Detrusor hyperreflexia の研究

第2報 薬理学的および生理学的方法による Detrusor hyperreflexia の抑制の検討

北見赤十字病院泌尿器科	古	屋	聖	児
	横	山	英	二
札幌医科大学泌尿器科	熊	本	悦	明
	塚	本	泰	司

URODYNAMIC STUDIES ON DETRUSOR HYPERREFLEXIA

II. Pharmacological and Physiological Suppression of the Detrusor Hyperreflexia

Seiji Furuya and Eiji Yokoyama

Department of Urology, Kitami Red Cross Hospital

Yoshiaki Kumamoto and Taiji Tsukamoto

Department of Urology, Sapporo Medical College

(Director: Prof. Y. Kumamoto)

This paper presented pharmacological and physiological suppression of the detrusor hyperreflexia. We studied 27 patients with the detrusor hyperreflexia. Each patients underwent CO₂ gas cystometric evaluation (1) before and after the administration of anticholinergic drug (buscopan) and anti-smooth muscle relaxant (flavoxate), (2) before and after vesical mucosa anesthesia by the intravesical instillation of 4% xylocaine and spinal anesthesia (under Th-7) by 10 mg tetracaine, and (3) before and during anal stimulation by functional electrical stimulation (20 Hz, 0.5 msec, 20-50 V) and anal massage. The following results obtained:

(1) All 22 patients treated by intravenous injection of 25 mg buscopan showed increased bladder capacity. Of these 22 patients 18 demonstrated total abolition of the detrusor hyperreflexia.

(2) The detrusor hyperreflexia was not suppressed by single oral administration of 600-1200 mg flavoxate. However, when 5 patients were treated by oral administration of 600-1200 mg flavoxate per day for 2-4 weeks, a cystometrogram revealed increased bladder capacity in all 5 patients and disappearance of the detrusor hyperreflexia in 2 patients.

(3) The detrusor hyperreflexia was not suppressed by vesical mucosa anesthesia, but was clearly inhibited by spinal anesthesia.

(4) Seven patients showed weak response to functional electrical stimulation of the anus: slightly increased bladder capacity and incomplete suppression of the detrusor hyperreflexia. Of 4 patients treated by anal massage, 2 showed increased bladder capacity and decreased detrusor hyperreflexia.

要旨: detrusor hyperreflexia を示す29症例を対象として、薬物投与 (Buscopan と Flavoxate hydrochloride)、麻酔 (膀胱粘膜の表面麻酔と脊髄麻酔) および肛門刺激 (電気刺激と手指による機械的刺激) の各条件で、この detrusor hyperreflexia が抑制・消失するかどうかを検討した。

Buscopan 25mg・静注では、22例中18例に detrusor hyperreflexia の消失を認めた。Flavoxate の経口投与では、1回200~400mg・1日3回・2~4週間で、5例全例に maximum cystometric capacity の増加と、3例に detrusor hyperreflexia の消失を認めた。4% Xylocaine による膀胱粘膜の表面麻酔では detrusor hyperreflexia

の抑制・消失は認められなかつたが、脊椎麻酔では2例全例に detrusor hyperreflexia の消失を認めた。肛門の電気刺激では7例中2例に detrusor hyperreflexia の抑制を認めたが、anal massage では4例中2例に maximum cystometric capacity の著明な増加と detrusor hyperreflexia の消失を認めた。

緒 言

頻尿や急迫性尿失禁などの症状を示す detrusor hyperreflexia は種々の疾患群で認められている。その病因についても単一なものではなく、排尿反射に関与する末梢から中枢に至る神経経路の種々の障害で起こると考えられている。従つて、detrusor hyperreflexia の治療法に関しては多数の、異なつた方法が報告されており、その治療法の選択にはしばしば“Try and Error”を伴うことが多い¹⁾。

そこで、detrusor hyperreflexia の臨床的治療法を検討するために、薬理的、生理学的方法を用いて detrusor hyperreflexia の抑制、消失を炭酸ガス膀胱内圧測定で検討した。

