下部尿路の尿流動態研究

XII. 前立腺閉塞症に対する塩酸プラゾシンの治療効果および不安定膀胱 (unstable bladder) の病因に関する一考察

中部労災病院泌尿器科	瀧	田	徹
	小	谷	俊一
名古屋大学泌尿器科学教室	近	藤	厚生
(主任: 三矢英輔教授)	三	矢	英輔

URODYNAMIC STUDY OF LOWER URINARY TRACT

XII. The Effect of Prazosin Hydrochloride in the Treatment of Prostatic Obstruction

Tohru Takita and Toshikazu Otani

Department of Urology, Chubu Rosai Hospital, Nagoya

Atsuo Kondo and Hideo Mitsuya

Department of Urology, Nagoya University School of Medicine, Nagoya

(Director: Prof. Hideo Mitsuya)

The effect of orally administered prazosin hydrochloride was investigated for 2 to 18 weeks in 30 patients with prostatic obstruction. There was a statistically significant reduction in residual urine ($p < 0.005$) and in bladder compliance ($p < 0.05$). The maximum cystometric capacity increased in the majority of patients after treatment. Both the maximum and average urinary flow rates increased significantly ($p < 0.01$ and $p < 0.005$, respectively). There were no significant changes in the maximum urethral closure pressure and in the length of continence zone. Improvement of subjective symptomatology was observed in 77% of cases. Side effects were noted in 33% of cases. The effective maintenance dose of prazosin was 3 to 9mg per day. A classification of prostatic obstruction and a hypothesis of the etiology of unstable bladder were proposed.

要旨: 新しいタイプの α -adrenergic blocker である塩酸プラゾシンを前立腺閉塞症30例に投与し残尿量, 尿道内圧波形 (UPP), 膀胱内圧測定 (CMG), 尿流曲線 (UFM), 自覚症状, 副作用, 等を投与前後に測定, 判定し排尿障害に対する効果を検討した。残尿量については74%の症例において投与前の60%以下に減少し全体として統計的に有意に減少した ($p < 0.005$)。UPPにおける最大尿道閉鎖圧 (maximum urethral closure pressure) および length of continence zone については有意差を認めなかった。CMGにおいては最大尿意時の膀胱容量 (maximum cystometric capacity) は平均で投与前の約1.3倍となり最大尿意時の膀胱コンプライアンスは有意に増加した。またプラゾシンの投与により unstable bladder が stable bladder に変化した無抑制収縮波が減少した症例が認められ排尿筋に対する α -adrenergic blocker の作用による効果と思われた。UFM の最大排尿率および平均排尿率は共に有意に増加した。30例中23例 (77%) に自覚症状の改善が認められ30例中10例 (33%) に起立性低血圧などの副作用を認めた。

以上の成績および著者らの現在までの研究成果を総合して不安定膀胱 (unstable bladder) の病因に関する4つの仮説をたて, 考察を加えた。

結 言

Caine et al.¹⁾²⁾が benign prostatic obstruction (以下, 前立腺閉塞症と呼ぶ) に対して phenoxyben-

zamine (以下, POB と略す) を投与しその有効性を報告して以来, この種の疾患に対する保存的治療として交感神経 α 受容体遮断剤 (以下 α -blocker と呼ぶ) の

使用が我が国においても広く認められるようになってきた。我々は前立腺閉塞症に対する POB, および最も初期の α -blocker である塩酸トラゾジンの使用経験についてすでに報告している³⁾⁴⁾。今回降圧剤として新たに開発された α -blocker である塩酸プラゾシン（ミニプレス、台糖ファイザー）を前立腺閉塞症例に対して投与し、その有効性を検討したのでその結果について報告し、あわせてこれらの成績をもとにして不安定膀胱（unstable bladder）の病因に関する我々の考え方を提示した。

対象と方法

1. 対象疾患

中部労災病院および名古屋大学病院泌尿器科を受診した前立腺閉塞症30例を対象とした。ここでいう前立腺閉塞症（prostatic obstruction）とは前立腺肥大症（benign prostatic hypertrophy）と閉塞性前立腺症（obstructive prostatism）を総称するものとし、この2者を次のように定義した。すなわち（i）前立腺肥大症一直腸内指診、膀胱尿道造影、内視鏡検査など従来の検査法で明らかに腺腫の肥大が認められるもの、（ii）閉塞性前立腺症一尿路閉塞症状、刺激症状はあるが通常の検査法では腺腫の肥大は認められず、いわゆる膀胱頸部硬化症、小さい前立腺肥大症、前立腺肥大症の初期、閉塞症状を有する慢性前立腺炎、あるいは detrusor-sphincter dyssynergia の存在が推定される症例などをすべて含んだもの。

以上の分類に基づいた症例の内訳は前立腺肥大症16例、閉塞性前立腺症14例で年齢分布は52～75歳（平均63歳）であつた。

2. 方法

塩酸プラゾシンの投与量は原則として初回1.5mg/日より始め副作用のない事を確めながら増量して3～9mg/日を維持量とした。投与期間は最短2週間から最長18週間（平均6.3週間）である。薬効評価のパラメーターとして残尿量、尿道内圧波形（以下 UPP と略す）、膀胱内圧測定（以下 CMG と略す）、尿流曲線（以下 UFM と略す）、自覚症状を投与前後に測定、評価した。さらに膀胱尿道鏡検査、排泄性腎盂造影、膀胱尿道造影、尿中細菌培養、血液生化学検査も施行した。なお残尿量のデータはばらつきが大きいので可及的頻回に測定しその平均値をとるようにした。特に急性尿閉で来院した症例では安静後自尿が出始めた時点でデータをとるように心がけた。UPP は multifunction micturition monitor (AMS-8820, Browne) の urethro-

