

Methocarbamol の泌尿器科領域への応用

(2) 特に Irritable Bladder を中心として

横浜警友病院泌尿器科

大 森 周 三 郎

池 田 直 昭

川 村 猛

UROLOGICAL EVALUATION OF METHOCARBAMOL

REPORT II: ESPECIALLY ON IRRITABLE BLADDER

Shuzaburo OHMORI, Naoaki IKEDA and Takeshi KAWAMURA

*From the Department of Urology, Yokohama Keiyu Hospital**(Chief: Dr. S. Ohmori)*

The good results obtained in accelerating the natural discharge of ureteroliths lodged in the lower portion of the ureter through the administration of Methocarbamol were reported by us in an earlier clinical study. Based on basic pharmacological experiments, a further study was carried out which showed considerably interesting results on effectiveness of Methocarbamol on functional disorders of the bladder, particularly on irritable bladder in which the bladder reflex threshold is abnormally low. Our findings are summarized in this report.

1. 結 言

Mephenesin 様物質, Methocarbamol の泌尿器科領域に於ける応用として, 特に下部尿管結石の自然落下促進に好結果を得たことは既に我々の報告した通りであるが¹⁾, 我々は更に此の薬剤の基礎的実験²⁾に基き, 膀胱反射の閾値が異常に低下した状態に於ける此の薬剤の影響を臨床的に検討したところ, 比較的有意義な結果を得たので報告する。

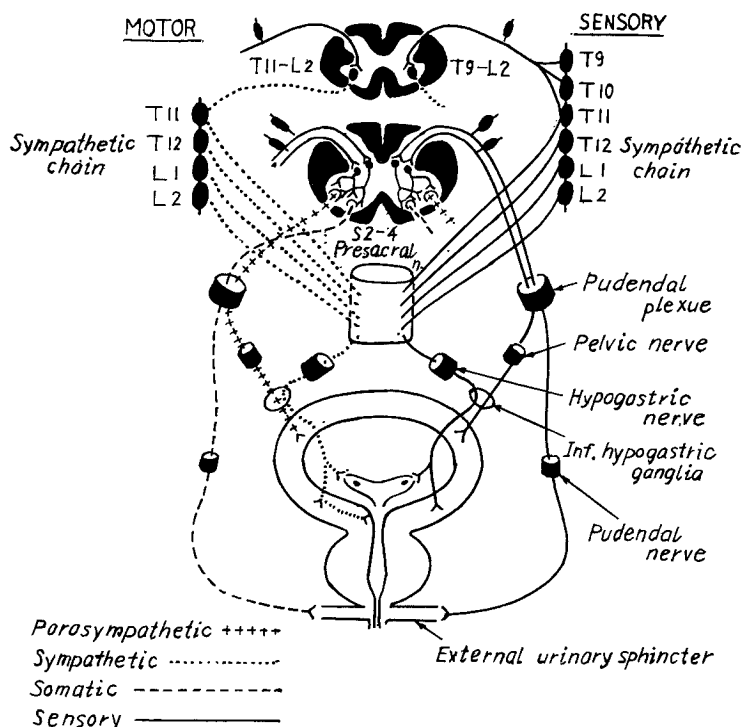
2. 膀胱反射と Methocarbamol

膀胱の神経支配は最も模式化したものとして第1図³⁾の如くであるが, 他に T₉-T₁₂ より上部に所謂排尿に關する中枢があり, 更にこれ等は視床及び高位の概念中枢と結びついている。膀胱乃至排尿反射がこの図に見られる如く T₉-T₁₂ 以下の中枢のみで支配されないこと

は既に Barrington⁴⁾ が指摘して居り, 排尿には四丘体上丘より延髄錐体交叉迄の間の脳幹が必要である。これ等の中枢及び伝導路は最近解明されつつあり, 久留等⁵⁾の詳細な報告があるが, 尚不明の域を脱しない部分が多い。これ等の脊髓諸中枢を含めての諸中枢が更に視床及び概念中枢と結びつくに至つて「排尿現象」の神経動的態はきわめて複雑なものとなる。

Methocarbamol (以下 MCM と略す) については前報告^{1) 2)}でも紹介したので簡略に述べるが, 本質的には Mephenesin (又は Myanesin) の作用⁶⁾と同様である。即ち, 脳皮質下, 脳幹及び脊髓の多相性シナプスの興奮性を抑制する作用で, これを高めるストリキニーネとは拮抗的な薬理作用を持つている。

