

AK-123 錠の臨床治験 ——膀胱刺激症状にたいする効果——

岡山大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 新島端夫教授)

高 田 元 敬
藤 田 幸 利

AK-123: CLINICAL TRIAL FOR VESICAL IRRITATION

Motoyoshi TAKADA and Yukitoshi FUJITA

From the Department of Urology, School of Medicine, University of Okayama
(Chairman: Prof. T. Nijima, M.D.)

- 1) AK-123, being known to have a specific action on the lower urinary tract, was administered to 6 neurogenic bladders, 7 irritable bladders and 12 nervous pollakisuria.
- 2) In neurogenic bladders, 3 responded well and 3 fairly.
- 3) In irritable bladders, 3 responded well, 2 fairly and 2 not at all.
- 4) In nervous pollakisuria, 3 responded remarkably, 4 well, 1 fairly and 1 not at all.
- 5) No serious side effect was observed except for slight gastrointestinal disorder in 3 cases and slight vertigo in 1.

従来適確な治療法のなかった下部尿路障害におけるいろいろな症状, すなわち, 膀胱刺激性の頻尿, 尿意促迫, 残尿感, 排尿後不快感などを著明に改善する薬剤として最近フラボン誘導体が注目されている。AK-123 錠は, 1960年以降 P, Da, Re 等によって合成された一連のフラボン誘導体の中から各種薬理学的スクリーニングにより, 膀胱に対する鎮痙作用が著明であるにもかかわらず腸管蠕動運動の抑制は少なく, 自律神経系にもほとんど影響を与えない特異な薬理活性をもつことが明らかにされた新規化合物で, 臨床的にも, 下部尿路に対し, specific な効果を呈し, 膀胱容量を有意に増加するが, 膀胱内圧にほとんど影響を及ぼさず, 膀胱けいれん性の頻尿, 尿意促迫などを改善し, 膀胱炎, 尿道炎などに伴う排尿後不快感を除去するこ

とが認められている。本剤の一般名は, flavoxate hydrochloride で, 次のごとき構造式を有しており, また, 一錠中, flavoxate hydrochloride を 100 mg 含有している。

われわれも, 本剤を, 神経因性膀胱, 刺激膀胱, 神経性頻尿症例に使用し, その臨床的治療効果を検討してみた。

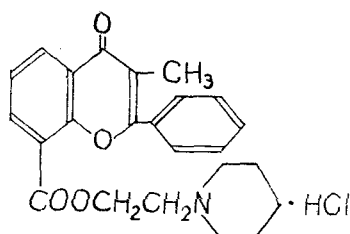
投与対象および投与方法

対象は, 下部尿路障害で, 岡山大学泌尿器科ならびに関連病院を受診した患者25名である。その内訳は, 神経因性膀胱症例6例, 刺激膀胱症例7例, 神経性頻尿症例12例である。

投与方法は, 経口投与で, 1日3回, 1回2錠(200 mg)宛, 毎食後投与を原則とした。投与期間は, 7~63日である。

使用成績

投与前後の自覚症状, すなわち, 頻尿, 尿意促迫, 残尿感, 排尿時不快感, 排尿後痛などをおもに効果判定の基準にしたが, 神経因性膀胱症例では, このほかに, 残尿量, 膀胱容量, cystometry 等も効果判定の基準にした。すなわち, 残尿量の有意な減少または消失, 膀胱容量の増大などが認められたものも有効とし



た。

1) 神経因性膀胱機能障害 (Table 1).

6例に AK-123 錠を投与し、その効果を観察した。既往歴をみると、子宮癌、子宮筋腫で子宮全摘除術後のもの3例、膀胱腫瘍術後のもの1例であり、合併症としては、1例糖尿病を、2例高血圧を有している。まず、自覚症状の改善の有無をみてみると、昼間頻尿症例は3例(症例1, 2, 5)にみられ、3例とも投与後改善している。とくに、症例5は、12~13回あった排尿回数が、1週間の投与で4~5回と正常な排尿回数になっている。夜間頻尿は、症例2においてやや改善

している。また、投与前尿失禁のあった症例が2例あるが、そのうち1例は、投与後尿失禁の回数、程度に改善をみている。次いで、残尿量、膀胱容量より効果をみてみると、症例6では、投与前144mlあった残尿が、投与63日目に80mlに減少しており、症例3では、投与前25~30mlしかなかった膀胱容量が、投与14日目に50mlとやや増加していた。以上、自覚症状、残尿量、膀胱容量などより総合的に効果を判定してみると、有効3例、やや有効3例で、神経因性膀胱症例6例とも、AK-123 錠投与でなんらかの効果があったといえる。なお、副作用としては、軽度の胃

