

下部尿路閉塞性疾患における尿流動態の研究

II. 排尿困難に対する Alpha adrenergic blocker
(phenoxybenzamine) の効果について

広島大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 仁平寛巳教授)

北 野 太 路
中 野 博
畑 地 康 助
仁 平 寛 巳

松山赤十字病院泌尿器科 (主任: 白石恒雄博士)

広 本 宣 彦
白 石 恒 雄URODYNAMICS STUDIES OF THE PATIENTS WITH
LOWER URINARY TRACT OBSTRUCTIONII. URODYNAMIC RESPONSE TO ALPHA ADRENERGIC BLOCKER
(PHENOXYBENZAMINE) IN BPH AND NEUROGENIC VESICAL
DYSFUNCTIONTaiji KITANO, Hiroshi NAKANO, Kousuke HATACHI and
Hiromi NIHIRA*From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine, Hiroshima, Japan
(Director: Prof. H. Nihira, M.D.)*

Nobuhiko HIROMOTO and Tsuneo SHIRAISHI

*From the Department of Urology, Matsuyama Red Cross Hospital, Matsuyama, Japan
(Director: Dr. T. Shiraishi, M.D.)*

The subjective and urodynamic effects of an alpha adrenergic agent on voiding difficulty were studied in 21 patients with benign prostatic hyperplasia and 6 patients with atonic type of neurogenic vesical dysfunction. All patients were treated by oral administration of phenoxybenzamine 10 mg daily for 14 days. The effectiveness was determined by the degree of relief of symptoms related to micturition, and the improvement in rate of residual urine, maximum flow rate and urethral pressure profile.

In benign prostatic hyperplasia, the subjective and objective symptoms were improved in 76.1% and 73.6% of the patients, respectively. Particularly, the improvement in maximum flow rate was statistically significant compared to the value before treatment. In neurogenic vesical dysfunction, the subjective and objective symptoms were improved in 50% and 100% of the patients, respectively.

From these results, phenoxybenzamine was considered to be useful in easing the voiding difficulty of patients suffering from benign prostatic hyperplasia and neurogenic vesical dysfunction.

緒 言

phenoxybenzamine hydrochloride (POB と略記) は1951年 Edward Macko らにより発表された β -haloalkylamine 系の薬剤に属する受容体遮断剤である¹⁾。POB は欧米では数年前より下部尿路の異常によるさまざまな排尿障害に対して広く使用されているが、本邦では開心術時や褐色細胞腫による高血圧抑制を目的とした錠剤の使用例^{2,4)}が報告されて、排尿障害に対してははまだ実験的投与の段階である。

膀胱頸部、尿道平滑筋、前立腺組織および前立腺被膜に豊富に存在する α 受容体^{5,6)} を POB は遮断し、尿道内圧を低下させる作用があるとされている。すなわち前立腺肥大症をはじめとした下部尿路の排尿障害に対して排尿効率の改善を目的として投与されている。

今回、われわれは前立腺肥大症ならびに神経因性膀胱の症例に対して POB を投与し、その臨床成績ならびに副作用について検討したので報告する。

対象ならびに方法

対 象

広島大学医学部付属病院泌尿器科および松山赤十字病院泌尿器科を受診した患者を対象とした。患者は前立腺の直腸触診、尿道膀胱鏡の検査、逆行性尿道膀胱造影、排尿時膀胱尿道造影、膀胱内圧測定などにより診断された前立腺肥大症21例、神経因性膀胱の無緊張型6例の計27例で全例男性である。前立腺肥大症に関しては症状発現から今回の研究までの期間、腺腫の大きさおよび残尿量については特別な規定を設けなかった。年齢は49歳から88歳にわたり、平均67.0歳であった。

投与方法

本薬剤は化学名 N-(2-chlorethyl)-N-(1-methyl-2-phenoxyethyl) benzamine, 一般名 phenoxybenzamine hydrochloride で1錠中 5mg を含有している。POB の投与は1回1錠内服し、1日2回投与とした。前立腺肥大症に対しては原則として POB 単独投与とし、神経因性膀胱に対しては臭化ジスチグミン (Ubretid[®]) を併用した。なお前立腺肥大症に関しては、最近6カ月以内にホルモン性前立腺肥大症治療薬またはこれに準じる薬剤の投与をうけた症例は除外したが、非ホルモン性前立腺肥大症治療薬の投与をうけたものは2週間以上の休薬期間において POB を投与した。合併症として精神病、尿道狭窄、前立腺癌を有する症例は除外したが、その他の合併症を有する症例については本

薬剤の検討に影響がないと判断された薬剤のみを継続投与し本検討に加えた。患者に対しては薬剤の作用機序、副作用について詳細に説明し、自・他覚的に異常があればただちに内服を中止し受診するように指導した。

検討事項

自覚症状および他覚的検査所見の両者について、2週間の POB 投与期間の前後において検討した。

1. 自覚症状

自覚症状に関する問診は下記のごとく施行した。

1) 排尿回数、とくに前立腺肥大症に対しては就寝時より起床時までの夜間排尿回数について、神経因性膀胱に対しては1日排尿回数

2) 排尿困難の程度

3) 尿閉の有無

4) 残尿感の程度

2. 他覚的所見

1) 尿流量測定法: DISA 2100 micrometer を用いて最大尿流量率 (maximum flow rate, ml/sec), 排尿量 (voided volume), 残尿量 (volume of residual urine) および残尿率 (rate of residual urine) を計測した。

2) 尿道内圧測定法: Urolab Model 1151 (Life Tec.) を用いて経尿道的に尿道内圧 (urethral pressure profile) を測定した。尿道内圧波形における各部の名称は The International Continence Society Committee⁷⁾ の命名にしたがった (Fig. 1)。

