

# 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 —

国立金沢病院泌尿器科 (医長: 勝見哲郎)

村山 和夫・勝見 哲郎

富山県立中央病院泌尿器科 (医長: 中村武夫)

中村 武夫・田近 栄司

富山赤十字病院泌尿器科 (医長: 酒井 晃)

酒井 晃・萩中 隆博

## A DOUBLE BLIND CLINICAL TRIAL OF THE ALPHA-ADRENERGIC BLOCKER, Ea-0643 TABLET, IN THE TREATMENT OF NEUROGENIC BLADDER

Kazuo MURAYAMA and Tetsuo KATSUMI

*From the Department of Urology, Kanazawa National Hospital*

*(Chief: Dr. T. Katsumi)*

Takeo NAKAMURA and Eiji TAZIKI

*From the Department of Urology, Toyama Prefectural Central Hospital*

*(Chief: Dr. T. Nakamura)*

Akira SAKAI and Takahiro HAGINAKA

*From the Department of Urology, Toyama Red Cross Hospital*

*(Chief: Dr. A. Sakai)*

The clinical effectiveness, safety and usefulness of the alpha-adrenergic blocker, Ea-0643 tablet, for the treatment of the neurogenic bladder were evaluated by the double blind test method. A total of 61 patients was treated. Five of them were excluded or dropped out. Eighteen patients (group-A) received a 1.0mg tablet of Ea-0643, 20 patients (group-B) received a 0.5mg tablet of Ea-0643 and 17 patients (group-C) received a placebo tablet. Each tablet was administered orally three times a day for two weeks. There was no significant difference in the background factors between the three groups.

The rate of effectiveness for subjective symptoms was 22.2% in group-A, 30.0% in group-B and 35.3% in group-C. There was no significant difference between the three groups.

The rate of effectiveness for residual urine, judged by decrease in value of residual urine rate after treatment of less than 25%, was 55.6% in group-A, 35.0% in group-B and 17.6% in group-C. The rate of effectiveness in group-A was significantly higher than that in group-C. The mean value of net decreased residual urine rate after treatment in group-A was significantly higher than that in group-C.

Decrease of maximal urethral pressure by more than 5 cm H<sub>2</sub>O was seen in 44.4% of group-A, 35.0% of group-B and 41.2% of group-C. There was no significant difference between the three groups.

The rate of improvement for flow rate was 66.7% in group-A, 46.2% in group B and 36.4% in group-C. There was no significant difference between the three groups, but the mean

value of net increased average flow rate after treatment in group-A was significantly higher than that in group-C.

The rate of effectiveness for overall function tests was 55.6% in group A, 25.0% in group-B and 23.5% in group-C. There was no significant difference between the three groups.

The clinical effective rate including excellent and moderate was 38.9% in group-A, 25.0% in group-B and 23.5% in group-C. There was no significant difference between the three groups.

Side effects were observed in 2 patients in group-A, 3 patients in group-B and one patient in group-C. Abnormal values for clinical laboratory tests were seen in 3 patients in group-B. The incidence of adverse reactions in group-B was significantly higher than that in group-C. There was no significant difference between groups A and C.

The rate of clinical usefulness was 38.9% in group-A, 25.0% in group-B, and 23.5% in group-C. There was no significant difference between the three groups.

Based on these results, it was considered that administration of Ea-0643 3.0 mg per day would be effective for the treatment of neurogenic bladders.

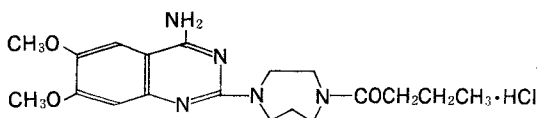
**Key words:** Neurogenic bladder,  $\alpha$ -adrenergic blocker, Ea-0643

## 緒 言

1970年 Kleeman<sup>1)</sup> は内括約筋機能に対する  $\alpha$ -受容体の重要性を実験的にあきらかにするとともに神経因性膀胱に起因する機能的膀胱頸部通過障害患者に対する reserpine の有効性を報告している。さらに1973年 Krane and Olsson<sup>2)</sup> は同様の患者に対する  $\alpha$ -遮断剤である phenoxybenzamine の有効性を報告している。われわれも内括約筋機能に対する  $\alpha$ -受容体の重要性を実験的、臨床的に確認しており<sup>3,4)</sup> 神経因性膀胱に対する  $\alpha$ -遮断剤 (phenoxybenzamine あるいは塩酸 prazosin) の治療成績も多く報告されている<sup>5-10)</sup>。

Ea-0643 はわが国 (エーザイ株式会社) で開発された新しい  $\alpha$ -遮断剤であり、その化学構造式は Fig. 1 のとおりである。本剤は降圧剤として開発され、その有用性、安全性が多数症例において、さらに2重盲検法によって検討されている<sup>11,12)</sup>。また神経因性膀胱に対する有効性も報告されている<sup>13,14)</sup>。

