

夜尿, 頻尿に対する Flavoxate Hydrochloride の効果

兵庫医科大学泌尿器科学教室 (主任: 生駒文彦教授)

櫻 井 勲
佐 藤 義 基
生 駒 文 彦EFFECT OF FLAVOXATE HYDROCHLORIDE ON ENURESIS
AND FREQUENT URINATION

Tsutomu SAKURAI, Yoshiki SATOH and Fumihiko IKOMA

From the Department of Urology Hyogo Medical College

(Director: Prof. F. Ikoma)

The effect of flavoxate on nocturnal enuresis and frequent urination was clinically investigated in 20 children and 25 adults. Patients with urinary tract infection were excluded in advance from the study.

- 1) Enuresis was cured or improved in 10 of 20 children.
- 2) Day time frequency was improved in 15 of 17, and night time frequency in 11 of 12 adults.
- 3) Causative disorders were found in poor responders.

In some cases, combined administration with drugs, which relieve lower urinary tract obstruction, showed that flavoxate was still effective.

小児の夜尿や成人の頻尿, 尿意催促, 残尿感, 下腹部・会陰部不快感は泌尿器科の日常診療ではしばしば遭遇する訴えであるが, その原因あるいは病的背景を十分に検索できないまま対症療法が行なわれているのが現状である。今回はこれらの症状の緩解に有効な薬とされる¹⁻⁷⁾ flavoxate hydrochloride を使用した症例について, その臨床効果を検討し, 基礎疾患との関係について若干の考察を加えたので報告する。

対 象 症 例

薬剤効果の判定を明確にするため, 小児では夜尿, 成人では昼間あるいは夜間頻尿を主訴とする症例を選出し, 尿路感染の治療のためサルファ剤, 抗生剤を使用した症例や, 内服期間が7日に満たない症例は除外した。

症例の内訳は小児20名, うち男児16名(6~14歳, 平均9歳), 女児4名(5~12歳, 平均9歳), 成人25名, うち男性11名(22~86歳, 平均61歳), 女性14名(17~70歳, 平均50歳)である。

投 与 法

原則として夜尿症児には眠前に1回, 1錠(200 mg)を内服させ, 成人には3錠(600 mg)を1日3回, 食間に分服させた。症状の程度や体重に応じて, 1回2錠に増量した例もある。排尿に関係する他剤は原則として併用しなかったが, 治療上中断できない症例は, 他剤服用中の排尿状態を対照とし, 対象例に加えた。

効 果 判 定

薬効の判定は内服開始後14日目に行ない, 7日間の内服で止めた症例は例外として7日目に行なった。

1. 夜尿症に対する有効性の判定は以下に基づいた。
著効: 夜尿が完全に消失(評点3)
有効: 夜尿回数が投薬前の50%以下に減少(評点2)
やや有効: 夜尿回数が少し減少(評点1)
無効: 夜尿回数が不変(評点0)

2. 頻尿に対する効果の判定に客観性を与えるため, 投薬前後における昼・夜間の排尿回数を記載する

にとどめた。

3. 頻尿と密接な関係にある尿意促進, 残尿感に対する効果も参考資料として検討した。症状の程度は患者の自己評価に基づいて,

症状あり (++)

症状軽度あり (+)

症状なし (-)

の3段階に分け, 細分化による判定の曖昧さを避けた。効果の判定は以下に基づいた。

著効: (++)→(-) (評点3)

有効: (+)→(-) (評点2)

やや有効: (++)→(+) (評点1)

無効: (++)→(++), (+)→(+) (評点0)

成 績

1. 夜尿症に対する効果:

flavoxate 眠前1回投与によって, 20名中著効2, 有効8の計10名(50%)に患児と医師双方で満足できる成績が得られた (Table 1, 2)。膀胱内圧測定で無抑制収縮を証明した症例(1~10)では夜尿症が改善さ

