泌尿紀要26巻8号
1980年8月

泌尿器科領域におけるブラダロン錠の臨床的検討

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：吉田　修教授）
吉田　修・岡田謙一郎・岡部達士郎・岡田　裕作

京都府立医科大学泌尿器科学教室（主任：渡辺　泱教授）
渡辺　泱・三品　輝男・都田　慶一

滋賀医科大学医学部泌尿器科学教室（主任：友吉唯夫教授）
友吉　唯夫・竹内　秀雄・池田　達夫

大津市民病院泌尿器科
林　正

大津赤十字病院泌尿器科
秋田康年・藤澤明生

京都市立病院泌尿器科
上山秀麿・伊東三喜雄
伊藤　坦・岡村康彦

京都第一赤十字病院泌尿器科
平竹　康祐・小野　利彦・岩元　則幸
山本　則之・近藤　守寛・福田　豊史

京都逓信病院泌尿器科
中村豊樹

健康保険鞍馬口病院泌尿器科
海法裕男

国立京都病院泌尿器科
中川　清秀・福山　拓夫・神波　照男

市立敦賀病院泌尿器科
金田泰雄

西陣病院泌尿器科
中橋　彌光・青木　正・田端　義久

（実施機関五十音順）

CLINICAL EVALUATION OF BLADDERON IN UROLOGICAL FIELD

Osamu YOSHIDA, Kenichiro OKADA, Tatsushiro OKABE and Yusaku OKADA
From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Chairman: Prof. O. Yoshida, M. D.)

Hiroki WATANABE, Teruo MISHINA and Keiichi MIYAKODA
From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine
(Chairman: Prof. H. Watanabe, M. D.)

Tadao TOMOYOSHI, Hideo TAKEUCHI and Tatsuo IKEDA
From the Department of Urology, Shiga University of Medical Science
(Chairman: Prof. T. Tomoyoshi, M. D.)

Tadashi HAYASHI
From the Department of Urology, Otsu City Hospital

Yasutoshi AKITA and Akio FUJISAWA
From the Department of Urology, Otsu Red-Cross Hospital

Hidemaro UEYAMA, Mikio ITO,
Hitoshi ITO and Yasuhiko OKAMURA
From the Department of Urology, Kyoto City Hospital

Yasusuke HIRATAKE, Toshihiko ONO,
Noriyuki IWAMOTO, Noriyuki YAMAMOTO,
Morihiro KONDO and Toyohumi FUKUDA
From the Department of Urology,
Kyoto the first Red-Cross Hospital

Toyoki NAKAMURA
From the Department of Urology, Kyoto Teishin Hospital

Hiroo KAIHO
From the Department of Urology, Health Insurance Kuramaguchi Hospital

Yasuo KANEDA
From the Department of Urology, Tsuruga City Hospital

Kiyohide NAKAGAWA, Takuo FUKUYAMA and Teruo KOHNAMI
From the Department of Urology, Kyoto National Hospital

Hisamitsu NAKAHASHI, Tadashi AOKI and Yoshihisa TABATA
From the Department of Urology, Nishijin Hospital

Flavoxate was administered to 225 patients with pollakisuria and bladder irritation, who visited 12 urological clinics in Keiji district. Improvement of urinary frequency was observed in patients with nervous pollakisuria, cystitis, chronic prostatitis, BPH and irritable bladder ($P<0.01$). Clinical evaluation showed that overall effectiveness rate was 69.3%. As for nervous pollakisuria and irritable bladder, its effectiveness rate was 61.7%. No statistically significant difference in the effectiveness rate was obtained between the 600 mg/day group and the 1200 mg/day group. Regarding the treatment period, a significant difference was observed between the 2-week-treatment group and the 1-week-treatment group. No significant difference was observed in relation to sex or age. No serious major side effects were noted except for slight gastro-intestinal disorders seen in 8 patients out of 227 cases.

はじめに

泌尿器科を受診する患者のうちで，頻尿，残尿感，尿意促迫などの膀胱刺激症状を主訴とする者は多い．しかしその治療となるとたびたび困難なことが多く，特に細菌感染を伴わない膀胱刺激症状に対しては，適切な治療法はまだ確立されていない．

ブラダロンはこのような領域に対する治療薬として，薬理学的ならびに臨床薬理学的研究によって作用機序が究明され，膀胱律動収縮の抑制，膀胱三角部の興奮抑制，刺激膀胱状態の緩解および膀胱排尿力の保持などの膀胱に対する作用が明らかにされた．