対象と方法

炭酸ガス膀胱内圧測定法を用いて、薬物投与、神経麻酔および肛門刺激により、detrusor hyperreflexia が抑制・消失するかどうかを調べた。対象は27症例で、合計85回の炭酸ガス膀胱内圧測定をおこなつた。前立腺肥大症9例(65歳~78歳・平均74歳)、経尿道的前立腺切除術後患者3例(68歳~78歳・平均74歳)、膀胱頸部硬化症6例(50歳~77歳・平均66歳)、および尿路感染と排尿困難を有さず、頻尿と急迫性尿失禁を訴える症例8例(男4例、50~89歳・平均69歳;女4例、50~80歳・平均68歳)の計27症例を対象とした。膀胱内圧測定の方法は、第1報で詳細に述べてあるので、本論文では省略するが、検査はすべて、炭酸ガス注入流量を120ml/min に統一しておこなつた。まず control の炭酸ガス膀胱内圧測定をおこなつた後、以下のごとき条件で、2回目の測定をおこなつた。

(1) Buscopan 静脈投与

25mg 投与後5~10分目。

(2) Flavoxate hydrochloride (Bladderone) 経口投与

(a) 600~1,200mg 1回服用後30分、1時間、1時間30分、2時間目。

(b) 1回200~400mg、1日3回服用2~4週間目。

(3) 麻酔

(a) 表面麻酔剤として、4% Xylocaine 20ml を膀胱内に注入後20分目。

(b) Tetocaine 10mg で脊椎麻酔(Th7 以下)をお

こなつた後20分目。

(4) 肛門刺激

(a) 肛門に Anal plug を挿入して電気刺激した場合(Functional electrical stimulation, FES)。電気刺激は、モジュール 筋電計 MS6 型(Medelec Limited)を用いておこない、刺激の条件は20Hz、0.5msec、20~50V であつた。

(b) 肛門に示指を挿入して刺激した場合(Anal massage, AM)。

以上の条件で得られた炭酸ガス膀胱内圧曲線より、最大膀胱容量(Maximum cystometric capacity, MCC)、無抑制性の排尿筋収縮の出現または消失を調べた。

結 果

1. Buscopan の効果

前立腺肥大症(BPH)7例、経尿道的前立腺切除術後患者(Post-TURP)2例、膀胱頸部硬化症(BNC)6例、急迫性尿失禁患者7例に、Buscopan 投与による detrusor hyperreflexia の抑制効果を検討した(Table 1)。Maximum cystometric capacity は、投与前 107 ± 38 (m $\pm$ SD) ml、投与後 270 ± 86 (m $\pm$ SD) ml で、Buscopan 投与により有意の増大を認めた。その増大率は、平均183%であつた。Buscopan 投与後22例中18例に detrusor hy-

Fig. 1 Cystometric curves (A) before and (B) after administration of 25mg Buscopan

Table 1 Change of maximum cystometric capacity (MCC) after intravenous injection of Buscopan

Presenting Diagnosis	Age (Sex) Years	MCC (ml)	
		Before	After
BPH	65 (M)	40	180
	70 (M)	115	220
	72 (M)	70	190
	73 (M)	110	340
	75 (M)	160	340
	77 (M)	150	280
	78 (M)	110	360
Post TURP	73 (M)	110	240
	77 (M)	40	90
BNC	50 (M)	112	240
	57 (M)	40	220
	69 (M)	160	440
	69 (M)	130	160
	74 (M)	80	220
	77 (M)	100	350
Urge-Incontinence	50 (M)	50	380
	65 (M)	140	220
	69 (F)	140	360
	73 (M)	140	260
	74 (F)	130	330
	80 (F)	120	325
	89 (M)	120	200
	m ± S. D.	107 ± 38	270 ± 86
		(t < 0.01)	

perreflexia が消失した (Fig. 1) が、4 例は、Maximum cystometric capacity が増加したにもかかわらず、90～190ml の注入量で不随意の排尿筋収縮を認めた (Fig, 2). 対象疾患と反応の程度との間には特に一定の関係は認めなかつた。

2. Flavoxate hydrochloride (Bladderon) の効果

4 例 (前立腺肥大症 2 例, 膀胱頸部硬化症 2 例) に、1 回服用の効果を検討したが、服用後30分～2時間迄は、detrusor hyperreflexia の抑制や消失が認められなかつた (Fig. 3). 一方、長期服用の効果に関しては、2～4 週後で、5 例全例に maximum cystometric capacity

Fig.2 Cystometrogram with patients of non-responder to Buscopan (a) before and (B) after Buscopan injection

