

新しい交感神経 α_1 受容体遮断剤 (塩酸ブナゾシン) による 前立腺閉塞症および神経因性膀胱の治療成績

名古屋大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 三矢英輔教授)

瀧田 徹*・近藤 厚生・三矢 英輔

中部労災病院泌尿器科

小 谷 俊 一

CLINICAL STUDY OF BUNAZOSIN HYDROCHLORIDE, AN α_1 -ADRENERGIC BLOCKER, IN BENIGN PROSTATIC OBSTRUCTION AND NEUROGENIC BLADDER DYSFUNCTION

Tohru TAKITA, Atsuo KONDO and Hideo MITSUYA

From the Department of Urology, Nagoya University School of Medicine
(Director: Prof. H. Mitsuya)

Toshikazu OTANI

From the Department of Urology, Chubu-Rosai Hospital,

A newly developed α_1 -adrenergic blocker, bunazosin hydrochloride (Detantol®, Eisai) was clinically investigated in 17 patients with benign prostatic obstruction and 18 patients with neurogenic bladder dysfunction. Subjective symptoms improved in 11 of the 17 cases (64.7%) with prostatic obstruction and in 4 of the 10 cases (40%) with neurogenic bladder dysfunction. Dose-dependent subjective improvement was observed with dosages of 3 to 9 mg/day. A dosage of 12 mg/day did not improve subjective symptoms more than did the 9 mg/day dose. In prostatic obstruction, 7 of the 10 objective parameters improved significantly. However, for neurogenic bladder dysfunction, only two parameters improved significantly. Improvements in objective findings were generally dose-dependent in cases of prostatic obstruction, but not in neurogenic bladder dysfunction.

Mild side effects, none of them serious, were reported in 9 of the total 35 cases (26%). They generally consisted of dizziness, nasal obstruction and headache. Comprehensive improvement, i.e., improvement of both subjective symptoms and objective parameters, occurred in 11 of the 17 cases (64.7%) of prostatic obstruction and 6 of the 18 cases (33.3%) of neurogenic bladder dysfunction.

Key words: Bunazosin hydrochloride, α_1 adrenergic blocker, Voiding difficulty

緒 言

前立腺閉塞症に対する薬物療法に関しては、薬理作用が充分には解明されていない生薬系、アミノ酸製剤、臓器抽出薬などを除いては、大きく分けて2つの考え方があるように思われる。第1は、古くは去勢に代表されるような腺腫の縮小を目的とする内分泌療法

であり、最近ではアンチアンドロゲン剤が主流になっている。第2は膀胱三角部、後部尿道、前立腺組織に豊富に存在する交感神経 α 受容体を遮断することにより尿道抵抗を下げ排尿状態の改善を計るものであり、この両者は相補的なものであるにもかかわらず、互いに他者をあまり評価していないようにみえることは残念である。

われわれはこれまでに後者の立場より塩酸トラゾリン¹⁾、フェノキシベンザミン^{2,3)}、塩酸ブラゾシン⁴⁾ な

* 現: 名鉄病院泌尿器科

ど一連の α -adrenergic blocker (以下 α -blocker と略す) を前立腺閉塞症, 神経因性膀胱の排尿障害に対して投与し, その成績を報告してきた。今回, 降圧剤として新たに開発された交感神経 α_1 受容体遮断剤である塩酸ブナゾシン (bunazosin hydrochloride, デタントール®, エーザイ株式会社) を前立腺閉塞症, 神経因性膀胱症例に対して open trial として投与し, その治療成績を検討した。

対象と方法

1982年7月から1983年11月までに外来通院または入院治療を受けた前立腺閉塞症17例, 神経因性膀胱18例を対象とした。なお, ここでいう前立腺閉塞症 prostatic obstruction とは前立腺肥大症 benign prostatic hypertrophy と閉塞性前立腺症 obstructive prostatism を総称するものとし, この両者を次のように定義した。すなわち前立腺肥大症は通常の検査法により明らかな腺腫の肥大が認められるもの, 閉塞性前立腺症は尿路閉塞症状はあるが, 通常の検査法では腺腫の肥大は認められず, いわゆる膀胱頸部硬化症, 前立腺肥大症の初期, 閉塞症状を有する慢性前立腺炎, detrusor-sphincter-dyssynergiaなどをすべて含んだものとした⁴⁾。前立腺閉塞症17例の内訳は前立腺肥大症8例, 閉塞性前立腺症9例である。年齢分布は44~81歳(平均69歳), 症状の初発より今回の治療までの期間は1カ月から10年間に及ぶ。合併症は17例のうち10例に認められ, 高血圧症, 心筋障害, 消化性潰瘍, 痛風などであった。神経因性膀胱18例の内訳は, 外傷性脊髄損傷8例, 糖尿病性膀胱機能障害3例, 脳出血2例, 腹部手術後の排尿障害2例, その他3例であった。年齢分布は18~84歳(平均52歳), 発病から今回の治療までの期間は10日間から14年間に及ぶが, 18例中14例は発病から6カ月以上経過して症状が固定したと考えられる慢性期の患者であった。18例中7例にみられた合併症は, 尿路結石, 水腎症, 狭心症などであった。

薬剤の投与法は open trial とし, 塩酸ブナゾシン 1 mg 錠を用い 3 mg/日より開始し効果と副作用を観察しながら 6~9 mg/日まで漸増し, 症例を慎重に選りながら最高 12 mg/日まで増量した。最終投与量は前立腺閉塞症では 9 mg/日が17例中2例(12%), 12 mg/日が15例(88%), 神経因性膀胱では 3 mg/日が18例中3例(17%), 6 mg/日が2例(11%), 9 mg/日が2例(11%), 12 mg/日が11例(61%)となり一般的基準からみれば, かなり高用量となっている。投与期間は前立腺閉塞症で1~14週(平均5.7週), 神経

