

神経因性膀胱の膀胱内圧に及ぼすベサコリンの影響

長崎大学医学部泌尿器科学教室（主任 近藤 厚教授）

宮	崎	重
坂	口	浩
鍬	塚	寿
成	瀬	幹 夫

EFFECT OF BESACOLIN ON THE INTRAVESICAL PRESSURE OF THE NEUROGENIC BLADDER

Shigeru MIYAZAKI, Hiroshi SAKAGUCHI, Hisashi KUWAZUKA and Mikio NARUSE

From the Department of Urology, Nagasaki University School of Medicine

(Director : Prof. A. Kondo, M. D.)

- 1) Even the normal bladder showed obvious rise of intravesical pressure after subcutaneous injection of 5.0mg Besacolin on the retrograde, continuous cystometrogram.
- 2) In the neurogenic bladder, cystometrogram was greatly influenced on administration of 2.5mg Besacolin
- 3) Pharmacodynamic aspects of Besacolin, such as latent time, maximum time and duration, were studied by means of administration of 2.5mg to the patients with neurogenic bladder.

Besacolin (Bethanechol Chloride) が副交感神経亢進剤として膀胱、消化管に選択的に作用し、膀胱に対しては利尿筋緊張を増加せしめて膀胱内圧の上昇、膀胱容量の減少を来たし、排尿を円滑にする作用がある事は多くの人々¹⁾²⁾³⁾⁴⁾によつて報告せられている。又術後の尿閉や腸管麻痺に有効であると言われ⁵⁾⁶⁾、脊髓損傷による膀胱の神経因性機能障害に用いて残尿率の低下を見たと言う報告もある⁷⁾

我々は神経因性膀胱殊に脊損膀胱の排尿障害に対して薬剤治療を行う前に、予め当該患者について逆行性連続膀胱内圧測定を施行し、その内圧曲線に及ぼす薬剤の影響を検査したが、この際注射後 Besacolin の作用開始並びに持続時間の他に、膀胱の性状、薬剤の量等によつて、そこに現われる内圧曲線の影響されかたが異なる事を見たのでここに報告する。

検 査 方 法

主として外傷性脊髓損傷による終局期の神経因性膀胱を有する患者18人、対照として健康な正常膀胱を有する患者6人について、Lewis の Recording Cystometer を用いて逆行性連続内圧曲線を描き、Besacolin 注射前後の内圧曲線の変動を調べた。又 Besacolin 2.5 mg 皮下注射後の作用開始時間及びその持続時間を夫々3例、及び4例の神経因性膀胱について検査した。膀胱内への水の注入速度は1分間 25—30 c.c. の割合で点滴注入するのを原則とした。

成 績

A 健康膀胱の内圧曲線に及ぼす Besacolin の影響

図1—aは健康膀胱を有する32才男子（乳糜尿患者）の膀胱内圧曲線であり、図1—bは Besacolin 2.5mg 皮下注射3分後から測定を行つたものである。これ等の曲線を縦軸に圧 (mmHg)、横軸に容量 (cc)