今回、われわれは神経因性膀胱に対する Ea-0643 の臨床的有用性を2重盲検比較試験により検討したので報告する。



一般名: bunazosin hydrochloride

Fig. 1. Ea-0643 の化学構造式

## 試験方法

試験開始にさきだって1983年8月に試験参加施設の医師と協議し (以下協議会)、下記のような試験計画を作成し、それに従い1983年10月より試験を開始した。

### 1. 対象患者

神経因性膀胱による排尿障害をとまなう患者で下記の選択基準を満たすもの

#### 選択基準

- 1) 対象患者は症状が固定しているもの。
- 2) 投与開始時の残尿量が 30 ml 以上あること。
- 3) 年齢は15歳以上 (小児を含まない) とし、性別は問わない。
- 4) 入院外来の別は問わない。

#### 除外規定

1) 排尿に影響をあたえると思われる合併症 (尿道狭窄、前立腺肥大症、膀胱頸部硬化症など) を有するもの。

2) 虚血性心疾患、脳血管障害、腎機能障害、肝機能障害および低血圧症を合併している患者で、症状が重篤なもの。

3) 妊婦および授乳期の婦人。

4) 留置カテーテル患者。

患者の同意

本試験にさきだち、患者の同意を得ることとする。

### 2. 試験方法

1) 比較方法 投与量が無作為に割付けした3群比較

## 2) 試験薬剤と投与方法

Ea-0643 1 mg 錠, Ea-0643 0.5 mg 錠, placebo 錠の3錠であり、いずれも外観同一の白色糖衣錠である。

A群：Ea-0643 1 mg 錠×3/日, 2週間

B群：Ea-0643 0.5 mg 錠×3/日, 2週間

C群：placebo 錠×3/日, 2週間

原則として毎食後1日3回投与する。

## 3) 薬剤の割付け

試験薬は1組9症例とし、A群、B群およびC群、それぞれ3症例が無作為に割付けされている。

## 4) 併用薬剤

①本試験に影響をおよぼすと考えられる薬剤は投与しないこと。

- ・神経因性膀胱治療剤（ウブレチドなど）
- ・排尿障害治療剤（エビプロスタット、パラプロスト、ブラダロン、プロステチンなど）
- ・自律神経治療剤（コリン剤、抗コリン剤など）
- ・筋弛緩剤
- ・その他

②高血圧症を合併している患者で、利尿剤以外の降圧剤との併用はできるだけさけること

③上記以外で患者の病態に応じて合併症治療に使用されている薬剤はそのままとし、その薬剤名、投与量、投与期間を調査表に記入する。

## 3. 試験薬の減量、中止規定

1) 症状の悪化や副作用のため、減量が必要な場合、1日2錠または1錠に減量する。

2) 副作用が重篤と判断される場合は試験を中止し、適切な治療に切替える。

## 4. 観察項目

1) 排尿障害の自覚症状（残尿感、排尿開始までの時間、排尿時間、尿線の状態、いきみ）：投与前後の重症度を問診により観察する。

2) 残尿量および自排量：投与前後に原則として、3回測定する。

3) 尿流量：排尿時間、排尿量、平均尿流量率、最大尿流量率を測定する。

4) 尿道内圧：最高尿道内圧を測定する。

5) 膀胱内圧：最大膀胱容量、最大静止圧、最高意識圧を測定する。

6) 副作用、随伴症状

7) 臨床検査：一般血液検査（赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値）、血液生化学検査（GOT、GPT、Al-phos、総コレステロール、Na、K、Cl、BUN、クレアチニン、尿酸）、尿検査

