

## 神経因性膀胱に対する Prazosin の効果

千葉大学医学部泌尿器科学教室（主任：島崎 淳教授）

香 村 衡 一・安 田 耕 作

中 山 朝 行・浜 年 樹

山 城 豊・北 村 温

島 崎 淳

千葉大学医学部神経内科学教室（主任：平山恵造教授）

服 部 孝 道

旭中央病院泌尿器科

村 上 信 乃

## PRAZOSIN IN NEUROGENIC BLADDER DYSFUNCTION

Kouichi KAMURA, Kosaku YASUDA, Tomoyuki NAKAYAMA,  
Toshiki HAMA, Yutaka YAMASHIRO, Yutaka KITAMURA and  
Jun Shimazaki*From the Department of Urology, School of Medicine, Chiba University**(Director: Prof. J. Shimazaki)*

Takamichi HATTORI

*From the Department of Neurology, School of Medicine, Chiba University**(Director: Prof. K. Hirayama)*

Shino MURAKAMI

*From the Department of Urology, Asahi General Hospital*

The clinical effect of Prazosin, an alpha blocking agent, was studied in 18 patients with neurogenic bladder dysfunction. The patients consisted of 11 supranuclear and 7 infranuclear type according to the neurological examinations. The daily doses of 0.5~4 mg of Prazosin was given for 1 week to 6 months. The result was as follows: excellent in 8, good in 3 and poor in 7 cases. The overall success rate was 61% (5 cases in supranuclear type and 6 cases in infranuclear type). A few side effects were noted such as orthostatic hypotension, nausea, diarrhea and urinary frequency. Thus, Prazosin seems to be an effective drug for treatment of neurogenic bladder dysfunction.

## は じ め に

Prazosin は、1966年に Hess により合成された quinazoline 系化合物で<sup>1)</sup>、Fig. 1 のような化学構造式を持ち、新しい降圧剤として注目されていたが、1977年 Cambridge らは、その降圧作用は、交感神経の post-

synaptic  $\alpha$ -receptor のみを選択的に遮断することによると報告<sup>2)</sup>し、この考え方が受け入れられつつある。phenoxylbenzamine とは異なり、presynaptic  $\alpha$ -receptor を遮断しないので、presynapse からの noradrenaline 放出を抑制する negative feed back 機構が働き noradrenaline の血中への異常放出が防げられ、

頻脈を起こさず、また、長期連用によっても、耐性の出現がないとされている<sup>3)</sup>。

このように高血圧症に対する Prazosin の効果は認められているが、その  $\alpha$ -receptor 遮断作用を利用して神経因性膀胱の排尿障害を治療したとの報告はほとんどない。

交感神経遮断剤、特に  $\alpha$ -adrenergic blocking agents が、ある種の神経因性膀胱に効果を見ることは、一般に認められている。そのなかでも、phenoxy benzamine は、Kleeman, Krane らの報告以来<sup>4,5)</sup>、内外に有効とする報告が多く、一般臨床での使用が期待されたが、最近、その副作用の問題から入手が困難となった。今回、われわれは、phenoxybenzamine に代わる  $\alpha$ -blocker として Prazosin を各種神経因性膀胱患者に使用し効果を認めたので報告する。

### 対象および方法

対象は、1980年7月より12月までに当科を受診した

残尿量が多いか、あるいは、自排尿が不可能な神経因性膀胱患者18例で、年齢は、25歳から75歳、男子4例女子14例で、神経学的診察から、核上型と考えられるもの11例、核下型と考えられるもの7例である (Table 1)。

これらの症例に Prazosin を 0.5~4mg/日を1週から6カ月にわたって投与した。原則として、0.5~1mg/日から始め、効果と副作用を見て、最高4mg/日まで増量した。

Prazosin の効果判定は、残尿量と自覚症状によって決めた。残尿量が著明に減り、膀胱容量に対する残尿率が10%以下となったものを著効とし、10%以下にはならないが、残尿量が減少し、自覚症状の改善したものは有効とし、上記以外は無効とした。また、副作用のために効果を判定する前に投薬中止となったものは無効に入れた。残尿量の測定は、投与前と投与後1週以降の測定値と比較した。膀胱内圧曲線、尿道外括約筋々電図、尿道内圧曲線、尿流量曲線などの排尿機能検査を適宜施行し、効果との関係を検討した。

