

神経因性膀胱の薬物療法

——利尿筋-尿道外括約筋 dyssynergia 症例への
Tolperisone hydrochloride の投与の試み——

信州大学医学部泌尿器科学教室（主任：柿崎 勉教授）

福 井 準 之 助

DRUG THERAPY OF NEUROGENIC BLADDER

—THE EFFECTS OF ADMINISTRATION OF TOLPERISONE
HYDROCHLORIDE TO PATIENTS WITH DYSSYNERGIA BETWEEN
DETRUSOR AND EXTERNAL URETHRAL SPHINCTER—

Junnosuke FUKUI

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Director: Prof. T. Kakizaki)

There are many patients with neurogenic bladder who complain of dyssynergia between detrusor and external urethral sphincter. Intra-abdominal pressure, vesical pressure, urethral pressure, tonus and electromyogram of sphincter ani and urine flow rate were determined and recorded simultaneously with a polygraph with six channels. Dyssynergia between detrusor and external urethral sphincter could be clearly confirmed by this method.

Tolperisone hydrochloride, a striated muscle relaxant, was administered to the patients with neurogenic bladder demonstrating dyssynergia. Urodynamic examinations were carried out before and after drug administration.

In regard to the major symptoms of neurogenic bladder, dysuria and incontinence, it was found that the drug was effective for the former but ineffective for the latter. It was therefore assumed that the combined use of smooth muscle contracting agents with Tolperisone hydrochloride would enhance its effect.

The pattern of dyssynergia between detrusor and external urethral sphincter did not return to normal even with administration of Tolperisone hydrochloride.

排尿機構はきわめて複雑であり、その解明のため生
理学的手段、解剖学的手段、レ線学的手段およびこれ
らの種々の検査手技の組み合わせを用いて追求した多
くの研究報告があるが、現在ではまだ排尿機構はじゅ
うぶんに明らかにされてはいない。また排尿に関係す
る神経の伝達路も最近かなり明らかにされてきたとは
いえ不明な点も多い。このため下部尿路の神経障害の
ため排尿障害をきたした症例では、じゅうぶんな治療
法が確立されてはおらず、膀胱訓練法、陰部神経ブロ
ック法、電気刺激法、手術療法（陰部神経遮断術、膀

胱頸部 YV 形成術、尿路変向術、膀胱頸部や尿道外括約
筋の TUR 等）や薬物療法が試みられているが確定的
な方法はない。薬物療法としては利尿筋の収縮を増し
て排尿力を強める薬剤の報告¹⁾はあるが、利尿筋と同
様に排尿機構に大きく関与する尿道外括約筋に作用す
る薬剤はみられなかった。

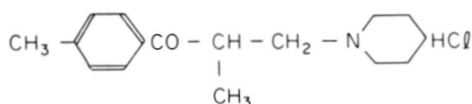
神経因性膀胱のなかで利尿筋と尿道外括約筋の間の
dyssynergia（協調不全）のため排尿困難をきたす症
例はかなり多く、われわれは膀胱内圧、尿道内圧、腹
腔内圧、肛門括約筋トーンス、肛門括約筋または尿道

外括約筋 EMG, 尿流量率の同時測定を施行し確認している²⁾。今回、われわれは塩酸トルペリゾンの横紋筋弛緩作用という薬理効果に注目し、本薬剤を神経因性膀胱の排尿中に利尿筋-尿道外括約筋 dyssynergia をきたす症例に使用、また利尿筋の支配神経が手術操作により切断され膀胱が弛緩した症例に相対的に尿道外括約筋を弛緩させることにより排尿困難が改善されることを期待して子宮癌摘出後の一部症例に使用し、若干の治験結果を得たので報告したい。

(1) 塩酸トルペリゾンの薬理作用

Tolperisone hydrochloride は Fig. 1 に示すごとく化学構造を有する薬剤で、その作用点は脊髄および上位中枢にあり、主として多シナプスの反射抑制を介して筋弛緩作用を示す薬剤である³⁾。整形外科領域では痙性麻痺や脳性麻痺の症例に対する効果は、二重盲検法により立証されており⁴⁻⁶⁾、副作用も少なく安全な薬剤であるという報告が多い⁷⁾。

構造式)



分子量) 281.83

分子式) $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO} \cdot \text{HCl}$

Fig. 1. 2,4'-dimethyl-3-piperidinopropiophenone hydrochloride (塩酸トルペリゾン) の化学構造式, 分子量, 分子式.

われわれは主として本薬剤を神経因性膀胱のなかで利尿筋-尿道外括約筋 dyssynergia を有する症例に投与し、横紋筋である外括約筋の弛緩を得ることにより排尿困難が改善されることを期待して使用した。

(2) 測定方法

対象症例全例にまず側面排尿時膀胱尿道造影をレ線テレビ下で70ミリスポットフィルムまたはレ線フィルム撮影し、次いで佐藤式膀胱内圧計で膀胱内圧測定後、6チャンネルポリグラフを用いて、膀胱内圧、尿道内圧、腹腔内圧、肛門括約筋トーンス、肛門括約筋または尿道外括約筋 EMG, 尿流量率の同時測定をおこなった (Fig. 2 (A, B))^{2,8)}。

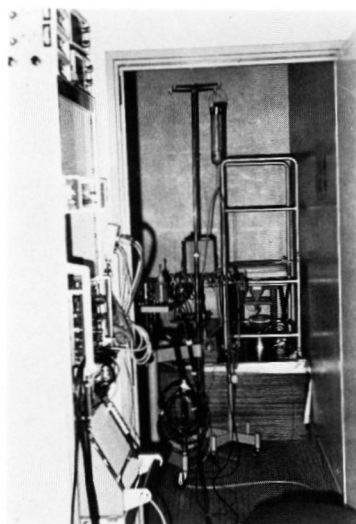


Fig. 2(A). 6チャンネルポリグラフによる尿水力学的検査測定室。独立した個室で壁内はシールドされており、測定室内にはトランスジューサー等の最小限の器具にとどめ測定器具は隣室より操作している。

尿道内圧、膀胱内圧は open-tip 法で F 4 号のやわらかいカテーテルの先端に別々の面に2個の小孔を有するカテーテルを用いて測定し、肛門括約筋トーンス、

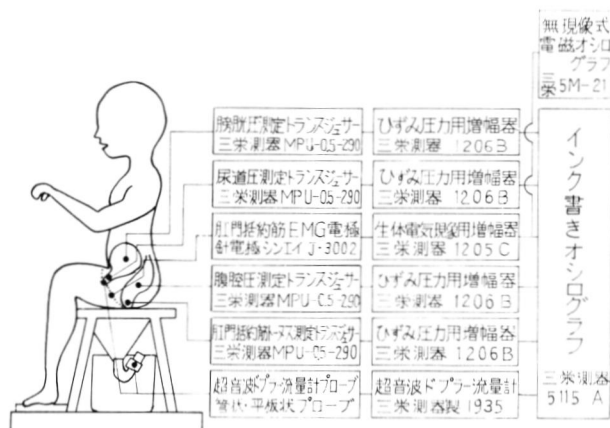


Fig. 2(B). 6チャンネルポリグラフの測定装置の模式図

腹腔内圧はバルーン法 (Fig. 3) を用いて測定した。

尿道プロフィールは直径 F 6 号のバルーンを先端に有するカテーテルで測定している (Fig. 4)。EMG を除き、open-tip 法、バルーン法の各測定法とも測定器具の校正曲線を求め、各測点値の補正を施行している。



