

排尿障害の診断の基準と保存的薬物療法

近畿大学医学部泌尿器科学教室（主任：栗田 孝教授）

朴 英 哲・高 田 昌 彦

杉 山 高 秀・松 浦 健

金 子 茂 男・秋 山 隆 弘

栗 田 孝

旭川医科大学泌尿器科学教室（主任：八竹 直教授）

八 竹 直

ASSESSMENT OF VOIDING DISORDERS AND CONSERVATIVE
PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF
BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHYYoung Chol PARK, Masahiko TAKADA,
Takahide SUGIYAMA, Takeshi MATSUURA, Shigeo KANEKO,
Takahiro AKIYAMA and Takashi KURITA*From the Department of Urology, Kinki University School of Medicine**(Director: Prof. T. Kurita)*

Sunao YACHIKU

*From the Department of Urology, Asahikawa Medical College School of Medicine**(Director: Prof. S. Yachiku)*

The symptoms of benign prostatic hypertrophy consist of two major groups, obstructive symptoms and irritative symptoms. Uroflowmetry is a safe, easy and accurate method to assess the obstructive symptoms. Furthermore, electromyography of abdominal wall and the monitoring of rectal pressure is helpful to know involvement of abdominal straining. Cystometry provides us objective findings of bladder irritability in bladder outlet obstruction. Detrusor hyperreflexia was revealed in 55%, and uninhibited detrusor contraction was revealed in 22.5% of the patients with benign prostatic hypertrophy. The most sophisticated technique to estimate the volume of prostatic adenoma is transrectal ultrasonotomography. The value, cranio-caudal \times left-right \times antero-posterior axis length, has been proved to closely correlate to the resected volume of the prostatic adenoma. However there was no correlation between the estimated prostatic volume and the severity of dysuria. The comparison of the uroflow rates before and after loading phentolamine is a helpful method to determine the sympathetic influence to lower urinary tract obstructions. This test differentiates functional obstruction from organic obstruction. Conservative pharmacological therapy on the patients with benign prostatic hypertrophy were also studied. The value of efficacy of prazosin hydrochloride (0.5~6.0 mg/day), Eviprostat® (6Tab/day), Prostetin® (200~400 mg/day), Hachimi-Jiogan® (5 g and 7.5 g/day) on subjective symptoms were 47.8, 86.2, 58.5, 52.9 and 66.7 % respectively. Ninety-one of the 141 patients with benign prostatic hypertrophy who visited the out-patient clinic in 1983 were given pharmacological treatment initially. Of those 91

patients, 19 improved satisfactorily and 38 received prostatectomy during the follow up period of 2 years and 6 months. There were only 9 patients who needed to continue the pharmacological treatment without surgical treatment. Twenty-five patients were lost to followup.

Key words: Pharmacological treatment, Benign prostatic hypertrophy, Urodynamics, Transrectal Ultrasonotomography

緒 言

前立腺肥大症における排尿障害は、排尿困難、尿閉といった尿路閉塞症状と、頻尿、逼迫尿失禁といった膀胱刺激症状に大別される。これらの症状は、過去、患者の訴えによってのみ評価されてきたきらいがあるが、近年 urodynamics の普及により、これらの症状を他覚的に正確に評価し得るようになってきた。そこで本稿では、前立腺肥大症に対し、当教室で行なってきた各種の評価法の有用性を検討するとともに、前立腺肥大症に対する各種薬物療法の経験を報告する。

排尿障害の診断の基準

1. 尿流量測定 (uroflowmetry; UFM)

排尿困難の程度を簡便かつ客観的に評価し得る点で、UFM は画期的な検査法であるといえる。UFM には Fig.1 に示すいくつかのパラメーターがあげられるが、これらのうちで、排尿障害の程度を最も的確に反映しているのは最大尿流量率 (maximum flow rate; MFR) と考えられる。ただし、MFR の値も排尿量が 300ml 以下の場合には排尿量に応じて低下する傾向が

