

[泌尿紀要12巻8号]
昭和41年8月]

神経因性膀胱に対する Cyclocarbothiamine (CCT) の使用経験

山口大学医学部泌尿器科学教室（主任：仁平寛巳教授）

教 授	仁 平 寛 巳
助 教 授	久 世 益 治
助 手	柏 木 崇
助 手	大 北 純 三
助 手	田 尻 葵 矩 夫
助 手	多 嘉 良 稔
大学院学生	小 宮 俊 秀
大学院学生	小 金 丸 恒 夫

CLINICAL USE OF CYCLOCARBOTHIAMINE (CCT) FOR NEUROGENIC BLADDER DYSFUNCTION

Hiromi NIHIRA, Masuji KUZE, Takashi KASHIWAGI, Junzō OKITA,
Kikuo TAJIRI, Minoru TAKARA, Toshihide KOMIYA
and Tsuneo KOGANEMARU

*From the Department of Urology, Yamaguchi University School of Medicine, Ube, Japan
(Director : Prof. H. Nihira, M. D.)*

Thirteen patients with neurogenic bladder were treated with cyclocarbothiamine (CCT) at the dosage of 150 mg per day orally for 10 to 60 days. Studies on measurement of residual urine, cystometry and cystography revealed sufficiently good results in 4 cases. In 5 cases no improvement of bladder function was seen at all. In the last 4 cases a decrease in residual urine and improvement of vesical pressure were observed after long term administration.

For the neurogenic bladder dysfunction this drug is useful, if used in long term with other drugs such as bethanechol chloride and correct antibiotics.

No side effect was encountered.

緒 言

最近、新しい Vit. B₁ 誘導体に対して開発が試みられ、腸管吸収および持続性の点でも有利な Thiamine propyl-disulfide (TPD), Thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide (TTFD), Benzoylthiamine disulfide (BTDS) 等が脚光をあびて、泌尿器科領域においても腎下垂症、神経性頻尿、神経因性膀胱、術後腸管麻痺等¹⁾

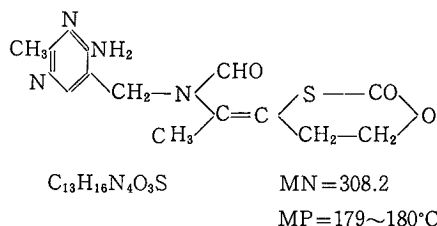
²⁾⁶⁾ に用いて効果がありとされている。

今回山之内製薬株式会社において新 B₁ 誘導体である Cyclocarbothiamine の合成が成功し、これに Vit. B₂ 2.5mg 附加した CCT 錠の提供をうけたので、現今の泌尿器科領域でその治療面において実に多くの困難な諸問題をはらんでいる神経因性膀胱機能障害患者に使用して認むべき効果を得たので報告する。

組 成

CCT (Cyclocarbothiamine) の特徴は他種 Vit. B₁ 誘導体に比べて 1) 消化管吸収率が極めて高い, 2) 高い血中濃度を長時間持続する, 3) アノイリナーゼにより分解されない, 4) 毒性が極めて低い, 5) 不快な臭いがないなどの諸点である.

CCT は下記の如き構造を有する白色無臭の結晶性粉末でやや苦味を有する.



1錠の CCT 錠には Cyclocarbothiamine 25mg および Vit. B₂ 2.5mg を含有している.

投 与 法

Vit. B₁ 剤の抗神経炎作用を期待するために比較的大量を用いた. すなわち毎食間または毎食後に1回2錠宛, 1日3回, 合計 150mg を最低 1,500mg から最高 9,000mg 使用し, 全症例13例の中約半数の6例に2ヵ月間という長期にわたる投与を行なった.

また神経因性膀胱に合併する尿路感染症に対しては適当な抗生物質を投与し, 症例によっては膀胱内圧を上昇せしめるといわれる⁵⁾ Bethanechol chloride を併用した.