Table 1. 対 象 症 例 お よ び 効 果

| No. | 年齢 | 性別 | 診 断       | 神経障害部位 | 1日最終<br>投 与 量 | 投与期間 | 副作用   | 効果 |
|-----|----|----|-----------|--------|---------------|------|-------|----|
| 1   | 59 | ♀  | オリブ橋小脳萎縮症 | 核上型    | 2 mg          | 1 週  | (一)   | 有効 |
| 2   | 43 | ♀  | "         | "      | 1 mg          | 10 日 | (一)   | 無効 |
| 3   | 57 | ♀  | "         | "      | 2 mg          | 3 週  | 頻尿    | "  |
| 4   | 61 | ♀  | 晩発性小脳萎縮症  | "      | 1 mg          | 1 週  | 下痢    | "  |
| 5   | 58 | ♂  | パーキンソン病   | "      | 1 mg          | 3 週  | (一)   | "  |
| 6   | 46 | ♀  | 多発硬化症     | "      | 1 mg          | 1 週  | (一)   | 著効 |
| 7   | 64 | ♂  | 脊髄腫瘍      | "      | 1 mg          | 1 週  | (一)   | 無効 |
| 8   | 70 | ♀  | 脳血管障害     | "      | 3 mg          | 2 週  | (一)   | 著効 |
| 9   | 66 | ♀  | "         | "      | 3 mg          | 3カ月  | (一)   | "  |
| 10  | 69 | ♀  | "         | "      | 1 mg          | 1カ月  | (一)   | 有効 |
| 11  | 57 | ♀  | "         | "      | 4 mg          | 2 週  | (一)   | 無効 |
| 12  | 63 | ♀  | 子宮癌術後     | 核下型    | 2 mg          | 1 週  | (一)   | 有効 |
| 13  | 63 | ♀  | "         | "      | 1 mg          | 2 週  | 嘔気    | 著効 |
| 14  | 53 | ♀  | "         | "      | 3 mg          | 2カ月  | (一)   | "  |
| 15  | 75 | ♀  | "         | "      | 3 mg          | 6カ月  | (一)   | "  |
| 16  | 53 | ♂  | 脊髄癆       | "      | 1.5mg         | 10 日 | 立ちくらみ | "  |
| 17  | 64 | ♂  | 脊椎管狭窄症術後  | "      | 3 mg          | 1 週  | (一)   | 無効 |
| 18  | 25 | ♀  | 水痘症       | "      | 2 mg          | 1 週  | (一)   | 著効 |

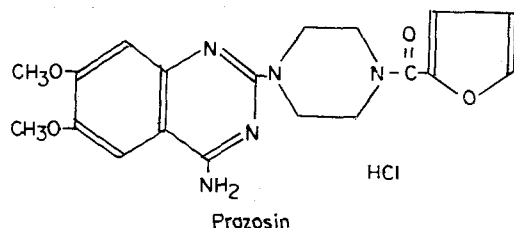


Fig. 1. prazosin の化学構造式

排尿機能検査には、Life-Tech 社製 Model 1154 を用いた。膀胱内圧測定は、蒸留水、約 50 ml/分で滴下し、16-French, 2-ways クリエイトメディック社製 cystometry 用 catheter を用い、同時に、男性では球海綿体筋、女性では肛門括約筋筋電図の測定を行なった。尿道内圧測定は、蒸留水を 2 ml/分で注入しながら、14-French クリエイトメディック社製 UPP 用 catheter を 1 cm/分の速さで、手引きで施行した。なお、筋電図で、肛門反射と球海綿体筋反射と Crede 法、Valsalva 法を試みた時の変化を観察し、神経学的診断の参考とした。

## 結 果

投与症例18例中、著効8例、有効3例、無効7例であった。これを、神経障害部位、排尿機能検査所見との関係を見た (Table 1)。

神経障害について：核上型と核下型に分けて効果を見ると、Table 2 のようになり、核下型に著効が多かった。

Table 2. 神経障害と Prazosin の効果

| 神経障害<br>部位 | 効 果 |     |     |
|------------|-----|-----|-----|
|            | 著 効 | 有 効 | 無 効 |
| 核 上 型      | 3   | 2   | 6   |
| 核 下 型      | 5   | 1   | 1   |

膀胱内圧曲線について：膀胱内圧曲線を4型に分けて効果を見ると Table 3 のようになり、自律型曲線、

Table 3. 膀胱内圧曲線型と Prazosin の効果

| 曲線型                  | 効 果 |     |     |
|----------------------|-----|-----|-----|
|                      | 著 効 | 有 効 | 無 効 |
| 正 常 型                | 1   | 0   | 2   |
| 無 抑 制 型<br>(反射型も含める) | 1   | 2   | 4   |
| 自 律 型                | 2   | 1   | 0   |
| 無 緊 張 型              | 4   | 0   | 1   |