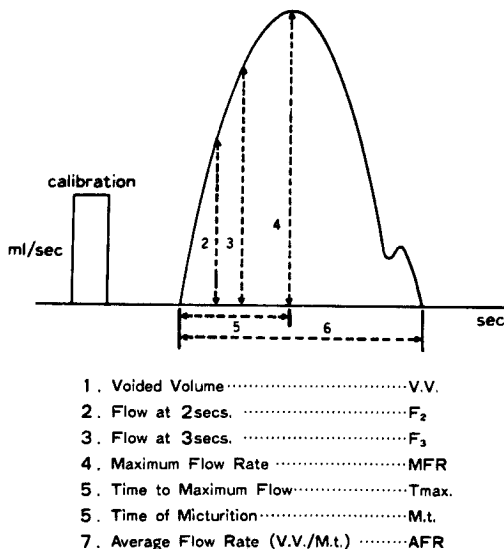


Fig. 1. Parameters of urinary flow curve

みられるため、1回の排尿量が不十分なことが多い前立腺肥大症症例では、排尿量を加味した評価が必要となる。Fig.2 は八竹ら(1977)¹⁾の作成した nomogram 上に、前立腺肥大症79症例の排尿量と MFR をプロットしたものである。この nomogram は、正常成人男子の MFR の平均値を0とし、1標準偏差を1nomogram unit として上下に平行移動させたものであるが、大半の症例は排尿量 300ml 以下の変動部分にあり、症例の85%が-2 nomogram unit 以下に位置していることがわかる。

最近ではコンピュータを用いた自動解析装置の進歩にとともに、いくつかの新しいパラメーターが考案されており、これらの解析結果が即座に表示されるシステムも開発されている。そのひとつに dL/dT という概念があげられる。これは、膀胱を球体と仮定した時の膀胱の平面的収縮スピード(円周の短縮)をあらわす単位であり、排尿終了前 40 ml 時の収縮スピードである dL/dT 40 が、病的状態の有無の判定に役立つといわれている²⁾。すなわち、正常者では排尿の進行に応じて収縮スピードの加速が認められるが (Fig. 3a) 下部尿路閉塞症例ではこの加速現象がみられず、平坦な曲線となる (Fig. 3b)。この曲線の 40 ml の位置の dL/dT 値が、最も最高収縮スピードに近似し、病的排尿では低値となる³⁾。

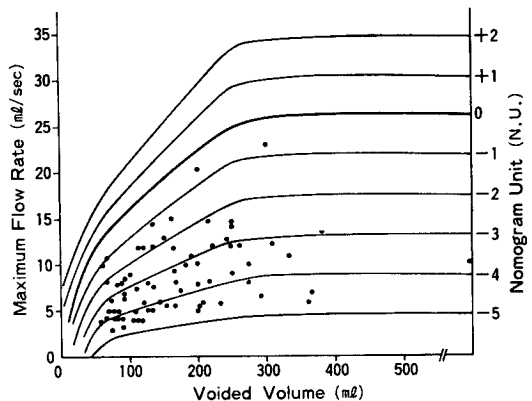


Fig. 2. Maximum flow rate and voided volume in the patients with benign prostatic hypertrophy are plotted in nomogram.

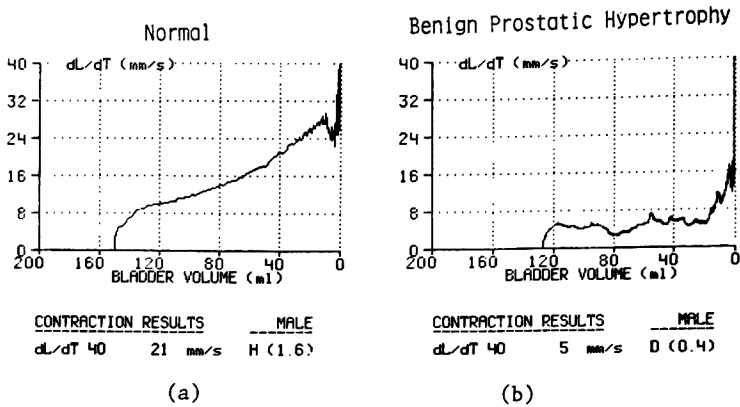


Fig. 3. The male uroflow diagnostic interpretation (MUDI) reveals marked acceleration of bladder contraction velocity in normal subject (a), but not in the patient with benign prostatic hypertrophy (b).