* 長崎労災病院外科

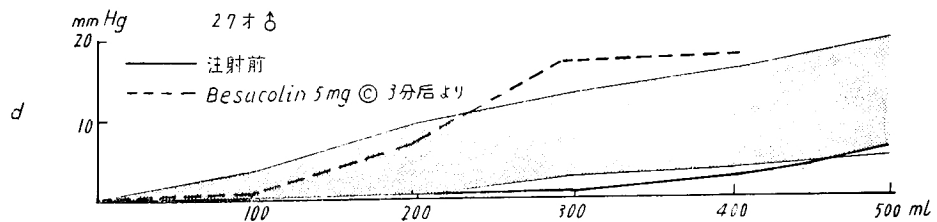
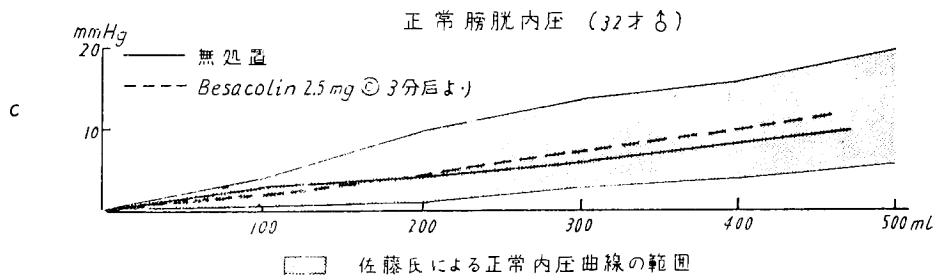
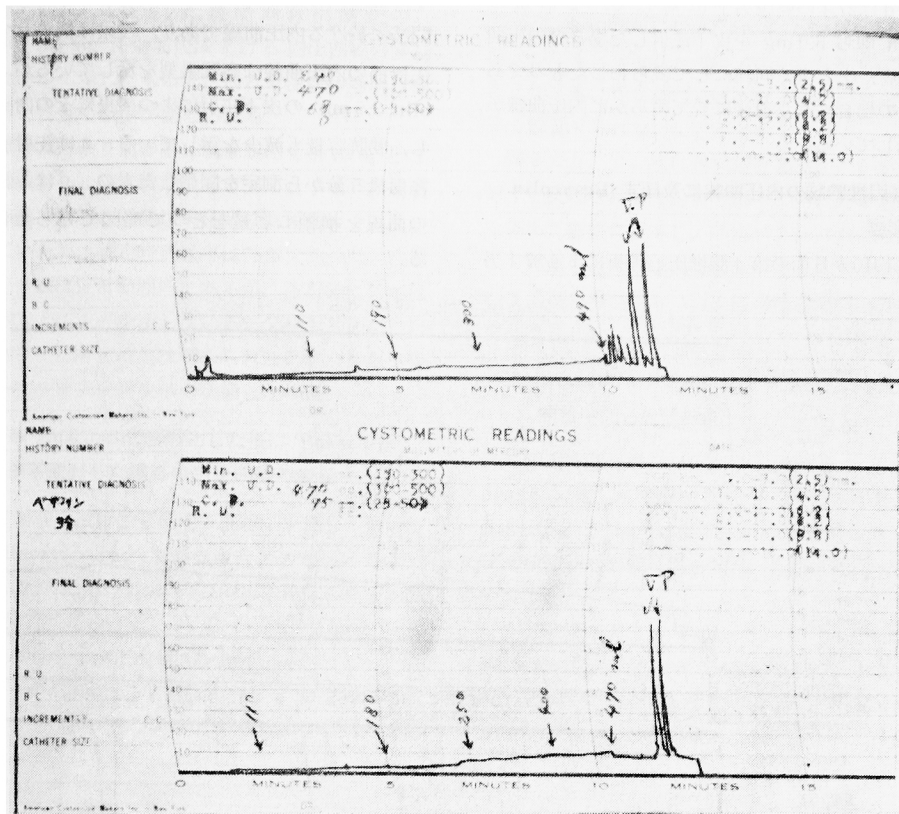


図 1

をとつて書き直したのが図1-cである。何れも正常膀胱内圧(佐藤氏による)の範囲内にあり、Besacolin 2.5 mg 注射前後に於ける内圧の変動は極めて僅かで

あり、誤差の範囲内に於ける変動と見做して差支えない。又最高意識圧(V.P.)にも有意の変動は認められない

図1—dは27才の健康男子に対して、2倍量のBesacolin 即ち 5.0 mg を皮下注射した場合の内圧曲線の変動を、上と全く同様にして表らわしたものであるが、此の場合には注射後に於て明らかに内圧曲線が上昇を示している。

B 神経因性膀胱の内圧曲線に及ぼす Besacolin の影響

図2は約10カ月前の第4腰椎圧迫骨折による37才男

子の終局期脊損膀胱に、TUR を施行したものの3週間後に於ける内圧曲線であり、残尿は消失している。注射前の内圧曲線は高緊張型を示しているが、Besacolin 2.5 mg の皮下注射によつて更にその内圧は上昇し、膀胱容量も減少を示している。aは注射前、bは注射後5分から測定を開始したもの、cはこれら2つの曲線を横軸に容量をとつて略図で示したものである。

