

無抑制型神経因性膀胱の薬物療法

一尿水力学的検査法による Timepidium Bromide
の薬理効果の検討一

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・芦田 欣也・押木 貞雄

渡辺 節男・会田 靖夫・柳沢 温

内山 俊介・竹崎 徹・芝 伸彦

米山 威久・富田 康敬・和食 正久

渡辺 健二・原田 勝弘

岡谷市立総合病院泌尿器科

小 平 潔

TREATMENT OF UNINHIBITED NEUROGENIC BLADDER
DYSFUNCTION WITH ANTI-CHOLINERGIC AGENT—EVALUATION OF THE EFFECT OF TIMEPIDIUM BROMIDE TO
PATIENTS WITH UNINHIBITED NEUROGENIC BLADDER
DYSFUNCTION BY THE URODYNAMIC EXAMINATIONS—

Junnosuke FUKUI, Kinya ASHIDA, Sadao OSHIKI

Setsuo WATANABE, Yasuo AIDA, Yutaka YANAGISAWA

Shunsuke UCHIYAMA, Tohru TAKEZAKI, Nobuhiko SHIBA

Takehisa YONEYAMA, Yasunori TOMITA, Masahisa WAJIKI

Kenji WATANABE and Katsuhiro HARADA

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

Kiyoshi KODAIRA

From the Department of Urology, Okaya-city Hospital

Thirty patients with recurrent urinary tract infection or urinary incontinence were diagnosed as reflex neurogenic bladder including uninhibited neurogenic bladder or unstable bladder by a series of tests including urological routine tests, roentgenography (mainly, voiding cysto-urethrography), urodynamic and electrophysiologic examinations, urethral pressure profile, and endoscopic examinations, and by E E G and myelography for some cases. Some of them were treated with timepidium bromide, an anti-cholinergic agent, and the effects were evaluated by urodynamic examinations before and after the treatment. Other patients were subcutaneously injected with bethanecol chloride and 30 minutes later subjected to urodynamic examinations. Then, they were intramuscularly injected with timepidium bromide, and again subjected to urodynamic examination 30 minutes later.

The latter trial was an attempt to make vesical and urethral smooth muscles more unstable and in these conditions to probe the efficacy of timepidium more clearly.

The urodynamic examinations used in this series were Lewis' cystometrogram for the bladder filling phase and the voiding urodynamic examination (V U D) for the voiding phase with a 6 channel polygraph that simultaneously measured the vesical, urethral and intra-abdominal pressures, tonus and E M G of the anal sphincter, and urinary flow rate.

The subjects studied consisted of 6 males and 24 females from the age 6 to 65 (22 children and 8 adults), and of 13 cases of unstable bladder and 17 cases of uninhibited neurogenic bladder.

Timepidium bromide was very effective in 63%, and only moderately effective in 20% of the treated patients. The effects of the drug were evaluated on the three voiding parameters, i. e. the bladder volumes at the first desire to void, maximal desire to void and maximal vesical voiding pressure before and after administration of the drug, and analyzed by Student "t" test to give the following results; the first two parameters were greater with $P < 0.001$ and the last parameter smaller with $0.01 > P > 0.001$ after than before the treatment. This indicates that the vesical capacity increased and the voiding pressure decreased after the treatment with timepidium with high degrees of statistical significance. In other words, the lowered vesical capacity and the hypertonic condition in uninhibited neurogenic bladder were alleviated by the treatment with timepidium.

Comparison of the urodynamic patterns on the 6 channel polygraph between pre- and post-administration measurements revealed a decrease or complete disappearance of the involuntary detrusor contractions during the filling phase after the drug treatment. It was worthy of note that the secondary spastic condition of the pelvic floor musculature due to the involuntary contractions of the detrusor decreased or nearly disappeared after the treatment.

This latter aspect seemed to be the one of the most important actions in the mechanism for the prevention of recurrent urinary tract infection and enuresis.

The urodynamic patterns during the voiding phase indicated that the treatment with timepidium diminished or eliminated the fluctuations of the vesical and the urethral pressures observed before and after the voiding phase. Improvement of dyssynergia between detrusor and external urethral sphincter was not clearly observed. In conclusion, the treatment with anti-cholinergic agents such as timepidium should constitute the standard therapy for uninhibited neurogenic bladder and unstable bladder, and such an agent may be indicated in combination with other drugs according to symptoms. For example, the use of timepidium with tolperisone hydrochloride or diazepam should be taken into consideration when the spasm of the pelvic floor musculature appears. Large doses of an anti-cholinergic agent may be necessary for the uninhibited neurogenic bladder as a sequela of cerebral infantile paralysis or other brain diseases. In these cases, combined medication with flavoxate or imipramine should be warranted.

結 言

再発性、難治性尿路感染、尿失禁(遺尿)、および頻尿や排尿困難などの排尿障害を訴えて来院した患者のうち、泌尿器科的諸検査の結果、無抑制膀胱と診断される症例がかなり多い。最近5年間に上記症状を主訴として本大学泌尿器科を受診し、尿水力学的検査法を中心とした下部尿路の種々の検査を施行した結果、下部尿路通過障害疾患と診断した小児症例数は196例であった^{1,2)}。このうち神経因性膀胱は121例であり61.7

%を占める。神経因性膀胱のうち無抑制膀胱と診断した症例は45例で37.2%を占めていた²⁾。本大学ではとくにこの1~2年間、小児科医および内科医から下部尿路通過障害疾患症例の紹介数が著明に増加しており、とくに無抑制型および tethered cord syndrome^{5,10)}症例が多い。

最近の10年間に、神経因性膀胱の診断および治療面の進歩も著しく、種々の尿水力学的、電気生理学的検査法を用いた薬剤負荷試験などを施行した報告が多い。われわれは尿水力学的検査法を中心に、下部尿路

通過障害疾患の診断を施行しているが、すでに報告³⁻⁸⁾したので省略する。

蓄尿期間中、あるいは排尿後に、膀胱および尿道平滑筋の不安定状態を示し、かつ外尿道括約筋の異常過緊張状態という病態像を呈する無抑制型膀胱には、治療方法として抗コリン剤およびこれに類似した薬剤の投与⁹⁾、利尿筋・外尿道括約筋共同不全を伴うときには、横紋筋弛緩剤¹⁰⁾および α -blocker 剤の投与、陰部神経 block および切断術、TUR などが施行されてきた。

われわれは利尿筋収縮不全および外尿道括約筋過緊張による排尿障害を有する神経因性膀胱の薬物療法についてはすでに報告^{7,8)}したが、今回は上述した無抑制型神経因性膀胱症例に抗コリン剤である timepidium bromide を投与し、利尿筋の無抑制収縮の状態の変化を主として尿水力学的検査法により観察し検討を加えたのでその結果を報告する。

薬理作用

Timepidium bromide (臭化テメピジウム) はペリジン誘導体であり、Fig. 1-A に示すごとき構造式を有する。

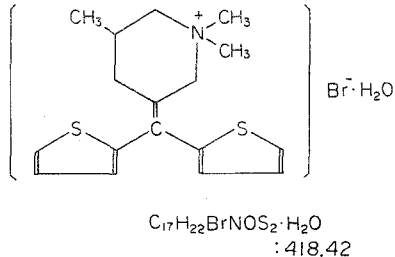


Fig. 1-A 臭化テメピジウムの構造式

その薬理作用は、抗コリン作用を有し、消化管、胆道系、尿管に対し、とくに鎮痙作用が強いとされている。

膀胱に対する本薬剤の薬理作用では、ネコの骨盤神経の刺激により膀胱の攣縮を惹起させ、この状態下のネコに臭化テメピジウム 1 mg/kg を静脈内投与すると、40%の抑制効果があり、atropine 3 mg/kg よりもその抑制度はより強力であるという報告¹¹⁾がある。

一方 bethanecol chloride は、コリンエステルであるが、体液中でも比較的安定な無色または白色の結晶性粉末薬剤である。その薬理作用は副交感神経亢進作用であり、膀胱や消化器の平滑筋に作用して、平滑筋の緊張および蠕動を亢進する作用を有している。したがって泌尿器科領域では、利尿筋の緊張不全や収縮不

全の症例に従来からよく使用されてきており、とくに神経因性膀胱などによる primary の利尿筋の収縮不全症例や、前立腺肥大症のごとき下部尿路の閉塞性疾患のために生じた secondary の利尿筋収縮不全疾患に投与されてきた。

本薬剤の化学構造式、分子式、分子量は、Fig. 1-B に示すごとくである。本薬剤の拮抗薬としては硫酸アトロピン (成人量：0.6 mg 皮下注) がある。

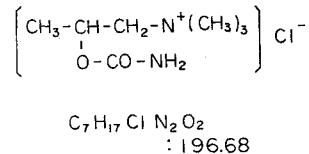


Fig. 1-B 塩化ベサネコールの構造式

基礎的実験

われわれは抗コリン剤である timepidium bromide の臨床投与を施行する前に、本薬剤の下部尿路への影響を知るために、以下に示すごとき実験をおこなった。12.5 kg の雑種雌犬を用いて、尿管、利尿筋の前面部と後面部、三角筋および膀胱頸部の前方部に電極を刺入固定し、これらの部位より導出した筋電図を記録した。また同時に膀胱内圧、呼吸数、膀胱内注入量も測定した。用いた装置は三栄測器製 8 channel polygraph であるが、測定方法および測定器具などについては、すでに報告¹²⁾したので省略する。

Fig. 2 に示すごとく、まず bethanecol chloride 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静注して利尿筋を収縮・緊張状態にさせると、膀胱内圧での著明な上昇と利尿筋・三角筋・膀胱頸部の各部位での筋電図波形にて、spike 放電の増加と振幅の増大が認められた。これらのうちとくに膀胱頸部および膀胱三角部位の放電数と振幅の増大とが著明であった。蓄尿期間中の排尿圧の上昇に対応したこれらの spike 放電と振幅の増大は、膀胱頸部・中枢側尿道が尿の continence に密接に関与していることを考え合わせると、当然の結果と思われる (Fig. 2-A)。

この利尿筋緊張状態時に、timepidium bromide を 1 mg/kg 静注すると、膀胱圧の著明な減少と、三角筋部筋電図では即時に、膀胱頸部の筋電図では若干遅延して、はっきりとした spike 放電数の減少と振幅の減少とが認められた (Fig. 2-B)。また利尿筋でも筋電図の放電数および振幅の減少が存在したが、上記 2 部位ほど著明ではなかった (Fig. 2-B)。

Timepidium bromide を静注、1 時間後に bethanecol chloride 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静注して、timepidium bromide