Table 1. 自覚症状の4段階評価法。

残尿感	な	軽	中	高	等	し
						度
						度
遅延性排尿困難	な	軽	中	高	等	し
						度
再延性排尿困難	な	軽	中	高	等	し
						度
尿線	普	す	細	滴	こ	通
						い
尿奔出力	勢	い	が	強	い	下
	や	勢	い	が	弱	い
	勢	い	が	弱	い	下
排尿時腹圧	普	軽	中	高	等	通
						度
						度

因性膀胱では1~40週(平均7.7週)であった。併用薬に関しては本剤の評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤の使用は原則として中止したが神経因性膀胱のうち3例だけは臭化ジスチグミン(ウブレチド®, 鳥居), 臭化プロバンテリン(プロバンサイン®, 大日本)を治験前の投与量を変更することなく併用せざるをえなかった。間歇的導尿については今回の治験以前より慢性的にこれを施行していた症例に関しては続行させたまま, 薬剤を投与した。その割合は前立腺閉塞症で17例中3例(18%), 神経因性膀胱では18例中16例(89%)であった。

薬効評価の方法については, まず自覚症状の改善に関しては Table 1 のごとく残尿感, 遅延性排尿困難, 再延性排尿困難, 尿線の状態, 尿奔出力, 排尿時腹圧の計6項目についてその重症度を4段階に分類し薬剤投与前後において問診により評価した。なお, 投与前に自覚症状のなかったものは, 対象から除外した。排尿機能(他覚所見)のパラメーターとしては夜間排尿回数, 自然排尿量, 残尿量, 残尿率, 排尿時間, 最大尿流量率, 平均尿流量率, 最大膀胱容量, 膀胱コンプライアンス, 最大尿道閉鎖圧の各データを可能なかぎり投与量別に測定, 評価した。残尿測定, 尿波形成検査は同一症例でもバラツキが大きいので可及的頻回に測定し, その平均値をとることを心がけた。膀胱内圧測定は残尿を排除した後, 仰臥位で測定した。測定条件はCO₂ cystometer AMS-8820 (Browne) ではCO₂ ガス 100 ml/min で, また電気マノメーターRM 200 (日本光電) では滅菌水を 70~80 ml/min で自然落下

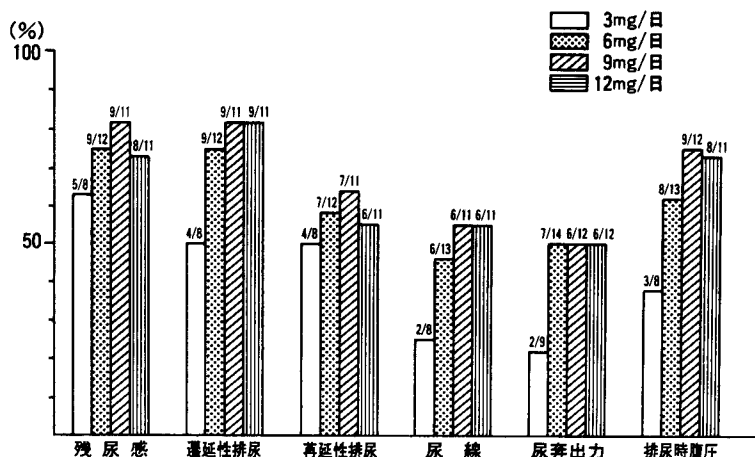


Fig. 1. 前立腺閉塞症における自覚症状の投与量別改善率（1ランク以上改善した例数/症状ありの例数）.

させて測定した。尿道内圧測定は urethroprofilometer AMS-8820 (Browne) では CO_2 ガス 100 ml/min カテーテル引き抜き速度 25 cm/min で、尿道抵抗測定器 UP-01 (東海理化電機) では注水速度 2 ml/min, カテーテル引き抜き速度 5 cm/min の条件下で測定した。尿流曲線の測定には uroflowmeter AMS-8820 (Browne) または mictograph 14F 43 (DISA) を用いた。その他、投与前後において血液、尿一般臨床検査ならびに血圧、脈拍の変化も観察した。効果判定の方法については自覚症状改善度、排尿機能（他覚所見）改善度およびこの両者を総合した全般改善度判定を実施した。なお他覚所見の定量的データは「対応ある t 検定」で比較し有意水準は $p < 0.05$ とし、 $p < 0.1$ は「有意の傾向あり」と判定した。図表中の数値は「平均値±標準偏差」で示した。なお使用した用語については International Continence Society の提案した勧告基準⁵⁾に原則として従ったが、膀胱内圧測定において膀胱知覚の有無にかかわらず内圧がほぼ直線的に漸増し無抑制収縮波のみられないタイプを low compliance bladder として分類した。

結 果

I. 前立腺閉塞症に対する効果

1-A. 自覚症状の改善

自覚症状 6 項目について Table 1 の 4 段階評価に従って投与前に比べて、投与後に 1 ランク以上改善したものの症例数を投与前の症例数に対する百分率で表わしたものを改善率とした。これを 3~12 mg/日までの各投与量別に図示した (Fig. 1)。3 mg/日で 50