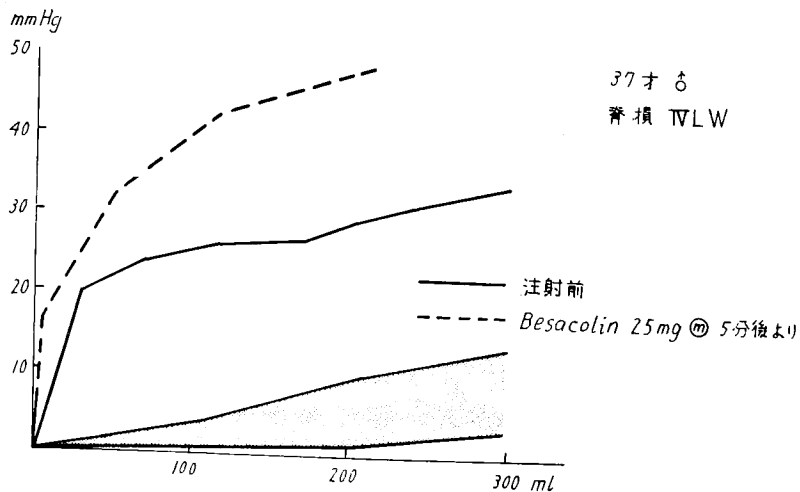
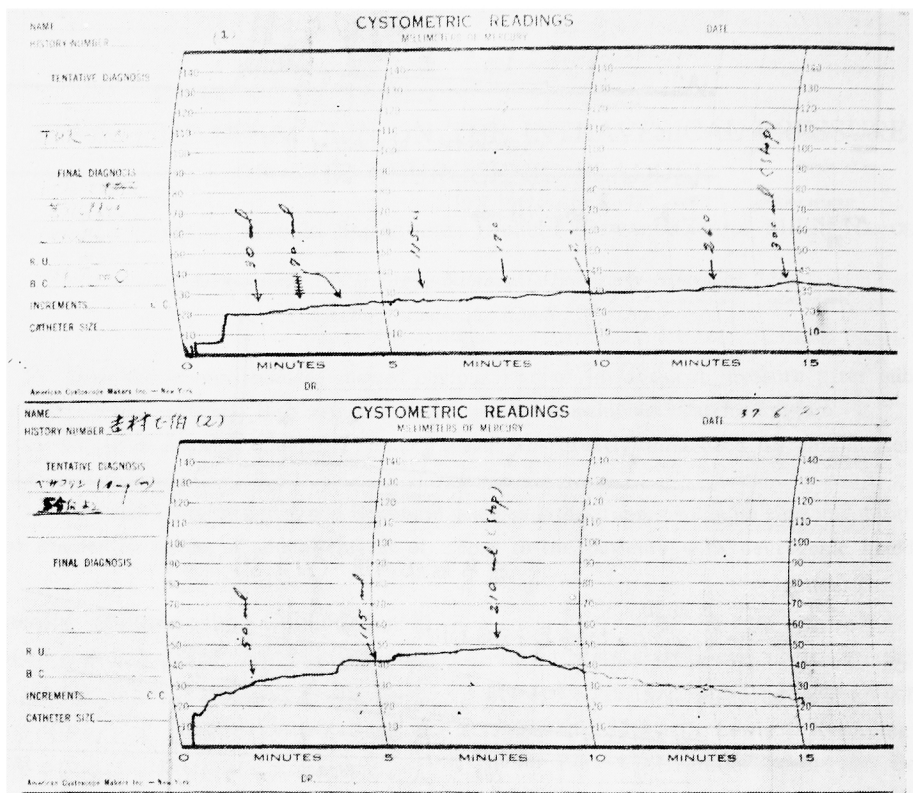


図 2

図3も同様にして測定した終局期脊損膀胱の, Besacolin 2.5 mg 注射前後に於ける内圧曲線の変動を略図によつて示したもので, 何れも注射後著明な曲線の上昇と容量の減少が認められる。

図4は2カ月余り前の第12胸椎脱臼骨折にもとずく, 比較的新らしい恢復期にある56才女子の脊損膀胱の内圧曲線である。受傷以来尿閉の爲留置カテーテルを行つていたが, 測定時残尿率は75%であつた。注射前の内圧曲線は正常範囲内にあるが, 注射後に於ては正常範囲以上に上昇を示している。又注射前後に於ける最高意識圧に有意の差は認められないが, 注射後尿道カテーテル抜去後尿失禁の状態となつた。

C 予め Buscopan を静注した後に Besacolin を皮下注射した場合の内圧曲線の変動

先づ注射前の逆行性連続内圧曲線(1)を画き, 次いで anticholinergic drug である複合ブスコパン 5c.c. (20mg) を静注, 3分後に再び内圧曲線(2)の測定を開始し, 更に30分経過してから Besacolin 2.5mg を皮下注射して同様に内圧曲線(3)を画く。

図5*—aは健康な正常膀胱を有する33才男子の内圧曲線の, 上記2種の薬剤による変動を調べた成績

であり, anticholinergic drug (ブスコパン 20mg) によつても又 cholinergic drug (ベサコリン 2.5mg) によつても, 正常膀胱の逆行性連続内圧曲線は殆んど全く影響せられないことがわかる。

