

夜間頻尿を有する α_1 アドレナリン受容体遮断薬 投与中の前立腺肥大症患者に対する 塩酸フラボキサートの有効性の検討

加藤 忍¹, 日下 守², 白木 良一², 泉谷 正伸^{3*}
浅野 晴好³, 大木 隆弘⁴, 柳岡 正範⁵, 星長 清隆²

¹平塚市民病院泌尿器科, ²藤田保健衛生大学医学部泌尿器科, ³愛知県済生会病院泌尿器科,
⁴厚生連渥美病院泌尿器科, ⁵静岡赤十字病院泌尿器科

CLINICAL EVALUATION OF SUPPLEMENTAL ADMINISTRATION OF FLAVOXATE HYDROCHLORIDE IN BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA PATIENTS WITH NOCTURIA RESISTANT TO AN α_1 -ADRENOCEPTOR BLOCKER

Shinobu KATO¹, Mamoru KUSAKA², Ryoichi SHIROKI², Masanobu IZUMITANI³,
Haruyoshi ASANO³, Takahiro OOKI⁴, Masanori YANAOKA⁵ and Kiyotaka HOSHINAGA²

¹The Department of Urology, Hiratsuka City Hospital

²The Department of Urology, Fujita Health University School of Medicine

³The Department of Urology, Aichi Saiseikai Hospital

⁴The Department of Urology, Atsumi Hospital

⁵The Department of Urology, Shizuoka Red Cross Hospital

We examined the effectiveness of supplemental administration of flavoxate hydrochloride in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) whose nocturia was not adequately relieved by an α_1 -adrenoceptor blocker. Fifty-two patients who had two or more nocturnal micturition after administration of tamsulosin hydrochloride or naftopidil for 4 weeks or more received 400-600 mg of flavoxate hydrochloride in addition to an α_1 -adrenoceptor blocker for another 8-12 weeks. With supplemental administration of flavoxate hydrochloride, significant improvement was observed in the number of nocturnal micturition, total International Prostate Symptom Score, quality of life score and BPH impact index. No significant change was observed in the voided volume, Q_{max} , voiding time and residual urine volume. Supplemental administration of flavoxate hydrochloride is therefore effective for the improvement of nocturia and QOL in BPH patients resistant to an α_1 -adrenoceptor blocker.

(Hinyokika Kyo 54 : 173-177, 2008)

Key words: Benign prostatic hyperplasia, Nocturia, Flavoxate hydrochloride, α_1 -Adrenoceptor blockers

緒 言

前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する薬物治療は α_1 遮断薬 (α_1 アドレナリン受容体遮断薬) が第一選択となっているが, 頻尿や夜間頻尿などの蓄尿症状を主訴とする前立腺肥大症患者の治療においてその効果は十分なものとは言えない. このような症例に抗コリン薬 (ムスカリン性アセチルコリン受容体遮断薬) の併用療法が試みられているが¹⁾, 下部尿路閉塞を有する前立腺肥大症患者において抗コリン薬は排尿困難や残尿を来す場合がある. 今回, われわれは α_1 遮断

薬投与中の夜間頻尿を有する前立腺肥大症患者に, 抗コリン作用を有さない頻尿治療剤の塩酸フラボキサートを投与し, その有用性と安全性を検討した.

対象と方法

1. 対象

2004年5月から2005年5月に藤田保健衛生大学および関連施設において, 前立腺肥大症と診断した患者のうち, α_1 遮断薬の塩酸タムスロシンあるいはナフトピジルを1カ月以上投与しても夜間排尿回数が2回以上の患者52例を対象とした. なお, 残尿 100 ml 以上を有する患者, 持続する尿路感染疾患を有する患者ならびに重度の糖尿病, 神経疾患を有する患者は対象よ