3. 副作用について

投与中、本薬剤によると思われる異常な自・他覚症

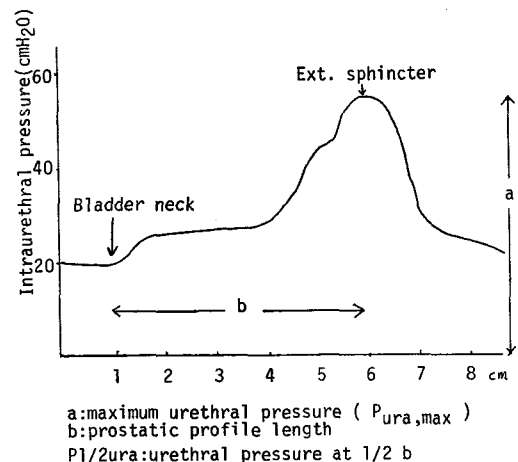


Fig. 1. Schematic pattern of the urethral pressure profile in normal men. (Cited by Bates, 1979)

状について調査し、また投与前および投与終了時に末梢血液検査、脈拍数、血圧、肝機能検査、腎機能検査を施行した。

効果判定方法

自覚症状では排尿回数、排尿困難、残尿感、尿閉の病歴の有無などについて勝見ら⁹⁾の報告にしたがって症状の軽重に応じて配点し、各項目の総和により決定した (Table 1)。すなわち治療前後の点数の総和を比較して4点以上の減少は著効、3～1点の減少は有効、点数の不変および増加は無効とした。

Table 1. Scoring for evaluation of subjective symptoms

| Subjective symptoms | Degrees | Score |
|-------------------------|----------------------|-------|
| Difficult voiding | No | 0 |
| | Slight | 1 |
| | Moderate | 2 |
| Urinary retention | No | 0 |
| | Yes | 2 |
| Sense of residual urine | No | 0 |
| | Slight | 1 |
| | Moderate | 2 |
| Nocturia | No | 0 |
| | Slight (1-2 times) | 1 |
| | Moderate (>3 times) | 2 |
| Frequent urination | No | 0 |
| | Slight (10-15 times) | 1 |
| | Moderate (>15 times) | 2 |

Table 2. Scoring for evaluation of objective signs

| Objective signs | Degrees | Score |
|------------------------|-------------|-------|
| Maximum flow rate | Improved * | -1 |
| | No changed | 0 |
| | Aggravated | +1 |
| Rate of residual urine | Improved ** | -1 |
| | No changed | 0 |
| | Aggravated | +1 |

* >20% increase than before treatment

** >20% decrease than before treatment

他覚所見の効果判定は25例に施行された尿流量測定および残尿量測定により最大尿流量率、残尿率の2項目について判定した (Table 2)。すなわち総計が投与後に2点以上減少した場合を著効、1点の減少は有効、点数の不変あるいは増加した症例は無効とした。ただし最大尿流量率および残尿率はそれぞれ20%の増

加あるいは減少をもって改善とした。尿道内圧測定は27例の全例に施行しなかったために、他覚所見の効果判定には加えず参考資料として用いた。推計学的検定法は Student-t 検定を用いた。

研究成績

1. 自覚症状に対する効果

前立腺肥大症21例における投与前後の残尿感、排尿困難、夜間排尿回数、尿閉の有無について Table 1 の判定基準に従って全症例の点数を Table 3 に示した。

残尿感は投与により8例が消失、5例が改善し有効率は61.9%であった。排尿困難では消失したもの6例、改善が7例であり有効率は61.9%であった。夜間排尿回数に関しては頻尿の消失例5例、改善例が8例で有効率61.9%であった。前立腺肥大症の自覚症状に対する本剤の総合効果判定では著効4例 (61.9%) に認められ有効12例 (57.1%)、無効は5例 (23.9%) であり、著効、有効を合計した有効率は76.1%であった。

神経因性膀胱6例についても同様に Table 3 に示した。1例に残尿感の消失がみられたが、残りの5例には変化はみられなかった。排尿困難に対しては1例が消失し、2例に改善がみられた。頻尿に対しては1例にのみ改善がみられた。神経因性膀胱の自覚症状に対する本剤の総合効果判定は著効、有効をあわせて3例であり有効率は50%であった。

2. 他覚所見に対する効果

尿流量測定値、残尿量および残尿率については Table 4 に示した。前立腺肥大症についてみると最大尿流量率は16例 (84.2%) に改善を示した。本剤投与前後の平均最大尿流量率はそれぞれ 5.1 ± 2.7 ml/sec、 9.0 ± 4.3 ml/sec であり有意な増加 ($P < 0.01$) であった。残尿率は12例 (63.2%) に改善が認められ、投与前後の平均残尿率はそれぞれ $30.9 \pm 26.9\%$ 、 $19.4 \pm 19.5\%$ であったが推計学的に有意な減少ではなかった。総合判定では著効ならびに有効をあわせて14例で有効率は73.6%であった (Table 5)。

神経因性膀胱についてみると最大尿流量率および残尿率のいずれにおいても全例に改善が見られ、総合効果判定では有効率は100%であった。

尿道内圧測定は前立腺肥大症3例、神経因性膀胱5例に施行した結果を Table 6 に示した。神経因性膀胱の1例を除いた7例に13.3%から64%の最大尿道内圧の低下がみられた。Fig. 2 から Fig. 9 までに各症例の POB 投与前後の尿道内圧波形を示した。

