

神経因性膀胱症例に対する横紋筋弛緩剤の 尿水力学的検査法による効果判定

—横紋筋弛緩剤アフロクァロンについて—

信州大学医学部泌尿器科学教室（主任：小川秋実教授）

福井 準之助

米山 威久

富田 康敬

藤本 博

原田 勝弘

長野県身体障害者リハビリテーションセンター（所長：間宮典久博士）

間宮 典久

橋爪 長三

西村 尚志

EFFECT OF STRIATED MUSCLE RELAXANT (AFLOQUALONE) ON NEUROGENIC BLADDER DYSFUNCTION EVALUATED BY MEANS OF URODYNAMIC STUDIES

Junnosuke FUKUI, Takehisa YONEYAMA,

Yasunori TOMITA, Hiroshi FUJIMOTO

and Katsuhiko HARADA

From the Department of Urology, Shinshu University School of Medicine

(Director: Prof. A. Ogawa)

Norihisa MAMIYA, Chozo HASHIZUME

and Naoshi NISHIMURA

From the Nagano Rehabilitation Center

(Chief: Dr. N. Mamiya)

Afloqualone (6-amino-fluoromethyl-3-*o*-tolyl-4-(3H)-quinazolinone), a striated muscle relaxant, was administered to eighteen patients with detrusor~external urethral sphincter dyssynergia due to neuropathic disease. The efficacy of the drug was judged from the objective data by non-trans-urethral urodynamic studies such as simultaneous measurement of intra-abdominal pressure, tone of anal sphincter, EMG of anal sphincter, urinary flow rate and voiding volume.

As the result of urodynamic data, 56% of the patient treated with Afloqualone showed improvement in urodynamic parameters.

Afloqualone, if used in combination with a-blocking agent or B-stimulant, would be useful for the treatment of the patients with neurogenic bladder dysfunction, particularly with hyperreflexic urethral sphincter and detrusor~external urethral sphincter dyssynergia.

緒 言

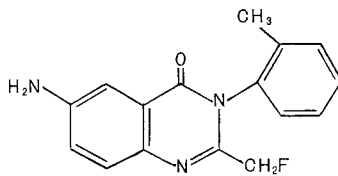
神経因性膀胱患者、特に頸髄や上部胸髄損傷症例に認められる排尿障害の原因の多くは、排尿期間中の尿道括約筋の痙縮によるものが多い。このような症例の治療法として、留置カテーテル法、間歇的導尿法、薬物療法、神経ブロック法などの非観血的療法と、TUR、陰部神経遮断術、尿路変更法などの観血療法とが患者の症状に応じて選択的に用いられてきた。

最近、下部尿路の神経支配およびその薬理作用が解明されつつあり、それに応じて種々の薬物による下部尿路構成筋群の薬剤反応も明らかになりつつある。これに伴い、神経因性膀胱に対する「保存的薬物療法」も重要視されつつある。

今回、横紋筋弛緩剤である 6-amino-2-fluoromethyl-3-(*o*-tolyl)-4-(3H)-quinazolinone (以下アフロクェロンと略す) を主として頸髄損傷を有する神経因性膀胱症例に投与する機会を得たので、その結果を報告する。

6-amino-2-fluoromethyl-3-(*o*-tolyl)-4(3H)-quinazoline (アフロクェロン) について

アフロクェロンは、化学名を 6-amino-2-fluoromethyl-3-(*o*-tolyl)-4(3H)-quinazolinone で表わされ、Fig. 1 に示す構造式を有する薬剤である。



分子式、分子量：
C₁₆H₁₄FN₃O = 283.30

Fig. 1. アフロクェロンの分子式と構造式

その主たる薬理作用は、除脳固縮の緩解作用、脊髄抑制作用であり、脊髄レベルでの単および多シナプス反射の抑制と、脳幹網様体での「促進」と「抑制」作用の抑制効果とであり、末梢の神経-筋接合部への作用はほとんどないとされている。

投 与 方 法

アフロクェロンの 20 mg 錠剤を用いた。内服は 1 日 3 回投与し、1 日量を 60 mg とした。原則として、他の横紋筋弛緩剤や各種自律神経作用薬剤の併用は行っていない。

投与期間は 2 週間またはそれ以上とした。なおアフ

ロクェロン以外の横紋筋弛緩剤をすでに服用していた症例では (塩酸トルペリゾン、ジアゼパム)、原則として 3 日間の休薬期間を経過した後、本剤の投与を行なった。

測定対象と検査方法

対象：年齢 21 歳～55 歳の排尿障害を有する神経因性膀胱症例 18 例を対象とした。男性は 14 例、女性は 4 例であり、対象症例の原疾患については Table 1 に示した。