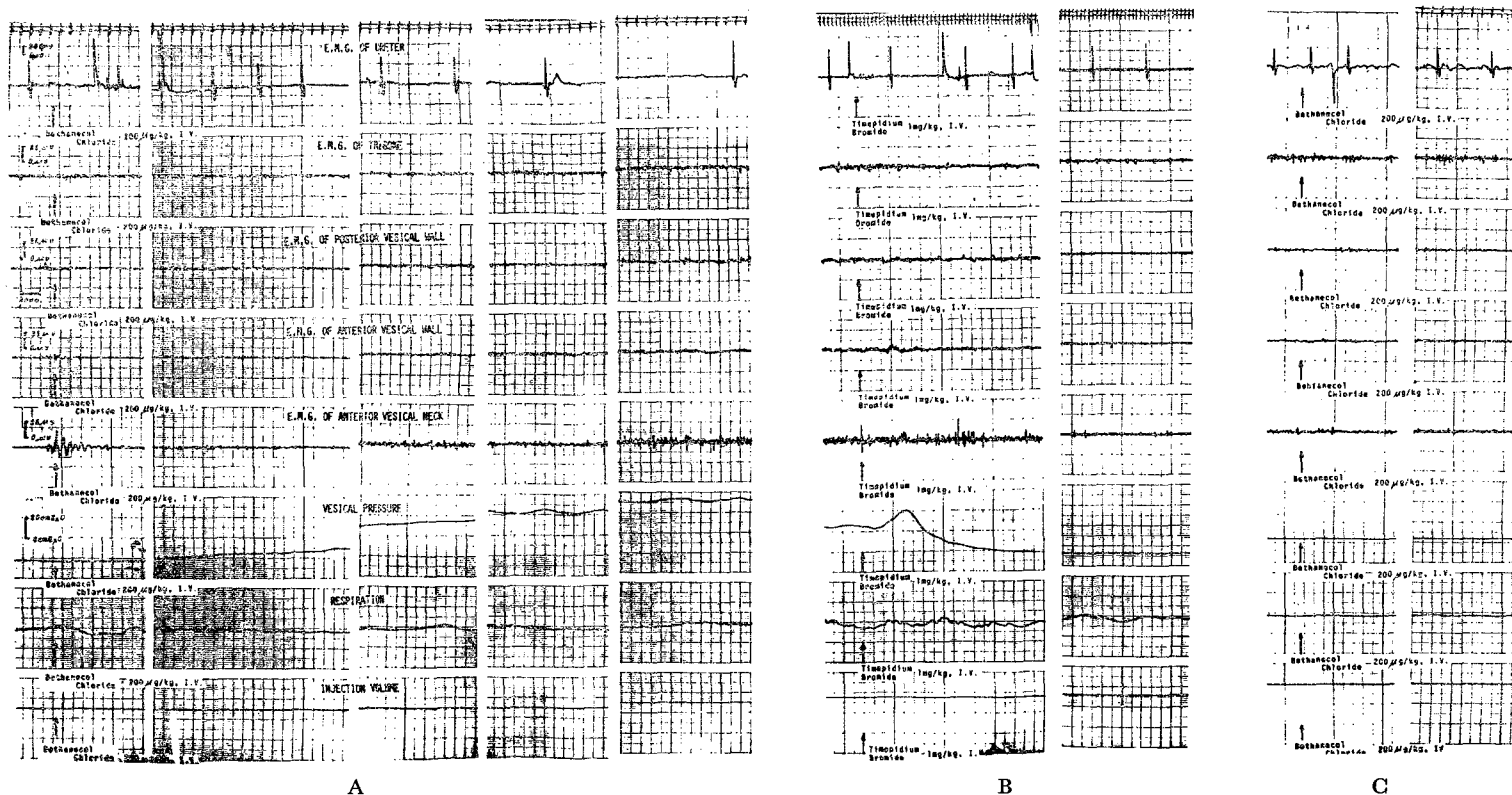


Fig. 2. 8 channel polygraph による尿管 EMG, 三角筋 EMG, 前面および後面の利尿筋 EMG, 膀胱頭部の EMG, 膀胱内圧, 呼吸, 膀胱内注入量の同時測定図 (12.5 kg 雑種雌犬を使用).

- Bethanecol chloride 静注後の各因子波形の変化。膀胱内圧の著明な圧の上昇と利尿筋・膀胱三角筋部位での電氣的活動性の上昇が認められる。
- Timepidium bromide 静注後の各因子波形の変化。本薬剤静注後に著明な膀胱内圧の一過性上昇後の低下が認められる。
- Timepidium bromide 静注 1 時間後に bethanecol chloride 静注時の各因子波形の変化。膀胱圧, 各部位の EMG にも変化があまり認められない。

の影響を調べたのが Fig. 2-C である。bethanecol chloride を投与しても膀胱内圧はもちろん膀胱の各部位から導出された筋電図波形でも反応が生じていない。したがって timepidium bromide は投与後 1 時間経過してもじゅうぶんその作用は持続しているものと推定され、その膀胱に対する効果は大きいものと思われた。

いっぽう尿管に対する timepidium bromide の作用は全体的にみて投与後若干尿管筋電図の放電間隔が増大する傾向にあるごとくに思われるが、膀胱で見られるほど著明な変化が認められなかった (Fig. 2)。測定方法として筋電図を用いるより、尿管内圧を用いて投与前後の比較をすれば、差が認められるのかも知れない。

以上のごとき本薬剤の利尿筋・三角筋・膀胱頸部に対する作用を理解するには、これらの部位の神経支配を理解する必要がある。最近の 5 年間で、下部尿路への薬理作用の研究は著しい進歩をとげた。下部尿路の平滑筋は副交感神経と交感神経の二重神経支配であること¹³⁻¹⁹⁾、尿道では α および β の両交感神経線維の存在すること^{20, 21)}は報告されており、複雑な神経支配を構成している。Caine ら²²⁾は上述したごとき複雑な神経支配を薬理面より追求し、手術時の摘出標本を基に Table 1 に示すごとき結果を報告している。以上の結果を総括してみると、利尿筋は主として副交感神経支配、膀胱三角部 (表層部) は α -交感神経支配、膀胱頸部前方部は副交感神経支配、後方部は α -交感神経支配を主として受けているように思われる。

Table 1. 膀胱～尿道～前立腺の神経支配

		α -adrenergic		β -adrenergic		cholinergic	
薬 剤		Stimulator	Blocker	Stimulator	Brocker	Stimulator	Brocker
臓 器	数	ノルアドレナリン	レザチン	イソプロテノール	インデラル	アセチルコリン	アトロピン
前 立 腺	37	+	+	—	—	—	—
前立腺被膜	56	+++	+++	± (9/14 軽度)	—	+++	+++
膀胱頸部全体	28	+++	+++	—	—	±	±
膀胱頸部表層	26	+++	+++	—	—	+	?
膀胱頸部深部	36	+	—	—	—	++ +	++ +
膀胱頸部 前側方部	27	+	+	—	—	++ +	++ +
膀胱利尿筋		—	—	—	—	+++	+++

Caine, M., Raz, S. and Zeigler, M.: Brit. J. Urol., 47: 193, 1975.

われわれの基礎実験の結果では、上述したごとく本剤は利尿筋の緊張状態を除き、利尿筋が弛緩することに対応して活動状態にあった膀胱三角筋や膀胱頸部の諸筋肉がその活動状態を減じることがわかった。ただ本剤投与後一過性に圧が上昇した後に急激な圧の減少が生じているが、この一過性の圧上昇に関しては、さらに実験を重ねその原因を追求する予定である。

測定方法と測定手技

われわれは下部尿路機能障害症例の診断法として、Table 5 に示すごとき順序で検査を施行して診断の確実さをはかっている。今回は上述した検査法により無抑制型神経因性膀胱あるいは“unstable bladder”と診断された症例に、抗コリン作用を有する timepidium

bromide を投与して、無抑制収縮の抑制が本剤の投与によりどれほど可能であるかを尿水力学的検査法を用いて測定した。

使用した尿水力学的検査法は、蓄尿期間中の測定には Lewis 式膀胱内圧測定法を用い、排尿期間中の測定にはすでに報告^{3, 4, 7, 8)}したごとき 6 channel polygraph を用いた腹腔内圧、膀胱圧、尿道圧、肛門括約筋トーマス、肛門括約筋筋電図、尿流量率の同時測定法 (voiding urodynamic examination; 以下 VUD と略す) を施行した (Fig. 3)。なお測定方法として Lewis 膀胱内圧計を用いた症例は 25 例、VUD を用いた症例は 5 例であった (Table 2-D)。

Table 2. 対象症例の年齢・主訴・測定方法・診断名および薬剤投与方法の一覧表

A. 年 齡		
年 齡	数	
1 ~ 10 歳	14	
11 ~ 20 歳	9	
21 ~ 30 歳	3	
31 ~ 40 歳	1	
41 ~ 50 歳	1	
51 歳 ~	2	
合 計	30	
B. 診 断		
疾 患 名	数	
unstable bladder	13	
uninhibited neurogenic bladder	17	

C. 主 訴		
主 訴	数	
再発性尿路感染	13	
遺 尿	10	
昼 間	(1)	
夜 間	(6)	
昼 夜 間	(3)	
尿 失 禁	3	
排 尿 困 難	1	
排 尿 痛	1	
頻 尿	1	
残 尿 感	1	

D. 測定方法		
方 法	数	
Lewis cystometrogram	25	
6 channel polygraph	5	
E. 薬剂投与方法		
略号	方 法	数
S ₁	Timepidium 注 射 単 独 使 用	7
S ₂	Bethanecol 注 射 Timepidium 注 射	15
S ₃	Timepidium 経口投与	8

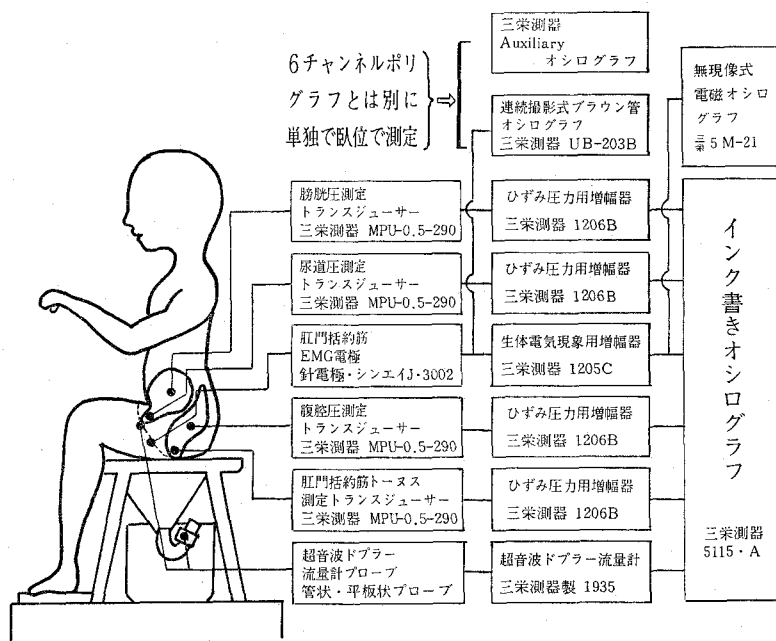


Fig. 3. 6チャンネルポリグラフによる膀胱圧、尿道圧、腹腔内圧、肛門括約筋トーマス、肛門括約筋電図、尿流量率の同時測定の測定装置

投与方法と副作用

Timepidium bromide の投与方法は以下に示すごと
き3通りの方法で施行された。なお S₁～S₃ の記号は
本測定法の略号である。

(1) Timepidium bromide の注射を施行し、注射後
の効果を30分後に尿力学的検査法により検定する：

S₁

(2) 膀胱を緊張状態とし膀胱の無抑制収縮を大きく
させるために bethanecol chloride の皮下注射後30分
でまず尿力学的検査法を施行し、さらに timepidium
bromide を筋注して30分後に再度尿力学的検査法を
施行して、この強調された利尿筋無抑制収縮の抑制効
果を判定する：S₂

