

膀胱刺激症状に対する Flavoxate hydrochloride 錠の使用経験

新潟大学医学部泌尿器科学教室（主任：佐藤昭太郎教授）

安 食 悟 朗
関 根 昭 一

CLINICAL EXPERIENCE OF FLAVOXATE HYDROCHLORIDE FOR IRRITABLE CONDITION OF THE BLADDER

Goro AJIKI and Shoichi SEKINE

From the Department of Urology, Niigata University School of Medicine

(Director: Prof. S. Sato)

Flavoxate hydrochloride was administered to 24 patients with nervous pollakisuria and 2 with cystitis, 1 prostatic hypertrophy, 1 prostatism, 1 prostatitis, 1 renal stone and 1 caruncle, respectively. Effectiveness of this drug was 66.7% for nervous pollakisuria whereas in other diseases it was not so effective.

Side effects were observed in four patients, such as gastrointestinal disturbance and facial edema.

はじめに

泌尿器科診察において尿に異常所見がなく膀胱刺激症状を強く訴えてくる患者の治療に頭を悩ますことをしばしば経験する。これらの患者は検査をしても機能的にも器質的にも異常は発見されないが、頻尿、終末時排尿痛、残尿感および外尿道口部不快感などを訴える。これらの患者は神経性頻尿、刺激膀胱などの診断で、抗生剤、消炎・酵素・鎮痛剤、精神安定剤などの薬物治療を続けているが満足できる結果を得ていない。

今回尿所見に異常がなく、いわゆる神経性頻尿や、刺激膀胱などと考えられる外来患者に Flavoxate (AK-123, 1錠 100 mg 含有, 日本新薬株式会社) を使用する機会があったのでその治療効果について検討し若干の知見を得たので報告する。

対象および使用方法

1. 対象患者

1973年11月から1976年2月の間に、新潟大学泌尿器科外来ならびに山形県鶴岡市立荘内病院泌尿器科外来を訪れた、尿所見に異常がなく頻尿、膀胱刺激症状を訴えた51例、他疾患にともなう膀胱刺激症状を訴えた

7例計58例を対象とした。

2. 薬剤および投与方法

使用薬は Flavoxate 錠 (flavoxate HCl 200 mg 含有) を用いた。一般名は flavoxate hydrochloride といい Fig. 1 の構造式を有する。

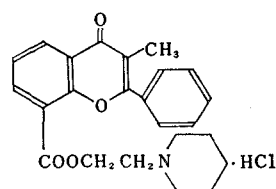


Fig. 1. AK123 の構造式

一般名: Flavoxate hydrochloride

化学名: 2-piperidinoethyl 3-methylflavone-8-carboxylate hydrochloride

投与方法は、尿所見正常範囲で頻尿、残尿感、尿意促迫、排尿時不快感、外尿道口部不快感を訴えた患者51例に1日3～6錠、分2～4で7～14日間投与した。他の疾患患者すなわち膀胱炎2例ならびに前立腺肥大症、前立腺症、前立腺炎、尿道小阜および腎結石1の各1例には抗生剤、消炎剤などを併用しながら膀胱刺激症状の軽快を図って投与した。

