泌尿紀要20巻12号
1974年12月

# 排尿障害に対する Flavoxate 錠の臨床的効果について

## ——二重盲検法による検討——

広島大学医学部泌尿器科学教室（主任：仁平寛巳教授）
福重　満，中野　博，仁平寛巳
国立福山病院泌尿器科
梶尾克彦，林　睦雄
厚生連尾道総合病院泌尿器科
藤本洋治，広本宣彦
国立呉病院泌尿器科
平山多秋，小野　浩
県立広島病院泌尿器科
溝口　勝，田中求平

# CLINICAL EFFECT OF FLAVOXATE FOR VARIOUS DYSURIC SYMPTOMS: A DOUBLE BLIND STUDY

Mitsuru FUKUSHIGE, Hiroshi NAKANO and Hiromi NIHIRA

*From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine*
*(Chairman: Prof. H. Nihira, M. D.)*

Katsuhiko KAJIO and Mutsuo HAYASHI

*From the Department of Urology, Fukuyama National Hospital*

Yoji FUJIMOTO and Nobuhiko HIROMOTO

*From the Department of Urology, Koseiren Onomichi General Hospital*

Taaki HIRAYAMA and Hiroshi ONO

*From the Department of Urology, Kure National Hospital*

Masaru MIZOGUCHI and Kyuhei TANAKA

*From the Department of Urology, Hiroshima Prefectural Hospital*

Flavoxate was administered to the patients complaining of frequent urination, feeling of residual urine, unpleasant sensation on urination or burning on urination. The obvious urinary tract infection was excluded from the study. The clinical investigation was carried out by a double blind study with lactose as a placebo.

1. The study cases consisted of 54 Flavoxate and 51 placebo, totally 105.
2. Frequent urination improved remarkably in the Flavoxate group compared with the placebo group.
3. Feeling of residual urine also improved better in the Flavoxate group.
4. No difference was proved as to improvement of unpleasant feeling or burning on

urination between the two groups.

5. In general evaluation, the Flavoxate group showed more excellent response than the control group.

6. Side effect was observed in 5% of the Flavoxate and 5.9% of the placebo group. This was not a significant difference. Side effect was very slight in all the cases.

## はじめに

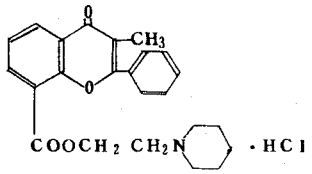
日常泌尿器科外来において，頻尿，残尿感，排尿時不快感，排尿痛を訴える患者は非常に多い．その多くの場合は下部尿路の感染，炎症性所見を認め，サルファ剤・抗生剤，および消炎剤等により治癒に至るのが一般的であるが，時として感染や炎症所見消失後も自覚症状である頻尿，残尿感等がそのまま残存する例がみられる．神経性頻尿，前立腺肥大症初期，膀胱炎治癒後の膀胱刺激状態，前立腺症などはその代表的疾病で，明らかな感染や炎症所見がないにもかかわらず，頑固な頻尿，残尿感が長期にわたって存続し，患者に不快と不安を与え日常生活を著しくそこなう．

これらの疾患の治療は比較的困難で現在までのところ決め手となる薬物療法が確立されていないといっても過言ではない．つまり精神安定剤（セルシン，ホリゾン，バランス等），鎮痛剤（フェノバルビタール），情動調整剤（トリプタノール）はあくまでも中枢レベルでの対症療法剤であり，排尿機構の正常化という治療目的からは逸脱しており，本質的治療とはいえずむしろこれらによる中枢性の副作用である眠気，迷妄などのデメリット要素が多い．他方副交感神経抑制剤においても，膀胱平滑筋の弛緩をもたらし膀胱容量を増加する効果は認められても利尿筋も同時に弛緩し，排尿効率の面からみればむしろ逆効果といわざるを得ない現象が起こるとともに，他臓器平滑筋に対する影響がより以上著明となるため本疾患のような場合臨床上有用な薬剤とはいいがたい．

今回日本新薬株式会社より提供をうけた Flavoxate hydrochloride は Fig. 1 の構造をもつフラボン誘導体である．

本剤はその構造式より明らかなように，従来の鎮痙剤とは全くその性格を異にし，腸管の平滑筋に対してはむしろ緊張増加，蠕動運動亢進を示し，一方尿路における作用は選択的であり，尿管の蠕動運動の抑制，膀胱三角部の興奮性低下，膀胱刺激状態の緩解，膀胱容量の増加をもたらすにもかかわらず，膀胱内圧には影響が少なく，排尿効率を高めるという特性を有している．

これら基礎的研究より，今回われわれは前記疾患に伴う頻尿，残尿感などの症状に対する適応を考えその臨床上の効果を検索することとした．しかし，従来これら疾患領域における専門の薬剤はなく，またその効果の検討についてもほとんどなされていないのが現状で，効果判定の最もむずかしい試験であると考えられる．なぜならば，排尿障害に対する客観的指標として日常の診療でチストメトリー，ウロフロメトリーなどの検査がおこなわれているが，実際上，神経性頻尿や膀胱の刺激状態においてはこれらの検査法で異常所見を認める場合は少なく，特殊なケース以外では本剤の効果を判断するうえで適当な手段とはいえない．それゆえここでは，疾患の特性，効果判定の困難性を考慮し，患者が最も不安と苦痛を感ずる自覚症状（頻尿，残尿感，排尿時不快感，排尿痛）に対し，本剤が本当にその改善効果を発揮しうるか否かを医師の主観による偏りを可能な限りのぞき客観的に判定するために二重盲検法を採用し比較試験を実施することとした．




$C_{24}H_{25}NO_4$ ・HCl ； m. w 427. 92

一般名：Flavoxate hydrochloride (INN)
化学名：2-piperidinoethyl-3-methylflavone-8-carboxylate hydrochloride

Fig. 1

## 試験方法

1. 試験方法

試験方法は Flavoxate と placebo の2剤を用いた二重盲検法試験とした．

2. 対象患者

1973年6月より同年11月までの6カ月間に広島大学医学部附属病院，国立福山病院，厚生連尾道総合病院，国立呉病院，県立広島病院の外来患者で頻尿，残尿感，排尿時不快感，排尿痛を主訴とした成人で，尿所見に著変がみとめられない下記のごとき診断を受けたものを対象とした．

a．神経性頻尿

b．前立腺肥大症初期

c．膀胱炎治癒後の膀胱刺激状態
（または慢性膀胱炎で尿所見が正常範囲のもの）

d．慢性前立腺炎の疑い
（他覚的所見が少なくて，自覚症状のあるもの，いわゆる前立腺症）

なお，妊婦ならびに尿路に明らかな感染，炎症を有するものは対象から除外した．

3. 使用薬剤および割り付け

使用薬剤は Flavoxate 錠（1錠中 Flavoxate hydrochloride 100 mg 含有）と placebo（乳糖，デンプン適量）で，両剤とも外観上まったく同一で，崩壊性その他においても差異がなく，その識別不能性についてもコントローラーにより確認されている．

