泌尿紀要21巻2号
1975年2月

神経因性膀胱（反射性膀胱）に対する Flavoxate の臨床薬効評価

——二重盲検法による同時対照試験——

園田孝夫*
黒田守**
岩佐賢二***
中新井邦夫****

CLINICAL EVALUATION OF FLAVOXATE FOR NEUROGENIC (REFLEX) BLADDER: CROSS-OVER CONTROLLED STUDY BY THE DOUBLE BLIND METHOD

Takao SONODA*, Mamoru KURODA**, Kenji IWASA***
and Kunio NAKAARAI****

From the Department of Urology, Osaka University Hospital, Kansai Rosai Hospital**, Osaka Rosai Hospital*** and Hoshigaoka Kosei-Nenkin Hospital*****

Flavoxate, butylscopolamine bromide and placebo were tried on 114 patients with neurogenic (reflex) bladder by means of cross-over controlled study by the double blind method.

1) As to general effect on urination, Flavoxate and butylscopolamine were obviously better than placebo. Among the subjective symptoms, urinary urgency was better treated with Flavoxate than with butylscopolamine.

2) As to improvement of dysuria Flavoxate was better than butylscopolamine.

3) Flavoxate did not show any effect on urinary incontinence, group reflex and autonomic reflex.

4) No side effect specific to Flavoxate was observed.

5) Clinical value of Flavoxate was discussed together with the method of evaluation of effects.

神経因性膀胱，とくに反射性膀胱における無抑制性膀胱収縮に対する薬物療法として，従来エフェドリンや臭化ブチルスコポラミンが用いられてきた．しかし，これらの薬剤は，膀胱平滑筋の無抑制性収縮に対する抑制効果は認められても，他臓器に対する影響も大きく，その使用法に難点がある．そこで他臓器に対する作用がなく，膀胱の無抑制性収縮に対してのみ抑制的にはたらく薬剤の開発が期待されていた．最近，われわれはこの目的にそう薬剤として Flavoxate hydrochloride (2-piperidino-ethyl-3- methylflavone-8-carboxylate hydrochloride, $C_{24}H_{25}NO_4 \cdot HCl$, Fig. 1) をとり上げ，反射性膀胱における無抑制性収縮に対していかなる効果があるかを二重盲検法による同時対照試験により検討したのでここに報告する．

* 大阪大学医学部泌尿器科学教室（教授）
** 関西労災病院泌尿器科（部長）
*** 大阪労災病院泌尿器科（前部長）
**** 星ケ丘厚生年金病院泌尿器科（部長）

試験方法

試験はフラボキセート（以下Fと略）と臭化ブチルスコポラミン（以下Bと略）およびプラセボー（以下

症例一覧表

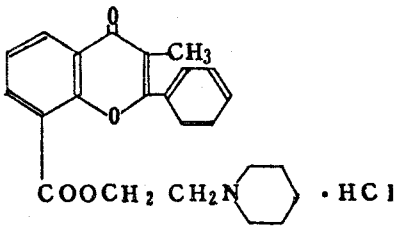
薬剤No.	*薬剤	氏名	年齢・性	尿促迫**意感 前	尿促迫**意感 第一治療	尿促迫**意感 第二治療	残尿**感 前	残尿**感 第一治療	残尿**感 第二治療	排尿不快**時感 前	排尿不快**時感 第一治療	排尿不快**時感 第二治療	排尿困難*** 遷延性	排尿困難*** 苒延性	排尿困難*** 尿線細小	排尿困難*** 尿線中絶	反射**** 集団反射	反射**** 自律神経反射	排尿状態	尿失禁	総合効果	相効比較	副作用	脱落理由	備考
1	BP	H.H.	62 F	3	—	—	2	—	—	0	—	—	2→	1→	3→	1→	有→	有→						来院せず	
2	FP	N.I.	57 M	2	—	—	1	—	—	0	—	—		3	3	3	有→	無						来院せず	
3	BF	M.K.	53 M	1	1	1	0	0	0	0	0	0	3→3→3	3→3→3	3→3→3	3→3→3	無	無	無 効 無 効	無 効 無 効	無 効 無 効	第一＝第二			
4	PF	T.K.	30 M	1	1	1	0	0	0	0	0	0	3→3→3	3→3→3	3→3→3	3→3→3	有→不 →不	有→不 →不	無 効 無 効	無 効 無 効	無 効 無 効	第一＝第二			
7	BF	S.S.	78 M	2	2	2	1	1	1	0	0	0	2→2→2	2→2→2	2→2→2	2→2→2	無	無	無 効 無 効	無 効 無 効	無 効 無 効	第一＝第二			
8	FP	O.M.	37 M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3→3→3	3→3→3	3→3→3	3→3→3	無	無	無 効 無 効	無 効 無 効	無 効 無 効	第一＝第二			
9	PB	N.T.	52 F																					脱落・来院せず	
13	FP	U.Y.	27 M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3→3→3	3→2→2	3→3→3	3→3→3	無	無	悪 化 悪 化	— —	無 効 無 効	第一＝第二	不眠(第一)(第二)		
14	BF	F.I.	33 M	1	1	1	0	0	0	0	0	0	3→3→3	3→3→3	3→3→3	3→3→3	無	有→不 →不	無 効 無 効	無 効 無 効	無 効 無 効	第一＝第二			
15	FB	T.H.	37 M	1	0	0	1	0	0	2	0	0	3→3→3	3→3→3	3→3→3	3→3→3	無	無	ゃゃ有効 ゃゃ有効	— —	ゃゃ有効 ゃゃ有効	第一＝第二			
19	PB	U.H.	40 M	1	1	1	0	0	0	0	0	0	3→3→3	3→3→3	3→3→3	3→3→3	有→不 →不	無	無 効 無 効	無 効 無 効	無 効 無 効	第一＝第二			
20	BF	S.M.	79 M	1	1	1	1	1	1	0	0	0	3→3→3	3→3→3	3→3→3	3→3→3	無	無	無 効 無 効	— —	無 効 無 効	第一＝第二			
22	FB	W.T.	24 M	1	1	1	0	0	0	0	0	0	3→3→3	3→3→3	3→3→3	3→3→3	無	無	無 効 無 効	無 効 無 効	無 効 無 効	第一＝第二			
25	FP	O.Y.	29 M	1	1	1	1	1	1	0	0	0	2→2→2	2→2→2	3→3→3	2→2→2	無	無	無 効 無 効	無 効 無 効	無 効 無 効	第一＝第二			
26	BF	I.K.	58 F	2	2	1	0	0	0	0	0	0	2→2→3	3→3→3	2→2→2	3→3→3	無	無	無 効 有 効	— —	無 効 有 効	第一≪第二			
27	BP	M.K.	31 F	2	1	—	1	0	—	0	0	—	3→3	3→3	3→3	3→3	無	無	ゃゃ有効 —	ゃゃ有効 —	ゃゃ有効 —			第二治療他疾患併発のため中止	

