10.0	1
再延性排尿	2週	8	0	0	2	6	0	33.3	0	4
	12週	6	0	0	1	5	0	16.7	0	4
尿線の状態	2週	11	0	0	2	7	2	18.2	18.2	1
	12週	8	0	0	2	6	0	25.0	0	2
腹圧排尿	2週	8	0	1	0	7	0	12.5	0	4
	12週	8	0	1	1	6	0	25.0	0	2
残尿感	2週	8	0	0	4	3	1	50.0	12.5	4
	12週	7	0	0	2	4	1	28.6	14.3	3

%, 12週後16.7%, 尿線の状態2週後18.2%, 12週後25.0%, 腹圧排尿2週後12.5%, 12週後25.0%, 残尿感2週後50.0%, 12週後28.6%であった。

2. 他覚所見に対する効果

観察期と比較した2週後, 12週後の他覚所見の変化を検討した。自排尿およびUFMの測定パラメーターおよびその変化をTable 4, Fig. 1に示す。

自排尿における自排尿量の変化は観察期と比べ2週後68.2 ml, 12週後91.3 mlと明らかな増加傾向を示

した。尿閉状態から, 自排尿が可能になった症例が1例(No. 12), 逆に尿閉状態になったものが1例(No 8)あった。残尿量の変化は2週後, 12週後にその平均値では減少をみたが, 統計学的に有意な変化はえられなかった。症例ごとの変化では12週後において減少したものが6/11例, 不変1/11例, 増加3/11例であった。残尿率も2週後9.0%, 12週後14.1%と減少したが, 有意な変動ではなかった。症例ごとの推移では, 12週後において減少したものが7/10例, 増加したものが3/10例であった。

UFMにおけるVVの変化は, 2週後100.4 ml, 12週後95.1 mlと増加し, 有意な増加であった。VTは, 排尿量の増加とともに延長しているが, いずれの測定時点でも有意な変動はなかった。MFRは, 2週後2.2 ml/sec, 12週後3.0 ml/secと有意な増加がみられ, AFRも2週後0.9 ml/sec, 12週後1.3 ml/secと統計学的に有意な増加がみられた。

つぎにCMとUPPの測定値およびその変化を検討した(Table 5, Fig. 2)。

CMにおける, MC, MRP, MVPについてはいずれも有意な変化がみられなかった。

Table 4. 自排尿および尿流測定のパラメーター

測定項目	2週後				12週後			
	例数	評価 時期	平均値 ± S.E.	t検定	例数	評価 時期	平均値 ± S.E.	t検定
自排尿量 (ml)	10	投与前	178.9±46.8	p<0.1	11	投与前	138.9±41.0	p<0.1
		2W	247.1±62.4			12W	230.2±59.0	
		差	68.2±30.8			差	91.3±42.0	
自排尿 残尿量 (ml)	12	投与前	148.5±31.5	N.S.	11	投与前	157.0±33.6	N.S.
		2W	120.0±29.1			12W	132.5±31.1	
		差	-28.5±20.4			差	-24.5±28.8	
残尿率 (%)	10	投与前	48.3±10.4	N.S.	10	投与前	52.1±9.9	N.S.
		2W	39.4±7.0			12W	37.9±8.5	
		差	-9.0±5.7			差	-14.1±9.4	
UFM	VV (ml)	投与前	216.9±60.4	p<0.05	7	投与前	165.3±61.9	p<0.05
		2W	317.3±75.9			12W	260.4±81.7	
		差	100.4±39.2			差	95.1±35.0	
	VT (sec)	投与前	63.5±12.6	N.S.	5	投与前	54.0±10.1	N.S.
		2W	88.8±30.5			12W	68.0±16.9	
		差	25.3±24.3			差	14.0±7.4	
	MFR (ml/sec)	投与前	8.2±1.5	p<0.05	6	投与前	8.4±1.8	p<0.05
		2W	10.4±1.9			12W	11.4±1.6	
		差	2.2±0.7			差	3.0±1.1	
	AFR (ml/sec)	投与前	3.3±0.9	p<0.05	6	投与前	3.4±1.1	p<0.05
		2W	4.3±1.0			12W	4.7±0.9	
		差	0.9±0.3			差	1.3±0.5	