%以上の改善率を示した項目は残尿感、遷延性および再延性排尿困難の 3 項目であった。6 mg/日では改善率は明らかに上昇し尿線以外の 5 項目で 50%以上の改善率が得られている。9 mg/日では全項目で 50%以上の改善率が認められた。Fig. 1 から明らかなように尿奔出力の項目以外ではすべて 3→6→9 mg/日と投与量が増加するに従って改善率も段階的に上昇していることは自覚症状の改善が用量依存的事であることを示している。ただ最大投与量である 12 mg/日では増量効果は認められなかった。なお投与前の尿閉は 17 例中 3 例に認められたが、そのうち 2 例は本剤の投与によって自然排尿可能となった。また投与前に尿失禁が 1 例に認められたが投与後には全例に失禁は見られなかった。最終投与量 (9~12 mg/日) における改善率は、遷延性排尿困難が 83.3% (10/12 例) と最も高く、ついで残尿感 75% (9/12 例)、排尿時腹圧 69.2% (9/13 例)、再延性排尿困難 58.3% (7/12 例)、尿線の状態 53.8% (7/13 例)、尿奔出力 50.0% (7/14 例) の順であった。

1-B. 排尿機能の改善

各項目について投与前後の平均値およびその有意水準を Table 2 に、また Fig. 2, 3 に各項目について投与前後の変化率を投与量別に示した。

(a) 夜間排尿回数

全体として投与前の 5.1 ± 2.4 回から投与後 2.8 ± 2.4 回と有意の減少がみられた ($p < 0.001$)。投与量別では 6 mg/日以上ですべて有意差がでている (各々 $p < 0.001$)。

(b) 残尿量, 残尿率, 自然排尿量

17 例の平均残尿量は投与前の 101.2 ± 120.8 ml か

ら投与後 56.8 ± 82.7 ml (-43.9%) に減少したが推計学的な有意差はなかった。これは標準偏差が比較的大きいためと思われる。残尿率の平均値は投与前 $35.3 \pm 28.0\%$ から投与後 $20.6 \pm 23.6\%$ へ有意に低下し ($p < 0.05$)、自然排尿量も投与前 156.2 ± 116.4 ml から投与後 218.5 ± 138.7 ml へと有意の傾向をもって増加した。これを投与量別にみると残尿率はやはり 6 mg/日以上ですべて有意差を認めた (各々 $p < 0.05$)。

(c) 排尿時間, 最大尿流量率, 平均尿流量率

排尿時間の平均値は投与前 45.6 ± 20.3 sec から投与後 34.4 ± 15.4 sec へ有意に減少 ($p < 0.01$)、最大尿流量率, 平均尿流量率の平均値はそれぞれ投与前 7.3 ± 3.3 ml/sec, 3.9 ± 1.5 ml/sec から投与後 13.5 ± 6.2 ml/sec, 6.7 ± 3.3 ml/sec へ有意に増加した ($p < 0.001$, $p < 0.01$)。投与量別の傾向をみると最大尿流量率は 6 mg/日以上から, 平均尿流量率は 9 mg/日以上

上から有意差が出ていることは注目に値する。

(d) 膀胱内圧測定, 尿道内圧測定

膀胱内圧測定時における最大尿意時の膀胱容量すな

Table 2. 前立腺閉塞症における排尿機能検査 (投与前後の平均値の比較)。

	n	投 与 前	投 与 後	有意性
夜間排尿回数	14	5.1 ± 2.4	2.8 ± 2.4	***
残 尿 量 (ml)	17	101.2 ± 120.8	56.8 ± 82.7	NS
残 尿 率 (%)	17	35.3 ± 28.0	20.6 ± 23.6	*
自然排尿量 (ml)	17	156.2 ± 116.4	218.5 ± 138.7	+
排 尿 時 間 (sec)	15	45.6 ± 20.3	34.4 ± 15.4	**
最大尿流量率 (ml/sec)	15	7.3 ± 3.3	13.5 ± 6.2	***
平均尿流量率 (ml/sec)	15	3.9 ± 1.5	6.7 ± 3.3	**
最大膀胱容量 (ml)	16	253.1 ± 102.7	303.1 ± 159.6	+
膀胱コンプライアンス (ml/cmH ₂ O)	17	23.0 ± 30.9	38.0 ± 38.7	*
最大尿道閉鎖圧 (cmH ₂ O)	17	83.0 ± 28.0	62.8 ± 22.1	**

(+ $P < 0.1$, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, NS 有意差なし)