Table 1. 夜尿症に対する Flavoxate の効果

症 例	年 齢	性	夜 尿 回 数		評 点
			投薬前	投薬中	
1. MY	5	F	2~3/週	2~3/週	0
2. GT	6	M	2/夜	0	3
3. MT	7	M	1~2/夜	1/夜	1
4. SS	7	M	2~3/週	2~3/夜	0
5. YJ	7	M	2/週	0	2
6. MN	9	M	1~2/夜	1/夜	1
7. IK	9	M	1/夜	1/夜	0
8. WK	9	M	2~3/夜	1/夜	1
9. NK	11	M	5~6/週	3~4/週	1
10. OM	12	F	2/週	1/週	1
11. OK	6	M	2/夜	1~2/週	2
12. NH	7	M	1~2/夜	1~2/夜	0
13. SN	8	F	1~2/夜	3~4/週	2
14. MH	9	F	1~2/夜	1~2/夜	0
15. KO	12	M	1/夜	2~3/週	2
16. NS	10	M	1/夜	0	3
17. NK	10	M	1/夜	3~4/週	2
18. FM	10	M	3~4/週	1~2/週	2
19. OS	11	M	1/夜	2~3/週	2
20. MM	14	M	1/夜	2/週	2

(註) 症例1~10は膀胱内圧測定で高緊張型, 無抑制収縮陽性症例。

症例11~15は高緊張および正常型で, 無抑制収縮陰性症例。

症例16~20は未測定症例。

Table 2. 夜尿症に対する Flavoxate の効果判定

著効	有効	やや有効	無効
20症例(%)	2(10%)	8(40%)	5(25%)

Table 3. 夜尿症に対する Flavoxate 無効症例の臨床所見

症 例	基礎疾患	臨 床 像	検 査 所 見	他 剤 の 効 果
1. MY 5歳女児	尿道末梢部狭窄	昼間頻尿と遺尿を伴う	膀胱内圧は高緊張型で無抑制収縮陽性	プロバンサインとトフラニール の併用も無効
4. SS 7歳男児	てんかん	昼間遺尿を伴う	膀胱内圧の反復測定で反射性膀胱 を証明す	プロバンサイン、トフラニール、COMT 阻害剤の併用や、抗てんかん剤は いずれも無効
7. IK 7歳男児	膀胱三角部 発育不全	昼間遺尿と時折の尿失禁を伴う	最小尿意 60 ml, 最大尿意 70 ml と 膀胱容量が小さく、無抑制収縮 陽性	トフラニールと COMT 阻害剤の併用 は無効。プロバンサインはやゝ有効
12. NH 7歳男児	膀胱三角部 発育不全	時折の尿失禁を伴う	膀胱内圧は高緊張型で、最小尿意 50 ml, 最大尿意 170 ml	トフラニールと COMT 阻害剤の併用 で寝入り型夜尿は明方へ変化する。 夜尿回数は不変
14. MH 9歳女児	脳疾患疑 尿道末梢部狭窄	昼間頻尿を伴う	外尿道口形成術後、膀胱内圧は高 緊張型から正常に変化した。UPP は低圧パターンで、脳波異常	

れにくい傾向がみられたが、症例数が少ないため有意差検定を行っていない。flavoxate の至適用量、効果についての他剤との比較は今後の課題として残されている。

なお flavoxate 無効例の臨床所見を Table 3 に示すが、単純な夜尿症患児は1例も含まれていない。

2. 頻尿に対する効果：

昼間の排尿回数は flavoxate 投与により明らかに減少した (Table 4)。変化しなかったのは17名中2名のみであり、いずれも頻尿の程度が軽い (1日7～8回) 症例である。ただし、投薬中の平均排尿回数8～9回 (3錠)、7～10回 (6錠) は、頻尿が完全に改善されたとはいえない数値である。

flavoxate 昼間分服の効果が夜間頻尿にも及ぶことが認められた (Table 5—1)。夜間頻尿が改善されなかったのは12名中1名のみである。

昼間の排尿回数は普通であるが、夜間頻尿、会陰部

不快感、残尿感を訴える症例に対して、眠前1回投与を行なった成績を Table 5—2 に示す。排尿回数は全例で減少し、なかには (症例 YH 86歳男性、後述) 数年来続いた夜間頻尿が消失した例もある。

3. 尿意促進、残尿感に対する効果：

頻尿とは表裏の関係にある尿意促進、残尿感について、明らかに症状の改善が得られた症例は、前者は20名中11名 (55%)、後者は19名中9名 (46%) であり、すこしでも症状が軽減した症例を含めると、前者は86%、後者は74%となる (Table 6, 7)。ただしこの成績は患者の自己評価に基づく判定であり、尿路感染に対する治療を併用した症例を除外したものである。

