

頻尿, 尿失禁に対するブラダロン(flavoxate hydrochloride) の臨床効果

名古屋大学医学部泌尿器科学教室

近 藤 厚 生

中部労災病院泌尿器科

瀧 田 徹

小 谷 俊 一

EFFECT OF FLAVOXATE HYDROCHLORIDE ON FREQUENCY, URGENCY AND URINARY INCONTINENCE

Atsuo KONDO

From the Department of Urology, Nagoya University School of Medicine, Nagoya

Tohru TAKITA and Toshikazu OTANI

From the Department of Urology, Chubu Rosai Hospital, Nagoya

The effect of Bladdaron, flavoxate hydrochloride, parenterally administered was assessed in 32 patients with bladder neurosis, 24 with overt and insidious neurogenic bladder dysfunction and 7 with chronic cystitis. The indication for the administration of flavoxate as frequency, discomfort, urgency, urge incontinence, nocturnal enuresis and so forth.

The results showed that flavoxate was effective for symptoms such as frequency and discomfort complained by patients suffering from bladder neurosis and chronic cystitis. For the patients suffering from the neurogenic bladder flavoxate alone failed to improve their complaints. Propantheline and/or imipramine together with flavoxate were found essential and effective for the symptoms caused by an uninhibited contraction of bladder.

ブラダロン (flavoxate hydrochloride) は犬の生体実験において膀胱容量増大, 排尿筋のトーンス低下, 排尿回数の減少など膀胱機能抑制作用を示す¹⁾. 家兔の膀胱三角部より筋電図を記録すると本剤投与後にスパイク発射間隔は2倍に延長し, 反射性膀胱収縮に対する抑制作用が示唆された²⁾. 一方臨床例においては神経性頻尿, 残尿感, 尿意催促, 会部痛などの症状改善に優れた効果が得られたという^{3,4)}. 今回われわれは多岐にわたる疾患が原因となって発生した頻尿, 夜間遺尿, 急迫性尿失禁などの症状緩和を目的としてブラダロンを使用したので, その臨床成績を分析し報告する.

症 例

中部労災病院泌尿器科を訪れた63名 (男26, 女37)

について検討した.

患者は尿沈渣検査, 内視鏡検査, 尿流動態検査をおこないつぎの3群に大別した (Table 1).

第I群神経性頻尿: 17~68歳 (平均42歳) の32名 (男10, 女22) で構成され, 尿は清澄, 膿球を認めず. 神経損傷, 下部尿路感染症などの器質的異常は否定される症例である. 主訴は頻尿27, 残尿感5, 排尿困難2である. 頻尿は urgency を伴わず, また夜間睡眠中には頻尿がおこらない. 患者の大多数は精神身体性 (psychosomatic) 要因が大きく関与しているように思われた. 32名中2名は精神科を受診中 (不眠症, 頭痛) であり, さらに2名は当科より精神科へ紹介している. 第II群神経因性膀胱: 4~85歳 (平均50歳) の24名 (男13, 女11) で顕性または潜在性神経損傷が証明された. 過半数 (17名) は不安定膀胱 (unstable bladder)

Table 1. Flavoxate 投与対象となった63症例

	患者数	対象となった主な訴え
I. 神経性頻尿	32	頻尿 27, 残尿感 5.
II. 神経因性膀胱	24	急迫性頻尿 12, 夜間遺尿 11.
III. 慢性膀胱炎	7	頻尿 4, 排尿時不快感 2.

5) で占められ、核上型損傷は3名、核下型損傷は4名であった。彼らの主訴は急迫性頻尿 (urge frequency) 12, 夜間遺尿11, 排尿困難5である。排尿パターンを尿波形で検討すると、顕性神経損傷患者は一般に排尿効率が悪く、尿線中絶を認めた。不安定膀胱では排尿効率は良好で残尿もほとんど認めないのが常であった。

第III群慢性膀胱炎: 31~76歳 (平均52歳) の7名 (男3, 女4) で、下部尿路の器質的変化に続発した。すなわち恥骨後前立腺摘出術、尿道周囲膿瘍、経尿道的電気凝固術、急性膀胱炎などであり、膿尿は (+) または (-) であった。主訴は頻尿4, 排尿時不快感2, 残尿感1であった。

