

尿道狭窄の基礎実験

瘢痕に対するヒアルロニターゼ及びハイドロコチゾン等
の效果に就いて

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室（主任 南 武教授）
研 究 生 鈴 木 順

A Preliminary Study on Urethral Stenosis with Special Reference to the Effects of Hyaluronidase and Hydrocortisone on the Scar Tissue

Jun SUZUKI,

From the Department of Urology, Tokyo Jikeikai School of Medicine
(Director : Prof. T. Minami)

The following results have been obtained by using hyaluronidase (HR) and hydrocortisone (HC) on urethral stenosis.

Methods

1. Instillation of 50~100 units of HR for 30 minutes into the urethra and then the urethra was dilated with bougie, which was followed by another instillation of the HR (Aderholdt's Method).
2. Local injection of 1cc (25 mg) of HC in the site of the urethral stenosis.

Results

- 3 cases treated with HR Recovered 2 cases (9~10 treatments)
Improved 1 case (5 treatment)
3 cases treated with HC All recovered (3~6 injections)
2 cases treated with HR and HC HR 500 units
HC 143.75 mg

In the present study treatment with HC resulted more improvement than that with HR.

In animal experiment the following results have been obtained by local injection of HR in the experimentally produced scar tissue of rabbits.

1. Relative enlargement of the intercellular space and cellular derangement were found.
2. Regeneration of the blood vessels and hyperemia of the local tissue were found.
3. An increase in migration of leucocytes is apt to occur at the site of injection.

尿道狭窄に対するヒアルロニターゼ及びハイドロコチゾン等の效果に就いては、既にAderhold, Bonner-Lyono-Shields, 百瀬—今井—島崎—小崎, 百瀬—平林等の発表を見ているが、著者も之に就いて数例に追試を行つた。今回はその基礎実験として動物（家兎）に瘢痕

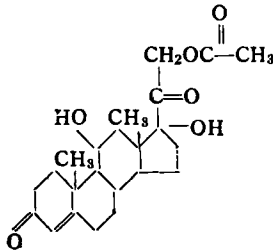
を形成せしめ之に対する、これ等薬剤の影響に就いての成績を述べる。

緒 言

1928年 Duran-Reynals が兎の睪丸抽出液中にウイルスの感染力をたかめる拡散因子を

発見し1936年には Meyer, Dubos, Smyth 等に依つて肺炎双球菌の自家融解物中に存在する酵素がヒアルロン酸を加水分解して還元糖を生成する事を発見し、本酵素をヒアルロニダーゼ (Hyaluronidase) と命名した。1939年に至り、此のヒアルロニダーゼと前の拡散因子とは全く同一物質である事が判明した。ヒアルロニダーゼなる酵素は、結締組織内の結合構成しているヒアルロン酸を加水分解し、その粘度を低下せしめ、組織の透過性を亢進させ拡散、浸透、吸収を容易にする。そこでこの作用を尿道狭窄の治療に利用したのである。即ち尿道狭窄の拡張療法に併用し、ヒアルロニダーゼを局所に使用し、それによつて癒痕組織を軟化させ、伸展能力を恢復し、且つ拡張に因る尿道壁の出血損傷、粘膜の腫脹を速かに吸収せしめ、尿閉、癒痕形成等の障害を防止することが出来た。

又、ハイドロコチゾンは1935年に, Kendall 等によつて、副腎皮質から分離され1946年に至り L. H. Sarett が胆汁酸を原料として合成に成功した。その構造式は次の通りである。



17-Hydroxycorticosterone-21-acetate

ハイドロコチゾンを関節ロイマチス患者の局所に用いるときは、コチゾンより遙かに強力な炎症抑制作用があり、又諸家の実験によりコチゾンが真の分泌性産物ではなくハイドロコチゾンの代謝物であることが推測され、コチゾンはハイドロコチゾンなる副腎皮質ホルモンに転化して、生理学的反応に關与するのではあるまいかと想像されている。ハイドロコチゾンを局所に使用すると組織の線維性乃至膠質様物質は軟化、融解の傾向を示し、百瀬氏等は経口的にハイドロコチゾンをを用い尿道狭