* 現: 泉谷ふれ愛クリニック

り除外し、観察期間中、排尿に影響を与える薬剤の変更は行わないものとした。

2. 方法

上記対象患者に対して、塩酸フラボキサート（プラダロン®）を1日1回就寝前に400 mgを8週間以上投与した。4週間目で効果が不十分な場合には、600 mgまで増量した。なお、600 mgに増量した患者は52例中7例であった。塩酸フラボキサート投与前ならびに投与終了時（投与8～12週後）に、自覚症状として夜間排尿回数、国際前立腺症状スコア（IPSS）を評価し、患者満足度の評価としてQOLスコアならびに前立腺肥大症影響度スコア（BII）を調査した。IPSSはトータルスコアとして評価するとともに、蓄尿症状（昼間頻尿、尿意切迫、夜間頻尿）、排尿症状（尿線途絶、尿勢低下、腹圧排尿）、排尿後症状（残尿感）の3つのサブスコアに分けて評価した。また、他覚所見として投与前後に尿流率測定および残尿量測定を行い、最大尿流率（ Q_{max} ）、排尿量、排尿時間ならびに残尿量を測定した。夜間排尿回数、IPSSおよびQOLスコアについて治療効果の判定を排尿障害臨床試験ガイドラインに準拠して行った²⁾。統計解析は、対応のあるt検定あるいはWilcoxonの符号付順位検定を用いて投与前後の検討を行った。

結 果

1. 患者背景

患者背景をTable 1に示す。年齢は72.1±8.9歳（49～93歳）で、塩酸タムスロシンあるいはナフトピジルを投与していた患者は、それぞれ36例および16例であった。なお、 α_1 遮断薬投与前の解析可能症例の夜間排尿回数は3.3±1.1回（n=36）、IPSSは17.3±7.2（n=21）ならびに Q_{max} は11.2±5.1 ml/sec（n=24）であった。

2. 夜間排尿回数の推移

Table 1. Patient characteristics

| | |
|--------------------|-------------|
| 症例数 | 52例 |
| 夜間排尿回数 | 3.8± 1.1 |
| IPSS | 14.3± 6.1 |
| QOLスコア | 4.2± 1.1 |
| 前立腺肥大症影響度スコア（BII） | 4.8± 3.1 |
| Q_{max} (ml/sec) | 13.4± 6.0 |
| 残尿量 (ml) | 17.6± 17.0 |
| 排尿量 (ml) | 173.6±128.5 |
| 排尿時間 (sec) | 27.6± 17.7 |
| α_1 遮断薬 | |
| 塩酸タムスロシン/ナフトピジル | 36/16例 |
| 合併症 | |
| 高血圧 あり/なし | 6/46例 |

Mean±SD.

Table 2. Changes in the number of nocturnal micturition, IPSS, QOL score and BII before and after flavoxate hydrochloride treatment

| | 投与前 | 投与終了時 | p 値 | 例数 |
|--------|----------|----------|--------|----|
| 夜間排尿回数 | 3.8±1.1 | 2.7±1.1 | 0.0001 | 46 |
| IPSS | 15.2±6.2 | 12.5±6.6 | 0.0175 | 42 |
| QOLスコア | 4.3±1.1 | 3.9±1.3 | 0.0168 | 42 |
| BII | 5.3±3.1 | 4.2±2.7 | 0.0390 | 40 |

Mean±SD.

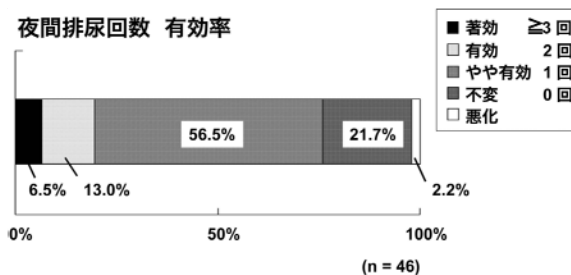


Fig. 1. Efficacy of flavoxate hydrochloride for nocturia.

夜間排尿回数は塩酸フラボキサート投与前後で3.8±1.1回から2.7±1.1回に減少し、有意な改善が認められた（ $p=0.0001$ ）（Table 2）。また、夜間排尿回数の治療効果の判定では、3回以上の減少を著効、2回の減少を有効、1回の減少をやや有効とすると、著効は6.5%、有効は13.0%、やや有効は56.5%となり、やや有効以上の有効率は76.0%であった（Fig. 1）。なお、併用投与している塩酸タムスロシンとナフトピジルの両群間で、塩酸フラボキサートの夜間排尿回数の改善効果に明らかな差は認められなかった。

3. IPSS, QOLスコアおよびBIIの推移

IPSSは塩酸フラボキサート投与前後で15.2±6.2点から12.5±6.6点に低下し、有意な改善が認められた（ $p=0.0175$ ）（Table 2）。また、QOLスコアは4.3±1.1点から3.9±1.3点に有意に低下し（ $p=0.0168$ ）、BIIも5.3±3.1点から4.2±2.7点に有意に低下した（ $p=0.0390$ ）（Table 2）。IPSSおよびQOLスコアの治療効果の判定では、やや有効以上を示した患者はそ

