泌尿紀要14巻10号
1968年10月

Cystometery よりみた Cometamin の神経因性膀胱に対する効果

山口大学医学部泌尿器科学教室（主任：酒徳治三郎教授）

酒徳治三郎
桐山啻夫
大北純三
田尻葵矩夫

CLINICAL EFFECTS OF CYCOTHIAMINE (COMETAMIN) ON NEUROGENIC BLADDER: CYSTOMETRIC STUDY

Jisaburō SAKATOKU, Tadao KIRIYAMA, Junzō ŌKITA and Kikuo TAJIRI

From the Department of Urology, Yamaguchi University School of Medicine
(Chairman: Prof. J. Sakatoku, M. D.)

Fourteen cases of neurogenic bladder were treated by intravenous administration of Cometamin (cycothiamine) of 900 to 3,700 mg. Clinical symptoms, residual urine volumes and cystometric results were comparatively studied before and after the treatment.

The effect of this drug could be evaluated as follows: 2 excellent (14.3%), 6 good (42.9%), 3 fair (21.4%) and 3 noneffective (21.4%).

No side effects were observed at all.

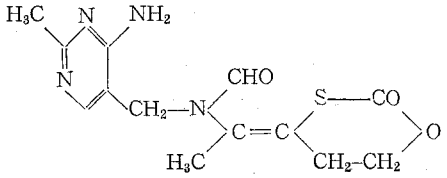
緒　　言

Thiamine allyldisulfide の発見以来，thiamine propyldisulfide (TPD), thiamine tetrahydrofurfuryldisulfide (TTFD), benzoylthiamine disulfide (BTDS), thiamine-8-(methyl-6-acetyl dihydrothioctate)-disulfide (TATD) などのS－S結合を有する disulfide 型 B_1 誘導体は，B_1 塩酸塩のもつ2つの主な欠点—1) アノイリナーゼによる分解，2) 経口的には1日10mg 以上は吸収されない—を補ない，いわゆる活性ビタミンとして，非特異的大量療法に使用されてきた．また最近では，S－S 結合を有せずに disulfide 型 B_1 誘導体と同様の特性を示す非 disulfide 型 B_1 誘導体 s-benzoylthiamine-o-monophosphate (BTMP), o, s-dicarboethoxythiamine hydrochloride (DCFT) が開発されている．山之内製薬株式会社より提供された Cycothiamine (CCT) もこの非 disulfide 型 B_1 誘導体に属し，消化管よりの吸収が良好で，当教室においても先に経口投与による神経因性膀胱に対する効果を検討した．

これら，いわゆる活性ビタミンのもう一つの特長である体内貯留性の良好なこと，すなわち血中濃度が高く持続されることは静注投与によって更に強調されるであろう．この静注投与による効果を，先と同様に神経因性膀胱で検討したのでその成績について報告する．

Cometamin の概要

CCT は下記のごとき構造を有する白色無臭の結晶性粉末で苦味を有する．



CCT の特徴として

1) 消化管よりの吸収率が高い.
2) 高い血中濃度を長時間持続する.
3) アノイリナーゼによって分解されない.
4) 体内での B_1 への転化が良好である.
5) 毒性がきわめて低い.
6) 不快臭がない.

が挙げられている.

静注用 Cometamin は凍結乾燥品で1アンプル中に CCT 50 mg を含有し，Cometamin 静注用溶解液は1アンプル中に5%ブドウ糖液 5ml が入っている.

対象と方法

排尿困難，尿閉等を主訴として山口大学付属病院泌尿器科へ来院した外来患者中，神経因性膀胱と診断された14例を対象とした．男子3例，女子11例で，年令は38才から63才にわたり，平均50.8才であった.

Cometamin の投与は1日 50～100mg を連日静注で行なった．期間は10～46日，総量は 900～3,700 mg であった．これは膀胱内圧測定後 Cometamin の投与を開始し，最後の膀胱内圧測定までの間に投与された量で，実際にはその後も投与を続け表に記載した投与総量よりも多い症例もある.