29	F/B	N.T.	46/M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3→3→3	2→2→2	3→3→3	3→3→3	無	無	無効 無効	無効 ゃゃ有効	無効 ゃゃ有効	第一＜第二			
30	P/B	K.H.	55/M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3→3→3	2→2→2	3→3→3	3→3→3	無	有→不 →不	無効 無効	無効 無効	無効 無効	第一＝第二	第一治療(3日目) 第二治療(4日目) じんましん		
31	P/B	T.D.	55/M	2	2	2	0	0	0	0	0	0	2→2→2	3→3→3	3→3→3	2→2→2	有→不 →不	無	無効 ゃゃ有効	無効 無効	無効 ゃゃ有効	第一＜第二	第一治療痙攣(＋) 第二治療痙攣(＋) 胃腸障害(＋)		
32	B/P	M.H.	36/M	2	2	2	0	0	0	0	0	0	2→1→1	3→3→3	3→2→2	3→2→3	有→不 →不	無	悪化 無効	悪化 悪化	悪化 悪化	第一＝第二	第一治療(3日目) 胃腸障害(＋)		
33	P/F	Y.K.	62/M	2	0	0	0	0	0	0	0	0	3→3→3	3→3→3	3→3→3	2→2→3	有→不 →不	有→不 →不	ゃゃ有効 有効	ゃゃ有効 有効	ゃゃ有効 有効	第一≪第二			
34	B/F	I.S.	41/M	2	2	0	1	1	0	0	0	0	2→3→3	3→3→3	2→2→3	2→2→2	有→不 →不	無	無効 ゃゃ有効	無効 無効	無効 ゃゃ有効	第一＜第二	第二治療(4日目) 軽度悪心		
35	F/B	M.T.	45/M	2	2	1	0	0	0	0	0	0	2→2→2	3→3→3	3→3→3	2→2→2	有→不 →不	無	無効 ゃゃ有効	無効 ゃゃ有効	無効 ゃゃ有効	第一＜第二			
36	F/P	S.H.	39/M	3	3	3	0	0	0	0	0	0	2→2→2	3→3→3	2→2→2	2→2→2	有→不 →不	無	無効 無効	無効 無効	無効 無効	第一＝第二			
37	F/B	N.T.	41/M	2	0	2	0	0	0	0	0	0	3→3→3	2→2→2	2→2→2	2→2→2	有→不 →不	有→不 →不	ゃゃ有効 無効	無効 無効	ゃゃ有効 無効	第一＞第二	第一治療胃腸障害(＋)		
38	P/F	T.K.	61/M	0	0	3	0	0	0	0	0	0	3→3→3	3→3→3	2→2→3	3→3→3	無	無	無効 悪化	無効 悪化	無効 悪化	第一＞第二	第二治療下痢（4日目＋，6日目＋＋）		
39	B/F	Y.I.	44/M	3	2	2	1	0	0	0	0	0	2→2→2	2→2→2	2→2→2	3→3→3	有→不 →不	無	無効 無効	ゃゃ有効 ゃゃ有効	ゃゃ有効 ゃゃ有効	第一＝第二			
40	F/P	K.T.	34/M	0	0	2	0	0	0	0	0	0	3→3→2	3→3→3	3→3→3	2→2→2	有→悪 →悪	無	無効 悪化	無効 無効	無効 悪化	第一＞第二	第一治療痙攣(＋) 第二治療痙攣(＋＋)		
41	B/P	K.H.	26/M	3	3	3	0	0	0	0	0	0	3→3→3	3→3→3	3→3→3	2→2→2	有→やや悪→不	無	無効 無効	無効 無効	無効 無効	第一＝第二			
42	P/B	K.J.	19/M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3→3→3	3→3→3	3→3→3	2→2→2	有→不 →不	無	悪化 無効	無効 無効	無効 無効	第一＝第二	第一治療(4日目) めまい(＋)	第二治療(3日目) 投薬中止副作用・病状悪化他の治療が必要	
43	B/P	F.H.	33/M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2→2→2	2→2→2	2→2→2	2→2→2	無	無	無効 ゃゃ有効	無効 ゃゃ有効	無効 ゃゃ有効	第一＜第二			
44	P/B	Y.Y.	47/M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2→2→2	3→3→3	3→3→3	2→2→2	有→悪 →やや改	無	悪化 ゃゃ有効	無効 無効	悪化 ゃゃ有効	第一≪第二	第一治療胃腸障害(＋)下腹ケイレン痛み(＋)→(＋＋)		
45	F/B	K.S.	28/M	2	2	—	1	1	—	0	0	—	2→2	3→3	3→3	2→2	有→不 →悪	無	ゃゃ有効 悪化	無効 無効	ゃゃ有効 悪化	第一≫第二	第二治療(4日目) 腰足のしびれ感(＋)→(＋＋)	病状悪化，他の治療が必要	
46	F/P	M.H.	40/M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3→3→3	3→3→3	3→3→3	2→2→2	有→不 →不	無	無効 無効	無効 無効	無効 無効	第一＝第二			併用薬：ナタシリン(第一，第二)

