

神経因性膀胱における Ea-0643 (塩酸ブナゾシン) と 塩化ベタネコールの併用効果

三重大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 川村寿一教授)

荒木 富雄, 中野 清一, 杉村 芳樹

栃木 宏水, 川村 寿一

中勢総合病院泌尿器科 (部長: 斎藤 薫)

加藤 貴裕, 田島 和洋, 千種 一郎, 斎藤 薫

県立総合塩浜病院泌尿器科 (院長: 森 幸夫)

森下 文夫, 森 幸夫

社会保険羽津病院泌尿器科 (部長: 米田勝紀)

米 田 勝 紀

EFFICACY OF COMBINATION OF Ea-0643 (BUNAZOSIN HYDROCHLORIDE) AND BETHANECHOL CHLORIDE IN PATIENTS WITH NEUROGENIC BLADDER

Tomio Araki, Seiich Nakano, Yosiki Sugimura, Hiromi Tochigi
and Juichi Kawamura

From the Department of Urology, Mie University School of Medicine

Takahiro Kato, Kazuhiro Tajima, Ichiro Chigusa
and Kaoru Saito

From the Department of Urology, Chusei General Hospital

Humio Morisita and Yukio Mori

From the Department of Urology, Shiohama General Hospital

Katsuki Komeda

From the Department of Urology, Hazu Hospital

Bethanechol chloride, a cholinergic agent and bunazosin hydrochloride, an alpha adrenergic blocking agent were administered orally to 28 patients with neurogenic bladder due to peripheral nerve disorders. To compare the effect of the two drugs, one of the drugs was initially administered orally for 2 weeks, and then both of them were administered for the next 2 weeks. Since there were some significant differences in the patient background between the two groups, it was difficult to compare the two drugs. However combined use of these drugs resulted in both objective and subjective good responses in those patients.

(Acta Urol. Jpn. 36: 1379-1383, 1990)

Key words: Bunazosin hydrochloride, Bethanechol chloride

緒 言

膀胱の神経支配において利尿筋は副交感神経が優位であり, 三角部から後部尿道にかけての緊張保持には交感神経が優位となる。排尿障害, 特に低緊張型膀胱

に対する薬物療法を考えると, 利尿筋の収縮を促すコリン作動薬と後部尿道の緊張を緩和する α 遮断薬の併用療法の効果が期待できる。今回われわれは末梢神経障害による神経因性膀胱の患者に対して, コリン作動薬としての塩化ベタネコールと降圧剤としては広

く利用されている α 遮断薬のEa-0643（塩酸ブナゾン）との併用投与を試みたので報告する。この2剤単独の効果をみるためどちらか1剤を単独投与し、その後2剤の併用投与として、それぞれ単独期、併用期でその効果を比較検討した。

対象および方法

対象

参加4施設（三重大学医学部泌尿器科，中勢総合病院泌尿器科，三重県立総合塩浜病院泌尿器科，社会保険羽津病院泌尿器科）を1988年9月から12月に受診した末梢神経障害型の神経因性膀胱の患者で、1）症状が固定しているもので、術後患者は術後6ヵ月以上経過したもの、2）残尿量が50ml以上あるもの、3）15歳以上のもの、を対象とし、29例に使用し、初診以降1度も来院しなかった1例を除く28例を解析対象とした。Ea-0643先行群13例、ベタネコール先行群15例で原疾患としておのおの骨盤内手術11例、10例を含み、その他の疾患は糖尿病2例、脊椎管狭窄1例、不明4例の計7例であった。

投与方法

封筒法により無作為に2群にわけ、それぞれに、

Ea-0643 細粒 0.6 g/日（塩酸ブナゾンとして3 mg/日）（以下Ⅰ群）またはベサコリン散 0.9 g/日（塩化ベタネコールとして45 mg/日）（以下Ⅱ群）を単独治療期として2週間投与し、その後2週間を併用治療期として2剤を併用投与した。

効果判定

以下の5項目について効果判定を行った。

1. 他覚所見改善度：残尿量の減少，尿流量率の増加に重点をおき主治医が判定した。
2. 自覚症状改善度：排尿困難4項目（遷延性排尿，再延性排尿，尿線の状態，排尿時の腹圧）の改善度に重点をおき，患者の印象を加味し，主治医が判定した。
3. 全般改善度：他覚所見改善度に自覚所見改善度を加味し主治医が判定した。
4. 概括安全度：副作用，臨床検査値異常変動の有無，内容，推移などを総合して判定した。
5. 有用度：全般改善度および概括安全度を統合し，主治医が判定した。