UFM: 尿流測定
 VV: 排尿量, VT: 排尿時間
 MFR: 最大尿流率, AFR: 平均尿流率

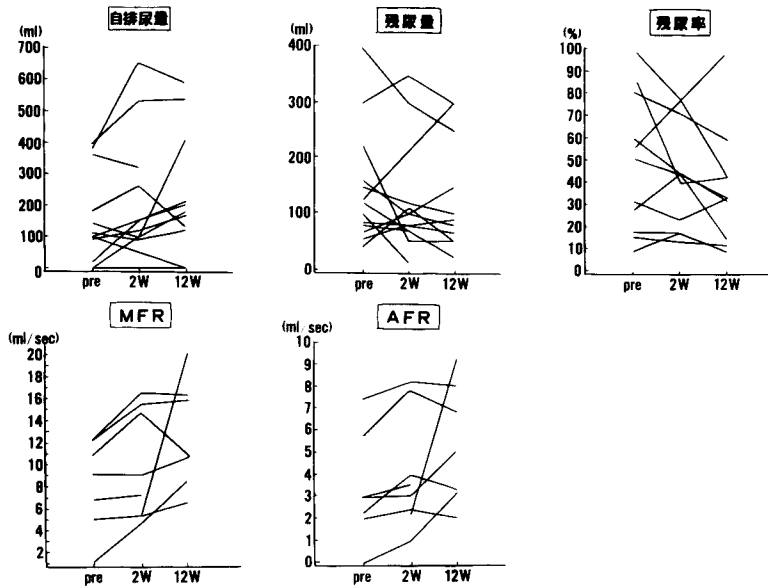


Fig. 1. Ea-0643 投与前後における自排尿量および尿流測定パラメーターの変化

Table 5. 膀胱内圧測定および尿道内圧測定のパラメーター

測定項目	2 週 後				12 週 後			
	例数	評価時期	平均値 ± S.E	t検定	例数	評価時期	平均値 ± S.E	t検定
MC (mg)	6	投与前	539.5 ± 102.2	N.S.	12	投与前	434.6 ± 42.9	N.S.
		2W	487.7 ± 113.4			12W	432.3 ± 51.6	
		差	-51.8 ± 64.6			差	-2.3 ± 65.1	
CM MRP (cmH ₂ O)	6	投与前	26.0 ± 6.5	N.S.	12	投与前	32.6 ± 4.6	N.S.
		2W	24.5 ± 6.4			12W	33.7 ± 7.2	
		差	-1.5 ± 5.2			差	1.1 ± 4.8	
MVP (cmH ₂ O)	6	投与前	57.2 ± 11.5	N.S.	12	投与前	65.3 ± 7.8	N.S.
		2W	55.7 ± 9.4			12W	66.6 ± 9.7	
		差	-1.5 ± 10.7			差	3.3 ± 7.8	
MUP (cmH ₂ O)	1	投与前	54.0	-	2	投与前	62.0 ± 20.0	-
		2W	38.0			12W	40.0 ± 8.0	
		差	-16.0			差	-22.0 ± 12.0	
UPP MUCP (cmH ₂ O)	1	投与前	36.0	-	2	投与前	43.5 ± 16.5	-
		2W	32.0			12W	31.0 ± 9.0	
		差	-4.0			差	-12.5 ± 7.5	
FUL (cm)	1	投与前	2.0	-	2	投与前	1.5 ± 0.1	-
		2W	2.0			12W	2.4 ± 0.4	
		差	0			差	0.9 ± 0.5	

CM : 膀胱内圧測定
 MC : 最大膀胱容量, MRP : 最大静止圧, MVP : 最高意識圧
 UPP : 尿道内圧測定
 MUP : 最大尿道内圧, MUCP : 最大尿道閉鎖圧, FUL : 機能的尿道長