profilometer または尿道抵抗測定器（UP-01, 東海理化電機）を用い前者では CO₂ ガス100ml/min, カテーテル引き抜き速度25cm/min で、後者では水注入速度2ml/min, カテーテル引き抜き速度5cm/min の条件下で測定した。CMG は残尿を排除した後、抑臥位、または必要に応じて座位、立位にて測定した。測定条件は AMS-8820 の CO₂ cystometer では CO₂ ガス100ml/min, 電気マノメーター RM20（日本光電）を用いた場合は滅菌水を70～80ml/min の速度で自然落下させて測定した。UFM の測定には AMS-8820 の uroflowmeter あるいは mictiograph (14F43, DISA) を用いた。使用した剤型は塩酸プラゾシン0.5mg 錠と1mg 錠であり、投与にあたって予想される副作用をよく説明し食後分3で服用させた。血圧測定は入院患者では毎日1回、外来患者では来院ごとに測定した。重症な合併症を有する者は対象から除外し軽症のものに対しては注意深く慎重に投与した。老人においては内科ですでに降圧剤の投与を受けているものが多いので投与前に他科の処方内容を明らかにするように努めた。この事は薬物による医原性排尿障害を発見するのに役立つ⁵⁾。なお薬効評価にあたってデータの絶対値は各症例によつて異なる事が多いので、すべて投与前の値を100%としてプラゾシン投与によりそれが何%変化したかという百分率で比較する方法をとつた。また排尿動態を表現する用語については International Continence Society の提案した勧告基準⁶⁾に原則として従つた。

成 績

（1）残尿量の変化

プラゾシン投与前後で残尿量の変化を観察し得たのは23名である。Fig. 1A に示す如く投与前の100%に対して投与後の平均値は45%と約半分に減少した（標準偏差31.4）。また横軸に投与後の残尿量の%, 縦軸に件数をとつて表わされたヒストグラム（度数分布図）では投与前に比し60%以下に減少した症例は23例中17例（74%）に達する（Fig. 1B）。投与前の残尿量に比較し投与後のそれは統計的に有意に減少している（ $p < 0.005$, Student paired t-test, 以下の有意差検定もこの方法による）。カテーテル留置例は1例もなかつた。

（2）UPP の変化

UPP におけるパラメーターとして最大尿道閉鎖圧（maximum urethral closure pressure, MUCP）と continence zone（UPP 上の内尿道口より外尿道括筋部までの距離）の長さ（length of continence zone,

Fig. 1A Change from baseline in mean ($\bar{X}$) residual urine volume before and after prazosin administration in 23 patients. The mean after treatment is 45% where baseline equals 100%.

Fig. 1B The distribution of residual urine volume after treatment (% of baseline).

Fig 1A

Fig 1B

Fig. 2A Change from baseline in mean ($\bar{X}$) maximum urethral closure pressure before and after prazosin administration in 12 patients. The mean value after treatment is 89%.

Fig. 2B The distribution of maximum urethral closure pressure after treatment (% of baseline).

Fig 2A

Fig 2B

LCZTM)の2つをとつた。12症例で投与前後の変化を比較した。Fig. 2AはMUCPの平均値の変化, Fig. 2Bはその分布を表わす。投与後の平均値は89% (標準偏差22.3)と約10%の減少傾向はあるが統計的に有意ではなかつた。LCZについては全く有意差を認めなかつた。

(3) CMG の変化

CMGを評価するに際し最小尿意は主観的要素が強く同一条件下でもばらつきやすいのでこれを除外し最大尿意時の膀胱容量 (maximum cystometric capacity, MCC) と最大尿意時の膀胱コンプライアンス (最大尿意時の膀胱容量をその時の膀胱内圧で割つたもの, $\text{Compliance} = \Delta V / \Delta P$) を19症例で比較検討した。Fig. 3はMCCの平均値の変化とその分布, Fig. 4はコンプライアンスのそれを表わす。それらに示す如くMCCは投与後129%, 約1.3倍に増加し (標準偏差60.2), 19例中15例に増加を示しているが統計的には有意ではなかつた。また投与後の膀胱コンプライアンスは185%で約2倍近くに増加しており (標準偏差201) 統計的に有意である ($p < 0.05$)。プラazosin投与前のCMGのパターンはstable bladder41%, unstable

Fig. 3A Change from baseline in mean ($\bar{X}$) maximum cystometric capacity before and after prazosin administration in 19 patients. The mean value after treatment is 129%.

Fig. 3B The distribution of maximum cystometric capacity after treatment.

Fig 3A

Fig 3B

Fig. 4A Change from baseline in mean ($\bar{X}$) bladder compliance before and after prazosin administration in 18 patients. The mean value after treatment is 185%.

Fig. 4B The distribution of bladder compliance after treatment.

Fig 4A

Fig 4B

Fig. 5A Change from baseline in mean ($\bar{X}$) maximum flow rate before and after prazosin administration in 21 patients. The mean value after treatment is 145%.

Fig. 5B The distribution of maximum flow rate after treatment.

Fig 5A

Fig 5B

Fig. 6A Change from baseline in mean ($\bar{X}$) average flow rate before and after prazosin administration in 20 patients. The mean value after treatment is 177%.

Fig. 6B The distribution of average flow rate after treatment.

Fig 6A

Fig 6B

bladder 55%, atonic bladder 4%であった。unstable bladder 群のうちプラゾシン投与後に stable bladder に変化したものが1例、また2症例において投与前では仰臥位のままで無抑制収縮波が出ていたものが投与後では仰臥位で stable bladder を示し坐位、立位にすると unstable bladder となった。10例中3例と少数ではあるが unstable bladder に対して α -blocker が治療的効果を与えた事は注目すべきである。

(4) UFM の変化

入院患者では投与前のデータを約1週間とつた後プラゾシンを投与し治験終了まで毎日 UFM を施行し投与前と投与後の平均値を算出した。外来患者では1～2週間ごとの受診日に UFM および残尿測定を行い投与前後で総排尿量の類似しているデータを比較した。UFM のパラメーターとして最大排尿率 (maximum flow rate, MFR) と平均排尿率 (average flow rate, AFR) をとり、MFR では21例、AFR では20例で検討した (Fig. 5, 6)。両者ともに投与後に有意の増加を示した (MFR: $p < 0.01$, AFR: $p < 0.005$)。