Table 1. 神経因性膀胱

| 症 例 | 性 | 年 齢 | 合併症 既往歴 | 投 与 法 | | 残 尿 量 (膀胱容量) (ml) | | 自 覚 症 状 | | | | | | | 併用薬剤 | 副作用 | 効果 | | |
|----------|---|-----|----------------|-----------|-----------|-------------------------|-------------|---------------------|---------------------|------------------|-------------|----------------------------|------------------|-------------|-------------|-------------|--------------------------|------------------|------------------|
| | | | | 量 (mg) | 期間 (日) | 前 | 後 | 排 回 数 (昼間) | 尿 回 数 (夜間) | 尿 意 促 迫 | 残 尿 感 | 排 尿 時 不 快 感 | 排 尿 後 痛 | 尿 失 禁 | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | 11 ↓ 7 | 2 ↓ 3 |
| 1. K. I. | 男 | 70 | 糖 尿 病 高 血 圧 | 600 | 8 | 1 | 0 | 11 ↓ 7 | 2 ↓ 3 | ± ↓ ± | — ↓ — | — ↓ — | — ↓ — | — ↓ — | — ↓ — | — ↓ — | 抗 生 剤 Evipros- tat | — | や や 有 効 |
| 2. T. I. | 男 | 70 | 痛 風 高 血 圧 | 600 | 10 | 20 | 5 | 13 ↓ 7 | 11 ↓ 7 | ± ↓ ± | — ↓ — | ± ↓ ± | ± ↓ — | — ↓ — | — ↓ — | — ↓ — | 抗 生 剤 降 圧 剤 | — | や や 有 効 |
| 3. K. N. | 女 | 74 | 膀胱腫瘍 | 600 | 14 | (25~ 30) | (50) | | | ± ↓ ± | ± ↓ ± | ± ↓ ± | ± ↓ ± | ± ↓ ± | — ↓ — | — ↓ — | — | — | 有 効 |
| 4. K. M. | 女 | 49 | 子宮筋腫 | 600 | 14 | 5 | 5 | 4 ↓ 4 | 1 ↓ 1 | — ↓ — | ± ↓ — | ± ↓ — | ± ↓ — | ± ↓ — | — ↓ — | — ↓ — | — | — | 有 効 |
| 5. M. U. | 女 | 70 | 子 宮 癌 | 600 | 7 | 17 (80) | 10 (80) | 12~13 ↓ 4~5 | 2 ↓ 1 | ± ↓ — | ± ↓ — | — ↓ — | — ↓ — | — ↓ — | — ↓ — | — ↓ — | 抗 生 剤 | — | 有 効 |
| 6. T. N. | 女 | 37 | 子宮筋腫 | 600 | 63 | 144 (200) | 80 (200) | 6~7 ↓ 7~8 | 4 ↓ 3 | ± ↓ ± | ± ↓ ± | ± ↓ — | ± ↓ — | ± ↓ — | ± ↓ — | ± ↓ — | 抗 生 剤 | 胃腸障 害 (軽度) | や や 有 効 |

Table 2. 刺激膀胱

| 症 例 | 性 | 年 齢 | 合併症 既往歴 | 投 与 法 | | 残 尿 量 (ml) | | 自 覚 症 状 | | | | | | | 併用薬剤 | 副作用 | 効果 | | |
|----------|---|-----|--------------------|-----------|-----------|---------------|-----|-------------------|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------|---|------------------|
| | | | | 量 (mg) | 期間 (日) | 前 | 後 | 排 尿 回 数 | | 尿 意 促 迫 | 残 尿 感 | 排 尿 時 不 快 感 | 排 尿 後 痛 | | | | | | |
| | | | | | | | | 昼 間 | 夜 間 | | | | | | | | | | |
| 1. O. K. | 男 | 70 | 前立腺肥 大症 | 600 | 14 | 200 | 200 | 17 ↓ 10 | 3 ↓ 2 | — ↓ — | ± ↓ ± | ± ↓ — | — ↓ — | — ↓ — | — ↓ — | — ↓ — | — | — | 有 効 |
| 2. T. N. | 男 | 63 | 膀胱腫瘍 | 600 | 17 | | | 13 ↓ 8 | 6 ↓ 5 | ± ↓ — | ± ↓ ± | ± ↓ ± | — ↓ — | — ↓ — | — ↓ — | — ↓ — | — | — | や や 有 効 |
| 3. T. M. | 女 | 44 | 慢性膀胱 炎 | 600 | 14 | | | 5~6 ↓ 5~6 | 0 ↓ 0 | — ↓ — | ± ↓ — | ± ↓ ± | ± ↓ ± | — ↓ — | — ↓ — | — ↓ — | — | — | や や 有 効 |
| 4. S. N. | 男 | 28 | 慢性前立 腺炎 | 600 | 14 | 30 | 1~2 | 10~15 ↓ 7~8 | 4~5 ↓ 2~3 | ± ↓ ± | — ↓ — | ± ↓ ± | ± ↓ ± | — ↓ — | — ↓ — | — ↓ — | — | — | 有 効 |
| 5. A. A. | 女 | 36 | 慢性膀胱 炎 | 600 | 7 | 10 | 7 | 10 ↓ 10 | 0 ↓ 0 | — ↓ — | — ↓ — | — ↓ — | — ↓ — | — ↓ — | — ↓ — | — ↓ — | — | — | 無 効 |
| 6. T. S. | 男 | 65 | 慢性膀胱 炎 | 600 | 7 | 15 | 10 | 4~5 ↓ 4~5 | 3~4 ↓ 2~3 | — ↓ — | — ↓ — | — ↓ — | — ↓ — | — ↓ — | — ↓ — | — ↓ — | — | — | 無 効 |
| 7. K. Y. | 男 | 70 | 前立腺肥 大症 尿道狭窄 | 600 | 38 | 10 | 10 | 16 ↓ 11 | 8 ↓ 3 | ± ↓ ± | ± ↓ — | ± ↓ — | ± ↓ — | ± ↓ — | ± ↓ — | ± ↓ — | 抗 生 剤 | — | 無 効 |