Table 1. 神経性頻尿

症 例	年齢・性	尿 回 数		尿 所 見				投 与 法	投与後の症状	判 定	副 作 用
		ヒル	ヨル	赤血球	白血球	上皮	蛋白*				
1	I・K	48・女	10~12・1	—	—	—	—	3錠×14日	変りなし	—	
2	S・M	58・女	7~8・2	—	—	—	—	3×14	非常によくなった	卅	
3	Y・T	53・女	4~5・0	—	1~2	—	—	6×7	残尿感少しあるがよかった	+	
4	Y・Y	49・女	2~3・1~2	—	—	+	—	3×5	症状変らず、薬物変更	—	
5	K・N	46・男	2~3・0	—	—	—	—	3×7	症状変らず、薬物変更	—	
6	S・F	67・女	3~4・0	—	—	+	—	3×7	排尿終末痛のこる	—	胃腸症状
7	I・M	24・女	5~6・1~2	—	—	+	—	3×7	軽快した	+	
8	H・M	40・女	3~5・0	3~5	—	+	—	3×7	軽くなり尿回数少なくなった	+	
9	N・I	28・女	10~12・2	—	—	卅	—	3×7	尿回数著減した	卅	
10	H・K	41・女	6~8・1	—	—	+	—	4×20	不快感あるが頻尿なくなった	+	
11	N・K	66・女	5~6・0~1	—	—	—	—	4×21	ときどき痛む程度になった	+	
12	T・Y	60・男	7~8・3~4	—	—	—	—	3×7	自覚症状軽快した	+	顔面浮腫感
13	S・T	36・女	8・3	—	—	—	—	3×10	頻尿、膀胱刺激症状あり	—	
14	T・S	34・女	7~8・2	—	—	—	—	3×7	症状変らず	—	
15	G・S	50・女	8~10・1	—	—	+	—	4×7	症状とれ具合よい	卅	
16	Y・Y	22・男	6~7・0	—	3~4	—	—	3×5	ややいいようだ	+	
17	U・E	27・女	10~12・3	—	—	—	—	3×20	夜間1~2回となる	卅	
18	W・K	42・女	10~12・1	2~5	—	+	—	3×7	ややいいようだ	+	
19	I・K	38・女	8~10・1~2	—	—	—	—	3×28	薬をのんでいると具合よい	+	
20	A・M	41・女	10~12・0	—	—	卅	—	4×35	具合よい	卅	
21	I・R	41・女	7~8・0	0~1	0~2	—	—	3×14	膀胱炎症状再発	—	
22	A・T	45・女	6~7・0~1	—	—	—	—	4×7	症状変らず	—	
23	S・T	49・女	10~12・0	—	—	—	—	4×14	尿回数が少なくなった	卅	
24	A・Y	44・男	7~8・0	—	—	—	—	3×14	薬をのんでいると具合よい	+	

※ズルホサリチル酸法

Table 2. 投与後来院しない症例

症 例	年齢・性	診 断	尿 回 数		尿 所 見				投 与 法
			ヒル	ヨル	赤血球	白血球	上皮	蛋白*	
1	S・N	56・男	膀胱炎	10~15・2	—	1~2	+	—	3錠×7日
2	M・K	57・男	前立腺症	7~8・4	—	—	—	—	3×7
3	T・I	38・女	神経性頻尿	10・3	—	—	—	—	3×7
4	I・S	59・女	〃	10・0	—	—	—	—	3×7
5	S・E	19・女	〃	3・0~1	—	—	—	—	4×5
6	S・T	49・女	〃	8~10・2	—	—	—	1滴	4×7
7	I・S	50・女	〃	5~6・0	—	—	—	—	3×5
8	E・K	31・女	〃	8~10・0	—	—	—	—	3×7
9	S・H	34・女	〃	10~12・0	—	—	—	—	4×7
10	K・M	49・女	〃	7~8・2	—	—	—	—	3×14
11	M・K	34・女	〃	4~5・4	—	—	卅	—	4×7
12	K・S	45・女	〃	10~12・1	—	—	—	10滴	3×7
13	M・F	69・女	〃	7~8・4~6	—	—	—	—	3×7
14	M・S	53・女	〃	10~12・3~4	—	—	+	—	3×7
15	H・T	52・女	〃	10~12・0	—	—	—	—	3×7
16	I・K	38・女	膀胱三角部炎	3~4・0	—	—	—	—	3×14
17	K・I	54・女	神経性頻尿	10~12・1~2	—	—	—	—	3×14
18	N・K	25・男	〃	10~12・1~2	—	—	—	—	4×7
19	M・K	40・男	前立腺炎	4~5・0~1	—	—	+	—	3×7
20	O・K	63・女	神経性頻尿	10~12・2	—	—	+	±	3×7
21	S・M	41・女	〃	7~8・0	—	—	—	—	3×7
22	T・Y	23・女	膀胱炎	5~6・1~2	—	—	—	—	4×7
23	K・R	38・女	膀胱神経症	5~6・0	—	—	—	—	4×7
24	S・K	70・男	前立腺肥大・術後	7~8・1~2	0~1	2	—	—	4×14
25	O・Y	36・女	神経性頻尿	9~10・1~2	—	—	—	—	4×7
26	S・K	34・女	〃	10~12・0	—	—	—	—	4×7
27	S・M	21・女	〃	8~10・0	—	—	—	—	4×7