Fig. 3. 肛門括約筋および直腸内圧測定用バルーン。ゴムの張力が問題となるが、校正曲線で補正し測定値を得ている。



Fig. 4. 尿道プロフィール測定用バルーン。バルーン部分の直径はF 6 である。

測定部位は、尿道内圧は膀胱頸部下 1.5~2.0 cm であり、膀胱内圧は膀胱頸部よりさらに 1~2 cm 挿入して固定しており、肛門括約筋 (または尿道外括約筋) 筋電図は直腸内に挿入した指を示標に針電極を刺入し、スピーカーよりのスパイク発射音がいちばん大きい部分で固定し装着した。尿流量率の測定には超音波ドブラー式流量計を用いて測定した⁸⁾。6 チャンネルポリグラフを用いての尿力学的検査を施行した症

例では、全症例において壁内にシールドされた特別の個室で、特製のトイレットチェアを使用して、坐位で最も自然に近い環境下で排尿させ、測定者は別室で測定器具の操作をおこない、極力被験者に精神因子が介入することを防いだ (Fig. 2)。尿道プロフィール測定時および Lewis 式膀胱内圧計や佐藤式膀胱内圧計による測定時の被験者の体位は臥位で測定した。また排尿時膀胱尿道造影法は女性では坐位で、男性は立位で撮影している。

(3) 投与方法と副作用

神経因性膀胱の病像は時間の経過とともにそのパターンが変化するが、また随伴疾患、例えば膀胱炎などによってもきわめて影響を受けやすく、したがって尿力学的なパターンも固定されたのではなく、時間の経過とともにかなり変化を受けると考えられる。このため薬剤効果判定には短時間の投与によることが望ましく、したがって内服よりも注射で施行判定することがよいと考える。ゆえにわれわれは塩酸トルペリゾン 100 mg を 1 症例を除き筋肉内注射で効果判定をおこなった。注射前に各排尿因子を測定し、注射後 1 時間で同一の検査をおこない、注射前後の各排尿因子のパターンおよび測定値を比較検討した。内服した 1 例は平滑筋収縮剤である 1-methyl-5-chlorindoline methylbromide を併用した症例であり、本症例には塩酸トルペリゾンを 1 日 150 mg 内服させている。

副作用は全例認められなかった。

(4) 対象症例

既往歴、泌尿器科一般検査、神経学的検査および排尿時膀胱尿道造影法および佐藤式膀胱内圧測定法により神経因性膀胱を疑った症例は 28 例で以下の検査を施行した (Table 1)。前述の 6 チャンネルポリグラフを用いて尿力学的検査を施行した症例が男性 13 症例と女性 6 症例で、尿道プロフィールを測定した症例が男性 2 症例と女性 2 症例であり、肛門括約筋 (尿道外括約筋) EMG のみを測定した症例は男性 1 症例女性 1 症例で、Lewis 式膀胱内圧計により膀胱内圧を調べた症例は男性 1 症例、女性 2 症例である。

(5) 結果

佐藤式膀胱内圧曲線や Lewis 式膀胱内圧曲線では本剤注射前と比較して注射後ではほとんどパターンならびに圧測定点での差は認められなかった (Fig. 5)。ただ 1 症例で注射前の膀胱容量で尿失禁を認めた。6 チャンネルポリグラフでの排尿因子の同時測定により塩酸トルペリゾン投与適応の症例を選択すると、われ

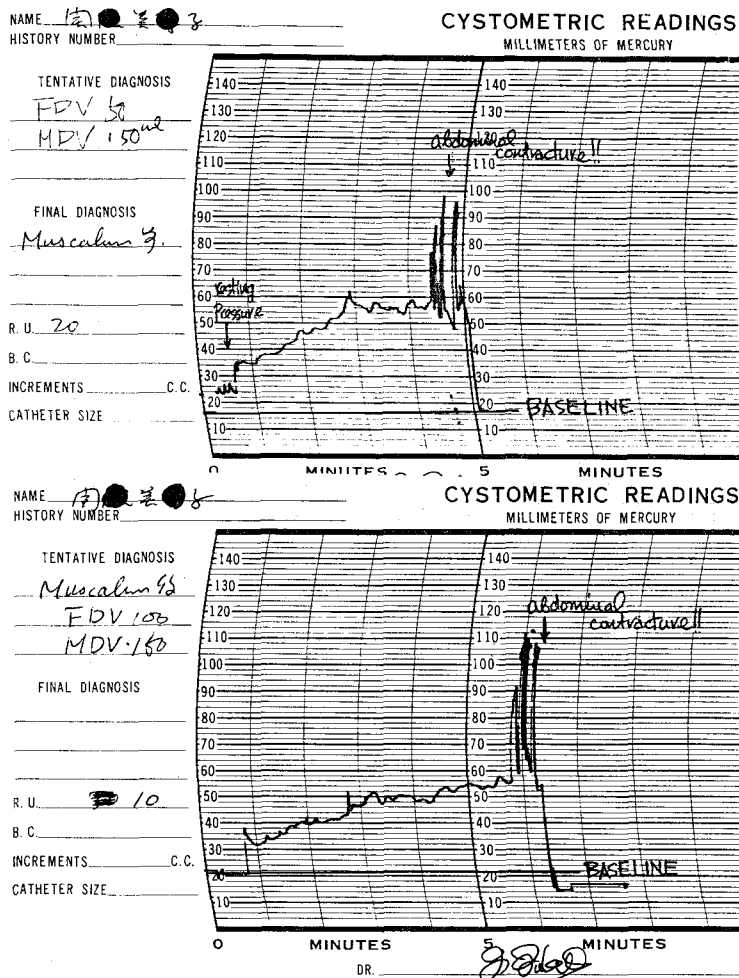


Fig. 5. 脊髄二分裂を伴う自律型神経因性膀胱症例での塩酸トルペリゾンの使用例。
注射後も膀胱内圧曲線のパターンは同型である。

われがだいたい期待した結果を得ることができた。

比較対象となる尿水力学の各因子の正常パターンは Fig. 6(A,B)に示すごとくであり、排尿開始時では、腹圧の上昇は一部の女性を除いてなく、まず肛門括約筋トーンの下降と肛門括約筋筋電図（または尿道外括約筋筋電図）での spike 放電の減少に始まり（pelvic floor の弛緩）、次いで膀胱内圧の上昇、排尿筋の収縮へと続く。この間は2～5秒ぐらいであるが、ほぼ同時に起こることもある。次いで尿道内に尿が流入して尿道内圧の上昇が起こり、尿流量率曲線が始まる。排尿期間中は膀胱内圧、尿道内圧ともほぼ同一のゆるやかな1相または2相の曲線を描き、頂点に達したのち、尿道内圧曲線はやや急速に下降する。肛門括約筋トーンは最小圧値で基線にはほぼ平行な曲線を描き、肛門括約筋（尿道外括約筋）筋電図は spike 放電がきわめ