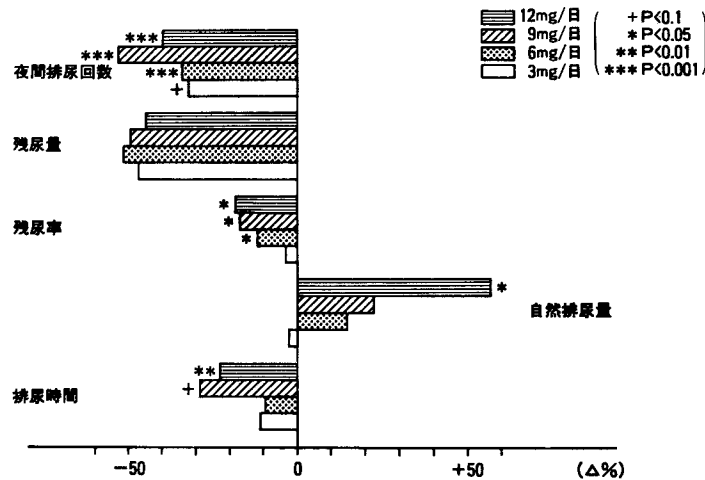


Fig. 2. 前立腺閉塞症における排尿機能検査の投与量別変化率 (その 1)。

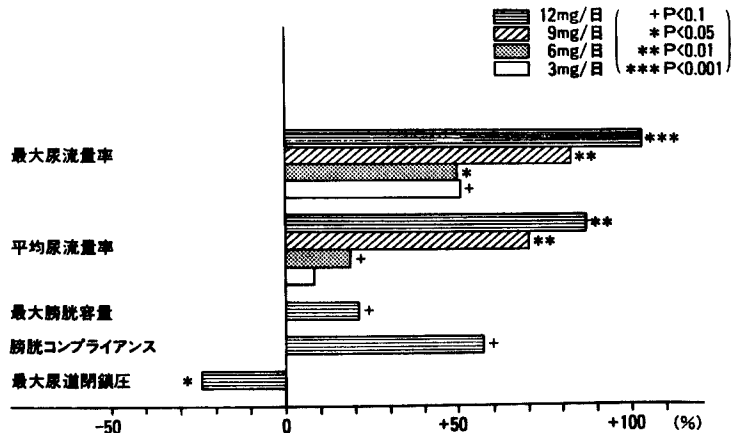


Fig. 3. 前立腺閉塞症における排尿機能検査の投与量別変化率 (その 2)。

われ最大膀胱容量と膀胱コンプライアンス（最大膀胱容量をそのときの膀胱内圧で割った値）の2つのパラメーターを投与前後で比較した。最大膀胱容量の平均値は投与前 253.1 ± 102.7 ml から投与後 303.1 ± 159.6 ml (+19.6%) と増加の傾向を示し ($p < 0.1$)、膀胱コンプライアンスの平均値は投与前 23.0 ± 30.9 ml/cm H_2O から投与後 38.0 ± 38.7 ml/cm H_2O (+65.2%) へと全体としては有意に増加した ($p < 0.05$)。投与量別にみると両者ともに 9 mg/日で「有意差なし」、12 mg/日で「有意の傾向」を認めるのみであった。(12 mg/日のみ図示)。投与前の膀胱内圧曲線のパターンは unstable bladder 13例, stable bladder 3例, low compliance bladder 1例であり、本剤の投与後 unstable bladder が stable bladder に変化した症例が2例あったことは興味深い。われわれは塩酸ブナゾシンの投与例でも同様の現象を認めている⁴⁾。

尿道内圧測定では最大尿道閉鎖圧を投与前後で比較した。投与前の平均値 83.0 ± 28.0 cm H_2O から投与後 62.8 ± 22.1 cm H_2O (-24.3%) へと有意に低下した ($p < 0.01$)。投与量別では 9 mg/日では有意差はなく、12 mg/日で初めて有意差を認めている。(12 mg/日のみ図示)。

II. 神経因性膀胱に対する効果

2-A. 自覚症状の改善

神経因性膀胱18例のうち8例は脊髄損傷例であり、いわゆる排尿感覚がないので今回は効果判定の対象から除外した。また残りの非脊髄損傷例10例についても、たまたま今回の治験では病識の不足、理解力の低下、一般状態の不良などのため Table 1 のような6項目についての詳細な検討が無理な症例が多かったので、単に総合的にみて排尿困難感が軽減したか否かのみで判定した。10例中4例(40%)に自覚症状の改善を認めた。また18例中2例の排尿不能例が自然排尿可能となった。

2-B. 排尿機能の改善

前述のごとく対象18例中16例(89%)が慢性的に間歇的導尿を常用しており自排尿不能の症例が多く全体として検討に値すると考えられる項目は残尿量、残尿率、最大膀胱容量、最大尿道閉鎖圧の4つであった。Table 3 に各項目の投与前後の平均値および有意水準を、また Fig. 4 に投与量別の変化率を示した。

(a) 残尿量、残尿率

残尿量について全症例の平均値は投与前 176.2 ± 100.7 ml から投与後 102.2 ± 74.7 ml (-42%) へ有意に減少した ($p < 0.05$)。投与量別では Fig. 4 に図示のごとく用量相関性はなかった。有意差は 9 mg/日および全体の平均値で認められた。残尿率の平均値は投与前 $74.5 \pm 25.9\%$ より投与後 $48.7 \pm 36.1\%$ と有意の減少を示した ($p < 0.05$)。投与量別では 6 mg/日、9 mg/日 および全体の平均値で有意差が認められた (Fig. 4)。

(b) 膀胱内圧測定、尿道内圧測定

最大膀胱容量は投与前の平均値が 310.7 ± 203.2 ml から投与後 279.3 ± 157.4 ml へと減少したが有意ではなかった。この減少傾向については検査途中の尿漏れが大きな要因になっていると推定される。投与前の膀胱内圧曲線のパターンは stable bladder 2例, low compliance bladder 5例, detrusor hyperreflexia 7例, detrusor areflexia 4例であった。最大尿道閉鎖圧については投与前の平均値が 67.7 ± 16.0

Table 3. 神経因性膀胱における排尿機能検査（投与前後の平均値の比較）。

	n	投 与 前	投 与 後	有意性
残尿量 (ml)	13	176.2 ± 100.7	102.2 ± 74.7	*
残尿率 (%)	11	74.5 ± 25.9	48.7 ± 36.1	*
最大膀胱容量 (ml)	14	310.7 ± 203.2	279.3 ± 157.4	NS
最大尿道閉鎖圧 (cmH ₂ O)	13	67.7 ± 16.0	73.8 ± 22.5	NS

(* $P < 0.05$, NS 有意差なし)

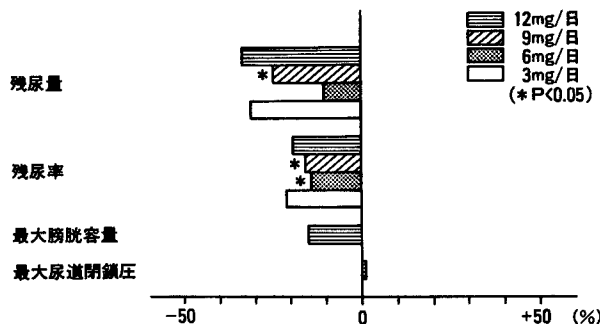


Fig. 4. 神経因性膀胱における排尿機能検査の投与量別変化率。

Table 4. 総合判定.