Table 1. 測定症例の原疾患と症例数

原疾患名	症例数
頸髄損傷	10
胸髄損傷	5
脳性小児麻痺	1
胸髄横断性脊髄炎 (Th ₁₂)	1
原因不明	1
合 計	18

検査方法：薬剤投与前後に尿水力学的検査法を施行し判定した。今回は data の中に患者の主観的改善度を含めず、尿水力学的検査結果のみから判定した。用いた方法は、別に報告しているが、腹腔内圧、肛門括約筋圧、尿流量、排尿量の同時測定法という非経尿道的な手技を用いて、ポリグラフにより記録した (Fig. 2)。

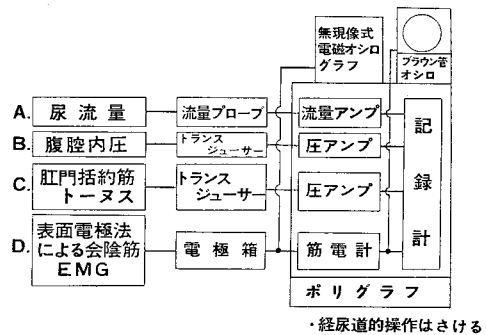


Fig. 2. 非経尿道的、非経膀胱の手技による尿水力学的検査法

結 果

アフロクェロンの尿水力学的検査については Table 2 に示す。効果判定基準には、尿流量波形の変化、最大尿流量値を主にし、排尿時間、腹圧排尿の程度、肛門括約筋トーン波形の変化、1 回排尿量および肛門圧波形と尿流量波形の相互の協調性を考慮して判定した。

Table 2. 判定パラメーターのアフロクアロン投与前後の比較

No	疾患名	排 尿 時 間		腹 圧 排 尿		肛門括約筋トーマス波形		最大尿流量値		尿流量波形の変化		効果判定	
		投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後		
1	脳性痲痺(左半身不随)	2秒 5秒毎7回	1.5秒 2回	強い	強い			2ml/sec	3ml/sec				
2	第2胸髄横断性脊髄炎	17秒	16秒	強い 56mmHg	強い 46mmHg	弛緩 不良	弛緩 不良	5.3ml/sec	5.6ml/sec	双峰状波形	釣鐘状に近い	不変	
3	原因不明	4秒(Crede法)	16秒 6秒毎7回	26.4mmHg	26.4mmHg	スバスム 共同不全有	スバスム 共同不全有	1ml/sec 滴下状態	4ml/sec	滴下状態	断続的鋸歯状	やゝ改善	
4	胸髄1-2損傷	叩打Crede法 発汗駆気出現 排尿不能	叩打Crede法 発汗駆気出現 排尿不能	120mmHg	54mmHg	共同不全強し 48mmHg	叩打に一致して 肛門圧に反射上昇 52.8mmHg	排尿不能	排尿不能	排尿不能	排尿不能	排尿不能	不変
5	頸髄5-6損傷	叩打Crede法 7秒	叩打Crede法	/	/	/	/	6.8ml/sec	10.8ml/sec	台形状	台形状 棘状	やゝ改善	
6	頸髄7損傷	排尿開始まで15分 27秒 Crede法の み3秒~8秒	排尿開始まで45秒 Tapping中に 排尿	48mmHg (+)	43mmHg (+)	上昇あり 共同不全あり	バルーン破損 測定出来ず	8ml/sec	11ml/sec	釣鐘状+棘状 断続的	同様であるが 排尿間隔が狭 くなる	改善	
7	胸髄1-2損傷	叩打Crede法 10秒	叩打Crede法 14秒	100mmHg 以上	43mmHg (+)	100mmHg 以上 共同不全あり	30mmHg全体と して 骨盤底弛緩良好	4.8ml/sec	5ml/sec	台形状+棘状波形 排尿間隔45秒	台形状+棘状 排尿間隔長くなる この間dribbling となる	不変	
8	頸髄5-6損傷	叩打Crede法 12秒	叩打Crede法 7秒	腹壁圧ゆるんだ時 肛門圧上昇あり 43mmHg	軽度 43mmHg	65mmHg 共同不全一部 あり	21mmHg 弛緩なし	11ml/sec	17.5ml/sec	台形状+棘状	釣鐘状+棘状	改善	
9	頸髄6損傷	叩打Crede法 緊張強い(人前で の排尿のため) (抜去)	叩打Crede法 (抜去)	52mmHg	抜去	34mmHg	抜去	滴下状態 0.5ml/s 以下	10ml/sec	滴下状態	断続的鋸歯状+ 台形状	改善	
10	トキソプラズマによる 胸髄5以下痲痺	叩打Crede法 自己導尿 30秒	叩打Crede法 自己導尿	/	/	/	/	5.4ml/sec	12.5ml/sec	台形状+小波状	台形状	やゝ改善	
11	頸髄6損傷	叩打Crede法	叩打Crede法 排尿出来ず	39mmHg	抜去	43mmHg	抜去	15.0ml/sec	排尿出来ず	台形状+棘状	検査1時間前に 排尿	判定不能	
12	頸髄6損傷	叩打Crede法 25秒	叩打Crede法 7秒	腹圧排尿あり 33mmHg	24mmHg	33mmHg	21mmHg	8.2ml/sec	8.0ml/sec	ピラミッド状 +棘状	ピラミッド状 +棘状	パターン は悪化	
13	頸髄6損傷	叩打Crede法 23秒	叩打Crede法 31秒	39mmHg	56mmHg	54mmHg	11mmHg	10.2ml/sec	9.6ml/sec	台形状+棘状	台形状	やゝ改善	
14	胸髄1-2損傷	叩打Crede法 1つのmass flow 50秒	叩打Crede法	ほとんどなし 24mmHg	ほとんどなし 14mmHg	共同不全なし	共同不全なし	11ml/sec	9ml/sec	釣鐘状+棘状	釣鐘状+棘状	不変	
15	頸髄6損傷	叩打Crede法 15秒間隔で8回 338秒	叩打Crede法 27秒間隔で5回 27秒	26mmHg	14mmHg	20mmHg	14mmHg 弛緩なし	5.6ml/sec	7.5ml/sec	台形状+棘状	台形状+棘状	やゝ改善	
16	胸髄5損傷	叩打Crede法 25秒間隔で6回 27秒	叩打Crede法 22秒間隔で3回 14秒	36mmHg	30mmHg	共同不全軽度 36mmHg	共同不全軽度 14mmHg	6.4ml/sec	10.2/sec	釣鐘状	棘状	改善	
17	頸髄6損傷	叩打Crede法 27秒	叩打Crede法	38mmHg	BN開大不全 48mmHg	32mmHg 共同不全あり	14.0mmHg 共同不全なし	5.2ml/sec	3.0ml/sec	釣鐘状	釣鐘状	不変	
18	頸髄6-7損傷	叩打Crede法 5回排尿 34秒	叩打Crede法 1回排尿 62秒	38mmHg	46mmHg	28mmHg	抜去	9.2ml/sec	9.2ml/sec	1つ1つの波形は よいが5回の流量 棘状+ピラミッド型	1つのかたまり となっている	やゝ改善	