および血圧（臥位、座位）、脈拍数を測定した。試験終了後に検査に異常所見を認めた場合は、試験薬との関連性の有無を担当医の判断で調査表に記載することとした。

## 5. 効果判定

協議会で一定の判定基準を設定し、統一的に判定した。

### 1) 自覚症状全般改善度

著明改善：各項目の重症度の総点数が4点以上の改善を示し、投与後の総点数が0～1点になるもの。

改善：各項目の総点数が4点以上の改善を示し、投与後の総点数が2点以上のもの、および投与前3点から投与後0点になったもの。

やや改善：2～3点の改善を示したもの。

不変：その他のもの。

### 2) 機能検査改善度

膀胱内圧所見は本剤の作用機序よりあまり変化がないと考えられ、参考所見とした。

#### ①残尿率

著明改善（3点）：残尿率が10%以上の減少を示し、投与後の残尿率が15%以下になるもの。

改善（2点）：残尿率が10%以上の減少を示し、投与後の残尿率が16～25%のもの。

やや改善（1点）：残尿率が10%以上の減少を示し、投与後の残尿率が26%以上のもの。

不変（0点）：上記以外のもの。

#### ②最高尿道内圧

著明改善（2点）：最高尿道内圧が10 cm H<sub>2</sub>O以上低下したもの。

改善（1点）：5 cm H<sub>2</sub>O以上10 cm H<sub>2</sub>O未満低下したもの。

不変（0点）：上記以外のもの。

#### ③尿流量

検査未施行例もあり評価点数を低くし、平均尿流量率および最高尿流量率に重点をおき、改善（1点）と不変（0点）に判定し、測定値のないものは0点とした。

#### ④機能検査全般改善度

上記3項目の合計点からつぎの基準で判定した。

著名改善：5点以上 改善：3～4点

やや改善：2点 不変：0～1点

### 3) 総合改善度

自覚症状全般改善度および機能検査全般改善度より、Table 1のように著明改善、中等度改善、軽度改善、不変の4段階に判定した。

### 4) 安全度判定

Table 1. 総合改善度

| 機能<br>自覚症 | 著改 | 改 | やや | 不変 |
|-----------|----|---|----|----|
| 著改        | ◎  | ◎ | ○  | △  |
| 改         | ◎  | ○ | ○  | △  |
| やや        | ○  | ○ | △  | ×  |
| 不変        | △  | △ | ×  | ×  |

◎著明改善 ○中等度改善 △軽度改善 ×不変

副作用と臨床検査成績を総合して判定した。

①副作用なし ②軽度副作用

③中等度副作用 ④高度副作用

5) 有用性判定

総合改善度に安全性を加味してつぎのように判定した。

①きわめて有用 ②有用 ③やや有用

④無用 ⑤禁使用 ⑥判定不能

## 6. 開票および解析方法

試験終了後、調査表の記載内容を確認し、中止、脱落、除外例などの問題症例の検討および効果判定を実施した後、協議会およびコントローラーの立ち合いのもとで1984年7月31日に開票した。

対象患者の背景因子の比較は $\chi^2$ 検定、各効果判定項目の薬剤間の比較はH検定およびU検定、各検査項目などの投与前後の比較はT検定を用いて解析した。有意水準は5%とした。

## 対象例の内訳・分析

### 1. 対象例の内訳

総症例数は61例で、このうち試験完了例が56例、脱落例が4例、薬局の投薬ミスが1例であった。試験完了例56例のうち1例(3組8番、C群)は基礎疾患が急性期のものであり、協議の結果、除外例とし安全性の判定だけに使用した。そのほか脳梗塞後罹病期間が1カ月の症例(2組1番、B群)と投与前残尿量が10 mlの症例(2組9番、C群)および合併症に対して鎮座剤(ペレルガル)が長期間投与され、本剤と併用された症例(4組6番、B群)の3症例が問題症例として協議されたが、すべて採用することとした。中止例は1例もなく、副作用に対して2日間だけ休薬した症例(4組3番、A群)があった。脱落例の4例(4組7番、5組8番:A群、6組5番、8組2番:C群)はすべて患者の都合で通院しなかったものであり、可能なものでは安全性の検討をおこなった。これらの結果、効果判定症例はA群18例、B群20例、C群

Table 2. 患者背景因子

| 背景因子 | 薬剤(症例数) | A群(18) | B群(20) | C群(17) | 検定 |
|------|---------|--------|--------|--------|----|
| 性    | 男性      | 10     | 12     | 12     | NS |
|      | 女性      | 8      | 8      | 5      |    |
| 年齢   | ～49     | 2      | 2      | 6      | NS |
|      | 50～59   | 3      | 5      | 1      |    |
|      | 60～69   | 7      | 7      | 5      |    |
|      | 70～     | 6      | 6      | 5      |    |
| 基礎疾患 | 中枢性     | 8      | 6      | 4      | NS |
|      | 脊髄性     | 3      | 4      | 4      |    |
|      | 末梢性     | 5      | 6      | 9      |    |
|      | その他     | 2      | 4      | 0      |    |
| 併用薬  | 有       | 8      | 10     | 8      | NS |
|      | 無       | 10     | 10     | 9      |    |
| 治療歴  | 有       | 10     | 14     | 11     | NS |
|      | 無       | 8      | 6      | 6      |    |
| その他  | 有       | 15     | 19     | 13     | NS |
|      | 無       | 3      | 1      | 4      |    |

Table 3. 自覚症状全般改善度

| 判定<br>薬剤 | 著明改善      | 改善 | やや改善 | 不変 | 計 | 検定 |
|----------|-----------|----|------|----|---|----|
| A        | 1         | 3  |      |    |   |    |
|          | 4 (22.2%) | 8  | 6    | 18 |   |    |
| B        | 3         | 3  |      |    |   | NS |
|          | 6 (30.0%) | 7  | 7    | 20 |   |    |
| C        | 1         | 5  |      |    |   |    |
|          | 6 (35.3%) | 5  | 6    | 17 |   |    |