て減少し、電氣的に silent の状態となる。排尿終了時は膀胱圧と尿道圧はほぼ同一の時間で曲線は基線と平行となる（ただし膀胱内圧曲線で後収縮の存在する症例は除く）。このあと1～2秒して肛門括約筋トーン曲線で鋭い棘状波型が1つまたは連続して出現し、肛門括約筋筋電図のスパイク放電の増加と振幅の増大を認める。なお尿流量率曲線の最大値は膀胱内圧とは一致せず正常例では流量率のほうが早く頂点に達する傾向がある。

これが正常の排尿パターンである。次に本症例群で測定した測定値は Fig. 6(B)に示す9パラメーター値である⁸⁾。

以上塩酸トルペリゾンを投与した症例のなかから代表的な症例のパターンを呈示しながら本剤投与の効果判定を述べてゆくことにする。

Table 1. Tolperisone hydrochloride の投与法、投与対象、検査法の一覧表

症例番号	氏名	性別	年齢	疾患名	投与法	検査法	愁訴
1	O. Y.	男	39	神経因性膀胱 (脊損)	100 mg/1 回 筋内注	Lewis 内圧計	尿閉
2	M. M.	男	17	神経因性膀胱 (脊髄二分裂)	300 mg/day 内服	6チャンネルポリグラフ (内圧流量 EMG)	尿失禁 排尿困難
3	O. T.	男	19	神経因性膀胱 (脊髄二分裂)	100 mg/1 回 筋内注	同上	尿失禁 排尿困難
4	A. H.	男	49	神経因性膀胱 (脊損)	100 mg/1 回 筋内注	同上	排尿困難 尿失禁
5	M. M.	男	15	神経因性膀胱 (馬尾神経牽引)	100 mg/1 回 筋内注	同上	排尿困難
6	S. H.	男	72	神経因性膀胱 (OPCA)	100 mg/1 回 筋内注	同上	同上
7	J. K.	男	50	神経因性膀胱 (Parkinson 氏病)	100 mg/1 回 筋内注	同上	同上
8	Y. O.	男	40	神経因性膀胱 (脊損)	100 mg/1 回 筋内注	同上	排尿困難 便秘
9	N. K.	男	50	神経因性膀胱 (脊損)	100 mg/1 回 筋内注	同上	排尿困難 発熱
10	K. H.	男	46	神経因性膀胱 (脊髄二分裂)	100 mg/1 回 筋内注	同上	排尿困難 左無機能腎
11	M. S.	男	35	神経因性膀胱 (脊髄腫瘍の疑い)	100 mg/1 回 筋内注	同上	排尿困難 残尿感
12	M. K.	男	46	神経因性膀胱 (家族性四肢麻痺)	100 mg/1 回 筋内注	同上	排尿困難
13	W. A.	男	30	神経因性膀胱 (アミロイドロシス)	100 mg/1 回 筋内注	同上	排尿困難
14	M. H.	男	56	神経因性膀胱 (OPCA)	100 mg/1 回 筋内注	同上	排尿困難
15	S. M.	女	15	神経因性膀胱 (脊髄二分裂)	100 mg/1 回 筋内注	同上	排尿困難 尿失禁
16	S. M.	女	15	同上	同上	Lewis 膀胱内圧計	同上

17	S. M.	女	24	神経因性膀胱 (脊髄二分裂)	100 mg/1 回 筋内注	6チャンネルポリグラフ	尿失禁
18	O. M.	女	66	直腸癌後神経因性膀胱	100 mg/1 回 筋内注	同上	排尿困難 尿失禁
19	H. Y.	女	23	神経因性膀胱 (多発性硬化症)	100 mg/1 回 筋内注	同上	排尿困難 (手圧排尿)
20	S. M.	女	24	神経因性膀胱 (脊髄二分裂)	100 mg/1 回 筋内注	Lewis 膀胱内圧計	尿失禁
21	S. M.	女	47	子宮癌後神経因性膀胱	100 mg/1 回 筋内注	6チャンネルポリグラフ	排尿困難
22	F. K.	女	22	神経因性膀胱 (多発性硬化症)	100 mg/1 回 筋内注	6チャンネルポリグラフ	排尿困難 便秘
23	O. Y.	男	39	神経因性膀胱 脊損	100 mg/1 回 筋内注	Urethral profile + EMG	排尿困難 (以前は尿閉)
24	K. K.	男	15	神経因性膀胱 (脊髄二分裂)	100 mg/1 回 筋内注	同上	尿失禁
25	I. Y.	女	22	神経因性膀胱 (軽度)	100 mg/1 回 筋内注	同上	排尿困難 (尿路感染症) 発熱
26	H. Y.	女	23	神経因性膀胱 (多発性硬化症)	100 mg/1 回 筋内注	同上	排尿困難 (用手排尿)
27	J. K.	男	50	神経因性膀胱 (パーキンソン氏病)	100 mg/1 回 筋内注	肛門括約筋筋電図	排尿困難 (腹圧排尿)
28	H. Y.	女	23	神経因性膀胱 (多発性硬化症)	100 mg/1 回 筋内注	同上	尿閉 (用手排尿 + テーデル導尿)

症例 1 (Fig. 7). 17歳, 男性. 排尿困難, 尿失禁, 残尿感を訴えて来院. 排尿時膀胱尿道造影では典型的な「縦の木」型を呈しており, 佐藤式膀胱内圧計の測定結果を基に自律型神経因性膀胱と診断し, 膀胱内圧, 尿道内圧, 腹腔内圧の同時測定を施行し (肛門括約筋トームス測定用バルーンは排尿時腹圧が加わったため自然抜去し測定不能), 利尿筋と外括約筋間の dyssynergia の存在を認めた. 本症例には塩酸トルペリゾン を 1 日 150 mg 内服させ同時に 1-methyl-5-chlorindoline-methylbromide を併用して服用させ 4 週間後に再度測定したのが Fig. 7 である. 排尿困難は改善されたが尿失禁は続いており, 利尿筋-外括約筋 dyssynergia も改善されていない (排尿中の肛門括約筋トームスの上昇, EMG の spike 放電を認める).