窄に効果的な治験例を報告している。

実験方法

ヒアルロニターゼ製剤としては持田製薬のスプレーゼ及び武田製薬のハロダーゼを使用した。その2,000単位を生理的食塩水20ccに溶解し、その50単位乃至100単位を更に使用時に10ccの生理的食塩水に稀釈して尿道拡張後に尿道内に注入した。30分間之を留置し、毎日又は隔日に実施した。ヒアルロニダーゼ剤の水溶液は長く室温に放置すれば、その力価が漸減することは諸家の齊しく認める所で、著者は0°Cの水室に貯へ且つ24時間以上経過しないものを使用した。又、ハイドロコチゾンは田辺製薬のコートリル(ファイザー)1cc中25mg懸濁液を使用し、これを1ccツベルクリン注射筒と1/2針を以て会陰部より狭窄部位に注射した。又、尿道鏡で覗きながら尿道粘膜より癒痕狭窄部に、特に注文して作った長さ、15cm, 1/2針を以て局所注射をした。注射間隔は隔日又は、一週三回宛とした。

臨床実験

症例 1 田○文○ 24才

3年前淋疾に罹患し、ペニシリン20本を注射し症状軽快したという。最近になつて尿線細少に気付く。尿中淋菌陰性、金属カテーテル No. 16 は挿入可能であるが、後部尿道膜様部に抵抗及び疼痛を訴へる。尿道像、図1参照。

ヒアルロニダーゼ(武田製薬ハロダーゼ)50単位を尿道内に注入し、30分間そのまま留置し、其の後、金属ブジーを以て尿道に出血、損傷を起さない程度に拡張し、金属ブジーを10分間留置する。隔日に10回、同様の処置を実施した。その結果、金属カテーテル No. 22 まで挿入容易となり抵抗疼痛なし。その後の尿道像は図2の通りである。

症例 2 ○田○吉 50才

28年前淋疾、その当時、注射と投薬をうけたが完治は不明である。5年前より尿線細少に気付くも治療を受けず放置しておいた。昭和30年11月20日排尿困難及び疼痛を訴へ来院。消息子 No. 11 にて11.5cm 及び14cm の二ヶ所に抵抗あり、ブジー No. 11号がやつと挿入可能、当時の尿道像は図3の通りである。

ヒアルロニダーゼ(武田製薬ハロダーゼ)100単位を尿道内に注入し、30分間留置、金属ブジーによる拡張を隔日に5回行つた。自覚症状軽快し以後、患者は来院せず治療を一時休止す 図4参照。

症例 3 荒○喜○ 45才

約18年前に淋疾に罹患す。昭和19年頃より排尿困難あり、ブジー療法を毎年一回位づつ受けていた。図6参照。

ヒアルロニダーゼ（持田製薬スプレーゼ）50単位を尿道内に注入し、30分間留置し、その後、曲ブジーにて拡張、10分間そのままに放置し、再びヒアルロニダーゼ（スプレーゼ）50単位を30分間尿道内に注入し留置した。週3回、同様の処置を3週間に亘り行つた。その結果、単独に金属ブジーを使用した時と比較し、出血、疼痛もなく、排尿が今までになく楽になつたという。その後の尿道像は図7の通りである。

症例 4 ○子○太○ 57才

30才時淋疾に罹患し、約10年前より排尿困難あり、昭和31年4月18日昼より完全閉尿となる。午後10時頃近くの医師により膀胱穿刺により約2,000ccの尿を採取し、直ちに当科に紹介された。翌日午後3時入院、ルフホール法で導尿360ccを得、糸状ブジーを入れたまゝ金属カテーテルを留置す。4月20日、前日挿入した金属カテーテル抜法、直ちにネラトン、チーマンのカテーテル、金属ブジーを試みるも挿入不能。再び糸状ブジー挿入を反復繰り返して、之にNo.15号金属カテーテルを挿入、暫く放置後マンドリンを使用してチーマン氏カテーテルを挿入し得たので之を留置す。図8参照。