(5) 自覚症状の改善

30例中23例 (77%) において軽度から著明な自覚症状の改善が認められた。その内容としては残尿感の軽

減または消失、頻尿の減少、一回排尿量の増加、努責排尿、断続排尿、遷延性排尿の軽減または消失などが主なものである。中には「尿道が太くなったようだ」と表現する者もあった。プラゾシンの効果は速効性、持続的であり服用を始めて2、3日以内には自覚症状の改善が表れる事が多く1日3回の服用で24時間効果が維持される。ただ1例のみ「服用後4時間ぐらいいは、はつきりとした効果が自覚できるがその後また元の状態にもどつてしまう」という訴えがあった。治験終了後プラゾシンの投与を中止しプラセボ的薬剤を投与したものが数例あるがこれらの大部分は薬剤変更後しばらくは自覚症状の悪化はなく1～2カ月してから「何となく尿の出方が悪くなった」と言う者が多かった。

(6) 副作用

30例中10例(33%)に何らかの副作用を認めた。その内訳はめまい、立ちくらみなどの起立性低血圧症状6例、頭痛、頭重感6例、口渇2例、心悸亢進1例である(Table 1)。胃腸障害はなく、またPOB投与例でみられたような鼻閉、失神、逆行性射精の訴えはなかったがこれは投与量の多少による所が大きいと思われる。副作用のため投与中止に至つたものは4例で起立性低血圧3例、頭痛および心悸亢進1例であつた。この4例のうち投与量1.5mg/日で副作用の発現したのは1例のみで他の3例はすべて3mg/日より投薬を開始してすぐに強度の副作用が起つている。以上の中止例はすべて治験初期のものであり、これ以後投薬方法を厳密に1.5mg/日を3～7日間、ついで3mg/日を7日間、その後6～9mg/日で維持する様になつてからは副作用は激減した。つまり副作用発現率33%は適正な投与法に従えばもつと低率になると思われる。ちなみに降圧剤として内科領域で治験された時の副作用発現率は23.1%となつている⁸⁾。また初回3mg/日を投与して副作用のため投薬中止となつたものの中で、しばらく休薬期において再度1.5mg/日より投薬を開始し6～9mg/日まで全く副作用なく服用できた症例が2例あつた。この事は副作用がいかに投薬方法に左右され

るかを物語っている。プラゾシン投与により肝、腎、造血器の障害、電解質代謝の異常を認めたものはなかった。また一般に禁忌と思われがちな心不全患者に対してもプラゾシンは決して禁忌ではなくむしろこの種の病態を改善させる事が報告されているが⁹⁾、我々泌尿器科医がこれらの症例に対し投与する時は内科医と密接な連携を保ちながら充分慎重な態度で臨まなければならない事は論をまたない。

臨床症例

症例1. T.K. 75歳 前立腺肥大症

排尿困難、夜間頻尿を主訴として来院、直腸指診にて中等度肥大した前立腺を触れる。膀胱鏡検査では小憩室を後三角部に認め頸部に前立腺の突出が認められた。初診時の残尿は120ml、排泄性腎盂造影は正常であつた。経尿道的前立腺切除術(TUR-P)の目的で入院となつた。入院後5日間コントロールのデータを取り6日目よりプラゾシン3mg/日を1週間投与し、その後6mg/日を9日間、9mg/日を3日間服用したところ、排尿状態は著しく改善したのでTUR-Pを施行せず退院となつた。入院中血圧は正常に保たれ副作用は全くなかつた。Fig. 7に入院中の残尿量とMFRの推移を示した。いずれもプラゾシン投与後より改善の傾向が見られる。Fig. 8にプラゾシン投与前後のUPP, CMGを対比して示した。UPPにはほとんど変化がないがCMGでは投与前においてはMCC (maximum

Fig. 7 Case 1. benign prostatic hypertrophy. Residual urine volume and maximum flow rate before and after prazosin administration. A substantial reduction in residual urine and satisfactory voiding were observed with prazosin 9mg a day. Patient refused surgery.

Table 1 Side effects of prazosin

Side effect	Number
Orthostatic hypotension	6
Headache	6
Dry mouth	2
Palpitation	1

Fig. 8 Case 1, urethral pressure profile (UPP) and cystometrogram (CMG) before and after prazosin administration. Bladder instability was suppressed after treatment.

PS: penile squeeze, AD: anal dilatation,

BP: intravesical pressure, AP: intrarectal pressure.

cystometric capacity) は220ml でありそれと同時に急峻な無抑制収縮波が起り、カテーテル周囲より尿が溢流してきた。そこで注入をやめ、膀胱内圧の変動を観察した。Fig. 中、PS とあるのは陰茎圧迫テスト (Penile squeeze)¹⁰⁾、AD は肛門拡大 (anal dilatation)¹¹⁾ の意味である。PS、AD とともに無抑制収縮波を明らかに抑制し、自覚的にも激しい尿意切迫を軽減させた。投与後の CMG では MCC 300ml と増加しているのみならず、MCC 後の isometric CMG で咳による誘発テスト (鋭いスパイク状の膀胱内圧の上昇がそれを示す) で無抑制収縮波がでてはいるが、その振幅は小さく、尿意切迫の程度も軽く、排尿筋の過敏状態は明らかに鎮静化されている。

症例 2 N.Z. 59歳 閉塞性前立腺症

以前より軽度の排尿障害があつたが、昭和55年10月下旬、感冒症状があり尿閉となつた。近医で導尿、少量ずつ自尿はできるようになつたが30分から1時間に1回の頻尿に悩まされて当科を受診した。外来初診時、残尿1,450ml あり頻尿はあつたが溢流性尿失禁はなかつた。直腸指診では平坦で硬い正常大の前立腺を触れた。入院後の前立腺生検の結果では慢性前立腺炎の所見であつた。入院時より約2週間を投与前のコントロール期間とし、それ以後プラゾシン3mg/日を3日

間、6mg/日を5日間、9mg/日を4日間服用した。しかし頭重感が増強してきたので6mg/日にもどして7日間投薬し、その後 TUR-P を施行した。プラゾシン投薬中頭重感以外の副作用はなく、血圧低下、血液検査の

Fig. 9 Case 2. obstructive prostatism. Residual urine volume and maximum flow rate before and after prazosin administration. Though prazosin was quite effective, transurethral resection of the prostate (TUR-P) was performed.