投与法と判定基準

第I群では28例が1日6錠 (1,200 mg), 4例が3錠 (600 mg) を1~57週間 (平均6.8週間) にわたり内服した。5例 (16%) に併用薬が必要であった。すなわちプロバンサイン、トフラニール、レスミットとセルシン、ポンタールなどである。治療効果は自覚症状の変化に基づき、有効、やや有効、無効とした。

第II群では4~6錠を14名に、1~3錠を10名に1~38週間 (平均11.4週間) 処方した。構成疾患の特異性のため75% (18名) が併用薬を必要とした。すなわち無抑制膀胱収縮を防止するためプロバンサインが、夜間遺尿のためにはトフラニールがブラダロンと同時に処方された。間欠自己導尿は4名に指導し、仙骨ブロックを2名におこなった。効果判定は自覚症状、膀胱内圧測定の結果に基づきおこなった。プロバンサインなど他剤との併用にて症状の改善したものはすべてやや有効と判定した。

第III群は6錠5名、3錠2名で、1~24週間 (平均5.3週間) 投与した。抗生物質を3名に同時投与し、効果は自覚症状の変化に注目して判定した。

治療効果

各疾患群の治療成績を Table 2 に示した。第I, III群の有効率は56%, 57%であったが、第II群ではきわめて低率で8%であった。各群の典型的症例を報告す

Table 2. Flavoxate の有効率

	有 効	やや有効	無 効	合計
I. 神経性頻尿	18 (56%)	9 (28%)	5 (16%)	32
II. 神経因性膀胱	2 (8%)	16 (67%)	6 (25%)	24
III. 慢性膀胱炎	4 (57%)	3 (43%)	0	7

る。

43歳男性、神経性頻尿症: 頻尿, 排尿困難, 視野狭窄を訴え来院した。既往歴に特記すべきことなし。職業が公営バスの運転手と判り、視野狭窄について直ちに眼科を受診させた。しかし視力、視野に異常なく、ブラダロンを4週間にわたり処方し、徐々に症状は改善消失した。この症例は何らかの精神的ストレスが發生の原因となっているようであった。効果: 有効。

57歳男性、不完全核下型神経損傷: 10カ月前に直腸癌のため直腸切除をうけ、最近夜間遺尿 (2~3回/週) が出現したため来院。膀胱内圧曲線は典型的な高緊型自律膀胱を示し、排尿効率は悪い (平均排尿率1 ml/sec)。膿尿 (++)、*E. coli* > 10⁷/ml を認め、残尿量は60~100 ml。間欠自己導尿を指導するとともに、就寝前ブラダロン 400 mg, トフラニール 25 mg を内服させた。膿尿に対してはドルコール3錠を処方した。残尿量の減少とともに夜間遺尿は軽減し月に1回の失敗となった。効果: やや有効。

22歳女性、不安定膀胱: 生来夜間遺尿がつづく (1~3回/週)。膀胱内圧曲線は振幅 6 cmH₂O の無抑制収縮波を示し、容量は190 ml。排尿効率は良好で、腰仙尾骨の異常なし。ブラダロン 400 mg, トフラニール 25 mg, プロバンサイン 30 mg を就寝前に内服させた。最初の数週間は失敗の回数が減少したがその後は元の状態にもどってしまった (18週後)。効果: 無効。

47歳男性、慢性膀胱炎: 膀胱乳頭腫のため経尿道的電気凝固術をうけ、その後頻尿がつづく。5FU ドライシロップとともにブラダロン 1,200 mg を24週間にわたり投与した。効果: 有効。

副作用、1例 (2%) が一時的に下痢、悪心を訴えた。しかしその程度は軽く投与を中止するほどではなかった。

考 察

頻尿を訴えた第I群の患者は機能的または精神身体的要因が病状に大きく影響をおよぼしていた。いわゆる神経性頻尿症とか膀胱ノイローゼと称せられる症例では、医師を訪れるという安心感とともにブラダロン

の膀胱鎮静作用が相乗効果を生み出すように思われた。得られた有効率56%はすでに報告された論文とはほぼ等しく妥当な値と考えられる^{6,7)}。ブラダロンを含む薬物療法に反応しない場合には、精神科、social worker への紹介が必要となる。