Table 3. Changes in subjective symptoms before and after the treatment period

| Case No. | Age | Sex | Disease | Nocturia | | Frequent urination | | Difficult voiding | | Urinary retention | | Sense of residual urine | | Total score | Effect | |
|----------|-----|-----|---------|----------|---|--------------------|---|-------------------|---|-------------------|---|-------------------------|---|-------------|--------|-----------|
| | | | | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | | | |
| 1 | 60 | M | BPH | 2 | 2 | | | 2 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 | 5 | 5 | Poor |
| 2 | 74 | M | BPH | 1 | 1 | | | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 3 | 3 | Poor |
| 3 | 62 | M | BPH | 1 | 1 | | | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 3 | 3 | Poor |
| 4 | 59 | M | BPH | 1 | 1 | | | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 | 5 | 5 | Poor |
| 5 | 77 | M | BPH | 2 | 1 | | | 2 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 6 | 2 | Excellent |
| 6 | 79 | M | BPH | 2 | 1 | | | 2 | 1 | 2 | 0 | 2 | 1 | 8 | 3 | Excellent |
| 7 | 82 | M | BPH | 1 | 1 | | | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 1 | 5 | 4 | Good |
| 8 | 74 | M | BPH | 1 | 1 | | | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 | 5 | 5 | Poor |
| 9 | 68 | M | BPH | 2 | 1 | | | 1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 6 | 1 | Excellent |
| 10 | 74 | M | BPH | 1 | 0 | | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | Good |
| 11 | 58 | M | BPH | 1 | 0 | | | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 0 | Good |
| 12 | 55 | M | BPH | 0 | 0 | | | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | Good |
| 13 | 74 | M | BPH | 2 | 1 | | | 2 | 1 | 0 | 0 | 2 | 1 | 6 | 3 | Good |
| 14 | 68 | M | BPH | 2 | 1 | | | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 5 | 3 | Good |
| 15 | 61 | M | BPH | 1 | 1 | | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | Good |
| 16 | 72 | M | BPH | 2 | 1 | | | 2 | 1 | 0 | 0 | 2 | 2 | 6 | 4 | Good |
| 17 | 75 | M | BPH | 2 | 2 | | | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 | 8 | 6 | Good |
| 18 | 71 | M | BPH | 2 | 1 | | | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 4 | 2 | Good |
| 19 | 72 | M | BPH | 2 | 1 | | | 2 | 1 | 0 | 0 | 2 | 1 | 6 | 3 | Good |
| 20 | 68 | M | BPH | 1 | 0 | | | 2 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 5 | 1 | Excellent |
| 21 | 58 | M | BPH | 1 | 0 | | | 2 | 1 | 0 | 0 | 2 | 1 | 5 | 2 | Good |
| 22 | 60 | M | NVD | | | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 4 | 4 | Poor |
| 23 | 64 | M | NVD | | | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 | 3 | 3 | Poor |
| 24 | 88 | M | NVD | | | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 0 | 1 | 1 | 7 | 3 | Good |
| 25 | 49 | M | NVD | | | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 1 | Good |
| 26 | 59 | M | NVD | | | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 | 4 | 4 | Poor |
| 27 | 49 | M | NVD | | | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 3 | 2 | Good |

M:Male, F:Female, BPH:Benign prostatic hyperplasia, NVD:Neurogenic vesical dysfunction, B:Before, A:After

Table 4. Changes in urodynamic data before and after the treatment period

| Case No. | Maximum flow rate (ml/sec) | | Voided volume(ml) | | Volume of residual urine(ml) | | Rate of residual urine(%) | |
|----------|----------------------------|------|-------------------|-----|------------------------------|-----|---------------------------|------|
| | B | A | B | A | B | A | B | A |
| 1 | 7.5 | 14.0 | 320 | 470 | 70 | 120 | 18.0 | 20.0 |
| 2 | 6.3 | 9.4 | 230 | 250 | 130 | 50 | 36.1 | 16.7 |
| 3 | 2.5 | 3.0 | 200 | 180 | 0 | 70 | 0 | 28.0 |
| 4 | 5.0 | 9.0 | 140 | 220 | 200 | 24 | 58.8 | 9.8 |
| 5 | 1.2 | 5.8 | 48 | 60 | 25 | 20 | 34.2 | 25.0 |
| 6 | 1.8 | 7.0 | 30 | 180 | 650 | 25 | 95.6 | 12.2 |
| 7 | 4.5 | 9.5 | 140 | 24 | 100 | 120 | 41.7 | 83.3 |
| 8 | 4.2 | 4.9 | 120 | 88 | 35 | 14 | 22.6 | 13.7 |
| 9 | 5.0 | 8.9 | 186 | 210 | 0 | 2 | 0 | 0.9 |
| 10 | 3.0 | 18.0 | 140 | 206 | 70 | 3 | 33.2 | 0 |
| 11 | 12.0 | 6.5 | 1/5 | 150 | 50 | 50 | 22.2 | 25.0 |
| 14 | 9.0 | 2.0 | 285 | 50 | 15 | 50 | 5.0 | 50.0 |
| 15 | 7.0 | 11.8 | 150 | 200 | 30 | 25 | 16.7 | 11.1 |
| 16 | 4.0 | 16.0 | 100 | 220 | 10 | 10 | 9.0 | 4.3 |
| 17 | 5.0 | 13.3 | 130 | 270 | 0 | 80 | 0 | 22.9 |
| 18 | 1.2 | 4.0 | 40 | 156 | 280 | 80 | 87.5 | 33.9 |
| 19 | 6.2 | 8.3 | 140 | 200 | 40 | 10 | 22.2 | 4.8 |
| 20 | 4.0 | 7.0 | 50 | 120 | 75 | 0 | 60.0 | 0 |
| 21 | 8.0 | 13.3 | 300 | 340 | 100 | 30 | 25.0 | 8.1 |
| 22 | 2.0 | 10.0 | 130 | 310 | 190 | 20 | 59.4 | 6.4 |
| 23 | 6.0 | 17.0 | 180 | 390 | 1320 | 500 | 88.0 | 56.2 |
| 24 | 2.4 | 3.6 | 46 | 188 | 230 | 10 | 83.3 | 5.1 |
| 25 | 6.0 | 8.5 | 140 | 192 | 170 | 10 | 54.8 | 4.9 |
| 26 | 3.9 | 8.4 | 130 | 386 | 830 | 200 | 86.4 | 34.1 |
| 27 | 10.5 | 19.0 | 110 | 220 | 75 | 50 | 40.5 | 18.5 |