図5のb, c, dは終局期脊損膀胱のかかる薬剤に対する反応を示したものであり, 何れの薬剤に対しても極めて敏感に反応し, 予めブスコパン 20 mg によつて抑制された内圧曲線も, ベサコリン 2.5 mg によつて薬剤注射前のもの以上に内圧曲線が上昇することを知らる。

D Besacolin 2.5 mg を皮下注射した場合の作用開始時間と持続時間

神経因性膀胱が anticholinergic 或は cholinergic drugs に対して敏感に反応を示すことを利用して, Besacolin 2.5mg を皮下注射すれば何分位で膀胱内圧曲線にその影響が現れられ, どの位持続するかを検査してみた。

先づ膀胱に対する Besacolin の作用発現時間を3例について調べた。第1例は図6に示す如くであり, 子宮癌の根治手術を受けた後に尿閉を來した31才の女子で, 逆行性連続内圧測定により, 容量420 cc

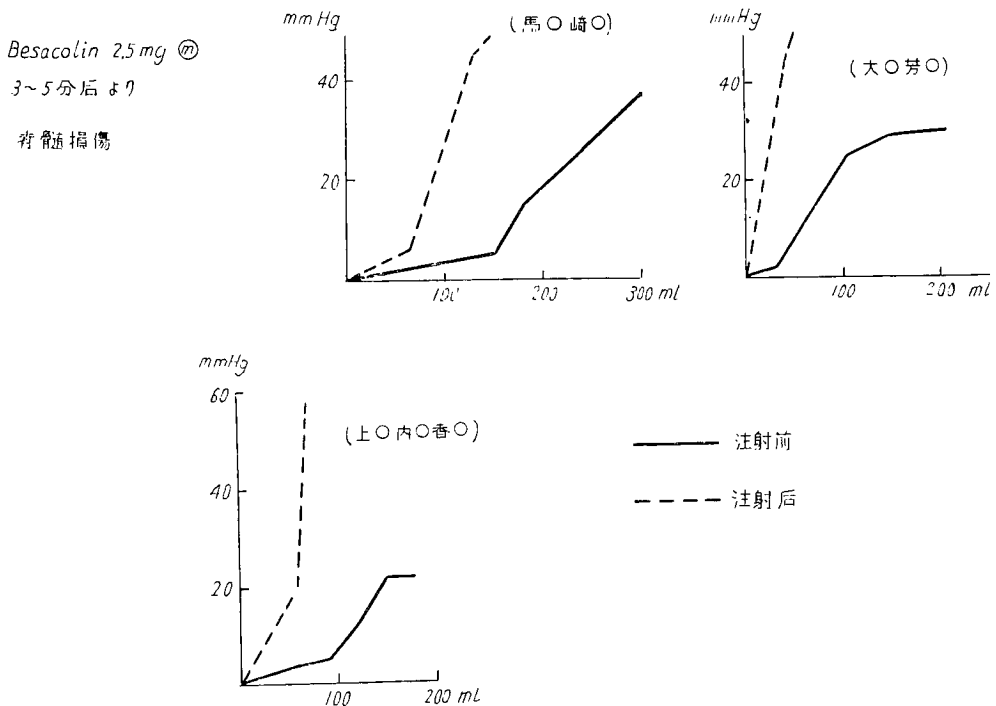


図 3

* 図5は文献(11)に掲載したのと同じ症例である。

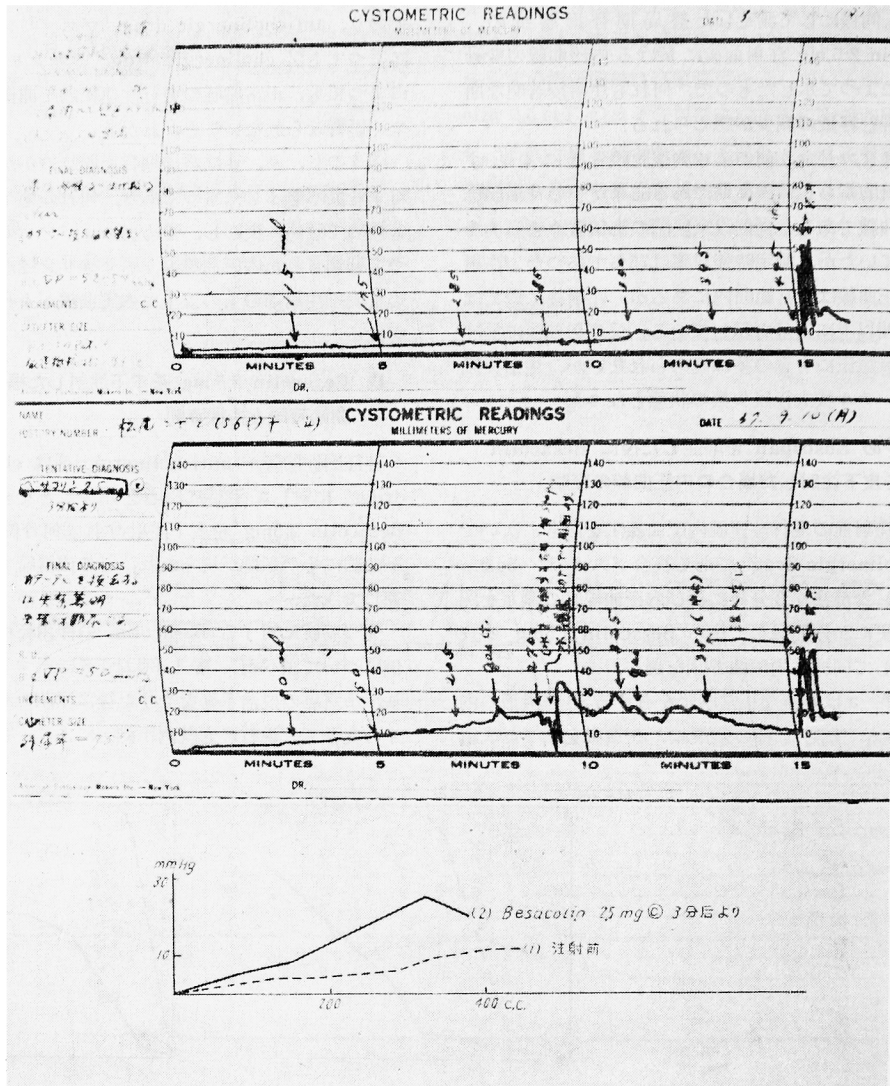


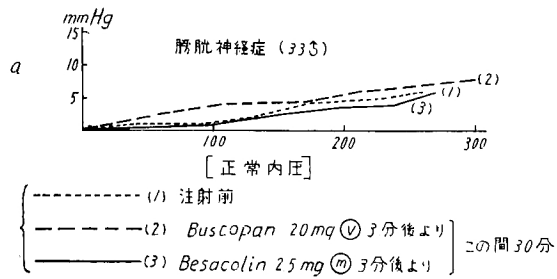
図 4