※ズルホサリチル酸法

投与前に患者には「薬がなくなったら、もう1度来ること、もし症状が悪化したり副作用が出たときには休薬して再び受診するように、また症状がよくなって薬がなくとも自信がついたら無理に来なくてもよい」ように伝えた。実際に来院しなかった患者は27例にも達した。

薬を飲み終え再来した患者24例について自覚症状を中心に問診し、著明に効果があったもの(Ⅲ)、有効(Ⅱ)、やや有効(+), 不変, 無効(-)として判定した。

有効例は頻尿, 残尿感, 尿意促迫, 排尿時不快感などの症状が全体的に改善したものをいい排尿回数多寡を機械的に計算することはせず本人の訴えを重要視した。

結 果

1) 神経性頻尿群について

症例は24例, 平均43.7歳で男4例(平均43歳, 22~60歳), 女20例(平均43.9歳, 27~60歳)であった。総合効果判定の成績はTable 1に示すとおり, 著効1例(4.2%), 有効5例(20.8%), やや有効10例(41.7%), 不変・無効8例(33.3%)であった。有効例合計は16例(66.7%)であった。投与錠数と症状の改善には関連が見当らず, 症状が改善しても不安のため飲みつづけている症例もあった。

2) 再来しない神経性頻尿群について

症例は27例(Table 2)で平均43.6歳, 男5例(平均49.6歳, 25~70歳), 女22例(平均42.3歳, 21~69歳)で, 頻尿を主訴として来院し神経性頻尿の診断のもとにFlavoxate 3~4錠×5~14日間を与えた。1度の来院で1回の投薬だけの効果の判定は危険であるが次の理由である程度有効であったのではないかと考えている。すなわち,
a) 市内に泌尿器科専門医のいる施設は3カ所あり症状の改善が思わしくないために各所を回って最後に大学病院を訪れたこと。b) Flavoxateを投与したもう1カ所の施設では近くに泌尿器科専門医が居なく症状がよくならなければ再来するであろうこと。c) これらの患者は外来受診時に尿所見や膀胱鏡検査で異常の多いことを話しただけでよく納得し了解するものが多いこと。

3) その他の疾患群について

対象は7例で男2例(59および72歳)女5例(33~65歳)(Table 3)であった。効果判定は著効が2/7例, 無効・不変が5/7例であった。

Table 3. その他の疾患

症例	年齢・性別	疾患名	症状	排尿回数 ヒル・ヨル	赤血球	白血球	尿所見	細菌	蛋白*	投与法	投与後の症状	判定	副作用
1	Y・M 44・女	膀胱炎	頻尿・排尿終末痛	10・0	—	5~6	+	—	—	3錠×14日	具合よい	+	
2	H・A 32・女	膀胱炎	膀胱刺激症状	5~6・0	10~20	0~2	+	+	4滴	4×14	改善した	+	
3	S・H 72・男	前立腺肥大症	夜間頻尿	9~10・3~4	1~2	0~2	+	+	7滴	3×7	夜間頻尿あり	—	むねやけ
4	A・Y 36・女	右腎結石・頻尿	頻尿・排尿不快感	10・3	0	10~15	—	+	—	3×10	症状変らず	—	
5	W・M 59・男	前立腺症	頻尿	9~10・4	1~2	2~3	+	—	—	4×14	症状変らず	—	
6	I・Y 33・男	尿道・前立腺炎	排尿不快感	5~6・1~2	1~2	7~8	7~10	+	+	4×14	排尿痛あり	—	
7	M・Y 65・女	尿道小阜	尿道痛	4~5・0~1	0~1	—	—	—	—	4×28	排尿不快感・残尿感	—	腹痛