本来 MCM は脊髓の多相シナプスを抑制し, 主として骨格筋の異常緊張を緩解して筋緊張自体に由来する疼痛を抑制すると同時に腹筋等と



第 1 図

関連する所謂内臓痛の悪循環を立ち切る目的で開発された薬剤であつて、現在特に整形外科領域で骨格筋痙性麻痺、諸種の神経痛、筋痛に用いられている他、内科、婦人科領域等でも使用されているが、泌尿器科領域への応用は見られなかった。排尿現象と云うものが多相性の反射路（勿論高位中枢の支配を受けるが）を持つ以上、上述のMCMの薬理作用よりMCMがこれに何等かの影響を及ぼすことは明白であろうとの予想の下に種々検討した結果、動物実験では膀胱内圧の低下及び膀胱容量の増大、又下部尿管結石については膀胱の変化による尿管のDynamismの変化によると思われるが、下部尿管結石の自然排出促進に好結果を得た。

此の度、主として膀胱反射の閾値が異常に低下していると思われる結果を得た。

3. MCM の使用症例

症例は昭和37年7月より38年6月に至る1年間に得た膀胱反射閾値の異常に低下している（即ち膀胱反射が異常に起り易くなっている）と思われる疾患31例（♂12例、♀19例）に使用した（第1表）。

臨床診断別使用症例は第2表の如くである。小児の夜尿症兼神経性頻尿を含めて所謂, Irritable bladderの状態を呈する疾患は25例で他に頻尿の推移を見る為に用いた前立腺肥大症1例、若年で直腸診にて前立腺の肥大を認めず、前立腺炎、Bladder neck contractureを除外し得るにも拘わらず、残尿感、排尿困難を主訴としてProstatismと診断されたもの2例、又軽度の言語障害、四肢の運動障害と一過性の錐体外路症状を示し、且つ排尿困難と残尿を認めて脳動脈硬化による神経因性膀胱と診断したもの1例、及び子宮癌全切除後の放射線療法によるRadiation cystitis 1例にMCMを投与観察した。

過敏性膀胱、神経性頻尿、膀胱神経症及び夜尿症兼神経性頻尿と我々が診断したものは従来、Blasenneurose 或いは Psychosomatic cystitis syndromeと云われて来たもので精神的神経的の純機能性の疾患でありながら尿意頻数、残尿感、排尿時疼痛乃至不快感、下腹部不快感等の膀胱刺激症状を呈する。我々もこれ等の疾患の診断に当つて、出来るだけ頻回の検尿及び内視鏡的検査を行なつて類似症状を呈する種々膀胱炎、膀胱アレルギーその他の膀胱器質疾患を除外する様に努力すると共に、これ等泌尿器科的Instrumentationによる二次的感染及び障害に留意した。

第1表 MCM 使用症例

症例	症 例	性	年齢	主 訴	臨 床 診 断	使用量	経 過	併 用	効果	備 考
1	大 須 ○	♂	65	排尿困難・残尿感	脳動脈硬化	500mg ×6	やや軽快	—	やや有	中止により再発
2	石 ○	♂	22	頻尿・排尿痛	過敏性膀胱	500mg ×11	殆消失	—	有	
3	奥 ○	♂	37	頻尿・残尿感	プロスタティズム	500mg ×6	軽 快	コントロール 11日	有	
4	赤 ○	♀	44	頻尿・排尿不快感	過敏性膀胱		やや軽快	—	やや有	
5	池 ○	♀	38	頻尿	神経性頻尿	500mg ×4	軽 快	—	有	
6	内 ○	♂	19	〃	〃	500mg ×2	〃	—	有	
7	富 ○	♂	25	〃	〃	1000mg ×4	不 変	—	無	コントロールにて改善
8	金 ○	♀	53	〃・排尿不快感	〃	500mg ×4	やや軽快	コントロール 3日	やや有	中止により再発
9	中 ○	♀	44	〃 〃	〃	500mg ×5	消 失	—	有	
10	上 ○	♀	18	〃	〃	500mg ×4	軽 快	コントロール 2日	有	
11	長 ○	♂	19	〃・残尿感	〃	500mg ×4	やや軽快	—	やや有	
12	高 ○	♀	66	〃	〃	500mg ×11	消 失	—	有	
13	中 ○	♂	19	〃・残尿感	プロスタティズム	2.0g/日 内服5日	不 変	アトニン O	無	
14	大 ○	♂	32	〃	過敏性膀胱	500mg ×2	消 失	バランス 10日	有	中止により再発
15	清 ○	♀	24	〃	〃	500mg ×2	軽 快	—	有	
16	大 ○	♂	7	〃	神経性頻尿	250mg ×2	〃	—	有	
17	高 ○	♂	60	〃	〃	500mg ×3	殆消失	MCM 内服	有	
18	遠 ○	♀	28	〃	過敏性膀胱	500mg ×2	軽 快	—	やや有	
19	西 ○	♀	32	排尿不快感	〃	500mg ×4	〃	—	やや有	後に急性膀胱炎
20	内 ○	♀	31	頻尿	〃	500mg ×3	消 失	バランス 3日	有	
21	飯 ○	♀	32	〃	〃	500mg ×4	消 失	—	著効	
22	佐 ○	♂	6	〃・夜尿	神経性頻尿兼夜尿症	250mg ×4	夜尿消失	—	有	

