

膀胱機能不全に対する 1-methyl-5-chloroindoline methylbromide の効果

——二重盲検試験による臨床効果——

石 神 襄 次¹⁾・斉 藤 宗 吾¹⁾
黒 田 清 輝²⁾・広 岡 九 兵 衛³⁾
末 光 浩⁴⁾・大 野 三 太 郎⁵⁾
寺 杣 一 徳⁶⁾・田 中 邦 彦⁷⁾
斉 藤 博⁸⁾・松 本 博⁹⁾
小 川 暢 也¹⁰⁾

THE EFFECT OF 1-METHYL-5-CHLOROINDOLINE METHYLBROMIDE (S-6) TABLETS ON PARALYTIC DISORDERS OF THE BLADDER: A DOUBLE BLIND METHOD

Joji ISHIGAMI: Professor, Department of Urology, Kobe University School of Medicine (Director)

Sogo SAITO: Department of Urology, Kobe University School of Medicine

Kiyoteru KURODA: Department of Urology, Amagasaki Prefectural Hospital

Kyubei HIROOKA: Department of Urology, Kansai Labour Accident Hospital

Hiroshi SUEMITSU: Department of Urology, Kobe Labour Accident Hospital

Santaro ONO: Department of Urology, Kobe Steel Hospital

Kazunori TERASOMA: Department of Urology, Kobe Social Insurance Hospital

Kunihiko TANAKA: Department of Urology, Kakogawa Prefectural Hospital

Hiroshi SAITO: Department of Urology, Himeji Red Cross Hospital

Hiroshi MATSUMOTO: Professor, Department of Pharmacology, Kobe University School of Medicine (Controller)

Nobuya OGAWA: Department of Pharmacology, Ehime University School of Medicine (Controller)

1. The effect of 1-methyl-5-chloroindoline methylbromide (S-6) tablets on paralytic disorders of the bladder was compared with that of a placebo employing a double blind method.
2. Global assessment of the results by the Research Group indicated that a more marked effect was noted in the S-6-treated group than in the placebo-treated group.
3. Bladder function tests revealed that improvement of the first desire to void (FDV), maximum desire to void (MDV) and bladder capacity (BC) was more pronounced in the S-6-treated group than in the placebo-treated group.
4. As regards the subjective symptoms, improvement of desire to urinate was significantly more marked in the S-6-treated group than in the placebo-treated group.

- 1) 神戸大学医学部泌尿器科
- 2) 県立尼崎病院泌尿器科
- 3) 関西労災病院泌尿器科
- 4) 神戸労災病院泌尿器科
- 5) 神戸製鋼病院泌尿器科

- 6) 社会保険神戸中央病院泌尿器科
- 7) 県立加古川病院泌尿器科
- 8) 姫路赤十字病院泌尿器科
- 9) 神戸大学医学部薬理学教室
- 10) 愛媛大学医学部薬理学教室

5. When the effect of S-6 was evaluated by dividing paralytic disorders of the bladder into neurogenic disorders of the bladder having a certain neurogenic background factors and other types of paralytic disorders of the bladder (including hypotonic bladder, dysuria and enuresis), it was found that in the former group there was no significant difference in the effect between S-6 and the placebo but in the latter group the effectiveness of S-6 was noted.

6. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the S-6-treated and placebo-treated groups.

7. In view of the above, it is considered that S-6 is effective against paralytic disorders of the bladder and it is expected that satisfactory clinical results will be produced with the drug in the future.

はじめに

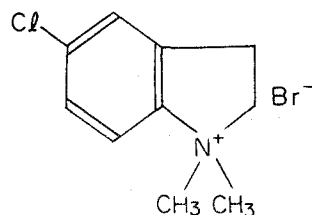
脊髄損傷による膀胱機能不全、婦人科手術や腸管手術後の膀胱機能不全など明らかな背景因子をもつ低緊張性膀胱のほか、日常の診療において、排尿困難・残尿感を主訴として来院する患者に膀胱内圧測定をおこなってみると明らかな神経因性背景因子のないものにも低緊張性膀胱をみることが多い。

これらの低緊張性膀胱の原因は膀胱平滑筋の収縮の低下と考えられ、従来より種々の薬物療法がとりあげられ、抗コリンエステラーゼ剤、各種ビタミン剤がその代表的なものであるが、じゅうぶんの治療効果を得ているとはいいがたい。

今回、われわれは、副交感神経末梢刺激剤として杏林化学研究所により開発された¹⁾ 1-methyl-5-chloroindoline methylbromide (以下S-6錠と略す)の提供をうけ、本剤が膀胱の平滑筋に対して薬理的に認められた作用²⁾について、臨床効果の有無を検討するため本試験前に神戸大学泌尿器科において瀬踏み試験^{3,4)}をおこない、75%の有効率をみとめたのでこれを参考資料として、神経因性膀胱、排尿困難を伴う低緊張性膀胱などの膀胱機能不全患者に対して二重盲検法による臨床評価をおこない、有効な結果を得たので報告する。