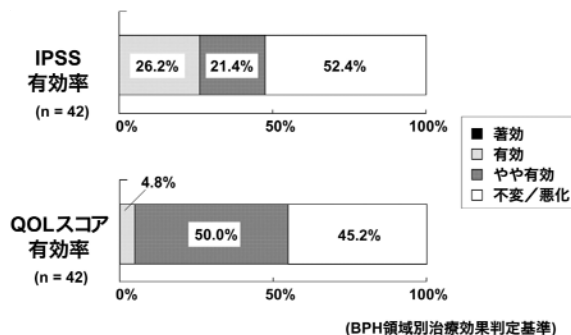


Fig. 2. Efficacy of flavoxate hydrochloride for IPSS and QOL.

Table 3. Changes in IPSS total score, storage symptom sub-score, voiding symptom sub-score and post-voiding symptom sub-score before and after flavoxate hydrochloride treatment

| | 投与前 | 投与終了時 | p 値 | 例数 |
|--------------|----------|----------|--------|----|
| IPSS トータルスコア | 16.3±6.1 | 12.2±5.7 | 0.0010 | 37 |
| 蓄尿症状サブスコア | 8.9±3.0 | 6.5±3.1 | 0.0002 | 37 |
| 排尿症状サブスコア | 5.8±3.3 | 4.3±2.7 | 0.0202 | 37 |
| 排尿後症状サブスコア | 1.6±1.6 | 1.4±1.4 | 0.2985 | 37 |

Mean±SD. 蓄尿症状サブスコア: 昼間頻尿, 尿意切迫, 夜間頻尿の3スコアの合計点数. 排尿症状サブスコア: 尿線途絶, 尿勢低下, 腹圧排尿の3スコアの合計点数. 排尿後症状サブスコア: 残尿感スコアの点数.

れぞれ47.6%および54.8%であった (Fig. 2). IPSSの蓄尿症状, 排尿症状ならびに排尿後症状の各サブスコアについては, 塩酸フラボキサート投与前後で蓄尿症状サブスコアと排尿症状サブスコアが有意に低下し, 特に蓄尿症状サブスコアに明らかな低下が認められた (Table 3). 排尿後症状サブスコアには有意な変化は認められなかった (Table 3).

4. 排尿量, 最大尿流率 (Q_{max}), 排尿時間および残尿量の推移

排尿量は塩酸フラボキサート投与前後でそれぞれ170.4±104.2 ml および 167.3±104.0 ml, Q_{max} は投与前後の値はそれぞれ 12.9±6.3 ml/sec および 12.7±6.6 ml/sec であり, 変化は認められなかった (Table 4). また, 排尿時間も投与前後でそれぞれ 26.5±12.6 sec および 27.7±16.5 sec, 残尿量は投与前が 18.7±18.0 ml, 投与後が 24.9±22.2 ml であり, 変化は認められなかった (Table 4).

5. IPSS の重症度による夜間排尿回数の改善効果

投与前の IPSS を重症度により3段階に分け, 塩酸フラボキサート投与前後の夜間排尿回数の推移を検討した. IPSS が10点以下, 11~20点および21点以上のいずれの場合でも, 塩酸フラボキサート投与前後で有

Table 4. Changes in voided volume, Q_{max} , voiding time and residual urine volume before and after flavoxate hydrochloride treatment

| | 投与前 | 投与終了時 | p 値 | 例数 |
|--------------------|-------------|-------------|--------|----|
| 排尿量 (ml) | 170.4±104.2 | 167.3±104.0 | 0.8153 | 41 |
| Q_{max} (ml/sec) | 12.9±6.3 | 12.7±6.6 | 0.8567 | 42 |
| 排尿時間 (sec) | 26.5±12.6 | 27.7±16.5 | 0.4453 | 42 |
| 残尿量 (ml) | 18.7±18.0 | 24.9±22.2 | 0.1222 | 42 |

Mean±SD.

Table 5. Improvement in nocturia by flavoxate hydrochloride and the severity for IPSS before treatment

| 投与前 IPSS | 夜間排尿回数 | | | |
|----------|---------|---------|--------|----|
| | 投与前 | 投与終了時 | p 値 | 例数 |
| ≤10 | 3.7±0.8 | 2.9±0.9 | 0.0156 | 10 |
| 11-20 | 3.8±1.3 | 2.7±1.2 | 0.0001 | 28 |
| ≥21 | 3.6±0.7 | 2.3±1.3 | 0.0156 | 8 |

Mean±SD.