(3) Timepidium bromide を内服させ、28～42日後に尿水力学検査法を施行して効果を判定した：S₃

Timepidium bromide および bethanecol chloride の投与量は Table 3 に示すごとき量を基準として投与している。

Table 3. Timepidium Bromide および Bethanecol Chloride の小児・成人の投与量

Timepidium (皮下注)		Bethanecol (皮下注)	
体 重	量 (ml)	体 重	量 (ml)
1 0 kg	0.15	1 0 kg	0.15
1 5 kg	0.25	1 5 kg	0.2
2 0 kg	0.3	2 0 kg	0.3
2 5 kg	0.4	2 5 kg	0.35
3 0 kg	0.45	3 0 kg	0.45
3 5 kg	0.55	3 5 kg	0.5
4 0 kg	0.6	4 9 kg	0.55
4 5 kg	0.7	4 5 kg	0.65
成人量	1 ml	成人量	1 ml

神経因性膀胱に対する薬剤の効果判定には例えば尿路感染などにより下部尿路の状態は変化を受けやすいゆえに、短期間で施行することが望ましい。したがって本薬剤の判定にも注射による効果判定をおこなうべく努力した。対象症例への本薬剤の投与方法は Table 2 に示すごとくである。

副作用に関しては、無抑制膀胱の主たる愁訴である尿失禁を治療すべく、すなわち無抑制膀胱収縮の抑制および尿道不安定状態の正常化を期して投与量を増すと、尿失禁は改善されるが、胃腸障害とくに便秘が生じてくる。尿の continence 機構と排便機能との調整が本疾患では最もむずかしいと思われる。このほか抗コリン剤投与による副作用として口渇が一部症例で認められた。血算および血液化学への影響は認められなかった。

対 象 症 例

泌尿器科的検査法、とくに 70 mm 連続スポット撮影法またはビデオによる排尿時膀胱尿道造影および尿水力学的検査法をもとに診断された無抑制型神経因性膀胱症例または unstable bladder 症例30症例を投与対象とした。

年齢分布は Table 2 に示すごとく、6歳～65歳までであり、小児症例が22例、成人症例が8例であった。また男女比は男性6例、女性24例であった。疾患別では Table 2 に示すごとく unstable bladder は13症例、uninhibited neurogenic bladder は17症例であ

った (Table 2-B)。

測 定 結 果

Timepidium bromide の投与により、uninhibited neurogenic bladder または unstable bladder での改善度の総合判定は、以下に示すごとき基準で施行した。

(1) 自覚症状の改善度に応じ 0～+2 に分けた。

(2) 蓄尿期間中の尿水力学的検査結果判定は、次のように決めておいた。

i) 最大排尿圧では、30 mmHg 以上の減少症例は +3, 20 mmHg 以上の減少症例は +2, 10 mmHg 以上の減少症例は +1 とした。

ii) 最小尿意量 (FDV) では、50 ml 以上の増量を +1 とした。

iii) 最大尿意量 (MDV) では、100 ml 以上の増量症例は +2, 50 ml 以上の増量症例は +1 (ただし小児では 30 ml で計算) とした。

iv) 膀胱内圧波形では無抑制収縮波形の消失程度に応じて +3～+1 と分類した。また VUD 検査からは排尿因子波形での改善度を用い +3～+1 までとした。

判定基準では、Lewis' cystometrogram では、著効を 9 以上、有効 7～8、やや有効 4～6、無効 3 以下と定めた。VUD 検査では、著効は 7～8、有効は 5～6、やや有効は 3～4 と定め判定した。

以上に示すごとき判定基準の結果は Table 4-A, 4-B に示すごとくである。この結果、改善～著明改善が19例で63%、やや改善を含めると83%の改善率となる。

Table 4-A. 薬剤投与後の改善度

改 善 度	数
改 善 を 認 め ず	5
や や 有 効	6
有 効	13
著 効	6

客観的判定基準として用いた最小尿意量 (FDV), 最大尿意量 (MDV), 最大排尿圧 (MVP) の各パラメータについて t 検定を施行した。FDV では $p < 0.001$, MDV では $p < 0.001$, MVP では $0.01 < p < 0.001$ という高い投与前後での有意差が認められた (Table 4-C)。

無抑制型神経因性膀胱あるいは unstable bladder 症例に抗コリン剤である timepidium bromide 投与によ

Table 4-B. Timepidium Bromide の改善度
判定基準

1. 自覚症状	+2
(尿失禁, 再発性尿路感染, urgency) (micturition 等の改善に応じて)	+1
2. 他覚的所見	
(Lewis' Cystometrogram および Voiding) (urodynamic examination より)	
A. Lewis' cystometrogram	
・最大排尿圧: 30 mmHg ↓ +3	
20 mmHg ↓ +2	
10 mmHg ↓ +1	
・最小尿意量 (FDV)	
(10歳以下の小児では 1/2 量) 50 ml ↑ +1	
・最大尿意量 (MDV)	
(10歳以下の小児では 1/2 量) 100 ml ↑ +2	
50 ml ↑ +1	
・膀胱内圧波型の改善	
(無抑制波型の消失)	+3
(無抑制波型の出現の減少度に応じて)	+2
	+1
B. Voiding Urodynamic Examination	
・排尿因子波型の改善度	
排尿因子波型の改善度	+3
に応じて	+1

排尿パラメーター値については複雑となるため採点法には用いていない。

Table 4-C. 薬剤投与後の排尿パラメーターの変化

parameter	統計因子	投与前	投与後	t 検 定
FDV	Mean	110.9	155.4	p<0.001
	S. D.	67.6	81.5	
	S. E.	14.4	17.3	
MDV	Mean	222.0	301.8	p<0.001
	S. D.	129.9	160.5	
	S. E.	27.6	34.2	
MVP	Mean	51.6	40.4	0.01<p<0.001
	S. D.	22.2	11.9	
	S. E.	4.7	2.5	

FDV: First Desire to Void

MDV: Maximal Desire to Void

MVP: Maximal Voiding Pressure

る尿水力学の検査波形への影響は、以下のごとくである。

Fig. 4 は再発性尿路感染を訴え来院した65歳女性で

あり, unstable bladder と診断された症例の Lewis' cystometrogram である。本症例では膀胱容量が300ml 前後になると, 無抑制のこまかい利尿筋の収縮が認められ, これは最大尿意量までつづく (Fig. 4-A)。本症例に bethanecol chloride を注射し30分後に測定すると, 圧の上昇は認められないが, こまかい無抑制収縮波形の出現が増強した (Fig. 4-B)。この状態の膀胱に抗コリン剤である timepidium bromide を投与すると, 無抑制収縮状態はかなり抑制されるが, まだ一部に収縮波形が残存している (Fig. 4-C)。最小尿意量 (first desire to void: FDV) と最大尿意量 (maximal desire to void: MDV) とには変化を認めないが, 最大排尿圧 (maximal voiding pressure: MVP) の値では 22 mmHg の圧の低下が認められた。

Fig. 5 は無抑制型神経因性膀胱と診断された11歳, 女兒の Lewis' cystometrogram である。Fig. 5-A に示すごとく, 膀胱圧波形はこまかい無抑制収縮波形を有していた。残尿が40ml 認められるが, 両側に grade IV の VUR が存在し, この尿が膀胱にもどった尿量も考慮されるべきである。bethanecol chloride 注射後30分経過した時の蓄尿時膀胱内圧測定では, 蓄尿開始時よりこまかい無抑制収縮波形が認められた (Fig. 5-B)。この状態下の膀胱に timepidium bromide を投与すると無抑制膀胱はほとんど消失し, 著明な膀胱容量の増大が認められた (Fig. 5-C)。

Fig. 6 は, 遺尿を訴えて来院した13歳女兒症例の膀胱内圧波形である。本症例は腰仙椎部の X 線撮影にて S₁ までの spina bifida occulta が認められ, 現在 tethered cord syndrome を疑い, 精査中の症例である。Fig. 6-A では, 無抑制収縮のこまかい波形が認められ, bethanecol chloride を注射して30分後に, 膀胱内に 100 ml 注入した時の圧を調べると 18 mmHg の圧の上昇が認められ (bethanecol supersensitivity test: 陽性), 蓄尿期間中の膀胱内圧曲線で無抑制収縮波形の増強が認められた (Fig. 6-B)。これらの結果から反射型膀胱と自律型膀胱の混合型を示す神経因性膀胱と考えられる。本状態下に timepidium bromide を注射し, 30分後に測定された Lewis' cystometrogram では, 無抑制収縮は完全に抑制され得なかったが, 排尿圧で 10 mmHg の下降と, FDV で 100 ml, MDV で 80 ml の増量が認められた (Fig. 6-C)。

Fig. 7 は無抑制型神経因性膀胱を有する7歳, 女兒の Lewis' cystometrogram である (Fig. 7-A)。本症例に timepidium bromide を 90 mg/day 内服させた後, 約1ヵ月後に測定した Lewis 膀胱内圧波形である。FDV, MDV の増量と膀胱の無抑制収縮の抑制が認