(1) 前立腺閉塞症

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計
自覚症状	5 ←(64.7%)→	6	4	2	0	17
排尿機能	9 ←(64.7%)→	2	3	3	0	17
全般改善度	8 ←(64.7%)→	3	4	2	0	17

(2) 神経因性膀胱

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	計
自覚症状	2 ←(40%)→	2	0	1	0	5	10*
排尿機能	4 ←(33.3%)→	2	3	8	0	1	18
全般改善度	4 ←(33.3%)→	2	3	8	0	1	18

* 腎臓のため排尿感覚のない8症例を除く。

cm H₂O から投与後 73.8±22.5 cm H₂O と増加した
が有意ではなかった。

Ⅲ. 効果判定

自覚症状および排尿機能改善度、さらにこの両者を
総合した全般改善度の判定を Table 4 に示した。

(a) 自覚症状改善度

前立腺閉塞症では、中等度改善以上が 64.7% (11/
17例) であり、神経因性膀胱では中等度以上の改善率
は40% (4/10例) であった。

(b) 排尿機能改善度

前立腺閉塞症では中等度改善以上が 64.7% (11/
17例), 神経因性膀胱では33.3% (6/18例) であった。

(c) 全般改善度

自覚症状、排尿機能を総合した全般改善度は前立腺
閉塞症では中等度改善以上は64.7% (11/17例), 神経
因性膀胱では33.3% (6/18例) であった。Table 5
に原因疾患および膀胱内圧曲線のパターンと全般改善
度の関係を示す。前立腺閉塞症および神経因性膀胱に
おいて、stable bladder 群はその他の群に比べて高

Table 5. 基礎疾患および膀胱内圧曲線パターン別
効果判定.

		排尿機能					自覚症状			
		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	判定不能	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変
前立腺閉塞症 (n=17)	前立腺肥大症 (n=8)	5	2	1			3	3	2	
	閉塞性前立腺症 (n=9)	4	1	1	3		3	3	1	2
	膀胱内圧曲線パターン別									
	Unstable (n=13)	7	2	2	2		3	6	3	1
神経因性膀胱 (n=18)	Stable (n=3)	2	1				2	1		
	Low compliance (n=1)				1					1
	基礎疾患別									
	脳血管障害 (n=2)	1			1					
膀胱内圧曲線パターン別 (n=18)	脊髄障害 (n=9)	1	1	2	5					
	末梢神経障害 (n=7)	2	1	1	2	1				
	Stable (n=2)	2								
	Low compliance (n=5)	1	1		3					
	Detrusor areflexia (n=4)		1	2		1				
	Detrusor hyperreflexia (n=7)	1		1	5					

Table 6. 副作用.

(1) 前立腺閉塞症

No.	症例ごとの副作用	発現時投与量(mg/日)	処置、経過など
1	立ちくらみ(軽度)	9	一過性で消失
2	鼻閉(軽度)	9~12	持続的に認められた
3	ふらつき(軽度)	12	9mg/日に減量して消失
4	ふらつき(軽度)	9~12	自制可能
5	ふらつき(軽度)	9	自制可能
6	ふらつき(軽度)	9~12	持続的に認められた
7	目のかすみ(軽度)	9~12	一過性で消失

(2) 神経因性膀胱

No.	症例ごとの副作用	発現時投与量(mg/日)	処置、経過など
1	頭痛、鼻閉(軽度)	6	3mg/日に減量して消失
2	立ちくらみ、目がぼやける(軽度)	3	投与中止

い改善率がみられるが、推計学的な有意差はなかった。

IV. 安全性 (Table 6)

前立腺閉塞症では17例中7例(41.2%)に立ちくらみ、ふらつき、鼻閉、目がかすむなどの副作用が認められたが、いずれも軽度、一過性で特別な処置は必要としなかった。また7例全例が9~12 mg/日というかなりの高用量投与時に発現したものである。一方、神経因性膀胱においては18例中2例(11.1%)に3~6 mg/日投与時に頭痛、鼻閉、立ちくらみ、頭がボーとするなどの副作用を認めた。2例とも軽度で1例は6 mg/日を3 mg/日に減量して消失したが、もう1例は患者の希望により投薬を中止した。全体としては35例中9例(26%)の副作用発現率であった。

また前立腺閉塞症例のうち、10例について投与前後において血圧を測定した。投与前の平均値 $147.8 \pm 24.3/77.6 \pm 15.5$ mmHg (最高血圧/最低血圧)、投与後では $135.2 \pm 27.7/72.4 \pm 9.6$ mmHg であり最高血圧で有意差が認められた ($p < 0.05$) が、過度の血圧低下を示した例はなかった。また尿、血液の一般臨床検査でも異常は認められなかった。