症例	性別	年令	診断	CCT投与法 期間(日)	CCT投与法 総量(mg)	残尿量 投与前(ml)	残尿量 投与後(ml)	膀胱内圧測定 膀胱容量 前(ml)	膀胱容量 後(ml)	最少尿意 前(ml)	最少尿意 後(ml)	最大内圧 前(mmHg)	最大内圧 後(mmHg)	併用薬剤	副作用	効果
1	♀	43	神経因性膀胱	10	900	20	10	390	300	250	220	26	26	(−)	(−)	(卄)
2	♂	49	神経因性膀胱	15	1,050	100	100	480	480	350	300	34	36		(−)	(+)
3	♀	54	両側水腎症 神経因性膀胱*	41	1,750	80～200	80	400	>370	270	250	36	36	①	(−)	(+)
4	♀	38	神経因性膀胱	26	2,200	0	0	400	350	300	200	26	44		(−)	(卅)
5	♀	61	神経因性膀胱*	46	2,450	380	420	500	500	400	400	34	36		(−)	(−)
6	♂	51	神経因性膀胱	31	1,400	210	80	>460	400	150	150	38	52		(−)	(卅)
7	♀	39	神経因性膀胱*	38	1,550	470	40	>470	450	450	200	28	54	②	(−)	(卄)
8	♀	55	神経因性膀胱*	18	1,050	30	40	480	500	350	350	34	30		(−)	(−)
9	♀	42	神経因性膀胱	18	1,600	80	50	440	350	250	150	34	30		(−)	(卄)
10	♂	62	神経因性膀胱 左腎切石術後	42	3,050	420	100	>500	450	>500	350	32	38		(−)	(卄)
11	♀	56	神経因性膀胱*	29	1,250	40	60	480	420	300	150	50	50	②①	(−)	(+)
12	♀	63	神経因性膀胱*	74	3,700	15	0	420	450	250	300	50	60	②①	(−)	(卄)
13	♀	58	神経因性膀胱*	21	950	500	450	>500	>500	>500	>450	30	30		(−)	(−)
14	♀	50	神経因性膀胱* 右腎結石	35	2,100	250	100	500	450	350	250	42	44		(−)	(卄)

* 子宮癌根治手術後に発生した末梢性神経因性膀胱　①＝bethanecol chloride　②＝distigmide bromide

残尿量の測定は排尿直後導尿によって得られた膀胱尿の容量に拠り，膀胱内圧測定には Lewis cystometer を使用した．最少尿意は注入開始後最初に尿意を感じたときの注入量で表わし，膀胱容量は最大注入量を示し，最大内圧はそのとき腹圧を加え膀胱を収縮させたときの内圧を示す．一般に神経因性膀胱では尿意を感じないこともあるため下腹部の膨満感を尿意の代りにした．また腹圧と同時に軽く手圧を加えた症例もあった.

なお，神経因性膀胱の type としては McLellan の分類に基づく autonomous neurogenic bladder が大部分で，他に uninhibited neurogenic bladder 等と考えられた症例もあった.

また一部の症例で bethanechol chloride や Ubretid を併用した．残尿のある症例では尿路感染を伴うのが普通で，したがって全例に抗生物質や尿路消毒剤を投与した.

成績

1) 臨床症状

排尿状態が改善されたものは10例（71.4%）で特に5例（35.7%）では排尿はきわめて容易になり，著しい改善をみた.