無緊張型曲線を示すものに著効が多く、無抑制型曲線を示すものに無効が多かった。

尿道外括約筋筋電図について：Detrusor sphincter dyssynergia を筋電図で認めた4症例は、有効1例、無効3例であった。

尿道内圧曲線について：薬剤投与前後で測定しえた5症例で見ると、著効例4例の内2例と、無効例1例で、尿道内最高圧が投与前に比し52~68%へと著明に低下した。残りの著効例2例は、尿道内最高圧は上昇した。

尿流量曲線について：薬剤投与前後に測定しえた2症例では、ともに最高尿流量率の改善を認めた。

副作用は、18症例中4例に認められ、立ちくらみ1例、嘔気1例、下痢1例、頻尿1例であった。これらは、薬剤中止後、1日で消失した。なお、定期的を実施した肝機能検査、血液所見、電解質所見に変化を見なかった。

投薬中止後、1週間以降の経過についてみると、著効例8例では、排尿状態の改善が維持されているもの1例、6-hydroxydopamine の尿道周囲局所注入<sup>6)</sup>によって排尿状態の改善しているもの5例、経過の追えなかったもの2例である。有効例3例では、6-hydroxydopamine の尿道周囲局所注入によって排尿状態の改善しているもの1例、経過の追えなかったもの2例である。無効例7例では、6-hydroxydopamine の尿道周囲局所注によって排尿状態の改善しているもの (guanethidine 有効のため局注) 1例、経尿道的膀胱頸部切除術で、排尿状態の改善したもの3例、尿道外括約筋切開術を施行して、排尿状態の改善したもの2例、自己導尿法を行なっているもの1例である。以下、代表例につき記す。

### 1. Prazosin 有効例

70歳女性、核上型神経障害、1980年3月18日に、hemiplegia の発作を起こし、以来、排尿はおしめで管理していたが、3月31日、全く排尿不能となり、このとき、2600 ml の尿貯留があった。4月28日、当科へ紹介され、尿閉以降の無張膀胱と診断し、guanethidine 30 mg/日と bethacholine 40 mg/日を投与したところ、尿意出現し、自排尿も可能となったが、残尿量は 100~300 ml で固定し、それ以上の改善を認めなかった。

7月15日より、Prazosin 1 mg/日の内服を開始し、1週間に、3 mg/日まで増量し、残尿量を測定したところ、40 ml 前後となり、自覚症状も改善した。Prazosin の効果を認めたので、8月4日に、6-hydroxydopamine の尿道周囲局所注入を<sup>6)</sup>行ない、1981年3月

現在、残尿量 50 ml 以下で経過観察中である。

## II. Prazosin 無効例

57歳女性、核上型神経障害、1980年2月14日、慢性尿路感染症で紹介されて当科を受診し、このとき、残尿量感 は 240ml であった。泌尿器科的検査で、膀胱憩室が多発していたので、これを手術的に切除し、残尿量は、一旦、100 ml 前後まで減少したが、再び 200ml 前後まで増量した。間歇的自己導尿法を指導し、自力排尿を加味し、排尿管理を行なわせた。この時点での膀胱内圧曲線では、無緊張型曲線を示し、肛門括約筋筋電図で、肛門反射と球海綿体筋反射は認められ、detrusor sphincter dyssynergia は認められなかった。

9月16日より、Prazosin 1 mg/日を開始し、4 mg/日まで増量したが、残尿量の減少は認められなかった。この症例に、phenoxybenzamine 30 mg/日を内服させ、2週後に残尿量を測定したところ、50 ml 以下に減少した。phenoxy benzamine の効果を認めたが、鼻閉感、口渇感を訴えたので、内服を中止し、1981年3月現在、自己導尿によって排尿管理を行なっている。

## 考 察

排尿における交感神経の関わりについて、現在までに、いくつかの報告がなされている。Elbadawi らは、組織学的検索から交感神経の副交感神経に対する抑制作用について述べ、Krane らは、副交感神経の交感神経に対する抑制作用の低下が、膀胱頸部の過緊張を起こすので、排尿抑制が起こると述べ<sup>5)</sup>、また、Norlen らは、骨盤神経の切断により、尿道における交感神経の再生過剰が起こり、尿道抵抗が増加すると述べている<sup>9)</sup>。本邦でも、南らは、膀胱頸部硬化症の組織を検索し、正常に比し、交感神経線維の増加している事を推測している<sup>9)</sup>。Awad らは、このような、交感神経が排尿障害に関わっていると考えられる状態に対して sympathetic dyssynergia という概念を提唱している。

