〔泌尿紀要13巻5号 昭和42年5月〕

泌尿器科領域における抗コリンエステラーゼ剤 Ubretid の使用経験

東京大学医学部泌尿器科学教室（主任：高安久雄教授）
助教授　新島端夫
助手　浅野美智雄

CLINICAL APPRAISAL OF UBRETID : A NEW CHOLINESTERASE INHIBITOR

Tadao NIIJIMA and Michio ASANO

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, the University of Tokyo
(Director : Prof. H. Takayasu, M. D.)

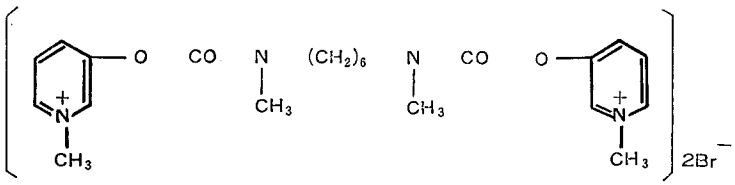
The results of clinical investigation on the new long acting cholinesterase inhibitor "Ubretid" showed that it could be employed for tornicising the bladder and ureteral musculature. Clinical improvements of symptoms and signs including cystometrograms were observed in 7 of 8 patients with mild bladder neck sclerosis, 5 of 8 patients with neurogenic bladder dysfunction and 1 of 4 patients with vesicoureteral reflux.

A dose of 5 mg. (one tablet) once a day by mouth seemed to be adequate. Maintenance on 5 mg. every other day may be desirable in chronic cases. No marked by-effects such as intestinal spasms, vomiting, excessive sweating, increased saliva secretion, muscular fasciculation and cholinergic crisis were encountered in this study.

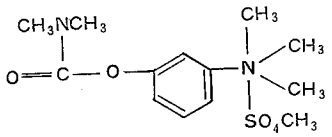
はじめに

Ubretid は Österreichische Stickstoffwerke AG 研究所で合成された抗 Cholinesterase (ChE) 剤で下図のごとく2コの機能基が Polymethylen 基の Chain により結合され単基の抗 ChE 剤 Vagostigmin 等より作用持続時間の長いことが特異的である.

Ubretid は Acetylcholine を分解する ChE を抑制する.つまりUbretidの主な作用は Acetyl-



Ubretid (Hexamethylene-bis-N-methylcarbamic acid-3-pyridylester bromide methylate)



Vagostigmin

choline作 用を増強し持続させることにあるといえる．一般に Acetylcholine は副交感神経，汗腺，血管，子宮に至る交感神経，運動神経系の神経終末より遊離され，その受容臓器に対し生理的作用を営む刺戟伝達物質と考えられている[1]．従って Ubretid は横紋筋では神経筋接合部に作用し筋緊張を高め，胃腸管の蠕動，緊張を亢進し，尿管，膀胱，尿道約括筋の Tonus を亢進する．また汗腺，唾液腺等の分泌を高める．循環器系では末梢血管の拡張，呼吸器系では分泌を高め気管支の緊張を亢進させる作用を有する．

このような薬理作用により本剤は重症筋無力症の治療[2]にまた腸管アトニー，慢性機能性便秘症[3)4)]膀胱機能不全等[5)6)7)]に対する治療に用いられ効果があると報告されている．

われわれは今回鳥居薬品より本剤の提供をうけ神経因性膀胱症例を中心に検討した結果を報告する．

対　　象

前立腺症（頸部硬化症，前立腺肥大症）7例，尿管逆流現象4例，神経因性膀胱8例につき Ubretid を投与し，治療効果，副作用，投与量，投与方法につき検討した．

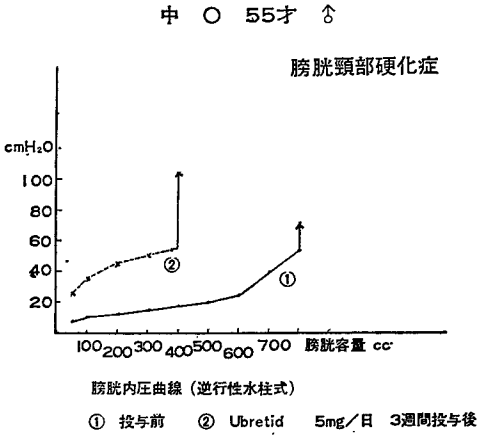
治 療 成 績

I　前立腺症

7例に使用し有効6例，無効1例であった．無効の1例は尿道狭窄を伴った症例で本剤の適応がなかった症例とも考えられる．副作用は時々腹痛をおこした1例を除いて全例に認められなかった（表1）