5月21日より三日間隔をおいて三回に亘りハイドロコーチゾン（田辺製薬コートル）25mg 1ccを尿道狭窄部に局所注射を行う。6月7日、曲ブジーNo.19挿入容易。当時の尿道像は図9の通りである。

症例 5 豊○明 21才

18才時淋疾に罹患し、ペニシリンの注射、内服薬の服用により、自覚症状は軽快していたが昭和29年2月頃より排尿困難があつた。当時、金属ブジーによる尿道拡張を行い21号まで挿入可能となつた。昭和30年10月再発し来院、この時はヒアルロニターゼ（武田製薬ハロダーゼ）を50単位づつ10回、金属ブジーで拡張後、尿道内に注入し、30分間留置し、排尿も容易となり曲ブジーNo.21号まで挿入容易となる。昭和31年4月25日再び排尿困難を主訴とし来院、金属ブジーで尿道膜様部に抵抗著明、曲ブジーNo.19号挿入やや困難となる。この日よりハイドロコーチゾン6.25mgを会陰部より狭窄部にかけて隔日に3回に亘り局所に注射した。一週間の間隔をおき再びハイドロコーチゾン25mgを2回同様に局所に注射をした。其の後2週間を経て今度は曲ブジーによる拡張療法に併せて尿道鏡

で覗きながら膜様部の狭窄痕部に、尿道粘膜面よりハイドロコーチゾン12.5mgづつ二ヶ所へ隔日に3回局所注射を行つた。その結果、曲ブジーNo.26まで抵抗なく、容易に挿入可能となり排尿は普通に恢復した。

尿道像、図10を参照。

尿道撮影により尿道膜様の内腔は既に充分太くなつているが壁は屈曲している。

症例 6 ○田○吉 51才

ヒアルロニターゼを嚥に尿道内に注入し症状軽快したが、再び排尿困難を訴へて来院。本年4月4日金属曲ブジーNo.19を尿道に挿入、之を目標として狭窄のある外尿道口及び膜様部尿道粘膜部にハイドロコーチゾン5mgを生理的食塩水5ccに稀釈し、6.25mgづつ四ヶ所に局所注射を行つた。術後ネラトンカテーテルNo.11を停留す。同様操作を三日間隔に三回行い、其の後二週間を経てハイドロコーチゾン25mg宛尿道粘膜より瘢痕狭窄部に隔日三回局所注射を実施した。自然排尿をさせると、出始めまでに多少時間がかかるが尿線太く、勢よく、分裂もない。その後の尿道像は図5の通りである。

症例 7 近○幸○ 43才

26年前サッカーの試合の際、転倒してマリを下腹部にぶつけた。一年を経た頃から尿の出方が悪いのに気付いた。昭和23年7月、尿道の一部が癒着していたので切開手術を受けた。最近に至り尿線は前から細かつたが遂に点滴状となり、下腹部に力を入れてやつと排尿が出来る程度となつて来院した。来院時の尿道像は図11の通りであつた。

本年6月11日尿道拡張後、尿道鏡で覗き乍ら、尿道膜様部の瘢痕狭窄部の12時及び6時の部位にハイドロコーチゾン12.5mg宛局所注射を行つた。隔日に同様の操作を三回実施。その結果排尿時障害は消失し殆んど通常に復した。その後の尿道像は図12の通りである。

以上を総括すると第一表の通りで第1例から第6例までは、すべて淋疾による狭窄であるが、第7例の外傷性のものの方が治癒が容易のような傾向がある。尿道撮影に於いては、後部尿道に顕著な拡大は認められないが、実際排尿は容易となり、これはヒアルロニダーゼ及びハイドロコーチゾンの使用により、狭窄瘢痕は軟化し、瘢痕組織が弾力性を恢復したためと推測される。永久治癒に関しては尚今後の経過観察を要するものと思われる。