に於てその膀胱内圧が 12—14 mmHg に安定している事を確かめた後、Besacolin 2.5 mg を皮下注射した。図に見る如く内圧曲線は注射後1分半頃から徐々に上昇し始め、4分後には内圧は注射前の略々2倍となり、約7分後に於て最高に達しこれが持続している。この図では注射後10分過ぎから曲線が少し低下している様に見えるが、これは尿道カテーテルの周囲から少量の膀胱内液が漏出した為である。

第2例は図7に示す如くであり、第1腰椎圧迫骨折による脊損膀胱を有する不完全損傷の25才男子の例である。始めに約45秒間に 100 cc の水を膀胱内に点滴注入し、水の注入刺激による膀胱の反応がなくなつたところで(図で5分の所) Besacolin 2.5 mg を皮下注

射した。最初 100 cc の水を急速に注入した場合に膀胱内圧は 22—23 mmHg まで上昇したが、注入を中止すると急激に下降して注入中止後2分15秒位で内圧は 0 となつた。然し Besacolin 注射後3分50秒頃から内圧は徐々に上昇しはじめ、4分乃至6分30秒位の間に急激に上昇して 9 mmHg となり、その後は次第に徐々に上昇して10分後には 12 mmHg、12分後には 14 mmHg となり、その後は 12—14 mmHg の間を維持している。第3例は上記2例の中間の値を示した。

次に薬剤の作用持続時間を4例について検査したが図8はその代表例であり、この患者は約一年半前の第12胸椎脱臼骨折による脊損膀胱を有する39才の男子で、Besacolin 2.5 mg 注射後の膀胱内圧曲線の時間