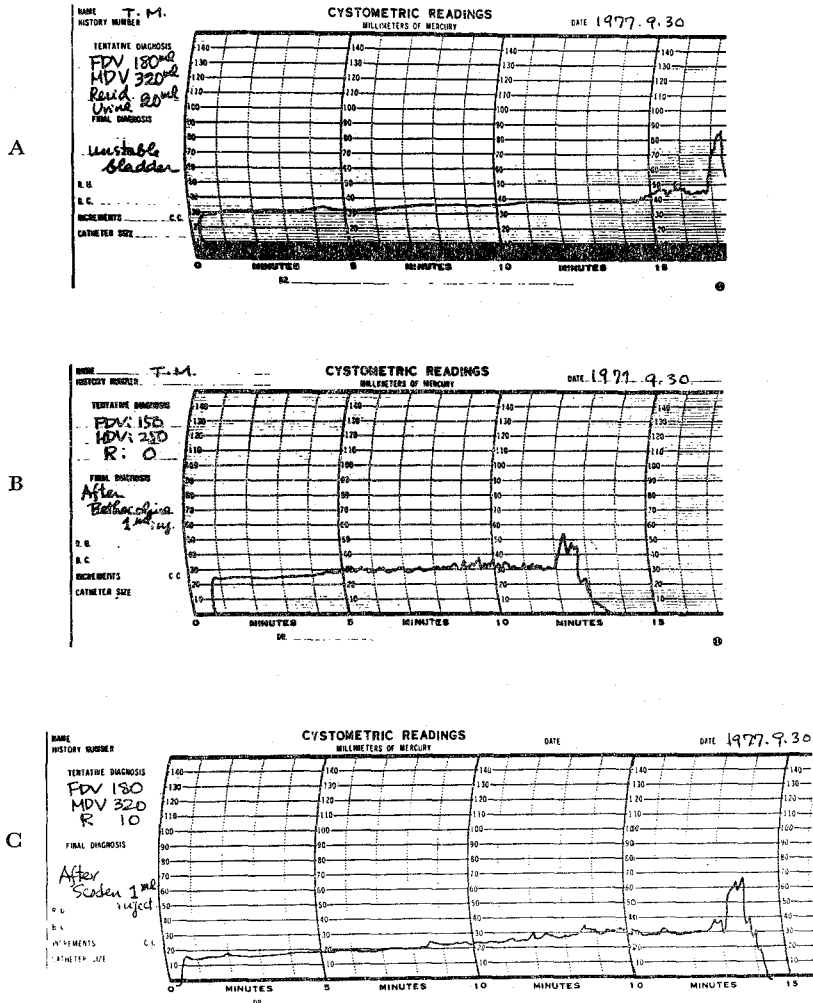


Fig. 4. Unstable bladder 例の Lewis 膀胱内圧測定図

- A. 投与前の膀胱内圧波形
 B. Bethanecol 投与後の膀胱内圧波形
 C. Timepidium 投与後の膀胱内圧波形
 (Timepidium 皮下注例)

められた (Fig. 7-B). この状態下に bethanecol chloride 0.5 ml を注射すると、ふたたび無抑制収縮波形の出現が認められた (Fig. 7-C).

Fig. 8 は潜在性神経因性膀胱のある8歳、女児の Lewis 膀胱内圧曲線である。再発性尿路感染および昼夜遺尿を主訴に来院した。Lewis 膀胱内圧測定で排尿後半に強い urgency が出現し、排尿が生じた (Fig. 8-A). 本症例に bethanecol chloride を注射すると、Fig. 8-B に示すごとく、全蓄尿期間中を通じて鋭い棘状波形を示す無抑制収縮が認められた。このため無抑制型神経因性膀胱を疑い、抗コリン剤である timepidium bromide を90 mg 内服させ、42日目に再度 Lewis

膀胱内圧測定法を施行した。抗コリン剤の内服により無抑制収縮波形の消失が認められたが、本症例では膀胱容量の増大は認められなかった (Fig. 8-C). この状態下に bethanecol chloride を注射し、膀胱内圧の測定をおこなうと、ふたたび無抑制収縮波形の出現が認められた (Fig. 8-D).

Fig. 9 は夜尿および急性尿失禁を訴えて来院した17歳、女性の無抑制神経因性膀胱症例の尿水力学検査波形である。Fig. 9-i) は 3 channel polygraph による蓄尿期間中の膀胱内圧、肛門括約筋トースヌおよび肛門括約筋筋電図の同時測定波形である。A 図は抗コリン剤 (timepidium) 投与前、B 図は抗コリン剤投

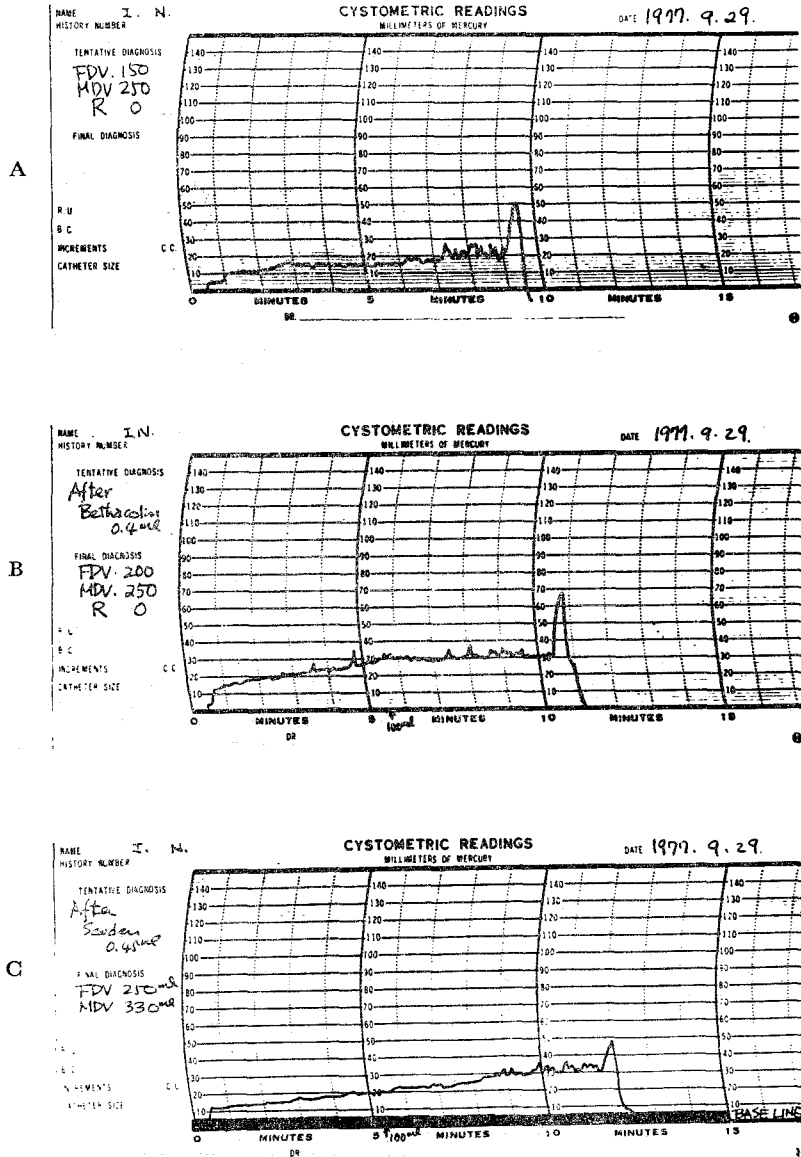


Fig. 6. 混合型（自律型+反射型）神経因性膀胱症例の Lewis 膀胱内圧測定図
症例は遺尿を訴え来院した13歳の女児で潜在性脊椎破裂がある。現在 tethered cord syndrome を疑い精査中の症例である。

- A. 薬剤投与前 Lewis の膀胱内圧測定図
- B. Bethanechol chloride 投与後の膀胱内圧測定図
- C. Timepidium bromide 投与後の膀胱内圧測定図
(Timepidium 皮下注射)

れた膀胱無抑制収縮に一致した肛門括約筋トーンスおよび筋電図での収縮波形と干渉波形の消失が認められた。

Fig. 9-ii) は本症例の UPP, 肛門括約筋筋電図, 肛門括約筋トーンス波形の同時測定波形である。抗コリン剤投与による静止時尿道内圧への影響はあまり認め

られなかった。

以上は蓄尿期間中の尿水力学的検査方法による抗コリン剤の無抑制神経因性膀胱への影響について調べたが、以下は排尿期間中の抗コリン剤の本疾患群への影響を尿水力学的検査法を用いて研究した結果を示した。用いられた尿水力学的検査法は、前述したとき

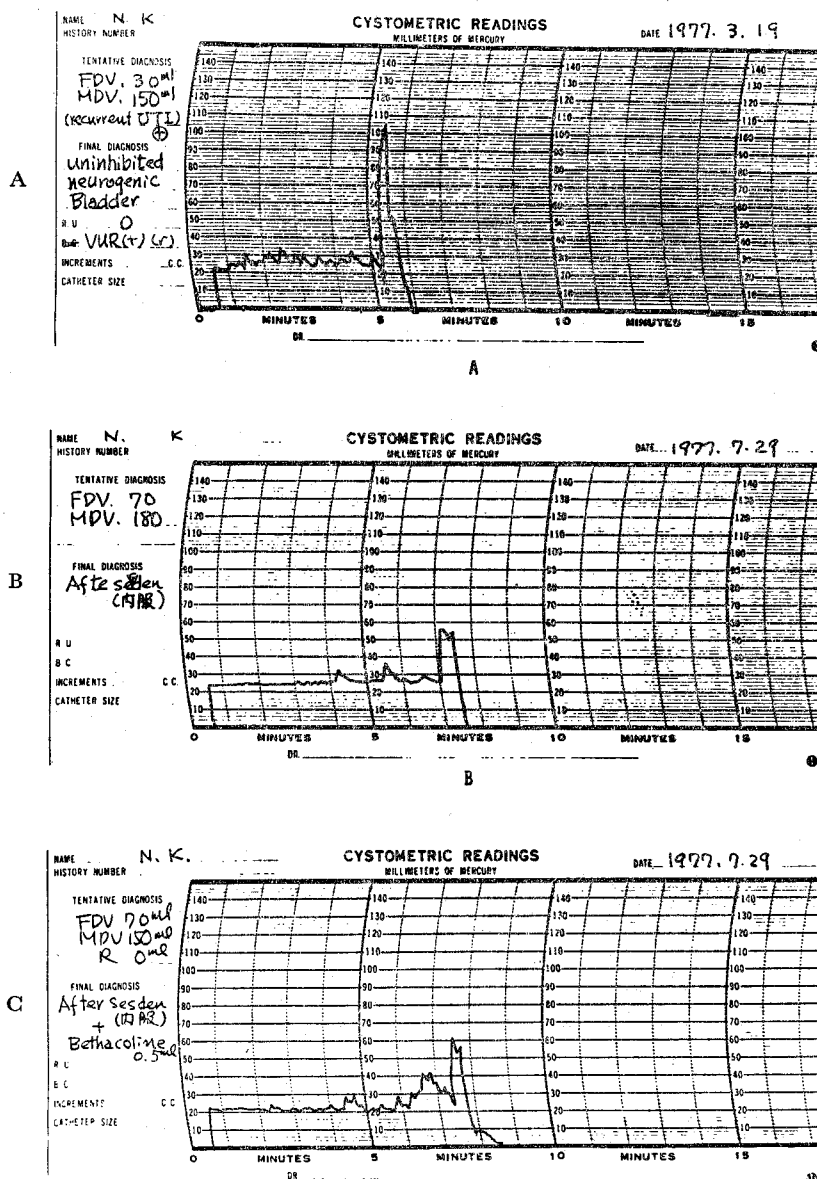


Fig. 7. 小児の無抑制膀胱症例の Lewis cystometrogram (Timepidium bromide 内服)