症 例

残尿, 膿尿, 排尿困難等を主訴として山口大学病院泌尿器科に来院した外来, 入院患者中神経因性膀胱と診断された13例に使用した. 男子5例女子8例である. これら13例の中8例が子宮癌根治手術後に来した神経因性膀胱で, その他の症例の合併疾患としては膀胱頸部硬化症や前立腺肥大症がみられた.

結 果

残尿量の点からいえば多少とも減少したのが13例中7例で, 逆に増したのが5例であった. 著しい増加を示した2例は子宮癌根治手術後神経因性膀胱の患者であった. また症例6は3週間の投与にて残尿が全く消失した.

次いで Lewis Cystometer⁴⁾ を用いて膀胱内圧を測定すると先ず膀胱容量の面では投与前と投与後を測

定した6例全例において膀胱容量の減少, 即ち正常化をみた. 次いで最小尿意量の問題では CCT 投与前の検査で膀胱内に多量の水を注入しても尿意を訴えなかったのが7例にみられたのでその投与前後の比較をすることは困難であるが, 2例においては最小尿意圧の減少をみ, 3例においては最初尿意を訴えなかったのが本剤投与によって出現してきている. 最大内圧 (Straining) では CCT 投与前後測定しえたのが6例で, その全例が内圧上昇という結果を得ている. 内圧の上昇を来した6例中 Bethanechol chloride との併用例が2例あるということは, この併用によってさらに CCT の効果が増強されるものとも考えられる. 膀胱造影の結果では, 検査を行なった12例中膀胱輪郭の縮小および辺縁の円滑化がみられたのは2例にすぎず, 1例では逆に膀胱像の拡大をみ, 他は全然変化がみられなかった.

以上諸検査の結果から判定すると有効が4例, やや有効と思われるのが4例, 無効即ち不変のものが5例という結果を得た.

次いで著効を示したと思われる4例について簡単に経過をのべる.

症例2: 38才, 女子

主訴: 術後尿意感消失.

診断: 子宮癌根治手術後神経因性膀胱

現病歴および治療経過: 昭和40年1月27日当科初診の際は膀胱鏡的に異常を認めず, 青排泄試験両側正常.

昭和41年2月4日の子宮頸癌に対する広汎性子宮全摘除術直後より尿意感なく, 持続導尿のまま同年3月10日に当科を再受診. 膀胱鏡的には長期にわたる持続導尿のため高度の慢性膀胱炎の所見あり, 青排泄試験は両側正常. 同和3月16日の膀胱内圧測定では (図1) 残尿量は 100ml, 膀胱容量が 380ml, 最小尿意不明, 最大内圧が 65mmHg という結果を得た. この症例に CCT 錠を1日 150mg, 30日間投与して後の膀胱内圧を同年4月16日測定した成績は, 残尿量は 30ml と減少し, 膀胱容量も 330ml と減少, 最小尿意量が 200ml で出現するようになり, 腹圧を加えた最大内圧は以前 65mmHg であったのが 105mmHg と改善されている (図2)

症例7: 47才, 男子.

主訴: 排尿困難.

診断: 尿道狭窄, 前立腺結石, および神経因性膀胱.

現病歴および治療経過: 昭和41年1月26日, 頻尿を訴えて当科受診. 尿道周囲膿瘍と尿道狭窄の診断のもとに金属ブジーによる尿道拡張術を施行, ブジー No.