S-6錠は Fig. 1 のごとくインドリン誘導体を示

Structure of S-6



1-Methyl-5-chloroindoline methylbromide

Fig. 1

し、平滑筋の acetylcholine 受容体に直接作用して muscarine 様作用を示すものと考えられ、薬理学的には副交感神経末梢の支配臓器に対して receptor activator として作用することが知られ、ウサギに本剤を投与し膀胱が収縮したと報告されている。

試験方法

試験薬 S-6 錠ならびに placebo 錠を用いた二重盲検法による同時対照試験をおこなった。

1) 対象患者

1974年5月から1975年8月までに神戸大学医学部附属病院、姫路赤十字病院、県立加古川病院、県立尼崎病院、神戸労災病院、神戸製鋼病院、社会保険神戸中央病院、関西労災病院の各泌尿器科を受診した神経因性膀胱および排尿困難を主訴とする低緊張性膀胱の患者を対象とした。これらの対象患者は臨床診断と Lewis の recording cystometry の所見より hypotonic bladder または類似の膀胱機能不全と診断され、S-6 感受性試験 (S-6 10 mg 筋注後30~60分で cystometry を施行して S-6 注射前の cystometry の最小尿意量、最大尿意量、最大膀胱内圧のいずれか一つに改善の response をみとめると主治医が判断したものを S-6 テスト適合とする) に適合した症例で次の除外規定に該当しないものを対象とした。

=除外規定=

① 疾患が急性増悪期にあるか、完全麻痺性膀胱等臨床薬物療法が全く期待できないと主治医が判断したもの。

② 各種の手術施行直後のもの。

③ 重篤な尿路感染症を有するもの。

④ 尿道の器質的疾患があり、18F のバルーンカテーテルの挿入のできないもの。

⑤ S-6 テストで強度の副作用をみとめたもの。

⑥ 妊娠中のもの。

⑦ その他主治医が不適当と判断した症例。

2) 薬剤および割付け

Table 1

神戸大学泌尿器科 S-6 研究会															
薬剤 番号		組 番		S-6 錠臨床調査表											
病院名		医師名		科 名											
当 科		初 診 日													
患者氏名		性 男・女		生年月日		MTS		年 月 日生()才		体 重		Kg		入 院 外 来	
診 断 名						合併症									
病 歴		(原因)				感受性試験施行日 (S-6テスト)		昭和 年 月 日							
		(一投前)				投薬開始日		昭和 年 月 日							
						投薬完了日		昭和 年 月 日							
併用薬剤		投 薬 前		投 薬 中		投 与 量		第1週		第2週		第3週		計	
								12錠/日 9錠/日		12錠/日 9錠/日		12錠/日 9錠/日		錠	
						その他(錠/日)		その他(錠/日)		その他(錠/日)					
膀胱機能成績(理科学的所見)		検 査 項 目		S-6テスト		投 薬 前 値		投 薬 後 値		増 減 (増減率)		脱落除外の判定			
				適合, 不適, ?		(年 月 日)		(年 月 日)							
		膀胱内圧		最小尿意量 (ml)						(%)		主治医			
				最大尿意量 (ml)						(%)		1. 完了			
				最大内圧 (mmHg)						(%)		2. 中止			
				膀胱容量 (ml)						(%)		3. 研究中止			
				残 尿 量 (ml)						(%)		1. 完了			
				膀胱効率 (残尿量/容量 × 100)						(%)		2. 脱落			
				膀胱機能検査所見 (主治医所見)								3. 除外			
												(理由)			
自覚症状		膀胱充満感				1. 強 2. 普通 3. 弱		1. 強 2. 普通 3. 弱		1. 改善 2. 不変 3. 増悪					
		尿 意				1. 強 2. 普通 3. 弱		1. 強 2. 普通 3. 弱		1. 改善 2. 不変 3. 増悪					
		排 尿 状 態				1. 良好 2. 普通 3. 悪		1. 良好 2. 普通 3. 悪		1. 改善 2. 不変 3. 増悪					
副作用															
採血及び検査日				投 薬 前 (月 日)		投薬中又は後 (月 日)									
諸 機 能 検 査		肝 機 能		G O T											
				G P T											
				ALP (測定法:)											
				Ch-Esterase											
		循 環 系		血 圧											
				脈 拍											
		尿 尿 蛋 白													
総合判定 (GIR)		第一次 (主治医)		1. 著明改善 2. 中等度改善 3. 軽度改善 4. 不 変 5. 増 悪											
		第二次 (研究会)		1. 著明改善 2. 中等度改善 3. 軽度改善 4. 不 変 5. 増 悪											

不詳例

本試験における使用薬剤は、S-6錠（1錠中に 1-methyl-5-chloroindoline methylbromide 5 mg を含有する白色フィルムコーティング錠）とこれと外観および包装が全く同一であって識別不能な乳糖、アビセルを主剤とするプラセボ錠（以下P錠と略す）を用意した。

試験薬剤の割付けは120症例分を、コントローラー（神戸大学医学部薬理学教室松本 博教授および愛媛大学医学部薬理学教室小川暢也教授）が4例ごとの無作為割付けをおこなったのち、各施設に配置した。試験薬剤は1組から順に30組まで用意し、各組A, B, C, Dの4症例分を1ブロックとして、各施設は1ブロックの治験終了ののち、次の組の4症例分に着手した。割付けコードはコントローラーが試験終了まで厳重に管理した。