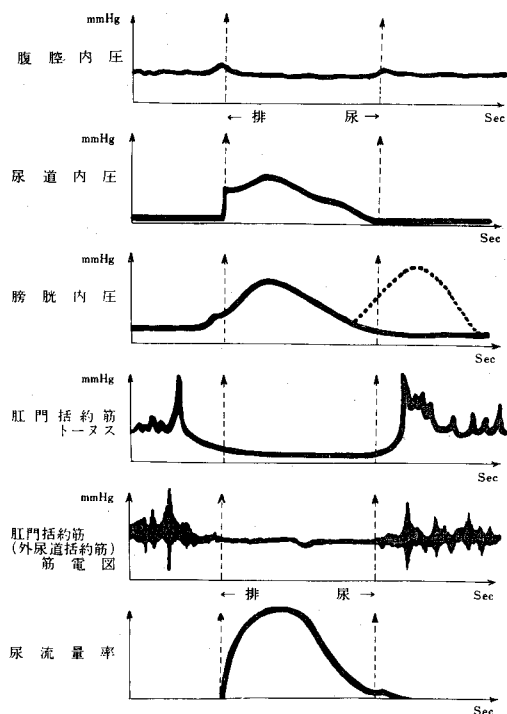


Fig. 6(A). 正常症例の各排尿因子の正常パターン。横軸は時間、縦軸は各排尿因子のおのの測定単位を示す(模式図)。

症例2 (Fig. 8). は脊椎二分裂を伴う軽症の神経因性膀胱の症例で、尿失禁と排尿困難を訴えて来院した。排尿因子のパターンでは、排尿中に腹腔内圧の上昇を

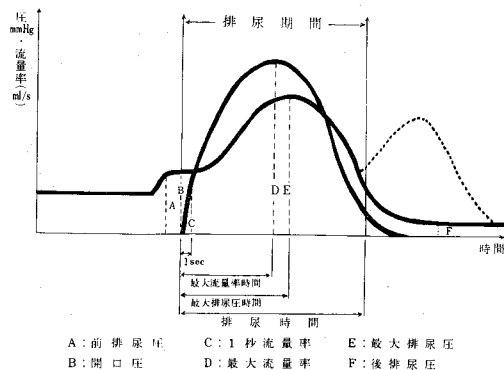
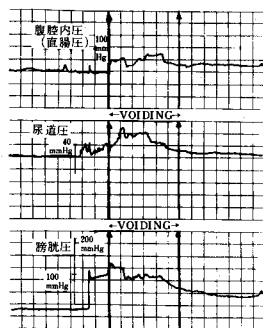


Fig. 6(B). 膀胱内圧～尿流量率の各測定点。塩酸トルペリゾンの効果判定にはこの6測定点を用いた。

認め、そのパターンも膀胱内圧曲線に類似している。最大膀胱内圧は腹腔内圧を利用しているにもかかわらず正常範囲内であり、肛門括約筋トーンも排尿開始時にやや低下を認めるが排尿後では圧の上昇なく、肛門括約筋筋電図も排尿中に silent にならず、尿流量率もやや低い。本剤注射後は利尿筋-外括約筋 dyssynergia と腹圧排尿を注射前と同様に認めるが、尿流量率の増加と肛門括約筋トーンの低下を認め主観的にも排尿困難は改善された。このため塩酸トルペリゾンを1日150 mg 内服させたところ、尿失禁が悪化したため、投薬を中止した。

症例3 (Fig. 9) は、39歳の男性で、腰椎1番目の脊椎圧迫骨折を伴った脊髓損傷症例である。膀胱の排

塩酸トルペリゾン使用前



〔使用前〕 〔使用後〕
FDV.? FDV.?
MDV.400″ MDV.350″
resid.urine150″resid.urine80″

塩酸トルペリゾン使用后

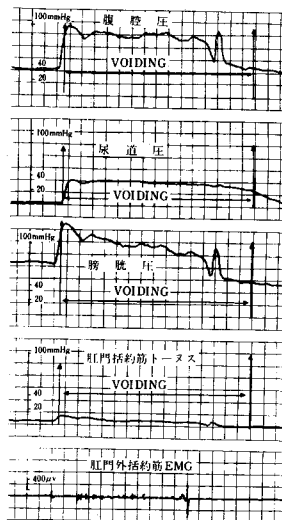
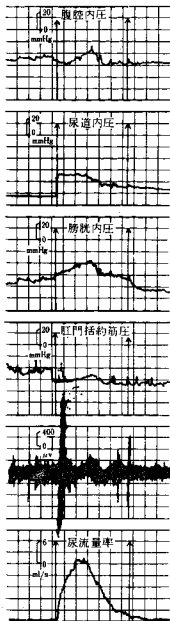


Fig. 7. 症例1；17歳、男性。主訴；排尿困難，尿失禁。臀裂上部に浅い陥凹を伴った脊椎二分裂を有する神経因性膀胱症例。

塩酸トルペリゾン使用前



塩酸トルペリゾン使用後

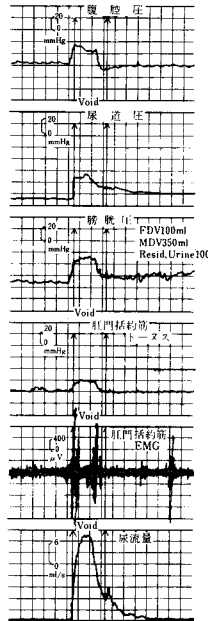
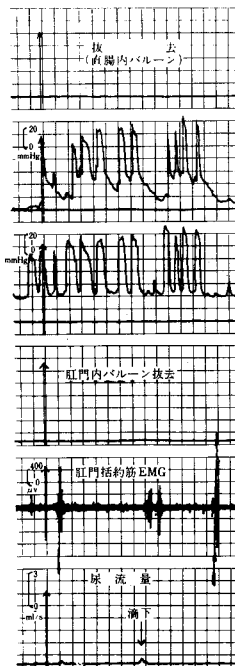


Fig. 8. 症例 2；24歳，女性，主訴；排尿困難，尿失禁，脊椎二分裂を伴った軽い神経因性膀胱症例。塩酸トルペリゾン使用前：FDV 100 ml，MVP 300 ml，残尿 100 ml。使用後：FDV 100ml，MDV 350 ml，残尿 100 ml。

尿時の内圧曲線と尿道の排尿時の内圧曲線の波型は神経因性膀胱特有の断続する棘状の波型であり，腹腔利尿によっていることを明示している。腹腔内圧と肛門括約筋トーン測定用のバルーンは，腹圧を加えたため抜去した。膀胱内圧，尿道内圧ともに高値であるのに尿流量率はきわめて低い。最小尿道抵抗=最大膀胱内圧/(最大尿流量率⁽²⁾により最小尿道抵抗値を求める，と $R=115$ ときわめて大きい数値となる(正常値は0.6以下⁽⁸⁾)。すなわち下部尿路での尿道抵抗がきわめて大きいことがわかる。これは利尿筋-外尿道括約筋 dyssynergia によるためであり，肛門括約筋トーンをみるバルーンは腹圧排尿のため努責時に抜去しているが，筋電図で排尿中に spike 放電数の減少を認められないことによりもわかる。尿道内圧測定部位が膀胱頸部下 2 cm であることより，膀胱内圧と尿道内圧の圧差がほとんどないこと，および尿流量率がきわめて小さいことを考え合わせると，尿道内圧測定部以下に強い抵抗を示す場所の存在することが考えられ，多分外括約筋部位であると思われる。事実，本症例に陰部神経ブロック術を施行すると排尿困難の改善を認めている。本症例に塩酸トルペリゾンを投与したあとの排尿因子のパターンでは，神経因性膀胱特有の膀胱内圧，尿道内圧曲線のパターンの改善は認められないが，排