表1 CCT 投与症例

	氏名	年齢	性別	診断	CCT 投与法		残尿量		膀胱容量		膀胱内圧測定		膀胱撮影	併用薬剤	効果判定	副作用
					期間 (日)	総量 (mg)	投与前 (ml)	投与後 (ml)	前 (ml)	後 (ml)	前 (ml)	後 (mmHg)				
1	村 〇	57	♀	子宮癌根治手術後 神経因性膀胱	10	1,500	110	350	410	320	?	70	膀胱像大		無効	(一)
2	久 〇	38	♀	子宮癌根治手術後 神経因性膀胱	30	4,500	100	30	380	330	?	65			有効	(一)
3	大 〇	41	♀	子宮癌根治手術後 神経因性膀胱	14	2,100	30	20	1,130	220		125	変	ベサコリ	無効	(一)
4	永 〇	69	♂	膀胱頸部硬化症 および神経因性膀胱	30	4,500	120	50	235	150		45	不変	〃	やや有効	(一)
5	山 〇	57	♂	膀胱頸部硬化症 および神経因性膀胱	60	9,000	40	50	470	?		98	不変	〃	無効	(一)
6	川 〇	45	♀	子宮癌根治手術後 神経因性膀胱	21	3,150	50	0	270	120		54		〃	やや有効	(一)
7	福 〇	47	♂	神経因性膀胱 および尿道狭窄	60	9,000	30	20	580	280	320	120	膀胱像の縮小		有効	(一)
8	佐 〇	50	♀	子宮癌根治手術後 神経因性膀胱	21	3,150	50	50	410	280	?	110	膀胱像の縮小		有効	(一)
9	檀 〇	42	♀	子宮癌根治手術後 神経因性膀胱	21	3,150	40	50	390	325	125	100	変	ベサコリ	有効	(一)
10	吉 〇	55	♀	子宮癌根治手術後 神経因性膀胱	60	9,000	80	40	460	400	?	200	変	〃	やや有効	(一)
11	白 〇	54	♀	子宮癌根治手術後 神経因性膀胱	60	9,000	90	180	330	120		56		〃	無効	(一)
12	本 〇	80	♂	神経因性膀胱 および前立腺肥大症	60	9,000	150	50	270	?		32	変	〃	やや有効	(一)
13	熊 〇	21	♂	神経因性膀胱および 両側水腎尿管症	60	9,000	200	230	340	?		112	変	〃	無効	(一)

24 まで挿入可能となったがいざんとして排尿困難を訴えるため、同年 3 月 4 日膀胱撮影(図 3)と膀胱内圧測定を行なった(図 4) 残尿量は 30ml, 膀胱容量は 580ml, 最小尿意量は 320ml, 最大内圧は 70mmHg であった。また膀胱造影による膀胱像は図 3 に示す如く拡張した神経因性膀胱像をみとめた。この症例に CCT 錠 1 日量 150mg を 2 カ月間投与した後、再び膀胱造影を行なった所図 5 の如くいちじるしい膀胱像の縮小を認め、同年 5 月 2 日の膀胱内圧測定では残尿量は 70ml と前回と大差なかったが、膀胱容量は 280ml と減少し、最小尿意量も 120ml で出現、最大内圧も 150mmHg と膀胱機能のいちじるしい改善をみた(図 6)

症例 8 : 50 才, 女子.

主訴 : 排尿痛.

診断 : 子宮癌根治手術後神経因性膀胱.

現病歴および治療経過 : 昭和 40 年 11 月 15 日, 子宮頸部癌のため根治手術を行ない術後経過良好であったが昭和 41 年 3 月初旬より排尿痛および膀胱部膨満感を訴え、同年 3 月 16 日当科受診。膀胱鏡的にはいちじるしい拡張ならびに粘膜の変化はみとめられなかったが残尿量は 50ml あった。膀胱造影では軽度の神経因性膀胱の像がみられ(図 7), 膀胱内圧測定では(図 8)膀胱容量が 460ml と増加、尿意は訴えず、最大内圧は 60mmHg であった。この症例に対して CCT 錠を 1 日 150mg, 3 週間、総量 3,150mg を投与したあとの膀胱造影では図 9 の如く膀胱像の縮小をみ、さらに同年 4 月 13 日の膀胱内圧測定では(図 10), 残尿量には改善はみられなかったが膀胱容量が 280ml となり、最小尿意が 110ml であられ、膀胱最大内圧が 70mmHg と改善とされてきた。

症例 9 : 42 才, 女子.