Fig. 10 Case 2. UPP and CMG before and after treatment. Both CMGs indicated a stable bladder with a slightly increased maximum cystometric capacity.

Fig. 11 Case 2. The changes in uroflowmetrograms (UFM) following prazosin and TUR-P are illustrated.

UV: voided volume of urine.

において MUCP は投与後の方がやや高めだが、この検査の誤差範囲内である。CMG は投与前後もともに Stable bladder と判定したが MCC が 650ml, 500ml と平均より多く初診時 1,450ml の残尿があつた時も強い尿意がなかつたことより、膀胱知覚の低下が推測される。投与前の UFM で特徴的なのは、MFR, AFR の低下、排尿時間の延長とともに断続排尿が著明なことである。テレビ透視下の膀胱尿道造影では、患者が腹圧をかけ努責排尿を試みると逆に後部尿道が閉じて尿線が途絶する様子が観察された。プラゾシン投与後の UFM では排尿状態はかなり改善しているが、排尿終末時に断続排尿が出ているが、TUR-P 後はほぼ正常パターンの排尿状態になっている。

症例 3 M.Y. 61歳 前立腺肥大症

数年前より排尿困難を自覚していたが、昭和 55 年 9 月 7 日突然尿閉となつた。直腸内指診では中等度に肥大した前立腺を触れ、膀胱鏡検査、膀胱尿道造影では膀胱内へ前立腺が大きく突出しているのが見られた。外来での残尿は 80ml, 134ml, 尿路感染はなく排泄性腎盂造影は正常であつた。TUR-P の目的で入院。入院後 3 日間のコントロール期間をおいた後、プラゾシン 3 mg/日を 1 週間、6mg/日を 5 日間、9mg/日を 16 日間投与後 TUR-P を施行した。投与期間中血圧は安定し副作用は全くなかつた。自覚症状は 6mg/日までは変化なく、9mg/日となつて後「楽に尿が出るようになった」とのことである。TUR 時の観察では前立腺の両側葉

異常もなかつた。TUR-P 時前立腺部尿道を観察すると、膀胱頸部から精阜までの距離は正常で両側葉の突出も軽微であり、白色で線維化した膀胱頸部および前立腺が見られた。TUR-P の切除重量は 10gr.であつた。入院時より TUR 後までの残尿量と MFR の経過を Fig. 9 に示す。Fig. 10 は投与前後の UPP, CMG, Fig. 11 は投与前後の代表的な UFM が示されている。UPP

Fig. 12 Case 3. benign prostatic hypertrophy. Residual urine volume and maximum flow rate during prazosin administration and after TUR-P. The hypertrophy in this case was so severe that prazosin had no effect and surgery was required.

が尿道内に大きく突出していわゆる“kissing of lateral lobes”がみられ中葉も肥大し、頸部から精阜までの距離は著明に延長していた。前立腺切除重量は30grであった。Fig. 12に残尿量、MFRの推移を示す。どちらもプラゾシン投与による改善傾向は認められないがTURP後のMFRは著明に改善している。Fig. 13は投与前後およびTUR後のUPP,CMGを示す。投与後のMUCPの上昇はartifactと思われる。TURはlength of continence zoneが著明に減少する一方、MUCPは低下していない。CMGでは投与前はMCC 250ml、仰臥位では、stable patternのようであるが、立体にすると一気に膀胱内圧は上昇し激しい尿意切迫のくるunstable bladderである。penile squeeze(PS)もanal dilatation(AD)もほとんど効果がない。投与後でもMCC 230ml、座位では無抑制収縮波はないが立位では膀胱内圧は100cmH₂O以上となるunstable bladderであることに変わりはない。しかしTUR後は立位でも異常波形を認めず完全なstable bladderとなつている点が大変興味深い。Fig. 14は投与前後、およびTUR後の代表的なUFM波形を示す。投与前のUFMにみられる鋭いスパイク状の波形(urinary interruption)は努責排尿を表している。投与後にはこれが見られないが尿流は弱く排尿時間も長い。TUR後は著明な改善を示しており、この症例のように前立腺肥大が高度である時は α -blockerの効果は不十分

Fig. 13 Case 3. UPP and CMG before and after prazosin administration and after TUR-P. The bottom CMG showed a stable bladder while the upper two showed unstable bladders.

Fig. 14 Case 3. Changes in UFM's following prazosin and TUR-P. Surgery was the only effective therapy in this case.

であり観血的治療によらなければ完治は期待し得ない。

症例4 Y.T. 59歳 閉塞性前立腺症

昭和55年6月頃より排尿障害があり、前立腺は肥大

Fig. 15 Case 4. UPP and CMG before and after prazosin administration. Prazosin converted an unstable bladder to stable bladder.

なく慢性前立腺炎を思わせる所見であつた。夜間頻尿は4～5回、初診時の残尿量は200ml、膀胱尿道造影では努責断続排尿を認め、膀胱鏡検査は正常であつた。外来でプラゾシン1.5mg/日より治療を開始し、また1日1回の自宅での自己導尿を指導した。この症例では1.5mg/日服用直後より著効を示し、自覚症状、残尿は著明に改善、減少した。1.5mg/日を2週間、3mg/日を2週間投与して投与後の検査を施行した。この間副作用としては軽度の口渇があつた。Fig. 15に投与前後のUPP, CMGを示す。UPPは著変なくCMGでは投与前仰臥位ではstable patternのようにみえるが立位になると無抑制収縮波が認められる。投与後では立位でも全く膀胱内圧は上昇せずプラゾシン投与によつてunstable bladderがstable bladderへ変化したものと判定した症例である。

考 察

塩酸プラゾシンは近年降圧剤としてファイザー社において開発されたquinazoline誘導体の α -blockerである。その特徴は少量で強力な降圧作用を示し経口的に投与して速やかに吸収され薬剤に耐性を認めず頻脈を起さず血漿レニン活性に影響を及ぼさない等の点があげられる。特に最後のレニン活性に対する性質は従来の α -blockerとは最も異なる特性であつてその薬理学的メカニズムは次のように説明されている。すなわち交感神経終末における α 受容体はFig. 16の如く効果細胞側だけでなく神経終末側にも存在するという新しい考え方が最近発表された¹²⁾¹³⁾。前者を α_1

Fig. 16 Prazosin hydrochloride selectively inhibits the post-synaptic (α_1) receptor on the effector cell. It does not inhibit the pre-synaptic (α_2) receptor and therefore the feedback mechanism is maintained and the level of noradrenaline remains normal.

