

神経因性膀胱に対するムスカルの使用経験

長崎労災病院泌尿器科

岩崎 昌太郎

大村市立病院泌尿器科

黒木 隆亨

長崎三菱病院泌尿器科

坂口 浩

長崎大学医学部泌尿器科学教室

近藤 厚

徳永 毅

TREATMENT OF NEUROGENIC BLADDER
WITH MUSCALM

Shotaro IWASAKI

From the Department of Urology, Nagasaki Rosai Hospital

Takanori KUROKI

From the Department of Urology, Oomura City Hospital

Hiroshi SAKAGUCHI

From the Department of Urology, Nagasaki Mitsubishi Hospital

Atsushi KONDO and Tsuyoshi TOKUNAGA

From the Department of Urology, Nagasaki University School of Medicine

Muscalm is said to exhibit a function as muscle relaxant through its action upon the spinal cord and the upper center mostly by polysynaptic reflex. The drug was therefore applied to the dysuric state because of its action as a striated muscle relaxant.

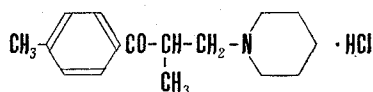
Fifteen patients with fixed spinal cord injury, cervical 4, thoracic 9 and lumbar 2 were administered 6 to 9 tablets of Muscarm for 14 to 95 days. Subjective as well as, objective findings of dysuria and cystometry were checked before and after administration.

The results were as follows: excellent effect was observed in 3 (20.0 %), good effect in 9 (60.0 %), fairly good in 2 (13.3 %), and no effect in 1 (6.6 %). The effectiveness rate was then 80 %. No side effect was recognized in any case.

はじめに

最近、整形外科や内科の領域において、痙性麻痺の患者に対してムスカムが有効であるとの多くの報告がみられる^{1,2)}。ムスカムの構造式は Fig. 1 に示した。ムスカムは脊髄および上位の中樞に作用し、主

として多シナプス反射を介して強い筋弛緩作用を示すといわれている。今回、われわれは日本化薬株式会社の依頼を受け、15名の脊髄損傷による神経因性膀胱に対してムスカムを投与し、自覚的および他覚的な排尿困難と膀胱内圧に対する影響を検討し、興味ある結果を得たので報告する。



化学名：2, 4'-dimethyl-3-piperidino-propio-phenone hydrochloride

一般名：塩酸トルペリゾン

Tolperisone hydrochloride

分子式：C₁₆ H₂₃ NO · HCl

分子量：281.8

融 点：167～174

Fig. 1. ムスカラムの構造式

対象および投与方法

1974年11月より1975年7月まで、長崎労災病院泌尿器科の入院患者および外来患者の中で、

頸髄損傷 4名

胸髄損傷 9名

腰髄損傷 2名

の合計15名の固定期脊髄損傷（以下脊損と略す）患者を対象とした。対象症例の性別は全例男性であり、年齢は18歳から66歳まで、平均年齢41.6歳であった。

ムスカラムの投与量は15例中13例が6 Tab/dayであり、他の2例（症例4、症例6）は9 Tab/dayであった。投与日数は14日間から95日間、平均35日間であった。