主訴 : 排尿困難.

診断 : 子宮癌根治手術後神経因性膀胱.

現病歴および治療経過 : 昭和 41 年 3 月 7 日, 子宮癌のため広汎性子宮全摘除術をうけ、術後 10 日目に至るも自然排尿不能、持続導尿のまま当科を同年 3 月 26 日受診。膀胱鏡的には膀胱炎の他には拡張した膀胱所見はみられず、内圧測定を昭和 41 年 4 月 13 日に行なった所(図 11)残尿量は 40ml と僅かで膀胱容量は 390ml, 最小尿意量 125ml, 最大内圧は 52mmHg と軽度の機能障害があった。この症例に 3 週間、CCT 錠総計 3,150mg を投与しての膀胱内圧測定では残尿量は 10ml の増加をみているが(図 12), 膀胱容量、最小尿意量、最大内圧とも改善をみている。膀胱像に関しては

投与前後においていちじるしい改善は得られなかった。なお本症例は Bethanechol chloride を併用した。

副作用に関しては総投与量 1,500mg~9,000mg の全 13 症例において何もみられなかった。

考 按

神経因性膀胱機能障害は排尿に関与する中枢ないしは末梢神経系の障害によるもので、この原因としては中枢、末梢神経の損傷、炎症、変性、腫瘍などがあるが、臨床的に多くみられるのは脊髄損傷および骨盤腔内手術による機能障害である。

排尿の中枢としては膀胱壁内の末梢中枢、脊髄の中枢、脊髄より上位の中枢の三種がある。

脊髄の排尿反射中枢は第 12 胸椎から第 1 腰椎に相応する所にあつて、膀胱に達する運動線維は骨盤神経に含まれて分布している。

膀胱壁内の末梢中枢は排尿のための利尿筋収縮に直接関与しないが利尿筋の緊張を保ち、膀胱容量の増加に利尿筋を合わせる働きをもっとされている³⁾

排尿機構は利尿筋のみによるのではなく腹筋、横隔膜および会陰諸筋も重要な働きを持っている。

排尿に関与する神経系の詳細については未だ不明の点が多いが、膀胱および尿道に分布している交感神経、副交感神経および随意神経に関しては次の点が知られている。

1) 交感神経の節前線維は腹腔、腎および腸間膜神経叢に到り第 2 神経原細胞に入る。節後線維は上下腹腔神経叢から下腹神経叢、骨盤神経叢に入りそこから膀胱、前立腺、精囊腺、尿道等に分布する。

2) 副交感神経系の節前線維は第 2, 3, 4 仙髄から出て骨盤神経、骨盤神経叢に入り、節後線維は膀胱の筋肉内に分布している。副交感神経の刺激は利尿筋の収縮をもたらす、この知覚線維は膀胱充満感、尿意をつたえる。

3) 随意神経としては外尿道括約筋を支配している陰部神経があり、これは運動ならびに知覚の両線維を含んでいる。

4) 膀胱における神経終末としては膀胱の外膜、筋層、粘膜層にみられ、三角部の粘膜下神経叢の神経線維は下腹神経切断により変性する、即ち交感神経の支配がつよい

神経節細胞は粘膜層および三角部にはなく、筋層の内外、膀胱底、尿管膀胱接合部に密度が高いとされている。

著者等はこれら膀胱支配神経の節後線維が損傷されたところの広汎性子宮全摘除術後を主とする神経因性膀胱に対して、向神経作用即ち神経組織、神経細胞に賦活作用をもつといわれる新 Vit. B₁ 誘導体 CCT を大量投与することによって排尿作用の改善を意図したのである。

神経変性障害が irreversible であることは周知の事実であるが、不完全障害による神経因性膀胱に試みられてよい方法であると考えて神経因性膀胱13例に使用し可成り良好な成績を得たのであるが、これとの併用を推奨されるものとして適当な抗生物質と副交感神経支配を賦活せしめる Bethanechol chloride であると考ええる。また Vit. B₁ 製剤はこれら神経系に対する作用のみでなく膀胱筋内の糖質代謝に好影響を与えて膀胱機能の改善に役立つともいわれている⁶⁾