塩酸トルペリゾン使用前



塩酸トルペリゾン使用後

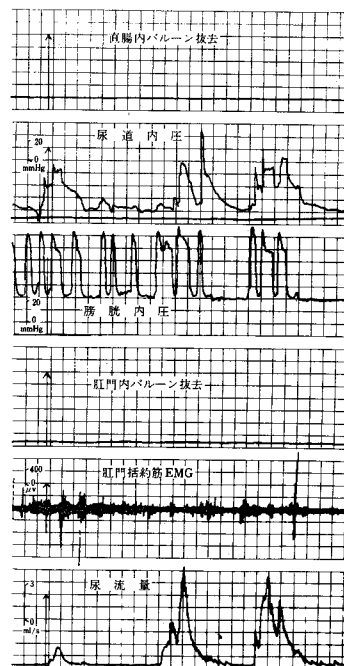


Fig. 9. 症例 3；39歳，男性，主訴；尿閉。L₁の圧迫骨折を受けたのち膀胱直腸麻痺をきたし，陰部神経ブロックにより掛尿困難は改善された。このため塩酸トルペリゾンの投与を試みた。

尿中の肛門括約筋筋電図での spike 放電の減少と尿流量率の増大を認め、主観的にも排尿困難も改善されている。

症例4 (Fig. 10) は、L₁ の脊髄損傷症例で不完全型の神経因性膀胱症例である。本症例は排尿困難および尿失禁を訴えて来院し、塩酸トルペリゾン投与前の検査では、利尿筋-外括約筋 dyssynergia が認められ、塩酸トルペリゾンの投与後では、尿流量率の増大とともに排尿中の肛門括約筋 EMG での spike 放電の減少、肛門括約筋トーンの減少を認めるが、利尿筋-外括約筋 dyssynergia の状態の改善は認められず、膀胱内圧曲線波型のパターンおよび腹腔内圧と膀胱内圧と尿流量曲線での断続的棘状的な波型など、神経因性膀胱の特有のパターンの改善は認められない。本症例には塩酸トルペリゾン投与前と投与後の排尿時膀胱尿道造影を施行した。投与前のレ線像ではやや改善を認めている (Fig. 11)。本症例には塩酸トルペリゾンを1日150mg 内服させるとともに ATP 剤、vitamin B₁, B₁₂ 剤、平滑筋収縮剤 (1-methyl-5-chlorindoline methylbromide) を併用することにより、自覚症状の著明な改善が認められている症例である。

症例5 (Fig. 12) は、49歳、男性の症例で胸髄12番目の脊髄損傷症例である。本症例も利尿筋-外括約筋 dyssynergia を認めたので塩酸トルペリゾンを注射し

てその改善を計ったが、自覚的にも他覚的にも改善は認められなかった。

症例6 (Fig. 13) は、子宮癌摘出直後の弛緩型の膀胱麻痺症例で、腹部緊縮により排尿をしている。しかも利尿筋の収縮は存在しており (腹腔内圧より膀胱内圧のほうが高い)、排尿中の各排尿因子のパターンでは、膀胱内圧が上昇し排尿が起こっている間は肛門括約筋トーンは低下しており、外括約筋筋電図でも spike 放電の減少を認めている。尿道内圧は低く、このため塩酸トルペリゾン投与後のパターン測定中に感度を上昇させて測定してみると、その波型は膀胱内圧波型に類似していた。本疾患のごとく末梢性の神経因性膀胱には塩酸トルペリゾンの作用機序より考えて適応外と思われるが、本症例のごとくいちおう正常パターンを示す症例には使用するのもよいと考える。塩酸トルペリゾンの投与によって尿流量率は波型的に改善されていないが、排尿量の増大と残尿の減少に帰結している。また肛門括約筋トーンの排尿中の圧の最低線が下降しており、とくに排尿後では肛門括約筋の圧低下も相対的に尿流量の上昇に結びついているものと思われる。この型のごとき不完全型の神経因性膀胱では、たとえ末梢性の障害であっても外括約筋の弛緩により排尿状態が改善されることを示しているように思われる。しかし塩酸トルペリゾンの投与量が多いと尿

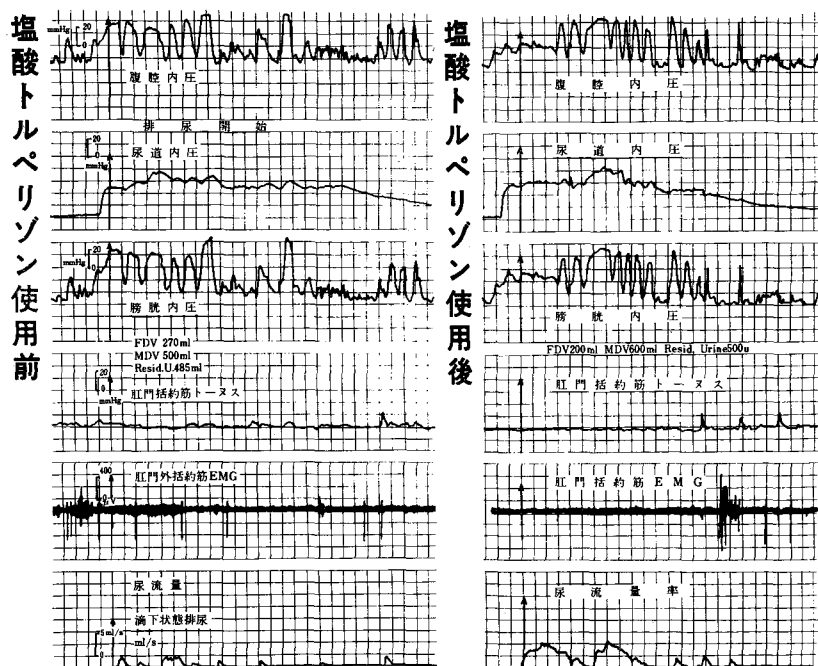


Fig. 10. 症例4 ; 50歳、男性。主訴 ; 排尿困難、発熱、L₁ の脊損症例。糖尿病を併発している。尿路感染あり、ときどき腎盂腎炎を起こすが、VUR は存在しない。