4. flavoxate 無効例の検討：

症例1：FM, 50歳女性。血尿、および昼夜の頻尿と尿失禁を訴えて来院し、子宮全摘術後の膀胱機能障害と両側水腎水尿管症が判明した。抗生剤の投与で尿路感染を抑制した後、型通り flavoxate (1日6錠、

Table 4. 昼間頻尿に対する flavoxate の効果

1. 一日3回投与群					
症例	年齢	性	排 尿 回 数		差
			投薬前	投薬中	
1. MR	28	M	6～7	5～6	1～2
2. YF	43	F	3	1～2	1～2
3. IY	59	M	2～3	0～1	1～3
4. SH	70	F	6	2～3	3～4
5. YM	21	F	3～4	1～2	1～3
6. HM	26	F	4	1	3
7. KK	59	M	3	1	2
8. TT	22	M	7～8	3～4	3～5
9. NH	49	F	5	0	5
10. MM	55	F	6～7	1～2	4～6
11. KS	82	M	4～6	4～6	0
12. SH	64	F	4～6	2	2～4
平 均			4～5	2～3	2～3
2. 眠前1回投与群					
1. FM	50	F	3	0～1	2～3
2. TS	50	F	2～3	0～1	1～3
3. KM	60	M	3	1～2	1～2
4. YT	68	M	5～6	3～4	1～3
5. YS	77	M	5～6	3～4	1～3
6. YH	86	M	3	0	3
平 均			4	1～2	2～3

Table 5. 夜間頻尿に対する flavoxate の効果

症例	年齢	性	排 尿 回 数		差
			投薬前	投薬中	
1. MR	28	M	15	8~10	5~7
2. YF	43	F	10~12	8~10	2~4
3. SH	70	F	20	14~16	4~6
4. YM	21	F	10~12	7~8	2~5
5. HM	26	F	7~8	7~8	0
6. KK	59	M	8~10	7~8	0~3
7. HT	17	F	7~8	7~8	0
8. NH	49	F	20	6~8	12~14
9. MM	55	F	20	12	8
10. MM	31	F	12	6~8	4~6
11. OK	58	F	12	5~6	6~7
12. SH	64	F	12	4~6	6~8
13. SS	70	F	16	10~11	5~6
平 均			13~14	8~9	4~6
14. IY	59	M	10~12	6~8	2~6
15. TT	22	M	13~20	8~16	3~12
16. KS	82	M	10	6	4
17. KS	60	F	20	7~8	12~13
平 均			13~16	7~10	5~9

(註) 症例1~13: 3錠を投与, 症例14~16: 6錠を投与

Table 6. 尿意促迫に対する効果

著 効	4	(20%)
有 効	7	(35%)
やゝ有効	6	(30%)
無 効	3	(15%)
計	20例	

Table 7. 残尿感に対する効果

著 効	2	(11%)
有 効	7	(37%)
やゝ有効	4	(21%)
無 効	5	(26%)
症状なし	1	
計	20例	(19例対%)

3回分服)を投与したところ, 頻尿と下腹部不快感は軽減したが, 昼夜の尿失禁が持続したため, 患者は内服を止めた. そこで, 膀胱利尿筋の収縮力を強め, し

かも頻尿と下腹部不快感を増幅させないためコリン作働薬を避けて Eviprostal (1日6錠, 3回分服)を投与し, 他方排尿時の膀胱頸部開放を助けるため phenoxylbenzamine (POB, 1日, 15mg, 3回分服)を添加したところ, 昼夜の尿失禁と頻尿はほぼ完全に消失し, 夜間の頻尿と尿失禁は flavoxate 眠前1回内服のみでコントロール可能となった.

症例2: IO, 57歳男性. 昼夜の尿失禁と軽度の頻尿, 残尿感を訴えて来院した. 脊椎変形症, 椎管狭窄を原因とした神経因性膀胱の症例であり, 排尿困難のため TUR-P を受けている. 膀胱内圧は基線が不安定で, 無抑制収縮が頻発するいわゆる無抑制膀胱を示し, UPP は低圧パターンであるが, 排尿時に外括約筋が弛緩しないことを外括約筋筋電図と排尿時膀胱尿道造影で確認した.