結 語

1) 子宮癌根治手術後の神経因性膀胱機能障

害を主とする13例に、CCT 錠を 1,500~9,000 mg の経口大量投与を行なった。

2) 残尿量、膀胱容量、膀胱内圧、最小尿意量、膀胱造影等により追求した結果、有効4例、やや有効4例、無効5例という結果を得た。

3) 新 Vit. B₁ 誘導体 CCT 錠 (Cyclocarbothiamine) は神経因性膀胱に対して使用するに値する薬剤であることを認めるとともに、副交感神経刺激剤と抗生物質の併用が排尿機能の改善に更に好影響を与えるものと考えた。

4) Vit. B₁ 誘導体が神経細胞に如何なる機転から影響をおよぼすかという点是不明であるが、膀胱の神経支配、排尿の生理の面から簡単に考察を加えた。

参 考 文 献

- 1) 藤崎伸太, 浜田 実, 津田一郎: 皮と泌, 28 : 135, 1966.
- 2) 後藤 薫, 木村泰治郎, 磯貝和俊, 西 守哉, 大谷文茂: 泌尿紀要, 10 : 735, 1964.
- 3) 近藤 賢: 神経因性膀胱の臨床. 医学出版社, 東京, 1965.
- 4) Lewis, L. G. : A New Clinical Recording Cystometer. J. Urol., 41 : No. 4, 1939.
- 5) 宮崎 重, 坂口 浩, 鍛塚 寿, 成瀬幹夫: 泌尿紀要, 9 : 398, 1963.
- 6) 百瀬俊郎, 有吉明美: 皮と泌, 26 : 79, 1964. (1966年6月6日特別掲載受付)