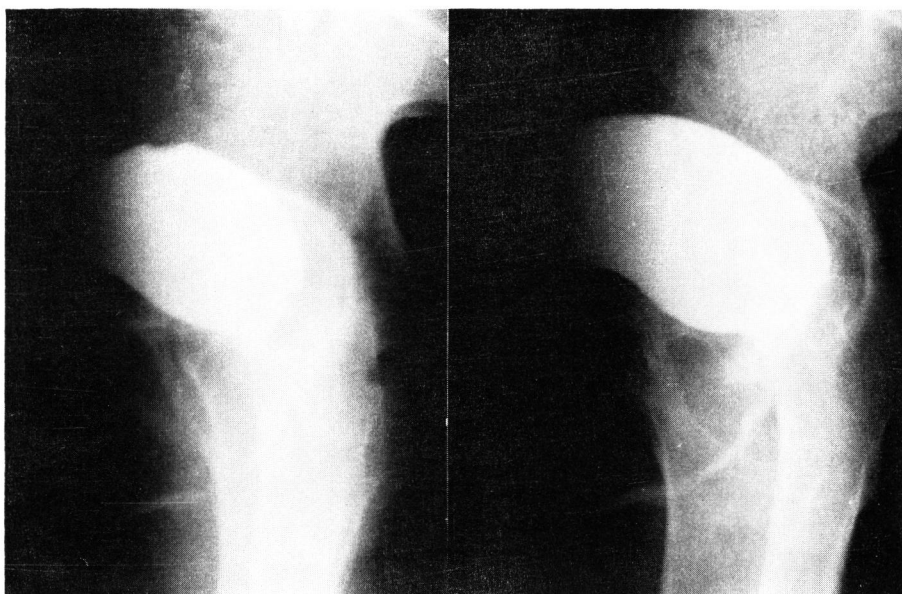


Fig. 11. 前症例の塩酸トルペリゾン投与前と投与後の排尿時膀胱尿道造影像。尿道膜様部の尿道がやや幅広い。

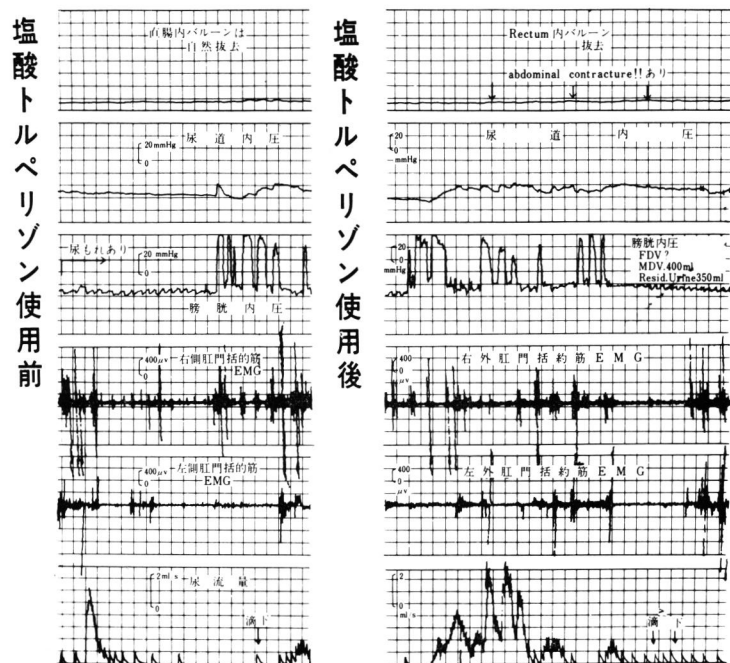


Fig. 12. 症例 5；49歳の男性。主訴；排尿困難，尿失禁。塩酸トルペリゾンの投与によっても改善されず，約1カ月後尿閉となり，バルーンカテーテルの留置をしなければならなくなった症例である。

