

自律神経系薬剤によるパラメーターの変化： プロスタグランディン，副交感神経抑制剤， α 交感神経抑制剤

名古屋大学医学部泌尿器科学教室（主任：三矢英輔教授）

近藤厚生

THE EFFECT OF NEUROPHARMACOLOGIC AGENTS UPON BLADDER AND URETHRA: PROSTAGLANDIN, PARASYMPATHOLYTICS AND ALPHA ADRENERGIC BLOCKADE

Atsuo KONDO

From the Department of Urology, Nagoya University School of Medicine, Nagoya 466

(Chairman: Prof. E. Mitsuya)

The effect of neuropharmacologic agents upon the function of bladder and urethra has been investigated. Prostaglandins (PGs) were intravenously given to female mongrel dogs to evaluate their potencies to evacuate the urine. PGE series were found superior to PGF_{2 α} to accomplish an efficient voiding, while PGA₁ was of no effect. The result of prostaglandin test in men was in accord with that of Lapedes-Glahn test. That is, the chronically denervated bladder responded to PG995 with a similar supersensitivity. It is certain that PGs play an important role for the contractile mechanism of bladder. Parasympatholytics were of effect to suppress an uninhibited bladder contraction found in an unstable bladder. In order to evaluate the bladder function cystometrically, the provocation procedure is essential, otherwise one third of cases might be erroneously diagnosed.

Autonomic hyperreflexia found in patients with lesion of the neuraxis above the 7th dorsal segment was assessed by the administration of phentolamine, an alpha adrenergic blockade. One should be cautious to prevent this syndrome by excluding the extensive nociceptive and proprioceptive stimuli upon the urinary bladder.

尿道・膀胱は自律神経により制御されている。薬剤を投与すると臓器はその薬理作用に応じて、促進的または抑制的に作働する。プロスタグランディン，副交感神経抑制剤， α -交感神経抑制剤の下部尿路におよぼす作用について検討し報告する。

プロスタグランディン

プロスタグランディン (PG) の生物学的特性は1936年 von Euler¹⁾ により詳細に報告された。最近の *in vitro* 実験^{2,3)} および臨床成績⁴⁻⁶⁾ は、PGE および F 系が排尿筋のトーンを上昇させ、排尿障害を訴える特定の患者群には有効であると報じている。

動物実験：雌雑犬38頭を用い、PG (小野薬品) の排尿筋収縮におよぼす作用を検討した。仰臥位で浅い麻酔下に、残尿を排除する。(インジゴカルミンで青染した) 滅菌水 50～100 ml を膀胱内へ注入。圧力の安定後 10～60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の PG を 10 ml の水で溶解し、2～3分かけて静脈注射した。膀胱内圧は経尿道的に留置した細いカテーテルを経て電気マノメーターに記録し、排尿またはカテーテル周囲の尿洩出は肉眼で観察した (最長30分間)。使用した4つの PG とその平均投与量をつぎに記す。PGA₁ 46 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (33～55 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、PG 802 (PGE₁ の誘導体) 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (10～50 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、PGE₂ 43 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (30～50 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、および

PGF_{2α} 36 μg/kg (10~55 μg/kg) である。

PGA₁ 以外の PG は排尿筋を収縮させた (Table 1). 犬の反応率は PG 802 が最も高く 80%, 一方平均排尿率は PGE₂ が 83% と最高値を示した. すなわち犬の排尿筋収縮に, PGE 系が F_{2α} よりも有効に作用することを示唆している.

Table 1. 4つのプロスタグランディン (PG) に対する排尿筋の反応

薬 剤	動物数	排尿した動物数	平均排尿率
PGA ₁	8	0%	—
PG802	10	80%	45%
PGE ₂	10	30%	83%
PGF _{2α}	10	20%	74%

PG test: 人膀胱に対する PG 995 (PGF_{2α} の誘導体) の作用を Lapedes-Glahn test^{7,8)} の結果と対比して検討した⁹⁾. 神経因性膀胱患者は 21 名より成り, 膀胱内圧のタイプは反射型 4 名, 無抑制型 2 名, 自律型 15 名である. 健常者 10 名をコントロールとした. Glahn の方法にしたがい⁸⁾ (isovolumetric study), 100 ml の水を膀胱に充満したのち, PG 995 100 μg を静脈注射 (PG test), または塩化ベサネコール 2.5 mg を皮下注射し (Lapedes-Glahn test), 膀胱内圧の変化を 30 分間電気マノメーターに記録した. 20 cmH₂O 以上の排尿筋圧 (膀胱内圧—腹腔内圧) 上昇を陽性, 15~20 cmH₂O を凝陽性, 15 cmH₂O 以下を陰性とした.