以上の経験より、尿道狭窄に上記薬剤を注入或は局所注射を行い、相当の効果をあげ得たと信ずる。

(第1表) 尿道狭窄に対する治験例

姓 名	年令	原疾患から治療までの期間	一回量	回数	総 量	転帰
1 田 ○ 文 ○	24才	3年	H. R. 50単位	10	H. R. 500単位	治癒
2 ○ 田 ○ 吉	50才	28年	H. R. 100単位	5	H. R. 500単位	軽快
3 荒 ○ 喜 ○	45才	18年	50単位	9	H. R. 450単位	治癒
4 ○ 子 ○ 太	27才	27年	H. C. 25mg	3	H. R. 75mg	治癒
5 豊 ○ 明	21才	3年	H. R. 50単位 H. C. 6.25mg H. C. 25mg	10 3 5	H. C. 500単位 H. C. 143.75mg	治癒
6 ○ 田 ○ 吉	51才	28年	H. C. 25mg	6	H. C. 150mg	治癒
7 近 ○ 幸 ○	43才	26年	H. C. 25mg	3	H. C. 75mg	治癒

H. R. は Hyaluronidase H. C. は Hydrocortisone を示す。

上記の症例は、本年6月20日までの経過による判定であり、全例に於いて、ヒアルロニダーゼ及びハイドロコーチゾンは効果的に作用したが、原疾患から治療までの期間の長い第2例に於いては、最初ヒアルロニダーゼを注入して軽快したが、再発したためその後再びハイドロコーチゾンを使用して治癒した。この例及他のコーチゾン使用例の経験からヒアルロニダーゼよりハイドロコーチゾンの方が一層強力に作用するよう思われた。

動 物 実 験

基礎実験として、成熟健常雄性白色家兎の背部に約3cm²の剃毛を施し、“半田こて”を用い火傷による1cm²の瘢痕を形成せしめ、それぞれの瘢痕にヒアルロニダーゼ及びハイドロコーチゾンを注射し、その組織学的変化を観察した。著者はヒアルロニダーゼ製剤としては持田製薬のスブラーゼを使用し、その2,000単位を10ccの生理的食塩水に溶解し、その0.2cc即ち40単位を瘢痕組織内にツベルクリン注射筒を使用し、ツベルクリン針を以て局所注射を行つた。又一方、他の瘢痕にリンゲル氏液0.2ccを局所注射したものを作つた。

1. スブラーゼ40単位を1日だけ注射した瘢痕。
2. スブラーゼ40単位を3日連続注射した瘢痕。
3. スブラーゼ40単位を7日連続注射した瘢痕。
4. スブラーゼ40単位を10日連続注射した瘢痕。
- 1' リンゲル氏液0.2ccを1日だけ注射した瘢痕。
- 2' リンゲル氏液0.2ccを3日連続注射した瘢痕。
- 3' リンゲル氏液0.2ccを7日連続注射した瘢痕。
- 4' リンゲル氏液0.2ccを10日連続注射した瘢痕。

以上8種の瘢痕を作り対象の瘢痕と比較したところ組織学的な著変は認められず、僅かにスブラーゼを局所注射した組織が鬆粗な像を示す程度であつた。因つ

て長期間に大量のスブラーゼを使用してみた。即ち

5. スブラーゼ100単位を30日間連日注射した瘢痕。

6. スブラーゼ20単位を30日間連日注射した瘢痕。

ハイドロコーチゾンは田辺製薬コートリル（ファイザー）の1cc 25mg 含有の懸濁液を使用し12.5mg及び25mgを各々局所に注射した

1. コートリル12.5mgを隔日6日間注射した瘢痕。

2. コートリル25mgを隔日5日間注射した瘢痕。

3. コートリル25mgを隔日3日間注射した瘢痕。

4. コートリル25mgを連日3日間注射した瘢痕。

以上4種類に分けて局所注射をした瘢痕組織は、対象と比較し、次の様な組織像が認められた。

1. 比較的細胞間隙が広開して、且つ細胞排列が不規則となつている。
2. 血管の再生が認められ、組織に充血の現象がみられる。
3. 白血球の遊走が増加する傾向がある。