神経因性膀胱の治療には、従来、排尿障害に対し、おもに副交感神経刺激剤の投与がなされ、ある程度の効果を認められていたのが、最近になって、排尿における交感神経の役割が重視されるに従い、交感神経遮断剤がおもに用いられるようになってきた。 $\alpha$ -adrenergic blocking agent である phenoxybenzamine は、その種の代表的な薬剤で、種々の排尿障害に投与され効果を認められている<sup>4-6, 10-16)</sup>。adrenergic neuron blocking agent である guanethidine も、排尿障害に効果を認められている<sup>17)</sup>。また、われわれは、交感神経終末を破壊すると言われる 6-hydroxydopamine を

尿道周囲に局所注入し、内服薬以上の効果をあげている<sup>6)</sup>。

Prazosin については、最近、イタリアの Hedlund が、phenoxybenzamine に代わる  $\alpha$ -blocker として、脊髄下位損傷患者と前立腺肥大症の排尿障害に使用し、著効があったとの報告をしているが<sup>18)</sup>、本邦でも、瀧田らが、前立腺肥大症に使用し効果を認めている<sup>19)</sup>。われわれも、神経因性膀胱患者の排尿障害に使用し、今回、同様の効果を認めた。

phenoxybenzamine について、Mobley は、核上型、核下型神経因性膀胱、ともに有効であったと報告しており<sup>11)</sup>、Scott らは、核上型障害で autonomic hyperreflexia のない症例には無効であったと述べている<sup>12)</sup>。今回の Prazosin では、核下型により効果を認めた。

detrusor sphincter dyssynergia を認める症例については、西沢ら、安田が交感神経遮断剤の効果の悪いことを述べているが、今回の Prazosin についても同様であった<sup>14, 6)</sup>。

尿道内圧曲線に関しては、交感神経遮断剤投与後には、尿道内圧の著明な低下を見よとの報告が多い<sup>14)</sup>。今回のわれわれの検索5例中3例は投与前に比し、著明に下降した。しかし、尿道内圧の下降したものは、prazosin 著効の50%であることから、尿道内最高圧の下降だけが、排尿改善の主因とは思われない。おそらく、膀胱支配の副交感神経を抑制している交感神経の遮断因子も関与していると思われる<sup>20)</sup>。

副作用については、めまい、立ちくらみ、動悸、頭痛、頻尿、尿失禁などがあるが、Hedlund の報告では、副作用を認めたものではなく<sup>18)</sup>、われわれは、立ちくらみ、嘔気、下痢、頻尿を、それぞれ1例ずつ経験したが、重篤な副作用を示したものはなかった。また phenoxybenzamine で経験した動悸は1例も認めなかった。Awad らは、症例は少ないが、phenoxybenzamine では、核下型障害に失禁などの副作用が強く現われたと報告しているが<sup>10)</sup>、今回の Prazosin の治験では神経障害による副作用の違いは認めなかった。

Prazosin, phenoxybenzamine, guanethidine を同一症例に使用した結果、例えば、症例1に呈示したように、Prazosin が guanethidine より有効であったり、また、症例2に呈示したように Prazosin が無効で phenoxybenzamine が有効であった症例を認めた。この事実は、薬剤の作用機序の違い、患者の神経障害部位、さらに薬剤の投与量とも関係してくると思われる。Prazosin が、核上型障害に効果の低かったのは、オリブ・橋・小脳萎縮症例などの中枢神経疾患では、血圧の低い症例が多く、Prazosin の降圧剤としての常

用量に比べて、かなり少量となっている点が、その1つの理由として考えられる。

## 結 語

Prazosin を18例の神経因性膀胱患者に投与し、検討した結果、以下の知見を得た。

- 1) 著効8例、有効3例、無効7例であった。
- 2) 核上型よりも核下型神経障害を示す症例に、より著効例が多かった。
- 3) 筋電図上、detrusor sphincter dyssynergia を認めた症例では、大方、無効であった。
- 4) 副作用は4例に見られ、立ちくらみ、嘔気、下痢、頻尿がそれぞれ1例ずつに認められた。

