

神経因性膀胱に対する塩酸エペリゾンの使用経験

国立金沢病院泌尿器科

村山 和夫・勝見 哲郎

富山県立中央病院泌尿器科

田近 栄司・中村 武夫

CLINICAL APPLICATION OF EPERISONE HYDROCHLORIDE
TO NEUROGENIC BLADDERS

Kazuo MURAYAMA and Tetsuo KATSUMI

From the Department of Urology, Kanazawa National Hospital

Eiji TAJIKA and Takeo NAKAMURA

From the Department of Urology, Toyama Prefectural Center Hospital

Eperisone hydrochloride, a striated muscle relaxant, was tried on 20 patients suffering from neurogenic bladder due to various reasons. Clinical effectiveness was evaluated by subjective symptoms, residual urine, cystometry and electromyography of the external urethral sphincter.

Difficulty of urination was improved in 9 of the 20 patients. Decrease of residual urine by more than 40% was seen in 10% of the 20 patients. No significant changes were observed in the cystometrograms. On the electromyograph, external sphincter spasms were seen in 6 of the 8 patients, and partially improved in 2 patients. No marked side effects were observed.

Key words: Neurogenic bladder, Muscle relaxant, Eperisone hydrochloride

緒 言

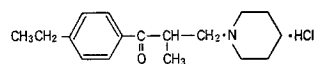
神経因性膀胱に起因する排尿障害の薬物療法として、従来、膀胱平滑筋に対する副交感神経性薬剤などが中心的なものであったが、近年の下部尿路機能の研究の進歩によって、尿道平滑筋に対する交感神経性薬剤、さらには横紋筋性外括約筋に対する筋弛緩剤が臨床的に使用されるようになってきた¹⁾。

今回、われわれは筋弛緩剤である塩酸エペリゾンをさまざまな神経因性膀胱による排尿困難患者に対して使用したので、その臨床成績について報告する。

塩酸エペリゾン

塩酸エペリゾン（商品名：ミオナール、1錠50mg、エーザイ K.K.）は Fig. 1 に示すごとく化学構造式であり、おもに脊髄反射活動抑制作用を有し、主要作

用部位は脊髄であるとされている^{2,3)}。その薬理作用



化 学 名：4'-Ethyl-2-methyl-3-piperidinopropiophenone
hydrochloride (EMPP)

分 子 式：C₁₇H₂₅NO·HCl

分 子 量：295.85

物理化学的性質：

本品は白色の結晶性の粉末で、わずかに特異な臭いがあり、味は苦い。水、メタノール、クロロホルムまたは氷酢酸に溶けやすく、エタノールにやや溶けやすく、無水酢酸にやや溶けにくく、アセトンに溶けにくく、エーテルにほとんど溶けない。本品は旋光性を示さない。

融点：約167°（分解点）

Fig. 1 塩酸エペリゾン (Eperisone hydrochloride)

Table 1. 対象症例および膀胱内圧型分類

番号	年齢	性	原因疾患 (罹病期間)	膀胱内圧型
1	69	♂	脳血管障害 (5年)	正常反射
2	76	♂	脳血管障害 (1年)	正常反射
3	72	♀	脳血管障害 (4カ月)	過反射
4	81	♀	脳血管障害 (2年)	無反射
5	70	♂	脳血管障害 (5カ月)	過反射
6	48	♂	頸椎症性脊髄症 (C5/6) 術後 (1年)	正常反射
7	72	♀	頸椎後縦靱帯骨化症 (C5/6) (1年)	無反射
8	59	♂	脊髄腫瘍 (T ₁₂ -L ₁) 術後 (14年)	過反射
9	76	♂	脊髄腫瘍 (T ₁₂ , L ₁) (2カ月)	無反射
10	81	♂	腰椎椎管狭窄症 (L _{4/5}) (3年)	無反射
11	77	♂	変形性腰椎症 (L _{4/5}) (1カ月)	無反射
12	47	♀	腰椎圧迫骨折 (L _{4/5}) (20年)	無反射
13	63	♀	仙骨孔アルコールブロック (3週)	無反射
14	38	♂	直腸癌術後 (3週)	無反射
15	77	♂	直腸癌術後 (2カ月)	無反射
16	57	♂	直腸癌術後 (2週)	無反射
17	54	♀	直腸癌術後 (1カ月)	無反射
18	57	♀	直腸癌術後 (3週)	無反射
19	56	♀	直腸癌術後 (3週)	無反射
20	68	♂	直腸癌術後 (1カ月)	無反射