（終りに臨み、御懇切な御指導、御校閲を賜つた恩師南教授に深甚なる謝意を捧げると共に、終始、御援助を頂いた安藤講師に深く感謝の意を表します。

尚、本文の要旨は第44回日本泌尿器科総会に於いて報告した。）

文 献

- 1) Arnholdt, F. und Westerberg, P. : Z. Urol., Über die Bougierung der Harnröhrenstriktur, Band XXXIII : S.744~751, 1939.
- 2) Alken, C. H. und Zumach, E. : Z. Urol., Die Klinische Behandlung der Harnröhrenstriktur, Band 44 S. 498~508,

- 1951.
- 3) Aderhold, K. : Z. Urol., Band 48 : Zür fermentativen Behandlung der Harnröhrenstrikturen, Heft 3, S. 177, 1955.
 - 4) Bonner, C. D., Lyons, M. K., and Shields, D. The new England journal of medicine, Local injections of Hydrocortisone as a new and effective treatment for strictures of the urethra and meatus, July 28, p. 130~134, 1955.
 - 5) Moffett, J. N. and Goddard, D. W. J. Urol., Upper urinary tract disease associated with urethral stricture, 72 : No. 3. 1954.
 - 6) 小林敏夫 : 日本医事新報, ケロイドの注射療法, No. 1653, 昭30.
 - 7) 南 武 : 臨牀皮泌, 尿道狭窄に就いて, 9 : 13号, 1955.
 - 8) 緑川俊徳 : 日泌尿会誌, 尿道狭窄の臨牀的並に組織学的研究, 49 : 11号, 1958.
 - 9) 百瀬剛一・今井利一・島崎淳・山崎芳久 : 日泌尿会誌, 尿路狭窄に対する副腎皮質ホルモンの応用, 48 : 6号, 1957.
 - 10) 百瀬剛一・平林一郎 : 日泌尿会誌, コーチゾンの泌尿器科領域への応用 (第1報) 尿道狭窄に対する治験, 46 : 10号, 1955.