23	岩	○	♀	7	頻尿	神経性頻尿	250mg ×3	軽快	—	有	
24	陳	○	♂	71	〃	前立腺肥大	500mg ×3	不変	—	無	
25	和	○	♀	3	〃・夜尿	夜尿症	250mg ×4	夜尿消失	ウインタ ミン 4日	有	
26	三	○	♀	69	〃	膀胱神経症	500mg ×4	消失	—	有	中止後1 ヵ月で再 発
27	笹	○	♀	34	〃	過敏性膀胱	500mg ×4	殆消失	コント ール 3日	有	
28	米	○	♀	23	〃	〃	500mg ×1	〃	—	著効	
29	酒	○	♀	71	〃	〃	500mg ×10	やや軽快	—	やや有	
30	岡	○	♀	35	〃	〃	500mg ×1	消失	—	著効	
31	菅	○	♀	52	〃・残尿感	Radiation Cystitis	500mg ×6	殆消失	MCM 内服	有	

第2表 MCM 使用症例及び臨床効果（疾患別）

臨床診断	例	著効	有効	やや 有効	無効
過敏性膀胱 神経性頻尿 膀胱神経症 神経性頻尿兼夜尿 症	26	3	16	6	1
前立腺肥大症	1	0	0	0	1
プロスタティズム	2	0	1	0	1
脳動脈硬化による 排尿障害	1	0	0	1	0
Radiation Cystitis	1	0	1	0	0

4. MCM の投与

大多数の症例では、1日 500mg を腎筋内に筋注し、症状の緩解、治癒迄可及的連日これを行なった。小児の夜尿症例では1日 250mg を筋注し、2例に内服療法を併用している。

種々の精神々経安定剤を併用している症例があるが、これ等の症例は臓器症状のみならず精神的な不安定状態を特に露呈する症例で大部分は MCM 使用前よりこれ等薬剤を投与している症例である。

5. 効果及び効果判定

MCM 500mg 筋注1乃至2回で自覚症の消失したものを著効、3乃至6回で消失したものを有効、数回の注射でともかく自覚症の軽快したものをやや有効、症状不変のものを無効とした。

夜尿症を含む所謂 Irritable bladder 26 例中無効例は唯1例であつて、この疾患群には MCM は治療効果が認められた。

又器質的疾患ながら Radiation cystitis の尿意頻数、残尿感に対して有効であつたが、その他の疾患ではやや有効又は無効であつた。

所謂 Irritable bladder 26 例を性別に比較してみると第3表の様になり、女子18例中無効例はなく、又男子では著効例がなく無効例をみた。尚小児夜尿症2にこれを使用した³⁾、2例共 MCM 250mg 単独3回乃至4回で夜尿を見なくなつた。

再発及び副作用

症例14及び症例26等は有効例であるが、前者は MCM 使用中止後約10日で尿意頻数及び排尿時不快感を来し、後者は4日間の連日注射後1ヵ月間は無症状であつたが、1ヵ月後に同様の症状を再発した。又症例8は尿意頻数は消失したが、本薬剤によつて排尿終末時不快感は消失しなかつた。

30例余に MCM を1日 500mg 筋注した限り副作用には顕著なものは認められなかつた。

第3表 Irritable Bladder 及び臨床効果 (性別)

性別	例数	著効	有効	やや有効	無効
♂	8	0	6	1	1
♀	18	3	10	5	0

6. MCM の膀胱動態に対する客観的評価

一般的に精神的神経的アンバランスによる疾患に対して薬剤を使用するに当つて、必ずその際暗示的要素が加味される為、効果が果たして薬剤そのものによるものであるか、又はこの暗示的要素によるものであるか甚だ疑問である場合が少くない。