3) 投与方法および併用薬

被験薬は1回4錠、1日3回毎食後30分に服用することを原則とし、症例・年齢・体重などに応じて1回3錠、1日9錠でもよいこととした。小児量についてはYoungの式より算出した投与量とした。投与期間は2週以上3週間の連続投与を原則とした。症状の急変、副作用の発現などによって減量、休薬または2週間におよばない試験の中止を余儀なくされた症例でもそれまでの経過は詳細に臨床調査表（Table 1）に記録した。

併用薬剤は、本薬剤投与開始の3日前より投与終了までは、向自律神経薬剤、向神経性ビタミン剤の投与は厳重に禁じることとしたが、尿路感染の予防および治療に対しては本疾患の治療を目的としない場合限り化学療法剤の併用はさしつかえないこととした。他の泌尿器科疾患以外の合併症のため従来から使用していた薬剤も本試験薬の効果を歪曲しない範囲で使用を認めた。その他、併用薬剤を使用したものは臨床調査に明記し、開票前対象症例としての適否を本試験参加者全員で検討した。

4) 試験前患者調査

対象患者について、患者氏名、性、年齢、診断名、合併症、病歴（①本症の原因と考えられる病歴、②一般病歴）を調査し、両剤の対象群背景因子検討の資料とした。

5) 検査項目および症状調査（経過観察）

本試験においては、比較的客観的と考えられる膀胱機能検査と自覚症状の変化を投薬前後で記録した。

a) 膀胱機能検査

試験薬剤投与前後に cystometry を施行してそれぞれの最小尿意量 (ml)、最大尿意量 (ml)、膀胱容量

(ml) および最大内圧 (mmHg) を測定し記録した。同時に残尿量を測定し、膀胱効率とともに記録した。cystometry の施行にあたっては Lewis Recording Cystometer (ACM Inc.) を用いて測定し、注入液は日局注射用蒸留水 600 ml/vial を特製し 37°C に保温したものを注入速度 30 ml/min に保つようにセットした。用いたカテーテルは、3方バルーンカテーテル (18F) に統一し、バルーンの内容液は 5 ml とした。

b) 自覚症状

本試験において標的症状として膀胱充満感、尿意、排尿状態の3症状をとりあげ、試験薬剤投与の前後に主治医の問診によりおこなった。膀胱充満感および尿意については強い、普通、弱い3段階で記録し、排尿状態については良好、普通、不良の3段階で記録した。

6) 効果判定

a) 主治医総合判定

投与前と投与後の膀胱機能検査、自覚症状、副作用などすべての成績を主治医が主観的に総合評価して概括的な判定をおこなった。判定は著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の5段階法によった。

b) 研究会総合判定

前述の主治医総合判定が主観的であるのに対して、研究会としての総合判定の基準を作成し（Table 2）、客観的なスコア法によって総合判定をおこなった。すなわち、膀胱機能検査から、残尿量、最大内圧、最小尿意量、最大尿意量を採択し、自覚症状は3症状にそれぞれ得点を与えた。この得点法で決定された総合判定の基準は著効（29～20点）有効（19～15点）やや有効（14～10点）不変（9～5点）悪化（4～0点）である。

Table 2. 神戸大学グループ・研究会総合判定基準

1. 評価項目およびスコア

評 価 項 目		ス コ ア (点)					
(イ) 残 尿 量		10	8	6	4	2	0
(ロ) 最大内圧		6	5	4	3	2	1 0
(ハ) 最小尿意量		2	1	0	ただし各項目の 欠測値は不変と してスコアを付 与する。		
(ニ) 最大尿意量		2	1	0			
(ホ) 自覚症状	膀胱充満感	3	1	0			
	尿 意	3	1	0			
	排尿状態	3	1	0			
29点～0点							

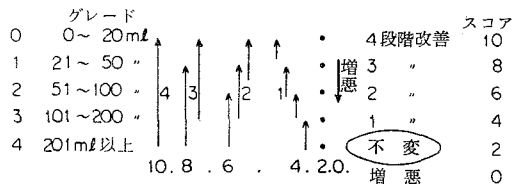
Table 3. S-6 投与群

[illegible]

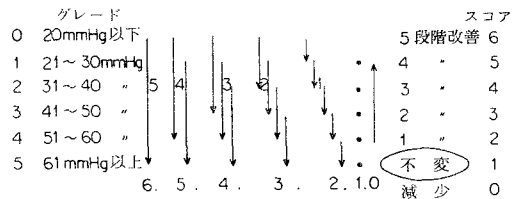
[illegible]

2. スコア付与の条件（グレーディング）

(i) 残尿量



(ii) 最大内圧



(iii) 最小尿意量および最大尿意量

グレード	スコア
0 前値の21%以上減少	2
1 前値の-20~+20%の変化(不変)	1
2 前値の21%以上の増加	0

(iv) 自覚症状

膀胱充滿感、尿意、排尿状態の主治医判定によって 改善3点、不変1点、悪化0点とする。

3. 研究会総合判定

	スコア
著 効	29点 ~ 20点
中 等 度 有 効	19" ~ 15"
軽 度 有 効	14" ~ 10"
不 変	9" ~ 5"
悪 化	4" ~ 0"