Table 6. Improvement in nocturia by flavoxate hydrochloride and the severity for Q_{max} before treatment

| 投与前 Q_{max} (ml/sec) | 夜間排尿回数 | | | |
|------------------------|---------|---------|--------|----|
| | 投与前 | 投与終了時 | p 値 | 例数 |
| <10 | 3.9±1.3 | 2.8±1.2 | 0.0005 | 16 |
| ≥10 | 3.7±1.0 | 2.7±1.1 | 0.0001 | 30 |

Mean±SD.

Table 7. Adverse reactions

| | |
|---------|---------------------|
| 口渇 | 6例 (11.5%) (うち3例中止) |
| 排尿困難 | 2例 (3.8%) (中止) |
| 頻尿 (増悪) | 2例 (3.8%) (中止) |
| 便秘 | 2例 (3.8%) |
| 嘔気 | 1例 (1.9%) (休薬・再開) |
| 胃部不快 | 1例 (1.9%) (中止) |
| 計 | 14/52例 (26.9%) |

意な夜間排尿回数の減少が認められた (Table 5).

6. Q_{max} の重症度による夜間排尿回数の改善効果

投与前の Q_{max} を 10 ml/sec 未満と 10 ml/sec 以上に分け, 塩酸フラボキサート投与前後の夜間排尿回数の推移を検討した結果, いずれの場合でも, 塩酸フラボキサート投与前後で有意な夜間排尿回数の減少が認められた (Table 6).

7. 有害事象

安全性を評価した52例において, 投与期間中14例 (26.9%) に副作用が認められた (Table 7). その主な副作用は消化器症状であり, 口渇が6例 (11.5%) と最も多く認められた. 副作用が認められた患者のうち8例 (15.4%) は投与を中止したが, いずれも重篤なものではなかった.

考 察

夜間頻尿は多くの高齢者を悩ます代表的な排尿障害であり, 男女を問わず最も日常生活に影響与える下部尿路症状であることが最近の国内疫学調査で報告されている³⁾. また, 高齢男性に頻発する前立腺肥大症の症例では, α_1 遮断薬が投与されていても, 頻尿や夜

間頻尿などの蓄尿症状が残存する患者は多い。このような症例に酒石酸トルテロジンなどの抗コリン薬の併用が試みられているが¹⁾、下部尿路閉塞を有する前立腺肥大症患者において抗コリン薬は排尿困難、残尿発生のリスクを伴う可能性がある。

頻尿治療剤の塩酸フラボキサートは抗コリン作用による膀胱収縮の抑制作用は示さず、カルシウム拮抗作用による膀胱平滑筋の弛緩作用ならびに脳幹排尿抑制野の刺激による排尿反射の抑制作用が主な作用機序であることが明らかになっている⁴⁻⁶⁾。そこで、 α_1 遮断薬を投与している前立腺肥大症患者で、夜間頻尿の症状がとれない患者に、塩酸フラボキサートを就寝前に追加投与し、その有用性と安全性を検討した。なお、菅谷らは、塩酸フラボキサートは1日600mgを分3で適宜増減となっているが、この薬剤は代謝が速いため(血漿中半減期=2.73hr)、1,200mgを分3で投与して適量の感があると述べており⁷⁾、今回の試験においても、夜間頻尿の患者に就寝前に400~600mgを投与した。その結果、夜間排尿回数は投与前の3.8回から投与8~12週後に2.7回に有意に減少し、夜間排尿回数の治療効果の判定では、1回以上の減少を示すやや有効以上の有効率は76.0%と良好な改善効果が認められた。また、自覚症状評価のIPSSならびに患者満足度評価のQOLスコアおよびBIIは塩酸フラボキサート投与により有意な改善効果が認められた。IPSSを蓄尿症状、排尿症状ならびに排尿後症状のサブスコアに分けて解析した結果、塩酸フラボキサートの投与により、夜間頻尿の改善効果とともに昼間頻尿や尿意切迫などの蓄尿症状サブスコアに対する明らかな改善効果が認められ、これがIPSSトータルスコアの低下に主に寄与したものと考えられた。一方、排尿症状に対しては弱い改善効果が認められたが、排尿後症状に対しては有意な効果は認められなかった。IPSSおよびQOLスコアの治療効果の判定では、やや有効以上の有効率はそれぞれ47.6および54.8%であり、比較的良好的な改善効果が認められた。一方、他覚所見の Q_{max} 、排尿量、排尿時間および残尿量の各排尿パラメータに変化はなかった。今回の研究では α_1 遮断薬がベースに投与されていることから、これらの排尿相のパラメータは比較的軽度であったことと、塩酸フラボキサートは頻尿などの蓄尿症状に主に効果を発揮することから、これらのパラメータに影響は認められなかったものと考えられる。