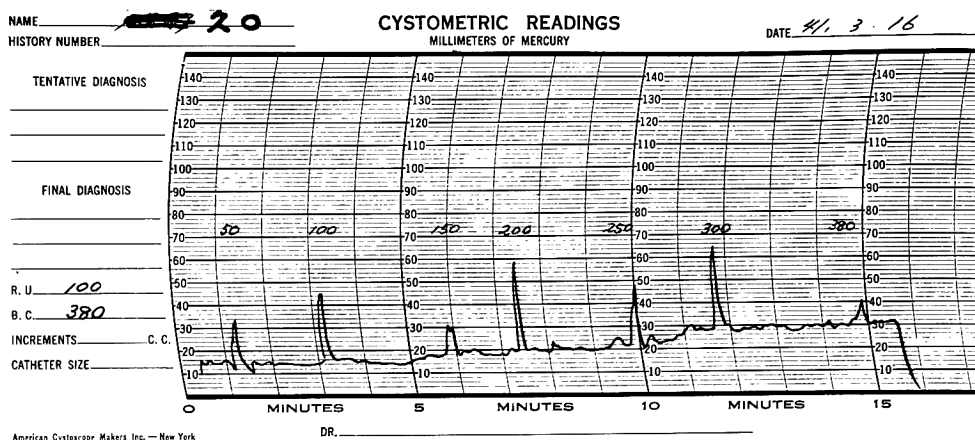


図1 症例2 CCT 投与前, 膀胱内圧曲線

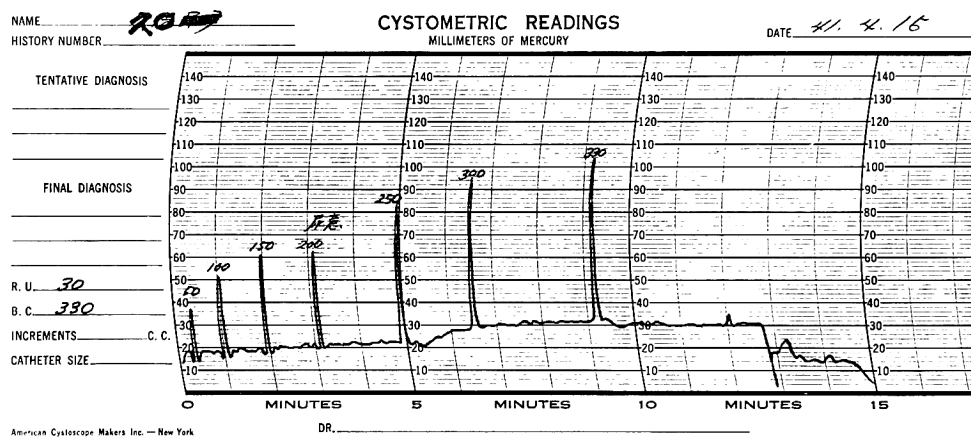


図2 症例2 CCT 投与後, 膀胱内圧曲線

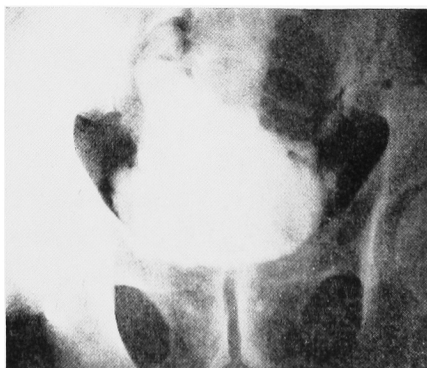


図3 症例7 CCT 投与前, 膀胱像

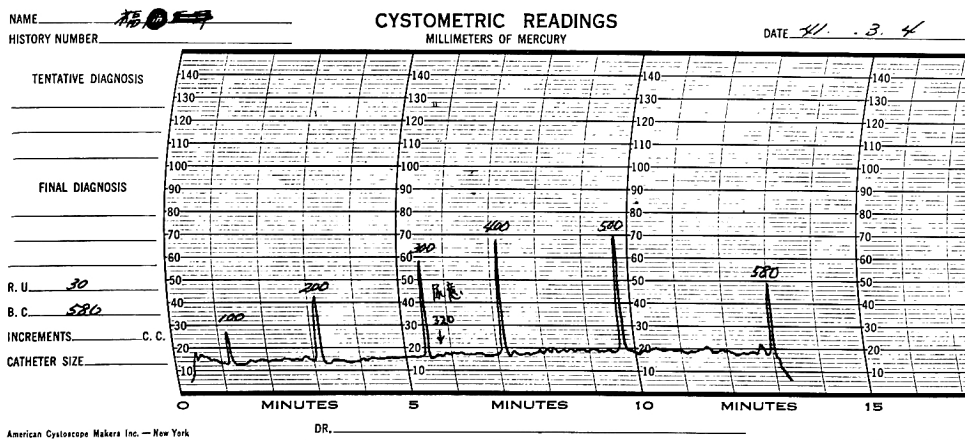