Table 5. Changes in objective signs before and after the treatment period

| Case No. | Maximum flow rate | Rate of residual urine | Total score | Effect |
|----------|-------------------|------------------------|-------------|-----------|
| 1 | -1 | 0 | -1 | Good |
| 2 | -1 | -1 | -2 | Excellent |
| 3 | -1 | +1 | 0 | Poor |
| 4 | -1 | -1 | -2 | Excellent |
| 5 | -1 | -1 | -2 | Excellent |
| 6 | -1 | -1 | -2 | Excellent |
| 7 | -1 | +1 | 0 | Poor |
| 8 | 0 | -1 | -1 | Good |
| 9 | -1 | 0 | -1 | Good |
| 10 | -1 | -1 | -2 | Excellent |
| 11 | +1 | 0 | +1 | Poor |
| 14 | +1 | +1 | +2 | Poor |
| 15 | -1 | -1 | -2 | Excellent |
| 16 | -1 | -1 | -2 | Excellent |
| 17 | -1 | +1 | 0 | Poor |
| 18 | -1 | -1 | -2 | Excellent |
| 19 | -1 | -1 | -2 | Excellent |
| 20 | -1 | -1 | -2 | Excellent |
| 21 | -1 | -1 | -2 | Excellent |
| 22 | -1 | -1 | -2 | Excellent |
| 23 | -1 | -1 | -2 | Excellent |
| 24 | -1 | -1 | -2 | Excellent |
| 25 | -1 | -1 | -2 | Excellent |
| 26 | -1 | -1 | -2 | Excellent |
| 27 | -1 | -1 | -2 | Excellent |

3. 副作用

副作用と思われる自、他覚症状については軽度のみまい感4例、軽度の頭重感1例があったが投与は継続した。逆行性射精は1例も認められなかった。また血液一般、血圧、脈拍数、肝機能、腎機能検査値は投与前にくらべて投与後に悪化した症例は認められなかった。

考 察

排尿は膀胱利尿筋の収縮とともに膀胱頸部の開大、

Table 6. Urethral pressure profile response to α -adrenergic block

| Case No. | P1/2 ura (cmH ₂ O) | | Pura, max (cmH ₂ O) | |
|----------|-------------------------------|----|--------------------------------|----|
| | B | A | B | A |
| 1 | 24 | 16 | 90 | 74 |
| 2 | 16 | 8 | 130 | 95 |
| 3 | 41 | 18 | 100 | 70 |
| 22 | 24 | 22 | 83 | 63 |
| 23 | 58 | 24 | 96 | 34 |
| 24 | 26 | 16 | 50 | 48 |
| 25 | 20 | 14 | 92 | 80 |
| 26 | 24 | 26 | 46 | 68 |

Pura, max : maximum urethral pressure
 P1/2 ura : midposterior urethral pressure
 B : Before
 A : After

尿道平滑筋の弛緩による尿道内圧の低下という一連の協調運動である。元来、下部尿路の排尿異常の治療に関して神経因性膀胱の無緊張型に対しては副交感神経刺激剤の投与による膀胱利尿筋の賦活⁹⁻¹¹⁾を、前立腺肥大症には生薬¹²⁾、アミノ酸合剤¹³⁾、臓器抽出薬¹⁴⁾の投与がおこなわれており、交感神経系に作用する薬剤の投与は一般的にはおこなわれていなかった。

現在までの下部尿路に関する検討を図式化すると Fig. 10 のように要約される¹⁵⁾。すなわち膀胱利尿筋にはコリン作動性受容体と β 受容体が優位に存在し、膀胱三角部以遠の膀胱頸部、前立腺部尿道、前立腺組織には α 受容体が優位に存在している。

β 受容体刺激剤および遮断剤の投与でそれぞれ膀胱

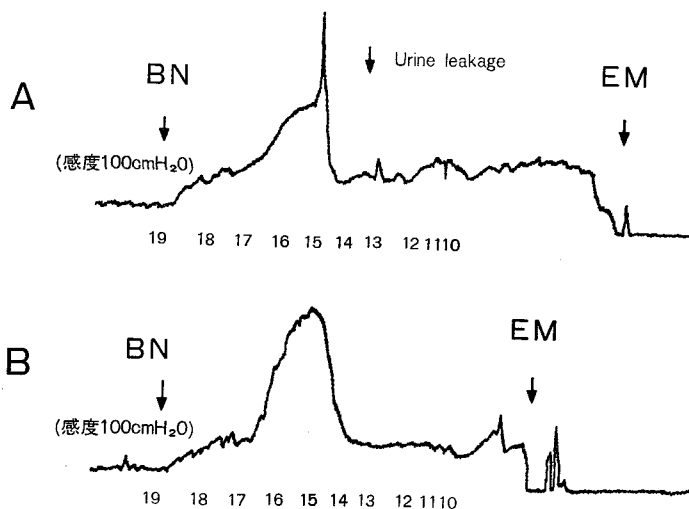


Fig. 2. Urethral pressure profile response to α -adrenergic block. A, control; B, reduction of urethral pressure on administration of phenoxybenzamine (Case 1).