UPP は, 2 週後 1 例, 12 週後 2 例の計 3 例のみの測定しか行われなかったが, いずれの症例においても MUP, MUCP の減少を示した。

3. 効果判定

観察期と比較した 2 週後, 12 週後の効果判定を Table 6 に示した. 14 例のうち, 他覚所見では残尿

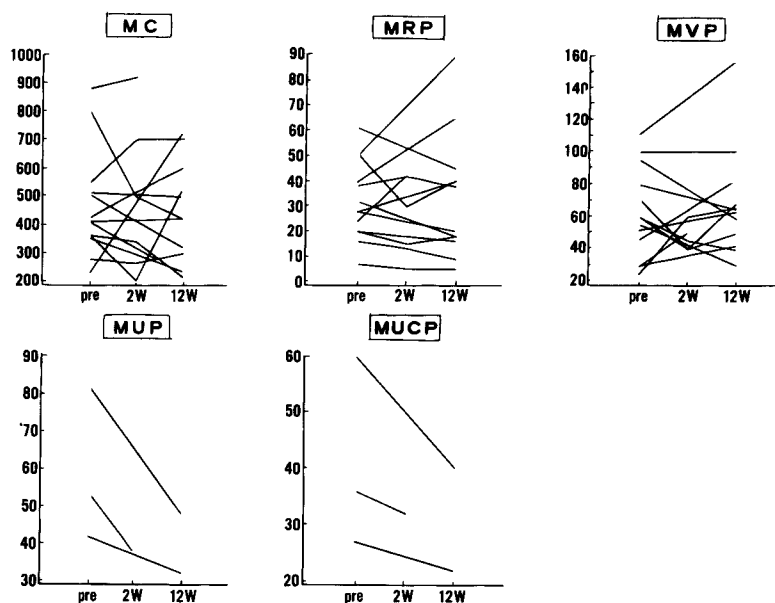


Fig. 2. Ea-0643 投与前後における膀胱内圧および尿道内圧の測定パラメーターの変化

量は減少したが、患者本人の自覚では尿意が低下したため、服薬を拒否した1例(No. 7)と、直腸腫瘍悪化のため他院へ入院した1例(No. 3)の計2例については12週後の判定から除外した。このため2週後は14例、12週後は12例につき判定を行った。

1) 自覚症状改善度

2週後における「改善」「軽度改善」以上はそれぞれ21.4%, 50.0%であり、12週後にはそれぞれ33.3%, 66.7%に増加した。

2) 他覚所見改善度

2週後における「改善」「軽度改善」以上は、27.3%, 50.0%であり、12週後にはそれぞれ41.7%, 83.3%と著明に増加した。

3) 全般改善度

自覚症状改善度に他覚所見改善度を加味した全般改善度では、2週後の「改善」「軽度改善」以上が23.1%, 57.1%であったが、12週後にはそれぞれ41.7%, 83.3%と増加した。

4) 概括安全度

2週後は全症例とも問題なしであったが、12週後においては「やや問題あり」が1例(No. 6)あった。この症例は服薬途中口内炎が出現し、患者自身が自発的に服薬を止めた症例である。口内炎消失まで投薬を中止し、その後投薬を再開したが、以後口内炎の再発は見られなかった。

5) 有用度

全般改善度に概括安全度を総合した有用度判定では2週後の「有用」「やや有用」以上が23.1%, 64.3%であったのに対し、12週後では41.7%, 91.7%と著明に増加し、軽度改善以上では11/12例に有用性が認められた。

4. 副作用および臨床検査値の異常

副作用は前記の投与21日後、口内炎がみられた1例(No. 6)である。主治医は因果関係は不明と判定し、風邪による可能性が高いとコメントしている。

臨床検査値異常変動例は1例も存在しなかった。

考 察

近年、排尿機構の神経支配に関する神経組織学的検討、電顕的検討などから、膀胱三角部、膀胱頸部から前立腺部尿道にかけて交感神経 α 受容体が豊富に存在し、この部位における緊張性の保持などには α 受容体の作用が優位に支配していると考えられている⁹⁻¹⁴⁾。Kleeman¹⁵⁾やKrone¹⁶⁾の神経因性膀胱に対してphenoxybenzamineを用いた報告以後、 α 遮断剤によって尿道抵抗を減少させ、排尿障害を改善する試みが報告されている。

塩酸ブナゾシン(Ea-0643)はエーザイ株式会社で開発された α_1 遮断剤であり、現在降圧薬(デタントール[®])としてすでに市販されており、臨床効果と安全性が確認されている¹⁾。本剤の薬理機序から神経因性膀胱に伴う排尿障害にも有効であるとの報告もす

Table 6. 効果判定

自覚症状改善度

観察時期	著明改善	改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	計	累積改善率 (%)		悪化率 (%)
								改善以上	軽度改善以上	
2週	1	2	4	5	2	0	14	21.4	50.0	14.3
12週	1	3	4	4	0	0	12	33.3	66.7	0

他覚所見改善度

観察時期	著明改善	改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	計	累積改善率 (%)		悪化率 (%)
								改善以上	軽度改善以上	
2週	1	2	4	4	0	3	14	27.3	50.0	0
12週	1	4	5	2	0	0	12	41.7	83.3	0

全般改善度

観察時期	著明改善	改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	計	累積改善率 (%)		悪化率 (%)
								改善以上	軽度改善以上	
2週	1	2	5	4	1	1	14	23.1	57.1	7.1
12週	1	4	5	2	0	0	12	41.7	83.3	0