A. 薬剤投与前の膀胱内圧波形。典型的な無抑制膀胱パターンを示す。

B. Timepidium 90 mg/日内服後の膀胱内圧波形 (約1ヵ月内服)

C. Bethanechol chloride 皮下注後30分の膀胱内圧波形

6 排尿因子同時測定法 (simultaneous voiding urodynamic examination: 以下 VUD と略す) によった。

Fig. 10 は再発性尿路感染症、夜尿を訴えて来院した無抑制神経因性膀胱を有する10歳女児の VUD 波形である。脳波測定により脳幹部の障害が指摘された。Fig. 10-A は抗コリン剤投与前の VUD 波形であり、各排尿因子間の協調性もよく、排尿因子波形にも異常が認められない。Fig. 10-B は、A 図に引き続いて得

られた抗コリン剤投与前の VUD 波形である。A 図に比較して膀胱圧波形では最大尿意時に不規則な棘状波形の出現が認められ、膀胱圧と尿道圧波形に不規則な不安定な波形の出現が認められた。一方、排尿期間中に肛門括約筋筋電図にて spike 放電の増加と振幅の増大とが認められた (利尿筋・外尿道括約筋共同不全)。このように外尿道括約筋部位での尿道抵抗が大きくなったゆえに、高い排尿圧を必要とし、腹圧を利用した

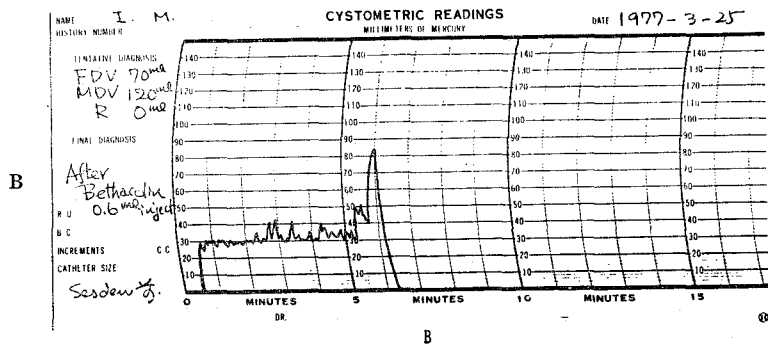
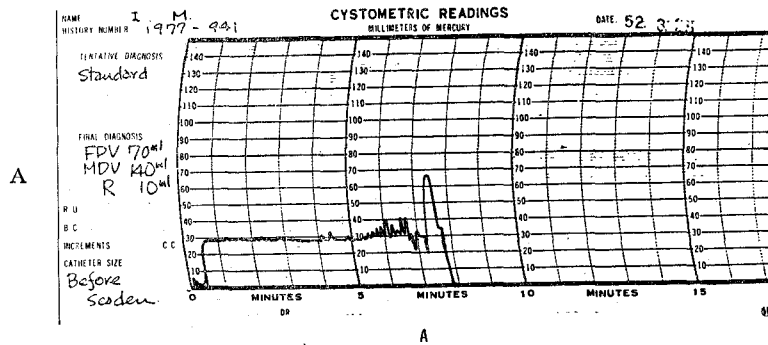


Fig. 8. 潜在性無抑制型神経因性膀胱小児症例の Lewis 膀胱内圧測定図 (Timepidium 内服症例)
A. 投与前の膀胱内圧測定図。膀胱蓄尿末期に urgency を生ずる。
B. Bethanechol 皮下注後に無抑制収縮波形の出現を膀胱圧波形で認めた。

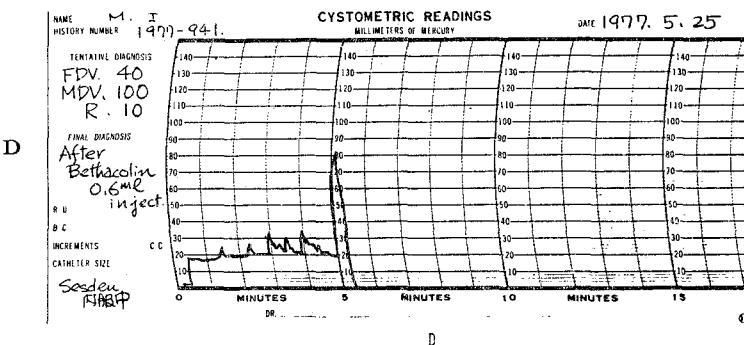
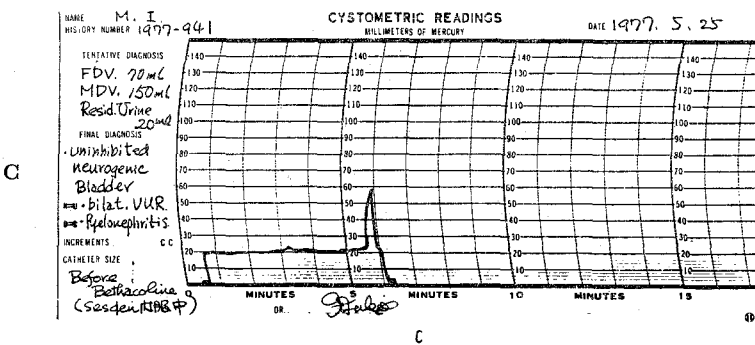


Fig. 8. C. Timepidium 内服後42日目の膀胱内圧測定波形で、無抑制収縮波形の消失を認めた。
D. さらに bethanechol を皮下注して、30分後に膀胱内圧を測定すると無抑制収縮波形の出現を認めた。

SIMULTANEOUS MEASUREMENT OF FILLING CYSTOMETROGRAM, TONE OF ANAL SPHINCTER
AND E.M.G. OF ANAL SPHINCTER

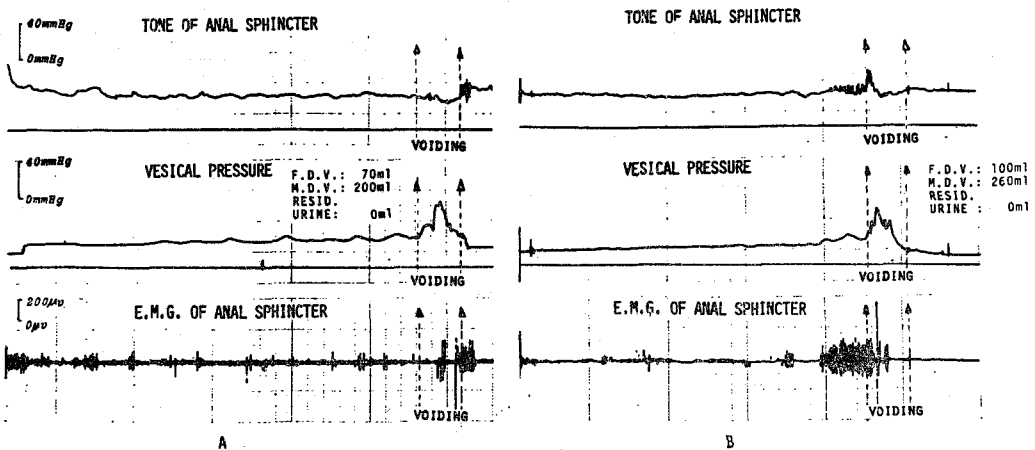


Fig. 9-i) 3 channel polygraph による蓄尿期間中の膀胱内圧，肛門括約筋トーンス，肛門括約筋 EMG の同時測定図。

- A. Timepidium 投与前の波形。膀胱の無抑制収縮に一致した肛門括約筋トーンスおよび EMG での収縮波形の出現を認める。
B. Timepidium 投与後の波形。膀胱の無抑制収縮波形は軽減し，それに応じて肛門括約筋波形（トーンスおよび EMG とも）も動揺が少なくなる。

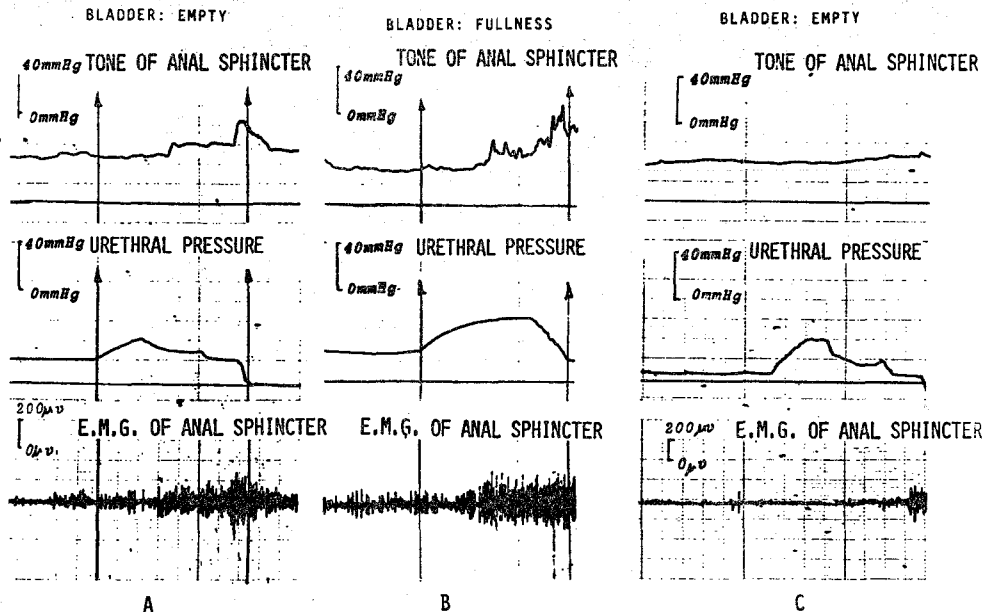


Fig. 9-ii) Fig. 9-i) と同一症例での尿道圧プロフィール (UPP) と肛門括約筋 EMG, 肛門括約筋 トーンスの同時測定波形

- A. 膀胱空虚時の波形
B. 膀胱充満時の波形
C. Timepidium 投与後の波形

本剤の投与後 distal segment での UPP 波形の圧低下が認められた。その他は変化を認められない。この distal segment での圧の低下は、抗コリン剤による利尿筋無抑制収縮の抑制された結果、骨盤床筋群の過緊張が抑制されたため生じたものとも解される。

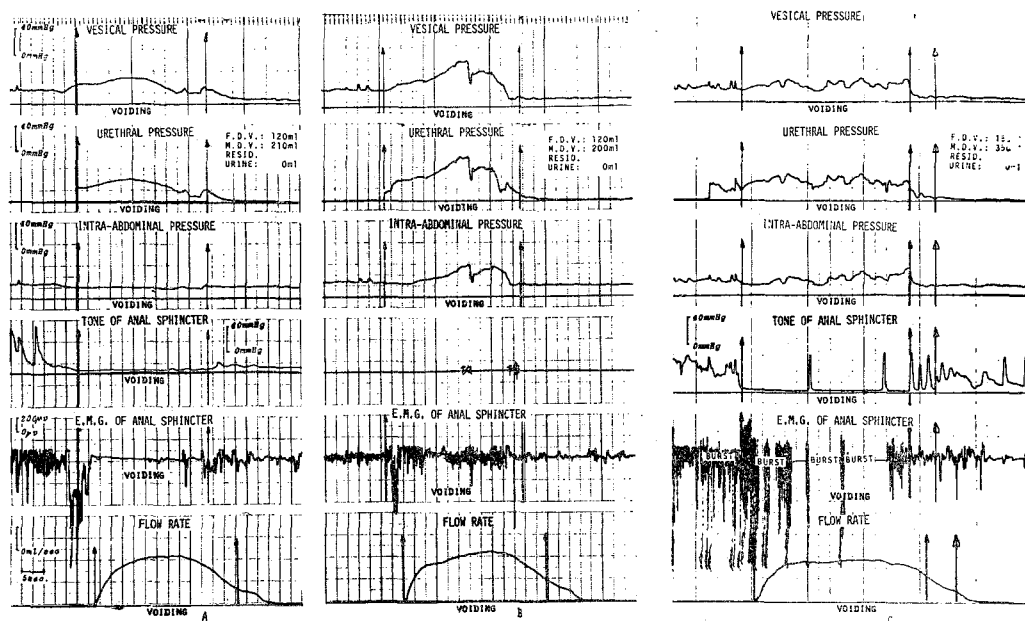


Fig. 10. 小児無抑制膀胱症例の 6 channel polygraph による排尿因子同時測定波形 (VUD 波形).