ただし、有効率の算出にあたっては、15点（有効）以上を総合判定有効と見なすことを開票前、本研究会参加者全員一致で決定した。

c) 膀胱機能判定

主治医が cystometry 上の変化と残尿量、膀胱効率から概括的に著明改善（卅）、中等度改善（卅）、軽度改善（+）、不変（0）、悪化（-）の5段階で評価した。

d) 自覚症状

投与前と投与後の自覚症状の状態の変化を各症状ごとにマトリックスで表わし、改善度を求めた。

e) 診断名分類別評価

対象患者の病歴と cystometry の所見から、対象診断を

A：明らかな神経因性の基礎疾患を有するもの（神

経因性膀胱）

B：明らかな神経因性の基礎疾患を認めないもの（低緊張性膀胱）

C：排尿困難、遺尿などの自覚症状を訴えるが膀胱内圧曲線はほぼ正常に近いパターンを示すもの（排尿困難または遺尿症）

の3タイプに分類し、層別して主治医総合判定および研究会総合判定を評価した。

f) 膀胱機能検査成績の分析

cystometry による最小尿意量、最大尿意量、最大膀胱内圧の各測定値の試験薬剤投与前後の平均値、増加率および減少率を求め、残尿量、膀胱効率についても同様に投与前後の変化を求め、膀胱機能検査の分析をおこなった。

7) 副作用

副作用は発現した時点で、その種類、程度、持続、頻度などを詳細に調査し、主治医の判断により適宜処置を講じるとともに、試験継続の可否を決定した。

8) 脱落

下記の場合、脱落（drop out）として脱落理由を明記した。

①試験の途中で来院しなくなったり、転院または投薬拒否などにより正確なデータの得られなくなった症例。

②除外規定の項目に該当する症例で開票前の検討で対象として採択する理由がないと判断された症例。

③規定外の併用薬を用いた症例。

④他の重篤な疾患が併発し、他の薬物療法が必要となった症例。

⑤主治医が本試験の継続が不適当と判断し中止した症例。

⑥その他、症例検討のうえ、本試験参加者全員が不適当と判断した症例。

9) 開票

試験終了後、症例検討をしたうえ、調査表の記入誤記がないことを確認のうえ、本試験参加者出席のもとでコントローラーが開票した。

結 果

8施設による治験総症例数は S-6 錠投与群（以下 S-6 群と略す）46例、placebo 錠投与群（以下 P 群と略す）46例の計92例であった。これらの症例のうち脱落基準に該当する10例（S-6 群6例、P 群4例）を除く、解析対象患者は S-6 群40例、P 群42例の計82例で、症例一覧は Table 3 に一括して示す。

1. 診断名分類

この試験では対象である膀胱の麻痺性疾患を開票前にその病歴および cystometry の所見から Table 4 に示すように3つのタイプに分類した。

A：明らかな神経因性の基礎疾患を有するもの（神経因性膀胱）＜Aグループ＞。

B：明らかな神経因性の基礎疾患を認めないもの（低緊張性膀胱）＜Bグループ＞。

C：排尿困難、遺尿などの自覚症状を訴えるが膀胱内圧曲線はほぼ正常に近いパターンを示すもの（排尿困難または遺尿症）＜Cグループ＞。

解析対象となった82例は上記のタイプ分類の結果、Aグループ37例（S-6群17例、P群20例）、Bグループ27例（S-6群12例、P群15例）、Cグループ18例（S-6群11例、P群7例）となった。

Table 4. 泌尿器科的診断によるタイプの分類

A タ イ プ	明らかな神経因性の基礎疾患を有するもの (神経因性膀胱)		
	1) 中枢性	①脳性	A-1-①
		②脊髄性	A-1-②
	2) 末梢性	①手術後のもの	A-2-①
		②糖尿病その他	A-2-②
B タ イ プ	明らかな神経因性の基礎疾患を認めないもの (低緊張性膀胱)		
	1) 下部尿路通過障害のあるもの		
		①前立腺肥大症	B-1-①
		②尿道狭窄その他	B-1-②
C タ イ プ	2) 下部尿路通過障害のないもの		B-2
	排尿困難、遺尿、その他の自覚症状を訴えるが、膀胱内圧曲線ではほぼ正常に近いパターンを示すもの（排尿困難；遺尿）		
	C		

2. 背景因子の検討

解析対象症例82例のS-6群、P群の背景因子、(性、年齢、入院外来別、基礎疾患の有無、合併症の有無、併用薬剤の有無、薬剤投与量、薬剤投与日数、診断名分類による差異)についてその等分散性を Table 5 に示すごとく χ^2 検定をおこなった。両者間にはP群で入院患者が多く、S-6群で合併症のある患者が多かったが、これにより本試験においてS-6群が有利であるとはいえないので、以下の解析をすすめた。なお、その他の因子においてはいずれも偏りがなかったことが確認された。