なお，Flavoxate 錠については抜取りしたサンプルをさらにコントローラーが賦形剤で任意に希釈してブラインド化したものについて，日本新薬（株）が試験し，その成分，含量にまちがいのないことを確認した．

薬剤の割り付けは10例ごとにコントローラーにより無作為割り付けがおこなわれ，一連番号を付した．合計150例分割り付けした．

結果的に，薬剤 No. 18, 27, 66, 68, 71, 73, 75～90, 102, 106, 108～113, 117～118, 139, 146～148 の計36症例分が未投薬であった．

4. 投与方法および併用薬剤

被験薬は1回2錠を1日3回食後服用させ，1週間継続して投与することとした．

試験前に他剤が使用されていた症例については適当なの期間を設け，それらの影響がなくなるのを待ってから試験を開始した．また，併用薬剤の使用は原則としておこなわないこととした．

5. 対象患者の試験前調査

対象患者について試験前に性別，年齢，泌尿器科的既往歴，診断名などを調査し，検討の際の資料とした．

6. 調査および評価方法

1）調査方法

各担当医師は試験開始時に頻尿，残尿感，排尿時不快感，排尿痛のうち，訴えた症状ごとに「あり，軽度あり，なし」の3段階に判別し，試験開始以後はそれぞれ「あり，軽減，消失」の3段階で1週間の経過を記入した（質問表，調査表参照）．

患者に対して病気の注意と質問表を渡し，その症状の推移についての記載を依頼した．

2）評価方法

症状別の評価は5段階「著明改善・改善・軽快・不変・悪化」でおこなうこととし，おおよその基準として，

あり→消失の推移を示したもの：著明改善．
軽度あり→消失の推移を示したもの：改善．
あり→軽減の推移を示したもの：軽快．
変化を示さなかったもの：不変．
悪化したもの：悪化．

とすることとしたが，あくまでも1週間の経過および患者の質問表を参考としたうえ，医師としての洞察を加え総合的に評価した．

総合効果判定は「著効・有効・やや有効・無効・悪化」の5段階評価とし，各症状の推移，1週間の経過，患者質問表ならびに患者の訴え方，態度，表情などをじゅうぶん考察し医師としての洞察を加えて全般的判定をおこなった．症状ごとの評価を機械的に合算するような総合判定はおこなわなかった．

7. 副作用

副作用についてはその発現した時点で記入し，主治医の判断により，重篤なものは即時投薬を中止することとした．

なお，副作用発現症例については，じゅうぶんその経過を観察することとした．

8. 脱落

次のような場合は drop out とし，データにはその理由を明記し，来院しないときはなるべく情報を得るようにした．

イ）重篤な副作用，合併症などで医師がこれ以上の投薬が不適当であると判断したとき．

ロ）患者が来院せず的確な情報がえられなくなったとき．

ハ）その他，医師が本試験からはずしたほうがよいと判断する状態になったとき．

## 試験結果

1. 対象症例の構成

対象症例の内訳は症例一覧表（Table 1）に示すとおりであり，全試験症例114例のうち9例が脱落し，105例が解析対象例であった．

解析対象例105例の診断名別内訳，既往歴の有無別内訳，年齢別内訳および性別内訳は Table 2～5 に示した．

それぞれ両群における分布について $\chi^2$ 検定をおこなったが，いずれにおいても有意差をみとめなかった．

## 質　問　表

なまえ：

病気がなおつてゆく経過をよく知ることが治療上必要ですから御面倒でも以下の症状経過表に毎日記入して，診療の時に医師に見せて下さい。薬を飲み始めた日を第1日として，以後毎日夕方の症状をそれぞれの所に○印をつけて下さい。

### 症　状　経　過　表

| 症状 | | 第1日 | 第2日 | 第3日 | 第4日 | 第5日 | 第6日 | 第7日 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 排尿回数（小便の近い状態） | 約1時間に1回，又はもつと近い | | | | | | | |
| | 少しよくなつた（普通より少し近い） | | | | | | | |
| | ふつうになつた（ふつう） | | | | | | | |
| 残尿感（小便のあと，まだ残つているようないやな感じ） | あり | | | | | | | |
| | 少しよくなつた | | | | | | | |
| | なし | | | | | | | |
| 排尿時の不快感（小便の途中ももちがわるい感じ） | あり | | | | | | | |
| | 少しよくなつた | | | | | | | |
| | なし | | | | | | | |
| 排尿時のいたみ（小便の途中から終りにかけてのいたみ） | いたむ | | | | | | | |
| | 少しよくなつた | | | | | | | |
| | なし | | | | | | | |

## 調　査　表

薬剤 No.　　施設名：

| | | |
|---|---|---|
| 患者名：　（男・女）　才 | 初診　・　・ | 治療開始　・　・ |
| 主訴：頻尿・残尿感・排尿時不快感・排尿痛・（　　） | 泌尿器科的既往歴：あり・なし | |

診断名：a. 神経性頻尿
b. 前立腺肥大症初期
c. 膀胱炎治療後の膀胱刺激状態
（または慢性膀胱炎で尿所見正常範囲のもの）
d. 慢性前立腺炎の疑
（他覚的所見が少なくて，自覚症状のあるもの）

投与前の治療歴
あり・なし
① 抗生物質
② 消炎，鎮痛剤
③ 鎮静剤

| 自覚症状 ＼ 診療開始病日 | | 1日目（　） | 2日目（　） | 3日目（　） | 4日目（　） | 5日目（　） | 6日目（　） | 7日目（　） | 日目（　） | 日目（　） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 頻尿 | 1回/60分以上 | | | | | | | | | |
| | 1回60～120分（軽減） | | | | | | | | | |
| | 消失あるいはなし | | | | | | | | | |
| 残尿感 | あり | | | | | | | | | |
| | 軽度あり（軽減） | | | | | | | | | |
| | 消失あるいはなし | | | | | | | | | |
| 排尿時不快感 | あり | | | | | | | | | |
| | 軽度あり（軽減） | | | | | | | | | |
| | 消失あるいはなし | | | | | | | | | |
| 排尿痛 | あり | | | | | | | | | |
| | 軽度あり（軽減） | | | | | | | | | |
| | 消失あるいはなし | | | | | | | | | |