A. 抗コリン剤投与前の VUD 波形

B. 抗コリン剤投与前の VUD 波形

A に比べ膀胱圧、尿道圧波形が不安定であり、かつ骨盤床筋群の排尿期間中の収縮も認められた。尿道抵抗が大きいために、腹圧排尿をおこなっている。uninhibited type にはこのように排尿するごとに排尿パターンが異なることがよく認められる。

C. 抗コリン剤投与後の VUD 波形

排尿が行なわれている。

本症例に timepidium bromide を 0.5 ml 筋注し 30 分後に測定された VUD 波形が Fig. 10-C である。本症例は最大尿意量が 350 ml であったがさらに 10 ml 追加し 360 ml 注入したところ、強い urgency が生じ、膀胱頸部が開き尿道内に尿が流入し、尿の continence は外括約筋部でなされていることがわかった。Fig. 10-B と同様腹圧排尿がなされているが、排尿圧は低い。膀胱圧、尿道圧ともに波形は不規則で凹凸を有するが、これは腹圧排尿によるためと思われる。排尿前後の静止時に、膀胱、尿道両波形ともに不規則な波形をとっている。肛門括約筋 (骨盤床筋群) の弛緩は全体的に良好であるが、排尿期間中に鋭い棘状波形の出現を認める (利尿筋・外尿道括約筋共同不全)。本症例では最小および最大尿意量の増量が認められたが、最大尿意量以上に膀胱内に注入されたために無抑制状態を惹起させたゆえにか、排尿波形での改善は認められなかった。本症例にて示されたごとく、無抑制型神経因性膀胱症例では、正常のパターンを示す時と異常パターンを示す時とが存在する。したがって何度も繰返しての排尿波形の調査研究が必要とされる。

Fig. 11 は再発性尿路感染症を有する 10 歳、女児の VUD 波形である。A 図は抗コリン剤である timepidium 投与前の VUD 波形である。膀胱圧および尿道圧波形で排尿期間中に鋭い圧の上昇が認められる。この波形は骨盤床筋群の収縮 (肛門括約筋トームス波形の鋭い上昇) と一致している。すなわち膀胱圧波形での上昇は外尿道括約筋部位での尿道抵抗に打ち勝って排尿を維持せんがために、強い利尿筋の収縮が生じた結果であり、尿道圧波形での上昇は外尿道括約筋部分での機能的な狭窄と、膀胱頸部開口状態下に膀胱圧が上昇したことにより生じた結果であると考えられる。抗コリン剤投与後では、排尿期間中の骨盤床筋の強い収縮は排尿末期のみに認められる。これは timepidium の内服により、利尿筋の無抑制収縮が抑制されたために、骨盤床筋群のこれに伴う収縮も必要でなくなり、骨盤床筋群の過敏状態が改善されつつあるためと推定された。FDV および MDV の増量が本薬剤投与後に認められた (Fig. 11-B)。Fig. 11-A, B にて認められる排尿後半から排尿後の膀胱圧の上昇は後収縮波形である。後収縮は正常症例でも認められるが、無抑制膀胱によく出現する²⁾。

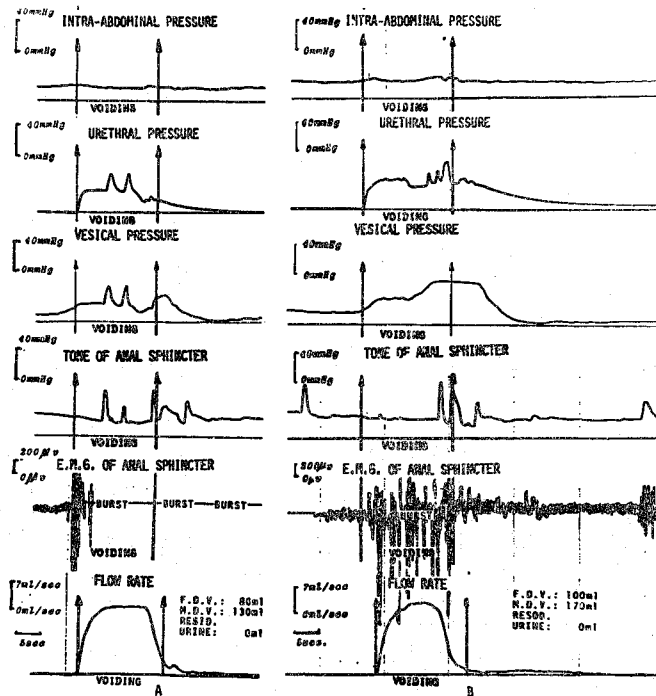


Fig. 11. 再発性尿路感染を有する無抑制型神経因性膀胱症例（小児）の VUD 波形
 A. 抗コリン剤 (timepidium) 投与前の VUD 波形
 B. 抗コリン剤投与後の VUD 波形

Fig. 12 は無抑制型神経因性膀胱と診断された 8 歳の女児の VUD 波形である。本症例については別報^{2,9)}で詳しく報告したので詳細は省く。Fig. 12-A は urgency を伴う時の通常の VUD 波形である。膀胱頸部開口後骨盤床筋群が弛緩するまでに若干の時間を要する（点線と実線矢印の間）。この間は排尿を生じない（尿道外括約筋弛緩不全）。このほか、膀胱圧と尿道圧とが排尿期間中に上昇しているが、これは利尿筋が不安定状態にあるために強い収縮を起した結果生じたものであると考えられる。その他の排尿波形は正常で、各排尿因子間の協調性も良好である。一方、前頭部に疼痛が出現した時の VUD 波形 (Fig. 12-B) では著しい波形の変化が認められた。頭痛発作中に排尿を命じても外尿道括約筋がじゅうぶんに弛緩しないために尿道抵抗が増大している。一方、利尿筋の収縮は A 図に比べ低下が認められ、排尿を命じても利尿筋の収縮が不じゅうぶんなために排尿は起らない。これを補うために排尿開始前より腹圧を加えて排尿が試みられている。膀胱頸部が開き尿道内に尿が流入しても、利尿筋の収縮力低下と外括約筋部位での弛緩不全により腹圧排尿がなされている。以上のごとき状態のため、尿流量率曲線での低下が認められた。また尿道圧

および膀胱圧波形で排尿後の不安定状態が頭痛発作時には増大することが認められた。本症例に flavoxate を服用させて得られた VUD 波形が Fig. 12-C である。本 VUD 波形についてはすでに報告したので省略する。この状態下にさらに timepidium を投与すると、Fig. 12-D に示すとき VUD 波形が得られた。排尿開始時の膀胱圧波形もよく、Fig. 12-C に比べ膀胱頸部の開きも尿道圧波形にて示されるごとく良好であり、肛門括約筋トーンス波形も排尿期間中低下が認められ、肛門括約筋筋電図でも electrically silent となる傾向が認められた。ただ排尿末期にて腹圧を加えた排尿がなされていることがわかる。これは抗コリン剤である timepidium および flavoxate の薬理作用により、利尿筋の収縮力が抑制され、「尿の最後のしぼり出し」の時に腹圧を利用しているのかも知れない。

Fig. 13 は urgency incontinence および夜尿を訴えて来院し、諸種の泌尿器科的検査を施行した結果、無抑制型神経因性膀胱と診断した 13 歳、女児の VUD 波形である。Fig. 13-A, B は抗コリン剤投与前の VUD 波形である。A 図において、膀胱圧波形では、排尿前・後に曲線に動揺が認められ、利尿筋の不安定状態が推測される。また排尿期間中の膀胱圧波形は二相性の

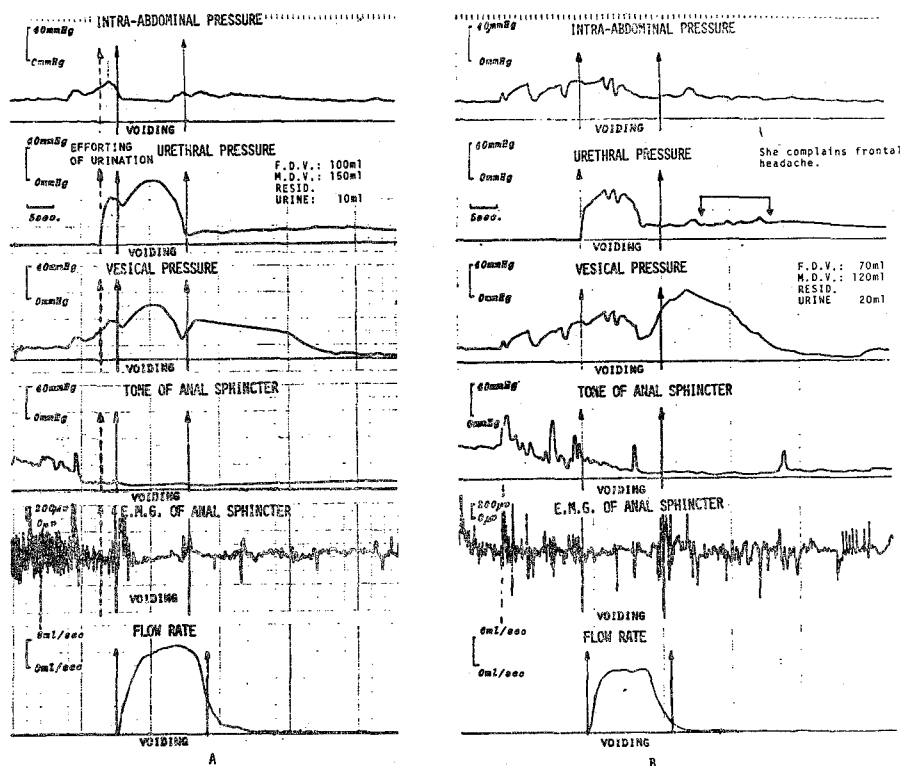


Fig. 12. 小児の無抑制神経因性膀胱症例の VUD 波形

A. 抗コリン剤投与前の VUD 波形

B. 抗コリン剤投与前の VUD 波形であるが、前頭部痛出現時の VUD 波形である。

凹凸のある波形であるが、これは腹圧排尿を反映しているためと思われる。尿道圧も同様に膀胱圧の影響を受けて、排尿期間中は滑らかでない波形を呈している。また排尿後も波形に動揺が持続している。腹腔内圧では、膀胱圧波形に類似した圧の上昇が認められ、中程度の腹圧排尿をなしていることがわかる。肛門括約筋トーン曲線では、弛緩が不じゅうぶんであり、とくに排尿期間中に曲線での動揺が著明である。すなわち骨盤床筋群も“unstable”であり、利尿筋・外尿道括約筋共同不全が考えられる。肛門括約筋 EMG では排尿後半より electrically silent となる。尿流量率曲線は若干低い正常波型である。Fig. 13-B, は排尿中断時の VUD 波形である。正常症例での随意排尿中断時の VUD 波形は、骨盤床筋群の随意性収縮と一致して強い上昇を認めるが³⁾、本症例では膀胱圧の上昇が認められない。したがって骨盤床筋群の持続性の収縮が認められなくても排尿中断が可能となっている。随意排尿中断時の肛門括約筋トーン波形での上昇は、棘状波形で示されるごとく断続的収縮を示して