なお、本論文の一部は、第401回日本泌尿器科学会東京地方会において発表した。

## 文 献

- 1) Hess HJ: Biochemistry and structure-activity studies with prazosin: in Cotton (Ed) Prazosin-Evaluation of a new antihypertensive agent, p.3, Excerpta Medica, Amsterdam, 1974
- 2) Cambridge D, Davey MJ, Massingham R: The pharmacology of antihypertensive drugs with special reference to vasodilators,  $\alpha$ -Adrenergic Blocking Agents and Prazosin. Med J Austral 2 (Suppl 1): 2, 1977
- 3) 大島研三・五島雄一郎・増山善明・ほか：本態性高血圧症に対する Prazosin の臨床評価 二重盲検法による Ecarazine との比較。医学のあゆみ **108**: 186~201, 1979
- 4) Kleeman FJ: The physiology of the internal urinary sphincter. J Urol **104**: 549~554, 1970
- 5) Krane RJ, Olsson CA: Phenoxybenzamine in neurogenic bladder dysfunction. I A theory of micturition, II. Clinical considerations. J Urol **110**: 650~652, 653~656, 1973
- 6) 安田耕作：6-Hydroxydopamine の排尿機構に及ぼす影響。第一編、6-Hydroxydopamine の膀胱頸部、近位尿道への局所注入による組織学的および尿道内圧曲線上の変化。第二編、各種神経因性膀胱患者への投与。日泌尿会誌 **69**: 878~885, 886~892, 1978
- 7) Elbadawi A, Schenk EA: A new theory of the innervation of bladder musculature. Part 3 Postganglionic synapses in uretero-vesico-urethral autonomic pathways. J Urol **105**: 372~374, 1971
- 8) Norlen L, Dahlstrom A, Sundin T, et al: The adrenergic innervation and adrenergic receptor activity of the feline urinary bladder and urethra in the normal state and after hypogastric and/or parasympathetic denervation. Scand J Urol Nephrol **10**: 177~184, 1976
- 9) 南 光二・永井信夫・金子茂男・ほか：排尿機構に関する検討。第5報：いわゆる膀胱頸部硬化症の検討、膀胱頸部組織における交感神経線維の分布について（組織螢光法による検討）。日泌尿会誌 **71**: 8~14, 1980
- 10) Awad SA, Downie JW, Kiruluta HG: Alpha-Adrenergic Agents in Urinary Disorders of the Proximal Urethra, Part II. Urethral Obstruction due to "Sympathetic Dyssynergia." Brit J Urol **50**: 336~339, 1978
- 11) Mobley DF: Phenoxybenzamine in the management of neurogenic vesical dysfunction. J Urol **116**: 737~738, 1976
- 12) Scott MB, Morrow JW: Phenoxybenzamine in neurogenic bladder dysfunction after spinal cord injury. I. Voiding dysfunction. J Urol **119**: 480~482, 1978
- 13) 北村 温・遠藤博志・伊藤弘世・ほか：Phenoxybenzamine の投与により著効をおさめた排尿困難症例。日泌尿会誌 **66**: 233~234, 1975
- 14) 西沢 理・山口 脩・塩谷 尚・ほか：神経因性膀胱に対する Phenoxybenzamine 投与の経験—尿道内圧曲線、膀胱内圧曲線、尿道外括約筋筋電図同時記録による検討。臨泌 **31**: 801~807, 1977
- 15) 勝見哲郎・中島慎一・川口光平・ほか：前立腺肥大症に対する Phenoxybenzamine の使用経験。泌尿紀要 **24**: 609~616, 1978
- 16) 近藤厚生・小谷俊一・小林峰生・ほか：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, 1988
- 17) Hartviksen K: Abstracts of discussion of medical treatment of bladder. Acta Neurol Scand (Suppl. 20) **42**: 180, 1966
- 18) Hedlund H, Anderson CE, EK A, et al: Preliminary effects of Prazosin on the human bladder and urethra in vitro and in vivo. Proceedings of International Continence Society IXth annual meeting (Rome) p.90, 1979

- 19) 瀧田 徹・小谷俊一・近藤厚生：閉塞性尿路障害  
に対する塩酸プラゾシンの使用経験. 第130回日  
本泌尿器科学会東海地方会発表, 1980
- 20) Raz S, Bladley WE: Neuromuscular dysfunction  
of the lower urinary tract, Pharmacologic

treatment, Drugs Facilitating Bladder Con-  
tractility: in Harrison et al (Ed) Campbell's  
Urology IVth edition, p.1249~1250, WB  
Saunders Co Ltd, Philadelphia, 1979

(1981年6月4日迅速掲載受付)