一方，臨床的効果についても多くの治験がなされており，優れた効果のあることが判明している．

今回，京滋地区12医療機関の泌尿器科の協力により，227症例（うち2例は効果判定不能）についてブラダロンの頻尿などの排尿異常に対する治療効果を検討することができ，より客観的な判定を行なう機会を得たので報告する．

協同研究を行なった医療機関は，京都大学，京都府立医科大学，滋賀医科大学，大津市民病院，大津赤十字病院，京都市立病院，京都第一赤十字病院，京都逓信病院，健康保険鞍馬口病院，国立京都病院，市立敦賀病院，西陣病院泌尿器科である．

対象

1978年12月か1979ら年8月までの9カ月間に，上記医療機関の泌尿器科を受診した患者のうちで，頻尿，尿意促迫感，残尿感，排尿痛，会陰部不快感，排尿困難を訴えた者を無作為に抽出した．

症例数は男性123例，女性102例の計225例で，年齢層は20歳未満7例，20～30歳代56例，40～50歳代65例，60歳以上97例である．

対象疾患は神経性頻尿ないし膀胱神経症81例，膀胱炎53例，慢性前立腺炎32例，前立腺肥大症25例，神経因性膀胱10例，刺激膀胱（術後頻尿を含む）21例，その他3例である．

なお，ブラダロンを投与した全症例は，227例であったが，このうち2例は効果判定が不能であったので，臨床成績については255例が対象となった．

投与方法

ブラダロン錠（1錠中 flavoxate hydrochloride 200 mg 含有）の投与量は1日3錠，毎食後3分服としたが，1日6錠投与例が33例のほか，1日1錠，2錠，4錠投与例も若干例含まれている．

投与期間は1～4週間であるが，4週以上の症例が26例あり，このうち10例は8週以上の長期にわたって投与されている．

成績

ブラダロン投与患者について，投与前，投与後の排尿回数および尿意促迫感，残尿感，排尿痛，会陰部不快感，排尿困難の5項目について，その症状程度（卄，＋，±，－）の推移を記載した．症状の効果判定には，投与前の症状が投与後，完全に消失した場合（卄→－，

＋→－）を著明改善，軽減した場合（＋＋→±，±→－）を改善，やや軽減した場合（＋＋→＋，＋→±）をやや改善，不変もしくは悪化した場合を不変とした．

排尿回数に対する改善効果は，投与前と投与後の排尿回数について，個体比較におけるt-検定により解析を行なった．

1）排尿回数の改善効果

疾患別の排尿回数に対する改善効果について解析を行なった成績は Table 1 のごとくで，症例数の少ない神経因性膀胱をのぞく他の疾患では有意の差をもって排尿回数（昼間，夜間とも）が減少している．

しかし神経性頻尿ないし膀胱神経症をのぞいては，ブラダロン以外の薬剤を併用することがあり，排尿回数の改善がブラダロンによるものかどうか判定が困難である．そこでブラダロン単独投与例と他剤併用例を比較したが（Table 2），単独投与群においても有意に排尿回数の減少がみられる（併用薬剤の種類は Table 3 に示す）．

また，投与量（3錠投与例と6錠投与例）による改善効果を比較すると Table 2 のごとく，両者とも有意に排尿回数を減少しているが，このうち夜間の排尿回数の減少に関しては，6錠投与例の方が有効であった（Table 4）．

投与期間別に改善効果をみてみると，各期間とも有意に排尿回数を減少している（Table 2）．

2）症状別改善効果

症状別の改善効果を Table 5 に示す．改善率の平均値は68.4%であるが，症状別では残尿感の改善率が72.8%と最も高く，排尿困難の55.9%が最も低値であった．

3）総合効果

排尿回数の減少をもって有効性の最重点としたが，これに症状別の改善をも加味して，主治医によるブラダロンの有効性を著効・有効・やや有効・無効の4段階に判定した．なお，有効率の算定には，やや有効以上を有効とした．

疾患別の総合効果は Table 6 に一括して示した．神経性頻尿ないし膀胱神経症に対する有効率は61.7%，膀胱炎では83.0%，慢性前立腺炎では71.9%，前立腺肥大症では64.0%，神経因性膀胱では70.0%，刺激膀胱では66.7%の有効率を示し，全症例における有効率は69.3%であった．