症例1．43才男子　頻尿，夜間頻尿，残尿感を訴えて来院．レ線上膀胱頸部硬化が認められたが後部尿道の延長等肥大症の所見はなかった．残尿は 230～150 ml を上下，膀胱内圧曲線は正常であった．Ubretid 5mg/日 14日間の投与で頻尿，残尿感消失，残尿は 50ml と減少した．

症例2．55才男子．夜間頻尿を主訴として来院．レ線にて膀胱頸部扁平化，尿道鏡にて頸部狭小を認め TURP を受けたがその後も主訴消失せず残尿も100ml と多量のため Ubretid を使用 5mg/日 の投与で症状がほとんど消失したがなお夜間に頻尿を認めたので朝 5mg 夜 2.5mg 合計 7.5mg/日 に増量した所，残尿



第 1 図

10ml となり夜間排尿も1～2回となり充分睡眠がとれるようになった．Hypotonic であった膀胱内圧曲線も投与後正常に復した（第1図）

症例3．64才男子．排尿困難，夜間頻尿あり，レ線にて膀胱頸部硬化症と診断された．Ubretid 5mg/日を10日間投与し症状の改善をみたので 2mg/日 を維持量として投与している．

症例4．61才男子．500～600ml の残尿を認めた膀胱頸部硬化症で Ubretid 5mg/日　7日間の投与で多少残尿は減少したが排尿困難が続き，TURP を施行した．しかしその後も 200ml 程度の残尿を認めたので再び Ubretid 5mg/日 の投与を行ない 7日後には残尿 30ml と減少，症状の改善を認めた．さらに 2.5 mg/日 に減量3週間投与，その後 Ubretid 投与を中止して経過観察中であるが残尿 30ml と変化なく自覚症状も認めていない．

症性5．72才男子．以前 TURP を受けた前立腺症の患者．残尿は多くないが頻尿，排尿困難を訴えている．膀胱内圧曲線は正常であるが膀胱容量が 200ml とやや少く尿道狭窄を伴っている．Ubretid 5mg/日 3日間使用してみたが尿意強くなり頻尿も増加し中止した．この例は尿道狭窄による頻尿，排尿困難で Ubretid の適応のなかった例ではないかと考えられる．

症例6．77才男子．排尿困難，時に尿閉を来し導尿をうけている患者である．レ線上後部尿道延長し前立腺肥大症と診断されたが，心電図にて心筋梗塞の所見があり手術不能のため Ubretid の使用を試みた．5mg/日 の投与で残尿減少，夜間頻尿の消失，尿閉もおこらなくなった．なお起床時に排尿困難を訴えているためさらに 2.5mg/日 を追加，就寝前に服用せしめたところ症状消失した．

表　1

症例		年令	性	症状	尿所見	レ線所見	膀胱内圧 BC	FDV	MVP	残尿	Ubretid投与 量	日数	効果	副作用	判定
1	青鹿	43	M	頻尿 夜間頻尿 残尿感	正常	頸部狭小 硬化	㊀ 350	150	80	150 〜 230	5mg	14日	頻尿　残尿感消失 残尿　50ml	−	有効
							㊁			50					
2	中島	55	M	夜間頻尿	正常	頸部扁平化	㊀ 800	500	60	100	5mg ↓ 7.5mg	28日	残尿　10ml 夜間頻尿　1〜2回となる B C 380 F D V 150 ＞となる M V P 100	−	有効
							㊁ 380	150	100	10		2カ月			
3	天野	64	M	排尿困難 夜間頻尿	正常	頸部狭小 硬化	㊀ 800	400	80	80	5mg ↓ 2mg	10日	残尿　36ml	−	有効
							㊁			36		20日	症状改善		
4	町田	61	M	排尿困難	正常	頸部狭小 硬化	㊀			TURP 後 170	5mg ↓ 2.5mg	7日	残尿　20〜30ml	−	有効
							㊁			20		21日	症状消失		
5	井上	72	M	頻尿 排尿困難	正常	ほとんど 正常	200	150	86	20	5mg	3日	尿意強くなり 中止	−	無効
6	道古	77	M	排尿困難 時に尿閉 夜間頻尿	正常	頸部狭小 後部尿道延長，肥大症の所見	400	200	70	120	5mg ↓ 7.5mg	20日	残尿減少	時に腹痛	有効
												30日	夜間頻尿消失		
7	松野	70	M	排尿困難 残尿感 頻尿	正常	前立腺肥大症の所見				90 〜 220	5mg	3日	残尿減少　45ml 排尿困難消失	−	有効