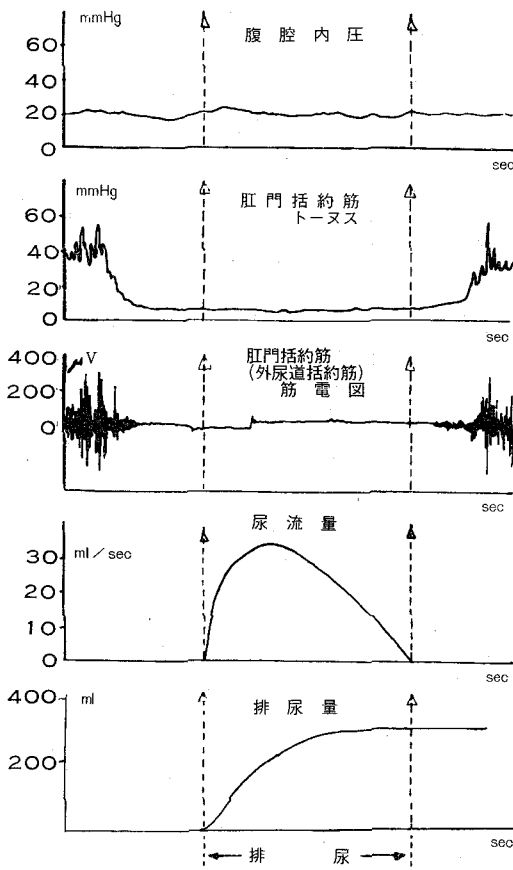


Fig. 3. 正常排尿波形図

その結果、改善症例4例、やや改善症例6例、不変6例、悪化1例、判定不能1例と全体の56%で改善の方向が認められた (Table 2)。

以下に本剤投与前後の尿水力学の検査法による排尿波形図を示す。

まず、正常例での排尿波形は Fig. 3 に示すごとく、排尿開始の数秒前より骨盤底筋群の弛緩 (肛門括約筋圧の低下と肛門括約筋電図での放電減少) が生じる。ついで尿流量曲線の急激な上昇を生じ、排尿前半約 1/3 で peak に達した後下降し、全体として釣鐘状波形を示す。排尿終了後数秒経過した後に骨盤底筋の収縮を認める (肛門括約筋圧の上昇、筋電図の放電数と振幅の増大)。全排尿期間を通じて腹腔内圧の上昇はない。