により、おもに整形外科、脳外科、神経内科領域で痙性麻痺に対して臨床的に使用され、その有効性、安全性について検討されている⁴⁾。

対 象

富山県立中央病院および国立金沢病院の泌尿器科を受診した神経因性膀胱患者で、排尿困難を主訴とした20例であり、下部尿路の器質的通過障害を合併していない症例である。年齢は38～81歳(平均65歳)、男性13例、女性7例であり、原因疾患、罹病期間、膀胱内圧型分類はTable 1のごとくである。神経障害部位別では、あきらかな末梢神経病変8例、脊髄病変7例、脳病変5例である。罹病期間では末梢神経病変群で短期間の症例が多い。膀胱内圧型分類は膀胱平滑筋の排尿反射収縮によって分け、無反射型14例、正常反射型3例、過反射型3例であった。

検 査 方 法

投薬前後で自覚症状、残尿量、膀胱内圧について、一部症例では外括約筋々電図についても検討した。残尿量は1～3回の測定の前平均値を使用、膀胱内圧測定はLewis型内圧計を、膀胱内圧・外括約筋々電図同時測定はLifeteck社製Urolab Model 1103を使用し、筋電図測定では針電極を使用し、男性では会陰部より外括約筋部へ、女性では肛門括約筋部へ挿入した。

塩酸エベリゾンの投与は、1日量150～300mgを3回に分服させ、投与期間は原則として3週間とした。神経作用性薬剤の併用は原則としておこなわなかったが、症例13、14、15、17の4症例では本剤投与前より臭化ジスチグミンあるいはロバペロンを使用していた。

結 果

1. 自覚症状

排尿困難の改善は20例中9例(膀胱内圧型: 過反射型1/3, 正常反射型1/3, 無反射型7/14, 病変部位: 脳病変2/5, 脊椎病変2/7, 末梢病変5/8)に認められた。尿失禁は投与前に4例でみられたが、悪化症例は認められなかった。

2. 残 尿

残尿量、残尿率の投与前後の変化と残尿減少率はFig. 2とTable 2に示した。20症例の平均残尿率は57%から37%と有意の減少を示した($P<0.05$)。残尿は排尿困難に対する客観的評価法の代表的なものがあるが、残尿減少に対する効果判定には一定の基準がなく、今回は残尿減少率が40%以上で、かつ投与後の残尿率が40%以下になったものを残尿減少症例とした。残尿減少に対する有効症例は20例中10例(膀胱内圧型: 過反射型1/3, 正常反射型2/3, 無反射型7/14, 病変部位: 脳病変3/5, 脊椎病変2/7, 末梢病変5/8)であった。

