

膀胱内圧測定からみた Flavoxate hydrochloride の
臨床薬理学的評価（第1報）

大阪医科大学泌尿器科学教室（主任：宮崎 重教授）

宮	崎	重
小	野	秀
古	川	玄
桃	井	潔
金	田	州
		弘

CLINICO-PHARMACOLOGICAL EVALUATION OF
FLAVOXATE HYDROCHLORIDE BASED ON CYSTOMETRIC
STUDY: THE FIRST REPORT

Shigeru MIYAZAKI, Shūta ONO, Motonori FURUKAWA,

Kiyoshi MOMOI and Kunihiro KANEDA

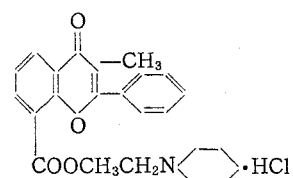
*From the Department of Urology, Osaka Medical College**(Chairman: Prof. S. Miyazaki, M. D.)*

Cystometry was carried out on 10 normal adult females before and after single administration of flavoxate hydrochloride per os at dosage of 300 mg. Similar study was performed on 10 cases who had been pre-treated with bethanechole chloride before administration of flavoxate hydrochloride. Bladder volume both at the minimum and maximum desire to void obviously increased after administration of flavoxate hydrochloride. Increase of volume at the minimum desire was more remarkable. Intravesical pressure at the minimum and maximum desire to void did not show a significant tendency.

はじめに

1956年 Setnikar and Zanolimi が chromone derivative の冠血管拡張作用にかんする研究をしている間に、この物質が同時に強力な平滑筋弛緩作用を有することを見いだした。そこで、かれらは種々の chromone compounds を合成して、そのなかからとくに平滑筋弛緩作用の強い物質を探索し、1960年 flavoxate hydrochloride がその目的に最も適していることを発見した¹⁾。

本薬剤の化学名および構造式は次のごとくであり、水難溶性無臭の白色粉末で苦味がある。

(C₂₄H₂₅NO₄·HCl m.w. 427.92)2-piperidinoethyl-1-3-methylflavone-8-carboxylate
hydrochloride

Setnikar およびその協同研究者は動物を用いた *in vitro* の実験で、本物質が腸、胆のう、子宮、膀胱、尿管、精囊腺などの各臓器の平滑筋に対して、すべて弛緩作用を有することを証明したが、アトロピンに比べると anticholinergic 作用は弱いと述べている。その後多くの学者によって本物質の薬理作用についての

研究がなされ、flavoxate hydrochloride は局所の疼痛緩和作用はプロカインのほぼ 1/2, アミノピリンの約 4 倍であり、心血管系および呼吸系に対する影響はほとんどないといわれている。

一方、泌尿器科領域においては、1968年 Kohler and Morales²⁾ が膀胱に何ら病変を有しない11人の男性および14人の女性の計25例に対して double blind cross over studies をおこない、flavoxate hydrochloride はヒトの膀胱の平滑筋に対しても弛緩作用のあることを報告している。

そこで、今回著者は、尿意頻度を訴える患者に対して本薬剤が有効であるかいなかを知るために、その基礎的研究として膀胱に病変を認めない成人女子に対して、まず本剤 300 mg/1 回内服前後における逆行性連続膀胱内圧曲線の変動をしらべ、次いで cholinergic drug である bethanechole chloride (ベサコリン[®]) 2.5 mg をあらかじめ投与した患者に対して、本剤 300 mg を内服させ、その前後における逆行性連続膀胱内圧曲線の変動を検討した。

I. flavoxate hydrochloride 300 mg 1 回内服の正常成人女子の膀胱内圧曲線におよぼす影響

A. 研究対象

1973年4月より6月までの間に頻尿を主訴として大阪医科大学附属病院外来を訪れたが、初診時検尿で全く異常を認めなかった成人女子5名で本研究の対象とした。

B. 研究方法

膀胱内に留置したカテーテルを通して、1分間約300 ml の速度で膀胱内に滅菌蒸留水を注入し、Lewis の Recording Cystometer を用いてまず膀胱内圧曲線(1)を描く。次いで flavoxate 3錠(1錠100 mg)を内服させ、1時間後にふたたび全く同じ方法で膀胱内圧曲線(2)を描く。