併用薬剤として、抗生物質、sulfa 剤などの抗菌剤は適宜使用したが、ムスカラム以外の排尿に影響をおよぼす薬剤は使用しなかった。

なお、15例中2例（症例6、症例12）は膀胱瘻にて排尿しており、排尿状態および残尿量は不明であった。

検査項目および測定方法

1. 自覚症状

自覚症状への影響として、排尿困難、尿線中絶、尿失禁、排便困難および全身痙攣の5項目について、ムスカラムの投与前、後を調査した。

2. 他覚所見

他覚所見への影響として、次の4項目について検査を施行した。

自、残尿測定：ムスカラムの投与前、後の3日間それぞれ自、残尿測定をおこない、その平均値をとった。

球海綿体筋反射（以下 BCR と略す）：肛門に示指を挿入して亀頭部を刺激したときの肛門括約筋の収縮の強さによって、次の3段階に区別し、ムスカラムの

投与前、後を検査した。

卅： 亢進

＋： 正常

－： 減弱（消失）

尿感染：尿中白血球数によって、次のように区別し、ムスカラムの投与前、後を検査した。

－： 0～1/400×1視野

＋： 2～10/400×1視野

卅： 11～30/400×1視野

卅： 30～ /400×1視野

膀胱内圧測定：Lewis の膀胱内圧計を使用し、逆行性連続注入法により、ムスカラムの投与前、後を測定した。

3. 副作用

副作用について、自覚的副作用、一般検血、肝機能、腎機能について、ムスカラムの投与前、後を調査した。

効果判定

各症例について、自覚症状、残尿量、膀胱内圧の3項目に関し、それぞれ効果を検討し、総合効果として次のように決定した。

著 効： 3項目とも改善

有 効： 2項目に改善

やや有効： 1項目に改善

無 効： 3項目とも不変、または悪化。

結 果

各症例について、損傷部位、投与量、各項目別の調査結果および総合効果の成績は Table 1 に一括して示した。全症例15例中、著効3例（20.0%）、有効9例（60.0%）、やや有効2例（13.3%）、無効1例（6.6%）であり、著効～有効までの有効率は80%であった。

各項目別にムスカラムの影響を検討すると、自覚症状について Table 2 に示すように、投与前排尿困難のあった13例中、改善2例、やや改善10例、不変1例であった。投与前尿線中絶のあった13例中、改善12例、やや改善1例、不変はなかった。投与前尿失禁のあった14例中、改善7例、やや改善4例、不変3例であった。投与前排便困難のあった10例中、改善1例、やや改善はなく、不変9例であり、排便困難が増強した症例はなかった。投与前全身痙攣のあった11例中、改善1例、やや改善9例、不変1例であった。

他覚所見のうち残尿量および膀胱容量については Table 3 に示すように投与前残尿のあった12例中、減

Table 1

No.	症 例	年 齢	性	損傷部位	投 与 量 投 与 日 数	自 覚 症 状 へ の 影 響					他 覚 所 見 へ の 影 響				副作用	総合判定	備 考
						排尿困難	尿線中絶	尿失禁	排便困難	痙 攣	残尿/ 自尿+残尿	BCR	尿感染	膀胱内圧 の変化			
						前 後	前 後	前 後	前 後	前 後	前 後	前 後	前 後	前 後			
1	S. E.	52	男	頸髄不全	6 Tab×14 day	++ -	+ -	+ -	- -	+ -	0/110	0/120	- -	+ -	あり	-	著 効
2	M. K.	53	男	頸髄不全	6 Tab×50 day	++ +	+ -	+ -	+ +	+ +	50/200	20/220	++ ++	++ +	あり	-	著 効
3	H. K.	35	男	第6頸椎	6 Tab×42 day	++ +	+ -	+ +	+ +	+ ±	35/140	50/200	++ ++	++ ++	なし	-	やや有効
4	N. T.	18	男	第6頸椎	9 Tab×95 day	++ +	+ -	+ +	- -	+ ±	160/350	30/310	++ ++	++ +	なし	-	有 効
5	S. U.	44	男	第7胸椎	6 Tab×33 day	++ +	+ -	+ ±	+ +	- -	20/300	20/500	- -	+ -	あり	-	有 効
6	K. H.	66	男	第12胸椎	9 Tab×32 day	* *	* *	+ -	+ -	+ ±	*	*	++ ++	++ ++	なし	-	有 効 膀胱瘻
7	M. T.	33	男	第12胸椎	6 Tab×44 day	++ +	+ -	+ -	+ +	+ ±	65/165	0/270	+ +	++ ++	あり	-	著 効
8	I. U.	37	男	第12胸椎	6 Tab×42 day	++ +	+ -	- -	+ -	+ ±	270/430	180/280	++ +	+ ++	なし	-	有 効
9	U. M.	42	男	第12胸椎	6 Tab×16 day	++ -	+ -	+ -	- -	- -	60/250	30/280	- -	++ ++	なし	-	有 効
10	N. I.	43	男	第12胸椎	6 Tab×14 day	++ +	+ -	+ -	+ +	+ ±	100/320	40/290	++ +	++ ++	なし	-	有 効
11	S. M.	27	男	第12胸椎	6 Tab×14 day	++ +	+ -	± -	- -	- -	100/320	75/675	- -	+ ++	なし	-	有 効
12	O. R.	38	男	第12胸椎	6 Tab×14 day	* *	* *	+ ±	+ +	+ ±	*	*	+ +	++ ++	なし	-	有 効 膀胱瘻
13	M. M.	48	男	第12胸椎	6 Tab×49 day	++ +	+ ±	+ ±	+ +	- -	55/155	50/170	+ +	+ ++	なし	-	やや有効
14	M. Y.	44	男	第1腰椎	6 Tab×28 day	++ ++	+ -	+ +	+ +	+ ±	50/200	180/280	++ ++	++ +	なし	-	無 効
15	T. S.	42	男	第1腰椎	6 Tab×40 day	++ +	+ -	+ ±	- -	+ ±	80/200	120/300	- -	++ ++	なし	-	有 効