症例7．70才男子．排尿困難，残尿感ありレ線にて肥大症の所見を示した．手術を待つ間に Ubretid を試みたが残尿減少し排尿困難も消失した．

II　膀胱尿管逆流現象（VUR）

膀胱尿管逆流現象は腎盂腎炎，水腎症などの合併率が高く機能的に尿路通過障害の一種と考えられている疾患群でその成因についても種々のものがあり一元的に解釈することはできない．

またこの治療に関しても薬物療法，手術療法と論議のわかれる所である．われわれは尿管開口部の器質的異常のあるものとか下部尿路に明らかな狭窄のある場合には手術的適応があると考え，また尿管膀胱近接部の手術後に発生した VUR や神経因性膀胱に伴う VUR あるいは先天性の VUR で尿管膀胱移行部の機能不全，尿管蠕動の異常などがその主な原因と思われるものにはまず薬物療法による VUR の消失を期待し効果のない時はじめて手術療法を施行するという観点に立っている．

このような前提のもとに 4 症例に Ubretid を使用し1例に著効を得たが他の3例は無効という結果になった．少数例で結論は出せないが，今後症例を増して検討すべき問題と考えている．

症例1．61才女子　1年前に子宮癌にて根治的子宮全剔除術を受けている．膀胱炎症状にて来院．膀胱造影および Cinecystography で両側尿管逆流を認めた．Ubretid 5mg/日 の投与を開始1週間後の膀胱造影（シネ）にて両側の逆流消失をみた．その後も投与を続けていたが 3 週間後に腹痛が現れたため中止した所，中止して1カ月後の造影にて逆流が再び現れ尿所見も増悪した．Ubretid 再投与の結果逆流は消失し尿所見も改善された．Ubretid 2.5mg/日 を維持量として投与しているが逆流は現れずまた腹痛等の副作用も認められなかった．

症例2．37才女子．腎盂腎炎の既往があり両側の尿管逆流を見出された．排泄性腎盂撮影にて両腎に軽度の水腎を認める他異常所見はない．Ubretid 5mg/日 1週間の投与にて逆流消失せず中止，さらに1カ月後再び Ubretid 療法を試みたが逆流は消失しなかった．しかし本例において Strain gauge による右尿管収縮曲線は Ubretid 使用前には逆流がおこると収縮波にみだれを生じ基線の上昇，収縮圧の上昇，収縮回数の増加をみたのに反し Ubretid 投与後のそれは逆流がおこってもわづかな収縮曲線の変化が認められただけであった．この尿管収縮曲線についてはなお充分な検討を要する．