以上のようにして得られた2つの曲線について、それぞれ最小尿意量ならびにそのときの膀胱内圧、最大尿意量(膀胱容量)ならびにその時の膀胱内圧(MRP—maximum resting pressure)、および最高意識圧(MVP—maximum voluntary pressure)をそれぞれ比較検討した。

C. 成績

症例1：(イ)最小尿意時の膀胱容量は70→110 ml と40 ml (57%)の増加を認めたが、膀胱内圧はいずれも8 mmHg と不変であった。(ロ)膀胱容量は260→190 ml と70 ml (27%)の減少を示したが、そのときの膀胱内圧はいずれも20 mmHg で不変であった。(ハ)最高意識圧は66→100 mmHg と34 mmHg の上昇を認めた。

症例2：(イ)最小尿意時の膀胱容量は80→140 ml と60 ml (75%)増加し、そのときの膀胱内圧も4→8 mmHg と上昇を示した。(ロ)膀胱容量は240→210 ml と30 ml (12.5%)減少し、そのときの膀胱内圧は6→8 mmHg と上昇していた。(ハ)最高意識圧は20→40 mmHg と上昇を示した。

症例3：(イ)最小尿意時の膀胱容量は200→210 ml と10 ml (5%)増加し、そのときの膀胱内圧は8→6 mmHg と低下していた。(ロ)膀胱容量は390→360 ml と30 ml (7.7%)減少し、そのときの膀胱内圧は10→8 mmHg と低下していた。(ハ)最高意識圧は30→58 mmHg と上昇を示した。

症例4：(イ)最小尿意時の膀胱容量は130→360 ml と230 ml (180%)増加し、そのときの膀胱内圧は6→8 mmHg と上昇していた。(ロ)膀胱容量は390→370 ml と20 ml (5%)の減少を示し、そのときの膀胱内圧は8 mmHg と不変であった。(ハ)最高意識圧は38→40 mmHg とわずかに上昇を示した。

症例5：(イ)最小尿意時の膀胱容量は200→280

Table 1. Flavoxate 300 mg 投与による膀胱内圧変化

	最小尿意量	同 左 内 圧	膀胱容量	最大静止圧	最高意識圧
症 例 1	(57% ↑ 増加)	(不 変)	(27% ↓ 減少)	(不 変)	(34 mmHg ↑ 上昇)
症 例 2	(75% ↑ 増加)	(4 mmHg ↑ 上昇)	(12.5% ↓ 減少)	(2 mmHg ↑ 上昇)	(20 mmHg ↑ 上昇)
症 例 3	(5% → 増加)	(2 mmHg ↓ 低下)	(7.7% ↓ 減少)	(2 mmHg ↓ 低下)	(28 mmHg ↑ 上昇)
症 例 4	(180% ↑↑ 増加)	(2 mmHg ↑ 上昇)	(5% → 減少)	(不 変)	(2 mmHg → 上昇)
症 例 5	(40% ↑ 増加)	(2 mmHg ↑ 上昇)	(6% → 増加)	(2 mmHg ↑ 上昇)	(4 mmHg → 上昇)

注：→は、誤差の範囲内と思われる数値の変動を無視し、変化の程度を示したもの。
(10%以内の膀胱容量の増減、4 mmHg 以下の膀胱内圧の変化)