17例、安全度判定症例はおおの19例、20例、19例となった。

### 2. 患者背景因子

対象55例の背景因子を Table 2 に示した。性別、年齢分布、基礎疾患部位別、併用薬の有無、過去の治療歴の有無などの項目について薬剤間の比較をおこなったが、有意差のある項目はなかった。

## 結 果

### 1. 自覚症状全般改善度

Table 3 に示すごとく改善以上の改善率はA群22.2%、B群30.0%、C群35.3%であり、3群間でまったく差は認められなかった。

### 2. 機能検査改善度

Table 4. 残尿率改善度

| 判定<br>薬剤 | 著明<br>改善        | 改善 | やや<br>改善 | 不変 | 計  | 検定            |
|----------|-----------------|----|----------|----|----|---------------|
| A        | 6<br>10 (55.6%) | 4  | 2        | 6  | 18 | A-C<br>P<0.05 |
| B        | 3<br>7 (35.0%)  | 4  | 3        | 10 | 20 |               |
| C        | 2<br>3 (17.6%)  | 1  | 2        | 12 | 17 |               |

Table 5. 最高尿道内圧改善度

| 判定<br>薬剤 | 著明<br>改善       | 改善 | 不変 | 計  | 検定 |
|----------|----------------|----|----|----|----|
| A        | 6<br>8 (44.4%) | 2  | 10 | 18 | NS |
| B        | 3<br>7 (35.0%) | 4  | 13 | 20 |    |
| C        | 4<br>7 (41.2%) | 3  | 10 | 17 |    |

Table 6. 尿流量改善度

| 判定<br>薬剤 | 改善        | 不変 | 計  | 検定 |
|----------|-----------|----|----|----|
| A        | 6 (66.7%) | 3  | 9  | NS |
| B        | 6 (46.2%) | 7  | 13 |    |
| C        | 4 (36.4%) | 7  | 11 |    |

Table 7. 機能総合改善度

| 判定<br>薬剤 | 著明<br>改善        | 改善 | やや<br>改善 | 不変 | 計  | 検定 |
|----------|-----------------|----|----------|----|----|----|
| A        | 5<br>10 (55.6%) | 5  | 0        | 8  | 18 | NS |
| B        | 0<br>5 (25.0%)  | 5  | 9        | 6  | 20 |    |
| C        | 1<br>4 (23.5%)  | 3  | 2        | 11 | 17 |    |

1) 残尿率：改善以上の改善率はA群 55.6%，B群 35.0%，C群 17.6% であり，A群はC群と比較して残尿率に対する効果判定は有意にすぐれていた ( $P<0.05$ ) (Table 4)。

2) 最高尿道内圧：改善以上の改善率はA群 44.4%，B群 35.0%，C群 41.2% であり，3群間には有意差を認めなかった (Table 5)。

3) 尿流量：改善率はA群 66.7%，B群 46.2%，C群 36.4% であったが，3群間には有意差を認めな

Table 8. 総合改善度

| 判定<br>薬剤 | 極めて<br>有用      | 有用 | やや<br>有用 | 無用 | 計  | 検定 |
|----------|----------------|----|----------|----|----|----|
| A        | 1<br>7 (38.9%) | 6  | 5        | 6  | 18 | NS |
| B        | 1<br>5 (25.0%) | 4  | 8        | 7  | 20 |    |
| C        | 1<br>4 (23.5%) | 3  | 5        | 8  | 17 |    |

Table 9. 安全度判定

| 副作用<br>薬剤 | なし | 軽度           | 中等度 | 高度 | 計  | 検定            |
|-----------|----|--------------|-----|----|----|---------------|
| A         | 17 | 2<br>(10.5%) | 0   | 0  | 19 | B-C<br>P<0.05 |
| B         | 14 | 6<br>(30.0%) | 0   | 0  | 20 |               |
| C         | 18 | 1<br>(5.3%)  | 0   | 0  | 19 |               |

Table 10. 有用度判定

| 判定<br>薬剤 | 著明<br>改善       | 中等度<br>改善 | 軽度<br>改善 | 不変 | 計  | 検定 |
|----------|----------------|-----------|----------|----|----|----|
| A        | 1<br>7 (38.9%) | 6         | 5        | 6  | 18 | NS |
| B        | 1<br>5 (25.0%) | 4         | 8        | 7  | 20 |    |
| C        | 1<br>4 (23.5%) | 3         | 5        | 8  | 17 |    |