Irritable bladder の主症状である頻尿を例にとつても頻尿自体が或る程度主観的なものであり、従つて排尿回数のみの変化を以て直ちに薬剤の影響と断ずることは早急であらう。上述の治験データはあく迄主観的な症状の変化より得られたものである。

MCM の基礎的実験²⁾により或る程度の裏付けは与えることが出来るが、高度の精神機構の関与する人間の膀胱動態に MCM が治療量でいかなる影響を与えているかを客観的に調べる為、本薬剤と人間の膀胱内圧の関係を追求した。

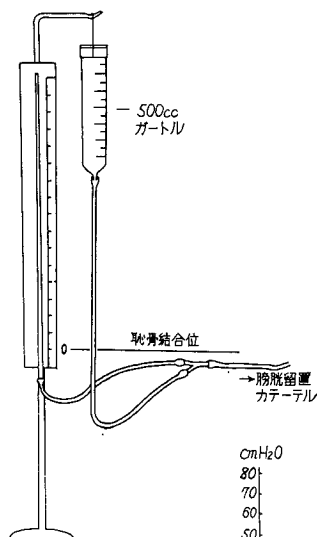
膀胱内圧測定及び測定症例

膀胱内圧測定は第2図の如く最も普遍的且つ簡便な逆行性水柱式膀胱内圧測定を作製し行なつた³⁾。薬剤の投与による微妙な膀胱動態の変化を捉える為に水銀柱式は用いず水柱式とした。かかる方式による Cystometrogram は第3図の如くで First desire to void (FDV), Perception of fullness (PF), 又そのときに排尿を思い切りさせて、Maximun pressure (MP) として夫々の指標につき検討した。

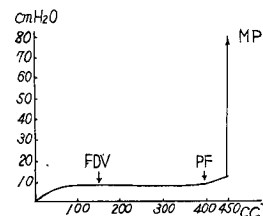
膀胱内圧測定症例は10例であるが、予めこの方法によつて無処置のまま膀胱内圧を測定し、引き続いて MCM 500mg 又は 1,000mg を腎筋内に注射後30分又は1時間後に同様に測定して FDV, PF, MP 等の推移を各症例について検討した (第4図～第13図)。

症例1：脳動脈硬化による感覚神経障害に伴う排尿障害の患者であるが、比較的大量の注水では尿意があり、MCM 1,000mg 筋注1時間後の内圧曲線は FDV の増加、PF の増加及び MP の減少と予想通りの結果を得た。

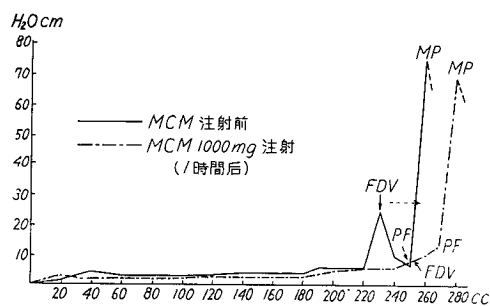
症例2：注射前の FDV は 50cc で早くも起り、典型的な過敏性膀胱と見られ、MCM 500mg 筋注後には FDV を来す膀胱容量は 100cc に増加した。PF は予想に反して減少したが MP は減少した。



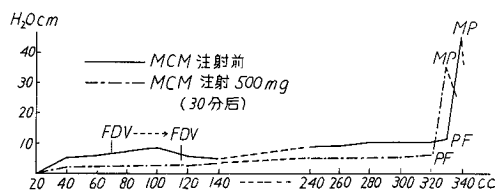
第2図



第3図



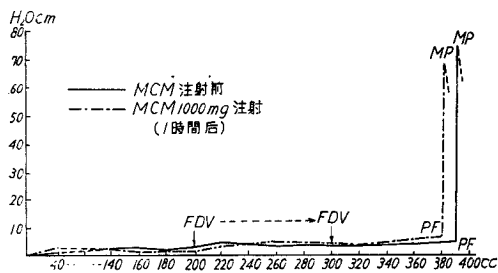
第4図 症例1 脳動脈硬化による神経因性膀胱



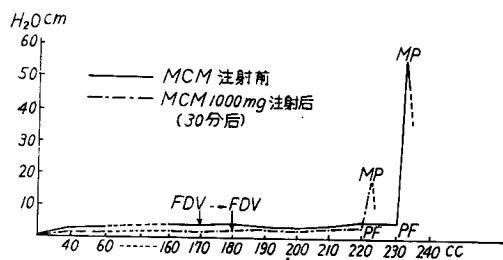
第5図 症例2 Irritable Bladder

症例3：臨床的にプロスタティズムと診断された患者で、本薬剤治療中の内圧曲線である、FDV は著明に増加したが、PF, MP への影響は軽度ながら全く逆の結果を得た。