考 察

下部尿路の神経支配に対する研究は、近年長足の進歩をとげ、膀胱三角部、膀胱頸部、尿道平滑筋、前立腺組織に交感神経 α 受容体が豊富に存在することおよび、これらの部位が機能的に交感神経 α 作用によって支配されていることが確かめられた⁶⁻¹³⁾。これらの基礎的な研究の結果をふまえて、Kleeman¹⁴⁾、Krane and Olsson¹⁵⁾ が神経因性膀胱症例に、Caine et al.¹⁶⁾ が前立腺肥大症に、それぞれ phenoxybenzamine (以下 POB) を投与し、 α -blocker が排尿障害の治療薬として有効性の高いものであることを報告して以来、国外、国内を問わず、数多くの報告がなされている¹⁷⁻²⁰⁾。

前述のごとくわれわれは、以前より排尿障害治療薬として α -blocker に注目し、種々の成績を報告してきたが、今回の塩酸ブナゾシン (bunazosin hydrochloride) も塩酸ブラゾシンと同じくキナゾリン系の誘導体で降圧剤として開発され、すでに実際に臨床で使用されている α -blocker である²¹⁾。その薬理学的特徴は選択的にシナップス後 α_1 受容体を抑制し、シナップス前 α_2 受容体には作用しないことである²²⁾。このため脈拍、レニン分泌、カテコールアミン代謝への影響が少ないとされている²¹⁾。

この薬剤の排尿障害治療薬としての報告は、滝

本ら²³⁾、村山ら²⁴⁾、熊本ら²⁵⁾の3編の報告がある。今回のわれわれの治験において最も重点をおいたのは、この open trial において初回 3 mg/日より 12 mg/日まで薬剤を投与していき、どの投与量で、どのパラメーターがどのように変化するかという、dose dependent response に焦点をあてた。そのため自、他覚所見の各項目の改善度を 3, 6, 9, 12 mg の4段階で表示し、各段階で有意差検定を行なった。

まず自覚症状の改善度では、Fig. 1 に示したごとく大部分の項目で 3→6→9 mg と投与量が増加するに従って改善率も明らかに増加してゆき、用量相関性が認められるのが大きな特徴である。ただし 12 mg/日での改善率は、全項目で 9 mg/日と比べて低いか同等であってこれを越える項目が1つもないという点は大変興味深い。この理由はかなりの高投与量である 12 mg/日においては、はっきりした副作用としてではなくとも、それなりの不快感がありそれが改善率の伸びをおさえたか、または薬物の血中濃度が飽和点に達した可能性も考えられる。神経因性膀胱における自覚症状の改善率は40% (脊髄損傷症例を除く) であった。岡村ら²⁶⁾は評価可能であった慢性期脊髄損傷患者17例に塩酸ブラゾシン 1.5~3 mg/日を投与し、88%に自覚的に排尿が容易になったとしている。この成績とわれわれの結果との違いは両薬剤の薬効の反映というよりも、効果の判定基準および対象患者群の相異に基づくものと推定される。われわれも、実際に脊髄損傷患者の尿路管理を指導する立場として彼らが自覚的に「排尿が楽になった」と感じたか否かを判定することの困難を度々痛感している。

排尿機能の改善度については、前立腺閉塞症において 3 mg/日では、どの項目においても投与前後で有意差 ($p < 0.05$) はみられない点は注目し値する (Fig. 2, 3)。6 mg/日以上になると有意差が出始めて、最終的な結果としては残尿量以外のすべての項目で有意または有意の傾向が認められている (Table 2)。これはわれわれが実際に投薬中の患者を観察していても実感することで、3 mg/日では自覚症状は改善していても尿流曲線は投与前とほとんど変化していない例が多かったことがこのデータを裏付けている。各項目の中で、最もはっきりとした形で有意差を示したのは、夜間頻尿の改善である。これは、自然排尿量および、最大膀胱容量の増加の傾向、膀胱コンプライアンスの増加と考えあわせて、われわれが以前から主張するように⁴⁾ α -blocker が単に排尿時の尿道抵抗を下げるだけでなく、膀胱平滑筋に対して弛緩的に働いているのではないかとの仮説を裏付けるものである。Nishizawa

et al.²⁷⁾も除脳犬において α -blocker の投与によって膀胱容量、膀胱コンプライアンスの増加をみたと報告している。また Rohner et al.²⁸⁾, Perlberg et al.²⁹⁾ はイヌおよびヒトにおいて慢性の下部尿路閉塞の状態においては、膀胱体部の交感神経刺激に対する反応が β 受容体優位から α 受容体優位に変化することを指摘している事実も、われわれの主張を支持するものといえるであろう。

神経因性膀胱においては、排尿機能の改善は、かなり限定され (Table 3) 残尿量、残尿率の2項目で 9 mg/日および全体の平均値において有意差を認めたものの、最大尿道閉鎖圧、最大膀胱容量では、有意の変化はなかった。その理由は不詳であるが、本剤の投与後では尿流動態検査施行中、カテーテル周囲の尿漏れが投与前より明らかに多いとの印象があり、これは尿道括約筋のトーンが減弱していることを示唆しており、そのため最大膀胱容量が投与後やや低目に出たものと思われる。しかし、それにもかかわらず、最大尿道閉鎖圧が、投与後の平均値でやや増加している理由はまったく不明である。以上、排尿機能の改善率を概観したが、これらのデータの有意差の有無のみで薬剤の有効性が決定されるわけではないのは勿論であり、最終的には、自覚症状、排尿機能の改善度を総合的に評価しなければならない (Table 4)。

