

泌尿器科領域における 3-dimethyl carbamoyloxy-1-methyl pyridinium bromide (Mestion) の使用経験

岩手医科大学医学部泌尿器科学教室（主任：大堀 勉教授）

佐々木 秀平・沼 里 進
高 橋 崎 三・赤 坂 俊 幸
久 保 隆・大 堀 勉

USE OF "MESTINON" FOR UROLOGICAL PATIENTS

Shuhei SASAKI, Susumu NUMASATO, Sakizo TAKAHASHI,
Toshiyuki AKASAKA, Takashi KUBO and Tsutomu OHORI

*From the Department of Urology, School Medicine,
Iwate Medical University, Morioka, Japan
(Chairman: Prof. T. Ohori, M. D.)*

Mestion was administered to 25 patients with neurogenic bladder and 3 with prostatic hypertrophy at daily dose of 180 mg (t.i.d.) for consecutive 2 to 51 days.

Its effect was evaluated by cystometry, residual urine volume and subjective symptoms.

1) Of 21 neurogenic bladders due to spinal injury, it was effective in 8, fairly effective in 6, and non-effective in 7.

2) Of 4 neurogenic bladders not due to spinal injury, it was effective in 3 and non-effective in 1.

3) Of 3 benign prostatic hypertrophy, it was effective in 2 and not clear in 1.

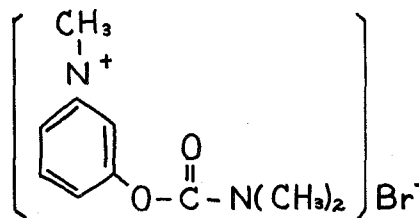
Above results showed that this drug is never inferior to the similar cholinesterase inhibitor and can be expected for clinical use.

は し が き

Mestion は F. Hoffmann-La Roche 社によって開発された抗 cholinesterase 剤で、一般名は臭化ピリドスチグミンと呼ばれている。その構造式は Fig. 1 のごとくであり、化学名は 3-dimethyl carbamoyloxy-1-methyl pyridinium bromide である。

本剤の作用機序は、自律神経の刺激伝達物質である acetylcholine を分解する酵素 cholinesterase と可逆的に結合してその作用を阻害する。すなわち acetylcholine 作用が主である。ゆえに Mestion を投与すると、副交感神経の興奮を惹起し、平滑筋の tonus の亢進をきたすので、泌尿器科領域においては尿管、膀胱にその作用を期待できる薬剤であることが予想される。

私たちは日本ロシュ株式会社より Mestion 錠（1錠 60 mg）の提供を受け、排尿困難を主訴とする神経因性膀胱患者25例および前立腺肥大症患者3例の計28例に本剤を試用する機会を得たので、その治験成績に若干の考察を加えて報告する。



分子式：C₉H₁₃N₂Br=261.13

Fig. 1 Pyridostigmine bromide

対 象 症 例

本剤を投与した症例は、秋田労災病院および岩手労災病院に入院中であった脊髄損傷（以後脊損と略す）に起因する神経因性膀胱21例（男子20例、女子1例）（Table 1）、岩手医科大学泌尿器科における、骨盤内手術（広範囲子宮全摘術）後の神経因性膀胱2例の女子、脊髄良性腫瘍手術後の神経因性膀胱の男子1例、および原因を明らかにしえなかったが、排尿困難と多量の残尿を認め、尿道圧の異常高値を示した男子1例（Table 2）と、前立腺肥大症3例（Table 3）の計28例であった。

投与量ならびに投与方法

Mestion 1日量 180 mg（3錠）を3回に分服させた。投与期間は、最低2日間、最高51日間連続投与した。なお、対象例の半数以上は尿路感染を予防するために抗菌剤を併用した。

観察方法ならびに効果判定

Mestion の効果をみるための観察方法は、投与前に cystometry による膀胱内圧曲線の観察、残尿量の測定および自覚症状を聴取しておき、さらに血液一般、腎機能、肝機能の諸検査を施行し、これを対照とした。