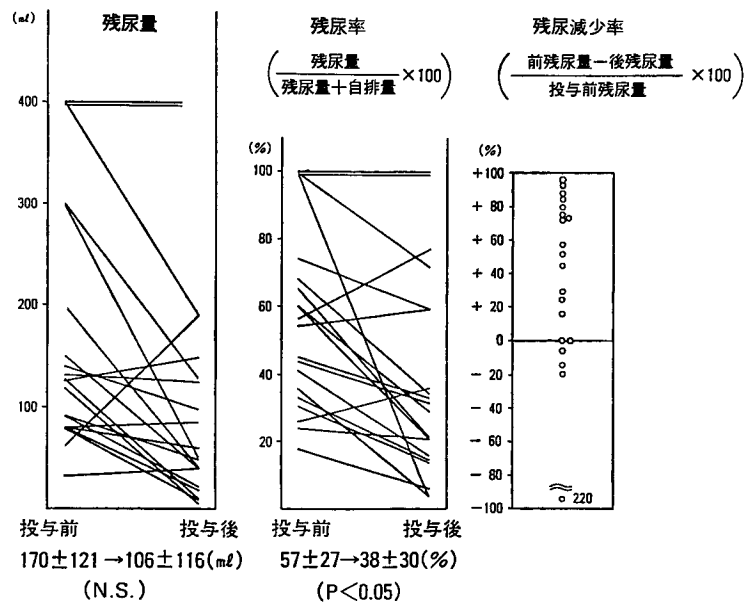


Fig. 2. 投与前後の残尿

Table 2

症例番号	自覚症状の改善	残尿量 (ml)		残尿率 (%)		残尿減少率 (%)	最大膀胱容量 (ml)		最大静止圧 (cmH ₂ O)		最高排尿時圧 (cmH ₂ O)	
		前	後	前	後		前	後	前	後	前	後
1	—	80	85	44	32	—6	200	400	12	10	56	52
2	—	90	50	31	14	44	370	400	12	20	70	70
3	+	120	5	100	4	96	120	130	20	18	98	82
4	+	93	23	41	16	75	300	320	33	33	38	41
5	—	35	40	26	36	—14	50	60	20	20	62	88
6	+	150	40	60	29	73	520	480	10	10	60	54
7	+	300	48	60	21	84	570	430	16	16	90	70
8	—	140	100	74	59	29	60	200	20	8	100	90
9	—	400	400	100	100	0	600	—	14	—	78	—
10	—	60	190	54	59	—220	250	340	30	25	90	30
11	—	400	400	100	100	0	650	540	10	38	20	42
12	—	80	60	24	21	25	210	230	30	30	40	43
13	—	125	150	56	77	—20	500	300	27	27	39	39
14	+	300	130	68	34	57	200	300	19	20	39	112
15	—	80	10	33	15	88	250	—	27	—	103	—
16	—	133	125	45	33	8	400	400	22	33	60	67
17	+	200	40	65	21	80	250	260	8	14	16	22
18	+	125	10	36	4	92	300	300	41	14	57	73
19	+	83	23	18	6	72	450	300	7	8	15	33
20	+	400	195	100	72	51	400	300	12	15	33	130

(症例 9, 11 は自排不能症例で便宜的に残尿量を 400 ml とした。)

3. 膀胱内圧

膀胱内圧所見は最大膀胱容量, 最大静止圧, 最高排尿時圧について, その値を Table 2 に示した。それぞれ, 投与前後で有意の変化は認められなかった。ま

た, それぞれの項目について, 残尿減少群と非減少群に分け, さらに膀胱内圧型別に検討したのが, Fig. 3 である。各群間にはあきらかな傾向の差は認められなかった。

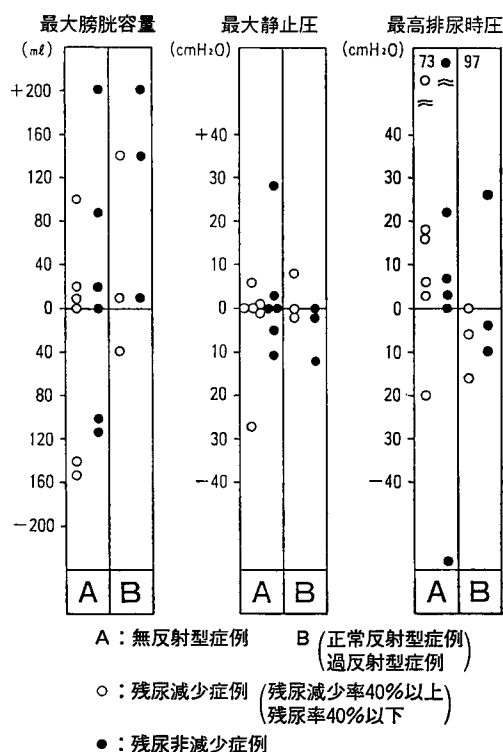


Fig. 3. 膀胱内圧に対する影響

Table 3. 排尿時外括約筋弛緩不全に対する効果

症例番号	性	膀胱内圧型	筋電図所見	残尿所見
2	♂	正常反射	やや改善	改善
6	♂	正常反射	やや改善	改善
1	♂	正常反射	不変	不変
8	♂	過反射	不変	不変
7	♀	無反射	不変	改善
10	♂	無反射	不変	不変

No. 2, 6, 1, 8: Striated sphincter dyssynergia
 No. 7, 10 Nonrelaxing striated sphincter