(post-synaptic) 受容体、後者を α_2 (pre-synaptic) 受容体と呼ぶ。交感神経が刺激されると神経末端よりシナプス間隙に放出されたノルアドレナリンは一方では α_1 受容体と結合し効果細胞に adrenergic response を起させると同時に α_2 受容体とも結合してその結果ノルアドレナリンの放出を抑制させる negative-feedback が働きノルアドレナリン濃度が適正に保たれる。phenolamine, POB など従来の α -blocker は α_1 , α_2 両受容体を共にブロックしてしまうので negative-feedback まで抑制され過剰のノルアドレナリンが血中に放出される。それに対しプラゾシンは α_1 受容体だけを選択的にブロックするためノルアドレナリンの放出は正常に保たれる事が確められている¹⁴⁾。このようにより進歩した α -blocker である塩酸プラゾシンの泌尿器科領域における応用についての報告はまだ非常に少なく我々の調べ得た限りでは学会発表、論文を含めてもまだ5つを数えるにすぎない。このうち Thien et al.¹⁵⁾はプラゾシンで治療中の高血圧患者30名のうち3名に尿失禁の発生をみたと報告し、Straughan¹⁶⁾のものは高血圧治療中に発生した尿失禁の1例報告、MacGregor and Diokno¹⁷⁾, Shapiro et al.¹⁸⁾等の発表は in vivo, in vitro の基礎実験であり Hedlund et al.¹⁹⁾は前立腺肥大症に対する塩酸プラゾシンの効果について言及しているが、前立腺閉塞症例に対する本格的な治験報告は我々の発表が最初のようなのである。

今回の open trial を通して改めて排尿障害を定量的に評価する事の難しさを痛感させられた。我々がすでに主張している如く²⁰⁾排尿障害の程度を最も直接的に反映するのは外尿道口における尿の初速でありその他はすべて尿道抵抗を間接的に表現しているにすぎない。この論文でとりあげたパラメーターのうちより忠実に out-let obstruction を反映しているのは残尿量、UFM であるがこの2つは不確定要素に左右される所が大きく、特に1~2週間ごとの外来治療で経過を追ってゆく場合初診時の患者の排尿状態は自覚的にも他覚的にも最悪である事が多くそのデータを投与前の値としてプラゾシンを投与してゆくと α -blocker の効果に加えて治療を受けているという安心感、一種のプラセボー効果を薬効評価の中に含んでしまう可能性がある。そしてこれらの誤差因子を防ぐためには二重盲検テストが最も適した方法である事は我々もよく承知している。

UPPにおけるMUCPの変化に有意差を認めなかったのは(Fig. 2)プラゾシンの投与量がそれを起こさせるためには少なかつたという事であろう。POBを前立腺肥大症に対して投与した成績ではCaine¹²⁾, Gerstenberg²¹⁾等はMUCPの低下を主張しており、プラゾシンにおいてもMUCPの低下は認められている¹⁵⁾¹⁸⁾。

LCZは膀胱頸部から尿道括約筋部までの距離を示すものと解釈できるが α -blockerは腺腫そのものを縮小させる訳ではないのでこれに変化がないのは当然である。

CMGにおいてMCC(Fig. 3), 膀胱コンプライアンス(Fig. 4)が有意または有意の傾向をもつて増加した事は今回の治験において我々が最も注目した点である。膀胱頸部、前立腺および尿道括約筋部に対する α -blockerの作用は広く知られているが排尿筋に対する作用は、いまだ定説がなく臨床的に α -blockerとCMGとの関連を論じた報告は非常に少ない。まず膀胱排尿筋に α -receptorがあるか否かについては存在するという説が一般的であるが²²⁾、否定的な見解もある²³⁾。動物実験ではPOBを経静脈的に投与しても膀胱内圧は変化しないが投与量が増加するにつれて膀胱の排尿閾値は低くなり、かつ非効率的な排尿になる²⁴⁾。またin vivoでネコの下腹神経を電氣的に刺激すると膀胱は一旦収縮し次いで弛緩する。交感神経節遮断剤のguanethidineの投与により収縮、弛緩の両反応とも抑制されPOBは収縮反応を、 β -blockerのpro-

pranololは弛緩反応を選択的に抑制する²⁵⁾。ヒトの正常膀胱に対する α -blockerの影響を記した文献はさがし得なかつたが普通の投与量では何の変化も起きないものと思われる。臨床的にはKhanna²⁶⁾は8名のurgency incontinenceの患者に対しPOB単独またはPOBとプロバンサインの併用で全例にurgencyの減少または消失を認めプロバンサイン単独では効果がなかつたと述べている。そしてこの種の尿意切迫の原因を「膀胱底部および後部尿道の α -adrenergic receptorの異常興奮が引き金となり低容量で膀胱収縮を引き起こす」と推測している。Gerstenberg²¹⁾は9名の前立腺肥大症患者についてPOB投与前後に尿流動態検査を行いCMGにおける最小、最大尿意時の膀胱容量に有意の増加を、また膀胱コンプライアンスの増加に有意の傾向を認めており、これは今回我々の得た結果とほぼ一致するものである。以上の如く α -blockerの膀胱排尿筋に対する臨床的效果は次の様に要約される。 α -blockerの投与により頻尿、残尿感、尿意切迫などの刺激症状は軽快または消失し膀胱の最大容量、コンプライアンスは増加し無抑制収縮波はその振幅が小さくなるかまたは消失する事もある。