Table 7 Laboratory data before and after treatment with POB in patients with lower urinary tracts obstruction

| Case No. | Blood pressure mmHg | | Pulse rate (/min) | | RBC ($\times 10^4$) | | WBC ($\times 10^3$) | | Hb (g/dl) | | Platelet ($\times 10^4$) | | T.Bil (mg/dl) | | GOT (U) | | GPT (U) | | A1-P (U) | | BUN (mg/dl) | |
|----------|---------------------|----------|-------------------|----|-----------------------|-----|-----------------------|-----|-----------|------|----------------------------|------|---------------|----------|---------|----|---------|----|----------|-----|-------------|----------|
| | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 114/86 | 132/92 | 110 | 90 | 469 | 426 | 7.2 | 9.6 | 14.5 | 13.3 | 27.0 | 23.8 | 1.2 | 0.6 | 22 | 30 | 5 | 12 | 5.6 | 4.9 | 19.9 | 11.5 |
| 2 | 150/72 | 140/86 | 90 | 70 | 380 | 416 | 7.3 | 9.4 | 12.6 | 13.4 | 21.5 | 26.0 | 0.5 | 0.6 | 19 | 17 | 8 | 19 | 5.1 | 4.5 | 17.7 | 17.3 |
| 3 | 158/70 | 130/90 | 70 | 80 | 439 | 443 | 4.0 | 5.9 | 14.3 | 13.7 | 22.3 | 33.0 | 1.2 | 0.8 | 18 | 39 | 13 | 16 | 3.9 | 6.3 | 19.2 | 14.3 |
| 4 | 140/78 | 144/78 | 70 | 70 | 377 | 404 | 5.4 | 6.3 | 12.0 | 12.6 | 30.0 | 20.1 | 0.5 | 0.4 | 15 | 12 | 7 | 8 | 3.3 | 8.3 | 10.8 | 13.3 |
| 5 | 138/82 | 140/80 | 80 | 80 | 437 | 496 | 7.1 | 5.7 | 14.0 | 13.7 | 24.4 | 22.0 | 0.7 | 0.4 | 24 | 21 | 13 | 16 | 4.3 | 4.5 | 16.0 | 17.3 |
| 6 | 110/70 | 150/90 | 80 | 88 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | 124/80 | 118/70 | 80 | 80 | 501 | 386 | 12.0 | 6.8 | 17.4 | 12.6 | 32.2 | 21.8 | 1.3 | 0.6 | 12 | 18 | 10 | 9 | 7.2 | 6.5 | 13.5 | 12.2 |
| 8 | 114/66 | 98/62 | 80 | 80 | 392 | 402 | 6.6 | 5.3 | 12.4 | 12.5 | 26.2 | 19.5 | 0.5 | 0.5 | 13 | 17 | 4 | 8 | 6.8 | 6.1 | 16.0 | 22.8 |
| 9 | | not done | | | 430 | 360 | 10.1 | 5.6 | 14.7 | 13.3 | 26.2 | 19.5 | | not done | 21 | 15 | 11 | 13 | 8.7 | 9.7 | 17.1 | 15.1 |
| 10 | 138/72 | 136/64 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 11 | | not done | | | 400 | 430 | 6.9 | 5.0 | 14.5 | 14.5 | 19.0 | 17.0 | | not done | 18 | 30 | 21 | 30 | 4.2 | 4.0 | | not done |
| 12 | | not done | | | 334 | 350 | 5.0 | 6.2 | 11.6 | 11.8 | 20.0 | 11.0 | | not done | 22 | 20 | 17 | 17 | 5.0 | 5.2 | 19.5 | 19.7 |
| 13 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14 | 140/80 | 144/74 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 15 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 16 | 135/90 | 130/90 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 17 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 18 | 118/68 | 108/68 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 19 | 170/100 | 152/82 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 20 | 110/70 | 106/68 | 72 | 90 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 21 | | not done | | | 481 | 515 | 5.2 | 5.2 | 16.0 | 16.7 | 29.2 | 16.0 | | not done | 27 | 31 | 49 | 61 | 6.3 | 6.6 | 13.0 | 12.0 |
| 22 | 156/90 | 150/90 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 23 | 186/82 | 150/80 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 24 | | | | | | | | | | | | | | | 24 | 18 | 25 | 13 | 6.4 | 5.7 | | |

B: Before A: After Normal range; GOT: 0-40, GPT: 5-40, A1-P: 4-12,

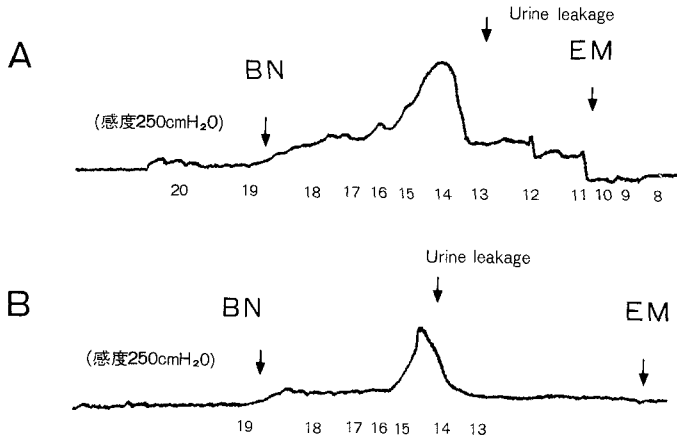


Fig. 3. Urethral pressure profile response to α -adrenergic block. A, control; B, reduction of urethral pressure on administration of phenoxybenzamine (Case 2).