4. 外括約筋々電図

投与前後の筋電図検査を8例でおこなった。排尿時外括約筋弛緩不全は8例中6例に認められ、Table 3に示した。この6例のうち4例は狭義の膀胱・外括約筋協調不全であり、他の2例は無反射型膀胱にともなう、いわゆる nonrelaxing striated sphincter⁶⁾であった。筋電図上、排尿時の外括約筋の活動性の消失した症例は1例も認められなかった。しかし、外括約筋協調不全症例の4例中2例で活動性の低下が認められ、この2例はともに残尿減少例であり、筋電図上改善のない2例は残尿非減少症例であった。Nonrelax-

ing striated sphincter の2症例では筋電図上の変化はなく、1例は残尿非減少症例、1例(女子例で肛門括約筋々電図)は残尿減少症例であった。代表的な症例の筋電図・膀胱内圧所見を Fig. 4 に示したが、投与後では排尿後半にスパイクの出現頻度の減少が認められる。

筋電図上、排尿時外括約筋弛緩不全の認められなかった2症例、症例5, 11では、ともに残尿非減少例であった。症例11では本剤中止後、 α -遮断剤と臭化ジスチグミンの併用によって、自覚症状、残尿のいちじるしい改善が認められた。

5. 副作用

めまい、頭痛、ふらつきなどの自覚症状について聴取したが、特に認められなかった。

考 察

神経因性膀胱にはさまざまな病態があり、下部尿路の状態によって Table 4 のように分類される⁵⁾。塩酸エペリゾンの適応となるのは、その作用機序より、核上性の外括約筋弛緩不全症例と考えられる。このことは、今回の筋電図所見で改善の認められた2症例で残尿減少があったことより、ある程度裏付けられた。しかし症例7では筋電図所見の改善がなくても残尿が減少しており、筋電図に反影されない外括約筋弛緩効果があつたのか否か、あるいは肛門括約筋の筋電図は必ずしも同調しないという解離現象⁶⁾のためなのか問題の残るところである。文献的には、Murdock ら⁷⁾は6例の外括約筋弛緩不全症例に筋直接作用性筋弛緩剤であるダントロレンを使用し、全例で筋電図所見の改善とともに残尿の減少を認めている。いっぽう、福井⁸⁾はさまざまな外括約筋弛緩不全症例に塩酸トルペリゾン(塩酸エペリゾンと類似の筋弛緩剤)を使用し、筋電図所見の改善しない症例でも自覚症状の改善した症例を認めている。

筋電図上、外括約筋弛緩不全の認められなかった2症例ではともに残尿減少がみられず、このうち1例では α -遮断剤、臭化ジスチグミンの治療で著明に排尿障害が改善されたことより、このような症例ではあきらかに筋弛緩剤の適応外であったと考えられる。

直腸癌術後症例を中心とした末梢神経障害例では8例中5例に残尿減少を認めたが、罹病期間の短い症例が多かったこと、筋電図検査をしていないこと、また本剤の作用機序などより、筋弛緩効果によって残尿が減少したかいないかの疑問が残り、今後の筋電図検査による検討を要するところである。また福井も塩酸トルペリゾンの使用で、末梢性膀胱麻痺でも排尿障害が改

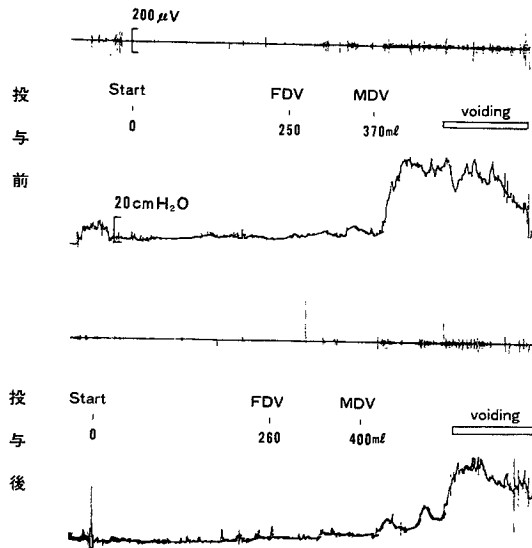


Fig. 4. 投与前後の膀胱内圧曲線と外尿道括約筋筋電図 (症例 2)

Table 4. 神経因性膀胱の病態生理による分類

- | |
|--|
| I. Detrusor hyperreflexia |
| A. Coordinated sphincters |
| B. Striated sphincter dyssynergia |
| C. Smooth muscle sphincter dyssynergia |
| II. Detrusor areflexia |
| A. Coordinated sphincters |
| B. Nonrelaxing striated sphincter |
| C. Denervated striated sphincter |
| D. Nonrelaxing smooth muscle sphincter |