*ズルホリリチル酸法

4) 副作用

Table 1, 3 のごとくむねやけや胃腸症状、顔面浮腫、軽い腹痛がそれぞれ1例ずつみられたが一般に副作用は少なかった。

考 察

1960年 Setnikar ら¹⁾によって平滑筋弛緩作用の強い物質でフラボン誘導体の中の flavoxate hydrochloride が発見された。1968年 Kohler and Morales²⁾は正常人と神経因性膀胱に本剤を使用し膀胱の平滑筋に対して弛緩作用があることを認め、1970年 Bradley ら³⁾は irritable bladder 患者で probanthine との効力を比較しこの薬剤が有効であったと報告した。Stanton (1973)⁴⁾もこの薬剤が膀胱容量の増加、膀胱刺激症状、尿失禁を改善することを認めしかも残尿が増加しないことを確認した。本邦でも中新井ら (1974)⁵⁾、高田ら (1974)⁶⁾の基礎的実験があり、臨床的には宮崎ら (1970)^{7,8)}が膀胱内圧測定からみて Flavoxate は最小尿意時の膀胱容量は明らかに増加するが膀胱内圧に影響を与えないと報告している。岩坪ら (1970)⁹⁾も神経因性膀胱において排尿効率 (秒排尿率 ml/sec) を高め副作用がなかったといっている。

さらに慢性膀胱炎を中心に使用した報告 (小川ら, 1975)¹⁰⁾、炎症性疾患を検討した報告¹¹⁾、膀胱刺激症状を主として述べているもの (新島ら, 1975¹²⁾; 赤坂ら, 1975¹³⁾) がみられるが、まとめてみると神経性頻尿、神経因性膀胱、慢性膀胱炎、前立腺炎、尿道膀胱三角部炎など炎症性疾患にともなう膀胱刺激症状、遺尿症、夜尿症に有効であったという報告が多く、本剤による効果を期待してよいと思われる。

今回経験した症例は神経性頻尿が最も多く24例で、その約67%が効果があったと考えられた。それに対して尿所見に何か異常のあるものや他疾患の7例については、症例が少なく統計的意義はないが、膀胱刺激症状の改善にはそれ程効果がなく、適応は考慮されねばならないという印象をうけた。

今までの報告では再来しない患者は対象外とか「脱落」として多くは除外している。一般に神経性頻尿や

膀胱刺激症状を訴える患者は診察医の言葉に比較的影響を受け易く、また患者も薬物依存が強いいため一度の診察と投薬でも容易に症状が改善されることが考えられる場合が多く、再来しなかった患者はある程度症状が改善したと推測できるし、地域の特長性を考えても改善例が多いと想像できる。

本剤による副作用は少なく、わずかに腹痛やむねやけなどの胃腸症状が見られただけであった。

ま と め

神経性頻尿、膀胱神経症などで頻尿、尿意促進、残尿感および排尿時不快感を訴えた24症例に flavoxate hydrochloride 錠を投与した。有効であったもの66.7%、無効・不変例33.3%であった。投与量は1日3～6錠 (300～600 mg) で、投与量と有効、無効例には関連がみられなかった。尿所見のあった7症例には一定の傾向が見られなかった。再来しなかった27症例についても検討した。副作用は少なく使いよい薬剤であると考えられる。

参 考 文 献

- 1) Setnikar, I. et al.: J. Pharm. Exp. Therap., **130**: 356, 1960.
- 2) Kohler, F. P. and Morales, P. A.: J. Urol., **100**: 729, 1968.
- 3) Bradley, D. V. et al.: J. Clin. Pharmacol., **10**: 65, 1970.
- 4) Stanton, S. L.: J. Urol., **110**: 592, 1973.
- 5) 中新井邦夫・ほか：泌尿紀要, **20**: 275, 1974.
- 6) 高田元敬・藤田幸利：泌尿紀要, **20**: 599, 1974.
- 7) 宮崎 重・ほか：泌尿紀要, **21**: 847, 1975.
- 8) 宮崎 重・ほか：泌尿紀要, **21**: 853, 1975.
- 9) 岩坪暎二・百瀬俊郎：西日泌尿, **37**: 134, 1975.
- 10) 小川由英・ほか：泌尿紀要, **21**: 579, 1975.
- 11) 西本和彦・ほか：西日泌尿, **37**: 287, 1975.
- 12) 新島端夫・ほか：泌尿紀要, **21**: 557, 1975.
- 13) 赤坂 裕・ほか：泌尿紀要, **21**: 523, 1975.

(1978年6月27日受付)