かった (Table 6)。

4) 機能全般改善度：改善以上の改善率はA群 55.6%，B群 25.0%，C群 23.5% であったが，3群間には有意差を認めなかった (Table 7)。

### 3. 総合改善度

中等度改善以上の改善率はA群 38.9%，B群 25.0%，C群 23.5% であり，3群間には有意差を認めなかった (Table 8)。

### 4. 安全度

安全度判定では中等度および高度の副作用は認めず，軽度副作用がA群 10.5%，B群 30.0%，C群 5.3% であり，B群がC群に比して安全度が有意に劣った ( $P<0.05$ ) (Table 9)。

### 5. 有用度

有用以上の有用率はA群 38.9%，B群 25.0%，C群 23.5% であり，3群間には有意差は認めなかった (Table 10)。

Table 11. 機能検査値成績

| 薬 剤<br>項 目                          | A              |            | B              |           | C              |           | 群間<br>検定 |
|-------------------------------------|----------------|------------|----------------|-----------|----------------|-----------|----------|
|                                     | 前              | 後          | 前              | 後         | 前              | 後         |          |
| 残 尿 量<br>(ml)                       | 151±103.3      | 113±102.8* | 162±148.3      | 124±123.5 | 142±67.0       | 129±97.7  | NS       |
|                                     | -38±63.8(18)   |            | -38±137.0(20)  |           | -13±70.4(16)   |           |          |
| 排 尿 量<br>(ml)                       | 180±97.2       | 241±131.6* | 189±92.5       | 230±88.4  | 201±97.0       | 220±134.6 | NS       |
|                                     | 62±105.9(18)   |            | 40±101.2(20)   |           | 19±112.7(17)   |           |          |
| 残 尿 率<br>(%)                        | 46±17.2        | 29±20.9*** | 42±20.0        | 29±18.7** | 43±22.1        | 38±27.7   | A-C*     |
|                                     | -17±15.2(18)   |            | -13±17.8(20)   |           | -5±15.9(17)    |           |          |
| 最 高<br>尿道内圧<br>(cmH <sub>2</sub> O) | 65±26.6        | 59±32.8    | 70±25.6        | 67±26.2   | 64±28.4        | 68±19.0   | NS       |
|                                     | -6.7±23.60(18) |            | -2.1±18.29(20) |           | 4.3±24.07(17)  |           |          |
| 最 大<br>尿流量率<br>(ml/sec)             | 12.1±4.53      | 16.8±7.01  | 10.4±4.84      | 11.4±4.71 | 11.5±10.21     | 10.1±5.43 | NS       |
|                                     | 4.8±6.31(9)    |            | 1.1±6.47(13)   |           | -1.4±10.29(12) |           |          |
| 平 均<br>尿流量率<br>(ml/sec)             | 5.4±2.21       | 8.2±3.24*  | 3.9±1.24       | 4.7±2.03  | 3.0±1.82       | 3.0±1.63  | A-C*     |
|                                     | 2.9±3.52(9)    |            | 0.8±2.29(10)   |           | 0.0±1.66(10)   |           |          |

mean±SD(n) \*: P<0.05 \*\*: P<0.01 \*\*\*: P<0.001, 前後の比較は対応ある t 検定, 群間比較は平均の差の t 検定