(Krane and Siroky, 1979)

善されることがあると述べているが、筋電図所見はあきらかではない。これらの末梢神経障害による無反射型膀胱では、基本的には膀胱作用性薬剤が第1次選択となる。しかし、今回これらの薬剤に塩酸エベリゾンを追加併用したところ、4例中3例でさらに排尿障害が改善したことより、直腸癌術後の排尿障害の日常診療において、術後早期にカテーテルフリーとする目的で使用してみる価値のある薬剤と考えられる。

神経因性膀胱に対する筋弛緩剤の報告は少ない。岩崎ら⁹⁾、中山¹⁰⁾は脊損患者に対して塩酸トルペリゾンを使用して約50%の患者で残尿減少を認め、両者とも核上型損傷に有効であると述べている。Roussanら¹¹⁾は14例の高度痙縮をともなった核上型神経因性膀胱に対するバクロフェン(脊髄作用性筋弛緩剤)の使用と排尿指導によって、全例で残尿率が15%以下になったと述べている。

今回の塩酸エベリゾンの使用で、少数例ではあるが、

核上型神経因性膀胱では筋弛緩効果によって排尿障害が改善されたことが確認できたが、末梢神経障害の症例ではどのように効果があるのか確認しておらず、今後さらに検討する予定である。

結 語

さまざまな神経因性膀胱に起因する排尿困難患者20例に対して塩酸エベリゾンを使用し、自覚症状、残尿、膀胱内圧所見、外括約筋々電図所見について検討した。

結果は以下のごとくであった。

1. 排尿困難の改善は20例中9例に認められた。
2. 残尿減少率40%以上の症例は20例中10例であった。
3. 膀胱内圧検査ではあきらかな影響は認められなかった。
4. 筋電図上、排尿時外括約筋弛緩不全は6例中2例に改善が認められた。
5. あきらかな副作用は認められなかった。

文 献

- 1) 村山和夫・大川光史：排尿障害の薬物療法。薬局 32：1339～1343, 1981
- 2) 田中 和夫・金子 武稔・山津 清実：4'-Ethyl-2-methyl-3-piperidinopropiophene の実験的固縮および脊髄に対する作用。日薬理誌 77：511～520, 1981
- 3) 間野忠明・宮岡 徹：ヒトの筋紡錘求心性発射に

- 及ぼす筋弛緩剤 E.M .P.P. の作用について. 微小神経電図による解析. 脳神経 **33**: 237~241, 1981
- 4) 黒岩義五郎・祖父江逸郎・田崎義昭・中西孝雄・大友英一・板原 克哉: 痙性麻痺に対する E-0646 の効果について. とくに塩酸トルペリゾンとの二重盲検法による比較. 臨床 評価 **9**: 391~419, 1981
- 5) Krane RJ and Siroky MB: Classification of neuro-urologic disorders, Clinical Neuro-Urology, 143~158, Little, Brown. Boston, 1979
- 6) Blaivas JG: A Critical appraisal of specific diagnostic techniques, Clinical Neuro-Urology, 88, Little, Brown, Boston, 1979
- 7) Murdock MM, Sax D and Krane RJ: Use of dantrolen sodium in external sphincter spasms. Urology **8**: 133~136, 1976
- 8) 福井準之助: 神経因性膀胱の薬物療法. 利尿筋—尿道外括約筋 dyssynergia 症例への Tolperisone hydrochloride の投与の試み. 泌尿紀要 **21**: 833~845, 1975
- 9) 岩崎昌太郎・黒木隆亨・坂口 浩・近藤 厚・徳中 毅: 神経因性膀胱に対するムスカラムの使用経験. 泌尿紀要 **22**: 149~155, 1976
- 10) 中山正美: 脊髓損傷患者の排尿に対するムスカラムの影響についての臨床的観察. 診断と新薬 **11**: 153~156, 1974
- 11) Roussan MS, Abramson AS, Levine SA and Feibel A: Bladder training. Its role in evaluating the effect of an antispasticity drug on voiding in patients with neurogenic bladder. Arch Phys Med Rehabil **56**: 463~463, 1975

(1983年 8月15日迅速掲載受付)