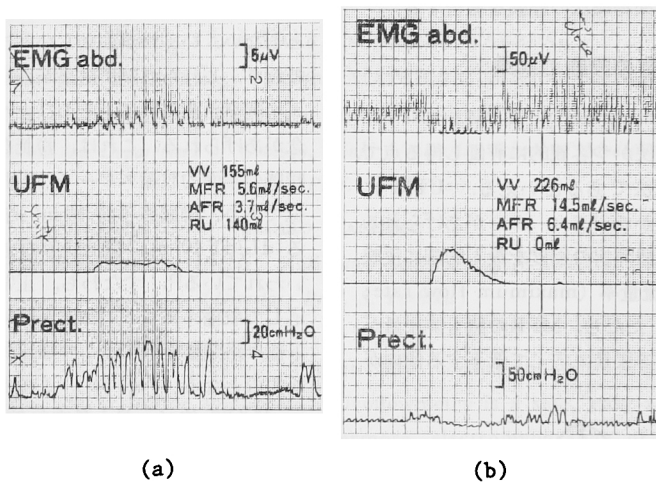


Fig. 4. Increased activity of abdominal wall electromyogram and an increase of rectal pressure were noticed in the patient before prostatectomy (a), which disappeared after prostatectomy (b).

Table 1. Preoperative cystometrogram findings in 44 patients with benign prostatic hypertrophy.

Findings	No. of pts.
Detrusor hyperreflexia	24 (55%)
Normal	16 (36%)
Detrusor areflexia	4 (9%)
Uninhibited contraction	9 (20.5%)

ただし、UFM の各パラメータとも、膀胱・尿道機能のみを反映しているわけではなく、排尿障害が高度な患者では、腹圧による代償が働いていることを知らねばならない。Fig. 4a は前立腺肥大症術前の患者で、上段は腹筋の筋電図を、中段は UFM を、下段は直腸内圧を表わしているが、腹圧の関与により、やっとこの排尿パターンを維持している。一方、Fig. 4b に示した前立腺摘出術後の患者では、腹圧の関与はみられず、良好な排尿パターンを呈している。このように腹壁筋電図法や直腸内圧の同時測定を併用することに

より、UFMのみではとらえられない、潜在的な排尿困難を評価することができる。

2. 膀胱内圧測定 (cystometry: CMG)

下部尿路閉塞にともなう頻尿、逼迫尿失禁の他覚的

評価法として、膀胱内圧測定があげられる。過去2年間に当教室で恥骨後式前立腺摘出術を施行した44症例の術前の膀胱内圧測定の結果をTable 1にあらわしたが、排尿筋過反射 (hyperreflexia) は24例 (55%)

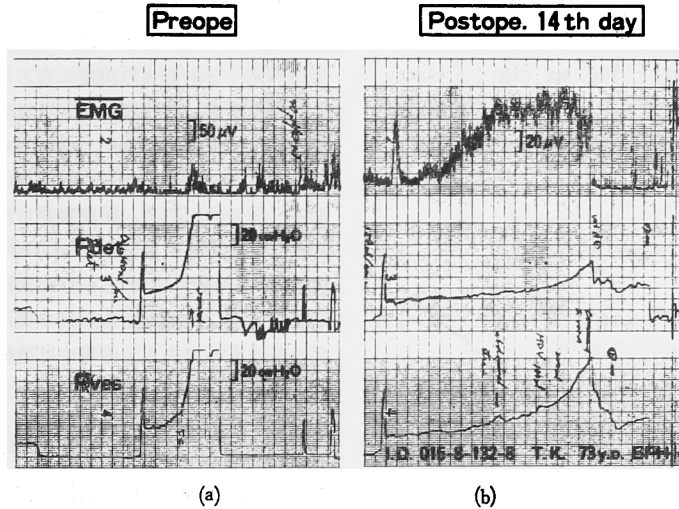


Fig. 5. Uninhibited detrusor contraction was noticed in the patient prior to prostatectomy (a) and disappeared after prostatectomy (b).