総合効果を性，年齢，投与量，投与期間および併用薬剤の有無について，それぞれ層別に比較した結果は Table 7 のごとくである．

性別による比較では，男性の有効率65.0%，女性74.5%で両者の間に効果の差は認められず，年齢層別の効果においては，効果の差は認められない．投与量による効果比較では，1日6錠投与例の有効率は81.8%，3錠投与例では67.0%で，6錠投与例の方が高い有効率を示しているが，推計学的に有意の差はない．投与期間を1週以下と2週以上とに分けて効果を比較すると，1週以下の有効率50%に対し，2週以上は76.4%で，2週以上投与の方がより有効であった．また，ブラダロン単独投与例と，他剤併用例との効果比較においては，両者の間に効果の差は認められな

Table 1. 排尿回数の改善効果（疾患別）

	昼間				夜間			
	例数	平均値±S.D. 投与前	平均値±S.D. 投与後	差のt検定	例数	平均値±S.D. 投与前	平均値±S.D. 投与後	差のt検定
神経性頻尿 膀胱神経症	79	14.17±6.83	9.04±4.96	t＝7.65※	73	2.91±3.81	1.54±1.68	t＝3.37※
膀胱炎	52	11.13±3.48	7.22±2.90	t＝9.14※	52	2.74±1.61	1.42±1.44	t＝6.85※
慢性前立腺炎	31	9.65±5.47	6.05±2.74	t＝4.24※	32	2.92±1.71	1.70±1.40	t＝5.69※
前立腺肥大症	25	9.40±5.20	7.28±2.31	t＝2.29※※	24	3.21±2.05	2.48±1.85	t＝3.17※
神経因性膀胱	3	13.67±3.40	10.83±1.76	t＝1.00	4	5.00±1.92	3.13±1.89	t＝2.86
刺激膀胱	17	13.59±5.66	8.77±4.00	t＝5.54※	16	3.81±1.67	2.16±1.90	t＝4.70※

※ P＜0.01　※※ P＜0.05

Table 2. 排尿回数の改善効果（併用薬の有無，投与量別，投与期間別）

		昼間				夜間			
		例数	平均値±S.D. 投与前	平均値±S.D. 投与後	差のt検定	例数	平均値±S.D. 投与前	平均値±S.D. 投与後	差のt検定
併用薬剤の有無	単独投与例	143	12.75±6.26	8.44±4.24	t= 9.92※	137	2.95±3.24	1.79±2.04	t=5.21※
	他剤併用例	66	10.52±4.69	6.75±2.99	t= 7.55※	66	3.37±1.57	1.83±1.33	t=9.70※
投与量	3錠／日投与例	170	12.91±5.78	8.13±3.94	t=10.68※	165	2.87±2.16	1.75±1.95	t=9.99※
	6錠／日投与例	32	10.88±6.34	6.78±4.32	t= 5.92※	31	3.87±2.70	2.15±1.22	t=4.56※
投与期間の区分	1週投与例	56	11.55±3.87	8.72±3.51	t= 6.31※	56	3.54±4.37	2.20±2.71	t=2.95※
	2週投与例	85	11.92±6.41	7.41±4.67	t= 8.37※	82	2.60±1.80	1.48±1.35	t=6.76※
	3週投与例	22	11.86±5.58	7.93±2.57	t= 3.71※	22	3.41±2.08	1.77±1.10	t=4.41※
	4週投与例	24	11.23±5.77	7.02±3.54	t= 4.47※	22	3.46±1.96	2.14±1.48	t=3.90※
	4週以上投与例	22	14.86±7.91	8.68±3.36	t= 4.17※	21	3.05±1.94	1.67±1.41	t=4.03※
総症例		209	12.05±5.89	7.90±3.96	t=12.30※	203	3.09±2.81	1.80±1.84	t=8.39※

※P＜0.05

い．

4）副作用

ブラダロンを投与した全症例（227例）において発現した副作用は Table 8 のごとくである．副作用発現率は3.5％と低く作用そのものも軽度で，投薬中止により回復しており，重篤なものは認められなかった．

考　　察

flavoxate は1960年 DaRe, Setnikar ら[1]によって合成されたフラボン誘導体で，膀胱に対する鎮痙作用が強力であると報告した．本邦においても多くの薬理作用についての研究[2~6]がなされており，それらを要約するとつぎの4点になる．①膀胱充満時の律動収縮および膀胱三角部の興奮性を抑制し，膀胱容量の増大，尿意発現の遅延および排尿回数の減少をもたらす．②神経刺激による膀胱攣縮を緩解し，膀胱過敏状態の改善効果をもたらす．③向筋的な直接作用によって，一定レベルで膀胱平滑筋の緊張性を保持し，過伸展することなく膀胱排尿力を保つ．④他の鎮痙剤とは異なって，膀胱に対して特異的に働き，他平滑筋に対する影響は少ない．

flavoxate の治療剤としての効果は Bradley ら[7]，Pedersen ら[8]，Stanton[9] によって膀胱神経症，神経因性膀胱，尿失禁症例に対し著明な臨床効果があったと報告されている．本邦においても多くの臨床治験[10~35]がなされており，頻尿を中心とする膀胱刺激症状に対して，ブラダロンが優れた効果を示すことが報告されている．