副作用：口渇・眩暈・食欲不振・悪心・胃部不快感・下痢・発疹・その他（　　）
日目発現。投薬：継続・中止

備考（問診）：

Table 1. 症 例 一 覧 表

| 薬剤 | 薬剤No. | 患者名 | 年齢 | 性 | 診断名 | 主訴 | 既往歴 | 症状経過* 頻尿 | 残尿感 | 排尿時不快感 | 排尿痛 | 総合効果判定 | 副作用 | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| F | 001 | H. S. | 69 | 男 | 膀胱炎後刺激状態 | 頻尿 | なし | 軽快 | — | 軽快 | 軽快 | やや有効 | 腹部膨満感 | |
| F | 002 | N. Y. | 66 | 男 | 前立腺肥大症初期 | 頻尿 | — | 軽快 | 軽快 | — | — | やや有効 | なし | |
| P | 003 | M. T. | 63 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | なし | 軽快 | — | — | — | やや有効 | なし | |
| P | 004 | I. A. | 26 | 男 | 慢性前立腺炎疑 | 排尿時不快感 | なし | 軽快 | — | 著明改善 | — | 有効 | なし | |
| F | 005 | T. T. | 38 | 男 | 膀胱炎後刺激状態 | 頻尿 | あり | 著明改善 | 軽快 | — | — | 有効 | なし | |
| P | 006 | H. T. | 28 | 男 | 神経性頻尿 | 頻尿 | なし | 軽快 | — | — | — | やや有効 | なし | |
| F | 007 | I. M. | 34 | 男 | 神経性頻尿 | 頻尿 | なし | 軽快 | 軽快 | 軽快 | 著明改善 | 有効 | 眼精疲労 | |
| P | 008 | O. S. | 23 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | なし | 不変 | 軽快 | — | — | 有効 | なし | |
| F | 009 | S. N. | 22 | 女 | 膀胱炎後刺激状態 | 頻尿 | あり | 著明改善 | — | — | — | 著効 | なし | |
| P | 010 | M. I. | 48 | 女 | 膀胱炎後刺激状態 | 残尿感 | あり | — | 著明改善 | 著明改善 | — | 著効 | なし | |
| P | 011 | I. A. | 26 | 男 | 慢性前立腺炎疑 | 頻尿 | なし | 軽快 | — | — | — | やや有効 | なし | |
| F | 012 | S. M. | 61 | 男 | 前立腺肥大症初期 | 頻尿 | なし | 著明改善 | 著明改善 | — | — | 著効 | なし | |
| P | 013 | H. K. | 41 | 男 | 神経性頻尿 | 頻尿 | あり | 不変 | 不変 | — | — | 無効 | なし | |
| P | 014 | A. S. | 26 | 男 | 慢性前立腺炎疑 | 排尿時不快感 | あり | 軽快 | 著明改善 | — | — | 有効 | なし | |
| P | 015 | H. K. | 37 | 男 | 神経性頻尿 | 頻尿 | あり | 軽快 | 快軽 | — | — | やや有効 | なし | |
| F | 016 | H. S. | 42 | 女 | 膀胱炎後刺激状態 | 頻尿 | あり | 著明改善 | — | — | — | 著効 | なし | |
| F | 017 | K. K. | 41 | 男 | 膀胱炎後刺激状態 | 残尿感 | あり | 改善 | 軽快 | 軽快 | — | やや有効 | なし | |
| F | 019 | K. M. | 21 | 男 | 慢性前立腺炎疑 | 排尿時不快感 | あり | — | — | 改善 | 改善 | 著効 | なし | |
| P | 020 | H. K. | 77 | 男 | 膀胱炎後刺激状態 | 頻尿 | なし | 軽快 | 軽快 | — | — | やや有効 | なし | |
| P | 021 | K. Y. | 67 | 女 | 膀胱炎後刺激状態 | 残尿感 | あり | 不変 | 不変 | — | 不変 | 無効 | なし | |
| F | 022 | Y. M. | 31 | 女 | 膀胱炎後刺激状態 | 残尿感 | あり | 改善 | 著明改善 | — | — | 著効 | なし | |
| F | 023 | M. H. | 48 | 女 | 神経性頻尿 | 残尿感 | あり | 改善 | 改善 | — | — | 著効 | 胃部不快感 | |
| P | 024 | K. M. | 76 | 男 | 前立腺肥大症初期 | 残尿感 | あり | 不変 | 軽快 | 不変 | — | 無効 | なし | |
| F | 025 | T. K. | 32 | 男 | 慢性前立腺炎疑 | 頻尿 | なし | 著明改善 | 改善 | — | 著明改善 | 著効 | なし | |
| F | 026 | H. J. | 45 | 男 | 慢性前立腺炎疑 | 残尿感 | なし | — | 改善 | — | — | やや有効 | なし | |
| F | 028 | O. M. | 68 | 男 | 前立腺肥大症初期 | 頻尿 | あり | 不変 | — | — | — | 無効 | なし | |
| P | 029 | K. S. | 63 | 男 | 前立腺肥大症初期 | 頻尿 | あり | 改善 | 軽快 | — | — | 有効 | 口渇 | |
| P | 030 | Y. H. | 53 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | なし | 改善 | 不変 | — | — | やや有効 | なし | |
| F | 031 | I. Y. | 72 | 男 | 前立腺肥大症初期 | 頻尿 | あり | 著明改善 | 著明改善 | 著明改善 | 著明改善 | 著効 | なし | |
| P | 032 | O. K. | 26 | 女 | 膀胱炎後刺激状態 | 残尿感 | あり | — | 著明改善 | 著明改善 | 著明改善 | 著効 | なし | |
| F | 033 | A. K. | 27 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | なし | 改善 | 著明改善 | 著明改善 | — | 著効 | なし | |
| P | 034 | O. S. | 27 | 女 | 膀胱炎後刺激状態 | 頻尿 | あり | 不変 | 不変 | 不変 | — | 無効 | なし | |
| F | 035 | T. S. | 61 | 女 | 膀胱炎後刺激状態 | 頻尿 | あり | 軽快 | 著明改善 | 著明改善 | — | 著効 | なし | |
| F | 036 | H. H. | 46 | 女 | 膀胱炎後刺激状態 | 頻尿 | あり | 改善 | 軽快 | 不変 | 著明改善 | やや有効 | なし | |
| P | 037 | T. K. | 38 | 女 | 膀胱炎後刺激状態 | 頻尿 | あり | 不変 | — | 不変 | — | 無効 | なし | |
| F | 038 | T. A. | 30 | 女 | 膀胱炎後刺激状態 | 頻尿 | あり | 改善 | 著明改善 | 改善 | 改善 | 著効 | なし | |
| P | 039 | O. Y. | 24 | 女 | 膀胱炎後刺激状態 | 排尿時不快感 | あり | — | — | 軽快 | 軽快 | やや有効 | なし | |
| P | 040 | I. K. | 40 | 女 | 神経性頻尿 | 残尿感 | なし | 著明改善 | 著明改善 | 著明改善 | — | 著効 | なし | |
| F | 041 | N. A. | 26 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | あり | 著明改善 | — | — | — | 著効 | なし | |
| P | 042 | H. T. | 49 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | なし | 著明改善 | 著明改善 | 著明改善 | — | 著効 | なし | |
| P | 043 | H. Y. | 22 | 女 | 膀胱炎後刺激状態 | 頻尿 | — | 不変 | 不変 | — | — | 無効 | なし | |
| F | 044 | H. S. | 25 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | あり | 著明改善 | 著明改善 | 著明改善 | 軽快 | 著効 | なし | |
| F | 045 | H. T. | 57 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | なし | 著明改善 | 著明改善 | — | — | 著効 | なし | |
| P | 046 | S. S. | 25 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | あり | 軽快 | 著明改善 | — | 著明改善 | 著効 | なし | |
| F | 047 | K. M. | 44 | 女 | 膀胱炎後刺激状態 | 頻尿 | あり | 著明改善 | 著明改善 | 著明改善 | 軽快 | 著効 | なし | |
| P | 048 | O. N. | 37 | 女 | 膀胱炎後刺激状態 | 頻尿 | — | 軽快 | 軽快 | 軽快 | 軽快 | 有効 | なし | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| F | 049 | O.M. | 27 | 男 | 慢性前立腺炎疑 | 頻尿 | 一 | 不変 | 不変 | 不変 | 不変 | 無効 | なし | | |
| P | 050 | M.S. | 39 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | あり | 著明改善 | 著明改善 | 改善 | — | 著効 | なし | | |
| F | 051 | I.T. | 60 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | 一 | 軽快 | 軽快 | 著明改善 | — | 有効 | なし | | |
| P | 052 | J.M. | 51 | 男 | 前立腺肥大症初期 | 頻尿 | なし | 不変 | 不変 | 不変 | — | 無効 | なし | | |
| F | 053 | M.T. | 25 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | なし | 著明改善 | 著明改善 | 著明改善 | — | 著効 | なし | | |
| P | 054 | K.T. | 74 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | あり | 不変 | 不変 | 不変 | — | 無効 | なし | | |
| F | 055 | Y.M. | 20 | 男 | 神経性頻尿 | 頻尿 | なし | 不変 | 不変 | 不変 | — | 無効 | なし | | |
| F | 056 | M.H. | 52 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | なし | 軽快 | 軽快 | — | — | やや有効 | なし | | |
| F | 057 | M.K. | 27 | 女 | 膀胱炎後刺激状態 | 頻尿 | あり | 著明改善 | 著明改善 | 著明改善 | — | 著効 | なし | | |
| P | 058 | M.Y. | 68 | 女 | 膀胱炎後刺激状態 | 頻尿 | あり | 著明改善 | 改善 | 著明改善 | — | 著効 | なし | | |
| P | 059 | T.J. | 46 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | なし | 不変 | 不変 | — | — | 無効 | なし | | |