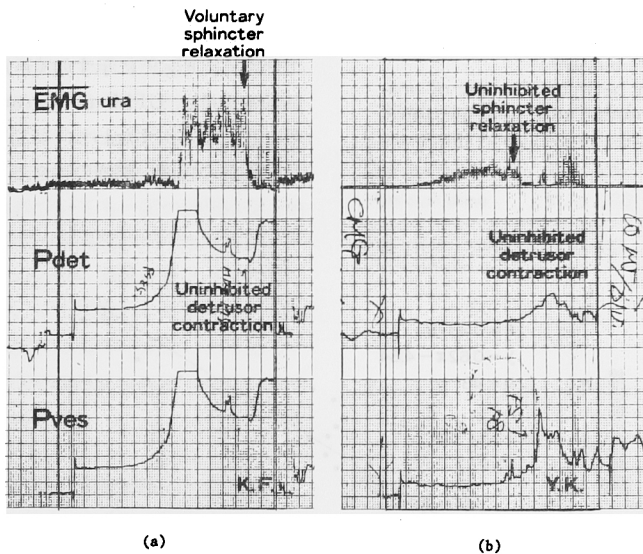


Fig. 6. Increased activity of external sphincter electromyogram coincident with uninhibited detrusor contraction and voluntary relaxation of the external sphincter were observed in the patient with bladder outlet obstruction (a). Whereas, uninhibited relaxation of the external sphincter coincident with uninhibited detrusor contraction was observed in the patient with a cerebral lesion (b).

に認められ、無抑制収縮の出現率は20.5%であった。これらの所見は多くの場合、原因の除去、すなわち前立腺摘出術により消失するが (Fig. 5), 無抑制収縮の原因が前立腺肥大症のみではなく、老人特有の脳障害に由来するものであれば、手術により増々失禁を助長することにもなりかねない。そこで、これら無抑制収縮のみられる患者においては、原因の鑑別のため、外括約筋筋電図との協調を観察する必要が生じてくる。下部尿路閉塞由来の場合は Fig. 6a の如く、Garryら (1959)⁵⁾ のいう自制反射としての外括約筋筋電図の活動増強が観察されるが、脳障害由来の場合は、

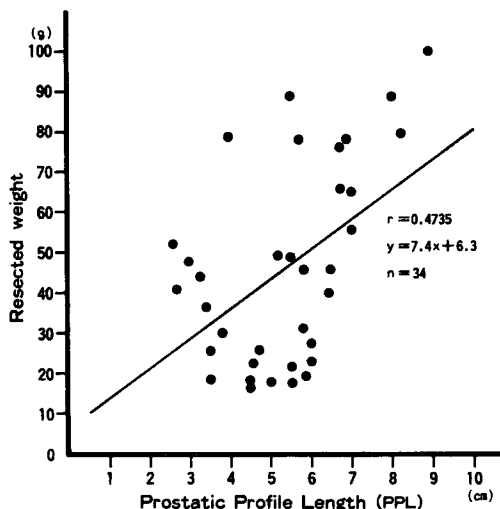


Fig. 7. Correlation between the size of prostatic adenoma and the prostatic profile length in urethral pressure profile.

Fig. 6b の如く、無抑制収縮に一致して Barrington の第 5 反射に相当する外括約筋の無抑制弛緩が観察されることが多い。このような点に留意することにより、前立腺手術による尿失禁の発生を未然に防ぐことができると考えている。

3. 経直腸前立腺超音波断層法

前立腺肥大症の治療に際し、前立腺のサイズをあらかじめ知ることができれば、治療方針の決定、治療効果の判定、手術術式の決定に有力な情報となる。直腸診、尿道造影、膀胱尿道鏡とも患者の状態の把握には不可欠な検査法であるが、必ずしも前立腺のサイズとは一致し難い面がある。当教室では、これらの検査に加え、尿道内圧測定、経直腸超音波断層法の結果を参考にして前立腺の重量推定を行なってきた。Fig. 7は尿道の内圧測定における前立腺部尿道長 (PPL) と恥骨後式前立腺摘出術施行例の実測前立腺重量との関係をみたものである。両者には危険率1%以内で直線相関関係は認められるものの、十分満足し得るものではない。Fig. 8は経直腸前立腺超音波断層法による前立腺断面図の左右径、前後径、上下径の最大値を積算した値と、恥骨後式前立腺摘出術により得た実測前立腺腫重量との関係をプロットしたものである。両者には $y = 0.62x - 4.84$, $r = 0.9378$ と優れた相関関係が認められ⁶⁾ 現時点では超音波断層法による評価が、最も優れた重量推定法であると考えられる。ただし、腺腫の大きさと排尿困難の程度は必ずしも一致したのではなく、Fig 9 に示す如く、超音波断層法による腺腫推定重量と UFM nomogram score の間に相関関係は認めない。すなわち、前立腺肥大症の重症度は、排尿困難の程度、腺腫の大きさなどをそれぞれについ