脊髄損傷

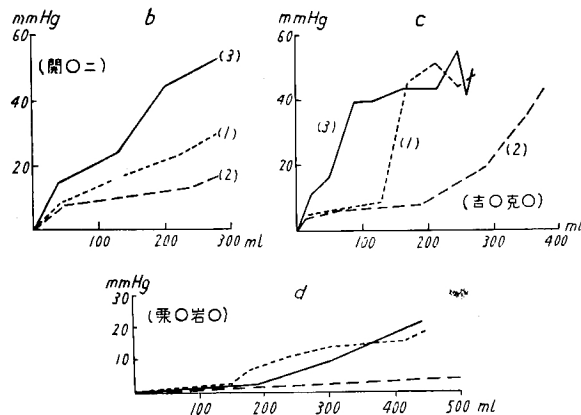


図 5

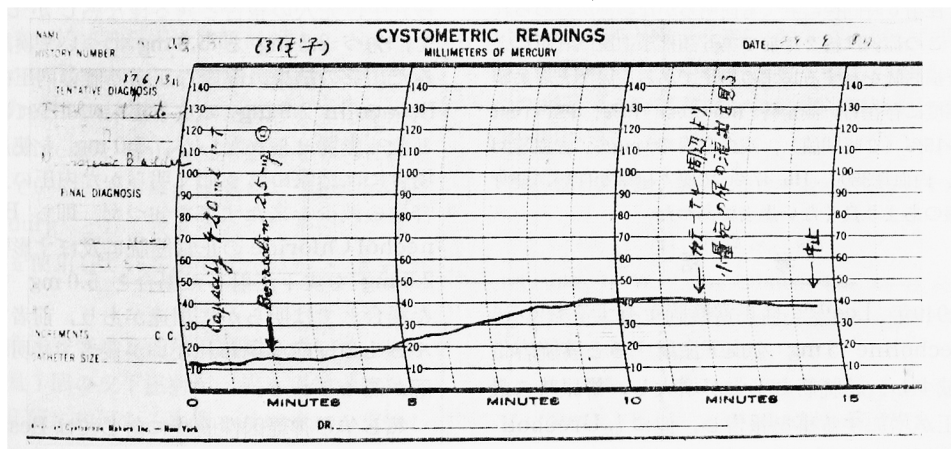


図 6

的変動を示すものである。注射前(1)及び注射後夫々3分(2)、30分(3)、2時間(4)、4時間(5)、6時間(6)に前述の方法で膀胱内圧測定を開始したものであり、各測定には夫々約15分間を要した。これによると3分後測定を開始した曲線が最高で、30分後のものでは内圧曲線は注射前の曲線と3分後の曲線との略々中間に存在し、2時間後に於ては注射前の曲線より極めて僅かな

上昇を示すのみである。4時間、6時間後の曲線は2時間後の曲線と略々同じであり、誤差の範囲内の変動と見做される。

然し肝機能、腎機能を含む全身状態の余り良くない患者の1例では図9に示す如き曲線群が得られ、この場合に於ても3分後のものがやはり最高を示すが、時間の経過による曲線の低下は他の例に比し僅少であつ