| P | 060 | K.K. | 44 | 女 | 膀胱炎後刺激状態 | 頻尿 | あり | 著明改善 | 著明改善 | 改善 | — | 著効 | なし | | |
| F | 061 | I.H. | 63 | 男 | 前立腺肥大症初期 | 頻尿 | なし | 軽快 | 軽快 | 軽快 | 軽快 | やや有効 | なし | | |
| P | 062 | S.K. | 66 | 男 | 慢性前立腺炎疑 | 頻尿 | なし | 不変 | 不変 | 不変 | 不変 | 無効 | なし | | |
| F | 063 | I.S. | 71 | 男 | 膀胱炎後刺激状態 | 頻尿 | あり | 改善 | 不変 | 軽快 | 軽快 | 無効 | なし | | |
| F | 064 | H.T. | 54 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | あり | 改善 | 軽快 | 改善 | — | 著効 | なし | | |
| P | 065 | T.M. | 58 | 男 | 神経性頻尿 | 頻尿 | なし | 軽快 | 軽快 | 軽快 | 軽快 | やや有効 | なし | | |
| P | 067 | H.M. | 48 | 男 | 神経性頻尿 | 頻尿 | なし | 不変 | 不変 | — | — | 無効 | なし | | |
| F | 069 | T.M. | 49 | 女 | 膀胱炎後刺激状態 | 残尿感 | あり | 著明改善 | 軽快 | 著明改善 | 軽快 | 有効 | なし | | |
| F | 070 | N.H. | 51 | 女 | 膀胱炎後刺激状態 | 頻尿 | あり | 著明改善 | 著明改善 | 著明改善 | 著明改善 | 著効 | 食欲不振 | | |
| F | 072 | S.J. | 49 | 男 | 神経性頻尿 | 頻尿 | なし | 軽快 | 軽快 | — | — | やや有効 | なし | | |
| F | 074 | T.M. | 59 | 男 | 神経性頻尿 | 頻尿 | なし | 軽快 | 軽快 | — | — | やや有効 | なし | | |
| P | 091 | K.S. | 36 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | あり | 著明改善 | 著明改善 | — | — | 著効 | なし | | |
| P | 092 | K.K. | 51 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | なし | 不変 | 不変 | — | — | 無効 | なし | | |
| P | 093 | S.H. | 26 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | なし | | | | | | | | 来院せず脱落 |
| P | 094 | A.K. | 52 | 男 | 神経性頻尿 | 頻尿 | なし | | | | | | | | 来院せず脱落 |
| P | 095 | M.J. | 22 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | あり | 軽快 | — | — | — | やや有効 | なし | | |
| F | 096 | S.K. | 25 | 男 | 神経性頻尿 | 頻尿 | なし | | | | | | | | 来院せず脱落 |
| F | 097 | M.T. | 42 | 女 | 膀胱炎後刺激状態 | 頻尿 | — | 著明改善 | 著明改善 | — | — | 著効 | なし | | |
| F | 098 | K.T. | 51 | 女 | 膀胱炎後刺激状態 | 残尿感 | あり | — | 軽快 | — | — | やや有効 | なし | | |
| F | 099 | H.J. | 24 | 男 | 慢性前立腺炎疑 | 残尿感 | なし | — | 著明改善 | 改善 | 軽快 | 著効 | なし | | |
| F | 100 | M.S. | 70 | 女 | 膀胱炎後刺激状態 | 排尿痛 | なし | — | — | — | 軽快 | やや有効 | なし | | |
| F | 101 | S.K. | 62 | 男 | 前立腺肥大症初期 | 頻尿 | なし | 不変 | 不変 | — | — | 無効 | なし | | |
| P | 103 | M.A. | 43 | 男 | 慢性前立腺炎疑 | 頻尿 | — | 不変 | 悪化 | — | — | 無効 | なし | | |
| F | 104 | M.K. | 42 | 女 | 神経性頻尿 | 残尿感 | あり | — | 不変 | 軽快 | 軽快 | やや有効 | なし | | |
| | 105 | A.J. | 23 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | なし | | | | | | | | 来院せず脱落 |
| F | 107 | T.M. | 37 | 男 | 慢性前立腺炎疑 | 頻尿 | あり | 不変 | — | 不変 | — | 無効 | なし | | |
| P | 114 | K.S. | 42 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | あり | 軽快 | 軽快 | — | — | やや有効 | なし | | |
| P | 115 | M.K. | 41 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | あり | 軽快 | 軽快 | 軽快 | — | やや有効 | なし | | |
| F | 116 | S.M. | 67 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | なし | 著明改善 | 著明改善 | 改善 | 著明改善 | 著効 | なし | | |
| P | 119 | H.K. | 60 | 女 | 神経性頻尿 | 残尿感 | あり | 軽快 | 軽快 | — | — | やや有効 | なし | | |
| | 120 | I.S. | 31 | 男 | 神経性頻尿 | 頻尿 | なし | | | | | | | | 来院せず脱落 |
| P | 121 | O.K. | 45 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | あり | 不変 | — | — | — | 無効 | 胃部不快感 | | |
| P | 122 | O.S. | 44 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | あり | 不変 | 不変 | — | — | 無効 | なし | | |
| F | 123 | S.M. | 34 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | なし | 軽快 | — | — | — | 有効 | なし | | |
| F | 124 | N.M. | 60 | 男 | 前立腺肥大症初期 | 頻尿 | あり | 著明改善 | — | — | — | 著効 | なし | | |
| F | 125 | N.S. | 39 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | なし | 軽快 | 軽快 | 軽快 | 軽快 | 有効 | なし | | |
| F | 126 | K.S. | 32 | 女 | 膀胱炎後刺激状態 | 頻尿 | — | | | | | | | | 来院せず脱落 |
| P | 127 | S.S. | 67 | 男 | 前立腺肥大症初期 | 頻尿 | なし | 軽快 | 軽快 | — | — | やや有効 | なし | | |
| P | 128 | I.H. | 31 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | あり | 不変 | 不変 | 不変 | 不変 | 無効 | なし | | |
| F | 129 | K.M. | 29 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | あり | 不変 | — | 不変 | — | 無効 | なし | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| P | 130 | O.H. | 45 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | なし | 不変 | — | — | — | 無効 | なし | | |
| F | 131 | I.M. | 34 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | なし | 著明改善 | — | — | — | 著効 | なし | | |
| P | 132 | Y.T. | 67 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | なし | 軽快 | — | — | 軽快 | やや有効 | なし | | |
| F | 133 | Y.K. | 25 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | あり | 著明改善 | 著明改善 | — | — | 著効 | なし | | |
| F | 134 | K.U. | 51 | 女 | 膀胱炎後刺激状態 | 頻尿 | あり | 軽快 | — | 著明改善 | — | 有効 | なし | | |
| P | 135 | H.M. | 29 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | なし | 軽快 | 軽快 | — | — | やや有効 | なし | | |
| P | 136 | Y.K. | 22 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | あり | 不変 | 不変 | — | — | 無効 | なし | | |
| P | 137 | H.J. | 43 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | なし | 不変 | 不変 | — | — | 無効 | なし | | |
| F | 138 | H.A. | 27 | 男 | 神経性頻尿 | 頻尿 | なし | 軽快 | — | 軽快 | — | やや有効 | なし | | |
| F | 140 | S.E. | 46 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | あり | 不変 | — | 不変 | — | 無効 | なし | | |
| P | 141 | K.R. | 33 | 女 | 膀胱炎後刺激状態 | 頻尿 | あり | | | | | | | | 来院せず脱落 |
| F | 142 | H.I. | 48 | 女 | 膀胱炎後刺激状態 | 頻尿 | あり | 不変 | — | — | — | 無効 | なし | | |
| P | 143 | H.Y. | 20 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | なし | 不変 | — | — | — | 無効 | なし | | |
| F | 144 | H.T. | 72 | 男 | 膀胱炎後刺激状態 | 頻尿 | なし | 著明改善 | — | — | — | 著効 | なし | | |
| P | 145 | M.S. | 70 | 男 | 前立腺肥大症初期 | 頻尿 | — | 不変 | 不変 | — | — | 無効 | なし | | |
| F | 149 | W.I. | 31 | 男 | 神経性頻尿 | 頻尿 | なし | | | | | | | | 来院せず脱落 |
| F | 150 | I.M. | 45 | 女 | 神経性頻尿 | 頻尿 | なし | | | | | | | | 来院せず脱落 |