腸障害が1例みられたのみである。

2) 刺激膀胱 (Table 2).

各種下部尿路疾患にとまういわゆる刺激膀胱症例7例にAK-123錠を投与し効果を観察してみた。合併症、既往歴としては、慢性膀胱炎3例、慢性前立腺炎1例、前立腺肥大症2例、膀胱腫瘍、尿道狭窄各1例である。

昼間頻尿は、5例(症例1, 2, 4, 5, 7)にみられ、4例は投与後改善したが、症例5の1例は不変であった。また、夜間頻尿も5例(症例1, 2, 4, 6, 7)にみられたが、5例ともやや改善傾向をみせているようであった。その他の自覚症状についてみると、残尿感は、4例中3例、排尿時不快感は、5例中3例、排尿後痛は、2例中1例に改善がみられた。以上を総合して効果を判定してみると、有効3例、やや有効2例、無効2例で、神経因性膀胱症例に比して刺激膀胱では効果が少ないように思われる。なお、副作用は全例にみられていない。

3) 神経性頻尿 (Table 3, 4).

12例の神経性頻尿に、AK-123錠を使用し、その効果を検討したが、いわゆる神経性頻尿は、精神的なものであり、また、非常に暗示にもかかりやすく本当に効果があったかどうか判定に苦しむところである。だから、より正確な効果判定を下すためには、double-blind testが必要となってくる。自験例についてみると、昼間頻尿は、12例中改善7例、やや改善1例、不変4例で改善例は8例、66.7%であった。次に、夜間頻尿は、9例中改善5例、やや改善3例、不変1例であった。その他の自覚症状の改善状況は、Table 4のとおりである。

以上の自覚症状の改善状況を中心に総合的に効果を判定すると、著効3例、有効4例、やや有効1例、無効4例であった。なお、著効例のうち、症例7で、投与前頻回にあった夢精が投与後消失したとのことである。副作用としては、2例に軽度の胃腸障害、1例に軽いめまいがあった程度で重篤なものはみられなかつ