薬剤No.	*薬剤	氏名	年齢・性	尿促迫感** 前	尿促迫感** 第一治療	尿促迫感** 第二治療	残尿感** 前	残尿感** 第一治療	残尿感** 第二治療	排尿不快感** 前	排尿不快感** 第一治療	排尿不快感** 第二治療	排尿困難*** 遷延性	排尿困難*** 再延性	排尿困難*** 尿線細小	排尿困難*** 尿線中絶	反射**** 集団反射	反射**** 自律神経反射	排尿状態	尿失禁	総合効果	相効比較	副作用	脱落理由	備考
47	BF	Y.I.	44M	2	2	2	0	0	0	0	0	0	3→3→3	2→2→2	2→2→2	3→3→3	有→不→不	無	無 効 無 効	ゃゃ有効 無 効	ゃゃ有効 無 効	第一＞第二			
48	PF	S.M.	25M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1→1→1	3→3→3	3→3→3	2→2→2	有→不→不	無	無 効 無 効	無 効 無 効	無 効 無 効	第一＝第二			
49	PF	M.S.	74M	1	1	1	0	0	0	0	0	0	3→3→3	3→3→3	3→3→3	2→2→2	無	無	有 効 悪 化	有 効 無 効	有 効 無 効	第一≫第二			
50	FB	U.K.	36M	3	2	3	1	0	1	0	0	0	2→2→2	—	—	2→2→2	無	—	ゃゃ有効 無 効	有 効 無 効	有 効 無 効	第一≫第二			
51	PB	T.K.	20F	2	2	1	0	0	0	0	0	0	3→3→3	3→3→3	3→3→3	—	無	無	無 効 無 効	無 効 ゃゃ有効	無 効 ゃゃ有効	第一＜第二			
52	BP	N.M.	14M	2	2	—	0	0	—	0	0	—	—	—	—	2→2→2	—	—	無 効 —	無 効 —	無 効 —			第二週目服用せず	
53	BF	S.K.	20F	2	1	2	0	0	0	0	0	0	—	—	—	—	無	—	ゃゃ有効 無 効	有 効 無 効	ゃゃ有効 無 効	第一≫第二			
55	PF	U.	24M	1	1	1	0	0	0	0	0	0	—	—	—	2→2→2	無	有→不→不	無 効 無 効	無 効 無 効	無 効 無 効	第一＝第二			
56	FP	T.S.	25M	2	0	0	2	0	0	3	0	0	—	—	—	2→2→	無	無	著 効 有 効	有 効 有 効	著 効 有 効	第一≫第二			
57	PB	A.T.	67M	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	— —	— —	— —			対象外症例	
58	BP	T.A.	44M	2	2	2	0	0	0	0	0	0	—	—	—	—	無	有→不→不	無 効 無 効	無 効 無 効	無 効 無 効	第一＝第二			
61	FP	S.Y.	38M	2(30分)	2(60分)	2(90分)	0	0	0	0	0	0	—	—	—	2→2→2	無	有→不→不	有 効 無 効	無 効 無 効	有 効 無 効	第一＞第二			
63	BF	Y.T.	61M	3	2	3	0	0	0	0	0	0	—	—	—	2→2→2	—	—	著 効 無 効	ゃゃ有効 無 効	著 効 無 効	第一≫第二			併用薬：ウインドマイロン（第一，第二）
67	BP	U.Y.	55F	1	1	1	2	2	1	0	0	0	—	—	—	—	無	無	無 効 無 効	無 効 無 効	無 効 無 効	第一＝第二			併用薬：ウロサイダル（第一，第二）
68	PF	N.Y.	49M	2	2	2	2	2	2	1	1		3→3→3	2→2→2	—	2→2→2	—	—	無 効 ゃゃ有効	無 効 ゃゃ有効	無 効 ゃゃ有効	第一＜第二			
73	FB	T.K.	24F	1	0	1	1	0	1	0	0	0	3→3→3	3→3→3	3→3→3	3→3→3	—	—	有 効 無 効	有 効 無 効	有 効 無 効	第一≫第二			
74	FP	H.H.	60M	1	1	1	2	1	2	2	0	1	2→3→2	2→3→2	2→2→2	2→3→2	—	—	ゃゃ有効 無 効	ゃゃ有効 無 効	ゃゃ有効 無 効	第一＞第二			併用薬：ウロサイダル（第一，第二）