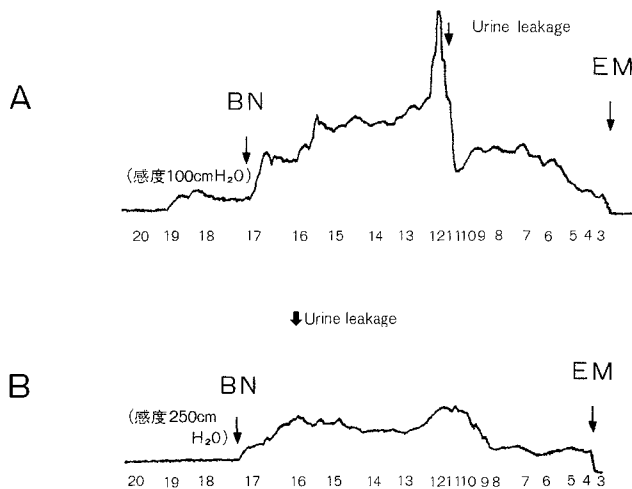


Fig. 4. Urethral pressure profile response to α -adrenergic block. A, control; B, reduction of urethral pressure on administration of phenoxybenzamine (Case 3).

容量の増大および尿道内圧の上昇をもたらす効果^{16,17)}があるが、副作用として脈拍数、拡張期血圧の変動がいちじるしいため β 受容体作働薬は臨床的には使用されていない。すなわち心血管系に影響を及ぼさない程度の β 受容体作働薬の投与量では、膀胱機能や尿道内圧に何ら影響を与えないので下部尿路の排尿障害症例に投与しても効果は期待できない¹⁸⁾。

α 受容体遮断剤の泌尿器科的応用は脊髄損傷例にPOBを投与して残尿が著明に減少した報告¹⁹⁾に始ま

り、現在までに国内外ともに多数の報告^{8,19-30)}がある。これらのなかで前立腺肥大症に対する成績は自覚症状が60%から90%の症例で改善し、他覚的所見では残尿量の減少、最大尿流量率の上昇、1回排尿量の増加は70%から80%の症例で認めている^{8,22,28,29)3)}。著者の成績もこれら諸家の報告と同様な成績であった。また頻繁に尿閉をおこしていた3例において、POBの投与により尿閉は消失して自然排尿が可能となった症例を経験した。以上の結果からPOBの前立腺肥大症に対

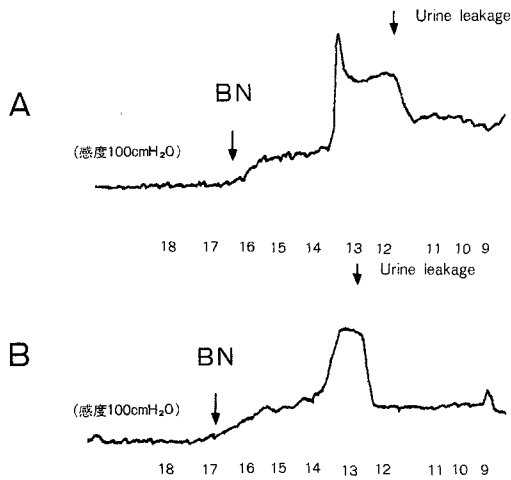


Fig. 5. Urethral pressure profile response to α -adrenergic block. A, control; B, reduction of urethral pressure on administration of phenoxybenzamine (Case 22).

する排尿障害の改善率は手術療法の成績と比較すると劣っている²³が、内服治療剤としてはほかに類をみない薬剤であると考えられた。前立腺肥大症において排尿困難を招来する理由の1つには腺腫の圧迫による後部尿道内圧の上昇があげられる。自験例で尿道内圧測定を施行した3例については、全例とも後部尿道内圧および外尿道括約筋部の内圧が下降していたにもかかわらず自覚所見に対する効果はいずれも無効であり、他覚的所見では総合判定が無効となった症例を1例認

めた。これらのことは排尿運動は膀胱利尿筋、尿道平滑筋および外尿道括約筋などの一連の協調運動であることを示すものであり、後部尿道内圧を低下させるだけでは排尿効率の改善とはならないことを物語っている。以上のことから POB の投与と適応症例は、膀胱利尿筋が尿道内圧に打ち勝つだけの膀胱の収縮力を有する症例であることが推測される。

神経因性膀胱の排尿異常は尿道平滑筋および外尿道括約筋の sphincter dyssynergia にもとづく²⁵ものとするれば、神経因性膀胱に対して α 遮断剤を投与することは従来の薬物療法以上の効果が期待できる。諸家の報告^{19,20,23,24})では核型あるいは核上型の神経因性膀胱例には75%から100%の自覚症状の改善および残尿量の減少が認められ、核下型の無緊張性膀胱ではクレーデ法でのみ排尿可能であった9例中6例に自然排尿が可能となった報告²⁶)、臭化ジスチゲミンの投与で無効のため POB の投与に変更して10例中3例に著効がみられ7例に有効であった報告³⁰)などがある。自験例はすべて無緊張性膀胱であったが、尿道内圧測定を含めた他覚的検査所見の改善に対して本剤がすぐれた治療効果がみられたことは、それらの排尿異常が前述の sphincter dyssynergia にもとづくという報告を支持するものと考えられた。しかし自覚症状に関しては50%の症例にのみ改善がみられたことから薬剤の投与のみによる膀胱の空虚化は困難で、補助手段として努責、クレーデ法などを併用することが必要と考えられた。

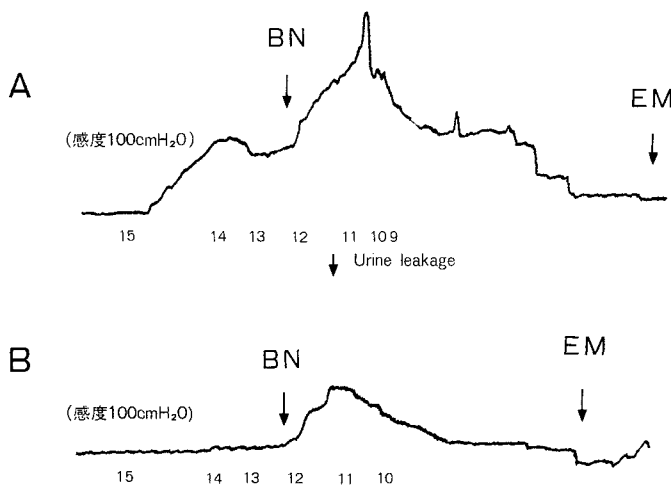


Fig. 6. Urethral pressure profile response to α -adrenergic block. A, control; B, reduction of urethral pressure on administration of phenoxybenzamine (Case 23).