効果判定にかかわる観察項目と観察時期は，残尿量・自排尿量，尿流量測定，自覚症状を必須観察項目として，投与前，単独治療，併用治療終了時に観察し，

Table 1. 患者背景因子：一般所見

背景因子		Ea-0643 先行群	ベタネコール 先行群	U検定	χ^2 検定
解析症例数		13	15		
性別	男	5 (38)	4 (27)		N.S.
	女	8 (62)	11 (73)		
年齢 (歳)	～49	0	2 (13)	N.S.	N.S.
	50～59	3 (23)	2 (13)		
	60～69	6 (46)	7 (47)		
	70～	4 (31)	4 (27)		
	平均±S.D.	65.7±8.4	63.5±11.0		
原因疾患	術後	11 (85)	10 (67)	N.S.	N.S.
	その他	2 (15)	5 (33)		
障害部位	脳	0	0	N.S.	N.S.
	脊髄核上	0	0		
	核下	0	1 (7)		
	末梢	13 (100)	14 (93)		
罹病期間	1～2ヵ月	0	1 (7)	N.S.	N.S.
	3～5ヵ月	0	0		
	6～11ヵ月	4 (31)	2 (13)		
	1～2年未満	3 (23)	4 (27)		
	2～3年未満	2 (15)	0		
	3～5年未満	2 (15)	3 (20)		
	5年以上	2 (15)	5 (33)		
	平均±S.D. (年)	39.5±48.3	65.1±77.9		
合併症	なし	12 (92)	13 (80)		N.S.
	あり	1 (8)	3 (20)		
治療歴	なし	8 (62)	9 (60)		N.S.
	あり	5 (38)	6 (40)		
間歇導尿	なし	11 (85)	10 (67)		N.S.
	あり	2 (15)	5 (33)		
留置カテーテル	なし	13 (100)	14 (93)		N.S.
	あり	0	1 (7)		

Table 2. 患者背景因子: 他覚所見

背景因子		Ea-0643 先行群	ベタネコール先行群	U検定	χ^2 検定
解析症例数		13	15		
残尿量 (mL)	平均値±S.D.	139.4±123.1 (13)	136.3±136.4 (12)	N.S.	N.S.
自排尿量 (mL)	平均値±S.D.	276.3±148.6 (13)	147.1±149.8 (12)	E/ベ*	E/ベ*
残尿率 (%)	平均値±S.D.	34.3±29.8 (13)	45.7±37.8 (11)	N.S.	N.S.
排尿量 (mL)	平均値±S.D.	285.2±142.5 (13)	169.4±156.3 (9)	E/ベ+	E/ベ+
排尿時間 (sec)	平均値±S.D.	80.5±63.2 (13)	42.2±36.2 (9)	N.S.	N.S.
平均尿流量率 (mL/sec)	平均値±S.D.	4.7±2.9 (13)	4.0±2.3 (8)	N.S.	N.S.
最大尿流量率 (mL/sec)	平均値±S.D.	10.5±6.5 (13)	8.8±5.4 (9)	N.S.	N.S.
最大膀胱容量 (mL)	平均値±S.D.	355.7±147.7 (6)	273.9±100.8 (10)	N.S.	N.S.
最大静止圧 (cmH ₂ O)	平均値±S.D.	29.0±9.6 (7)	28.7±12.6 (10)	N.S.	N.S.
最高意識圧 (cmH ₂ O)	平均値±S.D.	58.6±26.6 (7)	59.4±22.6 (9)	N.S.	N.S.
最大尿道内圧 (cmH ₂ O)	平均値±S.D.	48.2±36.0 (5)	29.9±19.8 (7)	N.S.	N.S.
最高尿道閉鎖圧 (cmH ₂ O)	平均値±S.D.	58.6±18.9 (7)	57.1±23.4 (9)	N.S.	N.S.
機能的尿道長 (cm)	平均値±S.D.	3.61±1.0 (7)	3.3±1.1 (9)	N.S.	N.S.

