

Flavoxate による頻尿の治療

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：吉田 修教授）

高橋 陽一，伊東 三喜雄

岡部 達士郎，竹内 秀雄

日江井 鉄彦，大城 清

TREATMENT OF FREQUENT URINATION WITH FLAVOXATE

Yoichi TAKAHASHI, Mikio ITO, Tatsushiro OKABE,
Hideo TAKEUCHI, Tetsuhiko HIEI and Kiyoshi OHSHIRO

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

- 1) Flavoxate (AK-123) was administered to 27 patients with nervous pollakisuria, 1 stress incontinence and 6 enuresis.
- 2) For nervous pollakisuria, the medicine was effective in 4, fairly effective in 13 and non-effective in 10. Effectiveness rate was statistically calculated to be $63.0 \pm 18.2\%$.
- 3) The medicine showed no effect on enuresis and stress incontinence.
- 4) Side effects was observed in only one case of 34 administered patients. This was very low if compared with other anti-cholinergic drugs.

日常の泌尿器科臨床において細菌感染を伴わない膀胱刺激症状（頻尿，終末時排尿痛，残尿感など）の治療はかなりやっかいな問題である。いわゆる神経性頻尿（nervous pollakisuria），刺激膀胱（irritable bladder）あるいは bladder spasm などと称される症例の中には，細菌感染をくりかえす症例や女子内分泌性膀胱症などが含まれる場合もあるが，これらを比較的厳密に除外しても，なおかつ尿に異常所見を呈さないがんこな膀胱刺激症状が存在する。われわれはこのような頻尿例を中心に最近注目されている Flavoxate (AK-123 錠：日本新薬) を使用したのでその結果を報告する。

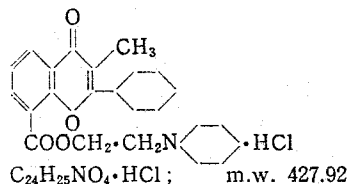
Flavoxate は諸外国においてすでに基礎的，臨床的に種々検討されており¹⁻⁵⁾，膀胱に対する効果が卓越しておりしかも副作用が少ない優れた薬剤であることが報告されている。わが国においても，中新井ら⁶⁾，大幡ら⁷⁾，入来ら⁸⁾，佐藤ら⁹⁾が膀胱平滑筋，腸管平滑筋に対する効果を基礎的に検討報告しており，臨床応用を示唆している。

かれらの報告によると，Flavoxate は膀胱の刺激状態を緩解し，機能的膀胱容積を増加し，排尿効率を良

化し，排尿状態を改善するとしており，一方においては従来の抗コリン剤とは全く作用態度が異なり，抗コリン剤にみられる副作用の発現も低頻度であろうと推察している。

本試験においても，われわれは従来の抗コリン剤より副作用が少ないうえに，先述の作用により膀胱刺激状態が鎮静されることを期待し本剤を試用した。

Flavoxate は正式には一般名を Flavoxate hydrochloride といい次の構造式を有している。臨床応用としては1錠中 Flavoxate hydrochloride 200 mg を含有している糖衣錠を用いた。



対象および使用方法

イ) 尿所見その他客観的に下部尿路の異常を認めない頻尿およびその他の膀胱刺激症状を有する神経性頻

尿または膀胱神経症などと診断された外来患者27例に投与した。すなわち膀胱炎のほか女子内分泌性膀胱症、前立腺肥大、前立腺炎、尿道炎あるいはこれらの後遺症などに起因する症例は除外した。

ロ) 神経系に器質的異常を認めない、毎晩発生する夜尿症患者6例。

ハ) 急迫性尿失禁患者1例。

イ), ハ) に対しては、AK-123錠を1回1錠ずつ1日3回食間に1週間投与した。ロ) に対しては眠前に1錠投与を1週間おこなった。いずれについても本薬剤投与中には他薬剤の併用は全くおこなわなかった。

成 績

神経性頻尿患者に投与前、投与中の排尿回数(夜間および昼間)、尿意促進、残尿感、排尿痛、排尿後痛を経過表に記載せしめ、それによって効果を判定した。判定方法はそれぞれの症状を3段階に分け1段階