3. 効果判定

i) 主治医総合判定

主治医による主観的な総合判定有効は解析対象の82

Table 5. 背景因子

背景因子	薬 剤		計	検定 (χ^2 -test)
	S-6 群	P 群		
1. 薬 剤 等 性 分 散 性	40	42	82	$\chi^2=0.049<3.841$ NS
2. 性 別				
男 性	19	17	36	$\chi^2=0.410<3.841$ NS
女 性	21	25	46	
3. 年 齢				
0～9	1	1	2	$\chi^2=2.899<15.507$ NS
10 代	1	1	2	
20 代	4	1	5	
30 代	4	3	7	
40 代	4	4	8	
50 代	7	10	17	
60 代	8	11	19	
70 代	10	10	20	
80 代	1	1	2	
4. 入外来別 入 院 外 来	3 37	12 30	15 67	$\chi^2=4.758>3.841$ SIG
5. 基礎疾患				
有	23	29	52	$\chi^2=1.178<3.841$ NS
無	17	13	30	
6. 合 併 症				
有	24	15	39	$\chi^2=4.845>3.841$ SIG
無	16	27	43	
7. 併用薬剤				
有	15	16	31	$\chi^2=0.030<3.841$ NS
無	25	26	51	
8. 投与日数				
14日～20日	19	19	38	$\chi^2=0.042<3.841$ NS
21日～27日	21	23	44	
9. 診断による タイプ				
A-1-①	2	0	2	$\chi^2=5.406<14.067$ NS
A-1-②	5	9	14	
A-2-①	7	7	14	
A-2-②	3	4	7	
B-1-①	2	3	5	
B-1-②	3	6	9	
B-2	7	6	13	
C	11	7	18	

例でS-6群72.5% (29/40)、P群66.7% (28/42)であり Mann-Whitney の U-test の結果は $Z_0=1.938$, $P=0.052$ (両側) であった (Table 6)。いっぽう、脱落

症例10例の中でいちおう主治医の判定が得られている1例を加えた83例でみるとS-6群72.5% (29/40), P群67.4% (29/43) となり, U-testの結果は $Z_0=1.959$, $P=0.050$ となりS-6群の有効性が認められた (Table 7).

Table 6. 主治医総合判定

判定 薬剤	著明 改善	中等 度改善	軽度 改善	不変	悪化	計	有効率
S-6群	14	9	6	10	1	40	29/40 (72.5%)
P群	3	14	11	14	0	42	28/42 (66.7%)

$U_1=1042$ $U_2=638$
 $T=2978$ $Z=1.938$
 $P=0.052$ (両側) NS

Table 7. 主治医総合判定<脱落を含む>

判定 薬剤	著明 改善	中等 度改善	軽度 改善	不変	悪化	計	有効率
S-6群	14	9	6	10	1	40	29/40 (72.5%)
P群	3	14	12	14	0	43	29/43 (67.4%)

$U_1=1068$ $U_2=652$
 $T=3054.5$ $Z=1.959$
 $P=0.050$ (両側) SIG

ii) 研究会総合判定

客観的なスコア法 (Table 2) による総合判定の結果は Table 8 に示した. スコア法15点 (有効) 以上を総合判定有効と見なすという取り決めから単純有効率を求めると, 解析対象の82例ではS-6群55.0% (22/40), P群33.3% (14/42) となりS-6錠の有効性が認められた [$Z_0=2.139$, $P=0.032$ (両側)]. 脱落症例で判定可能であった1例を加えた83例でもS-6の有効性は同じく認められた (Table 9) [$Z_0=2.179$, $P=0.029$ (両側)].

Table 8. 研究会総合判定

判定 薬剤	著明 改善	中等 度改善	軽度 改善	不変	悪化	計	有効率
S-6群	6	16	12	5	1	40	22/40 (55.0%)
P群	2	12	16	12	0	42	14/42 (33.3%)

$U_1=1060$ $U_2=620$
 $T=4104$ $Z=2.139$
 $P=0.032$ (両側) SIG

Table 9. 研究会総合判定<脱落を含む>

判定 薬剤	著明 改善	中等 度改善	軽度 改善	不変	悪化	計	有効率
S-6群	6	16	12	5	1	40	22/40 (55.0%)
P群	2	12	17	12	0	43	14/43 (32.6%)

$U_1=1088$ $U_2=632$
 $T=4307$ $Z=2.179$
 $P=0.029$ SIG

iii) 膀胱機能検査

主治医が cystometry 上の結果と残尿量, 膀胱効率からのみ判断した膀胱機能検査の判定では軽度改善以上を有効とするとS-6群67.5% (27/40), P群61.9% (26/42) であった. その結果5%有意水準では差は認められなかった [$Z_0=1.568$, $P=0.116$ (両側)] (Table 10).