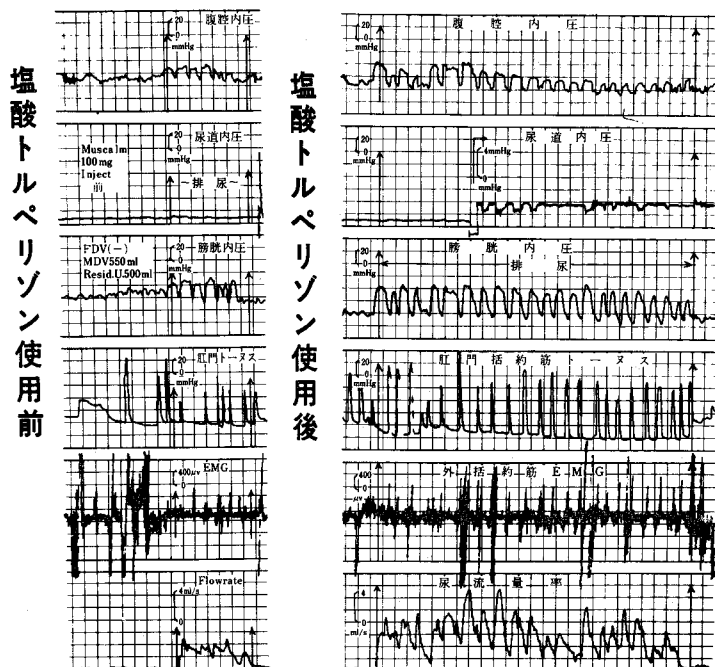


Fig. 13. 症例6；47歳，女性．主訴；排尿困難．子宮癌手術直後の症例で不完全型神経因性膀胱症例である．

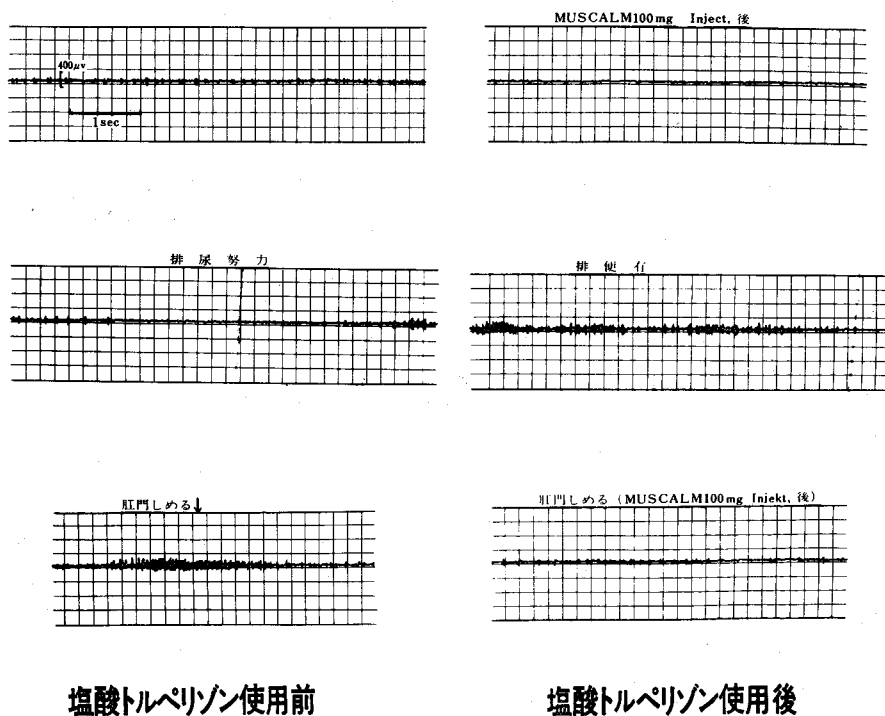


Fig. 14. 症例7；50歳，男性．主訴；排尿困難．パーキンソン氏病による神経因性膀胱症例で，塩酸トルペリゾン投与前後の肛門括約筋電図を示している．

失禁状態になる可能性も存在する。

症例7 (Fig. 14) は、パーキンソン氏病のため尿閉をきたした症例に、塩酸トルペリゾン 100 mg を筋肉内注射し、注射前の肛門括約筋の状態と注射後の状態を肛門括約筋筋電図より比較検討した。Fig. 14 に示すごとく、注射前の肛門括約筋筋電図では、静止時では正常例より spike 放電数は少ないが存在している。塩酸トルペリゾン 100 mg 注射後では、振幅の小さい放電をときどき認めるにすぎない。排尿努力時は spike 放電は注射前に消失し、利尿筋-外括約筋の dyssynergia の存在しないことを示しているが、注射後は排尿努力中に排便が起こり、電極が動いたこともあり比較することができなかった。静止時での肛門を随意的に緊縮させたときのパターンでは、明らかに塩酸トルペリゾン投与後のパターンでは spike 放電の数が減少している。以上の結果より塩酸トルペリゾンは横紋筋の弛緩作用に効果があるように思われた。

われわれは尿道のプロフィール測定にF 6号のバルーンを使用し、バルーンの校正曲線を求めてプロフィールの各測定点の計測をおこなっているが、Fig. 15

に示したのがそのパターンである。第1例目 (Fig. 15, 最上段) は、39歳の男性症例で脊髄損傷による神経因性膀胱症例である。塩酸トルペリゾンの 100 mg の注射によりやや尿道内圧の低下を認めるが、2例目 (Fig. 15, 中段) の症例の15歳の 脊椎二分裂による神経因性膀胱症例では、ほとんど変化がない。第3例目 (Fig. 15, 下段) の23歳女性症例でも変化がなかった。尿道トーマスの反映である尿道プロフィールの測定でもっと有意差の生じることをわれわれは期待したが、尿道本来のトーマスは外括約筋よりも尿道平滑筋の作用が主であること、本剤の作用機序が脊髄および上位中枢に作用するものであり、中段、下段のごとき下位排尿中枢が損傷されているごとき症例に使用したという対象症例の選択を誤ったことより当然の結果であるのかも知れない。ただ3症例とも尿道外括約筋の影響が存在すると思われる部位での最大圧値でやや投与前後で差異が存在するように思われた。

本来は正常例に塩酸トルペリゾンを投与しその作用と効果を調べることが望ましいと考えるが、今回は対象群には神経因性膀胱症例のみとし、一部症例に効果があったと思われたので排尿パターンを図示し若干の説明を加えた。なお神経因性膀胱以外の疾患では、小児の尿道緊張症候群による排尿困難を訴える症例のなかで、外括約筋 spasm による閉塞疾患症例に本剤を投与すれば興味深い結果が得られるものと期待し、今後施行する予定である。

考 察

排尿の生理機構はきわめて複雑であり、この解明のため現在では解剖学的方面および排尿時膀胱尿道造影を中心としたレ線学的方面からの形態的な追求と、urodynamic examination の生理面よりの追求の研究が主流であるように思われる。排尿のメカニズムについては多くの研究報告があるが、代表的な論文は、Muellner (1960)⁹⁾、Tanagho ら¹⁵⁻¹⁹⁾、Hutch ら¹⁰⁻¹⁴⁾の報告であるように思われる。

Muellner の説は、排尿が起こるさいには利尿筋の収縮とともに膀胱底部の下降が起こる。すなわち膀胱底部の下降は下腹部の筋肉群が収縮し、拳肛筋の一部である pubococcygeus 筋が弛緩するために起こると述べており、この pubococcygeus 筋は膀胱底部（いわゆる内括約筋群）を支持しているので、この筋が弛緩すると膀胱底部は下降するのである。利尿筋収縮の刺激が膀胱頸部に起こり、収縮は頸部より始まって体部に向かう。そして利尿筋の収縮は内括約筋の開大を起こし、排尿が開始するという考えである。

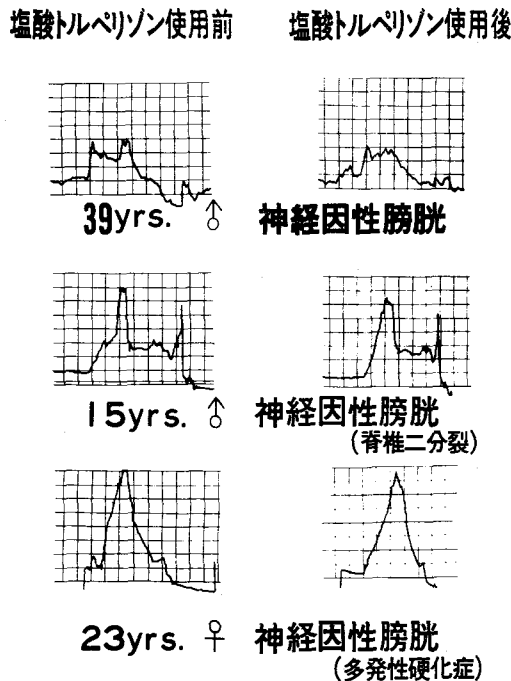


Fig. 15. 尿道プロフィール測定症例。最上段例は39歳男性例で尿閉を有するときのパターンで脊損による神経因性膀胱症例である。中段は脊椎二分裂を伴う神経因性膀胱の症例。下段は多発性硬化症による神経因性膀胱症例。以上の各疾患の塩酸トルペリゾンの影響を調べた。

Muellner は腹腔内圧が膀胱頸部に向かうのは腹部筋群、挙肛筋群、横隔膜の3大筋群の共同作用によるものであり、この3つの筋群を随意機構と名づけている。そして「排尿調節は、これらの骨格筋の共同作用を、または筋を個々に、利用することでおこなわれる。すなわち腹圧をうまく利用することである」と報告し、随意筋の重要性を説いている。

Hutch らは、base plate という考えを説き、base plate は前面は利尿筋の中輪状層が厚くなってできている、後面は深部三角筋よりなっている。base plate は静止時では flat position で、排尿の間中はロート形成をなし、排尿末期には trigonal canal となり、尿道と直接連続した管腔を形成する。一方、尿道は、尿道に沿った内縦走筋層とその周囲に輪状に配列した平滑筋 ring の輪状層が存在し、その外側に ring 状の横紋筋層がある。女性ではこの外側輪状平滑筋層が主として尿道閉塞圧に作用していると説き、さらに膀胱三角部の深部層の筋が膀胱底部より尿道の外側輪状平滑筋層となって連続しており、男性では精阜まで、女性では全尿道壁の全長にわたって存在していると述べ、平滑筋の尿道閉塞圧に対する重要性を強調している。