神経因性膀胱患者群の PG test は陽性 (+) 12 名, 凝陽性 (±) 3 名, 陰性 (-) 6 名であった (Table 2). これを Lapedes-Glahn test の結果とくらべると, 21 名中 17 名が同じ成績 (ゴシック体の数字に注目) を示したことは興味深い. 排尿は前述の動物実験と異なり 1 例も惹起されなかった. 健常者群で施行した PG test は全例陰性であった. このデータは排尿筋の denervation supersensitivity が塩化ベサネコールばか

Table 2. 神経因性膀胱 21 名での Prostaglandin test と Lapedes-Glahn test の相関

		Prostaglandin test		
		+	±	-
Lapedes-Glahn test	+	11	1	0
	±	1	1	1
	-	0	1	5
合 計		12	3	6

りでなく, PG 995 に対しても成立していることを証明する. そして膀胱平滑筋の収縮はアセチルコリンおよび PG の存在を必要とすることを示唆している.

副交感神経抑制剤

本薬剤が平滑筋の鎮痛, 鎮痙剤および膀胱の overactivity の鎮静化に使用されることは衆知の事実である. すなわち排尿筋の無抑制収縮による尿意急迫 (urgency), 急迫性尿失禁, 夜間遺尿, 頻尿などが適応症となる. 投与前には尿流動態検査により, 下部尿路の検討がのぞましい. さもないと奇異性尿失禁を急迫性尿失禁と間違えたり, 前立腺肥大症を合併する症例では投与後に尿閉となることも珍しくないからである. パラメーターの変化としては (1)無抑制収縮波の消失または減弱, (2)膀胱容量の増大, (3)膀胱トーンスの正常化などが観察される. 副作用としては口渇, 散瞳, 残尿量増加などがある.

不安定膀胱に対する効果: 46 歳男性が急迫性尿失禁と排尿開始遅延を訴えた. 神経学的検査に異常なし. 膀胱内圧測定をまず仰臥位でおこなうと容量 500 ml の正緊張性曲線 (normotonic cystometrogram) を示した. つぎに体位を座位に変換して内圧を測定すると (誘発テスト), Fig. 1 左のごとく容量 60 ml で排尿筋は強力な無抑制収縮を始め, これに同期した肛門括約筋電図の活動電位が著明に増強した. いわゆる不安定膀胱 (unstable bladder) タイプ III と診断し¹⁰⁾, 副交感神経抑制剤が適応と考えた. 治療効果を予知するため臭化チメピジウム 15 mg (セズデン, 田辺) を静脈注射した. 同じ測定体位にもかかわらず, 膀胱容量は 300 ml 以上に増大し無抑制収縮は見事に消失した (Fig. 1, 右).

α 交感神経抑制剤

泌尿器科領域における本剤の適応は(1)下部尿路の通過障害および(2)自律神経過緊張症である. 前者についてはフェノキシベンザミンによる治療法^{11,12)}がよく知られている. 一方後者は脊髄損傷に併発する疾患¹³⁾のため, 一般泌尿器科医が遭遇する機会は多くない. 脊髄損傷レベル T-7 以上の患者の体神経—血管反射および内臓—血管反射の病的亢進が原因である. すなわち損傷レベル以下の内臓, 平滑筋, 骨格筋に外傷や圧迫が加わると, 血管は反射的に収縮し, 血圧上昇, 徐脈, 発汗, 顔面紅潮, 頭痛などが続発する. 膀胱の過伸展, 便秘, 経尿道的手術に際してはこれらの症状が発生しやすく, 注意が必要である. 予防措置としては原因となる要因の除去とともに, α-交感神経抑制剤