Table 12. 臨床検査値

| 薬 剤<br>検査項目                           | A              |            | B              |            | C              |            |
|---------------------------------------|----------------|------------|----------------|------------|----------------|------------|
|                                       | 前              | 後          | 前              | 後          | 前              | 後          |
| 赤血球 ×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> | 401±74.7 (18)  | 403±65.7   | 404±56.4 (19)  | 406±56.9   | 438±41.8 (19)  | 439±44.0   |
| 白血球 ×10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> | 55.7±15.16(18) | 55.2±18.89 | 54.5±12.73(19) | 56.1±19.25 | 64.4±17.55(19) | 61.1±12.59 |
| ヘモグロビン g/dl                           | 12.1±1.94 (18) | 12.1±1.65  | 12.3±1.77 (19) | 12.2±1.59  | 13.3±1.69 (19) | 13.3±1.67  |
| ヘマトクリット %                             | 36.4±5.44 (18) | 36.7±4.94  | 37.1±5.20 (19) | 36.8±4.92  | 40.4±4.43 (19) | 40.2±4.60  |
| G O T u.                              | 40±93.5 (18)   | 28±40.7    | 26±14.9 (19)   | 28±28.3    | 28±36.2 (19)   | 23±8.9     |
| G P T u.                              | 31±81.1 (18)   | 23±49.1    | 21±20.4 (19)   | 25±41.4    | 24±37.4 (19)   | 17±12.3    |
| Al-P KAU                              | 8.3±6.77 (18)  | 8.7±6.91   | 6.8±1.38 (18)  | 6.7±2.00   | 7.0±1.93 (19)  | 6.6±1.32   |
| 総コレステロール mg/dl                        | 222±63.8 (15)  | 201±29.9   | 199±56.1 (19)  | 203±49.7   | 195±38.4 (17)  | 190±33.4   |
| BUN mg/dl                             | 24±21.3 (17)   | 22±14.0    | 18±5.5 (19)    | 17±8.4     | 17±10.0 (19)   | 18±11.3    |
| クレアチニンmg/dl                           | 1.4±1.22 (15)  | 1.3±0.71   | 1.1±0.32 (19)  | 1.1±0.30   | 1.1±0.53 (19)  | 1.2±0.65   |
| Na mEq/l                              | 141±3.9 (16)   | 142±3.1    | 139±4.2 (19)   | 140±4.9    | 141±2.8 (19)   | 140±2.8    |
| K mEq/l                               | 4.3±0.54 (16)  | 4.3±0.47   | 4.3±0.38 (19)  | 4.3±0.44   | 4.2±0.44 (19)  | 4.3±0.44   |
| 尿酸 mg/dl                              | 5.9±2.42 (11)  | 6.5±2.19   | 5.8±2.04 (13)  | 5.9±2.54   | 5.5±1.68 (12)  | 5.7±1.59   |
| 座位 収縮期<br>血 圧                         | 138±21.8 (18)  | 132±21.4   | 129±22.6 (19)  | 124±22.1   | 141±21.7 (19)  | 132±16.4   |
|                                       | 78±14.5        | 74±14.9    | 75±14.3        | 73±8.4     | 84±12.9        | 79±10.7    |
| 臥位 収縮期<br>血 圧                         | 143±20.2 (19)  | 138±18.2   | 135±20.1 (20)  | 135±19.4   | 144±23.9 (18)  | 138±12.6   |
|                                       | 76±15.8        | 73±11.8    | 77±15.5        | 77±7.5     | 84±13.1        | 83±11.2    |
| 脈 拍                                   | 78±10.2 (12)   | 77±6.9     | 72±9.3 (15)    | 76±11.6    | 73±7.2 (14)    | 75±8.5     |

Table 13. 臨床検査値異常変動症例

(担当医が異常と判断したもの)

| 薬剤番号   | 性 | 年齢 | 検査項目 | 検査値 |      |           | 担当医コメント |
|--------|---|----|------|-----|------|-----------|---------|
|        |   |    |      | 投与前 | 投与後  | 再検査(日数)   |         |
| 2-7(B) | ♀ | 68 | GOT  | 72  | →136 | →59(5日後)  | 関連性不明   |
|        |   |    | GPT  | 88  | →190 | →54(5日後)  |         |
| 5-3(B) | ♀ | 55 | GPT  | 12  | →38  | →27(14日後) | 関連性強い   |
| 5-9(B) | ♂ | 40 | 尿酸   | 6.8 | →8.2 | →6.8(7日後) | 関連性強い   |

## 6. 機能検査値

各機能検査の投与前後の測定値および投与前後の変化量を Table 11 にまとめて示した。投与前後の変化に関して、A 群では残尿量の減少、自排量の増加、残尿率の減少および平均尿流量率の増加は有意なものであり、B 群では残尿率の減少が有意なものであった。また薬剤間比較では、残尿率の減少および平均尿流量率の増加は C 群に比して A 群は有意にすぐれていた ( $P<0.05$ )。

## 7. 副作用および臨床検査

### 1) 副作用

副作用は A 群 2 例 (動悸, 尿失禁), B 群 6 例 (血圧低下 1 例, 尿失禁 1 例, 軽度立ちくらみ 1 例, 臨床検査値異常 3 例), C 群 1 例 (倦怠感) であった。いずれの症状も軽度のものであり、動悸の 1 例のみが 2 日間の休薬を要した。

### 2) 臨床検査値

Table 12 に臨床検査各項目の投与前後の平均値を示した。3 薬剤とも検査平均値は平常範囲内であった。Table 13 に臨床検査値について担当医が異常と判断した症例を示した。3 症例ありすべて B 群であった。

なお、そのほかに数例異常値が認められたが、原疾患、合併症によるものおよび軽度正常域を逸脱したもので、試験薬剤によるものではないと判断されたものである。

## 考 察

神経因性膀胱による排尿障害 (排尿困難) の薬物療法では下部尿路の状態に応じて膀胱作用性薬剤 (コリン剤など)、内括約筋作用性薬剤 ( $\alpha$ -遮断剤) あるいは外括約筋作用性薬剤 (筋弛緩剤) が選択される。 $\alpha$ -遮断薬の適応は理論的には膀胱頸部を含めた内括約筋部の機能的通過障害である。しかし臨床的にはこのような状態を正確に診断することは必ずしも容易で