の軽快に対し1点を与えた。昼間および夜間頻尿については便宜上回数が1/2に減った状態を2点とし、2/3~3/4に減少した状態を1点とした。その他の症状についてはイ) あり ロ) 少しあり ハ) なし、の3段階とし、もっぱら患者の訴えをもとに判定した。そして各症状を総合して平均的に2点の軽快を著効、1点を有効、0点を無効と判定した(Table 1)。

このような判定方法をとった結果は27例の神経性頻尿患者中著効4例、有効13例、無効10例で結局17例になんらかの効果が認められ、有効率ならびに95%信頼限界は63.0±18.2%であった。各自覚症状別に有効率をみると昼間頻尿66.7% (27例中18例有効)、夜間頻尿55.6% (18例中10例有効)、尿意促進65.2% (23例中15例有効)、残尿感57.9% (19例中11例有効)、排尿痛40.0% (5例中2例有効)、排尿後痛100.0% (5例中5例有効)であった(Table 2)。

夜尿症6例については症状の起る頻度の減少を目標

Table 1. 神 経 性 頻 尿

No.	イニシアル	年齢	性	昼間頻尿	夜間頻尿	尿意促進	残尿感	排尿痛	排尿後痛	効 果	副作用
1	M. I.	50	女	1	0	1	1		1	1	悪 心
2	M. K.	21	女	1		1	1			1	な し
3	N. H.	57	女	1	0	0	0			0	〃
4	E. H.	41	女	1	2	2	2		1	2	〃
5	N. H.	38	女	0	0	0				0	〃
6	K. Y.	64	女	2						2	〃
7	S. T.	41	女	1	1	1	1			1	〃
8	Y. H.	37	男	0	0	0				0	〃
9	H. S.	22	男	2	1	1	1			1	〃
10	H. D.	33	女	1	2	1	0			1	〃
11	T. K.	30	女	0	1	0	0			0	〃
12	Y. S.	55	女	1	2	1	1	1		1	〃
13	N. C.	41	女	1	0	0	0			0	〃
14	Y. K.	60	女	0	0	0	0	1		0	〃
15	M. K.	28	女	0	1	1	2	0	1	1	〃
16	H. N.	35	女	2	1	2			2	2	〃
17	T. M.	43	男	0		0	0			0	〃
18	S. I.	42	男	1		1				1	〃
19	Y. K.	78	女	1		1	1	0		1	〃
20	T. H.	20	男	1		1	0			1	〃
21	H. S.	55	女	0	0	0	0	0		0	〃
22	H. K.	40	男	0	0	1				0	〃
23	Y. N.	30	男	1						1	〃
24	M. N.	34	女	0						0	〃
25	S. K.	62	男	1			1			1	〃
26	K. N.	52	女	1	1	1	1			1	〃
27	A. S.	38	男	2	1	2	2			2	〃

2 : 著効 1 : 有効 0 : 症状不変 空欄 : 投与前から症状のない場合

Table 2. 神経性頻尿における Flavoxate の効果

効果 症 状	著 効	有 効	症 状 不 変	計	有効率お よび95% 信頼限界
総合評価	4 (14.9)	13 (48.1)	10 (37.0)	27	63.0 ±18.2
昼間頻尿	4 (14.9)	14 (51.8)	9 (33.3)	27	66.7 ±17.8
夜間頻尿	3 (16.7)	7 (38.9)	8 (44.4)	18	55.6 ±23.0
尿意促進	3 (13.0)	12 (52.2)	8 (34.8)	23	65.2 ±19.5
残尿感	3 (15.8)	8 (42.1)	8 (42.1)	19	57.9 ±22.2
排尿痛	0 (0.0)	2 (40.0)	3 (60.0)	5	40.0
排尿後痛	1 (20.0)	4 (80.0)	0 (0.0)	5	100.0

Table 3. 夜尿症・急迫性尿失禁

夜 尿 症				
No.	イニシャル	年 齢	性	効 果
1	S. K.	17	女	無 効
2	A. M.	7	男	"
3	T. H.	8	女	"
4	M. K.	4	男	"
5	M. N.	14	男	"
6	Y. O.	12	男	"