flavoxate 6錠の投与で尿失禁は減少したが, 同時に排尿困難が増悪し, 排尿時間が著明に延長した. そこで筋弛緩剤 (chlormezanone 6錠) と POB (3錠)を投与したところ, 頻尿, 残尿感は減少し, 心配

された尿失禁は増悪せず、かえって消失した。

症例3: YH, 86歳男性. 前立腺肥大症, 前立腺結石, 腰椎変形症の症例である. 排尿困難は Cernilton (6錠) と抗 Ca^{++} 剤 (Herpessor, 3錠) の併用で改善し, 合併していた尿路感染も消失したが, 夜間頻尿と会陰部不快感はなお持続した. 左坐骨神経, および仙骨神経領域の知覚異常と前立腺部尿道抵抗の増加を認めたが, urodynamics 検査では他に異常所見を証明できなかった. flavoxate 2錠を眠前に投与したところ, 数年間続いた夜間頻尿が消失し, 安眠できた. ただし, 内服3日目から下腹部痛と頻回の排ガスのため, 7日間で内服の継続を拒否された. 初回は1錠の投与から開始すべき症例であったと考えられる.

考 察

夜尿症に対する薬物療法として, 著者は ①無抑制収縮を伴う高緊張性膀胱の患児には抗コリン剤と imipramine を併用し, ②内括約機構の弱い (排尿時膀胱尿道造影と UPP 測定で証明⁸⁾) 患児には α -刺激剤 (ephedrine, phenylephrine, または COMT 阻害剤) をおもに, imipramine または propantheline の併用療法を行なって, 70%以上の有効率をあげている⁹⁾. この成績に比較すれば, 今回小数例に投与した flavoxate の有効率50%は高くない成績であるが, 夜尿症の内容に応じて薬剤の選択を行なった成績と単純に比較できないことはいうまでもない.むしろ単独投与で有効率50%を得たことは注目すべき成績と考えられる.ただし, 無抑制収縮を証明した症例で夜尿が改善されにくい傾向が認められた. flavoxate の作用機序と関連して今後検討すべき課題である. flavoxate 無効の全症例に基礎疾患を証明した. このことは夜尿症はあくまでも症候群であって, その背景にはさまざまな疾患が潜在している可能性があり, 夜尿症に対する効果を簡単には評価できない難しさを示すものと思われる.

Setnikar ら (1960) の報告¹⁰⁾以来, flavoxate は膀胱平滑筋の抗痙攣作用をもつ薬剤として注目を引き, 膀胱の排尿運動を抑制するという動物実験の成績^{11,12)}, さらに臨床例で膀胱容量を増加させるという成績^{13,14)}の裏付けを得て, 無抑制膀胱やいわゆる unstable bladder に伴う頻尿, 尿失禁に対する新しい治療薬として期待されている薬剤¹⁵⁾である. 事実, 頻尿, 尿意催促, 残尿感, あるいは会陰部不快感などの症状を緩解する効果をもつことは, すでに多数の臨床例で証明されており¹⁻⁷⁾, 著者も自験例でその効果を確認できた. この意味で, 日常診療でしばしば遭遇するこれらの症

状の原因を十分には検索できない場合, flavoxate は非常に有用な治療薬といえる. しかしその作用機序は必ずしも明らかではない. 平滑筋への直接作用として抗 BaCl_2 作用, 抗筋直接刺激作用を認める報告¹²⁾, 逆に抗コリン作用, 抗 BaCl_2 作用を否定し, flavoxate が組織の磷酸エステル化を阻害する成績¹⁶⁾に基づいて, 全く異なった機序で平滑筋収縮の阻害を推察する報告がある¹⁷⁾. 他方, 膀胱の抑制は支配神経である骨盤神経の遠心性放電活動の亢進がこの抑制に寄与する可能性もあることが推定されている¹⁸⁾. 神経系に対する作用点として中枢¹²⁾, 自律神経系, 特に神経節¹⁸⁾と広い範囲にわたって想定されている. したがって, 対症療法として flavoxate を使用する限り, 無効症例に対するつぎの薬剤の選択基準が決らないし, 原因疾患を予測することもできない. 著者は flavoxate 無効と判定された症例の原因疾患を神経学的および Urodynamics 検査で検討し, それぞれ膀胱頸部開放不全, 外括約筋弛緩不全, 仙骨神経後根刺激状態を検出したので, 病態に応じた薬剤を併用したところ, flavoxate の有効性をも確認する結果を得た. つまり flavoxate の適応条件を厳密に規定すればその有効性が明確になることを示すもので, 作用機序の解明とともに今後の課題として残されている.