75	P B	I.H. 56 M	2	2	1	2	1	0	0	3→3→3	2→2→3	3→3→3	1→1→3	—	—	無 有	効 効	無 効	効 効	第一≪第二		
80	F P	K.H. 26 M	3	3	2	0	0	1	1	0	3→3→3	3→3→3	—	無	—	無 有	効 効	無 効	効 有効	第一≪第二		
81	F B	H.K. 66 M	2	2	1	1	1	0	0	0	3→3→3	3→3→3	3→3→3	無	—	無 有	効 効	無 効	効 無	第一≪第二		
82	P B	Y.Y. 35 F	1	1	1	2	1	1	1	1	2→2→2	3→3→3	3→3→3	2→2→2	無	無 有	効 効	無 効	効 有効	第一＜第二		
85	B P	S.Y. 65 M	3	1	2	1	0	0	0	0	2→2→2	2→2→2	3→3→3	2→2→2	無	有 有	効 効	有 効	効 有効	第一≫第二		
86	F P	H.K. 14 M	2	2	2	0	0	0	0	0	3→3→3	3→3→3	3→3→3	3→3→3	無	有 有	効 効	有 効	効 無	第一≫第二	併用薬：サイントマイシン（第一，第二）	

記載要領　*上段　第一治療，下段　第二治療，F：フラボキセート錠，B：臭化ブチルスコポラミン錠，P：プラセボー錠
***3：重症，2：中等度，1：軽度，0：症状なし
****1：重症，2：軽度，3：症状なし
*****有：症状あり，無：症状なし



$C_{24}H_{25}NO_4$ ・HCl；

一般名：flavoxate hydrochloride (INN)

Fig. 1.　フラボキセートの構造式

Pと略）の3剤のうち2剤を1組とした1週間ごとのcross-over 方式を採用した．なお，F，B，Pいずれも日本新薬株式会社より提供を受けた．

(1) 対象患者

1974年2月より1974年6月までに星ケ丘厚生年金病院泌尿器科，大阪労災病院泌尿器科および関西労災病院泌尿器科において神経因性膀胱（反射性膀胱）と診断された成人患者で，妊婦および妊娠の可能性のあるものを除く57症例を対象とした．

(2) 薬剤

本試験において使用した薬剤は Table 1 のごとくである．

Table 1.　試験薬剤の種類，成分・含量

薬　　剤	成分・含量（1錠中）
フラボキセート錠（以下Fと略）	Flavoxate HCl 100 mg 含有
臭化ブチルスコポラミン錠（以下Bと略）	臭化ブチルスコポラミン 15 mg 含有
プラセボー錠（以下Pと略）	乳糖・デンプン適量

上記3剤は白色糖衣錠で外観上全く同一で，その識別不能性についてはコントローラーが本試験を担当した各医師を被検者としたトライアングルテストにより保証した．

含量規定および製剤の性状については割付けサンプル中よりコントローラーが無作為に抜き取りコントローラーから第三者機関（京都大学薬学部薬剤学教室）に試験を依頼し公正であることが確認された．

(3) 薬剤割付け

3剤のうち2剤を1組とした cross-over 方式とし Table 2 のごとき組合わせをダブルコントローラー (double controller method) により，各施設ごとに二重の無作為化をおこないおのおのコードを保管した (Table 2).

Table 2. 試験薬剤の組合わせ

	第1治療	第2治療
1	F	B
2	B	F
3	F	P
4	P	F
5	B	P
6	P	B

(4) 投与方法

投与方法は2剤の cross-over とし，各被験薬を1回2錠1日3回毎食後規則正しく服用することを指示した．

本試験開始前他剤を使用していた場合，数日の wash out period を設け，それらの影響がなくなるのを待って試験に組み入れたが，第1治療（1週間）と第2治療（1週間）の間には wash out period は設けなかった．

併用薬は原則として用いず，尿路感染予防上必要な場合はサルファ剤，尿路防腐剤，抗生物質を使用することはさしつかえないこととした．

(5) 病態調査

試験前対象患者について性，年齢，疾患の原因，疾患の状態，排尿時 trigger の有無，代用尿意の有無の背景因子について調査し，対象群検討の際の資料とした．

(6) 経過観察および効果判定

i）経過観察

自覚症状としての尿意促迫感・残尿感・排尿時不快感については，それぞれの程度を4段階に分けその推移を観察した．

排尿困難については遷延性，苒延性，尿線細小，尿線中絶に分けその程度を3段階に分別し経過を観察した．

反射は集団反射および自律神経反射について試験前（あり・なし），各治療後（改善・不変）で経過をみた．

あわせて，患者に日記式質問表を渡し排尿状態〔排尿回数（昼・夜），排尿量〕と尿失禁〔失禁回数，失禁尿量，失禁までの時間〕を調査した．

ii）効果判定

対象疾患が複雑多彩な病状を呈するため画一的な効果判定基準を設定することを避け，症例ごとの状態を把握し，1例ずつその経過を観察したうえで担当医の所見を加え概括判定を実施した．

自覚症状の改善についての効果判定および尿失禁の改善についての効果判定ならびに両者を総括した総合効果判定はそれぞれ「著効・有効・やや有効・無効・悪化」の5段階法を用いた．

総合効果判定にもとづく相対効果の比較判定（優劣判定）は「第1治療は第2治療より優れる」，「第1治療は第2治療よりすこし優れる」，「どちらも同じ」，「第1治療は第2治療に少し劣る」，「第1治療は第2治療に劣る」の5段階法でおこなった．

一方，標的症状別の効果判定は細分化した判定を避け，判定の明確化とともに臨床的に最も有意義と考えられる「症状の消失」という点に判定の基準を置いた．すなわち，自覚症状（尿意促迫感・残尿感・排尿時不快感）については「症状消失」と「症状継続」の2段階評価とし，排尿困難については「消失」・「不変」・「悪化」の3段階評価，反射についても「消失」・「不変」・「悪化」の3段階評価を採用した．