* 著明改善：症状ありから消失に至ったもの
改善：症状軽度ありから消失に至ったもの
軽快：症状ありから軽度ありに至ったもの（消失には至っていない）
不変：症状に変化を認めなかったもの
悪化：症状が悪化したもの
—：始めから症状がなかったもの

Table 2.　診断名別内訳

| 投与群＼診断名 | 神経性頻尿 | 前立腺肥大症初期 | 膀胱炎治癒後の膀胱刺激状態 | 慢性前立腺炎の疑 | 計 |
|---|---|---|---|---|---|
| Flavoxate | 22例 | 7 | 19 | 6 | 54 |
| Placebo | 29 | 5 | 12 | 5 | 51 |
| 計 | 51 | 12 | 31 | 11 | 105 |

$\chi_0^2=2.882<7.815$ ($p=0.05$, $n=3$)
Not significant

Table 3.　既往歴の有無別内訳

| 投与後＼診断名 | あり | なし | 不明 | 計 |
|---|---|---|---|---|
| Flavoxate | 28例 | 22 | 4 | 54 |
| Placebo | 26 | 21 | 4 | 51 |
| 計 | 54 | 43 | 8 | 105 |

$\chi_0^2=0.012<5.991$ ($p=0.05$, $n=2$)
Not significant

2.　対象症例の試験前症状程度

各症状ごとの解析対象患者の試験前症状程度は Table 6 のごとくであり，それぞれの症状において両群の分布について $\chi^2$ 検定をおこなったが，いずれも有意差をみとめなかった．

これらの結果より両薬剤間には症例の質について差異がなく，ほぼ等質の対象に対して試験がおこなわれたことになる．

Table 4.　年齢別内訳

| 年代＼投与群 | Flavoxate | Placebo |
|---|---|---|
| 20歳代 | 13例 | 14例 |
| 30 | 9 | 6 |
| 40 | 12 | 14 |
| 50 | 6 | 5 |
| 60 | 10 | 8 |
| 70 | 4 | 4 |
| 計 | 54 | 51 |

$\chi_0^2=1.019<11.070$ ($p=0.05$, $n=5$)
Not significant

Table 5.　性別内訳

| 投与群＼性別 | 男 | 女 | 計 |
|---|---|---|---|
| Flavoxate | 23 | 31 | 54 |
| Placebo | 16 | 35 | 51 |
| 計 | 39 | 55 | 105 |

$\chi_0^2=1.414<3.841$ ($p=0.05$, $n=1$)
Not significant

3.　試験成績

Table 6. 試験前症状程度

| 頻尿 | あり | 軽度あり | なし | 計 |
|---|---|---|---|---|
| Flavoxate | 36 | 12 | 6 | 54 |
| Placebo | 35 | 13 | 3 | 51 |
| 計 | 71 | 25 | 9 | 105 |

$\chi_0^2=0.969<5.991$ ($p=0.05$, $n=2$)
Not significant

| 残尿感 | あり | 軽度あり | なし | 計 |
|---|---|---|---|---|
| Flavoxate | 34 | 3 | 17 | 54 |
| Placebo | 38 | 2 | 11 | 51 |
| 計 | 72 | 5 | 28 | 105 |