頻尿，特に細菌感染を伴わない頻尿の治療は困難で，精神安定剤，精神賦活剤の投与などが行なわれてきたが，治療効果はあまりあがっていない．

今回の研究では，神経性頻尿ないし膀胱神経症に対するブラダロンの総合効果は有効率61.7％，排尿回数の減少効果も，昼間，夜間とも有意の差をもって減少しており，一応満足すべき結果である．他の疾患，つまり膀胱炎，慢性前立腺炎，前立腺肥大症，神経因性

Table 3.　併用薬剤

抗生物質	22例
抗菌性化学療法剤	26例
消炎酵素剤	12例
鎮痛消炎剤	2例
前立腺疾患治療剤	23例
尿路結石治療剤	2例
精神安定剤	2例
ビタミン剤	3例
その他	2例

Table 4.　排尿回数（夜間）改善効果の比較

	例数	平均値±SD 投与前	平均値±SD 投与後	投与前後の差	差のt検定
3錠／日	165	2.87±2.16	1.75±1.95	1.12±1.43	t＝2.00※
6錠／日	31	3.87±2.70	2.15±1.22	1.73±2.12	

※P＜0.05

Table 5.　症状別改善効果

症状＼経過	著明改善	改善	やゝ改善	不変	改善例数／症例数	改善率(%)
尿意促迫感	53	18	21	35	92／127	72.4
残尿感	68	26	23	44	117／161	72.8
排尿痛～不快感	32	22	11	32	65／97	67.8
会陰部不快感	11	12	5	16	28／44	63.6
排尿困難	9	14	15	30	38／68	55.9

Table 6.　疾患別総合効果

効果判定＼診断名	神経性頻尿 膀胱神経症（夜尿症を含む）	膀胱炎（膀胱炎後遺症を含む）	慢性前立腺炎（前立腺結石を含む）	前立腺肥大症	神経因性膀胱	刺激膀胱（各種術後頻尿を含む）	その他	計
著　効	16	18	3	2	1	4	1	45（20.0%）
有　効	28	16	11	5	1	7	1	69（30.7%）
やゝ有効	6	10	9	9	5	3		42（18.6%）
無　効	31	9	9	9	3	7	1	69（30.7%）
症例数	81	53	32	25	10	21	3	225
有効率	61.7%	83.0%	71.9%	64.0%	70.0%	66.7%	66.7%	69.3%

Table 7.　総合効果の層別比較

層別区分		例数	著効	有効	やゝ有効	無効	有効率
性別	男性	123	20	35	25	43	65.0%
	女性	102	25	34	17	26	74.5
年齢層別	20歳未満	7	2	2	0	3	57.1
	20～30歳代	56	11	18	9	18	67.9
	40～50歳代	65	15	20	7	23	64.6
	60歳以上	97	17	29	26	25	74.2
投与量	3錠／日投与例	182	39	57	26	60	67.0
	6錠／日投与例	33	5	9	13	6	81.8
投与期間	1週以下	60	10	17	3	30	50.0
	2週以上	165	35	52	39	39	76.4
併用薬剤の有無	単独投与例	151	35	42	22	52	65.6
	併用投与例	74	10	27	20	17	77.0

膀胱，刺激膀胱に対しても，ブラダロンの総合効果は有効率64.0～83.0%と高い．また排尿回数に関する効果については，神経因性膀胱以外の疾患において，投与前後で有意の差が認められている．神経因性膀胱については，排尿回数の解析対象も少なく有意差はでていないが，尿失禁などの改善を含めた総合効果においては，かなりの成績が示されており，今後さらに症例を重ねて検討すべき課題であると考える．

また，神経性頻尿ないし膀胱神経症以外の疾患に対しては，ブラダロン以外の薬剤を併用することも多く（今回の症例では74例が併用例），総合効果においてブラダロン単独投与群と他剤併用群の間に効果の差はないという結果がでているが，他剤併用した個々の疾患では，ブラダロンの効果を正確に把握することは困難である．