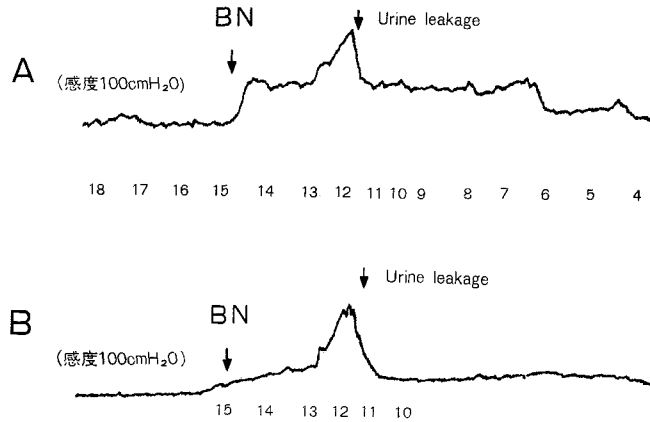


Fig. 7. Urethral pressure profile response to α -adrenergic block. A, control; B, reduction of urethral pressure on administration of phenoxybenzamine (Case 24).

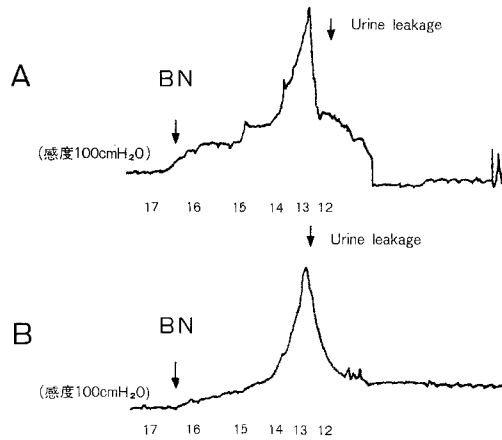


Fig. 8. Urethral pressure profile response to α -adrenergic block. A, control; B, reduction of urethral pressure on administration of phenoxybenzamine (Case 25).

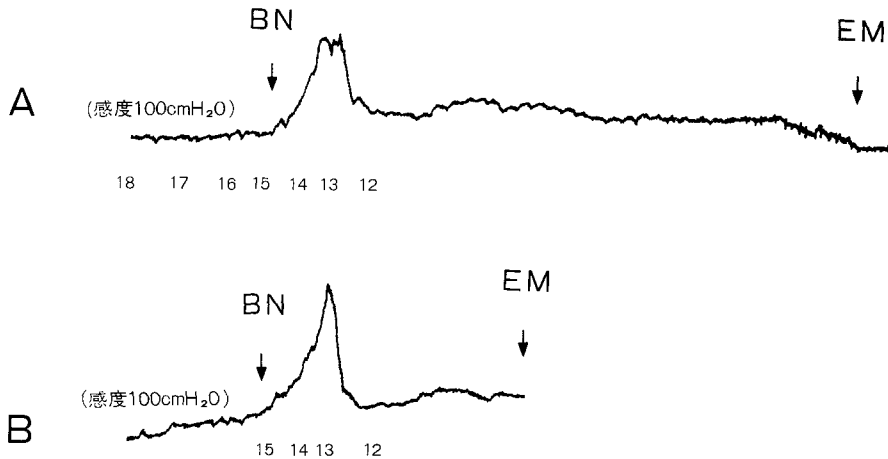


Fig. 9. Urethral pressure profile response to α -adrenergic block. A, control; B, increase of urethral pressure on administration of phenoxybenzamine (Case 26).

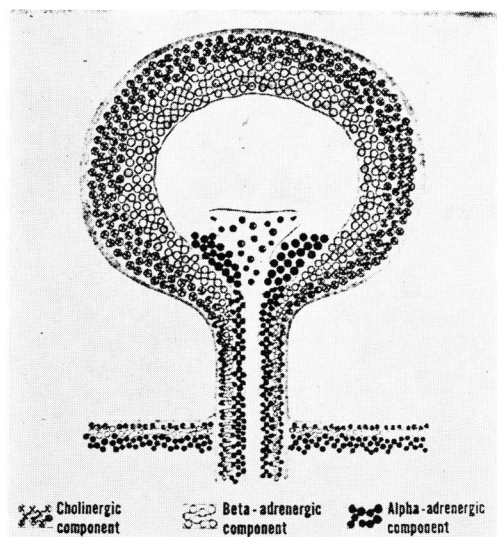


Fig. 10. Schematic representation of cholinergic and adrenergic receptors in the lower urinary tract. Note the distribution of alpha adrenergic receptors in trigone, urethral smooth muscle and external sphincter. (Cited by Khanna, 1976)

結 論

前立腺肥大症21例ならびに神経因性膀胱の無緊張型6例に対して POB を1回1錠内服, 1日2回の投与を2週間持続して以下の結果を得た。

1. 自覚症状に対する有効率は前立腺肥大症では76.1%, 神経因性膀胱の無緊張型では50%であった。

2. 他覚所見に対する効果は前立腺肥大症では73.6%が有効であり, 神経因性膀胱の無緊張型では100%の有効率であった。参考資料とした尿道内圧測定は8例中7例(87.5%)に後部尿道内圧および外尿道括約筋部の内圧の低下傾向がみられた。