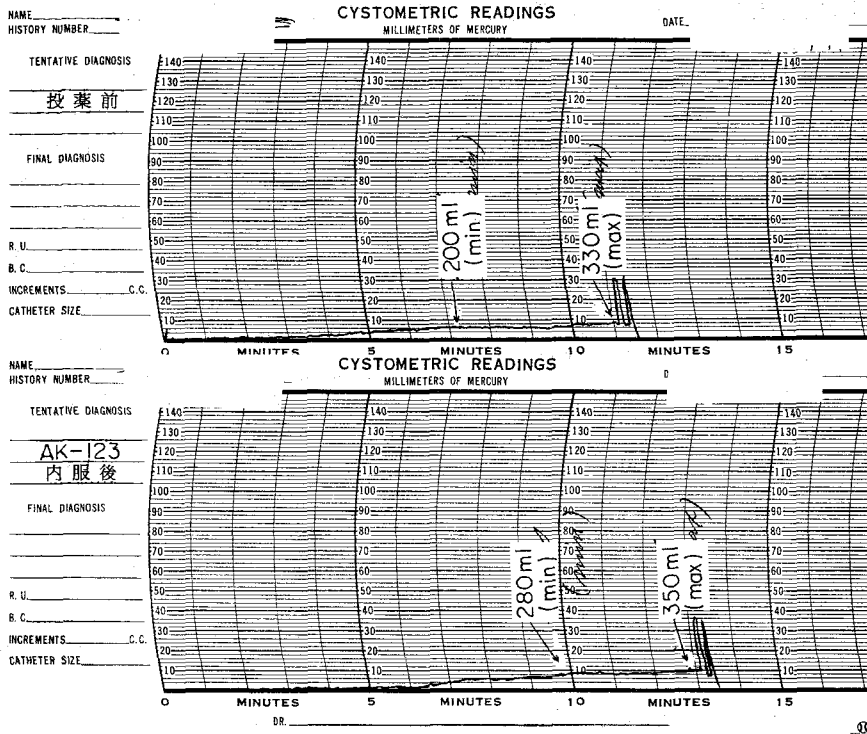


Fig. 1. Flavoxate (300 mg) 内服前後の cystometrograms (症例5)

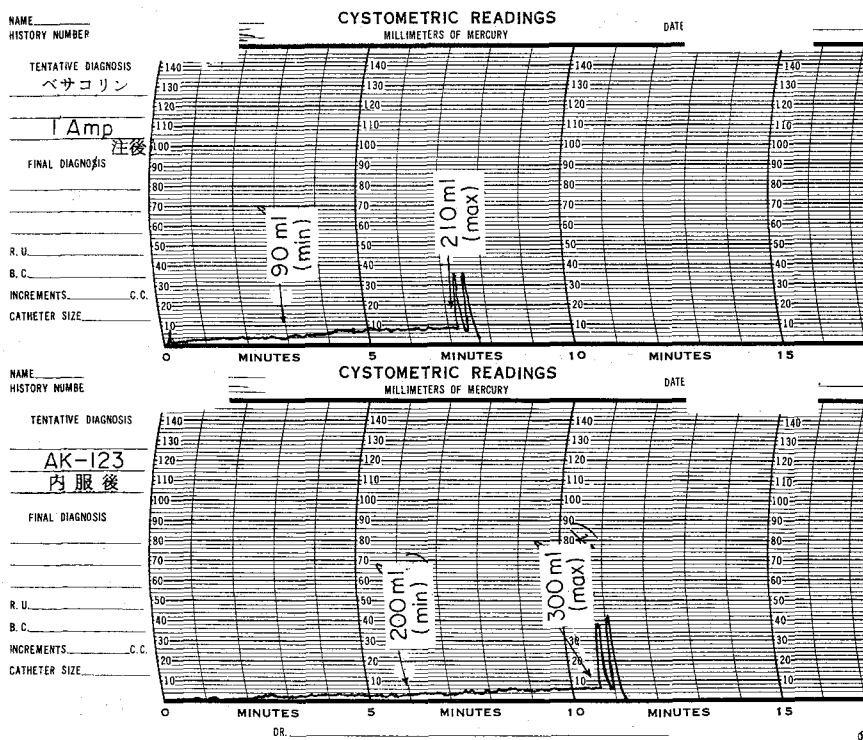


Fig. 2.

Bethanechol chloride 処置患者における flavoxate (300 mg) 内服前後の cystometrograms (症例8)

ml と 80 ml (40%) 増加し, そのときの膀胱内圧は 6→8mmHg と上昇していた。(ロ)膀胱容量は 330→350ml と 20 ml (6%) 増加し, そのときの膀胱内圧は 8→10 mmHg と上昇していた。(ハ)最高意識圧は 30→34 mmHg とわずかに上昇を示した。Fig. 1 は本症例の cystometrograms である。

以上の成績を一括して示したのが Table 1 であり, 表中の矢印は脚注に記したように, 誤差の範囲内と思われる数値の変動 (10%以内の膀胱容量の増減, 4 mmHg 以下の膀胱内圧の変化) は考慮しないことにして, flavoxate 投与前後の各要因の変動をあらわしたものである。