$\chi_0^2=1.623<5.991$ ($p=0.05$, $n=2$)
Not significant

| 排尿時不快感 | あり | 軽度あり | なし | 計 |
|---|---|---|---|---|
| Flavoxate | 25 | 5 | 24 | 54 |
| Placebo | 16 | 3 | 32 | 51 |
| 計 | 41 | 8 | 56 | 105 |

$\chi_0^2=3.536<5.991$ ($p=0.05$, $n=2$)
Not significant

| 排尿痛 | あり | 軽度あり | なし | 計 |
|---|---|---|---|---|
| Flavoxate | 16 | 2 | 36 | 54 |
| Placebo | 10 | 0 | 41 | 51 |
| 計 | 26 | 2 | 77 | 105 |

$\chi_0^2=3.627<5.991$ ($p=0.05$, $n=2$)
Not significant

Table 7. 総合効果判定

| Group \ Judgement | 著効 | 有効 | やや有効 | 無効 | 悪化 | 計 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Flavoxate | 25 (46.3) | 7 (13.0) | 13 (24.1) | 9 (16.6) | 0 ( 0.0) | 54 |
| Placebo | 10 (19.6) | 5 ( 9.8) | 15 (29.4) | 21 (41.2) | 0 ( 0.0) | 51 |
| 計 | 35 (33.3) | 12 (11.4) | 28 (26.7) | 30 (28.6) | 0 ( 0.0) | 105 |

Wilcoxon rank sum test.
$t=3.395>3.291=t_{0.001}$
Significant at 0.1% level

1) 総合効果判定

総合効果判定の結果は Table 7 に示すとおりである．総合効果判定につき Wilcoxon の順位和検定（以

Table 8. 症状別効果

| 症状 | 投与群 \ 効果 | 著明改善 | 改善 | 軽快 | 不変 | 悪化 | 計 | 始めから症状がなかった例 | Wilcoxon rank sum test |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 頻尿 | Flavoxate | 19 (39.6) | 8 (16.7) | 13 (27.0) | 8 (16.7) | 0 ( 0.0) | 48 | 6 | Significant at 0.1% level |
| | Placebo | 7 (14.6) | 2 ( 4.2) | 17 (35.4) | 22 (45.8) | 0 ( 0.0) | 48 | 3 | |
| | 計 | 26 | 10 | 30 | 30 | 0 | 96 | 9 | |
| 残尿感 | Flavoxate | 15 (40.6) | 3 ( 8.1) | 14 (37.8) | 5 (13.5) | 0 ( 0.0) | 37 | 17 | Significant at 1% level |
| | Placebo | 10 (25.0) | 1 ( 2.5) | 11 (27.5) | 17 (42.5) | 1 ( 2.5) | 40 | 11 | |
| | 計 | 25 | 4 | 25 | 22 | 1 | 77 | 28 | |
| 排尿時不快感 | Flavoxate | 10 (33.3) | 5 (16.7) | 9 (30.0) | 6 (20.0) | 0 ( 0.0) | 30 | 24 | Not significant |
| | Placebo | 7 (36.8) | 2 (10.5) | 3 (15.9) | 7 (36.8) | 0 ( 0.0) | 19 | 32 | |
| | 計 | 17 | 7 | 12 | 13 | 0 | 49 | 56 | |
| 排尿痛 | Flavoxate | 5 (27.8) | 2 (11.1) | 10 (55.6) | 1 ( 5.5) | 0 ( 0.0) | 18 | 36 | Not significant |
| | Placebo | 3 (30.0) | 0 ( 0.0) | 4 (40.0) | 3 (30.0) | 0 ( 0.0) | 10 | 41 | |
| | 計 | 8 | 2 | 14 | 4 | 0 | 28 | 77 | |

下ことわりのない場合はすべてこの検定をおこなう）をおこなったところ両群に0.1％水準で有意差をみとめた．カッコ内はパーセントを示した．

2）症状別評価

症状別評価はTable 8に一括して示す．

a）頻尿

頻尿についての両投与群の評価はTable 8のごとくである．両投与群間には0.1％水準で有意の差をみとめた．

b）残尿感

残尿感についての両投与群の評価はTable 8に示すとおりである．両投与群間には1％水準で有意差があった．

c）排尿時不快感

排尿時不快感に対する両投与群の評価はTable 8に示すとおりであり，両投与群間には有意の差をみとめない．

d）排尿痛

排尿痛についての両投与群の評価はTable 8のごとくであり，両投与群間に有意の差はなかった．

4. 脱落およびその理由

脱落はFlavoxate投与群6例，placebo投与群3例であり$\chi^2$検定の結果両群に有意の差はない（Table 9）．

Table 9. 脱落（Drop out）

| | 脱　落 | 解析対象 | 計 |
|---|---|---|---|
| Flavoxate | 6 | 54 | 60 |
| Placebo | 3 | 51 | 54 |
| 計 | 9 | 105 | 114 |

$\chi_0^2=0.483<3.841$ ($p=0.05$, n=1)
Not significant

脱落理由

全例来院せず．

追跡調査の結果1例（Flavoxate投与例）が改善していると回答．その他回答なし．

脱落理由は全例来院せずであったが，追跡調査の結果Flavoxate投与の1例が治癒したために来院しなかったとの回答があったが，その他は不明であった．

5. 脱落例の処理

脱落例の処理として，総合効果判定において全例無効として処理した場合と全例有効として処理した場合の二つの方法でさきの成績を根底からくつがえす結果をもたらすか否かを検討した．

これら二つの方法をとった場合の成績はTable 10に示すとおりとなり，いずれにおいても両投与群間に1％水準で有意差があり，さきの成績をくつがえすものではないことが判明した．

Table 10. 脱落例の処理

〔i〕脱落例を全例無効として扱った場合

| | 著効 | 有効 | やや有効 | 無効 | 計 |
|---|---|---|---|---|---|
| Flavoxate | 25 | 7 | 13 | 15 | 60 |
| Placebo | 10 | 5 | 15 | 24 | 54 |
| 計 | 35 | 12 | 28 | 39 | 114 |

Significant at 1% level

〔ii〕脱落例を全例有効として扱った場合

| | 著効 | 有効 | やや有効 | 無効 | 計 |
|---|---|---|---|---|---|
| Flavoxate | 25 | 13 | 13 | 9 | 60 |
| Placebo | 10 | 8 | 15 | 21 | 54 |
| 計 | 35 | 21 | 28 | 30 | 114 |

Significant at 1% level

Table 11. 両群における副作用発現例数

| | 解析対象例数 | 副作用発現例数および内訳 | |
|---|---|---|---|
| Flavoxate group | 54例 | 3例（5.0%） | 腹部膨満感 1例<br>眼精疲労 1例<br>胃部不快感 1例 |
| Placebo group | 51例 | 3例（5.9%） | 口　渇 1例<br>食欲不振 1例<br>胃部不快感 1例 |