3. 前立腺肥大症例における排尿困難の改善に POB の投与は有効と考えられるが, 膀胱利尿筋が非代償期にある症例では POB の効果はあまり期待できないと推測された。

4. 神経因性膀胱の無緊張型にある程度の治療効果が認められたが, 膀胱の空虚化には努責, クレーデ法などの補助手段が必要であった。

文 献

1) Macko E, Mclean RA, Fellows EJ, Kerwin JF, Hall G, Milnes FJ, Witt IH: Oral and intravenous adrenergic activity of a number of N-benzyl-N-phenoxyethyl and N-benzyl-N-phe-

noxyisopropyl-beta-chloroethylamines. *J Pharm Exp Therap* **101**: 24, 1951

2) 太田喜義: 心臓外科と Phenoxybenzamine. *呼吸と循環* **22**: 495~501, 1974

3) 坂内五郎・安斎徹男・松本 弘・大木俊英・飯野昭夫: Phenoxybenzamine の体外循環への応用. *日胸外会誌* **22**: 149~157, 1974

4) 渡辺 決: 褐色細胞腫の外科的検討(II)―褐色細胞腫と Phenoxybenzamine. *日泌尿会誌* **66**: 623~631, 1975

5) Caine M: The importance of adrenergic receptors in disorders of micturition. *Eur Urol* **3**: 1~6, 1977

6) Caine M, Raz S, Zeigler M: Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *Brit J Urol* **47**: 193~202, 1975

7) Bates P, Bradley WE, Glen E, Griffiths D, Melchior H, Rowan D, Sterling A, Zinner N, Hald T: The standardization of terminology of lower urinary tract function. *Brit J Urol* **121**: 551~554, 1979

8) 勝見哲郎・中島慎一・川口光平・村山和夫・北川清隆・金田泰雄・黒田恭一: 前立腺肥大症に対する Phenoxybenzamine の使用経験. *泌尿紀要* **24**: 609~616, 1978

9) 新島端夫・浅野美智雄: 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. *泌尿紀要* **13**: 423~428, 1967

10) 近藤 厚・坂口 浩・黒木隆亨: 神経因性膀胱に対する Ubretid の使用経験. *西日泌尿* **31**: 109~116, 1969

11) 多田 茂・袴田隆義・川井 忠: 泌尿器科領域における Ubretid の使用経験. *新薬と臨床* **17**: 19~23, 1968

12) 中野 博・広本宣彦・仁平寛巳・平山多秋・松木曉・梶尾克彦・相模浩二・白石恒雄・藤井元広・溝口 勝・森 浩一・藤本洋治・田戸 治・島崎俊一郎: 前立腺肥大症に対する Eviprostat の臨床効果について(二重盲検法). *泌尿紀要* **21**: 433~452, 1975

13) 相戸賢二・岩坪暎二: Paraprost による前立腺肥大症の保存的治療. *泌尿紀要* **18**: 41~44, 1972

14) 森 浩一・石部知行・中野 博: 前立腺肥大症に対するロバペロンの使用経験. *西日泌尿* **36**: 363~366, 1974

- 15) Khanna OM: Disorders of micturition. Neuropharmacology basis and results of drug therapy. *Urology* **8**: 316~326, 1978
- 16) Norlen L, Sundin T, Waagstein F: Effect of β -adrenoreceptor stimulation on the human bladder in vivo. *Urol int* **33**: 355~358, 1978
- 17) Laval KU, Hannappel J, Lutzeyer W: Effects of beta-adrenergic stimulating and blocking agents on the dynamics of the human bladder outlet. *Urol int* **33**: 366~369, 1978
- 18) Finkbeiner AE, Bissada NK, Welch LT: Uro pharmacology: XI. Adrenergic-blocking agents and drugs affecting catecholamine binding and release. *Urology* **13**: 693~700, 1979
- 19) Kleeman FJ: The physiology of the internal urinary sphincter. *J Urol* **104**: 549~554, 1970
- 20) 安田耕作・伊藤弘世・並木徳重郎：Phenoxybenzamine の投与例の検討. *日災会誌* **23**: 432, 1975
- 21) 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. V. Alpha adrenergic blocker による神経因性膀胱機能障害の治療. *日泌尿会誌* **69**: 988~999, 1978
- 22) 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**: 1232~1240, 1978
- 23) Raz S, Zeigler M, Caine M: Pharmacological receptors in the prostate. *Brit J Urol* **45**: 663~667, 1973
- 24) Krane RJ, Olsson CA: Phenoxybenzamine in neurogenic bladder dysfunction. I. A theory of micturition. *J Urol* **110**: 650~652, 1973
- 25) Olsson CA, Siroky MB, Krane RJ: The phentolamine test in neurogenic bladder dysfunction. *J Urol* **117**: 481~485, 1977
- 26) Krane RJ, Olsson CA: Phenoxybenzamine in neurogenic bladder dysfunction. II. Clinical consideration. *J Urol* **110**: 653~656, 1973
- 27) Mobley DF: Phenoxybenzamine in the management of neurogenic vesical dysfunction. *J Urol* **116**: 737~738, 1976
- 28) 伊達智徳・熊川健二郎・高橋美郎・小林正人・横山 純：前立腺肥大症に対する Phenoxybenzamine (POB) の臨床効果とその水力学的検討. *臨泌* **33**: 265~270, 1979
- 29) Caine M, Pfau A, Periberg S: The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. *Brit J Urol* **48**: 255~263, 1976
- 30) McGuire EJ, Wagner FM, Weiss RM: Treatment of autonomic dysreflexia with phenoxybenzamine. *J Urol* **115**: 53~55, 1976

(1982年3月8日迅速掲載受付)