注：ほか：ムスカールム・神経因性膀胱

Table 2. 自覚症状への影響

	改 善	やや改善	不 変	計
排 尿 困 難	2	10	1	13
尿 線 中 絶	12	1	0	13
尿 失 禁	7	4	3	14
排 便 困 難	1	0	9	10
瘻 瘻	1	9	1	11

Table 3. 残尿量および膀胱容量への影響

	減 少	不 変	増 加	計
残 尿 量	7	2	3	12
	増 加	不 変	減 少	計
膀 胱 容 量	6	5	1	12

Table 4. 膀胱内圧曲線におよぼす影響

症例	投 与 前	投 与 後
1	反 射 性	反射出現の遅延, 意識圧の上昇
2	反 射 性	反射圧の減弱, 意識圧の上昇
3	反 射 性	不 変
4	反 射 性	不 変
5	高 緊 張 性	静止圧の減少, 意識圧の上昇
6	反 射 性	不 変
7	反 射 性	反射の消失
8	反 射 性	不 変
9	反 射 性	不 変
10	反 射 性	不 変
11	自 律 性	不 変
12	反 射 性	不 変
13	反 射 性	不 変
14	反 射 性	不 変
15	高 緊 張 性	不 変

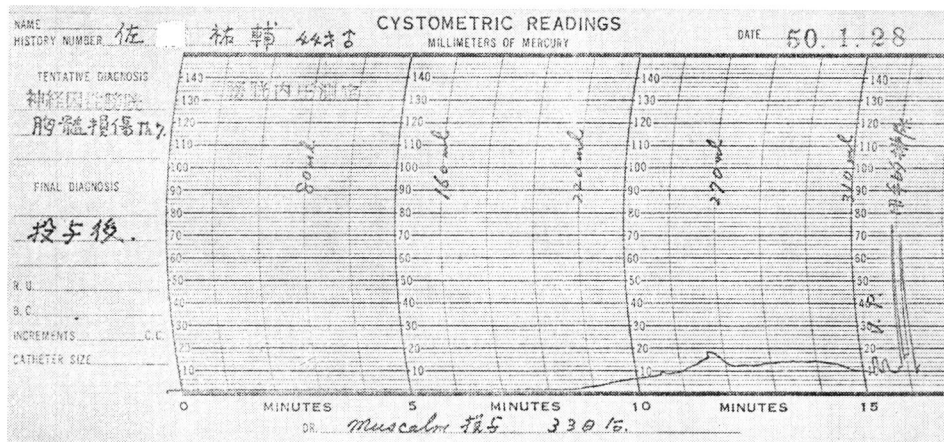
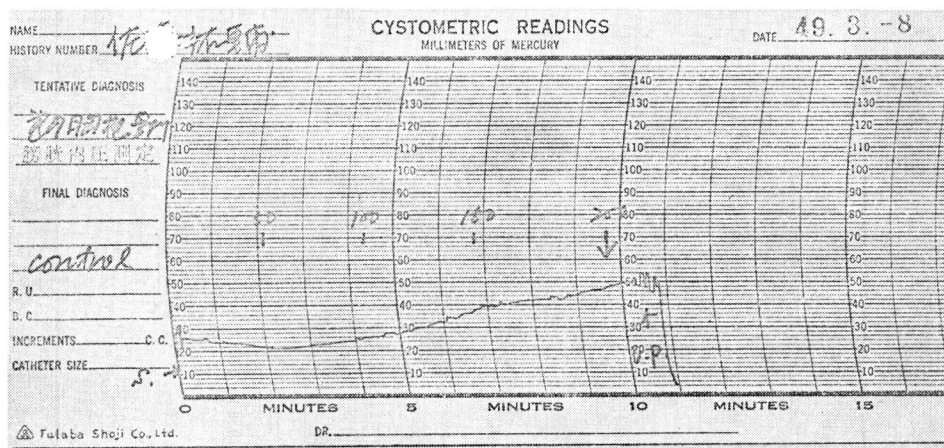