Fig. 4 は Table 2 の No. 6 の「改善を認めた」女性の C₇ 頸髄不完全損傷例の排尿波形図である。投与前の排尿波形では、下腹部を強く叩打後、Créde 法により排尿を試みているが滴下状態であり、再度の強い叩打を繰り返した、この刺激の途中で反射排尿が生じた。排尿パターンは、骨盤底筋の収縮 (肛門圧の上

昇) があり、腹圧も加えていた (Fig. 4-a)。本剤を2週間内服させた後の排尿波形では、肛門内圧は測定用バルーンが破損したため測定しえなかったが、腹圧の上昇もあまり大きくない。排尿は tapping 中に生じ、尿流量波形もよく、排尿もかたまっていなかった (Fig. 4-b)。

Fig. 5 は Table 2 の No. 13 症例の排尿波形図であり、C₆ 完全損傷をうけている。本症例は本剤の投与により「やや改善」を認められた。投与前の排尿波形では、前症例と同様の下腹部叩打による刺激後に反射排尿が認められた。しかし骨盤底筋の収縮 (肛門圧の上昇) に一致した尿流量の低下が存在した (dysynergia) (Fig. 5-a)。本剤内服2週間後の排尿波形では、下腹部叩打後、Créde 法により排尿を行っており、共同不全は消失した。しかしながら排尿は一回でなしえず、投与前に比べて最大尿流量値もやや低いため、上述したように排尿状態は「やや改善」と判定した (Fig. 5-b)。

Fig. 6 は Table 2 の No. 16 症例の排尿波形図である。投与前の排尿波形図では、肛門内圧も高く (弛緩不全)、最大尿流量値も 6.4 ml/sec と低く、排尿も数回に分けて行っていた。また軽度腹圧排尿も認められた (Fig. 6-a)。本剤内服後では、骨盤底筋群は排尿前より弛緩傾向があり、1回目の排尿は腹圧排尿を行っていたが、2~3回目とともに排尿開始初期に軽く腹圧を加えるのみであった。最大尿流量値も 10.2 ml/sec と投与前に比べ高く、排尿状態の改善を認めた (Fig. 6-b)。

考 案

神経因性膀胱症例での排尿障害の原因となる異常のある部位は、いわゆる「内括約筋」部分と「外括約筋」部分とであり、特に後者によるものが多い。膀胱収縮時に外尿道括約筋部分の弛緩が生じないと残尿を生じ、再発性尿路感染症、尿管口部狭窄、膀胱尿道逆流、腎結石などを生じ腎不全に至る。したがって下部尿路機能不全の治療方針は、膀胱と尿道との間の協調性を得ることに目的がある。

最近、下部尿路の神経支配、特に自律神経系について多くの報告¹⁻³⁾がなされ、下部尿路の神経機構がかなり明らかとなってきた。しかしながら、横紋筋性外尿道括約筋は陰部神経支配とする従来の説に対して、自律神経と体性神経の両支配とする説や、体性神経の影響は全くなく、自律神経支配のみとする説などがあり、一定していない。しかしながら動物実験でクラレを始めとする種々の横紋筋弛緩剤が程度の差はある