症例4：本例も過敏症膀胱の診断の下に治療開始後の内圧曲線であるが、FDVは僅かながら増加し、MPも著明に減少しているものの、PFは逆に減少している。

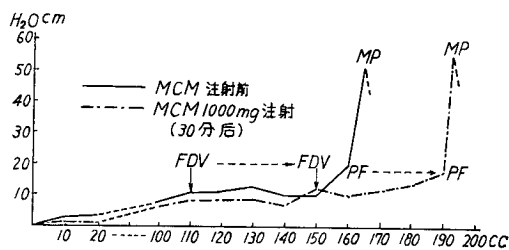


第6図 症例3 Prostatism



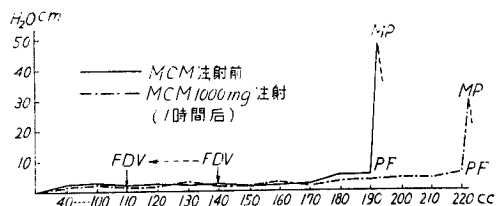
第7図 症例4 Irritable Bladder

症例5：本例は有効例で内圧曲線は治療開始後のもので自覚的に殆んど愁訴の軽快を見たときの曲線であるが、無処置内圧曲線はほぼ正常であるが、本剤注射後のFDVとPFの著明な増加がみられる。MPは予想に反して増加している。



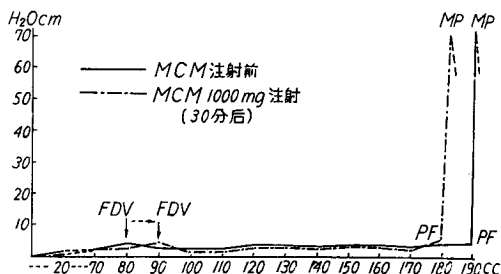
第8図 症例5 Irritable Bladder

症例6：臨床的には有効例であつたが内圧曲線ではFDVは全く逆の態度をとつた。PF及びMPはこれに反し夫々増加及び減少している。カテーテル挿入による刺激増大の故と考えられる。