なお，排尿困難については4種のタイプ（遷延性，苒延性，尿線細小，尿線中絶）を総合した評価もあわせておこない，4種のタイプのうち1種でも消失したものを「消失」とし，1種でも悪化したものを「悪化」とし，その他は「不変」とした．この場合同一症例において一方は消失，一方は悪化という症例がないことを開封前確認のうえ判定した．

これらの判定・評価は1週間の治療期間の後半まで及んでいるものについておこない，病状悪化等による途中中止例については症例検討のうえ解析対象とするか否かを決定した．

(7) 副作用

発現した時点でその内容および程度について調査した．副作用発現による試験の継続または中止の判断は担当医がおこなった．

(8) 脱落

次の場合は脱落とした．

1) 担当医が試験開始後不適当と判断した場合．

2) 他疾患を併発し，試験継続が不能となった場合．

3) 来院せずまたは転院により正確な情報が得られなくなった場合．

4) その他，症例検討により対象として適当でないと判断した場合．

(9) 開票

各施設における試験終了後調査表に記入もれのないことを確認のうえ，本試験に参加した医師が出席のもとに二人のコントローラーにより開票された．

結　　果

総試験例数は57症例であり，2剤の cross-over 方式のため各薬剤の脱落例を除く解析対象例はF投与群

37例，B投与群35例，P投与群32例の計104例であった．症例は一括して表に示した（症例一覧表）．

(1) 対象患者の検討

対象患者の構成について3投与群間の比較を χ^2- 検定により解析した．

性別構成（Table 3），年齢構成（Table 4），病因構成（Table 5），疾患状態（Table 6），排尿時 trigger の有無（Table 7）および代用尿意の有無（Table 8）について3投与群間に有意の差を認めず，3投与群の患者構成は均質であると考えられる．

(2) 成績

（i）尿失禁

尿失禁に対するF，BおよびPの効果判定は Table 9 に示すとおりである．F投与群においては著効0例(0.0%)，有効4例(12.1%)，やや有効4例(12.1%)，無効24例（72.7%），悪化1例（3.1%）であり，B投与群においては著効0例(0.0%)，有効4例(12.1%)，やや有効8例（24.2%），無効20例（60.6%），悪化1例（3.1%）であり，P投与群では著効0例（0.0%），有効2例（6.4%），やや有効3例（9.6%），無効25例(80.7%)，悪化1例（3.3%）であった．

3剤相互の比較検定は Mann-Whitney の U^2-検定（以下ことわりのない場合はこの検定法を採用した）を用いておこなったが，3剤相互間に有意の差を認めえなかった．

(ii) 自覚症状

自覚症状としての排尿状態に対するF，BおよびPの効果判定は Table 9 のごとくであった．F投与群では著効1例（2.8%），有効4例（10.8%），やや有効8例（21.6%），無効21例（56.7%），悪化3例(8.1%)，B投与群では著効1例（2.8%），有効3例(8.5%)，やや有効7例（20.0%），無効22例（62.8%），悪化2例（5.7%），P投与群では著効0例（0.0%），有効3例（9.4%），やや有効3例（9.4%），無効22例(68.7%)，悪化4例（12.5%）の成績を得た．Fおよ

Table 3. 対象患者の性別構成

性＼薬剤	F投与群	B投与群	P投与群	計
男性	34	27	28	89
女性	3	8	4	15
計	37	35	32	104

$\chi^2=3.308<5.991$ ($p=0.05$, $\phi=2$)
N.S.（有意差なし）

Table 4. 対象患者の年齢構成

年齢(歳)＼薬剤	F投与群	B投与群	P投与群	計
30 以下	11	8	10	29
31 ～ 40	8	8	9	25
41 ～ 50	7	8	3	18
51 ～ 60	4	6	6	16
61 以上	7	5	4	16
計	37	35	32	104

$\chi^2=3.977<15.507$ ($p=0.05$, $\phi=8$) N.S.

Table 5. 対象患者の病因構成

病因＼薬剤	F投与群	B投与群	P投与群	計
外傷	25	20	21	66
脳血管障害	6	4	2	12
炎症	2	4	4	10
奇形	2	5	3	10
その他	2	2	2	6
計	37	35	32	104

$\chi^2=4.398<15.507$ ($p=0.05$, $\phi=8$) N.S.

Table 6. 対象患者の疾患状態

状態＼薬剤	F投与群	B投与群	P投与群	計
バランス	30	30	26	86
インバランス	7	5	6	18
計	37	35	32	104

$\chi^2=0.337<5.991$ ($p=0.05$, $\phi=2$) N.S.

Table 7. 対象患者の排尿時 trigger の有無

状態＼薬剤	F投与群	B投与群	P投与群	計
有	8	10	10	28
無	23	20	20	63
不明	6	5	2	13
計	37	35	32	104

$\chi^2=2.245<9.488$ ($p=0.05$, $\phi=4$) N.S.

Table 8. 対象患者の代用尿意の有無

有無＼薬剤	F投与群	B投与群	P投与群	計
有	13	12	15	40
無	14	14	13	41
不明	10	9	4	33
計	37	35	32	104

$\chi^2=2.839<9.488$ ($p=0.05$, $\phi=4$) N.S.