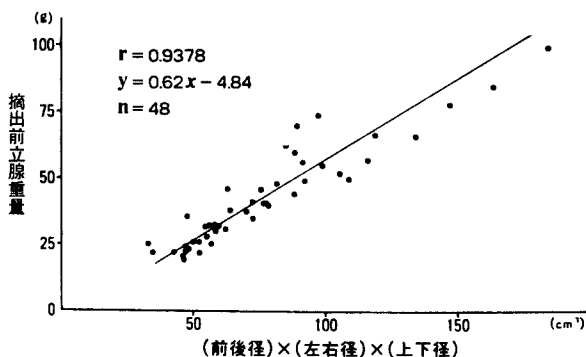


Fig. 8. Correlation between the size of prostatic adenoma and the value, cranio-caudal × left-right × antero-posterior axis length, obtained by transrectal ultrasonotomography.

て十分把握し、多面的に評価されねばならないと考える。

4. Phentolamine 負荷 UFM 試験

ヒト膀胱頸部、前立腺には豊富な交感神経終末⁷⁾、 α レセプターの存在が確認されており⁸⁾、 α 遮断薬である phentolamine の負荷により尿道内圧の低下が観察される⁹⁾。この尿道内圧の低下は、下部尿路閉塞を有する患者では全尿道抵抗の軽減として働き、UFM 各パラメーターの改善がみられる (Table 2)。ただし、器質的閉塞が高度な症例では α 遮断薬の投与によっても UFM に変化はみられず、逆に交感神経系による機能的閉塞が高度な症例においては著明な UFM の改善として表現される。以上の如く、phentolamine 負荷前後の UFM を比較することにより、下部尿路閉塞における交感神経系の関与の程度を知ることができ、ひいては保存的治療、外科的治療の選択や、保存的治療における薬剤の選択に利用することができよう。

保存的薬物療法

1. 薬物療法の効果

前立腺肥大症に対する治療薬は大きく2種類に分類できる。その一つは、腺腫自体の縮小を目指す抗アンドロゲン療法であり、詳細は片山(本誌; P 1584~1589)が報告している。今一つは症状の軽減を目的とした各種漢方製剤、 α 遮断剤、エビプロスタット[®]などである。Table 3 に過去当科で経験した前立腺肥大症に対する各種薬物療法の自覚症に対する効果を示した。塩酸プラゾシン47.8%、エビプロスタット[®]86.2%¹⁰⁾、プロステチン[®] 58.5%¹¹⁾、ツムラ八味地黄丸[®] 52.9%¹²⁾~66.7%¹³⁾と、いずれについても一定の効果は得られているが、前立腺肥大症の自覚症に対する薬物療法の評価には50~60%の placebo 効果を見込まなければならないともいわれ¹⁴⁾、ここに表わした数値が、即これらの薬剤の優劣を決定するものではないと考えている。むしろ、個々の患者の特殊性を配慮した使い分けが肝要と思われる (Table 3)。

2. 薬物療法の限界

1983年度の1年間に当科外来を初診した前立腺肥大症は141例であり、うち91名(65%)は初期治療として薬物療法を施行されている (Table 4)。これら薬物療法を開始した91名のその後の経過を2年半の観察期間で追跡してみると、38名(42%)は手術を受けており、25名(27%)は通院を中断し、19名(21%)は症状軽快のため主治医より投薬を中止されている。長期にわたり薬物療法を継続しているのは9名(10%)に過ぎ

ない (Table 5)。薬物療法には自ら限界が有り、平

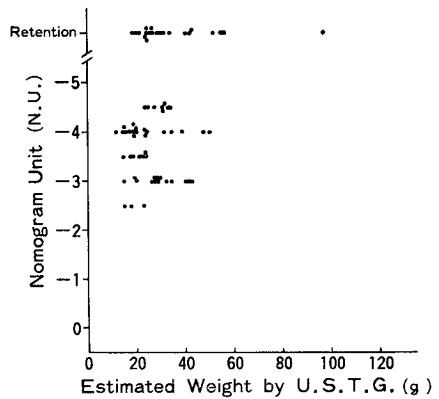


Fig. 9. There is no correlation between the size of prostatic adenoma estimated by ultrasonotomography and the degree of dysuria scored by uroflow nomogram.