図4 症例7 CCT 投与前, 膀胱内圧曲線

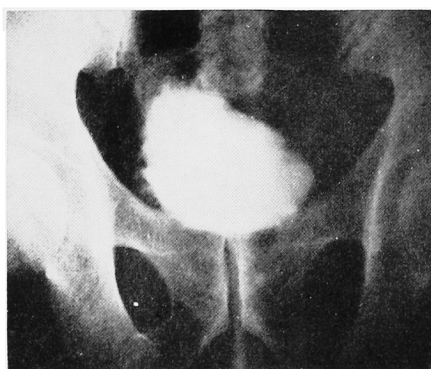


図5 症例7 CCT 投与後, 膀胱像

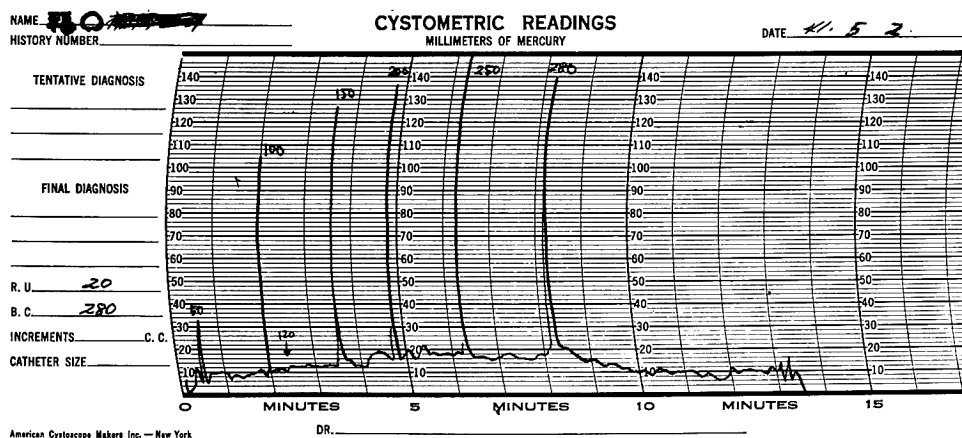


図6 症例7 CCT 投与後, 膀胱内圧曲線



図7 症例8 CCT 投与前, 膀胱像

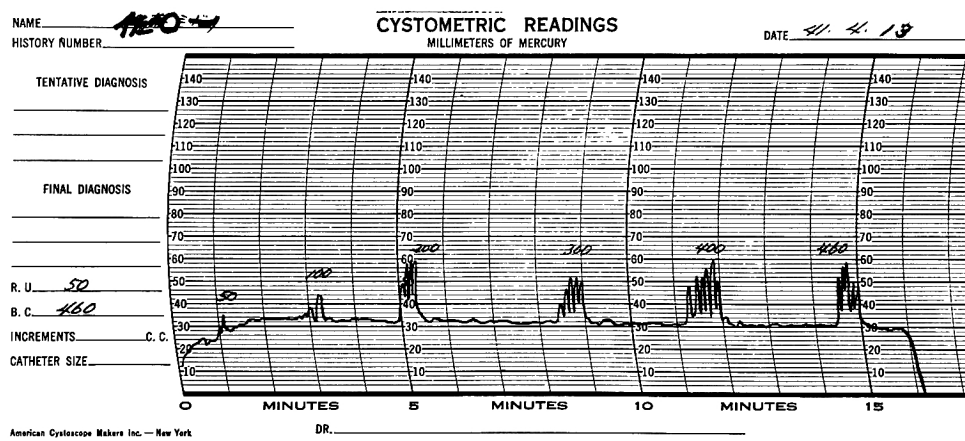


図8 症例8 CCT 投与前, 膀胱内圧曲線