Table 9.　総合効果，尿失禁および自覚症状（排尿状態）の改善効果

項目	薬剤＼効果	著効 (%)	有効 (%)	やや有効 (%)	無効 (%)	悪化 (%)	計	Mann-Whitney U-test ＊有意水準5%
尿失禁	F投与群	0 (0.0)	4 (12.1)	4 (12.1)	24 (72.7)	1 (3.1)	33	F
	B投与群	0 (0.0)	4 (12.1)	8 (24.2)	20 (60.6)	1 (3.1)	33	— B
	P投与群	0 (0.0)	2 (6.4)	3 (9.6)	25 (80.7)	1 (3.3)	31	— — P
自覚症状（排尿状態）	F投与群	1 (2.7)	4 (10.8)	8 (21.6)	21 (56.7)	3 (8.1)	37	F
	B投与群	1 (2.8)	3 (8.5)	7 (20.0)	22 (62.8)	2 (5.7)	35	— B
	P投与群	0 (0.0)	3 (9.4)	3 (9.4)	22 (68.7)	4 (12.5)	32	— — P
総合効果	F投与群	1 (2.7)	5 (13.5)	8 (21.5)	22 (59.4)	1 (2.8)	37	F
	B投与群	1 (2.8)	3 (8.5)	11 (31.4)	18 (51.4)	2 (5.7)	35	— B
	P投与群	0 (0.0)	2 (6.2)	4 (12.5)	23 (71.9)	3 (9.4)	32	＊ ＊ P $z_{F-P}=1.976$ $z_{B-P}=1.967$

びB投与群はP投与群に比し効果がすぐれている傾向がみられたが，推計学的には3剤相互の間に有意の差を認めるには至らなかった．

(iii) 総合効果

3剤の総合効果判定は Table 9 に示すごとくである．F投与群においては，著効1例（2.8%），有効5例(13.5%)，やや有効8例(21.5%)，無効22例（59.4%），悪化1例（2.8%）であり，B投与群では著効1例（2.8%），有効3例（8.5%），やや有効11例（31.4%），無効18例（51.4%），悪化2例（5.9%）であり，P投与群では著効0例（0.0%），有効2例（6.2%），やや有効4例（12.5%），無効23例（71.9%），悪化3例（9.4%）であった．FおよびB投与群はP投与群に比し有効例が多く，その効果においてすぐれており，推計学的にはF—P投与群間およびB—P投与群間に5%水準で有意の差を認めた．F—B投与群間においては有意差は認められなかった．

(iv) 症状別効果

a）自覚症状別効果

尿意促迫感，残尿感，排尿時不快感に対する3剤の効果判定は Table 10 に示すごとくである．尿意促迫感の消失例はF投与群で6例（19.3%），B投与群で1例（3.3%），P投与群で2例（8.3%）であり，残尿感の消失例はF投与群で6例（46.1%），B投与群で5例（35.7%），P投与群2例（25.0%）であり，排尿時不快感の消失例はF投与群で2例（50.0%），B投与群で1例（33.3%），P投与群で1例（25.0%）であった．

この成績について Fisher の直接確率計算法により3剤相互間の比較検定をおこなった．残尿感，排尿時不快感において3剤間相互に有意の差はなく，尿意促迫感についてF—B投与群間においてのみ推計学的に有意の差を認め，FがBに比し症状消失効果がすぐれていることが明らかとなった．

b）排尿困難

排尿困難の4種のタイプのうち，主たる遷延性排尿においてF投与群は消失3例(27.2%)，不変8例(72.8%)，悪化0例（0.0%），B投与群は消失1例（8.3%），不変10例(83.4%)，悪化1例（8.3%），P投与群は消失0例（0.0%），不変9例（81.8%），悪化2例（18.2%）であり，F投与群はP投与群に比してその改善効果がすぐれており推計学的にも5%水準で有意差を認めたが，その他の薬剤間には有意差を認めえなかった．

その他のタイプではそれぞれ3剤相互間に効果の差異を認めなかった．

4種のタイプを総合した排尿困難についての総合効果においてはF投与群は消失5例（20.8%），不変18例（75.0%），悪化1例（4.2%），B投与群は消失2例（9.5%），不変18例（85.7%），悪化1例（4.8%），P投与群は消失0例（0.0%），不変21例（87.5%），悪化3例（12.5%）であり，F投与群はP投与群に比し改善例が多く，悪化例が少なく，比較検定において有意の差（5%水準）を認めた．

Table 10. 自覚症状別効果

症状	薬剤 ＼ 効果	症状消失	症状継続	計	Fisher 直接確率計算 ＊有意水準5％
尿意促迫感	F 投与群	6	25	31	F　P＝0.052
	B 投与群	1	29	30	＊ B
	P 投与群	2	22	24	— — P
残尿感	F 投与群	6	7	13	F
	B 投与群	6	9	14	— B
	P 投与群	2	6	8	— — P
排尿時不快感	F 投与群	2	2	4	F
	B 投与群	1	2	3	— B
	P 投与群	1	3	4	— — P

Table 11. 排尿困難に対する効果

	薬剤 ＼ 効果	消失	不変	悪化	計	Mann-Whitney U-test ＊有意水準5％
遷延性	F 投与群	3	8	0	11	F　$z_{F-P}=2.197$
	B 投与群	1	10	1	12	— B
	P 投与群	0	9	2	11	＊ — P
蒋延性	F 投与群	1	7	1	9	F
	B 投与群	1	8	0	9	— B
	P 投与群	0	7	1	8	— — P
尿線細小	F 投与群	2	7	0	9	F
	B 投与群	0	7	1	8	— B
	P 投与群	0	4	1	5	— — P
尿線中絶	F 投与群	2	16	0	18	F
	B 投与群	1	13	1	15	— B
	P 投与群	0	19	0	19	— — P
※総合	F 投与群	5	18	1	24	F　$z_{F-P}=2.320$
	B 投与群	2	18	1	21	— B
	P 投与群	0	21	3	24	＊ — P

※　消失：4項中1項でも改善したもの　　悪化：4項中1項でも悪化したもの
不変：その他変化を示さなかったもの

その他の比較においては推計学的に差異は得られなかった（Table 11）.

c）反射

集団反射，自律神経反射ともに3剤の効果はほとんどみられず推計学的に3剤相互間になんらの差異も認められなかった（Table 12）.