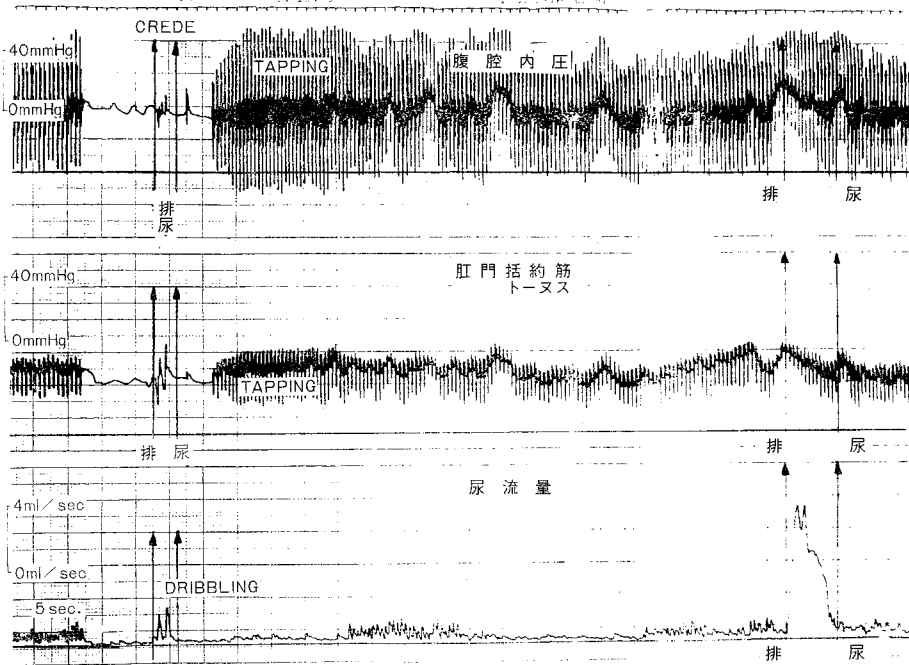


Fig. 4-a; アフロクアロン投与前

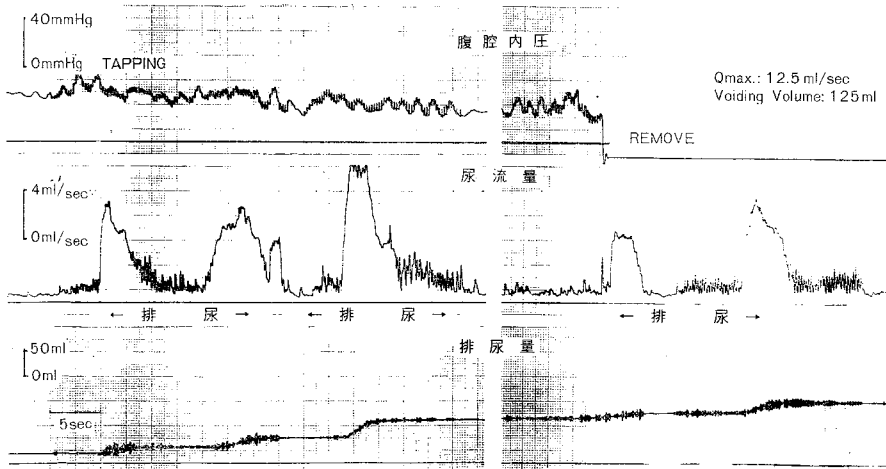


Fig. 4-b; アフロクアロン投与後

Fig. 4. Table 2 の No. 6 症例の排尿波形図

が外括約筋弛緩に有効であるとするわれわれの報告⁴⁾をはじめ、同様に雌犬による実験で50%以上で横紋筋性組成による尿道抵抗が存在したとする報告⁵⁾などを考慮すると、その効果の程度は異なるが、明らかに横紋筋性尿道括約筋への陰部神経の影響は存在すると考えられる。

外括約筋の神経支配の機構に関して Bradley らの詳しい報告⁶⁾がある。Bradley らによれば loop 3 と loop 4 が関与しており、loop 3 は排尿筋と尿道の機

能の共同性を司る loop であり、この loop の障害により利尿筋-外尿道括約筋共同不全または無抑制括約筋弛緩を生ずる。一方 loop 4 は骨盤底筋の中樞神経支配の loop であり、supraspinal で障害された時は括約筋の弛緩を生じるといふ。

神経因性膀胱を含めた下部尿路通過障害症例では、排尿筋の収縮と外括約筋の弛緩という協調性を念頭において治療が行なわれるべきであり、薬物療法もこれに適したものを選択することにより、排尿効率を改善