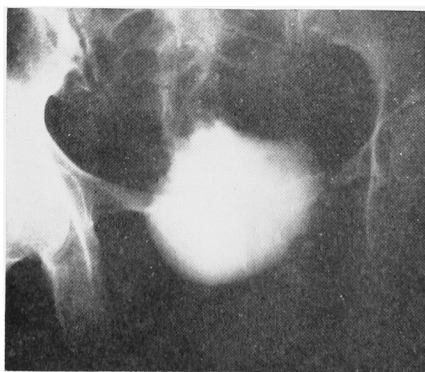


図9 症例8 CCT 投与後, 膀胱像

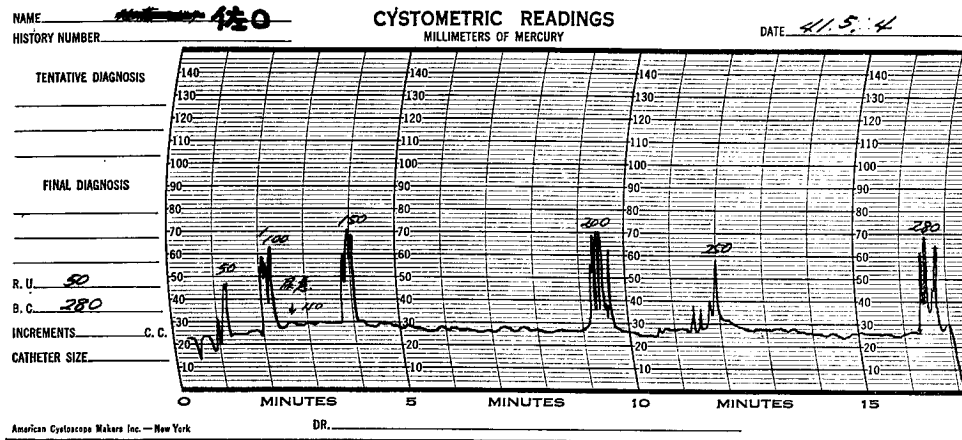


図10 症例 8 CCT 投与後，膀胱内圧曲線

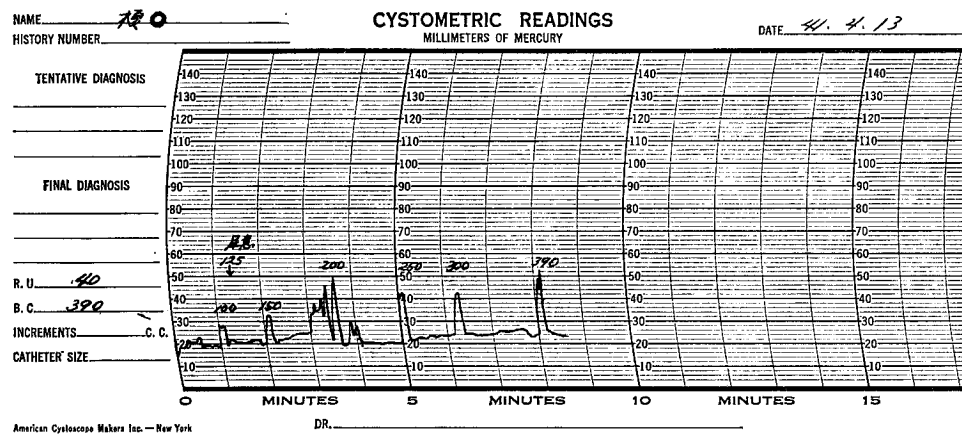


図11 症例 9 CCT 投与前，膀胱内圧曲線

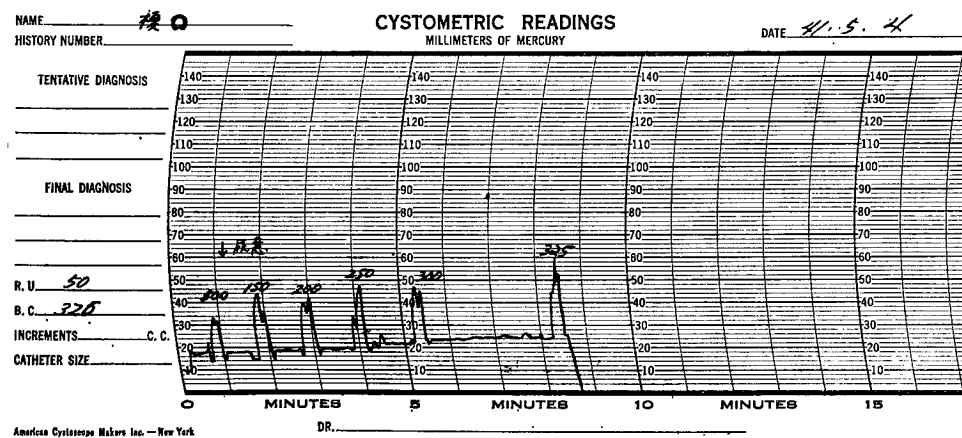


図12 症例 9 CCT 投与後，膀胱内圧曲線