われわれの一連の α -blocker の臨床経験における卒直な印象によれば、排尿障害治療薬としては POB が最も強力であり、つぎに塩酸ブナゾシン、塩酸ブラゾシンが続くように感じられる。Caine はこの点について、ブラゾシンは選択的 α_1 受容体遮断剤であるが、POB が “non-competitive blocker of α_1 and α_2 receptor” であることが関係しているかもしれないと述べている³⁰⁾。事実、従来 α_2 receptor はシナプス前部にあり、ノルアドレナリンの放出に対して negative-feedback をかけていると理解されていたが³¹⁾、最近シナプス後部にも α_2 受容体が存在し、低濃度の外因性または副腎髄質より血中に放出されたカテコールアミンに対して収縮反応を起している可能性が指摘されている³²⁾。またヒト前立腺組織に含まれる α 受容体の subtype については、Hieble et al.³³⁾ は大部分は α_1 タイプであって α_2 タイプは少量であると述べている。Shapiro et al.³⁴⁾ は receptor binding assay 法で腺腫中の α_2 受容体量を測定し、その生理的意義は不明としながらも α_2 受容体を介する収縮反応の存在を示唆している。しかしこの点については、まだ不明の点が多く、将来の研究結果を待ちたい。ブラゾシンとブナゾシンの比較に関して

は、薬効的には、ほぼ同等と思われるが、ただ副作用の表われ方に微妙な相違があり、ブラゾシンは症例によっては、初回の低用量でも、「立ちくらみ」などの循環器症状が強く表われることがあり “first dose phenomenon” として知られているが¹⁰⁾、ブナゾシンに関しては、少なくとも前立腺閉塞症では、副作用の発生は、高用量 (9~12 mg/日) にかざられていた。しかし、神経因性膀胱では 3~6 mg/日 で発生しているので、いずれにしても投薬にあたっては臨床症状に対する注意深い観察が必要である。

至適投与量に関しては、今回の成績に示されるごとく、自覚症状の改善は 3 mg/日 までも充分期待できるが、排尿機能の改善は 6 mg/日 以上から観察されている。しかし 9~12 mg/日 という投与量は、正常の血圧を示すものにはきわめて高用量であるので、初回 1.5 mg/日 より開始し、3~6 mg/日 で維持するのが妥当であると考えられる。

結 語

降圧剤として新しく開発された交感神経 α_1 受容体遮断剤、塩酸ブナゾシン 3~12 mg/日 (bunazosin hydrochloride, デタントール®, エーザイ株式会社) を前立腺閉塞症17症例および神経因性膀胱18症例に対して排尿障害治療薬として投与し、次のような結果を得た。

(1) 自覚症状の改善について：著明~中等度まで改善を示した症例は前立腺閉塞症では 64.7% (11/17例) であった。神経因性膀胱では中等度までの改善率は 40% (4/10例) であった。また前立腺閉塞症における改善率は 3~9 mg/日 の投与量の範囲では明らかな用量相関性が認められたが、12 mg/日 ではそれが認められなかった。

(2) 排尿機能の改善について：前立腺閉塞症では、最終投与量において残尿量以外の9項目 (夜間排尿回数、残尿率、自然排尿量、排尿時間、最大尿流量率、平均尿流量率、最大膀胱容量、膀胱コンプライアンス、最大尿道閉鎖圧) で有意または有意の傾向をもって改善を示した。神経因性膀胱では残尿量、残尿率の2項目で有意の減少がみられたが、最大膀胱容量、最大尿道閉鎖圧には変化がなかった。用量別の効果をみると前立腺閉塞症では残尿量以外ほぼ用量依存的に効果が増強されている。

(3) 自覚症状改善度と排尿機能改善度を総合した全般改善度については、前立腺閉塞症では著明~中等度改善した症例は全体の 64.7% (11/17例) であり、神経因性膀胱では 33.3% (6/18例) であった。

(4)副作用の発生率は前立腺閉塞症では41.2% (7/17例), 神経因性膀胱では11.1% (2/18例)であり全体としては26% (9/35例)であったが, いずれも軽度であった。