Tanagho らは、排尿開始前後の各排尿因子の動きに注目して、まず尿道の閉塞圧の下降が起こり膀胱圧に近づき、このときに利尿筋の収縮が起こり、膀胱内圧の上昇が起こって、膀胱内圧が尿道閉塞圧を越えたときに排尿が起こると報告し、尿道内圧での排尿前の圧の低下は利尿筋が収縮する5～15秒前であると述べ、さらに排尿前に pelvic floor と横紋筋である外括約筋の弛緩が起こり、これが膀胱底部の下降を導き膀胱尿道の変形をきたし、ロートを形成させる。これが排尿前の尿道中枢側の圧力低下の原因であるという。また Tanagho らは、クラレーとアトロピンを用いて、横紋筋と平滑筋をブロックして尿道抵抗を測定して、尿道閉塞は3つの構成部分より成るとした。すなわち、横紋筋と平滑筋と fibrocollagenous の弾性組織である。正常例では、(1)横紋筋は全尿道の50%の閉塞圧に寄与し、(2)平滑筋は横紋筋の閉塞作用がなくても continence を保つための閉塞圧を供することができ、(3)fibro-elastic element は最小尿道抵抗を提供し、括約筋機構には関与しない。このことより、尿道の閉塞機構には平滑筋本来の構造が尿の continence の調整に必要な passive closure mechanism を提供し、横紋筋がこれよりいっそう増強し、これに加えて尿道閉塞圧を急激に増強することを要するときには横紋筋組成部分が役だつのであると報告してい

る。

われわれも同様に排尿機構の研究をなしているが、排尿開始前の状態でまず骨盤床の諸筋群および尿道外括約筋の弛緩と膀胱頸部の下降が起こり(肛門括約筋トーンの低下、肛門括約筋および尿道外括約筋筋電図の spike 放電の減少、一部症例での排尿直前での尿道内圧の低下)、この2～3秒後に利尿筋の収縮が起こって排尿が開始され、尿道内に尿が流れて(尿道内圧の鋭い上昇)、排尿が起こる(尿流量率曲線の上昇)。この間の時間は個人差があり、ほぼ同時に横紋筋の弛緩と排尿筋の収縮が起こることもあるが正常例では特殊な条件下以外では逆転することはない。正常例でも逆転するのは、最大尿意をこえ、利尿筋の収縮が起こっているのに排尿をがまんさせたときで、このときは外括約筋圧の上昇(肛門括約筋圧の上昇、肛門括約筋または外括約筋筋電図の spike 放電の減少を認めないこと)が、膀胱内圧の上昇以後も続いている。

われわれが測定している排尿因子の正常例の最も普遍的な排尿パターンを模式図で示すと Fig. 6(A) のごとくである。しかるに神経因性膀胱症例では、排尿前および排尿中に肛門括約筋トーンの下降や筋電図のスパイク放電の減少を認めず、逆に肛門括約筋トーンの上昇およびスパイク発射の筋電図での増大を認めることが多く、このことは、利尿筋-尿道外括約筋 dyssynergia として多くの報告に記載されている状態である。われわれはこのような状態を有する症例に塩酸トルペリゾンの投与を試み、その結果は既述したごとくである。

神経因性膀胱を投与の対象にしているが、この疾患の程度も正常例に近い障害より非代償性の尿閉をきたすごとき程度の障害まであり、一括して薬剤の効果判定を下すことはむずかしい。したがって疾病の程度および神経因性膀胱の型が問題となる。

塩酸トルペリゾンはその作用機序より考えて脊髄より上位の中枢に作用するのであるから適応症例を選択する必要があるが、症例6に示したごとく不完全型の末梢性膀胱麻痺の型のものでも排尿障害が改善されることもある。

神経因性膀胱のうちで排尿中に尿道外括約筋の収縮するとき症例、すなわち陰部神経ブロックが効果を示す症例には、神経因性膀胱が時間の経過とともに病像も変化することより考えて、手術的な処置を加える前に投与を試みてもよい薬剤であると思われる。ただわれわれの対象とした症例は数も少なく、また投与症例の選択もむずかしいが、さらに症例数を加えて再検討をしたいと考えている。

結 語

塩酸トルペリゾンを経因性膀胱のうち、利尿筋-外括約筋 dyssynergia を示す型の症例に投与し若干の治験結果を得たので報告した。塩酸トルペリゾンは、平滑筋収縮剤とは異なる横紋筋弛緩剤であり、下部尿路閉塞疾患のうちで外括約筋 spasm による排尿障害症例には投与を試みてもよい薬剤と思われる。

われわれの経験では神経因性膀胱の2大愁訴のうち、排尿困難症例には有効であるが、尿失禁症例には効果なく、ときには悪化する印象を得た。したがって平滑筋収縮剤と併用して用いればより効果が大きくなるごとき印象を得た。

稿を終るにあたり、ご校閲を賜りました信州大学医学部泌尿器科学教室柿崎勉教授に深謝いたします。

なお、塩酸トルペリゾン注射液の提供を願いました日本化薬、三原氏、戸塚氏、二村氏に深謝いたします。

文 献

- 1) 福井準之助・ほか：泌尿紀要, **19** : 983, 1973.
- 2) 福井準之助：日泌尿会誌, **65** : 591, 1974.
- 3) Pórszász, J., Nádor, K. et al.: Arzneimittel-forschung, **11** : 257, 1961.
- 4) Lehozky, T.: Therapia Hungarica, **9** : 1, 1961.

- 5) 里吉啓二郎・ほか：医学のあゆみ, **78** : 780, 1971.
- 6) 高柳慎八郎・ほか：整形外科, **24** : 38, 1973.
- 7) Muscalum : Pharmacological and clinical data, 1973,
- 8) 福井準之助：日泌尿会誌投稿中.
- 9) Mueller, S. M.: J. A. M. A., **172** : 1256, 1960.
- 10) Hutch, J. A. et al.: Invest. Urol., **3** : 36, 1965.
- 11) Hutch, J. A. et al.: J. Urol., **96** : 182, 1966.
- 12) Hutch, J. A. et al.: J. Urol., **104** : 443, 1970.
- 13) Hutch, J. A. et al.: J. Urol., **97** : 696, 1967.
- 14) Hutch, J. A. et al.: Obst. Gynec., **30** : 309, 1967.
- 15) Tanagho, E. A. et al.: Brit. J. Urol., **38** : 435, 1966.
- 16) Tanagho, E. A. et al.: Brit. J. Urol., **38** : 72, 1966.
- 17) Tanagho, E. A. et al.: J. Urol., **100** : 633, 1968.
- 18) Tanagho, E. A. et al.: J. Urol., **100** : 640, 1968.
- 19) Tanagho, E. A. et al.: Invest. Urol., **7** : 136, 1969.

(1975年9月19日迅速掲載受付)

泌尿紀要訂正

- 20巻9号(1974) 徳原・ほか論文 592 ページ下より 19行目
鑑利を鑑別に
- 21巻6号(1975) 519 ページ 鈴木靖失を鈴木靖夫に
同 587 ページ 丸山邦失を丸山邦夫に
- 21巻8号(1975) 736 ページ 左下より5行目
生理食塩水を蒸留水に

それぞれ訂正いたします。