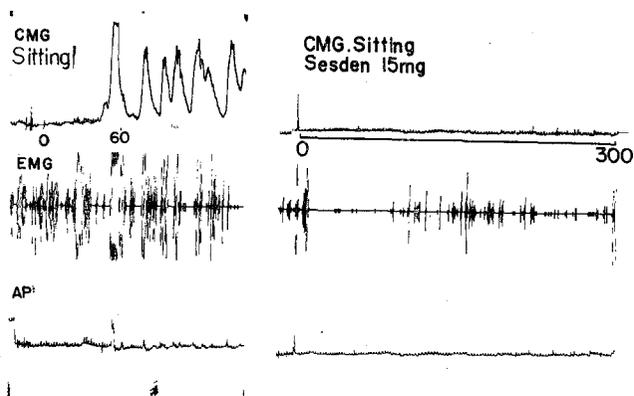


Fig. 1. 無抑制膀胱収縮を示す不安定膀胱(左). 臭化チメピジウム 15 mg 静注により排尿筋の鎮静化を認める(右). 上段: 座位での膀胱内圧曲線, 中段: 肛門括約筋電図, 下段: 腹腔内圧.

(フェントラミン, フェノキシベンザミン) や節速断剤(ヘキサメソニウム, ペントリニウム)を投与する. α 交感神経抑制剤の副作用は起立性低血圧, 鼻閉などである.

フェントラミンの作用: 患者は頸椎損傷17名, 胸椎2名, 腰椎2名の男子21名で, 平均年齢は35歳(15~67歳)であった. 19名(90%)は完全損傷型で, 受傷期間は2年以内が12名(57%), 3~10年5名(23%), 11~20年が4名(19%)であった. 自覚症状は発汗が最も多く18名(86%), つぎに頭痛5名, 嘔気4名, 立毛筋反射3名とつづく. まず砕石位で血圧を測定しつつ, 尿道内圧曲線および膀胱内圧曲線を記録した. つぎにフェントラミン 10 mg (レギチン, 武田)を静脈注射し, 5分後に同じ測定をくり返した.

最大尿道閉鎖圧(maximum urethral closure pressure)は注射前 87 ± 28 cmH₂O から, 66 ± 32 cmH₂O へ下降したが, 統計的有意差は証明されなかった($P > 0.05$). 平均膀胱容量は 223 ml から 218 ml へと全く変化しなかった. 血圧の変化を膀胱空虚時の値を100%として比較した. 血圧は膀胱の拡張とともに上昇し, 最大容量時の収縮期, 弛緩期血圧はおのおの139%へ上昇した. 静注後はおのおの124%, 126%とコントロール値よりも低値を示した. しかし統計的有意差は認められなかった. 発汗, 頭痛など自覚症状は症例ごとに反応程度が異なるものの, 全例で20~50%軽減した.

討 論

薬物附加による下部尿路の尿流動態検査は, 機能異常の確診, 治療方針の決定, そして病態生理の解明に

大きく貢献するものと著者は考える. プロスタグランディンが尿道膀胱平滑筋の生理機能に大きく関与することは明白な事実である^{2,6,9,14}. 今後は効率の高く副作用の少ないPG誘導体, およびその投与方法が臨床的に検討されなければならない. われわれの動物実験はPGE系がF_{2 α} より優れた排尿効率を有することを示した. PGの大量投与および経静脈投与は血圧下降, 下痢, 子宮収縮による痙痛などの副作用を生じる. 臨床的には膀胱注入法が安全といわれる⁴⁻⁶. Desmondらは1.5 mgのPGE₂を膀胱内へ注入し, 36例中14例(39%)に効果を認めた⁶. PGに反応した患者はいずれも正常な仙骨反射弓と病的に大きな膀胱を有し, かつ下部尿路通過障害のない症例であった.

不安定膀胱の存在を正しく認識するためには, 体位の変換を含めた誘発テスト(provocation procedure)を是非試みるべきだろう. われわれの経験では誘発テストをしないと31%の症例は正しく診断されなかった¹⁰. 保存的治療のために, われわれは臭化プロパンテリンを主に処方する. 確実な効果をうるためには, 常用量以上を必要とすることが多い. この他肛門括約筋を持続的に電気刺激したり(Contin-aid, Mentor)¹⁵, 選択的仙骨ブロック(7%フェノールグリセリン)を併用することもある.