安全性の観点からは、副作用が52例中14例(26.9%)に認められたが、その主なものは消化器症状であり重篤なものはなかったことより、本治療法は十分に試みてよいものと考えられた。

前立腺肥大症に伴う夜間頻尿の発生には様々な要因が関係するが、その1つとして、脊髄グリシン神経活

動と夜間頻尿の関連が検討されている。脊髄損傷や前立腺肥大症に基づく夜間頻尿患者で血漿中グリシン濃度の低下が認められたことが報告され、前立腺肥大症に伴う夜間頻尿に脊髄グリシン神経活動の低下が関与していることが示唆されている⁸⁾。基礎研究において塩酸フラボキサートは脳幹の排尿抑制野を刺激し、下降性の抑制性投射を介する脊髄グリシン神経の活性化により排尿反射を抑制することが示されている⁹⁾。臨床面では男女10例の夜間頻尿のみを主訴とする患者に対して、塩酸フラボキサートの就寝前400mg投与が改善効果を示したことが報告されており、本薬の脊髄グリシン神経活性化作用が関与した可能性が示唆されている⁷⁾。従って、今回の前立腺肥大症患者においても、塩酸フラボキサートの効果に脊髄グリシン神経活性化作用が関与した可能性が考えられた。

今回、塩酸フラボキサートを用いた治療法がどのような背景因子をもった症例に有効であるかについて検討したが、IPSSの重症度や Q_{max} の重症度とは明らかな関係は認められなかった。今後、脊髄グリシン神経との関連も含めて、さらに症例を積み重ね検討する必要があると考えられた。

結 語

夜間頻尿を有する α_1 遮断薬投与中の前立腺肥大症患者に対して、塩酸フラボキサートを就寝前に追加投与しその有効性について検討した。その結果、塩酸フラボキサートの8週間以上の投与により、夜間排尿回数の有意な低下ならびにIPSS、QOLスコアおよびBIIの有意な改善が認められた。以上より、抗コリン作用を有さない塩酸フラボキサートを用いた本治療法は、前立腺肥大症に伴う夜間頻尿に対する治療の選択肢の1つとして試みてよいものと考えられた。

本論文の要旨は第94回日本泌尿器科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Lee JY, Kim HW, Lee SJ, et al.: Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU Int* **94**: 817-820, 2004
- 2) 吉田 修, 小磯謙吉, 川村寿一, ほか: 前立腺肥大症の治療効果判定. 排尿障害臨床試験ガイドライン, 排尿障害臨床試験ガイドライン作成委員会編, pp 14-15, 医学図書出版, 東京, 1997
- 3) 本間之夫, 柿崎秀宏, 後藤百万, ほか: 排尿に関する疫学的研究. *日本排尿機能学会誌* **14**: 266-277, 2003
- 4) Tomoda T, Aishima M, Takano N, et al.: The effects of flavoxate hydrochloride on voltage-dependent L-type Ca^{2+} currents in human urinary

- bladder. *Br J Pharmacol* **46** : 25-32, 2005
- 5) Kimura Y, Sasaki Y, Hamada K, et al. : Mechanisms of the suppression of the bladder activity by flavoxate. *Int J Urol* **3** : 218-227, 1996
- 6) Oka M, Kimura Y, Itoh Y, et al. : Brain pertussis toxin-sensitive G proteins are involved in the flavoxate hydrochloride-induced suppression of the micturition reflex in rats. *Brain Res* **727** : 91-98, 1996
- 7) 菅谷公男 : 夜間頻尿に対する塩酸フラボキサート (ブラダロン) の投与方法とその効果. *排尿障害* **10** : 73-76, 2002
- 8) Nishijima S, Sugaya K, Fukuda T, et al. : Serum amino acids as indicators of cerebrospinal neuronal activity in patients with micturition disorders. *Int J Urol* **13** : 1479-1483, 2006
- 9) Nishijima S, Sugaya K, Miyazato M, et al. : Activation of the rostral pontine reticular formation increases the spinal glycine level and inhibits bladder contraction in rats. *J Urol* **173** : 1812-1816, 2005

(Received on June 7, 2007)
(Accepted on October 20, 2007)
(迅速掲載)