投与量に関しては，1日3錠と6錠投与群の比較に

Table 8. 副作用

症　状	発現例数
胸　や　け	2
胃部不快感	1
軟　　便	1
下腹部膨満感	1
全身瘙痒感	1
息苦しい感じ	1
め　ま　い	1
計	8
対象症例数	227
副作用発現率	3.5%

おいて，総合効果としての差は認められていないが，夜間の排尿回数の改善については6錠投与群の方が優れており，夜間頻尿の著明な症例，あるいは自覚症状の強い症例に対しては，6錠投与を試みてみることも意義のあることと考えられる．

投与期間は，1週間以下と2週間以上とに分けると，後者の方が有意に有効率が高い．

副作用の発現頻度は227例中8例（3.5%）と低く，軽度の消化器症状が主で，投与を中止することにより消退し，重篤なものは1例もみられなかった．

ま　と　め

1. 京滋地区12医療機関の泌尿器科に，頻尿および膀胱刺激症状を訴えて受診した225名の患者にブラダロンを投与した．

2. 神経性頻尿ないし膀胱神経症，膀胱炎，慢性前立腺炎，前立腺肥大症，刺激膀胱において，有意に排尿回数の減少がみられた（$p<0.01$）．

3. これらの疾患に対する総合効果は有効率69.3%で，神経性頻尿ないし膀胱神経症に対する有効率は61.7%であった．

4. 1日3錠投与と6錠投与の有効率の間には有意の差はなかった．

5. 投与期間を1週間以内と2週間以上に分けると，2週間以上の方がより有効であった．

6. 性別，年齢別の有効性の差は認められなかった．

7. 副作用は227例中8例に軽度の消化器症状がみられたのみで，重篤なものは認められなかった．

文　献　参　考

1) Setnikar, I. et al.: J. Med. Pharm. Chem., **2**: 263, 1960.
2) 中新井邦夫・ほか：泌尿紀要，**20**: 275, 1974.
3) 佐藤昭夫・ほか：臨床生理，**5**: 540, 1975.
4) 入来正躬・ほか：応用薬理，**9**: 937, 1975.
5) 宮崎　重・ほか：泌尿紀要，**21**: 847, 1975.
6) 野村　彰・ほか：応用薬理，**10**: 365, 1975.
7) Bradley, D. V. et al.: J. Clin. Pharmacol., **10**: 65, 1970.
8) Pedersen, E. et al.: Acta Neurol. Scand., **48**: 487, 1972.
9) Stanton, S. L.: J. Urol., **110**: 529, 1973.
10) 仁平寛巳・ほか：泌尿紀要，**20**: 885, 1974.
11) 赤坂　裕・ほか：泌尿紀要，**21**: 523, 1975.
12) 黒田恭一・ほか：西日泌尿，**37**: 146, 1975.
13) 園田孝夫・ほか：泌尿紀要，**21**: 165, 1975.
14) 新島端夫・ほか：泌尿紀要，**21**: 557, 1975.
15) 岩坪暎二・ほか：西日泌尿，**37**: 134, 1975.
16) 小柳知彦・ほか：西日泌尿，**37**: 281, 1975.
17) 丸田　浩・ほか：西日泌尿，**37**: 819, 1975.
18) 中田瑛浩：西日泌尿，**37**: 141, 1975.
19) 南　　武・ほか：新薬と臨床，**24**: 1069, 1975.
20) 小川由英・ほか：泌尿紀要，**21**: 579, 1975.
21) 吉田英機・ほか：泌尿紀要，**21**: 583, 1975.
22) 松島正浩・ほか：新薬と臨床，**24**: 1037, 1975.
23) 山内昭正・ほか：薬理と治療，**3**: 325, 1975.
24) 鈴木茂章・ほか：薬物療法，**8**: 2197, 1975.
25) 高橋陽一・ほか：泌尿紀要，**21**: 89, 1975.
26) 福山拓夫・ほか：新薬と臨床，**24**: 1327, 1975.
27) 前川正信・ほか：薬理と治療，**3**: 585, 1975.
28) 谷風三郎・ほか：薬理と治療，**3**: 588, 1975.
29) 小川　功・ほか：西日泌尿，**37**: 639, 1975.
30) 高田元敬・ほか：泌尿紀要，**20**: 599, 1974.
31) 西本和彦・ほか：西日泌尿，**37**: 287, 1975.
32) 徳永　毅・ほか：西日泌尿，**37**: 634, 1975.
33) 広重紘二：薬理と治療，**3**: 1535, 1975.
34) 上山秀磨・ほか：西日泌尿，**37**: 277, 1975.
35) 福井準之助・ほか：泌尿紀要，**24**: 979, 1978.

（1980年2月26日受付）