Table 10. 主治医膀胱機能検査の判定

判定 薬剤	著明 改善	中等 度改善	軽度 改善	不変	悪化	計	有効率
S-6群	14	9	4	11	2	40	27/40 (67.5%)
P群	6	10	10	15	1	42	26/42 (61.9%)

$U_1=1003.5$ $U_2=676.5$
 $T=2927$ $Z=1.568$
 $P=0.116$ NS

iv) 自覚症状

主治医による自覚症状3項目の判定はそれぞれ改善, 不変, 悪化の3段階で評価されたが, その結果は Fig. 2 に示すごとく, 膀胱充満感の改善率はS-6群47.5%, P群38.1%, 尿意の改善率はS-6群67.5%, P群33.3%, 排尿状態はS-6群67.5%, P群64.3%

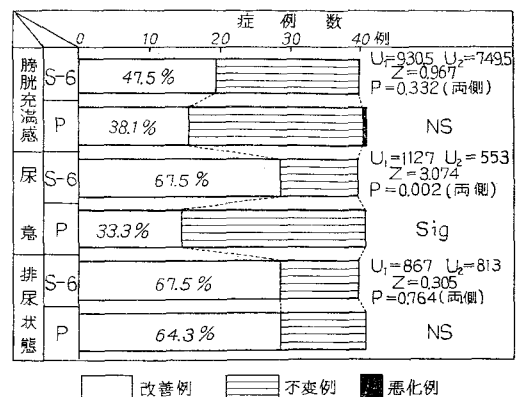


Fig. 2. 自覚症状改善度

合併症	有	S-6 群	7	8	5	3	1	20/24 (83.3)	S-6 群	3	11	8	1	1	14/24 (58.3)
		P 群	1	6	6	2	0	13/15 (86.7)	P 群	0	6	8	1	0	6/15 (40.0)
	(39)	$U_1=217.5$ $U_2=142.5$ $Z=1.128$ $P=0.258$ (両側) NS							$U_1=217.5$ $U_2=142.5$ $Z=1.176$ $P=0.238$ (両側) NS						
		S-6 群	7	1	1	7	0	9/16 (56.3)	S-6 群	3	5	4	4	0	8/16 (50.0)
併用薬	無	P 群	2	8	5	12	0	15/27 (55.6)	P 群	2	6	8	11	0	8/27 (29.6)
		$U_1=259.5$ $U_2=172.5$ $Z=1.157$ $P=0.246$ (両側) NS							$U_1=270$ $U_2=162$ $Z=1.416$ $P=0.156$ (両側) NS						
	(43)	S-6 群	5	4	3	2	1	12/15 (80.0)	S-6 群	2	7	4	1	1	9/15 (60.0)
		P 群	0	6	5	5	0	11/16 (68.8)	P 群	0	5	7	4	0	5/16 (31.3)
薬剤	有	上側 $U_1=159.5 < U_{0.05}=170$ 下側 $U_2=80.5 > U_{0.05}=70$ NS							上側 $U_1=158.5 < U_{0.05}=170$ 下側 $U_2=81.5 > U_{0.05}=70$ NS						
		S-6 群	9	5	3	8	0	17/25 (68.0)	S-6 群	4	9	8	4	0	13/25 (52.0)
	(51)	P 群	3	8	6	9	0	17/26 (65.4)	P 群	2	7	9	8	0	9/26 (34.6)
		$U_1=387.5$ $U_2=362.5$ $Z=1.222$ $P=0.222$ (両側) NS							$U_1=400.5$ $U_2=249.5$ $Z=1.485$ $P=0.139$ (両側) NS						

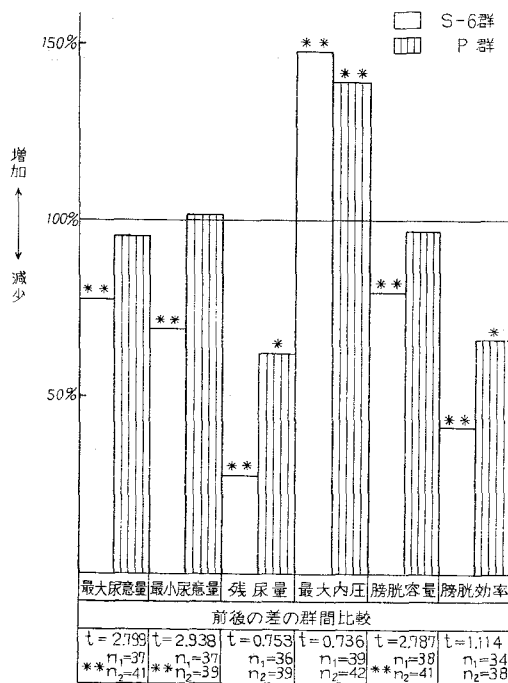
*SIG ($P < 0.05$)

Fig. 3. 各種膀胱機能検査値の増減
(投薬前値を100としたときの投薬後値を示す)

*5%危険率で有意, **1%危険率で有意

のそれに比較して有意に大きく、残尿量の減少と最大膀胱内圧の上昇はS-6群、P群ともに有意に変化した。投与前後の差の検定(t検定)をおこなった結果はS-6群では全項目に有意な差 $P \leq 0.01$ を認め、P

群では残尿量、最大膀胱内圧および膀胱効率において差が認められた。

vii) 副作用

副作用発現全症例はTable 13に示した。効果解析除外例2例を含めてS-6群6例15% (6/40)、P群3例6.8% (3/44)にみとめられたが、推計学的に有意差があるとはいえない。副作用のために試験の中止を余儀なくされた症例は2例ともP群に認められた。S-6群の6例はいずれも試験を継続中に消失し、一過性軽度のもので投与量を減じた症例もなかった。