Table 2 Change of maximum cystometric capacity (MCC) after administration of flavoxate hydrochloride (600～1.200mg/day)

Presenting Diagnosis	Age (Sex) Years	MCC (ml)	
		Before	After
Urge-Incontinence	50 (F)	100	260 (3 wk)
	69 (F)	140	350 (2 wk)
	80 (F)	120	210 (10 days)
BPH	65 (M)	40	90 (2 wk)
			120 (4 wk)
BNC	69 (M)	160	330 (2 wk)
		112 ± 46	254 ± 93
		(t < 0.05)	

の増加を認めた (Table 2). 投与前 112±46 (m±SD) ml, 投与後254±93 (m±SD) ml で、その増加率は平均 138%であつた。5 例中 3 例に、detrusor hyperreflexia の抑制と消失を認めた (Fig. 3) が、2 例は、120～210 ml の注入量で不随意の排尿筋収縮を認めた。

3. 麻酔の効果

膀胱粘膜の表面麻酔 3 例、脊髄麻酔 2 例を対象とし

Fig. 3 Cystometric curves showing the effect of flavoxate hydrochloride on the suppression of hyperreflexia. (A) control, (B) 1 hour and (C) 2 hours after oral administration (1200mg), and (D) 4 weeks after oral administration (600mg/day).

Table 3 Effect of vesical surface anesthesia and spinal anesthesia on detrusor hyperreflexia

Presenting Diagnosis	Age (Sex) Years	MCC (ml)		
		Control	VSA	SA
BPH	69 (M)	160	220	—
Post TURP	76 (M)	120	120	—
	78 (M)	40	—	240<
BNC	50 (M)	112	145	—
	57 (M)	40	—	480<

MCC: Maximum systometric capacity

VSA: Vesical surface anesthesia by 4% xylocaine

SA: Spinal anesthesia by tetcaine (10 mg)

Fig. 4 Cystometric curves (A) before and (B) after vesical mucosa anesthesia by 4% xylocaine

Fig. 5 Cystometric curves (A) before and (B) after spinal anesthesia (under Th-7)

て、その効果を検討した (Table 3). 膀胱粘膜表面麻酔では、maximum cystometric capacity の増加や detrusor hyperreflexia の抑制・消失は認められなかった (Fig. 4). 脊髄麻酔では detrusor hyperreflexia の消失が認められた (Fig. 5).

4. 肛門刺激による効果

Functional electrical stimulation (FES) を 7 例におこ

Table 4 Effect of anal stimulation on detrusor hyperreflexia

Presenting Diagnosis	Age (Sex) Years	MCC (ml)		
		Control	FES	AM
BPH	76 (M)	120	140	—
	77 (M)	155	240	—
Post TURP	68 (M)	180	240	—
	72 (M)	70	110	—
	73 (M)	100	160	150
BNC	50 (M)	110	—	180
	77 (M)	100	180	260
Urge-Incontinence	65 (M)	140	200	—
	72 (M)	140	—	370

MCC: Maximum Cystometric Capacity
FES: Functional Electrical Stimulation of Anal Mucosa
AM: Anal Massage by Index Finger

Fig. 6 Cystometric curves (A) before and (B) during anal massage

なつたが、maximum cystometric capacity の増加を認め、その増加率は平均146%であつた。detrusor hyperreflexia 抑制は7例中2例に認められた。Anal massage の4例中2例に maximum cystometric capacity の著明な増加 (100→260ml, 140→370ml) と detrusor hyperreflexia の消失を認めた (Fig. 6)。両者の data を Table 4 にまとめて示してある。