急 迫 性 尿 失 禁				
1	M. N.	34	女	無 効

に投薬したが、1週間の投与期間中には改善例は皆無であった。急迫性尿失禁1例についても症状改善は認められなかった (Table 3)。

副作用としては34例中1例に悪心を認めたが症状は軽度であり投薬は継続した。

考 察

Flavoxate の膀胱に対する作用は平滑筋弛緩作用に基づく機能的膀胱容量の増大が主たる作用と考えられるが、一方において膀胱三角部の筋放電を抑制し尿意の遅延をもたらすとともに外尿道括約筋の収縮を起こし、その効果は膀胱充满時まで持続するとされている。ほかにアミノピリンの約4倍の鎮痛効果、塩酸プロカインの約1/2の局麻作用を有することが報告され、これらも協同的にはたいて尿意の発現に抑制的にはたっていることもありうることである。本剤の作用の最大の特徴は従来の抗コリン剤などの鎮痙剤とは全くその作用態度が異なり腸管平滑筋に対しては軽度緊

張亢進ならびに蠕動運動促進的に作用し、散瞳ならびに唾液分泌抑制作用もほとんど認められない。

臨床的にみて、各種抗コリン剤により膀胱容積の増加は認められるが、同時に膀胱平滑筋の弛緩により排尿力の低下が起こり、排尿効率の悪化という現象がみられるとともに、副作用においても口渇、便秘、視力障害、その他の胃腸症状がかなりひんばんに認められる。

われわれの使用例でも明らかであるが Flavoxate ではこのような副作用は非常に少なく、この点においてこの薬剤の大きな臨床価値があるといっても過言でない。

すでに外国では本剤の臨床報告がいくつかみられるが²⁻⁵⁾、それらによると Flavoxate の適応は 1) 膀胱炎、尿道炎、2) 神経因性膀胱 (特に spastic type) 3) 神経性頻尿、4) 夜尿症の四種にわたっている。

1) は細菌性炎症治療後の尿所見改善後に継続する膀胱刺激症状に対して使用されている。

2), 3), 4) については理論的にもその有効性が期待される。とくに 2) については膀胱容量を増大せしめ uninhibited contraction を鎮静して頻尿を抑えるのに有効であったとされている²⁾。神経性頻尿については今回のわれわれの検討でもいちおうその有効性のめやすがついたと考えているが、その効果判定はもっぱら患者の訴えによるわけであり困難であり、厳密には cross-over technique による必要があるであろう。神経性頻尿に対して臨床家はいちおう抗生剤や精神安定剤を投与してみることが多いがその有効率が非常に低いことを考えると、本剤の有効率63.0%、95%信頼限界±18.2%はかなり良好な成績と思われる。

有効症例のうち著効4例 (症例 No. 4, 6, 16, 27) ではいずれも症状の軽快したことについて患者が感謝の意を強く示しており、症例 No. 6 では1日に12~14回の頻尿が6回程度に減少しており、症例 No. 4, 16, 27 では強い尿意促進が全く軽快したと述べている。なお症例 No. 27 は薬剤投与中止により症状再発をみたため投与継続を希望しており、このような例では明らかに薬剤が有効であるとの感を深めるが、一方全く無効例が38.5%あり、この差が何に由来するかは不明である。

夜尿症、急迫性尿失禁例では全例無効であったが、これら疾患はいわゆる膀胱機能のレベルでの治療のみでは解決できず生活環境、情動障害などによる心因的要素も大きなものであることは明らかであり、本試験における結果もむしろ当然といえる。

ま と め

- 1) Flavoxate (AK-123 錠) を神経性頻尿 27 例, 急迫性尿失禁 1 例, 夜尿症 6 例の計 34 例に使用した.
- 2) 神経性頻尿では著効 4 例, 有効 13 例, 無効 10 例で有効率ならびに 95% 信頼限界は $63.0 \pm 18.2\%$ であった.
- 3) 夜尿症, 急迫性尿失禁では全例無効であった.
- 4) 副作用は 34 例中わずか 1 例に悪心を認めたのみで他の抗コリン剤の常用量投与の場合に比べ, きわめて僅少であった.

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. and Cazort, R. J.: J. Clin. Pharmacol., 10: 65, 1970.
- 4) Arduini, M. and Natili, G.: Min. Urol., 21: 127, 1969.
- 5) Stanton, S. L.: J. Urol., 110: 529, 1973.
- 6) 中新井邦夫・ほか: 泌尿紀要, 20: 275, 1974.
- 7) 大幡勝也・ほか: 応用薬理 (投稿予定)
- 8) 入来正躬・ほか: 平滑筋学会誌 (投稿予定).
- 9) 佐藤・ほか: 臨床生理 (投稿予定).

(1974年 8 月 30 日受付)