概括安全度

観察時期	問題なし	やや問題あり	やや問題あり	極めて問題あり	判定不能	計	やや問題あり以下 (%)
12週	11	1	0	0	0	12	8.3

有用度

観察時期	極めて有用	有用	やや有用	無用	使用にたえない	判定不能	計	累積有用率 (%)		非有用率 (%)
								有用以上	やや有用以上	
2週	1	2	6	4	0	1	14	23.1	64.3	0
12週	1	4	6	1	0	0	12	41.7	91.7	0

に行われている³⁻⁶⁾。今回著者らは、神経因性膀胱に伴う排尿困難に対して、本剤の α_1 受容体遮断作用による排尿効率の改善を目的として投与し、2週後および長期間経過した12週後の自覚症状および他覚所見における効果を検討した。また同時に副作用と安全性についても検討を行った。

自覚症状に対する効果

自覚症状の各項目における改善率では、遷延性排尿、尿線の状態、腹圧排尿の3項目が、2週目よりも12週後においてさらに改善が見られたが、再延性排尿および残尿感の2項目では逆に12週後の改善率が低下しており、他覚所見とは異なる成績がえられた。このことは長期投与例において塩酸ブナゾシンの効果が減弱するというのではなく、神経因性膀胱患者の基礎疾患が、神経障害性疾患であることから、自覚的な症状の改善効果を把握することが難しいことも主要な原因の1つと思われる。神経因性膀胱の臨床において自覚

症状と他覚所見が、一致しないことはしばしば経験されるものであり、この結果にも該当され则认为る。

他覚所見に対する効果

本剤の投与前と比べ、尿流測定最大の尿流率および平均尿流率の改善は2週後の早期から著明に認められ、長期投与後の12週においてさらに改善がえられた。また残尿率も2週後よりも12週後に一層の改善が見られたことから、塩酸ブナゾシンは投与早期から尿流動態の改善に有効であり、長期投与においても安定した持続的効果がえられる特徴をもつといえる。今回の試験で、12週まで投与された症例のうち6mg/日まで増量した症例は1例(No. 8)のみであったことから、神経因性膀胱の排尿障害に対して、塩酸ブナゾシンは3mg/日で、他覚所見上十分にその改善効果を示すものと思われる。

膀胱内圧測定上は、いずれのパラメーターにも有意な変動はみられなかったが、尿道内圧測定を行った3

例 (No. 1, 2, 3) の2週後および12週後において、いずれも最大尿道内圧、最大尿道閉鎖圧が減少していたことから、自排尿における残尿率、尿流測定の前最大尿流率、平均尿流率の改善効果が、尿道抵抗の減少によるものと推定された。

観察期において尿閉状態の患者は、糖尿病・子宮癌術後の1例 (No. 12) と不完全腰髄損傷の1例 (No. 14) であったが、前者では、試験薬投与後自排尿が可能となった。後者についても自覚症状および他覚所見の改善はえられたが、この例では排尿障害の程度が重篤であったことから α 遮断薬のみでは治療効果が不十分であると考えられた。

また投与後尿閉状態となった脊髄小脳変性症 (No. 8) の1例では、試験薬投与2週間前まで、 α 遮断薬、および臭化ジスチグミンの併用投与により、ある程度自排尿がえられていた。塩酸ブナゾシン 3mg/日の単独投与から6mg/日へ増量することにより多少の自排尿が見られたが、排尿状態のあきらかな改善は認められず、本症例は臭化ジスチグミンと塩酸ブナゾシンの併用が効果的な例であると思われる。

効果と作用機序

自覚症状改善度、他覚所見改善度およびこの2つの判定を総合した全般改善度と有用度の判定ではいずれも、2週後よりも12週後の効果が良好であった。従って本剤の効果は12週後においても、その改善効果が減弱することなく、むしろ高めに安定して持続するものとする。本剤の効果が投与早期から見られ、長期投与後も持続する機序については、初期投与による尿流動態の改善が契機となり、一部の生理学的な残存排尿機構を賦活させることによって、12週後の長期においても、より効果が増強するのではないと思われるが、薬理機序の詳細については今後の検討を待つ必要がある。

結 語

選択的 α_1 遮断剤である塩酸ブナゾシン (Ea-0643) を神経因性膀胱に伴う排尿障害患者14名に長期投与しその有用性および安全性を検討した。

1. 自覚症状の grade を1~4に分類して観察したところ、12週後に grade が1ランク以上改善した改善率は遷延性排尿50.0%、再延性排尿16.7%、尿線の状態25.0%、腹圧排尿25.0%、残尿感28.6%であった。