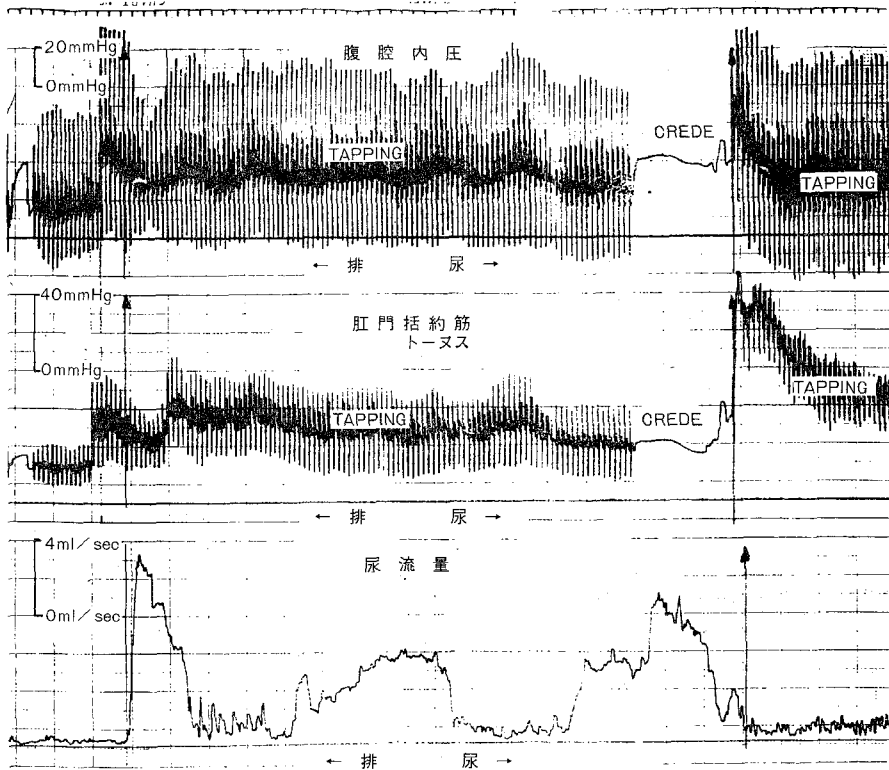


Fig. 5-a; アフロクアロン投与前

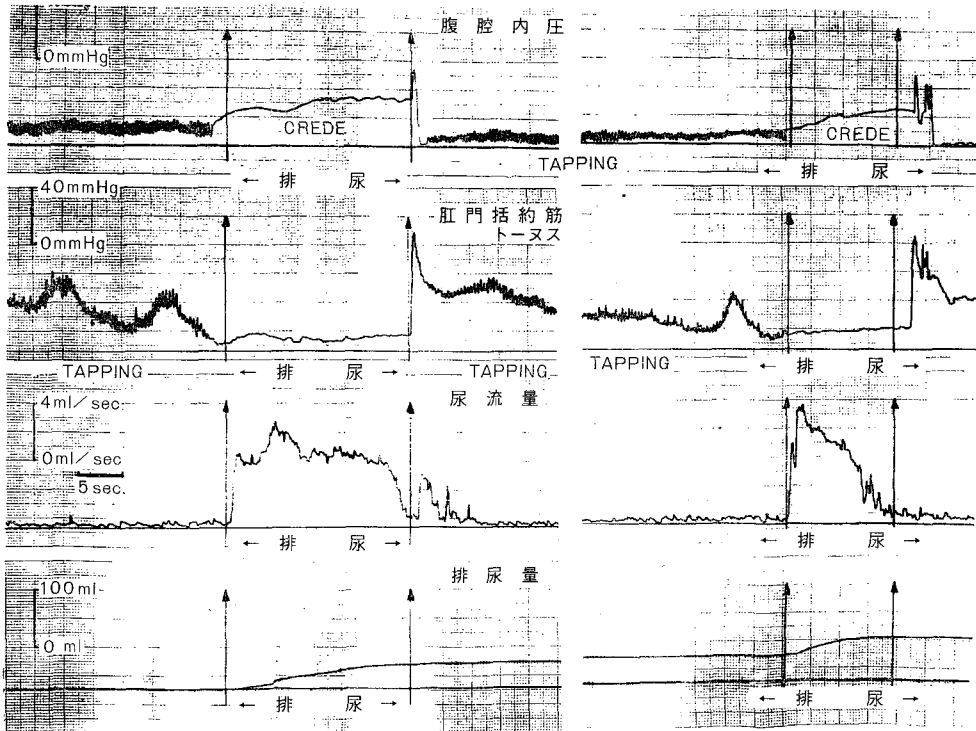


Fig. 5-b; アフロクアロン投与後
Fig. 5. Table 2 の No. 13 症例の排尿波形図

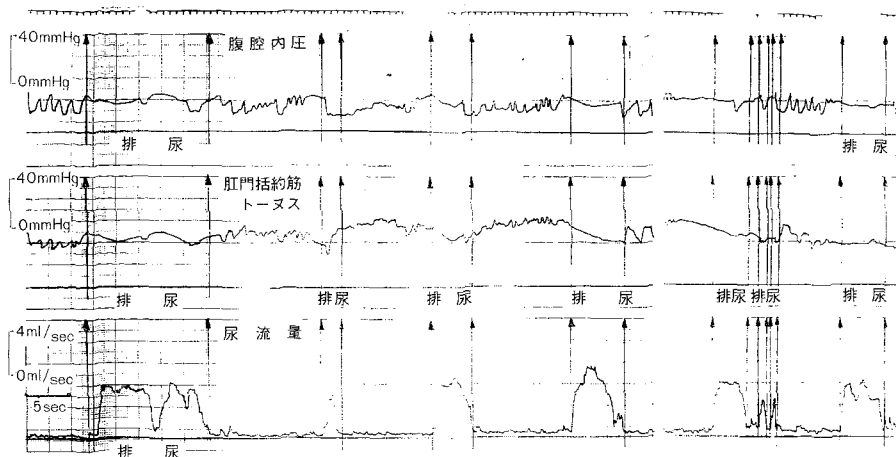


Fig. 6-a; アフロクアロン投与前

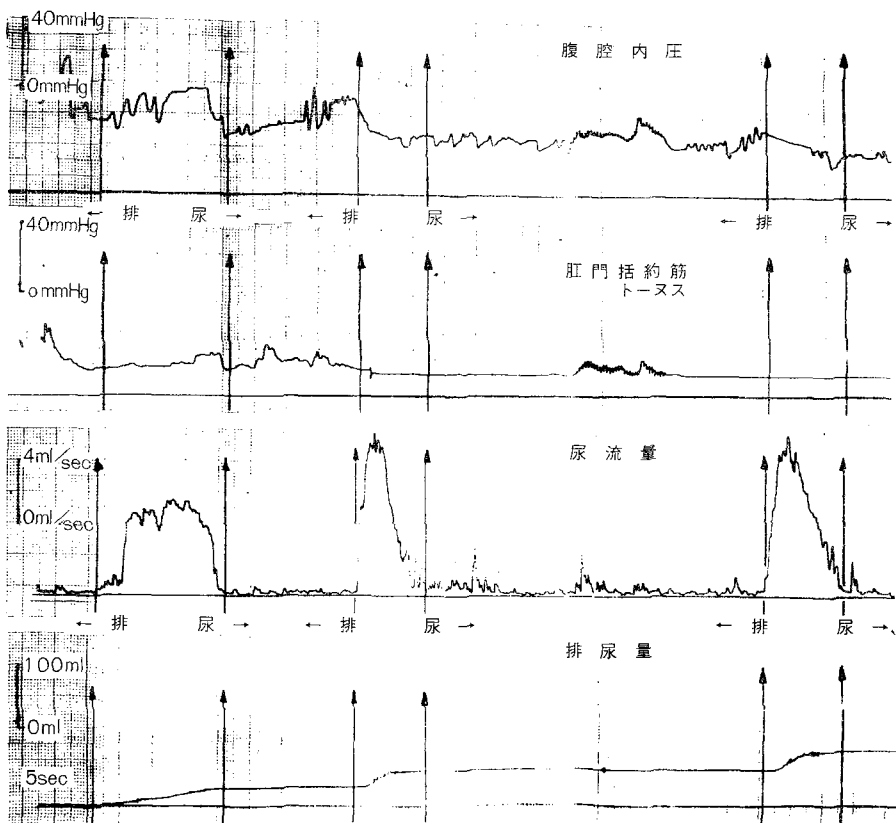


Fig. 6-b; アフロクアロン投与後

Fig. 6. Table 2 の No. 16 症例の排尿波形図

させることに目的があろう。排尿筋の収縮時や腹圧排尿時に外括約筋や膀胱頸部の収縮を改善するために、自律神経薬剤を投与し改善したとする報告^{7,8)}と横紋筋弛緩剤が有効であったとする報告⁹⁻¹²⁾とがある。横紋筋弛緩剤としては、中枢性作用(主として脊髄の単または多シナプス抑制剤)を有する塩酸トルペリゾン、バクロフェン、ジアゼパムなどがあり、他方末梢性作用を有するものとして、クラール、ダントロレンなどが挙げられる。アフロクェロンは単と多シナプス抑制作用のほかに、脳幹網様体に働き「促進」および「抑制」効果を抑制する作用も有しており、これらの抑制効果によって、単および多シナプス反射を制することにより、横紋筋外括約筋の弛緩が得られると考えられる。