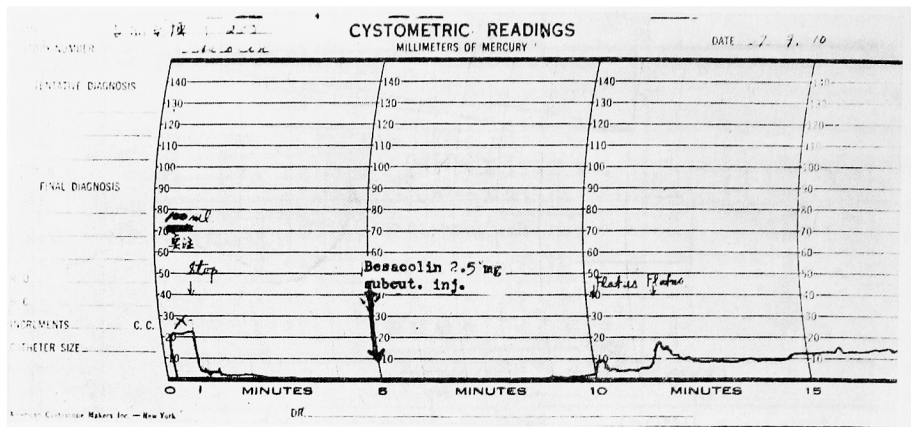


図 7

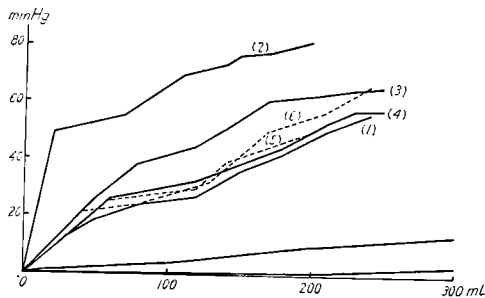


図 8

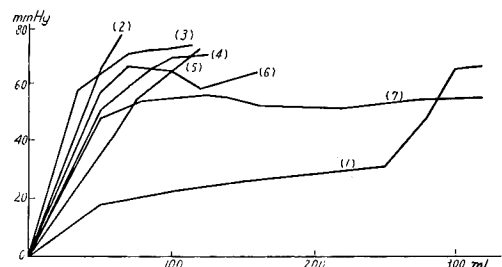


図 9

て、注射6時間後に於ても尚明らかな影響が認められた。この症例は約2年前の第6頸椎圧迫脱臼骨折による脊損膀胱を有する16才の男子である。尿閉と尿失禁が高度に存在し、測定時 BSP-Test 15%, PSP-Test 10~15% (2時間値)、残余室素 59 mg%, 赤血球24万、白血球3800、Hb 47% で屢々痙攣を伴い、全身状態のあまり良くない患者であつた。

考 括

1949年 Lee¹³⁾ は正常膀胱を有するものに Urecholine 5 mg を皮下注射すると膀胱容量が減少し、膀胱筋の緊張が増大し、排尿時の最高圧が増加する事を報告し、他にも Urecholine が正常膀胱の内圧を上昇せしめると言う報告があるが、これらは何れも 5 mg を使用している。

我々は Lewis の Recording Cystometer を用いて逆行性連続内圧測定を行つているが、最初にベサコリン1アンプル (2.5 mg) を皮下注射しても、正常膀胱には殆んどその影響が見

られず、先人の報告と異なる様な感じがしたので、先づ 2.5 mg と 5.0 mg について検討してみた。その結果、健康な正常膀胱の内圧曲線は Besacolin 2.5 mg の皮下注射によつては殆んど全く影響せられないが、5.0 mg を使用した場合には諸家の言う如く明らかな内圧の上昇と容量の減少を来たす事を知つた。即ち Bethanechol Chloride の正常膀胱に及ぼす影響は、2.5 mg を皮下注射した場合と 5.0 mg を用いた場合とでは明らかに相違があり、前者では殆んどその反応が現われないが後者では明瞭な反応が認められる。

然し乍ら神経因性膀胱に対しては Besacolin 2.5 mg の皮下注射によつて、著明な反応即ち内圧曲線の著るしい上昇が認められる。この反応は神因経性膀胱に対して予め anticholinergic drug である Buscopan 20 mg を静注して、内圧を低下せしめておいた後に於ても同様に認められる。

最近 Lapides⁹⁾¹⁰⁾ は神経因性膀胱の新しい

* Urecholine : Besacolin と同一薬剤で一般名は Bethanechol Chloride.

一つの検査法として Stretch Response Test と言うのを報告している。その方法は 1 分間 60 cc の割で膀胱に水を注入し、100 cc に達した時に注入を止めて膀胱内圧を測定する。次いで 2.5 mg の Urecholine (この他に数種の薬剤をも同様にして試験している) を皮下注射し、注射後 10 分、20 分、30 分に夫々同様の方法で内圧を測定し、注射前の圧との差が 15 cm H₂O 以上ある場合を意味があると見做している様である。この方法によつて彼は正常膀胱、各種の神経因性膀胱 100 例余について検査した結果、本法が神経因性膀胱の診断上有意義であると述べている。Urecholine 2.5 mg を使用することによつて、これを神経因性膀胱の診断に利用することが出来ると言っているのは、その方法に多少の相違はあるが、今回の我々の成績と結論に於て異らず興味深い。

然し一方、我々は正常膀胱の内圧曲線に全く影響しない量の cholinergic 或は anticholinergic drugs によつて、神経因性膀胱の内圧曲線が強く影響せられることを、夫々 Besacolin 2.5 mg, Buscopan 20 mg を用いて知つたのであるが (図 5 及び文献 11), Lapides は同じ論文に於て神経因性膀胱に対する Stretch Response Test から、cholinergic drug である Urecholin は明らかな影響を与えるが、anticholinergic drug では影響せられないと結論している。その理由は恐らく anticholinergic drug として我々と異つた薬剤 (アトロピン) を使用している為ではないかと思われる。