第Ⅱ群は顕性、潜在性神経損傷に罹患した患者であり、無抑制膀胱収縮が原因となった急迫性頻尿、尿失禁が大多数を占めた。今回のシリーズ当初5例にブラダロン6錠(1,200 mg)を単独で処方したが、無抑制収縮を防止することはできなかった。したがって以降は副交感神経抑制剤のプロバンサイン(propantheline bromide)、または排尿筋に副交感神経抑制剤類作用似を有するトフラニール(imipramine hydrochloride)^{8,9)}の2者、3者併用で対処することにした。不安定膀胱に起因する夜間遺尿症例ではブラダロン400 mgとトフラニール25 mgの就寝前屯用がしばしば有効であった。Cardozo & Stanton¹⁰⁾は不安定膀胱による頻尿、急迫性尿失禁を訴えた女性15名にflavoxate, emepronium, imipramineを投与し、膀胱機能に対する作用を膀胱内圧曲線により検討した。膀胱容量はflavoxateで10%増量したものの、膀胱トーン、無抑制収縮波の出現頻度、カテーテル周囲からの尿洩出には全く無効であった。imipramineも同様の結果でemeproniumのみが有意に奏効したと報告している。Jonus et al.¹¹⁾は37症例にflavoxate 600 mg投与し(平均投与期間3.2カ月)、61%に自覚症状の改善を認めたという。無抑制収縮波の振幅は約50%減弱したものの、無抑制収縮それ自体を阻止することはできなかった。このように不安定膀胱に特異性を有する薬剤のない現在、flavoxateには多大の期待が寄せられた。しかしその効果は少なくとも本剤単独ではほとんど無力であることが判明した。副交感神経抑制もその常用量単独では十分な効果が挙げられず、大量投与では口渇、便秘などの副作用が問題になる。したがってブラダロンは副交感神経抑制剤との併用においてその効果は最大限に発揮されると考える。

第Ⅲ群に対しては抗生物質との併用により、膀胱刺激症状を速やかに緩和することができた。

副作用は1例(2%)に発生したが、その程度は軽微であり、重篤なものは発生しなかった。

要 約

ブラダロン(flavoxate hydrochloride)を63症例に投与し(神経性頻尿症32例、神経因性膀胱24例、慢性膀胱炎7例)、その臨床効果を分析し報告した。

神経性頻尿症による頻尿、残尿感の訴えに対しては

56%の有効率が得られた。

神経因性膀胱による急迫性頻尿、夜間遺尿に対しては、ブラダロン単独では症状改善は望めない(有効率8%)。副交感神経抑制剤との併用が必要である。

慢性膀胱炎による頻尿、排尿時不快感には57%の有効率が得られた。

文 献

- 1) 三浦 朗・野村 彰・大幡勝也・入来正躬・土屋勝彦: Flavoxate hydrochloride の膀胱に対する作用. 応用薬理, 9: 937, 1975.
- 2) 中新井邦夫・太田 謙・佐藤義基: 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.
- 3) 赤坂 裕・ほか: 排尿異常に対する Flavoxate hydrochloride の効果, 二重盲検試験による臨床評価. 泌尿紀要, 21: 523, 1975.
- 4) 福重 満・ほか: 排尿障害に対する Flavoxate 錠の臨床的効果について. 泌尿紀要, 20: 885, 1975.
- 5) International Continence Society Committee on Standardisation of Terminology: Fourth report on the Standardisation of terminology of lower urinary tract function. Proposed at the 9th ICS meeting at Rome, 1979.
- 6) 吉田英機・今村一男: 膀胱刺激症状を有する患者に対する Flavoxate hydrochloride 錠の使用経験. 泌尿紀要, 21: 583, 1975.
- 7) 安食悟朗・関根昭一: 膀胱刺激症状に対する Flavoxate hydrochloride 錠の使用経験. 泌尿紀要, 24: 989, 1978.
- 8) Lipshultz, L. I., Rohner, T. J., Curry, T. H., Raezer, D. M. and Schoenberg, H. W.: The effect of imipramine on in vitro dog bladder muscle contractility. Invest. Urol., 11: 182, 1973.
- 9) Gregory, J. G., Wein, A. J. and Schoenberg, H. W.: A comparison of the action of Tofranil and Pro-banthine on the urinary bladder. Invest. Urol., 12: 233, 1974.
- 10) Cardozo, L. D. and Stanton, S. L.: An objective comparison of the effects of paraterally administered drugs in patients suffering from detrusor instability. J. Urol., 122: 58, 1979.
- 11) Jonus, U., Petri, E. and Kissel, J.: Effect of Flavoxate on hyperactive detrusor muscle. Eur. Urol., 5: 106, 1979.

(1980年6月6日受付)