しかし以上のような現象に対する合理的なメカニズムの解明は与えられていない。そこで我々は以下の様な仮説を立て、その仮説の根拠について我々の考え方を述べてゆく事とする。

仮説(1): 前立腺の肥大などの後部尿道の通過障害がtriggerとなり下部尿路における α 受容体過剰興奮が誘発される。

仮説(2): α 受容体過剰興奮は膀胱三角部、膀胱頸部、前立腺部尿道の平滑筋の緊張を高める。これが膀胱尿道刺激症状の原因となる。

仮説(3): α 受容体過剰興奮は膀胱体部に存在する α 受容体を介して膀胱壁のトーマスを高めコンプライアンスを低下させる。

仮説(4): α 受容体過剰興奮がtriggerとなり骨盤神経を介する膀胱収縮反応の閾値が低下し無抑制収縮が発生しやすくなる。

仮説(1)について——下腹神経の求心性線維は膀胱三角部、膀胱頸部の粘膜および粘膜下に豊富に存在し、触覚、痛覚、拡張覚などの外来性刺激が求心性インパルスとなつて胸腰髄(T₁₂~L₂)に達し脳幹、大脳皮脳へと上行してゆく²⁷⁾。またBarringtonはネコの実験で下部尿路における7つの反射を明らかにした²⁸⁾。このうちの第3反射と呼ばれるものは「近位尿道の拡張

により弱い一過性の膀胱収縮が起こる。この求心路、遠心路とも下腹神経で反射中枢は腰髄に存在する」というものである。この反射が人間に存在するか否かは明らかではないが、かりに存在するとすれば仮定（1）の根拠を次の如く説明する事ができる。すなわち前立腺が肥大する事により尿道粘膜が伸展されかつ通過障害により粘膜の浮腫、充血が起こる。これらの刺激が下腹神経の求心路を上行し腰髄内の反射弓を介し下腹神経を下行しその支配領域の下部尿路に α 受容体過剰興奮を引き起こす。しかしこれは全身性の交感神経緊張状態ではないから下部尿路に局限された regional sympathicotonia と呼ぶべき状態である。

仮説（2）について——上記の regional sympathicotonia により膀胱三角部、膀胱頸部、前立腺部尿道の平滑筋の緊張が高まる。もちろんこれが prostatic obstruction における刺激症状の原因であるという確証はない。残尿の存在およびそれに伴う尿路感染も当然これらの刺激症状の原因になり得るであろう。しかし残尿のほとんどない症例で強い刺激症状を訴える場合も多く、これらに α -blocker を投与すると症状が軽快、消失するという事実より帰納的結論として仮説（2）の如く言い得るのではないかと推測する。

仮説（3）について——下腹神経を刺激すると一過性の膀胱収縮が起きそれが α -blocker の投与により消失する事は実験的に確められている³¹⁾。だからこの収縮は排尿筋に少数ではあるが存在する α -受容体を介するものであらうと考えられる。仮説（2）と同様に下部尿路における regional sympathicotonia は膀胱壁の平滑筋を緊張させトーンスを高めコンプライアンスを低下させる。膀胱壁の viscoelastic property を規定するものとして排尿筋の肥厚や線維化などの器質的因子の他に機能的因子として従来は骨盤神経由来の

cholinergic activity のみが考えられていたがこの他に下腹神経由来の α -adrenergic activity が大きく関与しているのではあるまいか。現在膀胱コンプライアンスは臨床的にあまり重要視されていないが、もつと注目すべきパラメーターであると考ええる。

仮説（4）について——交感神経性の下腹神経の興奮が引き金となり膀胱収縮の閾値が下がり低容量で無抑制収縮が発生しやすくなるという仮説に対しては全く確証はない。しかし交感神経系と副交感神経系との相互作用についてはすでに多くの研究者によつて指摘されている^{29)~30)}。もちろんこれらの文献に指摘されている事は仮説（4）を裏付けるものではないが、今回の我々の治験の結果より α -blocker が膀胱容量を拡大し膀胱収縮の閾値を上げ、かつ unstable bladder が消失した例があるのも確かな事実である。これらの事実は必ずしも両自律神経系の相互作用によるものとは言えない。例えば膀胱のコンプライアンスが低下するだけでも低容量で膀胱内圧は上昇し tension receptor を刺激し排尿の閾値を下げる可能性もあるし、排尿筋の代償性肥大そのものが閾値の変化と関係があるかも知れない。しかし下部尿路における自律神経系の研究が進むにつれて単純な図式では律しきれない複雑な構造、機能が明らかにされつつあり、その複雑さの中に仮説（4）を支持する事実が隠されている可能性がある。

以上（1）～（4）までの仮説に対する我々の考え方を述べてきた。我々はこれをさらに敷衍し前立腺閉塞症における unstable bladder の臨床的分類を Table 2 の如く試みた。

本来 unstable bladder は International Continence Society の用語委員会により提案された定義によれば⁶⁾

“The unstable bladder is one that is shown ob-

Table 2 The classification of unstable bladder

Type A : Non-neurogenic origin (α -adenergic overactivity)	
A ₁ : Irritable symptoms of lower urinary tract with stable bladder	
↓	
A ₂ : Irritable symptoms of lower urinary tract with hypertonic or low compliance bladder	
↓	
A ₃ : bladder with uninhibited contraction	
Type B : Occult neurogenic origin bladder with uninhibited contraction	
Type C : Combination of Type A and B	

jectively to contract, spontaneously or on provocation, during filling while the patient is attempting to inhibit micturition. The unstable bladder may be asymptomatic and its presence does not necessarily imply a neurological disorder”.