Table 13. 副作用

S-6群			P群		
番号	副作用	試験	番号	副作用	試験
5-D	食欲不振	完了	2-C	嘔気・嘔吐	脱落
11-A	胃痛	"	5-B	舌あれ	完了
15-B	眩暈	"	25-B	下痢・腹痛	脱落
19-A	胃部不快感	"			
22-C	嘔気	"			
23-C	胃部障害	"			
	下痢				
計 6例			計 3例		

 $\chi^2=0.796 > 3.841$ 有意差なし

viii) 脱落

脱落はS-6群6例、P群4例の計10例で、脱落理由はS-6群の6例すべてとP群の2例は来院せず、正確な情報が得られなかったためである。脱落頻度に

Table 14. 症例取扱区分

	治験総数	脱落症例	解析対象症例
S-6	46	6	40
P	46	4	42
計	92	10	82

両群間に推計学的有意差はなかった。P群の他の2例は副作用による途中中止症例であり、副作用のみを解析対象とし効果解析除外例とした (Table 14)。

考 察

膀胱の収縮不全を示す症例は、明らかな神経因性の基礎疾患を有する神経因性膀胱のごとく、膀胱支配神経の損傷が明確なものもあるが、下部尿路通過障害が長期間続いたために、低緊張性膀胱となり神経損傷のあきらかでないものも多い。そのほか臨牀的には排尿困難および遺尿などを訴え、膀胱の麻痺性疾患のタイプを示す症例もかなり存在する。これらを一連の膀胱の麻痺性疾患と見なし、薬物療法が種々試みられているのが現状である。いっぽう正常の排尿機構は排尿前に横紋筋で構成された尿道括約筋の弛緩がおこり、次いで排尿筋が収縮し、膀胱内圧が上昇し、膀胱出口が能動的に開かれ、膀胱圧が尿道閉塞圧を超えたときに排尿が始まると考えられている (Tanagho ら)⁶⁻⁹⁾。

排尿異常のある症例では、このような正常の排尿機構をとらずに排尿をおこなうわけであり、前述の膀胱の麻痺性疾患の治療方針も画一的ではないが膀胱の収縮筋の緊張を高める薬剤はその効果を期待する¹⁰⁾。

元来このような膀胱の収縮筋の緊張を高める薬剤として抗 Ch-E 剤、ビタミン剤、ホルモン剤などが試みられ、ある程度治療効果を得ているがじゅうぶんとはいえない。

一般にこのような膀胱の麻痺性疾患に対しては、副交感神経刺激剤が効果的であるとされており、われわれも新しい副交感神経刺激薬として開発された 1-methyl-5-chloroindoline methylbromide (S-6) を臨床的に応用して S-6 錠で75%、S-6 注で90%の有効率を得ている。この他、わが国では大堀ら¹¹⁾、遠藤ら¹²⁾、阿部¹³⁾、福井ら¹⁴⁾により S-6 の臨床薬効が論じられており、それぞれの有用性を示唆している。

本試験の方法論について考察すると本剤の臨床評価において対照薬剤として placebo を採用したが、抗 Ch-E 剤、ビタミン剤、ホルモン剤とその作用機序がすくなく異なり、いっぽう膀胱機能は精神的に影響を受けやすく、placebo 効果をみるうえでも、真の

薬効評価をおこなう意味で placebo の使用が適切であったと考える。対象疾患、膀胱機能検査、標的症狀などについては、一般的に膀胱の麻痺性疾患として考えられる適当な見地から考慮されていると思われる。また本薬剤の用法、用量、投与期間なども瀬踏み試験の結果からして妥当なものと思われる。本試験成績については、両群における背景因子に S-6 群が有利な要素がなくほぼ均質な患者構成であることを確認のうえ効果の解析をおこなった。主治医総合判定では5%前後の危険率で S-6 群が P 群に比し効果がすぐれていることが認められた。客観的な判定をするために残尿量の変化、膀胱機能検査の変化、自覚症状の変化をそれぞれ投薬前後に追ひ、その改善度をスコア法により判定した (Table 9)。これによる総合判定有効性はスコア法15点以上を有効とみなすと開票前に取り決めをし、その有効率は S-6 群が P 群に比し有意に改善効果を示していた。膀胱機能検査の結果は cystometry 所見と残尿量および膀胱効率から主治医が5段階に判定したが、軽度改善以上を有効とすると S-6 群67.5%および P 群61.9%には有意差が認められず中等度改善以上を有効とすると、S-6 群57.5%に対し P 群は38.1%となり S-6 群のほうが高い有効性を示す知見をえた。