Fig. 2. 症例5の膀胱内圧曲線

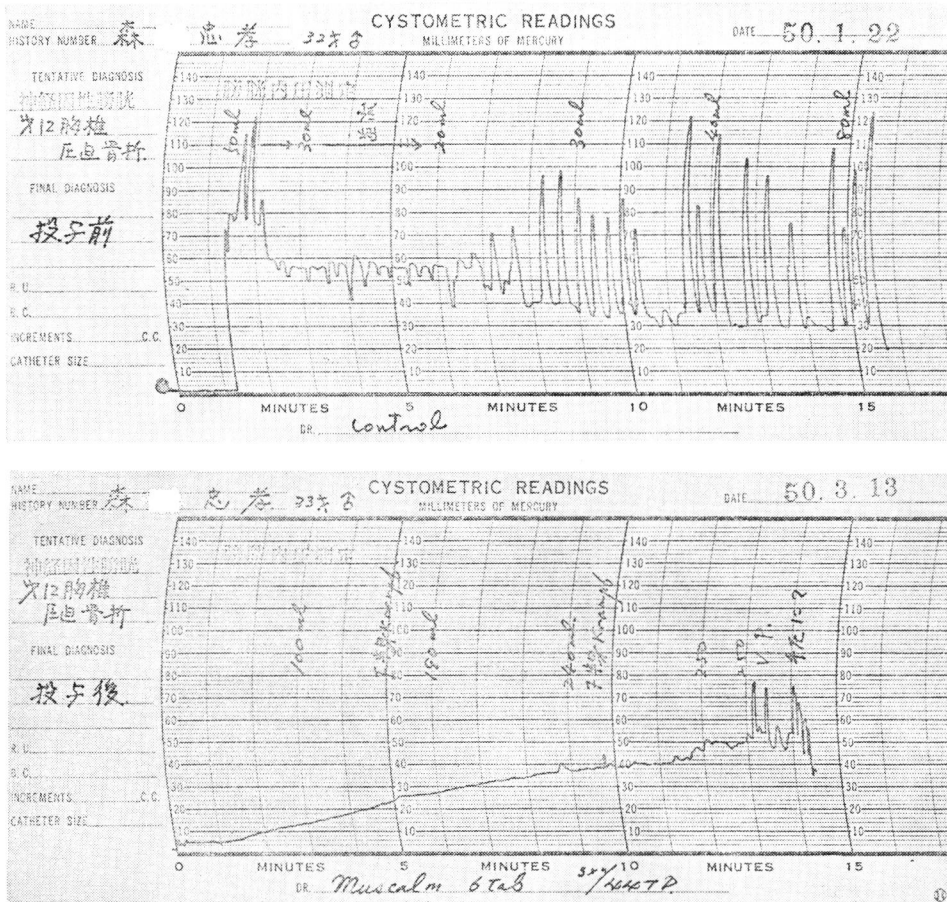


Fig. 3. 症例7の膀胱内圧曲線

少7例，不変2例，増加3例であった。膀胱容量については増加6例，不変5例，減少1例であった。BCRは投与前亢進していた7例中2例が減弱したが，他の症例には変化がなかった。尿感染については，投与後尿所見が改善したもの5例，不変6例，悪化4例であった。