Table 3. 神経性頻尿

| 症 例 | 性 別 | 年 齢 | 合併症 既往歴 | 投 与 法 | | 自 覚 症 状 | | | | | 併用薬剤 | 副 作 用 | 効 果 | | | | | |
|----------|-----|-----|------------|-----------|------------|--------------|-----------|----------|-----|------------|------|-------|-----|----------|---|-----|--------------|-----|
| | | | | 量 (mg) | 期 間 (日) | 排尿回数 | | 尿意促 迫 | 残尿感 | 排尿時 不快感 | | | | 排尿後 痛 | | | | |
| | | | | | | 昼間 | 夜間 | | | | | | | | | | | |
| 1. A.S. | 女 | 27 | — | 600 | 7 | 10→12 ~13 | 6→1 ~2 | + | + | + | + | ± | ± | + | → | — | 無 効 | |
| 2. T.T. | 女 | 25 | 右遊走腎 | 600 | 10 | 12→5 | 3→1 | + | → | — | → | — | — | — | — | — | 有 効 | |
| 3. K.O. | 女 | 49 | 右遊走腎 | 600 | 7 | 10→10 | 3→2 | + | → | ± | — | → | — | — | — | — | 無 効 | |
| 4. T.S. | 女 | 65 | — | 600 | 7 | 6~7 →5 | 3~4 →2 | — | → | + | → | ± | — | — | — | — | や や 有 効 | |
| 5. H.Y. | 女 | 38 | — | 600 | 21 | 12→7 | 0→0 | ± | → | + | → | ± | — | → | — | — | 有 効 | |
| 6. T.S. | 男 | 26 | — | 600 | 7 | 10→7 | 3→1 | — | → | + | → | ± | ± | → | — | — | 有 効 | |
| 7. M.N. | 男 | 33 | — | 600 | 12 | 15→5 | 10→1 | + | → | + | → | — | → | — | — | めまい | 著 効 | |
| 8. K.O. | 女 | 31 | 両側遊走腎 | 600 | 14 | 7~8 →4 | 1~2 →0 | ± | → | + | → | — | → | — | — | — | 胃腸障害 (軽度) | 著 効 |
| 9. M.K. | 女 | 53 | — | 600 | 14 | 15→14 ~15 | 2→1 | + | → | + | → | — | → | — | — | — | 無 効 | |
| 10. T.M. | 男 | 17 | — | 600 | 14 | 15→15 | 0→0 | — | → | — | → | — | → | — | — | — | 無 効 | |
| 11. H.Y. | 男 | 67 | — | 600 | 7 | 10→6 | 1→1 | — | → | + | → | ± | → | — | — | — | 有 効 | |
| 12. K.O. | 男 | 49 | — | 600 | 14 | 20→8 ~9 | 0→0 | ± | → | + | → | + | → | — | — | — | 著 効 | |

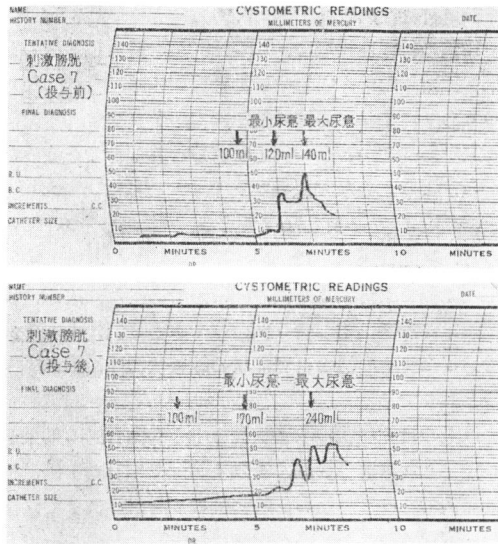


Fig. 1. Cystometry 刺激膀胱, Case 7)

Table 4. 自覚症状改善状況

(神経性頻尿)

| | 症例数 | 改善 | やや改善 | 不変 |
|--------|-----|----|------|----|
| 頻尿 | 12 | 7 | 1 | 4 |
| 夜間頻尿 | 9 | 5 | 3 | 1 |
| 尿意促迫 | 8 | 2 | 4 | 2 |
| 残尿感 | 8 | 4 | 3 | 1 |
| 排尿時不快感 | 4 | 1 | 1 | 2 |
| 排尿後痛 | 1 | 1 | 0 | 0 |

た。

以上、神経因性膀胱6例、刺激膀胱7例、神経性頻尿12例の計25例に、AK-123錠を投与したところ、神

経因性膀胱症例では全例なんらかの効果を認めたが、刺激膀胱症例では、7例中2例、神経性頻尿症例では、12例中4例に無効であった。副作用としては、25例中、軽度の胃腸障害3例、めまい1例で、重篤なものはみられなかった。また、12例に、投与前後、血液像、GOT、GPT、Al-Pを測定してみたが、著変はみられなかった。

結 語

- 1) 下部尿路に specific な効果を呈するといわれている AK-123 錠を、神経因性膀胱症例6例、刺激膀胱症例7例、神経性頻尿症例12例の計25例に投与した。
- 2) 神経因性膀胱症例では、有効3例、やや有効3例で、全体なんらかの効果を認めた。
- 3) 刺激膀胱症例では、有効3例、やや有効2例、無効2例であった。
- 4) 神経性頻尿症例では、著効3例、有効4例、やや有効1例、無効4例であった。
- 5) 副作用としては、軽度の胃腸障害3例、軽いめまい1例で、その他重篤な副作用はみられなかった。

文 献

- 1) Bradley, D.V. and Cazort, R.J. : J. Clin. Pharmacol., **10** : 65, 1970.
- 2) Setnikar, I. et al. : J. pharm. Exp. Therap., **130** : 356, 1960.
- 3) Kohler, F.P. and Morales, P.A. : J. Urol., **100** : 729, 1968.

(1974年5月15日受付)