1953 年西谷¹²⁾ は 8 種類の薬剤について、夫々の治療量 1 回の皮下注射が、成人正常或は異常膀胱内圧図に如何なる影響を及ぼすかを実験した際に、多くは注射 30—60 分後に影響が現われ 60—120 分後に消失したが、異常内圧例へのアセチルヒョリンの影響は 180 分後まで続いたと記している。又 Stein & Meyer¹³⁾ は Urecholine 5 mg を尿閉の患者 4 例に皮下注射した所、その膀胱内圧は注射後 3—10 分で最高に達したと述べている。

我々が Besacolin 2.5 mg を皮下注射した

場合の作用発現時間並びにその持続時間を、神経因性膀胱を用いて膀胱内圧測定によつて検査したところでは、多少の個人差はあるが、注射後 1 分半—4 分頃から薬剤の影響があらわれはじめ、4 分—6 分半で顕著となり、7 分—10 分で略々最高に達する事を知つた。然し 30 分後に於ては既に低下の傾向を示し、2 時間後に於ては注射前の値よりも僅かに高い値を示すことを観察したが、肝機能、腎機能の低下した全身状態の良くない患者では、6 時間後に於ても尚明らかな影響が認められた。この様な点は薬剤を臨床上使用する際に注意する必要があるのではないかと思われる。

結 び

1) 正常膀胱に Besacolin 2.5 mg を皮下注射した場合には、逆行性連続膀胱内圧測定法による内圧曲線は影響せられないが、5.0 mg を皮下注射すれば正常膀胱でもその内圧曲線は明らかな上昇を示す。

2) 神経因性膀胱に於ては Besacolin 2.5 mg の皮下注射によつて、その逆行性連続内圧測定法による内圧曲線は著明に影響せられる。

3) Besacolin 2.5 mg を皮下注射した場合に、膀胱に対して薬剤が影響し始める時間、最高に到達する時間及びその持続時間等を神経因性膀胱を用いて検査した。

御指導、御校閲を賜つた近藤教授に謝意を表する。

引 用 文 献

- 1) Lee, L. W. The Clinical Use of Urecholine in Dysfunctions of the Bladder. J. Urol., 62 300, 1949.
- 2) Lapides, J., Hodgson, N. B., Boyd, R. E., Shook, E. L. and Lichtwardt, J. R. : Further Observations on Pharmacologic Reaction of the Bladder. J. Urol., 79 707, 1958.
- 3) 後藤薫他：副交感神経亢進剤ベサコリンの泌尿器科的応用，泌尿紀要，7：315，1961.
- 4) 近藤厚，篠田孝他：泌尿器科領域に於けるベサコリンの使用経験，日泌尿会誌，53：554，1962.
- 5) 池尻泰二，草場昭，友田秀教：外科領域に於

- ける Besacolin の試用経験に就いて, 臨床外科, 16 : 69, 1961.
- 6) 明石勝英, 丸山俊蔵他: 膣式広汎子宮全別術後の尿閉に対するベサコリンの治験, 産科と婦人科, 28 : 1607, 1961.
- 7) 近藤賢, 梶田一元, 福島孝: 脊髄損傷患者の膀胱機能障害, 臨床外科, 16 : 55, 1961.
- 8) Lee, L. W. The Use of Urecholine in the Manegement of Chronic Urinary Retention. J. Urol., 64 : 408, 1950.
- 9) Lapidès, J., Friend, C., Ajemian, E. P. and Reus, W. : A New Test for Neurogenic Bladder. J. Urol., 88 : 245, 1962.
- 10) Lapidès, J., Friend, C. R. and Reus, W. S. : Denervation Supersensitivity as a Test for Neurogenic Bladder. Surg., Gynec. & Obst., 114 : 241, 1962.
- 11) 宮崎重, 坂口武久, 楯塚寿, 成瀬幹夫: 神経因性膀胱の膀胱内圧曲線に現われたブスコパンの影響 I, 皮と泌, 25 : 377—387, 1963.
- 12) 西谷錦雄: 膀胱内圧知見補遺 (薬理学的研究), 第1編自律神経毒, 麦角及びモルフィン剤の影響, 日泌尿会誌, 44 : 10, 1953.
- 13) Stein, I. F. and Meyer, K. A. : Effect of Urecholine on the Stomach, Intestine and Urinary Bladder. J. A. M. A. 140 : 522, 1949.