膀胱内圧曲線におよぼすムスカラムの影響については Table 4 に示すように15例中4例に膀胱内圧曲線の変化を認め，他の11例は変化がなかった。Fig. 2 に症例5，Fig. 3 に症例7のムスカラム投与前，後における膀胱内圧曲線をそれぞれ示す。

次に総合効果を損傷部位，膀胱内圧曲線，BCR，残尿率との関係について検討すると Table 5 に示すように損傷部位別では頸髄損傷で著効2例，有効1例，やや有効1例，胸髄損傷で著効1例，有効7例，やや有効1例，腰髄損傷で有効1例，無効1例であった。投与前の膀胱内圧曲線別では反射性膀胱で著効3例，有効6例，やや有効2例，無効1例。非反射性膀胱で

Table 5. 損傷部位，膀胱内圧曲線，BCR，残尿率と総合効果

		著効	有効	やや有効	無効	合計
損傷部位	頸髄損傷	2	1	1		4
	胸髄損傷	1	7	1		9
	腰髄損傷		1		1	2
膀胱内圧曲線	反射性膀胱	3	6	2	1	12
	非反射性膀胱		3			3
BCR	亢進	1	4	1	1	7
	正常	1	1	1		3
	減弱	1	4			5
残尿率	50%以上		1			1
	50%～20%	2	5	2		9
	20%以下	1	1			3

有効3例であった。投与前のBCR別では亢進例で著効1例，有効4例，やや有効1例，無効1例，正常例

で著効1例，有効1例，やや有効1例，減弱例で著効1例，有効4例であった，残尿率との関係では残尿率50%以上で有効1例，50%～20%で著効2例，有効5例，やや有効2例，20%以下で著効1例，有効1例，無効1例であった。

副作用については一般検血 (RBC, Hct, WBC), 肝機能 (GOT, GPT, TP), 腎機能 (BUN, creatinine, PSP) をムスカラム投与前，後検査したが，全症例において特別異常なく，発疹，発熱などの自覚的副作用も認められなかった。

考 察

神経因性膀胱の排尿困難に対する薬物療法としては現在まで副交感神経を刺激して膀胱を収縮させ，排尿困難を軽減させるような薬剤，例えば，ベサコリン，ウブレチッド等，その他 TTFD のようなものが臨床的に使用されている．いっぽう下部尿路の抵抗を減弱させる目的では，中野³⁾が脊損膀胱についてジアゼパムによる尿道抵抗の低下，排尿困難の改善を報告しているが，臨床的にはあまり薬剤使用の報告をみない．これまで下部尿路の抵抗を減弱させる方法としては，経尿道的膀胱頸部および尿道外括約筋切除術，陰部神経切断術や phenol block 等が一般におこなわれている．神経因性膀胱の排尿困難は膀胱内圧と尿道抵抗のバランスの問題によるものであり，これは膀胱利尿筋の収縮と trigone urethral tube の抵抗との間のバランスの問題である．Tanagho^{4,5)} は詳細な動物実験，女性の尿道内圧測定から，解剖学的に尿道は平滑筋と横紋筋により構成されており，その横紋筋による尿道内圧は curare により消失すると報告している．このほか骨盤底筋群の排尿への関与もあり，これらのことから横紋筋の筋弛緩が得られるというムスカラムは神経因性膀胱のある種の排尿困難に対して効果があるのではないかと考え，われわれは今回ムスカラムを試してみた．

われわれの臨床成績では15例中12例に有効で，有効率80%の好成績を示した．損傷部位別では頸髄損傷，胸髄損傷などの核上型神経因性膀胱に著効，有効例が多く，膀胱内圧の型では反射性膀胱に著効，有効例が多いが，非反射性膀胱の3例でも有効であった．膀胱利尿筋は平滑筋であり，Fig. 3 のようにムスカラム投与後，膀胱内圧曲線で反射が消失し，12例中6例に膀胱容量の増加を認めているが，これは膀胱内圧測定時の注入により膀胱が充満してくると下肢の痙攣が起り，これが trigger となり膀胱が収縮し，膀胱内圧が上昇したために膀胱容量（注入量）が減少していたも