症例3．26才男子．反覆性腎盂腎炎にて検査中に両側尿管逆流を発見され Ubretid 5mg/日 4 週間投与したが投与中にも腎盂腎炎の再発があり膀胱造影（シ

ネ）でも逆流の消失は認められなかった．

症例4．39才女子．1年前子宮筋腫の手術以後膀胱炎，腎盂腎炎を反覆，左尿管逆流を見出され Ubretid 5mg/日 8日間投与したが逆流は消失しなかった．

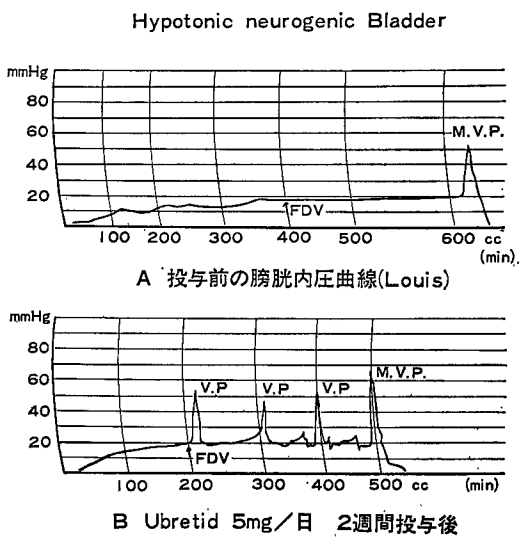
Ⅲ　神経因性膀胱

8例に使用し5例に有効，3例が無効であった．がいして Hypotonic neurogenic bladder に対して Ubretid は有効に作用した．副作用は全例に認められなかった（表2）

症例1．51才男子　残尿 90ml ある Hypotonic neurogenic bladder. Ubretid 5mg/日 7日間投与にて尿線太くなり残尿感消失さらに7日間続けたところ症状は全く消失した．しかし Ubretid 5mg を隔日投与に切かえた所再び残尿感，軽度の排尿困難を訴えるようになった．投与前後の膀胱内圧曲線には著変はなかった．

表　2

症例		年令	性	症状	尿所見	レ線所見	BC FDV MVP	残尿	Ubretid投与 量	Ubretid投与 日数	効果	副作用	判定
1	竹山	51	M	Protrac. & retard. M. 残尿感	正常		Hypotonic bladder 500 250 84	90	5mg	14日	残尿感消失 600 200 90	−	有効
2	小関	52	M	尿線狭小 頻尿，夜間頻尿 残尿感 尿失禁（Overflow）	正常	正常	Hypotonic bladder 800 300 75	290	5mg ↓ 7.5mg	14日 28日	頻尿消失 夜間頻尿消失 残尿 130ml	−	有効
3	小熊	17	M	尿失禁 残尿感 Dysuric	正常	正常	Uninhibited neurogenic bladder 200 150 70 〜 〜 〜 400 70 90	100 〜 30	5mg	42日	残尿感消失 排尿状態良好 頻尿，尿失禁消失	−	有効
4	渡辺	18	M	排尿困難 排尿力減退 夜間頻尿	正常	脊椎破裂 左水尿管症	Autonomous neurogenic bladder 350 200 140	60 〜 30	5mg	20日	排尿力増強 下腹部圧迫感がある	−	やや有効
5	日光	47	F	子宮全剔後の尿閉 残尿感	混濁⊕ 白血球⊕	正常	600 350 100	460	5mg	14日	残尿減少 30ml 尿意⊕となる	−	有効
6	斉藤	28	M	尿失禁 尿意頻数	正常	脊椎破裂 Myelodysplasia	Spastic neurogenic bladder		5mg	7日	頻尿増加 排尿痛出現	−	無効
7	林	61	M	残尿感 頻尿 排尿力減退	正常 尿糖⊕	正常	Autonomous neurogenic bladder	200	5mg	14日	変化なし	−	無効
8	村上	43	M	尿閉 （直腸癌術後）	混濁⊕ 白血球⊕		Atonic bladder 650 68		5mg	30日	自然排尿できず不変 排尿圧は上昇	−	無効