$\chi_0^2=4.008<11.070$ ($p=0.05$, $n=5$)
Not significant

6. 副作用

試験期間を通して観察された副作用はTable 11に示すとおりであり，両投与群間の出現率において有意差はなく（$\chi^2$検定），副作用のために投薬中止にいたるほど重篤なものもなく一過性かつ軽度なものであり質的にも両群に差異をみとめうるものではなかった．

7. 併用薬

併用薬は全例において使用されなかった．

## 考　　察

泌尿器科外来において，神経性頻尿，膀胱炎に伴う膀胱刺激状態などは日常しばしば遭遇する疾患であり，その治療法に困惑している現状であるにもかかわらず，薬物治療についてはほとんど研究されないままにこんにちに至っており，治療法の確立とともにその効果の判定についても早急に検討されるべきであると考えてきた．今回たまたま排尿障害治療剤Flavoxate

hydrochlorideの提供をうけたのを機会に前記疾患に対する二重盲検法による臨床効果の検討をおこなったのでその結果ならびに試験方法に関する考察をおこなう．

今回，われわれが取り上げたFlavoxate錠はすでに諸外国において基礎的臨床的検討がなされている．すなわちKoherら（1960）[1]は正常膀胱と神経因性膀胱に対しFlavoxateを用い二重盲検法試験（cross-over test）をおこない，膀胱内圧測定により効果の比較検討をしており，Flavoxate錠が正常膀胱，痙攣性膀胱ともに膀胱容量の増加作用があり膀胱静止圧への影響が少ないと報告している．Arduiniら（1969）[2]も神経因性膀胱に対し，placeboおよび既知の抗コリン作動性薬剤，Flavoxateの三者について膀胱内圧測定（膀胱内圧，尿意切迫，最大膀胱容量，膨満感に関するデータ）よりFlavoxateの改善効果が最も強力であったと述べている．

Bradleyら（1970）[3]は膀胱刺激症状のある各種下部尿路疾患に対して頻尿，尿意切迫，恥骨上部痛，排尿困難，尿失禁などの改善効果を抗コリン作動性薬剤と二重盲検法で検討し，統計学的には有意差をみとめないが，Flavoxateのほうが良好な改善率を示したと報告している．

Stanton（1973）[10]は種々の原因より起こる尿失禁患者に対しFlavoxateとemepronium bromide（Cetiprin）の二重盲検法（cross-over test）をおこない，症状，尿道圧，膀胱内圧などについて比較検討の結果，Flavoxateのほうに効果が高く，その原因が括約筋機能不全群よりも利尿筋不安定群により有効であったと述べている．

一方，わが国における基礎研究において，内薗・入来[12]は本剤が選択的に膀胱に作用し，膀胱容量の増加，膀胱刺激状態の改善などをもたらすことを報告するとともに，その作用機序の解明を試みている．中新井[13]も本剤が膀胱三角部の緊張を解くことを報告し臨床応用の可能性を示唆している．

以前より，一般的に抗コリン作動性薬剤の投与はとくに高緊張性，痙攣性の神経因性膀胱に試みられ，尿意頻数，排尿痛，不随意的利尿筋収縮，尿失禁などの症状に有効であることが報告されている[4~8]．しかし，多くの報告者によると正常膀胱に対する最小尿意圧の遅延や膀胱容量の増加作用は神経因性膀胱に比較して反応が弱いことを指摘している[3,7,8]．

本剤は抗コリン作動性薬剤とは全くその作用態度が異なり，治療原理においても大きく差異のあるところであり，いわゆる膀胱状態としては正常膀胱に近く著明な痙攣を有する場合が少ない神経性頻尿，膀胱炎に伴う膀胱刺激状態などに対する臨床応用が本剤にとってはより興味あるところである．よって神経因性膀胱に対する本剤の応用は他にゆずることとし，今回は神経性頻尿およびこれとほぼ同類の疾患を対象としたFlavoxate錠の効果の検討をおこなった．

本試験において，対象患者として感染ならびに炎症所見のないものに限定し，対象としてほぼ同類と考えられる神経性頻尿，膀胱炎治癒後の膀胱刺激状態（または慢性膀胱炎で尿所見正常範囲のもの），前立腺肥大症初期，慢性前立腺炎の疑い（他覚的所見が少なくて自覚症状のあるもの，いわゆる前立腺症）を取り上げた．その理由として，本剤の性格上感染および炎症の治療による影響をなるべく取り除く必要があり，純粋な意味での膀胱機能，排尿機構の異常による排尿障害を取り上げるほうが本剤の効果を的確に検定しうると考えたためであり，実際上感染，炎症所見を有している場合，併用薬（抗生剤，消炎剤等）の使用を余儀なくされ，本剤の効果がこれら併用薬の影にかくれてしまうことを危惧したためである．

次に対照群における標準薬剤の問題が提起されたが，中枢性薬剤（精神安定剤，鎮痛剤，情動調整剤）については薬理作用およびその作用メカニズムが全く異なるとともに，本来的にこれらの薬剤が，今回取り上げた疾患に使用することの適否について論議あるところである．一方，副交感神経抑制剤についても本剤とは薬理作用の面において大きな差異があり，副交感神経抑制剤の適応となる痙攣性の神経因性膀胱は今回取り上げた疾患においてはほとんど認められないばかりか，画一的に本疾患に使用することは排尿効率の悪化という問題が生じる可能性が強いところから対照薬剤としては適格ではない．かつこれら薬剤は前者においては中枢性作用（眠気，迷妄）が顕著であり，後者においては他臓器に対して副交感神経抑制効果（口渇，散瞳，胃腸障害，便秘等）が著明であるために，二重盲検試験においてはブラインドが破れる可能性があり，標準薬剤として採用できず，placebo（乳糖）を採用することが最も適当であるとの結論を得た．

今回の試験においては薬剤の効果判定についてもいくつかの困難が伴う．病態の性格上判定の指標として検査所見（チストメトリー）が採用できず自覚症状のみにたよらざるをえないことから，患者の症状推移についての正しい情報を引き出すためのくふうがなされなければならず，また効果判定の時期についても，治療上望まれる効果発現時期との関係にもとづいて決められなければならない．今回，われわれは症状調査

ならびに効果判定を次のごとくおこなった．すなわち試験開始にあたって，患者が訴える症状を細かく程度分けすることを避け，患者自身が判別しうる「症状あり」・「軽度あり」・「なし」の3段階とし，症状推移についても「症状がなくなった（消失）」，「よくなった（軽快）」，「かわらない（不変）」の3項目とした．この方法は細かい情報は得られないが本試験のような微妙な自覚症状を対象としている場合はむしろ患者間の不一致，機関間による差異を最小限にすることが正確なデータを得るうえで適当であったと考える．

判定時期については，治療上あくまでも早期効果発現が目標であり，本対象疾患の場合はとくに早期の改善がみられない場合，以後精神性の因子が強く影響することが考えられるため，1週間治療による効果判定をおこなうこととした．