自律神経過緊張症は患者の訴えを注意深く聴取するとともに, 脊髄損傷部位のレベルより比較的容易に診断可能である. 今回の症例では2例を除きすべて頸胸椎損傷であった. 腰椎損傷の2例は, 脊髄神経の上行性変性により発症したものと解釈すべきである. 21例中16例(76%)に50 ml以上の残尿を認め, 6例(29

%)は留置カテーテルを有した。したがってこれら症例には薬物療法を始めると同時に、排尿効率の改善を目的とする根本的手段が考慮されなければならない。すなわち保存的にはフェノキシベンザミンを11名に、硫酸グアネチジン(イスマリン、武田)を5名に処方し、15名には間欠(自己)導尿を指導した。外科的には外尿道括約筋切開術を8名に施行した。現在18名(86%)が症状の再発なく、良好な経過をとっている。

要 約

自律神経系薬剤が下部尿路機能におよぼす変化について検討した。犬を用いた *in vivo* 実験では PGE 系が $F_{2\alpha}$ よりも高い排尿効率を示した。PGA₁ は排尿筋に何ら作用を有していない。PG 995 は健常者膀胱に影響をおよぼさない。しかし慢性期神経因性膀胱は PG 995 に denervation supersensitivity 現象を示した。副交感神経抑制剤が排尿筋の無抑制収縮の防止に有効なことを示すとともに、膀胱内圧測定時の誘発テストの必要性について考察した。最後に自律神経過緊張に対する α -交感神経抑制剤の作用を21名の脊髄損傷患者で検討した。

文 献

- 1) Von Euler US: On the specific vaso-dilating and plain muscle stimulating substances from accessory genital glands in man and certain animals (prostaglandin and vesiglandin). *J Physiol* **88**: 213, 1936
- 2) Abrams PH, Feneley RCL: The actions of prostaglandins on the smooth muscle of the human urinary tract *in vitro*. *Brit J Urol* **47**: 909, 1976
- 3) Andersson KE, Persson CGA: Effects of prostaglandins on the isolated human bladder and urethra. *Acta Physiol Scand* **100**: 165, 1977
- 4) Bultitude MI, Hills NH, Shuttleworth KED: Clinical and experimental studies on the action of prostaglandins and their synthesis inhibitors

- on detrusor muscle *in vitro* and *in vivo*. *Brit J Urol* **48**: 631, 1976
- 5) 遠藤博志: プロスタグランディンの基礎と臨床。膀胱機能, p.172, 現代医療社, 東京, 1978
- 6) Desmond AD, Bultitude MI, Hills NH, Shuttleworth KED: Clinical experience with intravesical prostaglandin E₂. *Brit J Urol* **52**: 357, 1980
- 7) Lapedes J, Friend CR, Ajemian EP, Reus WF: A new test for neurogenic bladder. *J Urol* **88**: 245, 1962
- 8) Glahn BE: Neurogenic bladder diagnosed pharmacologically on the basis of denervation supersensitivity. *Scand J Urol Nephrol* **4**: 13, 1970
- 9) Kondo A, Kobayashi T, Otani T, Takita T, Narita H: Supersensitivity to prostaglandin in chronic neurogenic bladders. *Brit J Urol* **52**: 290, 1980
- 10) 小林峰生・近藤厚生: 下部尿路の尿流動態研究。XII. Unstable bladder の臨床的意義。日泌尿会誌投稿中。
- 11) Krane RJ, Olsson CA: Phenoxybenzamine in neurogenic bladder dysfunction. II. Clinical consideration. *J Urol* **110**: 653, 1973
- 12) 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, 1978
- 13) Bors E, Comarr AE: *Neurological urology*, p.86, S. Krager, Basel, 1971
- 14) Taira N: Mode of actions of prostaglandin F_{2\alpha} and its arterial bed in the dog. *Europ J Pharm* **29**: 30, 1974
- 15) Merrill DC: The treatment of detrusor incontinence by electrical stimulation. *J Urol* **122**: 515, 1979