2) 残尿量

残尿量はその日の状態によってかなり不定なため，残尿量が 100 ml 以上の8例で観察する．また前述の理由から半減したものを有効とすると，効果があったものは4例（50%）であった．特に症例7では著しい

効果が認められた．

3) 膀胱内圧測定

膀胱容量が減少し，膀胱壁の緊張性が増加したと見なし得る症例は7例（50%）であった．最少尿意は症例5，症例6，症例8，症例13の4例では不変であった．このうち症例6は uninhibited neurogenic bladder に属し，この型では膀胱の知覚は正常に保たれているため，当初より最少尿意は正常で，したがって Cometamin の投与に反応しなかったと考えられる．症例13は子宮全摘除後6年間にわたり排尿困難が続き尿閉を訴えてきた症例で，全く薬物には反応し得なくなった状態にあると考えられた．その他の10例（76.9%）では多少とも最少尿意の改善がみられ，特に症例4，症例7，症例9，症例11の4例では正常値に復し，症例10，症例14の2例では著しい改善をみた．

4) 最大内圧

最大内圧は6例（42.8%）で明らかな上昇を認めた．そのうち症例6，症例7の2例では正常に属する値にまで改善した．

5) 臨床効果の判定

以上臨床症状，残尿量，最少尿意，膀胱容量，最大内圧の4つをとりあげ，その著しい改善をみたとき2点とし，多少の改善をみたときは1点として計算し，その合計が6～8点を効果（卅），4～5点を効果（廿），2～3点を効果（＋），0～1点を効果（－）とする点数法を臨床効果判定の基準とした．これに基づいて判定すると（卅）は2例(14.3%)，（廿）は6例（42.9%），（＋）は3例（21.4%），（－）は3例（21.4%）であった．したがって有効と判定し得たものは14例中11例（78.6%）であった．

副　作　用

900～3,700mg を投与した14例中全例に何らの副作用をも認めなかった．

総　　括

神経因性膀胱は大脳皮質の高位排尿中枢，間脳，中枢等の自律神経中枢，脊髄の排尿中枢，膀胱壁神経節，膀胱壁内神経節，作働器官である膀胱利尿筋，内外括約筋およびこれらの間を結ぶ神経線維のいずれかの傷害に基づく膀胱機能障害である．傷害の部位，程度，種類，傷害からの時間的経過等によりその病像は種々さまざまで，これは hypertonic と hypotonic の2 type に大別される．

神経因性膀胱の治療としては，その type や症状に応じて選択されるべきである．手圧を利用する Crede 法等の排尿訓練，tidal irrigation を主とする排尿法，尿道抵抗の軽減を目的として行なわれる TUR，外括約筋 spasm に対する pudendal block や pudendal neurectomy，spastic bladder に対する differential sacral neurectomy 等が行なわれている．一方薬物療法も重要で，hypertonic なものには atropine や Pro-Banthine が利用され，hypotonic なものには acetylcholine, bethanecol chloride, distigmine bromide 等が利用されている．ビタミン B_1，とくにいわゆる活性ビタミン B_1 製剤は neurotropic な作用と同時に膀胱筋内の糖質代謝に好影響を与えて膀胱機能の改善に役立ち広く神経因性膀胱の治療に利用されている．われわれも静注用 Cometamin を使用して良好な成績を得た．

結　　語

神経因性膀胱14例に対して静注用 Cometamin 900～3,700mg を投与し，その前後の臨床症状，残尿量，膀胱内圧測定成績を比較した．その結果，効果を（卅），（廿），（＋），（－）の4段階に分けて観察すると（卅）は2例（14.3%），（廿）は6例（42.9%），（＋）は3例(21.4%)，（－）は3例（21.4%）であった．副作用は全例に全く認められなかった．

文　　献

1) McLeelan, F. C. : The neurogenic bladder, Springfield. 3rd ed., 1939.
2) Lewis, L. G. : J. Urol., **41** : 638, 1939.
3) 成田信夫：神経因性膀胱，南江堂，1958.
4) 仁平寛巳・ほか：泌尿紀要，**12**：823，1966.
5) 百瀬俊郎・有吉明美：皮と泌，**26**：79，1964.

(1968年8月26日特別掲載受付)