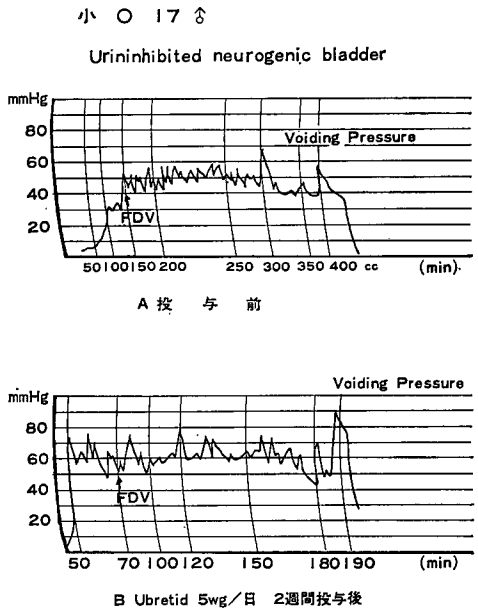


第 2 図

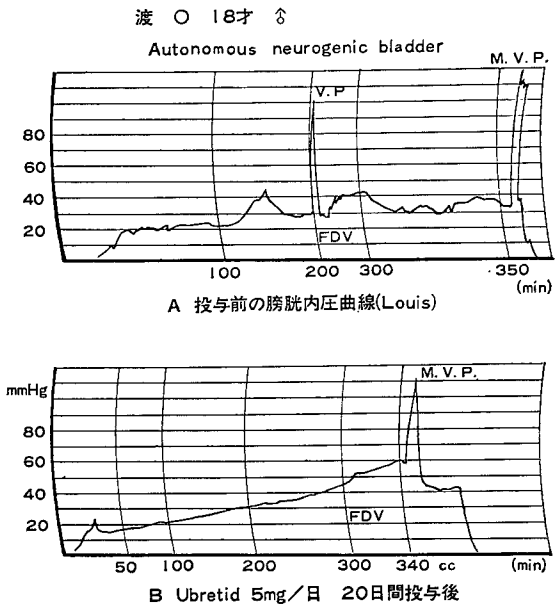
症例2．52才男子．尿線細小，頻尿，残尿感あり時々 Overflow incontinence を起す患者で残尿 290ml と多く内圧曲線は Hypotonic であった．Ubretid 5mg/日 14日間の投与で頻尿がなくなり 7.5mg/日と増量し4週間投与を続けた所尿線も太くなり残尿も減少，尿失禁も消失した．

症例3．17才男子．幼時より尿失禁，排尿困難，残尿感を訴えている．膀胱内圧測定にて Uninhibited neurogenic bladder と診断され Ubretid 5mg/日を投与した所残尿感消失し尿失禁もみられなくなり排尿状態も良好となって来た．

症例4．18才男子．Spina bifida occulta のある Hypotonic neurogenic bladder の患者．Ubretid



第 3 図



第 4 図

5mg/日 20日間の投与で排尿力増加したというが他方下腹部に圧迫感が現れたという．内圧曲線でも著変はなかった．

症例5．47才女子．子宮全剔除後の尿閉にて婦人科入院中膀胱内圧検査のため当科受診．婦人科で尿道拡張術を受けた後 Ubretid 5mg/日 14日間投与されている．当科初診時には術後 460ml あった残尿が 30ml と減少し尿意も出現内圧曲線もやや Hypotonic ではあるがほとんど正常の曲線を示した．これは Ubretid の効果と思われる．

症例6．28才男子．Myelodysplasia のある Spastic neurogenic bladder．Ubretid 5mg/日 1週間投与した所頻尿，排尿痛が現れ効果なく中止した．

症例7　61才男子．糖尿病を有する Autonomous neurogenic bladder の患者，他に Impotence も合併している．残尿は 200ml, Ubretid 5mg/日 2週間投与したが自覚症状の改善なく残尿も不変であった．

症例8．43才男子．直腸癌術後の Atonic bladder, 排尿不能のため持続導尿をうけている．Ubretid 5mg/日 30日以上投与したが Bladder tonus 高まるも自然排尿出来ず無効であった．

IV Ubretid 投与による Cystometrogram の変化について

Ubretid 投与前後における Cystometrogram について測定し比較してみた．

総じて Hypotonic bladder の場合には Normotonic に移行する傾向を示した．すなわち膀胱容量の減少，最高排尿圧の増加が認められた．しかして投与を継続しても Hypertonic に移行することはなかった．Autonomous neurogenic bladder では Ubretid 5mg/日 の投与で Autonomous contracture の消失をみた．これは非常に興味ある所見と考えられるが今後症例数を増し検討する必要がある．Uninhibited neurogenic bladder の内圧曲線では Ubretid 投与により如何なる変化も認められなかった．Spastic neurogenic bladder では Spasticity が増加し症状の増悪を伴った．