考 按

文献的には多くの detrusor hyperreflexia に対する抑制および治療法が報告されているが、系統的な治療計画

はまだ確立されていない。我々は、種々の薬物や生理学的方法によつて、detrusor hyperreflexia を抑制することが可能であることを示した。

detrusor hyperreflexia の治療の first choice は薬物療法であると考えられる。なかでも、抗コリン剤 (Propantheline bromide や Oxybutyrin など) や平滑筋弛緩剤 (Flavoxate hydrochloride) が detrusor hyperreflexia を抑制することはよく知られており、急迫性尿失禁などの治療に広く用いられている²⁾³⁾⁴⁾。膀胱内圧測定の際、Blavias (1979)⁵⁾は Propantheline 15mg・筋注によつて、Pedersen (1972)⁶⁾は Flavoxate 100~200mg 静注によつて detrusor hyperreflexia が抑制・消失したと報告している。Buscopan (Scopolamine butylbromide) は Pro-Banthine と同様合成4級アンモニウム化合物の1種で、神経節と末梢受容体でアセチルコリンと特異的に拮抗して抗コリン作用を発現する。我々の成績では、Buscopan 25mg・静注で強力に detrusor hyperreflexia が抑制・消失した。Flavoxate に関しては、1回大量服用群では効果が認められなかつたが、長期 (2~4週間) 連日服用群で、detrusor hyperreflexia の抑制・消失を認めた。そして、頻尿や急迫性尿失禁などの症状の著明な改善・消失を認めた。このことは、Flavoxate 経口投与の場合、detrusor hyperreflexia を抑えるには一定の血中濃度とその時間的持続が必要と考えられる。その他、polysynaptic inhibitor (Lididonal, Baclofen) や三環性抗うつ剤 (Imipramine) などの薬剤も detrusor hyperreflexia を抑えると報告されているが、その作用程度は、抗コリン剤と比較すると弱いと考えられている¹⁾。脊損患者で、膀胱や尿道粘膜の表面麻酔をおこなうと、少数例ではあるが無抑制の排尿筋収縮が抑えられたと報告されている⁷⁾。これは、尿道-膀胱反射を抑制するためと考えられている。我々は神経学的に異常を認めない3例に膀胱粘膜の表面麻酔をおこなつたが、不随意の排尿筋収縮の抑制効果は認められなかつた。脊髄麻酔では2例共、detrusor hyperreflexia の消失が認められた。

肛門粘膜や括約筋に対する電氣的・機械的刺激が detrusor hyperreflexia を抑制すると報告されている⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾。Godec (1975)⁸⁾らは肛門括約筋に対する電氣的刺激は仙髄の排尿中枢を介して2つの反射機構を亢進させると述べている。その1つは骨盤底筋群の反射的収縮であり、もう一つは排尿筋の収縮に対する反射的抑制である。即ち、肛門の知覚終末 (sensory ending) と排尿筋との間には negative feedback が存在すると推定してい

る。刺激の種類としては、電氣的刺激^{8) 9) 11)}、手指による刺激¹²⁾、特殊な Anal dilator による拡張刺激¹⁰⁾などが報告されている。我々の成績でも、肛門に対する電氣的刺激または手指による刺激によつて、maximum cystometric capacity の増加と detrusor hyperreflexia の抑制を認めた。一方、Vignoli and Martelli (1978)¹¹⁾は前立腺肥大症や女性の急迫性尿失禁患者の detrusor hyperreflexia に対しては、この Functional electrical stimulation が有効であるが、夜尿症患者や脳疾患患者などの高位中枢の障害を原因とする detrusor hyperreflexia に対しては無効であつたと述べている。

以上我々がおこなつた方法以外に、膀胱拡張^{13) 14)}、前立腺摘除術や経尿道的前立腺切除術^{15) 16)}、仙骨神経ブロックや切除術^{17) 18)}、Cystolysis¹⁹⁾などの方法が detrusor hyperreflexia の治療法として報告されている。detrusor hyperreflexia は原因が多彩である一方、治療法の効果が必ずしも一定ではない。また治療法によつてはその副作用を十分注意する必要がある。そこで、我々の成績を含めて detrusor hyperreflexia に対する系統的な治療指針の確立されることが望まれる。

結 論

detrusor hyperreflexia を示す29症例を対象として、炭酸ガス膀胱内圧測定法を用いて、薬物投与、神経麻酔および肛門刺激により、detrusor hyperreflexia が抑制・消失するかどうかを検討した。

1. Buscopan 25mg・静注では、22例全例にmaximum cystometric capacity の増加を認めた。18例に detrusor hyperreflexia の消失を認めた。

2. Flavoxate hydrochloride (Bladderone) の経口投与では、1回200~400mg・1日3回・2~4週間で、5例全例に maximum cystometric capacity の増加を認め、3例に detrusor hyperreflexia の消失を認めた。

3. 4% Xylocaine による膀胱粘膜の表面麻酔では、3例で maximum cystometric capacity の増加や detrusor hyperreflexia の抑制・消失を認めなかつたが、脊髄麻酔 (Tetocaine 10mg) では2例共 detrusor hyperreflexia の消失を認めた。