中枢性横紋筋弛緩剤を外尿道筋痙縮症例に投与した結果、Pedersen ら¹⁰⁾は80%で改善を認めたと報告、Leyson ら¹²⁾は74%で有効だったと報告している。一方 Smey ら¹¹⁾は藤児の外尿道括約筋亢進症例ではジアゼパムの投与を勧めている。一方 Teague ら¹⁴⁾は動物実験で電氣的に外括約筋共同不全状態を作成し、ダントロレンとバクロフェンとを比較し、後者の方が優れていると報告し、中枢性横紋筋弛緩剤の有用性を示唆している。しかし神経因性膀胱の外括約筋共同不全例には全く効果がなかったとする報告⁹⁾もある。

われわれは神経因性膀胱の薬物療法を行なう時は、患者がどの型の神経因性膀胱に属するかという診断をした上で、排尿筋と尿道構成筋の状態によりなるべく多種類の薬剤の併用を行なっている。たとえば、排尿筋収縮反射亢進+外尿道括約筋スパズム症例には、副交感神経遮断剤(probanthine, timepidium bromide など)と横紋筋弛緩剤(アフロクェロン、塩酸トルペリゾン、バクロフェン、ジアゼパム、ダントロレンなど)ならびに α -blocker 剤の併用、利尿筋収縮不全と外括約筋スパズム症例には、副交感神経亢進剤(ベタネコール、ウブレチッドなど)+横紋筋弛緩剤ならびに α -blocker の併用などである。

今回用いたアフロクェロンは、他剤を併用せず、単独で投与したが、対象症例の半数以上に改善効果が認められ、前述の薬剤との併用でより一層の効果が期待できるものと考えられた。また現在、排尿中枢は仙髄レベルよりも脳幹網様体レベルの方に注目が向けられていることでもあり、本剤について、今後、横紋筋抑制作用の他に、膀胱平滑筋をも含めた下部尿路への影響について検討を加えたい。

結 語

中枢性横紋筋弛緩剤であるアフロクェロンを18例の神経因性膀胱症例に投与し、尿水力学的検査法によりその効果を判定した。その結果、有効と思われた症例は56%であり、神経因性膀胱症例のうち外尿道括約筋共同不全を有する症例には、他の薬剤と併用して用いられてもよいと考えられた。

本論文の御校閲を賜りました信州大学医学部泌尿器科、小川秋実教授に深謝いたします。またアフロクェロンの提供は田辺製薬(株)によるものである。

文 献

- 1) Raz S, Cain M: Adrenergic receptors in the female canine urethra. *Invest Urol* 9: 319~323, 1972
- 2) Khanna OP, Gonick P: Effect of phenoxybenzamine hydrochloride on canine lower urinary tract: Clinical implications. *Urology* 6: 323~1975
- 3) El-Badawi A, Shenk KEA: A new theory of innervation of bladder musculature. Part 4, Innervation of vesico-urethral junction and urethral sphincter. *J Urol* 111: 613~615, 1974
- 4) 福井準之助: 第13回日本パラプレジヤ医学会, シンポジウム「尿路障害に対する薬物療法縮小に対して」1978
- 5) Tanagho EA, Meyers FH, Smith DR: Urethral resistance: its components and implications. II. Striated muscle component. *Invest Urol* 7: 195~205, 1969
- 6) Bradley WE, Scott FB: Physiology of the urinary bladder, *Campbell's Urology*, 4th edit., Vol.1, p.87~124, WB Saunders, Philadelphia, 1978
- 7) Awad SA, Downie JW: Sympathetic dyssynergia in the region of the external sphincter. *J Urol* 118: 636~640, 1977
- 8) Yalla SV, Blunt KJ, Fam BA, Constantinople NL, Gittes RF: Detrusor urethral sphincter dyssynergia. *J Urol* 118: 1026~1029, 1977
- 9) 福井準之助: 神経因性膀胱の薬物療法. *泌尿紀要* 21: 833~845, 1975
- 10) Pedersen E, Grynderup V: Effect of Hydramitra-zine (Lisidonil) in the treatment of neurogenic bladder dysfunction. *Brit Med J* 2: 271~273, 1966
- 11) Smey P, Firlit CF, King LR: Voiding pattern

- abnormalities in normal children; Results of pharmacologic manipulation. *J Urol* **120**: 574~577, 1978
- 12) Leyson JFJ, Martin BF, Sporer A: Baclofen in the treatment of detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol* **124**: 82~84, 1980
- 13) Hackler RH, Broecker BH, Klein FA, Brady SM: A clinical experience with Dantrolene Sodium for external sphincter hypertonicity in spinal cord injured patients. *J Urol* **124**: 78~81, 1980
- 14) Teague CT, Merrill DC: Effect of Baclofen and Dantrolene on bladder stimulator induced detrusor-sphincter dyssynergia in dogs. *Urology* **11**: 531, 1978

(1981年2月27日受付)