のが，ムスカラムの投与によりこの下肢の痙攣が抑制されたために，膀胱内圧曲線上反射が消失し，膀胱容量（注入量）が増加したものと考えられ，ムスカラムの膀胱利尿筋に対する直接的な作用ではないと考えられる．この膀胱容量の増加は排尿効率の改善に有効であろうと考える．

BCR 別に効果をみると亢進例，正常例，減弱例ともに著効，有効例があり，有意の差は認められないが，自覚症状において尿線中絶は13例とも改善，尿失禁（反射性尿失禁と考えられる）は14例中11例に改善が認められている．尿線中絶の改善は尿道外括約筋，会陰筋などの横紋筋の痙攣がムスカラムの投与によって減弱または消失し，排尿困難が軽快したと考えられ，尿失禁は前述のごとく，膀胱充満によって起こる下肢痙攣やその他の trigger となるものが，ムスカラムで抑制されることにより膀胱収縮が抑制されて，膀胱容量が増加したためと考えられる．

残尿量は12例中7例に減少しており，そのうち残尿率50%～20%の中等度の残尿を有する症例が多く，中等度～軽度の残尿を有する患者に著効例がみられる．

尿所見との相関では残尿量が減少したために尿所見が改善した症例もみられるが，検査のため膀胱内にカテーテルを挿入することによって悪化させた症例もあるように考えられる．

以上の臨床成績で，尿線中絶の減弱ないし消失という排尿困難の改善が注目に値するものと考えられる．このことはムスカラムの投与により尿道外括約筋，会陰筋のスパズムスが減弱，消失し，尿道抵抗が減弱したためと考えられ，まだ症例数は少ないが，Fig. 4 に示すように注入法による逆行性尿道抵抗をムスカラム投与前，後に測定してみた．BCR とはこの測定中 BCR 操作をおこない，そのときの尿道内圧の上昇をみており，ムスカラム投与後 BCR 操作時に尿道内圧は10 mmHg 程度のスパイク振幅の低下を示している．また，われわれのおこなった動物実験では正常家兎においてムスカラム50 mg を静注して逆行性尿道抵抗を測定してみるとスパイク振幅の低下を認めている．このことは後日報告する予定である．

現在，ムスカラムは全身または下肢の痙攣の強い核上型の神経因性膀胱の排尿困難に有効であると考えているが，今後，ムスカラムの逆行性尿道抵抗，BCR におよぼす影響，神経因性膀胱のどのような型の排尿障害に有効であるか詳細に検討するとともに，疾患の性質上長期連用の問題にも注意していきたいと考えている．



Fig. 4. 逆行性尿道抵抗

ま と め

神経因性膀胱に対してムスカラムを投与し、次のような結果を得た。

1. 頸髄損傷4名、胸髄損傷9名、腰髄損傷2名の合計15名の固定期脊損患者を対象とし、総合効果として15例中12例に有効、有効率80%であった。

2. 自覚症状として尿線中絶、尿失禁において多く改善がみられた。

3. 膀胱内圧曲線上、反射性収縮が消失した症例があり、12例中6例に膀胱容量の増加を認めた。

4. 副作用は全例、全く認められなかった。

以上のことより、現在、全身または下肢の痙攣の強い核上型の神経因性膀胱に対してムスカラムは有効で

はないかと考えている。

文 献

- 1) 伊丹康人：ムスカラム研究会記録 一整形外科—日本化薬医薬部 東京，1973.
- 2) 伊丹康人：第2回ムスカラム研究会記録 一整形外科—日本化薬医薬部 東京，1975.
- 3) 中野修道：日災害医誌，18(8)：352～360，1970.
- 4) Tanagho, E. A. et al. : Invest. Urol., 7(2)：136～149，1969.
- 5) Tanagho, E. A. et al. : Invest. Urol., 7(3)：195～205，1969.

(1975年11月19日受付)