なく、たとえ診断がついても  $\alpha$ -遮断剤がすべてに効果があるものではないことは臨床上しばしば経験するところである。諸家の  $\alpha$ -遮断剤の治験によれば、損傷部位に関して核上型よりも核下型に効果がある<sup>7)</sup>、損傷部位とはあまり関係はない<sup>8)</sup>、反対に末梢性膀胱では無効で脳脊髄膀胱では有効である<sup>14)</sup>、また膀胱内圧型に関して無緊張型、自律型に有効例が多い<sup>7)</sup>、膀胱内圧型にはあまり関係がない<sup>8)</sup>、さらに膀胱外括約筋協調不全に関して、このような症例では無効である<sup>5,7)</sup>、必ずしもそうではない<sup>14)</sup> などの相反するような報告があり、どのような症例に有効なのかは今後の多数症例での解析が必要である。このような観点より、今回の試験対象は神経因性膀胱による残尿を有する排尿困難患者とし、患者背景因子には 3 薬剤間には差が認められず、今回の試験は妥当性のあるものと考えられる。

Ea-0643 の投与量に関しては、降圧剤として 1.5 mg/日～9 mg/日の間で使用され、本剤と類似した塩酸 prazosin の神経因性膀胱に対する治験では 0.5 mg/日～4 mg/日の間で使用されており、今回の試験では 1.5 mg/日と 3 mg/日の投与量とした。

機能検査に対する効果判定に関しては、神経因性膀胱の治療目標が残尿率の少ない balanced bladder に近づけることであることにより、薬剤投与後の残尿率に重点をおいた。尿道内圧は尿導平滑筋の構築状態より、前立腺部尿道圧あるいは女性の中核側尿道圧の変化について検討できれば理想的であるが、同部の内圧値が比較的小さいこと、測定部位の設定がむずかしいことより、もっとも計測しやすい最高尿道内圧について検討した。尿流量検査は末検査例があり、判定の都合上、評価点を低くした。

自覚症状に対する有効率は 3 群とも 30% 前後で実薬と placebo の間には差は認められなかった。機能検査では、3 mg/日投与群 (A 群) が placebo 群に比較して、残尿率の改善および平均尿流量率の改善に対

して有意にすぐれていた。1.5 mg/日 投与群 (B群) では残尿率の有意の減少を認めたが、placebo 群に比較して有意なものではなかった。最高尿道内圧に対する効果 (5 cm H<sub>2</sub>O 以上の低下) は3群間に有意な差は認めなかった。諸家の報告によれば、37.5%~100%の患者で最高尿道内圧が低下するとの結果であり、また排尿障害の改善と尿道内圧の低下とは必ずしも相関しないようである。本試験の結果でも必ずしも前記した相関関係はなく、さらに placebo 群でも41.2%の患者で5 cm H<sub>2</sub>O 以上の低下が認められたことなどにより、尿道内圧曲線検査の内圧値の再現性の問題を考慮する必要がある。機能総合改善度はA群55.6%、B群25.0%、C群23.5%であり、自覚症状を加味した総合改善度はA群38.9%、B群25.0%、C群23.5%であり、いずれも3群間には有意差は認められなかったが、もう少し症例数が多ければ有意差のある結果が得られたと推測された。ちなみに諸家の報告している有効率はE-643で80%、phenoxybenzamineで50%<sup>5)</sup>、76%、塩酸 prazosin で61.1%<sup>7)</sup>、64%<sup>8)</sup>、77.8%<sup>10)</sup> である。

副作用に関してE-643の高血圧症796例の治験の集計結果 (エーザイ株式会社) によれば、動悸3.1%、立ちくらみ2.5%、めまい1.9%、鼻閉1.6%、頭痛1.4%、口渇1.4%、悪心1.1%であり、本試験では3 mg/日投与群で2例 (尿失禁1、動悸1)、1.5 mg/日投与群で6例 (血圧低下1、尿失禁1、立ちくらみ1、臨床検査値異常3) で認められたが、いずれも軽度のものであった。

## 結 語

新しい経口  $\alpha$ -遮断剤、Ea-0643の神経因性膀胱に対する有用性を2重盲検比較試験で検討した。

1、対象症例は61例で、効果判定可能例は3 mg/日投与18例 (A群)、1.5 mg/日投与20例 (B群) および placebo 投与17例 (C群) であり、患者背景因子には3群間に有意差はなかった。