+P<0.1, *P<0.05

()は例数

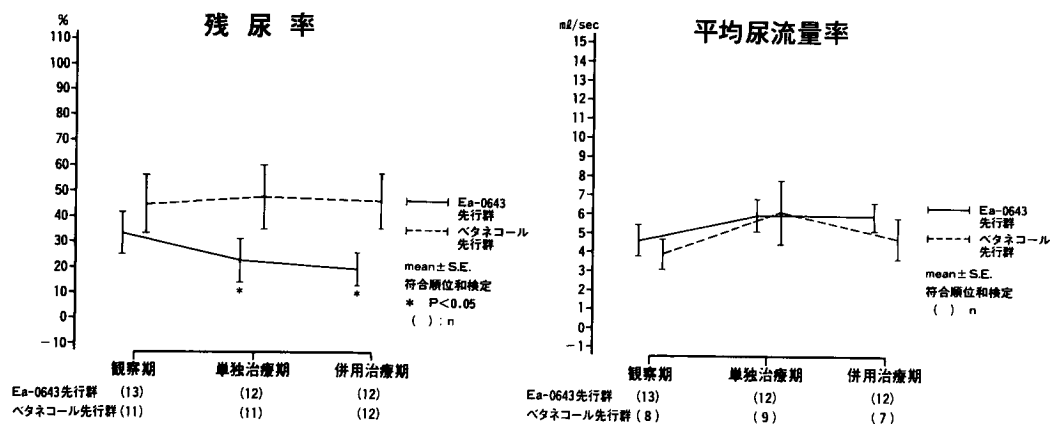


Fig. 1. 残尿率・平均尿流量率の推移

膀胱内圧・尿道内圧測定, 臨床検査を可能な限り行った。

結 果

2 群間の患者背景因子を比較すると, 一般所見には有意な差は認めなかったが (Table 1), 他覚所見で自排尿量, 排尿量がⅠ群のほうが有意に多かった (Table 2)。

1. 他覚所見: 投与前と併用後の推移を見るとⅠ群のほうが反応性が良い傾向がみられた。残尿率で有意な低下を認め, 残尿量, 排尿量, 排尿時間に低下の傾向, 平均尿流量率に増加の傾向を認めたが, 有意差はなかった (Fig. 1)。効果判定ではやや改善以上が, Ⅰ群単独期で92.3%併用期で84.6%, Ⅱ群単独期で60.0%併用期で69.2%であった (Fig. 2)。

2. 自覚所見: 効果判定でやや改善以上がⅠ群単独

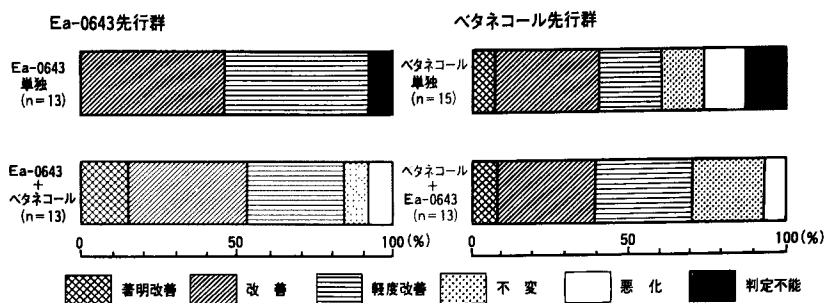


Fig. 2. 他覚所見改善度

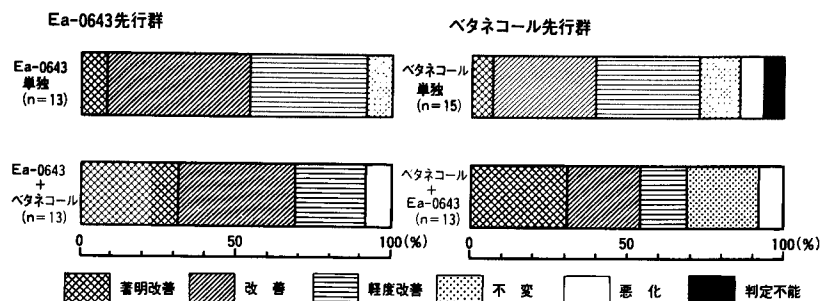


Fig. 3. 自覚症状改善度

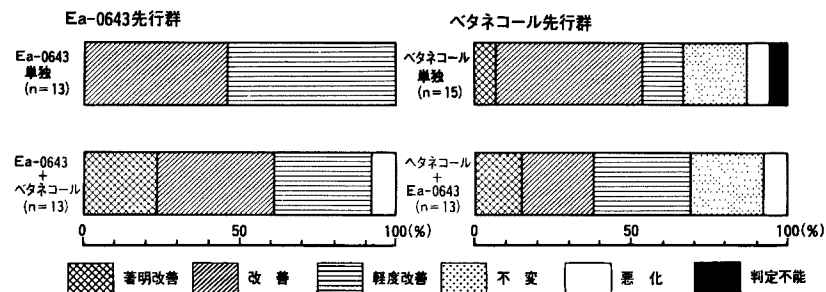


Fig. 4. 全般改善度

期で92.3%併用期で92.3%, II群単独期で73.3%併用期で69.2%であった。両群とも併用期で著明改善例が増加している (Fig. 3)。

3. 全般改善度：効果判定でやや改善以上がI群単独期で100%併用期で92.3%, II群単独期で66.7%併用期で69.2%であった。単独期の比較ではI群のほうが有意に良かった。また、併用期に両群とも著明改善例が増加しているが、I群では1ランク以上の改善が5例、悪化が1例であり、II群ではおのおの2例、3例であった。両群とも併用効果を認めるが、I群のほうが良い成績であった (Fig. 4)。