2. 他覚所見に対する効果では、投与12週後において自排尿の排尿量、尿流測定の前最大尿流率、平均尿流率がそれぞれ統計学的に有意の改善を示した。なお最大

尿流率、平均尿流率には投与2週後の早期から有意な改善が認められた。

3. 自覚症状改善度、他覚所見改善度、および全般改善度において、投与2週後よりも12週後に、より良好な効果が認められた。

4. 本剤の作用機序からいって投与直後から効果が発現し、尿流動態の改善を契機に、長期投与においても改善効果が持続するものと思われたが、本剤の病態薬理学的機序については今後も検討する必要がある。12週しの有用度では有用以上41.7%、やや有用以上91.7%であり、本剤の臨床的投与には十分期待できるものがある。

5. 副作用の出現は1例に口内炎がみられた。一旦休業し口内炎消失後投薬を再開したが、試験終了まで口内炎の再発はみられなかった。

臨床検査値については、試験薬投与に関係すると思われる異常値はみられなかった。

文 献

- 金子好宏, 安田寿一, 福地逸途, ほか: 本態性高血圧症に対する E-643 の臨床評価. 医学のあゆみ 124: 216-245, 1983
- Shoji T: Comparison of pre- and postsynaptic α -adrenoceptor blocking effects of E-0643 in the isolated vas deferens of the rat. Jpn J pharmacol 31: 361-368, 1981
- 滝本至得, 北村和子, 布施卓郎, ほか: 神経因性膀胱を中心とした排尿障害に対する新しい α -adrenergic blocker の効果. 泌尿紀要 29: 255-263, 1983
- 村山和夫, 勝見哲郎, 中村武夫, ほか: 神経因性膀胱に対する Ea-0643 の臨床評価. 泌尿紀要 31: 1845-1853, 1985
- 瀧田 徹, 辻 克和, 小谷俊一, ほか: 新しい交感神経 α -受容体遮断剤 (塩酸ブナゾシン) による前立腺閉塞症および神経因性膀胱の治療成績. 泌尿紀要 33: 1375-1384, 1987
- 森田 肇, 坂下茂夫, 信野祐一郎, ほか: 神経因性膀胱に対する Ea-0643 の臨床効果の検討. 西日泌尿 49: 289-297, 1987
- 熊本悦明, 塚本泰司, 高木良雄, ほか: 前立腺症に対する oxendolone と α 遮断薬 bunazosin hydrochloride の有効性の検討—単独使用, 併用使用の3群比較による検討—. 泌尿紀要 33: 1921-1941, 1987
- 熊本悦明, 横山英二, 塚本泰司, ほか: 前立腺症による排尿困難に対する α -遮断剤 (塩酸ブナゾシン) の臨床効果—二重盲検比較試験による検討—. 泌尿紀要 33: 1681-1702, 1987
- Raz S, Zeigler M and Caine M: Pharmacological receptors in the prostate. Br J Urol 45: 633-667, 1973

- 10) Elbadawi A and Schenk EA: A new theory of the bladder musculature. Part 4. Innervation of vesicourethral junction and external urethral sphincter. *J Urol* **111**: 613-615, 1974
- 11) Caine M, Raz S and Zeigler M: Adrenergic and Cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *Br J Urol* **47**: 193-202, 1975
- 12) Kaneko S, Minami K, Yachiku S, et al.: Bladder neck dysfunction. The effect of the α -adrenergic blocking agent phentolamine on bladder neck dysfunction and a fluorescent histochemical study of bladder neck smooth muscle. *Invest Urol* **18**: 212-218, 1980
- 13) 横山英二, 古屋聖児, 熊本悦明: ヒト前立腺組織中の交感神経受容体に関する研究. *日泌尿会誌* **76**: 325-337, 1985
- 14) Gosling JA: The distribution of noradrenergic nerves in the human lower urinary tract. *Clin Sci* **70** (Suppl 14): 3s-6s, 1986
- 15) Kleeman FJ: The physiology of the internal urinary sphincter. *J Urol* **104**: 549-554, 1970
- 16) Krane RJ and Olsson CA: Phenoxybenzamine in neurogenic bladder dysfunction. I. A theory of micturition. *J Urol* **110**: 650-656, 1973

(Received on March 20, 1991)
(Accepted on March 28, 1991)