図 1



田○文○ 24才
初診時

図 2



田○文○
H. R. 50単位宛10回500単位注入後

図 3



○田○吉 50才
初診時

図 4



○田○吉
H. R. 100単位宛 5回500単位注入後

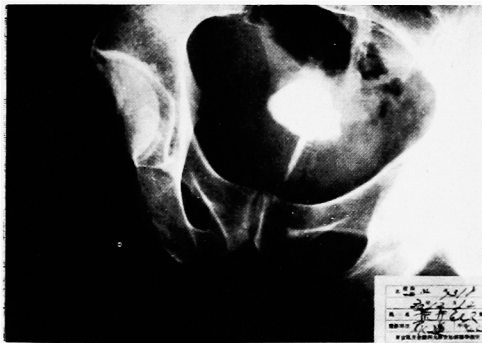
図 5



○田○吉

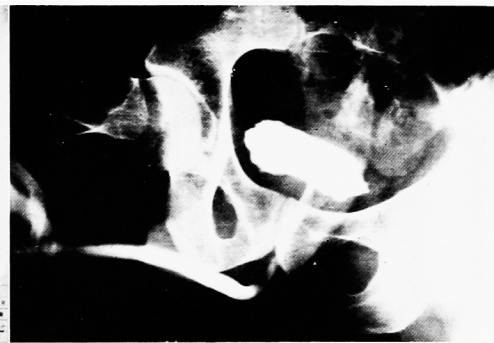
H.C. 25mg宛 6回 150mg 注射後

図 6



荒○喜○ 45才
初診時

図 7



荒○喜○
H. R. 50単位宛 9回 450単位注入後

図 8



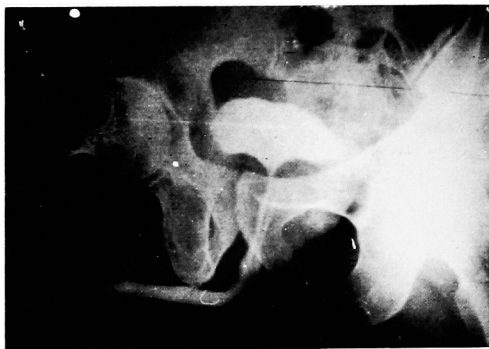
○子○太○ 27才
初診時

図 9



○子○太○
H.C. 6.25mg 宛 3回 75mg 注射後

図 10



豊○ 明 21才
H. R. 500単位注入,
H. C. 143.75mg 注射後

図 11



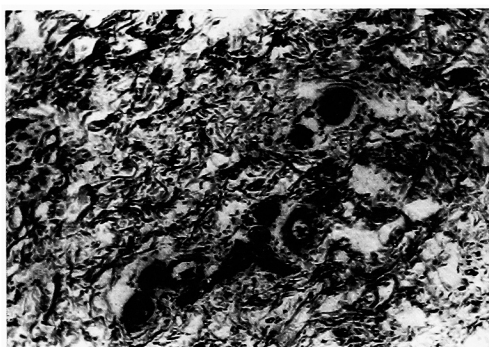
近○幸○ 43才
初診時

図 12

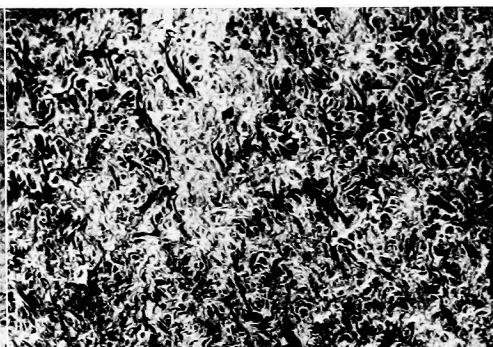


近○幸○
H. C. 25mg 宛 3回 75mg注射後

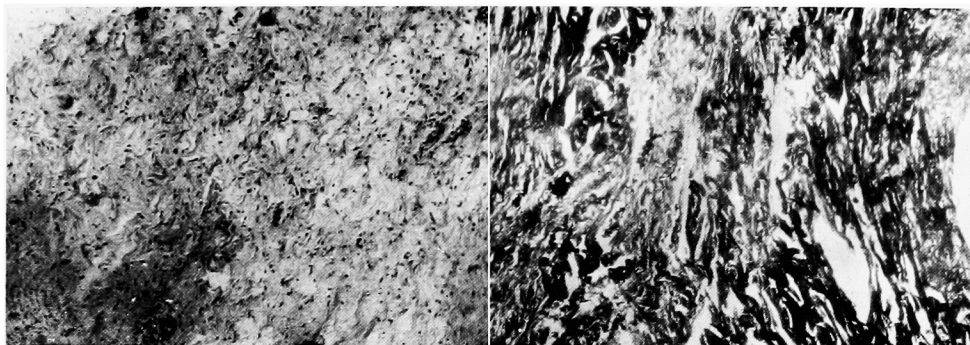
(H. R. は Hyaluronidase,
(H. C. は Hydrocortisone を示す)



対照 (アザン)

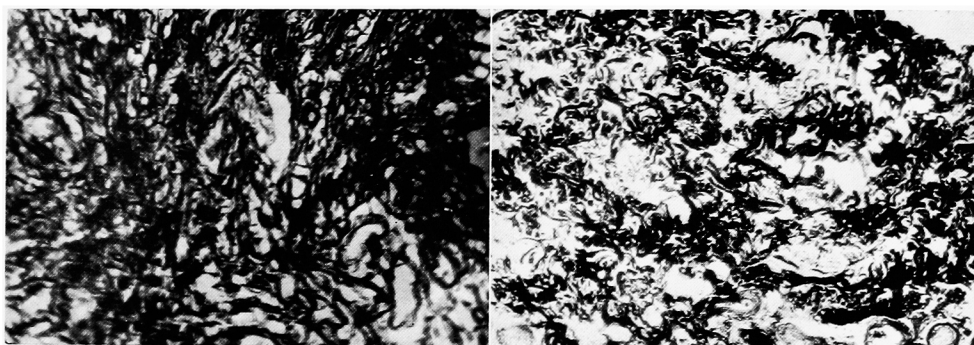


H. R. 100単位宛30間注射後



対照（アザン）

H. C. 12.5mg 宛隔日6日間注射後



対照（アザン）

H. C. 25mg 隔日3日間注射後

（H, R, は Hyaluronidase,
H, C, は Hydrocortisone を示す）