4. 概括安全度：副作用は、I群では1例に単独期、

併用期に認め、併用期の尿失禁で投与中止となった。

II群では、単独期に3例4件の副作用を認め、うち2例が心悸亢進と動悸・頻尿で投与中止となった。臨床検査値は投与前と併用後に有意な差はなく、また、異常変動も、1例に赤血球数、白血球数等に変動を認めたが因果関係はなかった。

5. 有用度：効果判定でやや有用以上がI群単独期で100%併用期で92.3%, II群単独期で60.0%併用期で76.9%であった。単独期の比較ではI群の成績が有意に良かった。併用期には、I群で1例が使用に耐えなくなったが、きわめて有用が3例に増加し、併用期に1ランク以上の改善が4例、悪化が1例であっ

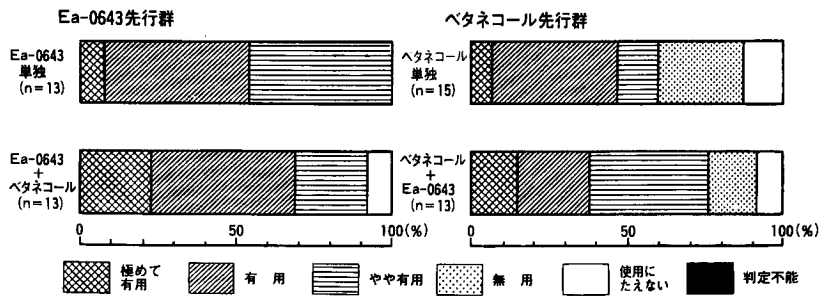


Fig. 5. 有用度

た。Ⅱ群では併用期に極めて有用が2例となり、1ランク以上の改善が3例、悪化が4例に認められた。併用効果はⅠ群のほうが良い成績であった (Fig. 5)。

考 察

神経因性膀胱の患者にたいして、その治療に難渋することは多い。末梢神経障害型の患者は低緊張型膀胱を呈することも多く、その治療としてコリン作動薬の投与、カテーテル留置、自己導尿等が行われてきた。近年、下部尿路に関する神経薬理学的研究から、膀胱底部に交感神経 α 受容体が多く分布し、収縮性に作用しており¹⁾、 α_1 遮断薬で抑制されることが明らかにされて以来²⁾、 α_1 遮断薬として塩酸プラゾシンの排尿障害患者への使用例の報告が増加してきている³⁾。

Ea-0643 (塩酸プラゾシン) は α_1 受容体への選択性が高く、 α_2 受容体への作用が少ないため、ノルアドレナリン放出のネガティブ・フィードバック機構を阻害しないので、ノルアドレナリンの過剰放出を起こさず、心拍数増加などの副作用を起こしにくいとされている。今回の投与でも重大な副作用は認めていない。低緊張型神経因性膀胱にたいして、コリン作動薬で膀胱の収縮力を増強するとともに、 α_1 遮断薬で尿路抵抗を軽減することが排尿障害にたいして効果的であると考えられる。

今回のわれわれの投与方法で単独期の比較でも α_1 遮断薬の方が良い成績であったが、これは両群間に自排尿量、排尿量に有意差があり、2剤を単純に比較することはできない。併用期には、単独期にくらべて改善傾向が認められている。併用期にも α_1 遮断薬を先

行投与した群の方が良いような結果であったが、これも2群間の背景因子の差によるのかもしれない。しかし、どちらが先行するとしても、2剤の併用は、自覚的にも他覚的にも、効果があると考えられるため、今後症例を増やし、検討していきたい。

結 語

末梢神経障害型の神経因性膀胱の患者にコリン作動薬としてベタネコールと α 遮断薬としてEa-0643 (塩酸プラゾシン) の併用を試みた。単独投与の効果をみるため、まず、どちらか1剤を単独投与し、その後2剤併用としたが、2群間の患者背景に有意な差があったため、2剤間の比較はできなかったが、いずれを先行しても併用効果はあると考えられた。

文 献

- 1) Caine M: The autonomic pharmacology of the urinary tract. In: The Pharmacology of the urinary tract. Edited by Caine M. pp. 5-30, Springer Verlag, Berlin, 1984
- 2) Kunisawa Y, Kawabe K, Niiijima T, Honda K and Takenaka T: A pharmacological study of alpha adrenergic receptor subtypes in smooth muscle of human urinary bladder base and prostatic urethra. J Urol 134: 396-398, 1985
- 3) 奥谷卓也, 杉元幹史, 香川賢一, 松岡則良, 竹中生昌: 排尿障害患者に対する塩酸プラゾシンの使用経験. 西日泌尿 51: 1079-1082, 1989

(Received on June 7, 1990)

(Accepted on August 13, 1990)

(迅速掲載)