文 献

- 1) 瀧田 徹・小谷俊一・近藤厚生：排尿障害に対する塩酸トラゾリンの臨床効果, 第128回日本泌尿器科学会東海地方会, 1980
- 2) 近藤厚生・小谷俊一・小林峰生・成田晴紀・瀧田 徹：下部尿路の尿流動態研究 V. Alpha adrenergic blocker による神経因性膀胱機能障害の治療. 日泌尿会誌 69: 988~999, 1978
- 3) 近藤厚生・成田晴紀・小谷俊一・小林峰生・瀧田 徹：下部尿路の尿流動態研究 VI. Alpha adrenergic blocker の前立腺肥大症および膀胱頸部硬化症に対する応用. 日泌尿会誌 69: 1232~1240, 1978
- 4) 瀧田 徹・小谷俊一・近藤厚生・三矢英輔：下部尿路の尿流動態研究. Ⅺ前立腺閉塞症に対する塩酸ブナゾシンの治療効果および不安定膀胱 (unstable bladder) の病因に関する一考察. 日泌尿会誌 74: 1~14, 1983
- 5) From the International Continence Society Committee on standardisation of terminology: Reports on the standardisation of terminology of lower urinary tract function. 泌尿紀要 27: 1559~1571, 1981
- 6) Edvardsen P and Setekleiv J: Distribution of adrenergic receptors in the urinary bladder of cats, rabbits and guinea-pigs. Acta Pharmacol Toxicol 26: 437~445, 1968
- 7) Raz S, Zeigler M and Caine M: Pharmacological receptors in the prostate. Br J Urol 45: 663~667, 1973
- 8) Awad SA, Bruce AW, Ciampi GC, Downie JW and Lin M: Distribution of α and β adrenoceptors in human urinary bladder. Br J Pharmacol 50: 525~529, 1974
- 9) Caine M, Raz S and Zeigler M: Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. Br J Urol 47: 193~202, 1975
- 10) Kaneko S, Minami K, Yachiku S and Kurita T: Bladder neck dysfunction. The effect of the α -adrenergic blocking agent phentolamine on bladder neck dysfunction and a fluorescent histochemical study of bladder neck smooth muscle. Invest Urol 18: 212~218, 1980
- 11) 北田真一郎：前立腺肥大結節平滑筋の薬理学的特性とその臨床的意義. 日泌尿会誌 74: 2054~2069, 1983
- 12) 横山英二・古屋聖児・熊本悦明：ヒト前立腺組織中の交感神経受容体に関する研究. 日泌尿会誌 76: 325~337, 1985
- 13) Gosling JA: The distribution of noradrenergic nerves in the human lower urinary tract, Clin Sci 70 (Suppl 14), 3s-6s, 1986
- 14) Kleeman FJ: The physiology of the internal urinary sphincter. J Urol 104: 549~554, 1970
- 15) Krane RJ and Olsson CA: Phenoxybenzamine in neurogenic bladder dysfunction. II. Clinical consideration. J Urol 110: 653~656, 1973
- 16) Caine M, Perlberg S and Meretyk S: A placebo-controlled double-blind study of the effect of phenoxybenzamine in benign prostatic obstruction. Br J Urol 50: 551~554, 1978
- 17) Caine M, Perlberg S and Shapiro A: Phenoxybenzamine for benign prostatic obstruction Review of 200 cases. Urology 17: 542~546, 1981
- 18) Andersson KE, Ek A, Hedlund H and Mattiasson A: Effects of prazosin on isolated human urethra and in patients with lower motor neuron lesions. Invest Urol 19: 39~42, 1981
- 19) 香村衡一・安田耕作・中山朝行・浜 年樹・山城豊・北村 温・島崎 淳・服部孝道・村上信乃：神経因性膀胱に対する Prazosin の効果. 泌尿紀要 27: 1473~1478, 1981
- 20) 清水嘉門・中井克幸・今井強一・山中英寿：前立腺肥大症に対する交感神経 α_1 受容体遮断剤の効果. 臨泌 36: 487~490, 1985
- 21) 金子好宏・安田寿一・福地総逸・池田隆夫・蔵本 築・額田忠篤・荒川規矩男：本態性高血圧症に対する E-643 の臨床評価. 医学のあゆみ 124: 216~245, 1983
- 22) Shoji T: Comparison of pre- and postsynaptic α -adrenoceptor blocking effects of E-643 in the isolated vas deferens of the rat. Jpn J Pharmacol 31: 361~368, 1981
- 23) 滝本至得・北村和子・布施卓郎・川添和久・平野大作・天谷龍夫・清滝修二：神経因性膀胱を中心とした排尿障害に対する新しい α -adrenergic blocker の効果. 泌尿紀要 29: 255~263, 1983
- 24) 村山和夫・勝見哲郎・中村武夫・田近栄司・酒井晃・萩中隆博：神経因性膀胱に対する Ea-0643 の臨床評価—2重盲検比較試験による検討—. 泌尿紀要 31: 1845~1853, 1985
- 25) 熊本悦明・塚本泰司・横山英二・土田正義・西沢理・小柴 健・石橋 晃・小川秋実・富田康敬・阿曾佳郎・田島 惇・三矢英輔・瀧田 徹・吉田修・岡田謙一郎・熊沢淳一・北田信一郎：前立腺症による排尿困難に対する α -遮断剤 (塩酸ブナゾシン) の臨床効果—2重盲検比較試験による検討—. 泌尿紀要 投稿中
- 26) 岡村康晴・高松恒夫・小柳知彦：慢性期脊損患者におけるブナゾシンの使用経験. 日泌尿会誌 74:

- 1621~1626, 1983
- 27) Nishizawa O, Fukuda T, Matsuzaki A, Mori-
riya I, Satoh S and Tsuchida S: Adrenergic
influences on the voiding cycle in the de-
cerebrated dog. *Neurourol. Urodynam* 5:
505~513, 1986
- 28) Rohner TJ, Hannigan JD and Sanford EJ:
Altered in vitro adrenergic responses of dog
detrusor muscle after chronic bladder outlet
obstruction. *Urology* 11: 357~361, 1978
- 29) Perlberg S and Caine M: Adrenergic res-
ponse of bladder muscle in prostatic obstruc-
tion: Its relation to detrusor instability.
Urology 20: 524~527, 1982
- 30) Caine M: The present role of alpha-adre-
nergic blockers in the treatment of benign
prostatic hypertrophy. *J Urol* 136: 1~4,
1986
- 31) Langer SZ: Presynaptic receptors and
their role in the regulation of transmitter
release. *Br J Pharmacol* 60: 481~497, 1977
- 32) Davey MJ: Overview of α -receptors. *Clin
Sci* 70 (Suppl. 14): 33s~39s, 1986
- 33) Hieble JP, Caine M and Zalaznik E: In
vitro characterization of the α -adrenoceptors
in human prostate. *Eur J Pharmacol* 107:
111~117, 1985
- 34) Shapiro E and Lepor H: Alpha₂ adrenergic
receptors in hyperplastic human prostate:
Identification and characterization using
[³H] rauwolscine. *J Urol* 135: 1038~1042,
1986

(1987年3月10日迅速掲載受付)