2、自覚症状改善度の効果判定で改善以上はA群22.2%、B群30.0%、C群35.3%であり、3群間には有意差はなかった。

### 3、機能改善度

1) 残尿率改善に対する有効率はA群55.6%、B群35.0%、C群17.6%であり、A群はC群に比較して有意にすぐれていた。

2) 最高尿道内圧の低下 (5 cm H<sub>2</sub>O 以上) はA群44.4%、B群35.0%、C群41.2%であり、3群間には有意差はなかった。

3) 尿流量の改善はA群66.7%、B群46.2%、C群36.4%であり、3群間に有意差はなかった。

4) 機能総合改善度の効果判定で改善以上はA群55.6%、B群25.0%、C群23.5%であり、3群間には有意差はなかった。

5) 投与前後の機能検査値の比較では、A群で残尿量と残尿率の減少および排尿量の増加と平均尿流量率の増加が有意なものであり、B群では残尿率の減少が有意なものであった。また残尿率の減少および平均尿流量率の増加に関して、A群のそれはC群に比較して有意なものであった。

4、総合改善度の効果判定で改善以上はA群38.9%、B群25.0%、C群23.5%であり、3群間には有意差はなかった。

5、副作用はA群2例 (尿失禁、動悸)、B群6例 (血圧低下1例、尿失禁1例、立ちくらみ1例、臨床検査値異常3例)、C群1例 (倦怠感) であり、安全度判定ではB群がC群に比較して有意におとっていた。副作用の程度はいずれも軽度のものであった。

6、有用度の効果判定では有用以上はA群38.9%、B群25.0%、C群23.5%であり、3群間には有意差はなかった。以上の成績から、Ea-0643錠 3 mg/日投与は神経因性膀胱の排尿障害治療に有効であると考えられた。

コントローラーの労をとられた国立金沢病院薬剤部小崎英次郎部長に深謝いたします。本論文の要旨は第19回日本バリエリア医学会で発表した。

## 文 献

- 1) Kleeman FJ: The physiology of the internal urinary sphincter. J Urol **104**: 549~554, 1970
- 2) Krane RJ and Olsson CA: Phenoxybenzamine in neurogenic bladder dysfunction. II. Clinical consideration. J Urol **110**: 653~656, 1973
- 3) 村山和夫: 尿道の自律神経支配に関する薬理学的研究. 日泌尿会誌 **71**: 33~50, 1980
- 4) 勝見哲郎・中島慎一・川口光平・村山和夫・北川清隆・金田泰雄・黒田恭一: 前立腺肥大症に対する phenoxybenzamine の使用経験. 泌尿紀要 **24**: 609~616, 1978
- 5) 西沢 理・山口 修・塩谷 尚・坂本文和・原田忠・土田正義: 神経因性膀胱に対する phenoxybenzamine 投与の経験—尿道内圧曲線, 膀胱

- 内圧曲線，尿道外括約筋筋電図同時記録による検討一. 臨泌 **31** : 803~807, 1977
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 高木隆治・上原 徹・安藤 徹・内山武司・高島彰夫：排尿障害患者に対する塩酸プラゾシン投与の試み. 西日泌尿 **44** : 1321~1329, 1982
- 9) 北野太路・中野 博・畑地康助・仁平寛巳・広本宣彦・白石恒雄：下部尿路閉塞性疾患における尿流動態の研究 II. Alpha adrenergic blocker (phenoxybenzamine) の効果について. 泌尿紀要 **28** : 927~937, 1982
- 10) 入江 伸・金重哲三・佐々木宏起・朝日俊彦・大北健逸：神経因性膀胱に対する塩酸プラゾシンの使用経験. 西日泌尿 **46** : 199~203, 1984
- 11) 金子好宏・荒川規矩男・飯野耕三・池田隆夫・池田正男・石川兵衛・伊地知濱夫・伊藤裕康・大友尚・小野寺壮吉・尾山洋太郎・柏井忠治郎・梶原長雄・岸本道太・木村 武・蔵本 築・国府達郎・斉藤善蔵・酒井 章・佐藤辰男・佐藤利平・猿田享男・沢田 恂・柴田宣彦・新谷富士雄・関 一郎・鷹津 正・高橋哲之助・高松 滋・多川 斉・武田忠直・館田邦彦・田中謙次郎・中川敬之助・額田忠篤・野原義次・野村岳而・橋場邦武・林雅人・福崎 恒・福地総逸・前田如失・増山善明・松永正人・宮田憲一・宮原光夫・八木 繁・安田寿一・吉永 馨・渡辺 務・渡辺睦道：新しい降圧剤 E-643 の本態性高血圧症に対する効果—全国51施設における共同オープン試験. Progress in Medicine **2** : 533~553, 1982
- 12) 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—Hydralazine を対照薬とした多施設二重盲検群間比較試験（単独治療およびサイアイザイド系利尿降圧薬との併用治療）一. 医学のあゆみ **124** : 215~245, 1983
- 13) 瀧田 徹・近藤厚生・小林峰生・小谷俊一：神経因性膀胱に対する E-643 の効果. 災害外科 **27** : 1154, 1984
- 14) 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  $\alpha$ -adrenergic blocker の効果. 泌尿紀要 **29** : 255~263, 1983

(1985年2月12日受付)