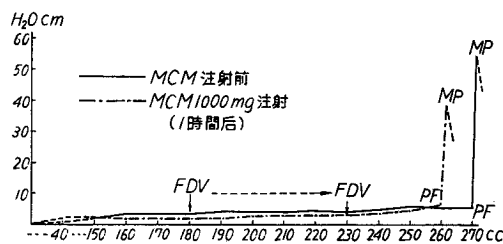
第9図 症例6 Irritable Bladder

症例7：無効例で内圧曲線もFDVの増加がわずかに認められるのみである。



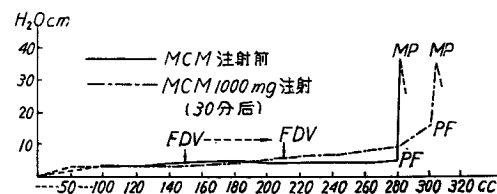
第10図 症例7 Irritable Bladder

症例8：本例も主訴軽快後の内圧曲線で略正常であつた。注射後FDVは著明に増加したが、PFは逆に減少した。MPは減少している。



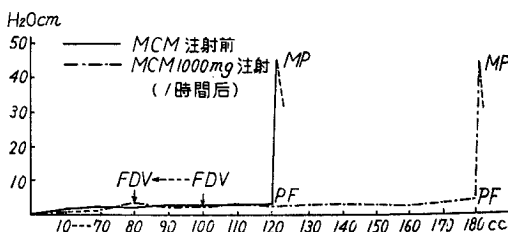
第11図 症例8 Irritable Bladder

症例9：臨床的には有効であつたが、内圧曲線ではFDVは反対の動きを示した。PFが著明に増加しているが、MPは殆んど変化を見なかつた。



第12図 症例9 Irritable Bladder

症例10：臨床的には有効であつたが内圧曲線ではFDVは反対の動きを示めた。PFが著明に増加しているがMPには変化を見なかつた。



第13図 症例10 Irritable Bladder

以上10症例について MCM 注射前後の膀胱内圧曲線を比較すると、FDV は10例中8例に注射後増加が見られ、2例は替つて増大を示した。これ等の2例はカテーテル留置によつて起る刺激が原因と考えられる。何れにせよ、FDV の増加が大多数に見られることは尿意頻数の改善と云う臨床的事実の裏付がなされたと云えよう。しかし家兎による実験と相違して、本剤治療量を人体に作用させた場合には以上10例の PF, MP の動きに見る如く、「膀胱内圧を低下させ膀胱容量を増大する」と云う明確な結論は得られなかつた。

7. 考 按

膀胱炎様症状を主徴とする膀胱の機能的疾患は日常泌尿器科外来で遭遇することは稀ではなく、又症状の緩解を容易に見ることが出来ない症例が少なくない。これ等の疾患は動機が何にせよ、現象的には膀胱反射の閾値低下に基く障害と解せられる。所謂 Irritable bladder と称せられる状態は高位の脳皮質に迄溯つて精神的機構が大いに関与するものであつて、Straub⁹⁾等の示す如く、一種の臓器神経症として最早、精神科医にその治療をゆだねるべきものである。しかし、Psychosomatic medicine の発達した昨今とは云え、泌尿器科医を訪れる患者は多く、又精神科医に全ての療法をゆだねるには充分な現状とは云えず、いきおい自律神経安定剤、精神安定剤等の薬剤によつて放置されて来た面が少なくない。

緒言に記した如く、本薬剤の膀胱反射に関する基礎的事実に基いて膀胱反射閾値の異常に低下した状態を薬剤によつて一時的にせよ回復させることは高位中枢と臓器との間にある悪循環を立ち切ることであり、Irritable bladder の如き、臓器神経症の治療の一助になり得ることは明らかである。

Mephenesin の膀胱反射閾値の増大作用は既に奥田¹⁰⁾が示している通りで池田²⁾の基礎的実験を含めて動物では疑う余地のない事実であるが、高度の精神機構の関与する人間に於いても、上述の通り、治療量で FDV の増加と云う傾向があることが判り、本剤が閾値の低下を是正する作用のあることが判明した。

FDV の増加は尿意頻数と云う Irritable

bladder の主症状の改善に直接結びつき、この膀胱症状を高度の精神神経的緊張とそれによつて醸成される潜在的エネルギーへの防衛機制としての一種の疾患逃避と解するとき¹¹⁾。一方に於いて薬剤と云う手段によつて身体的苦痛を解き、又一方に於て適切な精神活動の或る程度の指導を行えば必ずしも難治なものばかりではないと思われる。

上記の如く、臓器神経症の薬剤治療には暗示的要素がそこに介入するので真に薬剤それ自体によるものかどうかは甚だ確定出来ないのが当然であるので、薬剤投与のみに頼ることは間違ひであることは云う迄もないが、身体的苦痛を取り除くと云う意味では精神神経安定剤、自律神経安定剤と共に試みるべき薬剤の一つであると思われる。

又本剤の作用機序より推して我々は今回とり上げなかつたが、神経因性膀胱特に緊張性神経因性膀胱には効果あるものと期待される。

結 語

膀胱反射の閾値の異常に低下したと思われる膀胱の機能性疾患、特に Irritable bladder に対するMethocarbamol 使用経験を報告すると共に若干の考察を行つた。

文 献

- 1) 大森・池田 川村：臨牀皮泌，18：261，昭39。
- 2) 池田：慶応医学，41：43，昭39。
- 3) Bors, E. : J. Nerv. Ment. Dis., 116 : 572, 1952.
- 4) Barrington, F. J. F. : Brain, 44: 23, 1921.
- 5) 久留：最新医学，18：942，昭38。
- 6) Goodman, L. S. and Gilman, A. : The Pharmacological Basis of Therapeutics, 206, Memillan Co., 1955.
- 7) Truitt, E. B., AHR-85.
- 8) Smith, D. R.: General Urology, Lange Med. Publ., 1961.
- 9) Straub, L. R., Ripley, H. S. and Wolf, S. : JAMA., 157: 1485, 1955.
- 10) 奥田：鹿大医誌，12：998，昭35。
- 11) 中川：異常心理学講座，第2部 神経症，40，みすず書房 昭33。

(1965年9月8日特別掲載受付)