（v）相対効果比較判定

本試験は2剤1組の cross-over 法を採用しているため，2剤間の相対効果の比較判定もあわせておこなったが，その結果は Table 13 に示すごとくである.

この成績の解析は Sheffé の方法による分散分析を用いておこなった．Table 13 に示すごとくF投与とP投与の比較においてはF投与は18例中7例(38.8%)においてすぐれており3例（16.6%）において劣っていた．一方B投与とP投与の比較においては14例中6例（42.9%）においてすぐれており，1例（7.1%）において劣っていた．FおよびB投与はP投与に比して，優位の傾向にあるが，3者間に推計学的な有意の差を認めるには至らなかった（Table 13）.

(3) 副作用

副作用の発現例数および症例は Table 14 に示すとおりである.

副作用発現頻度について3剤間に差異はない（χ^2–検定）.

副作用を症状別にみると原疾患にもとづくとみられる自律神経症状（痙攣，胃腸障害，下痢，悪心，下腹部痛，めまい）がほとんどであり，本剤に特異的と考えられるような副作用は認められなかった.

(4) 脱落

総試験症例54症例中脱落はF投与群1例，B投与群2例，P投与群3例でありその理由は Table 15 に示すごとくである．脱落理由として本試験の意義をくつがえすものはなく，脱落頻度についても3者間に推計学的差異を認めなかった.

(5) 併用薬

本試験において規定外の併用薬は全く用いられなかった．尿路感染予防上必要なサルファ剤，尿路防腐剤，抗生物質としてウィントマイロン，ナタシリン，ウロサイダル等がF投与群3例，B投与群3例，P投与群4例に用いられた.

(6) 順序効果

順序効果としてF，B，P投与群それぞれについて第1治療と第2治療の場合の効果に相違がありや否やを検討し，さらに全薬剤を総括した上で第1治療と第2治療の効果の比較をおこなった.

Table 16 に示すごとくおのおのの薬剤は治療順序

Table 12. 反射に対する効果

薬剤＼効果		消失	不変	悪化	計	Mann-Whitney U-test ＊有意水準5%
集団反射	F投与群	0	11	1	12	F
	B投与群	1	9	2	12	— B
	P投与群	0	10	2	12	— — P
自律神経反射	F投与群	0	6	0	6	F
	B投与群	0	5	0	5	— B
	P投与群	0	7	0	7	— — P

Table 13. 相対効果比較判定

FはBに優	FはBにすこし優	FとBは同	BはFにすこし優	BはFに優	計	Scheffé の方法による分散分析
4	2	7	3	3	19	$F_0=2.001$ $<F^2_{48}(0.10)=2.417$ 主効果の相対比較において3者間に優劣の差を認めない
FはPに優	FはPにすこし優	FとPは同	PはFにすこし優	PはFに優	計	
3	4	8	1	2	18	
BはPに優	BはPにすこし優	BとPは同	PはBにすこし優	PはBに優	計	
3	3	7	1	0	14	

Table 14. 副　作　用

薬剤	F投与群	B投与群	P投与群	計
対象症例	37	35	32	104
副作用発現例	5 (13.5%)	4 (11.4%)	6 (18.8%)	15
痙攣	1 (2.7%)	1 (2.9%)	2 (6.2%)	4
胃腸障害	1 (2.7%)	2 (5.7%)	1 (3.1%)	4
じんましん	0	1 (2.9%)	1 (3.1%)	2
不眠	1 (2.7%)	0	1 (3.1%)	2
悪心	1 (2.7%)	0	0	1
下痢	1 (2.7%)	0	0	1
めまい	0	0	1 (3.1%)	1
下腹部ケイレン（痛み）	0	0	1 (3.1%)	1
足腰のシビレ	0	1 (2.9%)	0	1
のべ副作用	5 (13.5%)	5 (11.4%)	7 (21.9%)	17

$\chi^2=0.765<5.991$ ($p=0.05$, $\phi=2$) N.S.

Table 15. 脱落および脱落理由

薬剤	F投与群	B投与群	P投与群
総試験症例	38	38	38
来院せず	1	2	3
対象外症例	0	1	1
服用せず	0	0	1
他疾患併発中止	0	0	1
計	1	3	6

$\chi^2=4.165<5.991$ ($p=0.05$, $\phi=2$) N.S.

による効果の差異がなく，また全薬剤を総括したうえでの第1治療および第2治療の効果にも差異がみられず，本試験においては治療順序による効果発現の相違は認められなかったといえる．

考　察

1968年 Kohler and Morales[1] がフラボキセートに正常膀胱に対する容量増大および内圧低下効果を認めて以来，Bradley and Cazort (1970)[2], Pedersen, Bjarnason and Hansen (1972)[3] およびStanton (1973)[4] により種々の原因による膀胱平滑筋の刺激状態の緩解に本剤が有効であることを報告している．