となつている。つまり unstable bladder は全く非神経因性のものと顕性ではないが潜在性の神経因性膀胱の2つのカテゴリーを含んだものと解釈してよいであろう。まず非神経因性の type A₁ では前立腺が肥大する事により前述の regional sympathicotonia が起り後部尿道、膀胱三角部の平滑筋が収縮して膀胱尿道刺激症状を起こすが、排尿筋の受容体を刺激するまでには至らず CMG では stable bladder を呈する。次の段階 type A₂ では sympathicotonia が膀胱体部の α 受容体をも刺激し膀胱壁のトーマスを亢進させ CMG 上では hypertonic, low compliance bladder を呈する。さらに進んで type A₃ になると sympathicotonia が trigger となり、さらに排尿筋の代償性肥厚などの因子も加わつて骨盤神経を介する膀胱収縮反射の閾値が低下し低容量で無抑制収縮波の出現する典型的な unstable bladder を呈する。

次の type B は顕性の神経疾患はなく、またそれを思わせる症状もないので日常診療上では non-neurogenic origin として区分されているが実際には脳動脈硬化症、老人性脊椎疾患などが存在し、それが異常波出現の原因となつているにもかかわらず unstable bladder と診断している場合である。実際我々泌尿器科医が単に排尿障害のをみ訴える老人に対して神経学的、整形外科的な精査を行うという事はまずないのでこの type B は我々の身近に多数存在しているに違いないと思われる。

type C は type A と type B が混在している場合で、その表現される病態は複雑なものとなる。

以上の如く不安定膀胱の病因を3つに大別すると今まで漠然として曖昧だった不安定膀胱 (unstable bladder) という概念をより理解しやすくなるのではないかと考える。

以上の如く塩酸ブラゾシンは前立腺閉塞症に対する治療効果において POB とほぼ同等の効力を持ち、その薬理作用において POB よりユニークでありこの種の薬剤として有望であるとの印象を持った。しかし臨床症例にも見られるように決して万能ではなく、腺腫の肥大が著明な例では概して貧弱な効果しか期待できない事が多い。我々は前立腺閉塞症に対する塩酸ブラ

ゾシンの適応を次の如く考える。1) 比較的年齢が若く腺腫の肥大が軽度で自覚症状のみ強い閉塞性前立腺症のタイプは α -blocker の最もよい適応である (しかしこのタイプでも残尿が常に100ml 以上あれば TUR-P の適応であろう)。2) 明らかな前立腺の肥大があり観血的治療が必要とされる症例でも CMG 上で unstable bladder を示しそのため urgency incontinence が存在する場合、術後にも尿失禁が続く事がよくある。それを防ぐ意味からも術前に α -blocker と副交感神経遮断剤を投与し膀胱を鎮静化させる事が必要である。3) 排尿障害が高度なため手術が必要であるにもかかわらず患者が拒否する場合、あるいは重症の合併症があつて手術できない場合にも α -blocker の適応となる。しかしこういうケースでは α -blocker だけでは不十分な場合が多いので間欠的自己導尿または家族、看護婦による導尿を併用する必要がある。4) 留置カテーテルからの離脱、急性尿閉の予防に対しても α -blocker は有効である。

以上一般的な α -blocker の適応を述べたが我々は保存的薬物療法として α -blocker の単独投与のみを主張する訳ではなく症例によつて副交感神経刺激剤、同遮断剤あるいは anti-androgen 剤³³⁾などの併用が奏効する事もあるであろう。また臨床症例にも見られるように如何に α -blocker が効果的であると言つても TUR-P 後の改善度に比較すれば姑息的療法の限界を改めて感じさせられるのも事実であり、適応を誤つて α -blocker をいたずらに長期間投与し VUR, 尿路感染などの合併症を増悪させるなどという事のないように常に心がけなくてはならない。

結 語

降圧剤として新しく開発された塩酸ブラゾシン (α -adrenergic blocker) を前立腺肥大症16例、閉塞性前立腺症14例に投与した。

(1) 投与量は初回1.5mg/日より開始、漸増し維持量は3~6mg/日、症例によつて9mg/日まで投与した。

(2) 投与後、残尿量は有意に減少、最大尿意時の膀胱コンプライアンス、尿流曲線の最大排尿率、平均排尿率は有意に増加した。

(2) 尿道内圧測定 (UPP) における最大尿道閉鎖圧と continence zone、膀胱内圧測定における最大尿意時の膀胱容量の変化は統計的に有意ではなかつた。