いる。Fig. 13-C, D は抗コリン剤である timepidium bromide 投与後の VUD 波形である。本薬剤投与後では腹圧排尿は消失し、膀胱圧、尿道圧波形はともに低丘状のなだらかな曲線を描いている。肛門括約筋トーン波形は、A 図に比べ波形の動揺は少ないが不安定状態を示している。尿流量率曲線では投与前より若干の上昇が認められる。Fig. 13-D は随意排尿中断時の波形であり、中断時の骨盤床筋群の上昇は、B 図に比べ高くやや持続型であるが排尿中断はなし得なかった。

考 察

再発性尿路感染や遺尿を訴えて来院した患者の中には、かなり多数の潜在性神経因性膀胱症例が含まれていることは、よく経験されるし、また多数の報告^{2, 23-26)}でも認められる。これらの潜在性神経因性膀胱は主として無抑制型神経因性膀胱²⁾と“tethered cord syndrome^{5, 10)}をはじめとする自律型神経因性膀胱²⁾とに分けることができる。これらの潜在性神経因性膀胱を

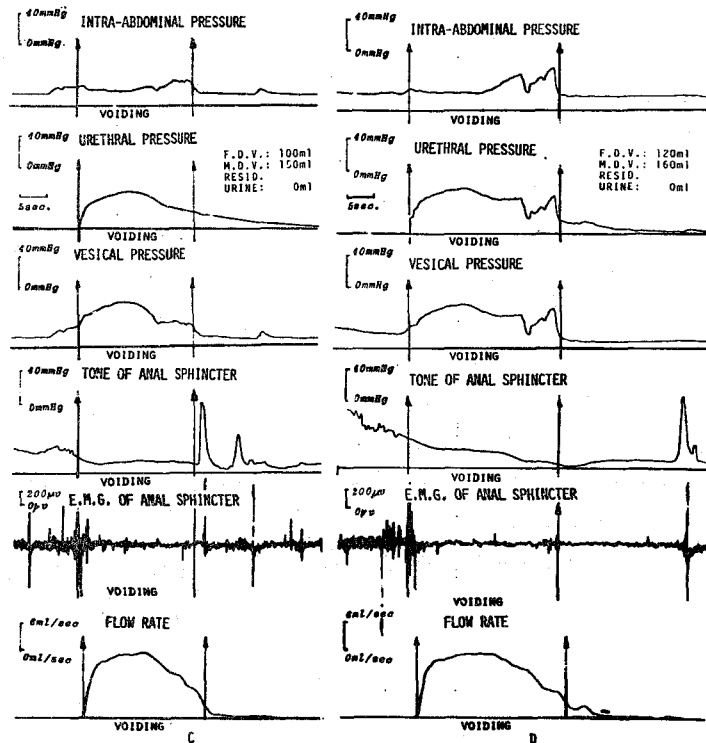


Fig. 12. C. Flavoxate 内服後の VUD 波形
D. さらに timepidium 筋注後30分の VUD 波形

見いだす方法としては、蓄尿および排尿の動態を把握できる検査法でなくてはならない。現在これらの神経障害による下部尿路の機能異常を知る方法として、X線連続撮影法による排尿時膀胱尿道造影法や尿水力学的、電気生理学的検査法が施行されている。

われわれは神経因性膀胱や機能的下部尿路閉塞性疾患^{1,6)}（例えば骨盤床筋群のスパズムなど）を診断する方法として、Table 5 に示すごとき順序で検査を施行している。これらの検査法を用いて診断された症例のうち、unstable bladder および無抑制型神経因性膀胱症例に抗コリン剤である timepidium bromide を投与し、膀胱の無抑制（不随意性）収縮の抑制状態および程度を調べた。また本薬剤による抑制効果をいっそう明確にするために、膀胱および尿道の状態をより不安定状態にすべく、本薬剤投与前に bethanecol chloride を投与して膀胱を緊縮させ不安定にさせた状態のもとで、timepidium を投与し尿水力学的検査法による薬剤効果を検定した。

無抑制型神経因性膀胱や unstable bladder 症例には再発性尿路感染が伴いやすいことは上述したが、その機序については明確でない。

われわれは本症候群で再発性尿路感染症を伴いやす

い機序については、以下のごとく考えている。

(1) 無抑制型神経因性膀胱では、膀胱のみならず尿道にも不安定状態が排尿の前後で認められる (Fig. 12-B) 2,9)。

(2) Fig. 9-i-A に示すごとく、膀胱の無抑制（不随意性）収縮に一致した肛門括約筋筋電図での放電数の増加および振幅の増大と、肛門括約筋トヌス曲線での上昇とが認められる。これは骨盤床筋群が利尿筋の不随意性収縮時に同時に収縮していることを意味する。この骨盤床筋群の収縮は無抑制膀胱収縮により膀胱頸部が開き、尿道内に尿が流入し、尿失禁となるのを防止する反射性機能によるものであると考えられる。したがって流入した尿道内の尿は、利尿筋の無抑制収縮が消滅した時には尿道から膀胱内へと逆戻りすることになる。このように本症候群では骨盤床筋群は緊張しているが、抗コリン剤である timepidium の投与により、利尿筋の不随意性収縮状態の抑制とともに骨盤床筋群の hyperactivity も軽減・消失することが認められた (Fig. 9-i-A)。したがって本薬剤の投与により、上述したような「尿道内の尿が逆戻りする現象」は消失したものと推測され、本薬剤は再発性尿路感染症の防止に役だっているものと思われる。また膀

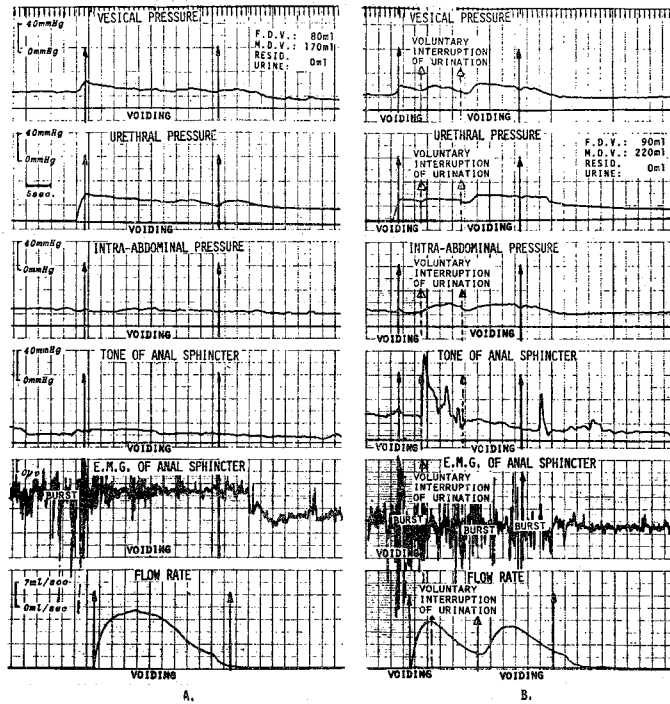


Fig. 13. 小児の無抑制型神経因性膀胱症例での timepidium 投与時の随意排尿中断波形
 A. 抗コリン剤投与前の VUD 波形
 B. 抗コリン剤投与前の随意排尿中断波形

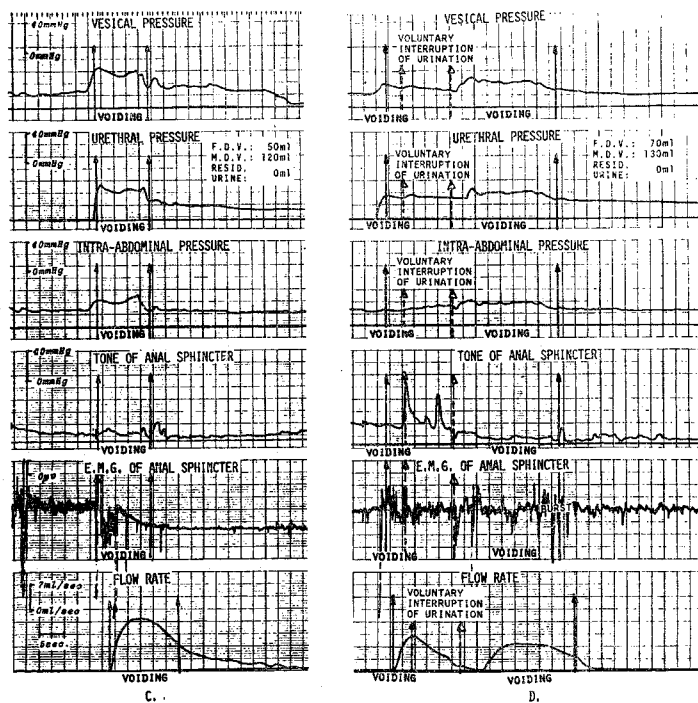
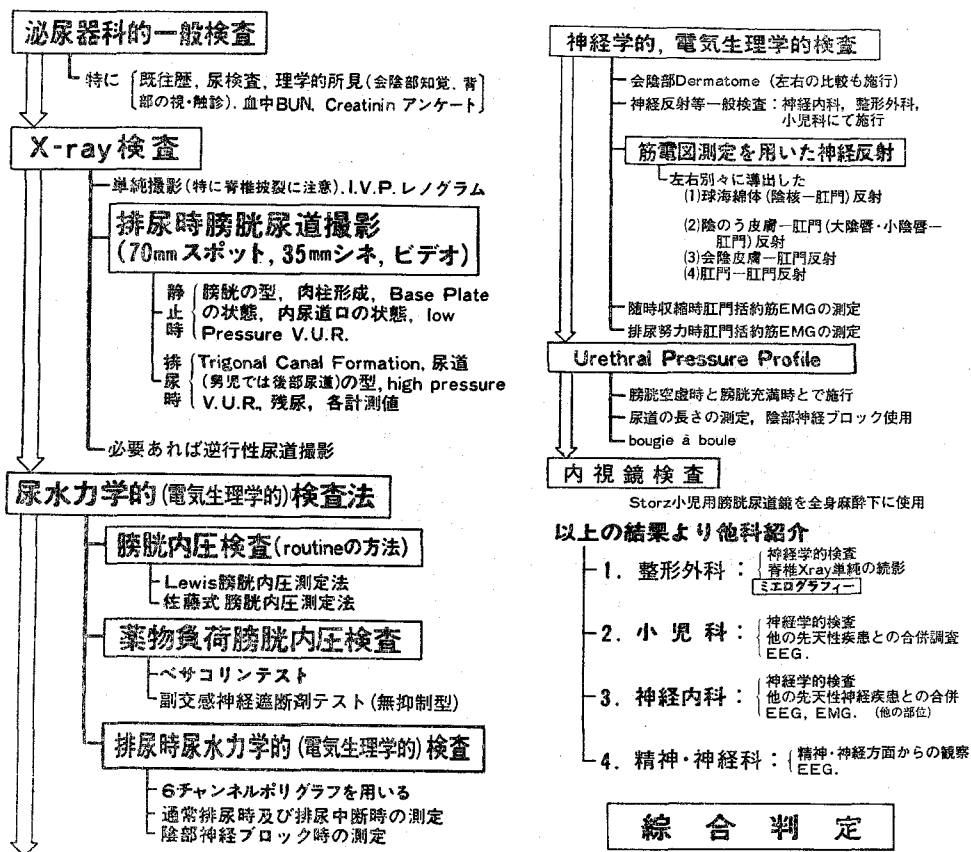