考　　按

尿路通過障害は今日でも泌尿器科における重大問題の一つである．一口に尿路通過障害といってもその疾患は多岐にわたり上部尿路，膀胱以下の下部尿路と尿路全般にわたり原因別に分けても炎症によるもの，腫瘍によるもの，結石，神経因性のものなど複雑である．ことに神経系疾患に由来する排尿障害は抜本的な治療が確立しておらず排尿機構解明に対する重要性と共に合併症に対する正しい尿路管理の重要性が叫ばれている段階にある．従来，排尿障害に対する手段の一つとして薬物療法がとり上げられ抗 ChE 剤，ビタミン剤，ホルモン剤等が使用さ

れある程度の効果をおさめていることは周知の事実である[8)9)]

ここに使用を試みたUbretidは従来の抗ChE剤に比し作用持続時間が長く，また少量の投与で充分効果が期待出来る特徴がある．投与量としては1日 5mg（1錠）を基準とし早朝空腹時に服用させ効果の少い場合はさらに 2.5mg を就寝時に，有効であった場合維持量として 2～2.5mg を毎日投与し，次いで隔日と漸減する方法をとった．今回の投与期間及投与量では認むべき副作用は1例に腸管刺戟症状としての下痢，腹痛等軽微のものを認めた以外なかったが，長期大量連用に際しては Muscarin 作用（副交感神経刺戟による縮瞳，発汗，唾液，涙液，気管支腺分泌亢進，悪心嘔吐，下痢，腹鳴，房室ブロックなど）Nicotin 様作用（骨格筋の線維性攣搦，呼吸筋麻痺など）交感神経刺戟作用として血圧上昇，頻脈，その他中枢作用として頭痛，全身倦怠，発熱，めまい，意識障害，白血球増多，尿糖の出現などの副作用に充分注意する必要がある．なお副作用に対しては抗ChE剤の投与を中止し，拮抗剤である Atropin の投与を行なうことが必要である．

本剤の泌尿器科領域における適応については先にも述べたごとく神経因性膀胱に対するものが最も重要と考えられるがその他軽度の器質的変化のある前立腺症にも対症療法としての価値があると思われる．VUR に対しての効果は症例が少くなお十分の検討が必要であるが手術適応を考える前に一応試みるべき薬物療法の1つに加え得る可能性がある．その他一般的には術後の腸管麻痺等に対しても適応がある．また今回はふれなかったが自然排出を期待出来るような尿管結石に対し，水療法と同時に本剤を使用し，自然排石の補助手段としても活用出来るのではないかと思われる．

おわりに

以上 Ubretid の使用経験につき簡単に述べたが抗 ChE 剤である本剤は明かに尿管および膀胱の Tonus を高めるように作用する．従って軽度の器質的変化を伴う膀胱頸部硬化症，Neurogenic の変化を伴う尿管の異常，脊髄膀胱などに臨床的適応があると考えられる．副作用については副交感神経刺戟作用，交感神経刺戟作用，骨格筋作用，中枢作用などに注意して観察したが 1日 5mg～7.5mg の投与量の範囲では1例で軽度の腹痛，下痢を認めたものがあった他何も認めなかった．

（御校閲を頂いた高安教授に深謝します．）

文　献

1) 中脩三編：神経化学，P.298—415，医学書院，1954.
2) 中尾喜久・宇尾野公義・田辺等：診断と治療，**54**：154，1965.
3) Rothner, O. : Wien. Klin. W'schr., **76** 101, 1964.
4) Deimer, E. & Partilla, H. : Wien. Klin. W'schr., **75** : 927, 1963.
5) Braudstetter, F., & Gitsch, E. : Wien. Klin. W'schr., **73** : 556, 1961.
6) Mermon, R. : Wien. Klin. W'schr., **74** : 29, 1962.
7) Mermon, R. : Z. Urol., **55** : 271, 1962.
8) Lapides, J., Friend, R. C., Ajemian, E. P. & Reus, W. : J. Urol., **88** : 245, 1962.
9) 近藤　賢・内藤政男・島野栄一郎：泌尿紀要，**11**：422，1965.

（1967年2月27日特別掲載受付）