(3) 30例中23例 (77%) に自覚症状の改善が認められた。

(4) 30例中10例 (33%) に副作用を認め、10例中4

例は投与を中止せざるを得なかつたが、副作用発現率は投与方法に左右される所が大きいと思われた。

(5) 代表的な臨床例4例を提示した。

(6) 前立腺閉塞症を4つのタイプに分類し、不安定膀胱(unstable bladder)の病因について独自の仮説を考察した。

稿を終るにあたり、薬剤を提供していただいた台糖ファーマーK.K.に謝意を表する。なお本論文の要旨は第69回日本泌尿器科学会総会において発表した。

文 献

- Caine, M., Pfau, A. and Perlberg, S.: The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. *Brit. J. Urol.*, **48**: 255—263, 1976.
- Caine, M., Perlberg, S. and Meretyk, S.: A placebo-controlled double-blind study of the effect of phenoxybenzamine in benign prostatic obstruction. *Brit. J. Urol.*, **50**: 551—554, 1978.
- 近藤厚生, 成田晴紀, 小谷俊一, 小林峰生, 瀧田徹: 下部尿路の尿流動態研究 VI. Alpha adrenergic blocker の前立腺肥大症および膀胱頸部硬化症に対する応用. *日泌尿会誌*, **69**: 1232—1240, 1978.
- 瀧田 徹, 小谷俊一, 近藤厚生: 排尿障害に対する塩酸トラゾリンの臨床効果. 第128回日本泌尿器科学会東海地方会, 1980.
- 小谷俊一, 瀧田 徹, 近藤厚生: 医原性排尿障害の検討. 第68回日本泌尿器科学会, 1980.
- From the International Continence Society Committee on Standardisation of Terminology: Reports on the standardisation of terminology of lower urinary tract function. *泌尿紀要*, **27**: 1559—1571, 1981.
- Gleason, D.M., Reilly, R.J., Bottaccini, M.R. and Pierce, M.J.: The urethral continence zone and its relation to stress incontinence. *J. Urol.*, **112**: 81—88, 1974.
- 大島研三, 五島雄一郎, 増山善明, 梶原長雄, 岸本道太, 笠原浩一郎, 菅井芳郎, 池田隆夫, 横山 剛, 木川田隆一, 小玉隆一, 土屋幸彦, 本田正節, 多川 齊, 片山一彦, 新谷富士雄, 糸川 正, 有坂 実, 平田清文, 赤星 謙, 中野 徹, 室田敬一, 清水直容, 佐藤倚男: 本態性高血症に対する Prazosin の臨床評価—二重盲検法による Ecarazine との比較. *医学のあゆみ*, **108**: 186—201, 1979.
- 本田 喬, 平盛勝彦, 土師一夫, 斎藤宗靖, 布施野日出生, 深見健一, 梅本政昭, 田中直秀, 池田正男: 慢性治療抵抗性心不全における Prazosin の効果について—急性効果と慢性効果. *呼と循*, **29**: 527—535, 1981.
- Kondo, A., Otani, T. and Takita, T.: Suppression of bladder instability by penile squeeze. *Brit. J. Urol.*, in press.
- Godec, C.J.: Detrusor hyperreflexia inhibited by anal dilatation. *Urology*, **15**: 321—324, 1980.
- Langer, S.Z.: Presynaptic receptors and their role in the regulation of transmitter release. *Br. J. Pharmacol.*, **60**: 481—497, 1977.
- Starke, K., Endo, T. and Taube, H.D.: Pre- and postsynaptic components in effect of drugs with α -adrenoceptor affinity. *Nature*, **254**: 440—441, 1975.
- Cambridge, D., Davey, M.J. and Massingham, R.: Prazosin, a selective antagonist of post-synaptic α -adrenoceptors. *Br. J. Pharmacol.*, **59**: 514—515, 1977.
- Thien, T.H., Delaere, K.P.J., Debruyne, F.M. and Koene, R.A.P.: Urinary incontinence caused by prazosin. *Br. Med. J.*, **11**: 622—623, 1978.
- Straughan, J.L.: Urinary incontinence with prazosin. *S. Afr. Med. J.*, **3**: 882, 1978.
- MacGregor, R.J. and Diokno, A.C.: The alpha-adrenergic blocking action of prazosin hydrochloride on the canine urethra. *Invest. Urol.*, **18**: 426—429, 1981.
- Shapiro, A., Mazouz, B. and Caine, M.: The alpha-adrenergic blocking effect of prazosin of the human prostate. *Urol. Res.*, **9**: 17—20, 1981.
- Hedlund, H., Andersson, C.E., Ek, A. and Iosif, S.: Preliminary effects of prazosin on the human bladder and urethra in vitro and in vivo. Presented at 9th international Continence Society, 1979, Rome.
- 瀧田 徹, 近藤厚生, 成田晴紀, 小林峰生, 小谷俊一, 三矢英輔: 下部尿路の尿流動態研究 VIII. 排尿エネルギー理論より見た尿道抵抗と膀胱仕事量に対する理論的考察. *日泌尿会誌*, **70**: 648—654, 1979.
- Gerstenberg, T., Blaabjerg, J., Nielsen, M.L. and Clausen, S.: Phenoxybenzamine reduces bladder outlet obstruction in benign prostatic hyperplasia. *Invest. Urol.*, **18**: 29—31, 1980.
- Todd, J.K. and Mack, A.J.: A study of human bladder detrusor muscle. *Brit. J. Urol.*, **41**: 448—454, 1969.
- Negardh, A. and Boreus, L.O.: Autonomic receptor function in the lower urinary tract of man and cat. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, **6**: 32—36, 1972.
- Edvardsen, P.: Nervous control of urinary bladder in cats. III. Effects of autonomic blocking agents in the intact animal. *Acta Physiol.*

- Scand., 72 : 183—193, 1968.
- 25) Desy, W., Lacroix, E. and Leusen, I.: An analysis of the urinary bladder response to hypogastric nerve stimulation in the cat. *Invest. Urol.*, 11 : 508—516, 1974.
 - 26) Khanna, O.P.: Disorders of micturition: Neuropharmacologic basis and results of drug therapy. *Urology*, 8 : 316—328, 1976.
 - 27) Fletcher, T.F. and Bradley, W.E.: Neuroanatomy of the bladder-urethra. *J. Urol.*, 19 : 153—160, 1978.
 - 28) Barrington, F.J.F.: The component reflexes of micturition
 - 29) Krane, R.J. and Olsson, C.A.: Phenoxybenzamine in neurogenic bladder dysfunction. I. A theory of micturition. *J. Urol.*, 110, 650—652, 1973.
 - 30) El-Badawi, A. and E.A. Schenk: Dual innervation of the mammalian urinary bladder: A histochemical study of distribution of cholinergic and adrenergic nerves. *Am. J. Anat.*, 119, 405—427, 1966.
 - 31) Bradley, W.E., Rockwold, G.L., Timm, G.W. and Scott, F.B.: Neurology of micturition. *J. Urol.*, 115, 481—486, 1976.
 - 32) DeGroat, W.C. and Lalley, P.M.: Reflex firing in the lumbar sympathetic outflow to activation of vesical afferent fibers. *J. Physiol.*, 226 : 289—309, 1972.
 - 33) 志田圭三, 近藤 厚, 高井修道, 辻 一郎, 佐藤昭太郎, 島崎 淳, 栗谷典量, 米虫節夫: 前立腺肥大症に対する Chlormadinone Acetate (CMA) の臨床効果—二重盲検法による Paraprost との比較. *臨床薬理*, 8 : 285—299, 1977.
(1981年11月16日受付, 特別掲載)
-