Fig. 13. C. Timepidium 投与後の VUD 波形
 D. Timepidium 投与後の随意排尿中断波形

Table 5. 下部尿路閉塞性疾患の診断法



膀胱・尿道の筋肉群および骨盤床筋群の“unstable”な状態も改善され、これに伴い遺尿も改善されている。再発性尿路感染は、排尿期間中の骨盤床筋群の異常緊張状態にあるとする報告²⁴⁾、利尿筋・外尿道括約筋共同不全に原因があるとする報告²⁶⁾、後部尿道の一時的な pathophysiologic な変化、すなわち機能的閉塞状態が原因であるとする報告³¹⁾、および無抑制収縮により膀胱・尿道が連続した内腔を形成して尿道内の尿が膀胱へ逆流するという報告²⁷⁾などが認められる。また無抑制収縮により膀胱内圧が上昇し、このために膀胱壁の組織に乏血が生じ、感染防御機構を弱め、感染が生じやすくなるという報告²³⁾も存在する。

以上のごとき考え方にもとづいて、抗コリン剤である timepidium を投与した結果、利尿筋の無抑制(不随意性)収縮の抑制、膀胱および尿道の不安定化の除去 (Fig. 12-D)、利尿筋の不随意性収縮に続発して起こる骨盤床筋群の不安定状態の防止などがなされ得たと考えられる。われわれと同様に無抑制膀胱の治療には抗コリン剤の投与がよいとする報告^{24, 26, 27, 33~35)}が

多いが、一部の報告²⁸⁾では、抗コリン剤投与は効果が少なく、むしろ仙髄神経ブロックを勧めている。また他薬剤との併用により、より無抑制収縮の抑制効果が大きいとする報告³⁵⁾や、副作用が少なくなるという報告⁹⁾が認められる。また骨盤床筋群が spastic となっている症例には、化学療法後に横紋筋弛緩剤である塩酸トルペリゾンのみの投与により、再発性尿路感染の防止に成功している³⁾。したがって無抑制型神経因性膀胱症例に timepidium と横紋筋弛緩剤との併用も考慮されてしかるべきと考える。われわれの施行している療法と同様に、塩酸トルペリゾンの代りにジアゼパムの併用を勧めている報告³⁶⁾もある。

本症候群における薬剤負荷による尿水力学的検査として、蓄尿期間中の膀胱内圧測定による報告^{27, 35)}が認められる。われわれも今回はほぼ同様の蓄尿期間中の検査と排尿時の尿水力学的検査および筋電図を用いた電気生理学的検査を施行した結果、上述したごとき結論を得た。なお本薬剤を投与した症例の一部で、膀胱頸部での energy 喪失が大きい症例、すなわち複合排尿

パラメーターである最大排尿圧—最大尿道圧／最大排尿圧値の大きい症例が認められる。これは膀胱頸部が交感・副交感の両神経支配を受けており、timepidiumの作用により副交感神経の作用が抑制されたために、副交感神経の交感神経抑制作用が軽減され、交感神経の作用が相対的に強く出現し、膀胱頸部通過障害像が生じてきたとも考えられる。自律型神経因性膀胱症例では、上述したとき膀胱頸部拡大不全を伴いやすいが^{2,5,10)}、この原因も上述したとき理由が関与しているのかも知れない。

小児の本症候群において、尿水力学の検査法を用いずに timepidium 投与後の経過を知る基準としては、われわれは1回排尿量による判定をなしている。すなわち起床時および就寝時の最大尿意量を測定させることにより、起床時では150 ml以上、就寝時では130 ml以上の1回排尿量が、本薬剤の投与により得られた時は、尿水力学の検査結果もほぼ良好な状態であるという経験に基づいている。事実、本症候群症例で1回の排尿量が150 ml以上となった時に遺尿が消失することが多い。したがって timepidium の投与により150 ml以上の1回排尿量があるにもかかわらず、遺尿や再発性尿路感染症が持続する時には、さらに詳細な検査法が施行されるべきであろう。

結 語

無抑制型神経因性膀胱や unstable bladder 症例に、抗コリン剤である timepidium bromide を投与し、その薬理学的効果を蓄尿時および排尿時の各相にて、尿水力学、電気生理学的検査法を用いて調査した。その結果、本薬剤の投与により、無抑制（不随意性）利尿筋収縮状態は軽減または消失することが認められた。また続発性に生ずる骨盤床筋群の異常緊張状態も軽減または消失することがわかった。このことが、再発性尿路感染および遺尿を防止する本薬剤の1つの大きな作用機序であると考えられた。

以上のごとき結果に基づいて、無抑制型神経因性膀胱または unstable bladder 症例の治療には、timepidium bromide のごとき抗コリン剤を基本に、併発した諸症状に応じた薬剤の選択が考慮されるべきものとする。例えば骨盤床筋群の spasm を伴う症例には、塩酸トルペリゾンの併用がよいと思われる。さらに脳性小児麻痺や脳疾患の後遺症としての無抑制型神経因性膀胱症例の場合には、抗コリン剤の多量投与療法が必要となり、この分だけ副作用の出現も大きくなるが、このような症例には flavoxate や imipramine を併用することも検討されるべきであると考ええる。

本論文のご校閲を賜りました信州大学医学部泌尿器科 柿崎 勉教授に感謝いたします。

また timepidium bromide の提供をいただきました田辺製薬大塚坦造氏に感謝いたします。

文 献

- 1) 福井準之助：日泌尿会誌，**68**：1046，1977.
- 2) 福井準之助：日泌尿会誌，**68**：1127，1977.
- 3) 福井準之助：日泌尿会誌，**67**：417，1976.
- 4) 福井準之助：日泌尿会誌，**68**：337，1977.
- 5) 福井準之助・小平潔・渡辺節男・竹崎 徹・芝伸彦・和食正久・大塚訓喜・深瀬継充・鶴見和弘・福地弘貞：日泌尿会誌，**68**：569，1977.
- 6) 辻 一郎・小柳知彦・柿沢至恕・川村 猛・寺島和光・福井準之助・桜井 昴：臨泌，**31**：777，1977.
- 7) 福井準之助・白勢克彦・鶴見和弘：泌尿紀要，**19**：983，1973.
- 8) 福井準之助：泌尿紀要，**21**：833，1975.
- 9) 福井準之助：泌尿紀要投稿中
- 10) 福井準之助：泌尿紀要投稿中
- 11) 王木 元・池尾富弘・針中祥一・中島宏通：Japan. J. Pharmacol.，**23**：391，1973.
- 12) 芦田欣也：日泌尿会誌，**69**：145，1978.
- 13) Boyarsky, S.: J. Urol.，**102**：53，1969.
- 14) El-Badawi, A. and Schenk, E. A.: J. Urol.，**99**：585，1968. J. Urol.，**111**：613，1974.
- 15) Tanagho, E. A. and Meyers, F. H.: Invest. Urol.，**7**：79，1969.
- 16) Nergardh, A.: Scand. J. Urol. Nephrol.，**8**：108，1974.
- 17) Alm, P. and Elmer, M.: Acta Physiol. Scand.，**94**：36，1975.
- 18) Gosling, J. A. and Dixon, J. S.: Brit. J. Urol.，**47**：549，1975.
- 19) 小柳知彦：日泌尿会誌，**66**：632，1975.
- 20) Raz, S., Zeigler, M. and Caine, M.: Invest. Urol.，**9**：443，1972.
- 21) Edvardsen, P. and Setckleiv, J.: Acta Pharmacol., et Toxicol.，**26**：438，1968.
- 22) Caine, M., Raz, S. and Zeigler, M.: Brit. J. Urol.，**47**：193，1975.
- 23) Lapides, J. and Costello, R. J.: J. Urol.，**101**：539，1969.
- 24) Hendry, W. F., Stanton, S. L. and Williams, D. I.: Brit. J. Urol.，**45**：72，1973.

- 25) Kendall, A. R. and Karafin, L.: J. Urol., **109**: 137, 1973.
- 26) Diokno, A. C., Koff, S. A. and Bender, L. F.: J. Urol., **112**: 743, 1974.
- 27) 小柳知彦・石川登喜治：西日泌尿, **35**: 473, 1973.
- 28) Torrens, M. J.: Brit. J. Urol., **47**: 443, 1975.
- 29) Mahony, D. T.: J. A. M. A. **232**: 548, 1975.
- 30) Mahony, D. T., Laferte, R. O. and Blais, D. J.: Urology, **9**: 590, 1977.
- 31) Koff, S. A.: J. Urol., **116**: 589, 1976.
- 32) 小柳知彦：日泌尿会誌, **66**: 632, 1975.
- 33) Khanna, O. M. P.: Urology, **8**: 316, 1976.
- 34) Mix, L. W.: Urology, **10**: 1, 1977.
- 35) Rezer, D. M., Benson, G. S. and Duckett, W. J. Jr.: J. Urol., **117**: 649, 1977.
- 36) Firlit, C. F. and Cook, W. A.: Urology, **10**: 25, 1977.

(1978年1月9日受付)