II. Bethanechole chloride 処置患者における flavoxate hydrochloride 300 mg 1 回内服の膀胱内圧曲線におよぼす影響

A. 研究対象

本研究の対象となったものは Table 2 にみるごとく 10名の成人女子患者であり, 症例10は神経因性膀胱に基づく慢性膀胱炎である。これら患者の症状, 尿所見等は表に示した。

Table 2. Bethanechole 処置試験の対象患者

症例	患者名	年齢	主 訴	診 断 名	尿 所 見			
					蛋白	赤血球	白血球	細菌
1	Y. K.	54	残尿感・頻尿	女子膀胱症	(-)	(-)	(-)	(-)
2	H. T.	39	頻尿	神経性頻尿	(-)	(-)	(-)	(-)
3	M. Y.	40	頻尿・残尿感・右側腹部痛	右腎下垂	(-)	(-)	(-)	(-)
4	T. K.	39	残尿感	右腎下垂	(-)	(-)	(-)	(-)
5	H. T.	57	残尿感	女子膀胱症	(-)	(-)	(-)	(-)
6	N. S.	45	下腹部の鈍痛	女子膀胱症	(-)	(-)	(-)	(-)
7	M. N.	48	頻尿・残尿感・排尿痛	急性膀胱炎	(-)	(-)	(+)	(+)
8	S. I.	40	頻尿・排尿痛	急性膀胱炎	(+)	(-)	(+)	(+)
9	K. N.	46	頻尿・残尿感・排尿痛	急性膀胱炎	(+)	(-)	(+)	(+)
10	M. H.	47	排尿困難・尿失禁	神経因性膀胱慢性膀胱炎	(-)	(-)	(+)	(-)

B. 研究方法

まず bethanechole chloride 2.5 mg を皮下注射して15分後に前述と全く同様の方法で膀胱内圧測定をおこない, 次に同一患者において flavoxate 300 mg を内服せしめ, 45分後 bethanechole chloride 2.5 mg 皮下注射しその15分後に測定を施行し, これら2

つの内圧曲線を比較検討した。

C. 成績

成績は Table 3 に示すごとくである。すなわち, 最小尿意量は9例中8例 (神経因性膀胱の症例10は除外した) に増加がみられ, その増加量は 50~170 ml, 平均 80 ml であった。他の1例は逆に 10 ml 減少していたが, これは誤差の範囲内の変動と考えられる。またこのときの膀胱内圧については, 9例中7例が不变あるいは誤差の範囲内の変動であって, 2例に低下がみられた。

Table 3. Bethanechole 前処置患者における flavoxate 300 mg 投与の膀胱内圧への影響

症例		最小尿意量	最大尿意量 (膀胱容量)	最高意識圧
1	I	190ml (3mmHg)	430ml (6mmHg)	40mmHg
	II	180ml (2mmHg)	440ml (4mmHg)	38mmHg
2	I	150ml (3mmHg)	210ml (8mmHg)	36mmHg
	II	200ml (3mmHg)	300ml (6mmHg)	41mmHg
3	I	70ml (2mmHg)	430ml (4mmHg)	35mmHg
	II	240ml (2mmHg)	420ml (2mmHg)	36mmHg
4	I	190ml (10mmHg)	460ml (16mmHg)	41mmHg
	II	230ml (2mmHg)	525ml (12mmHg)	38mmHg
5	I	200ml (6mmHg)	380ml (7mmHg)	33mmHg
	II	300ml (2mmHg)	410ml (4mmHg)	22mmHg
6	I	150ml (4mmHg)	270ml (5mmHg)	18mmHg
	II	200ml (2mmHg)	280ml (3mmHg)	15mmHg
7	I	190ml (14mmHg)	270ml (18mmHg)	30mmHg
	II	250ml (13mmHg)	390ml (11mmHg)	20mmHg
8	I	90ml (3mmHg)	210ml (8mmHg)	36mmHg
	II	200ml (3mmHg)	300ml (6mmHg)	41mmHg
9	I	100ml (7mmHg)	420ml (12mmHg)	35mmHg
	II	160ml (7mmHg)	450ml (10mmHg)	33mmHg
10	I		380ml (20mmHg)	
	II		400ml (12mmHg)	

注: () 内は膀胱内圧

I は bethanechole chloride 注射15分後

II は flavoxate 内服1時間後

最大尿意量 (膀胱容量) についても10例中9例に増加がみられ, その増加量は 10~120 ml, 平均 52 ml であった。またこのときの膀胱内圧 (最大静止圧) は全例においてわずかながら低下が認められた。