本邦においても最近，高田・藤田 (1974)[5] により下位損傷型神経因性膀胱，刺激膀胱および神経性頻尿

Table 16. 順　序　効　果

薬剤	治療順序	著効	有効	やや有効	無効	悪化	計	Mann-Whitney U-test
F投与群	第一治療	1	3	5	11	0	20	N.S.
	第二治療	0	2	3	11	1	17	
B投与群	第一治療	1	1	4	11	1	18	N.S.
	第二治療	0	2	7	7	1	17	
P投与群	第一治療	0	1	1	12	1	15	N.S.
	第二治療	0	1	3	11	2	17	
総症例 (F.B.P投与群)	第一治療	2	5	10	34	2	53	N.S.
	第二治療	0	5	13	29	4	51	

各薬剤における第一治療の場合と第二治療の場合にその効果の差はなく，全薬剤を総括したうえでの第一治療と第二治療においてもその効果に差は認められない．よって順序効果は認められない．

患者に対してフラボキセートの効果を検討し，半数以上の症例にみるべき効果を認めている．中新井・太田・佐藤(1974)[6]は成熟家兎を用い筋電図学的に膀胱充満に伴う膀胱三角部筋層の著しい運動性の増加がフラボキセート投与により速やかに消退することを証明し，Pederson らの臨床成績とあいまって，本剤が上位損傷型神経因性膀胱に対して反射性収縮の抑制効果を期待している．

以上のごとき背景に立脚し，われわれは主として上位損傷型神経因性膀胱における反射性膀胱に対し，あえて本剤を使用し，その臨床効果を検討した．本来，われわれの施行した試験のごとく，対象疾患が脊髄損傷による慢性化あるいは固定化した反射性膀胱である限り，薬物療法に有効性を期待することは無理とされている．また臨床症状についてみても，損傷部位，受傷後の期間，あるいは合併症の有無，患者自身の感受性からもその症状はきわめて複雑であって，薬剤の治療効果判定は尿路感染症に対する抗生物質の効果判定というぐあいにはゆかない．さらに客観的判定の一手段と考えられる膀胱内圧測定検査も膀胱尿管逆流現象の有無により，かえって正確な指標とはならない点を考慮し，あくまで患者の自覚的症状の変化と主治医の判断に基づく症状の変化を推計学的処理のうえ，薬剤の効果判定をおこなった．なお，本試験には試験薬剤であるフラボキセートとともに臭化ブチルスコポラミンおよびプラセボーを用いて二重盲検法による同時対照試験を多数例についておこなったが，その結果，排尿に関する自覚症状，とくに尿意促迫感の消失および遷延性排尿困難に対してフラボキセートが臭化ブチルスコポラミン以上の効果を発揮しうることが判明した．しかし，一般の尿失禁に対して効果を挙げえた Stanton (1973)[4]の成績と異なり，神経因性膀胱（反射性膀胱）の尿失禁や集団反射，あるいは自律神経反射に対しては効果がなかったが，薬剤の投与量および効果判定に必要な投与期間の問題からも今後なお検討の余地が残されていると考えられる．いずれにせよ，本試験においては反射性膀胱という特殊な疾患を対象とし，薬剤の有効率が低いレベルでの比較を推計学的処理によってなしえたことに意義があるものと考えられる．

また，フラボキセートの薬理学的作用機序についてもまだ不明な点が少なくない．Pedersen ら (1972)[3]は膀胱平滑筋の tonus に対する damping effect を仮定し，中新井ら (1974)[6]は筋肉自身に対する作用以外に神経終末に対する作用を報告しており，さらに入来ら (1975)[7]は動物実験的に膀胱容積の増加ならびに膀胱自動運動を抑制することを認めるとともに，本剤が従来の鎮痙剤的性格と全く異なり，平滑筋（とくに膀胱平滑筋）に対する直接作用から自律神経系の中枢神経レベルでの総合機能に至るまで非常に多くの作用点を有しており，それらのバランスの上に効果が発揮されるのではないかと示唆している．しかし今後さらに検討の余地は残されているものと思われる．

結　　語

神経因性膀胱（反射性膀胱）患者114例を対象として，フラボキセートおよび臭化ブチルスコポラミン，プラセボー投与の効果を二重盲検法による同時対照試験を施行して判定した．

1. 排尿に関する総合効果に対しては，フラボキセートおよび臭化ブチルスコポラミンはプラセボー投与に比して明らかに優れた効果がある．自覚症状のうち尿意促迫感に対してはフラボキセートは臭化ブチルスコポラミンより有効である．

2. 排尿困難に対するフラボキセートの効果は臭化ブチルスコポラミンに比して優れている．

3. 尿失禁，集団反射および自律神経反射に対するフラボキセートの効果は認められない．

4. フラボキセートに特異的と考えられる副作用は認められない．

5. 本剤の作用，臨床効果，効果判定方法につき考察した．

本臨床試験のコントローラーをお願いした大阪警察病院神経科，工藤義雄部長ならびに大阪電気通信大学工学部経営工学科，池田潤平教授に謝意を表します．

参 考 文 献

1) Kohler, F. P. and Morales, P.A.: J. Urol., **100**: 729, 1968.
2) Bradley, D. V. and Cazort, R. J.: J. Clin. Pharmacol., **10**: 65, 1970.
3) Pedersen, E., Bjarnason, E. V. and Hansen, P.-H.: Acta Neurolog. Scand., **48**: 487, 1972.
4) Stanton, S. L.: J. Urol., **110**: 529, 1973.
5) 高田元敬・藤田幸利：泌尿紀要，**20**：599，1974.
6) 中新井邦夫・太田　謙・佐藤義基：泌尿紀要，**20**：275，1974.
7) 入来正躬・土屋勝彦・古沢恵美・蔵本武明・三浦朗・野村　彰・大幡勝也：平滑筋会誌，**4**：1975（印刷中）

（1975年1月13日迅速掲載受付）