Table 2. Maximum flow rate, average flow rate and score of nomogram were significantly improved after loading phentolamine in the patients with bladder outlet obstruction.

	Phentolamine test		dependent t-test
	Pre-load	Post-load	
Voided volume	186.0±125.1	209.8±104.8	n.s.
Maximum flow rate	9.04±5.22	11.55±4.58	P<0.001
Average flow rate	4.37±2.79	5.76±2.10	P<0.001
Residual urine	57.4±107.7	39.2±62.9	n.s.
Nomogram Unit	-3.12±1.00	-2.65±1.13	P<0.01

Table 3. Efficacy of pharmacological treatment on subjective symptoms in the patients with benign prostatic hypertrophy.

	投与量	症例	自覚症の改善
塩酸プラゾシン	0.5~6.0mg/日	38例	47.8%
エビプロスタット [®]	6錠/日	53例	86.2%
プロステチン [®]	200~400mg/週	51例	58.5%
ツムラ八味地黄丸 [®]	5g/日	17例	52.9%
	7.5g/日	30例	66.7%

Table 4. Choice of first treatment for benign prostatic hypertrophy in 1983.

1. 薬物療法 91名 (65%)	手術 38名 継続 9名 軽快 19名 中断 25名
2. 留置カテーテル 8名 (6%)	手術 6名 継続 2名
3. 手術目的紹介 20名 (14%)	手術 15名 中止 5名
4. 検査目的紹介 8名 (6%)	
5. 治療開始前中断 12名 (8%)	
6. 放置 2名 (1%)	

Table 5. Results of treatment and duration of pharmacological treatment in the patients with benign prostatic hypertrophy.

	患者数	薬物治療の期間	
		平均日数 (範囲)	
手術	38 (42%)	95 (14-285)	
中断	25 (27%)	85 (14-585)	
軽快	19 (21%)	103 (28-300)	
継続	9 (10%)	397 (14-870)	

追跡観察期間 2年6ヵ月

均約3ヵ月で薬物療法の継続あるいは手術療法への切り替え、投薬の中止、中断の判定がなされている。この薬物療法の3ヵ月間、医師、患者双方にとっての最終治療への選択の期間であると思われる (Table 4, 5)。

結 語

前立腺肥大症における排尿障害の診断の基準と保存的薬物療法について、当教室の経験を述べた。

1. 排尿困難の他覚的評価法としては尿流量測定が有用であるが、腹圧の代償を知るには腹壁筋電図法、直腸内圧の測定の併用が有用である。

2. 膀胱刺激症状の他覚的指標としては、膀胱内圧測定が有用であり、前立腺肥大症の55%に hyperreflexia が観察され、20.5%に無抑制収縮が観察された。老人特有の脳障害の鑑別には、外括約筋筋電図の同時測定が必要である。

3. 前立腺のサイズの推定法としては、経直腸超音

波断層法が優れていた。しかし、前立腺のサイズと排尿困難の程度には相関関係は認めなかった。

4. 下部尿路閉塞における交感神経系の関与の程度を評価するのに、phentolamine 負荷 UFM test が有用であった。

5. 前立腺肥大症の自覚症に対する薬物療法の効果は、塩酸プラソシン4.8%、エビプロスタット® 86.2%、プロステチン® 58.5%、ツムラ八味地黄丸® 5g/日52.9%、7.5g/日66.7%であった。

6. 1983年度1年間に薬物療法を施行した前立腺肥大症91名中、経過観察期間2年半のうちに38名(42%)は手術療法に移行、25名(27%)は通院を中断、19名(21%)は軽快のため投薬を中止し、長期にわたり薬物療法を継続しているのは9名(10%)であった。