最高意識圧は神経因性膀胱を除く9例中4例に上昇, 5例に低下がみられた。前者の4例では 1~11 mmHg, 平均 5.5 mmHg の上昇であり, 後者の5例では 2~10 mmHg, 平均 4 mmHg の低下であって, 全体としての一定の傾向は認められなかった。

Fig. 2 は症例8の cystometrograms である。

総括および考察

flavoxate hydrochloride 300 mg 1 回内服時の正常成人女子の膀胱におよぼす影響を要約すれば次のこ

とくである。

a) 膀胱容量に対する影響

最小尿意時の膀胱容量は明らかに、しかもかなり大きく増加するようである。ただし、症例3の5%増加はいちおう誤差の範囲内と考えられ、また、症例4の180%増加は他に比し非常に大きな増加であって、検査時の患者の心因的な要素などが加わっている可能性も考えられるので、これら2例を除外すると、最小尿意時の膀胱容量の増加度は40~75%程度であると推察される。

一方、最大尿意時の膀胱容量は5例中3例が誤差の範囲内の変動で不変、他の2例にわずかの減少がみられた。

b) 膀胱内圧に対する影響

最小尿意時ならびに最大尿意時における膀胱内圧の変動は、いずれも僅少で誤差の範囲内の変動であると考えられ、flavoxateの内服によって膀胱内圧はほとんど影響を受けないものと思われる。しかしながら、最高意識圧は5例中3例において上昇がみられ、他の2例は誤差範囲内の上昇を示した。

以上はわずか5例についておこなった検査成績であって、flavoxateの正常膀胱におよぼす影響をうかがうための最初の screening であるから、これだけの成績から本剤についてうんぬんすることは早計に過ぎると思うが、一言にしていえば、本剤には従来の anticholinergic drug の常識からは考えがたいいくつかの異なった点があるように思われる。すなわち、その第一の点は、最小尿意を感じる時点での膀胱容量は、flavoxateの内服によってかなり著明に増加しているにもかかわらず、最大尿意時の膀胱容量は不変かまたはわずかに減少の傾向を示していることである。第2の点は、最小尿意における膀胱内圧も、最大膀胱容量における膀胱内圧（最大静止圧）もともに flavoxate 内服の前後において有意の変動を示さないことである。

c) Bethanechole chloride 前処置の場合

次に、あらかじめ cholinergic 作用を有する bethanechole chloride を注射した患者に flavoxate を投与して、（その前後における）膀胱内圧曲線の変動をしらべた結果、この場合においても最小尿意量、最大尿意量（膀胱容量）はともに増加するが、最小尿意量の平均の増加量が 80 ml であるのに対し最大尿意量の平均の増加量は 52 ml であって、前者の増加量のほうが大であるという成績を得た。なお、そのときのそれぞれの膀胱内圧は不変またはわずかに低下するが、最高意識圧には一定の変動は認められなかった。

結 語

正常成人女子5例に flavoxate hydrochloride 300 mg を1回内服させた場合および bethanechole chloride 処置患者10例に flavoxate hydrochloride 300 mg 1回内服させた場合についてそれぞれ薬剤投与前後における膀胱内圧曲線を比較検討した結果、本剤の内服によって最小尿意量も最大尿意量（膀胱容量）もともに明らかに増加を示すが、前者の増加のほうがより著明であり、最小尿意時ならびに最大尿意時における膀胱内圧および最高意識圧には明らかな一定の変動はみられなかった。

文 献

- 1) Setnikar, M. J.: J. Pharm. Exp. Therap., **130**: 356, 1960.
- 2) Kohler, F. P. and Morales, P. A.: J. Urol., **100**: 729, 1968.
- 3) Bradley, D. A. and Cazort, R. J.: J. Clin. Pharm., **10**: 65, 1970.
- 4) Pedersen, E. and others: Acta. Neurol. Scand., **48**: 487, 1972.
- 5) Stanton, S. L.: J. Urol., **111**: 529, 1973.
- 6) 高橋陽一・ほか: 泌尿紀要, **21**, 89, 1975.
- 7) 宮崎公臣・ほか: 西日泌尿, **37**: 146, 1975.

(1975年9月10日迅速掲載受付)