ま と め

夜尿, 頻尿に対する flavoxate の効果を小児20名, 成人25名について検討し,

- 1) 20名中10名の夜尿が消失または改善,
- 2) 17名中15名の昼間頻尿が減少,
- 3) 12名中11名の夜間頻尿が減少することを認めた.
- 4) 夜尿が改善しなかった小児全例に基礎疾患を検出し,
- 5) flavoxate 無効症例に排尿障害の病態に応じた薬剤を併用したところ, flavoxate の有効性を確認する結果を得た.

文 献

- 1) Bradley, D. V. and Cazort, R. J.: Relief of bladder spasm by flavoxate. J. Clin. Pharmacol., **10**: 65~68, 1970.
- 2) Stanton, S. L.: A comparison of emeprium bromide and flavoxate hydrochloride in the treatment of urinary incontinence. J. Urol., **110**: 529~532, 1973.
- 3) 福重 満・中野 博・仁平寛己・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, **21** : 523~556, 1975.
- 4) 赤坂 裕・安藤 弘・池田直昭・ほか(関東9機関): 排尿異常に対する Flavoxate hydrochloride の効果. 泌尿紀要, **20** : 885~896, 1974.
- 5) 園田孝夫・黒田 守・岩佐賢二・中新井邦夫: 神経因性膀胱(反射性膀胱)に対する Flavoxate の臨床薬効評価. 泌尿紀要, **21** : 165~176, 1975.
- 6) 新島端夫・藤田幸利・高田元敬・ほか: 膀胱刺激症状に対する Flavoxate 錠の臨床的効果について. 泌尿紀要, **21** : 557~578, 1975.
- 7) 宮崎公臣・村山和夫・金田泰雄・ほか: 女子膀胱症状に対する Flavoxate hydrochloride の臨床評価. 西日泌尿, **37** : 146~156, 1975.
- 8) 櫻井 昺・生駒文彦・時実昌泰・ほか: 潜在性神経因性膀胱, 日泌尿会誌, **69** : 730~742, 1978.
- 9) 佐藤義基・櫻井 昺・永田 肇・ほか: 夜尿症の泌尿器科的治療について. 日泌尿会誌, **70** : 1012~1013, 1979.
- 10) Setnikar, I., Ravasi, M. T. and Dare, P.: Pharmacological properties of piperidinoethyl-3-methylflavone-8-carboxylate hydrochloride, a smooth-muscle relaxant. J. Pharmacol. Exp. Ther., **130** : 356~363, 1960.
- 11) 加世田正和・佐藤昭夫・佐藤優子・鳥潟裕子: Flavoxate hydrochloride のラット膀胱機能におよぼす効果. 臨床生理, **5** : 540~547, 1975.
- 12) 三浦 朗・野村 彰・大幡勝也・ほか: Flavoxate hydrochloride の膀胱に対する作用. 応用薬理, **9** : 937~946, 1975.
- 13) Dohler, F. P. and Morales, P. A.: Cystometric evaluation of flavoxate hydrochloride in normal and neurogenic bladders. J. Urol., **100** : 729~730, 1968.
- 14) 宮崎 重・小野秀太・古川玄教・ほか: 膀胱内圧測定からみた Flavoxate hydrochloride の臨床薬理学的評価(第1報). 泌尿紀要, **21** : 847~851, 1975.
- 15) Khanna, O. P.: Disorders of Micturition. Neuropharmacologic basis and results of drug therapy Urology, **8** : 316~328, 1976.
- 16) Conti, M. and Setnikar, I.: Flavoxate, a potent phosphodiesterase inhibitor. Arch. Int. Pharmacodyn., **213** : 186~189, 1975.
- 17) Fredericks, C., Green, R. L. and Anderson, G. F.: Comparative in vitro effects of imipramine, oxybutynin, and flavoxate on urinary bladder. Urology, **12** : 487~491, 1978.
- 18) 入来正躬・土屋勝彦・古沢恵美・ほか: Flavoxate hydrochloride 胃腸運動に及ぼす作用. 日本平滑筋誌, **11** : 29~37, 1975.

(1980年2月15日受付)