自覚症状については、尿意の改善に関して S-6 群に有意な有効をみたが、膀胱充満感および排尿状態の改善は P 群と有意差はなかった。われわれがここに膀胱の麻痺性疾患を前述の A、B、C の3タイプに分類したのは、S-6 が果して明らかな神経因性の基礎疾患を有する神経因性膀胱に対して、効果があるのかどうかという疑問があったわけで、その意味で A タイプと B タイプ + C タイプの比較をしてみると、A タイプでは S-6 群、P 群ともに有効性が均衡しており、B タイプ + C タイプの45例では、S-6 群の有効性が明らかであった。このことはわれわれがさきに考えた疑問を解決してくれたといえる。膀胱機能検査の実測値を検討してみると S-6 群では、全項目に投薬前後で有意な改善 ($P \leq 0.01$) を認め、投与前後の差の群間比較でみても S-6 群では最小尿意量、最大尿意量および膀胱容量が有意 ($P \leq 0.01$) に減少している。

副作用発現例数は、S-6 群で6例、P 群で3例と S-6 群にやや高い数値を示したが、推計学的に有意な差を認めるには至っていない。とくに、muscarine 様作用と考えられる胃腸障害、下痢など S-6 群に多いようにみえるが、P 群にも同様の副作用が3例認められた。

脱落症例、すなわち効果解析除外例は、投薬をおこ

なった92例について試験に参加した全医師が、1例ごとに検討し key open 前に決定した。これにより効果解析対象は S-6 群40例、P 群42例となり、脱落頻度に両群間の推計学的有意差はなかった。

以上の成績は、これまでに報告されている S-6 錠の基礎的、臨床的研究結果とよく一致し、本治療領域において臨床上有用な薬剤であると考えられる。

ま と め

1. 膀胱の麻痺性疾患に対して 1-methyl-5-chloroindoline methylbromide (S-6) 錠の改善効果を二重盲検試験により、placebo と比較検討した。

2. 研究会総合判定において、S-6 投与群は P 投与群に比し、優れた効果を示した。

3. 膀胱機能検査のうち、最小尿意量、最大尿意量および膀胱容量において、S-6 投与群は、placebo 投与群に比し、その改善効果が著明であった。

4. 自覚症状では、S-6 投与群は placebo 投与群に比し有意に尿意を改善させることが認められた。

5. 膀胱の麻痺性疾患を、明らかな神経因性の背景因子をもつ神経因性膀胱と、それ以外の麻痺性疾患(低緊張性膀胱および排尿困難、遺尿症)に分け、S-6 の効果をみると前者では有意な差が認められず、後者では S-6 の有効性が認められた。

6. 副作用については、S-6 投与群と placebo 投与群に有意差を認めなかった。

7. 以上のことより、S-6 は膀胱の麻痺性疾患に対して有効であり、今後の臨床成績が期待できると考える。

参 考 文 献

- 1) Takayanagi, I., Irikura, T., Nishino, K., and Ohkubo, H.: A new parasympathomimetic agent: 1-Methyl-chloroindoline methylbromide. Japan J. Pharmacol., 21: 311, 1971.
- 2) 入倉 勉・西納啓吾・大久保秀夫・平山隆士・今井 繁・山内峰代: 1-Methyl-5-chloroindoline

methylbromide (S-6) の薬理学的研究 (I), 一生体位消化管および膀胱に対する作用一, 応用薬理, 7: (2), 115, 1975.

- 3) 石神襄次・寺杣一徳・田中邦彦・黒田泰二: 1-Methyl-5-chloroindoline methylbromide の神経因性膀胱機能障害における臨床的応用, 基礎と臨床, 7: (13), 483, 1973.
- 4) 寺杣一徳・田中邦彦・黒田泰二: 1-Methyl-5-chloroindoline methylbromide の神経因性膀胱機能障害における臨床的応用, 基礎と臨床, 7: (14), 300, 1973.
- 5) Tanagho, E. A. et al.: Brit. J. Urol., 38: 72, 1966.
- 6) Tanagho, E. A. et al.: J. Urol., 100: 640, 1968.
- 7) Tanagho, E. A. et al.: J. Urol., 100: 633, 1968.
- 8) Tanagho, E. A. et al.: Brit. J. Urol., 38: 435, 1966.
- 9) Tanagho, E. A. et al.: Invest. Urol., 7: 136, 1969.
- 10) 後藤 薫: 泌尿器科治療学, p. 628, 医学書院, 1970.
- 11) 大堀 勉・久保 隆・沼里 進・佐々木秀平・高橋崎三・半田紘一・赤坂俊幸・村本俊一: 1-Methyl-5-chloroindoline methylbromide (S-6) の膀胱および尿管におよぼす影響. 診療と新薬 (第10巻, 5号) 別刷. 1973年5月1日, 医事出版社.
- 12) 遠藤博志・北村 温・安田耕作・百瀬剛一: The Effect of 1-Methyl-5-chloroindoline methylbromide (S-6) on Bladder Pressure. 西日本泌尿器科別冊 (第36巻, 6号) 1974年12月.
- 13) 阿部文吾: 脊損膀胱に対する 1-Methyl-5-chloroindoline methylbromide (S-6) 錠の使用経験 診療と新薬, 第11巻4号; 219, 1974.
- 14) 福井準之助・白勢克彦・鶴見和弘: 1-Methyl-5-chloroindoline methylbromide の泌尿器科領域での使用経験. 泌尿紀要, 19: 983, 1973.
(1976年2月23日迅速掲載受付)