効果判定については，評価方法の項で述べたごとく症状推移をもって症状ごとの判定を「著明改善，改善，軽快，不変，悪化」の5段階に判定し，総合判定は症状ごとの判定をもとに患者質問表および1週間の症状経過過程を考慮し，主治医の洞察を加味し，臨床上の有用性に重点をおき全般的な判定をおこない，症状ごとの評価を機械的に合算するような判定はおこなわなかった．

本試験において解析対象例となった105例について両投与群における性別，年齢，診断名別，泌尿器科的既往歴の有無，および標的症状の程度において差異がなく均質であることを確認のうえ，薬剤治療効果の解析をおこなった．

総合効果および症状別における頻尿，残尿感の治療効果において Flavoxate 錠投与群は placebo 投与群に比し高い水準で有意の差を認め得た．一方，症状別における排尿時不快感，排尿痛においては有効率のうえでは Flavoxate 錠投与群がすぐれているにもかかわらず，推計学的には両群間に有意の差を認めうるには至らなかった．これは今回対象とした標的症状のうち頻尿，残尿感が中心となり排尿時不快感，排尿痛を訴える患者が少なく解析対象症例が少なかったことによることと思われる．なお，総合判定と症状ごとの判定の重回帰分析においても，頻尿，残尿感の因子が大きく総合判定に寄与していることが明らかとなった．しかし，本対象疾患の特性からして本剤が総合効果，頻尿，残尿感において明らかな効果を発揮したことは当然排尿時不快感，排尿痛に対しても改善効果を有することは容易に推察しうるところである．

脱落は総投与症例114例中9例で Flavoxate 投与群6例，placebo 投与群3例で両群に差異は認めず，その理由は全例が「来院せず」であり，追跡調査の結果，回答のあったものが1例と多少追跡調査が不完全であったような結果となったが脱落率は10%以下であり，脱落症例をすべて「有効」または「無効」と判定した場合においても，本試験の結果をくつがえす結論が得られないことより脱落による本試験に対する影響はほとんどなく，本試験の意義をくつがえすものではなかったことを付記する．

副作用発現については，Flavoxate 投与群54例中3例，placebo 投与群51例中3例に副作用を認めたが，その発現率については推計学的差異がなく質的にも差異はなく両投与群とも軽微なものであり投薬中止に至った例はなかった．

以上，Flavoxate 錠は臨床効果がすぐれ，効果発現時期が比較的早期にみられたこと，および副作用発現が少なくかつ placebo（乳糖）と同等で軽微であるなど臨床上有用な薬剤であり，未だ薬物治療が確立していない本試験の対象疾患である「神経性頻尿」，「膀胱炎治癒後の膀胱刺激状態」，「前立腺肥大症初期」，「慢性前立腺炎の疑」において客観的にその効果を把握し，新しい治療領域の開拓をなしえたことは意義深いことと考える．

## ま と め

Flavoxate 錠の臨床的効果を検討するために神経性頻尿，前立腺肥大症初期，膀胱炎治癒後の膀胱刺激状態（あるいは慢性膀胱炎で尿所見が正常範囲のもの），慢性前立腺炎の疑（他覚的所見が少なくて，自覚症状のあるもの，いわゆる前立腺症）などの疾患において頻尿，残尿感，排尿時不快感および排尿痛の症状別効果について placebo と二重盲検法を用いて検定し，次の結果をえた．

1. 解析対象は105例（内訳は Flavoxate 錠投与群54例，placebo 投与群51例）であった．両群における診断名，既往歴の有無，年齢，性別などの分布について有意差をみとめなかった．

2. 試験前の症状程度について，両群間に対象とした患者の重症度に偏りのないことが証明された．

3. 頻尿については Flavoxate 錠投与群が placebo 投与に比し，著明な改善率を示し，有意の差を認めた．

4. 残尿感については Flavoxate 錠投与群が placebo 群に比し，改善効果が有意に優れている．

5. しかし，排尿時不快感，排尿痛については両群に有意差をみとめうるには至らなかった．

6. 各症状の総合効果判定では Flavoxate 錠投与

群が著明な改善効果を示し，placebo との間に有意の差が認められた．

7. 副作用の出現率は Flavoxate 錠投与群5％，placebo 投与群5.9％にみとめられたが，両群間に有意差なく，いずれも軽度であり，投薬中止にいたるほど重篤なものはなかった．

稿を終わるに当り，コントローラーの役をお引受け下さった大阪大学歯学部薬理学教室の猪木令三助教授に深謝いたします．

## 文　　献


1) Kohler, F. P. and Morales, P. A.: Cystometric evaluation of flavoxate hydrochloride in normal and neurogenic bladder. J. Urol., **100**: 729～730, 1968.
2) Arduini, M. and Natili, G.: Valutazione cistomanometrica dell'attivita decontratturante di un nuovo antispastico di sintesi (flavoxate) sulla vescica neurologica. Min. Urol., **21**: 127～131, 1969.
3) Bradley D. V. and Cazort, R. J.: Relief of bladder spasm by flavoxate, a comparative study. J. Clin. Pharmacol., **10**: 65～68, 1970.
4) 陣内謙一：尿路通過障害に関する臨床的研究―膀胱内圧，排尿力，腎機能検査について―，泌尿紀要，**18**：235～256，1972.
5) Lapides, J.: Observations on normal and abnormal bladder physiology. J. Urol., **70**: 74～83, 1953.
6) Lapides, J., Hodgson, N. B., Boyd, R. E., Shook, E. L. and Lichtwardt, J. R.: Further observation on pharmacologic reactions of the bladder. J. Urol., **79**: 707～713, 1958.
7) 宮崎　重・坂口武久・鍬塚　寿・成瀬幹男：神経因性膀胱内圧曲線に現われたブスコパンの影響，皮と泌，**25**：377～387，1963.
8) Nesbit, R. M., Lapides, J., Valk, W. W., Sutler, M., Berry, R. L., Lyons, R. H. and Campbell, K. N.: The effects of blockade of the autonomic ganglia on the urinary bladder in man. J. Urol., **57**: 242～250, 1947.
9) Setnikar, I., Ravasi, M. T. and De Re, P.: Pharmacological properties of piperidinoethyl-3-methylflavone-8-carboxylate hydrochloride, a smooth muscle relaxant. J. Pharm. Exp. Therap., **130**: 356～363, 1960.
10) Stanton, S. L.: A comparison of emepronium bromide and flavoxate hydrochloride in the treatment of urinary incontinence. J. Urol., **110**: 529～532, 1973.
11) Wampole Laboratories, Stamford, Conn.: Unpublished clinical reports on flavoxate hydrochloride (DW-61). 2) より引用．
12) 内薗耕二・入来正躬：平滑筋学会誌，投稿中．
13) 中新井邦夫・ほか：尿管膀胱の排尿運動に対する Flavoxate Hydrochloride の効果について．泌尿紀要，**20**：275，1974.


(1974年7月10　受付)