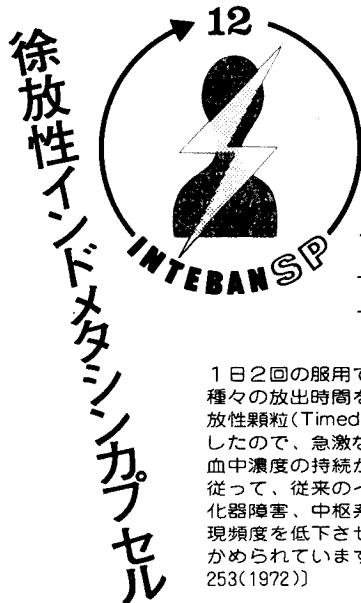
文 献

- 1) 八竹 直: 尿流量測定の臨床的意義について. 泌尿紀要 27: 1019~1024, 1981
- 2) 宮田昌伸・中田康信・山内 薫・八竹 直・水永光博: Male uroflow diagnostic interpretationによる尿流量分析. 第50回日本泌尿器科学会東部総会抄録集: 122, 1985
- 3) Rollema HJ and Griffiths DJ: Estimated maximum bladder contraction velocity calculated from urinary flow rate; A useful variable for objective assessment of bladder outflow impairment. Proceeding 14th International Continence Society: 194~195, 1984
- 4) Park YC, Kaneko S, Yachiku S and Kurita T: Accurate diagnosis of detrusor areflexia using combined uroflowmetry and abdominal wall electromyography. Urology 26: 423~425, 1985
- 5) Garry RC, Roberts TDM and Todd JK: Reflexes involving the external urethral sphincter in the cat. J Physiol 43: 653~665, 1959
- 6) 高田昌彦・植村匡志・永井信夫・金子茂男・郡健二郎・秋山隆弘・栗田 孝: 前立腺疾患における経直腸の超音波断層法1900例の経験. 日超医論文集 43: 341~342, 1983
- 7) Gosling JA and Thompson SA: A neurohistochemical and histological study of peripheral autonomic neurons of the human bladder neck and prostate. Urol Int 32: 269~279, 1977
- 8) 横山英二・古屋聖司・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. 日泌尿誌

- 76：325～337, 1985
- 9) 南 光二：排尿機構にかんする検討 第5報 排尿機能検査よりみた成人男子下部尿路通過障害について。日泌尿会誌 70：881～892, 1979
- 10) 松浦 健・若林 昭・金子茂男・栗田 孝：前立腺肥大症の保存的療法—臨床症状，尿流量測定による Eviprostat の評価—。泌尿紀要 32：903～906, 1986
- 11) 秋山隆弘・八竹 直・井口正典・郡健二郎・金子茂男・松浦 健・永井信夫・栗田 孝・三軒久義・塩見 努・坂口 洋・藤永卓治：前立腺肥大症の保存的療法—オキセンドロンの臨床的検討と尿流量測定・超音波断層法による評価—。泌尿紀要 29：535～540, 1983
- 12) 栗田 孝・八竹 直・秋山隆弘・南 光二：排尿障害に対する保存的治療について—特にツムラ八味地黄丸の検討—。泌尿紀要 25：395～404, 1979
- 13) 八竹 直・金子茂男・松浦 健・秋山隆弘・栗田 孝：前立腺肥大症の保存的療法—八味地黄丸の増量による臨床効果の検討および「証」と臨床効果の関係について—。泌尿紀要 31：545～551, 1985
- 14) Abrams PH：A double blind trial of the effect of candicidin on the patients with benign prostatic hypertrophy. Brit J Urol 49：67～71, 1977

(1986年3月10日受付)

◆住友製薬



鎮痛・消炎作用の
すぐれた

【要指】 鎮痛・解熱・消炎剤

インテバン® SP

薬価基準収載

1日2回の服用です。
種々の放出時間を持つよう製剤化された、徐放性顆粒(Timed pill)をカプセルに充填しましたので、急激な血中濃度の上昇をおさえ、血中濃度の持続が観察されています。
従って、従来のインドメタシンにみられた消化器障害、中枢系の副作用(頭痛、頭重)の発現頻度を低下させることが二重盲検試験で確かめられています。〔佐々木：リウマチ12：253(1972)〕

■使用上の注意
消化性潰瘍のある患者、重篤な血液異常・肝障害・腎障害・心機能不全のある患者、本剤又はサリチル酸系化合物(アスピリン等)に過敏症の患者、アスピリン喘息又はその既往歴のある患者には投与しないこと。慢性疾患(慢性関節リウマチ、変形性関節症等)に対し長期投与する場合は、定期的な臨床検査(尿検査、血液検査及び肝機能検査等)を行うこと。また異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な措置を講ずること。なお、視覚に注意し、もし異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。その他の使用上の注意、過応症、用法・用量については添付文書をご参照ください。

住友製薬株式会社

〒541 大阪市東区道修町2丁目40