4. Functional electrical stimulation 7例では、maximum cystometric capacity の増加率は平均146%で、detrusor hyperreflexia の抑制は2例に認められた。anal massage では、4例中2例に maximum cystometric capacity の著明な増加と detrusor hyperreflexia の消失を認めた。

(稿を終るにあたり、検査測定に協力してくれた菊地富美子氏および北見赤十字病院泌尿器科スタッフに感謝する。なお本論文の要旨は第253回日本泌尿器科学会北海道地方会において報告した。)

文 献

- 1) Hald, T.: Pharmacological and surgical treatment of detrusor hyperreflexia. 17th Congress of International Society of Urology, Johannesburg, South Africa, July 25, p. 211, 1976.
- 2) Bates, C.P.: A clinical study of the dynamics of voiding and sphincter mechanism. Ann. R. Coll. Surg. Engl., **49**, 18—35, 1971.
- 3) Khanna, D.P.: Diagnosis of micturition. Neuropharmacological basis and results of drug therapy. Urology., **8**, 316—328, 1976.
- 4) Maggee, M.C. and Fried, F.A.: Neurology for the urologist. J.C.E. Urology/July, p. 11, 1978.
- 5) Blavias, J.G.: A critical appraisal of specific diagnostic technique. In Clinical Neuro-urology, p. 69, Little Brown and Company, Boston, 1979.
- 6) Pedersen, E., Bjarnason, E.V. and Hansen, P-H.: The effect of flavoxate on neurogenic bladder dysfunction. Acta Neurol. Scand., Suppl. **51**, 487—488, 1972.
- 7) Boars, E. and Sullivan, F.J.: Urological and neurological observations following anesthetic procedures of patients with spinal cord injuries. II. Cystometric and electromyogenic effect of topical anesthesia. Urol. Survey, **12**, 205—222, 1962.
- 8) Godec, C.J., Cass, A.S. and Ayala, G.F.: Bladder inhibition with functional electrical stimulation. Urology, **6**, 633—666, 1975.
- 9) Godec, C.J., Cass, A.S. and Ayala, G.F.: Electrical stimulation for incontinence. Technique, selection and results. Urology, **7**, 388—397, 1976.
- 10) Godec, C.J.: Detrusor hyperreflexia inhibited by anal dilation. Urology, **12**, 478—480, 1980.
- 11) Vignoli, G.C. and Martelli, A.: Functional electrical stimulation method to differentiate supraspinal from segmental detrusor hyperreflexia. Urology, **12**, 478—480, 1978.
- 12) Kock, N.G. and Pompeius, R.: Inhibition of vesical motor activity induced by anal stimulation. Acta Chir. Scand., **126**, 244—250, 1963.
- 13) Dunn, M., Smith, J.C. and Ardran, G.M.: Prolonged bladder distention as a treatment of urgency and urge incontinence of urine. Brit. J. Urol., **46**, 654—652, 1976.
- 14) Ramsden, P.D., Smith, J.C., Dunn, M. and

- Ardran, G.M.: Distention therapy for unstable bladder: Late results including as assessment of repeated distention. *Brit. J. Urol.*, **48**, 623—629, 1976.
- 15) Andersen, J.T.: Detrusor hyperreflexia in benign infravesical obstruction. A cystometric study. *J. Urol.*, **115**, 523—534, 1976.
- 16) Abrams, P.H., Farrar, D.J., Turner-Warwick, R.T., Whiteside, C.G. and Feneley, R.C.L.: The results of prostatectomy: A symptomatic and urodynamic analysis of 152 patients. *J. Urol.*, **121**, 640—642, 1979.
- 17) Susset, J.G., Zinner, N. and Archimbaud, J.P.: Differential sacral blocks and selective neurectomy with treatment of incomplete upper motorneuron lesion. *Urol. Int.*, **29**, 236—248, 1974.
- 18) Torrens, M.J. and Griffith, H.B.: The control of the uninhibited bladder by selective sacral neurectomy. *Brit. J. Urol.*, **46**, 639—644, 1974.
- 19) Worth, P.H.L. and Turner-Warwick, R.: The treatment of interstitial cystitis by cystolysis with observations on cystoplasty. *Brit. J. Urol.*, **45**, 65—71, 1973.

(1981年2月20日受付)