投与後にふたたび以上の諸検査を本剤投与中または投与後に施行し、対照の成績と対比してつぎのごとく効果判定をおこなった。

- 1) 膀胱内圧曲線：対照より最高排尿圧が高値を示したものを改善、対照とはほぼ同値を示したものを不変、対照よりも低値を示したものを悪化とした。
- 2) 残尿量：投与後に明らかに減少したものを改善、変化のなかったものを不変、増量したものを悪化とした。
- 3) 自覚症状：排尿状態、残尿感、頻尿、尿失禁などより改善、不変、悪化と判定した。

総合効果基準

Mestion の効果は、膀胱内圧曲線、残尿量および自覚症状の3つの判定成績より決定した。しかしながら、自覚症状は客観的ならびに定量的に把握しがたいため、膀胱内圧曲線、残尿量の変化に重点を置き、つぎに示すような基準に従って有効、やや有効、無効の3段階に分けた。

有効：膀胱内圧、残尿量の2つの改善がみられ、さらに自覚症状は改善あるいは不変であるもの。

やや有効：膀胱内圧または残尿量のいずれか一方の

改善があり、自覚症状は改善あるいは不変であるもの。

無効：膀胱内圧が不変または悪化し、残尿量の増加したすべての症例、ならびに残尿量が不変で自覚症状の改善の認められないもの。

治 験 成 績

1) 脊損による神経因性膀胱

本症21例に対しては Mestion 錠1日量 180 mg を最高51日間、最低3日間連日投与した。その成績は Table 1 のごとくである。

これらの治験症例をさきに述べた判定基準に従って分類すると、有効8例、やや有効6例、無効7例であった。

症例を膀胱内圧曲線より分類すると、正緊張性低圧膀胱19例、反射性膀胱2例であった。この両群の Mestion 投与による変化についてみると、前者の19例のうち6例は正常の pattern に近づいたが、後者には変化を認めなかった。

つぎに膀胱内圧の変化をみると、50 mmHg 以上の改善を認めたもの3例、20～50 mmHg の改善を認めたもの4例であり、残り14例は不変または低下の成績を示した。この内圧の変化と臨床症状についてみると、50 mmHg 以上の膀胱内圧上昇を認めた3症例のうち2例は頻尿、失禁を認めるようになり、また 20～50 mmHg の膀胱内圧上昇を認めた4症例のうち1例に失禁を認めるようになった。

つぎに Mestion の効果のみられた症例と、みられなかった代表的症例をおのおの1例について述べる。

（有効症例）症例18、○森○六、49歳、男子。1970年2月、第2腰椎圧迫骨折による臍窩上4横指の部分より両側完全麻痺、排尿方法は用手下腹部圧迫排尿で、残尿 70～80 ml を認めた。Mestion 投与前に測定した膀胱内圧曲線は Fig. 2 のごとく、最大膀胱容量 320 ml 時、加腹圧にて 40 mmHg と低圧膀胱の曲線を示した。投与後2週間では Fig. 3 のごとく、最大膀胱容量 360 ml 時、加腹圧にて 110 mmHg の膀胱内圧を示し、その波型は正緊張性を示した。さらに残尿量は 5 ml と減少し、Mestion による著効が認められた。

（無効症例）症例17、○本○一○、41歳、男子。1971年9月、第1、第2腰椎圧迫骨折により臍窩上より両側完全麻痺となり、用手下腹部圧迫排尿をおこなっており、残尿量は 30～40 ml を認めた。Mestion 投与前の膀胱内圧曲線は Fig. 4 のごとく、最大膀胱

Table 1. 脊損による神経因性膀胱（1～21）

症例	年齢	脊損部位	前投与薬	メスチノン (投与量 ×日数)	併用薬	膀胱内圧曲線		残尿量		自覚症状	副作用	効果
						投与前 mmHg	投与後 mmHg	投与前 ml	投与後 ml			
1	37	C ₃	ナシ	3 T×28	Urocydal	46	80	40	5	不変	悪心頭痛	有効
2	31	C _{5,6}	Ubretid	// 14	ナシ	60	100	140	150	失禁増加	ナシ	やや有効
3	43	C _{5,6}	ナシ	// 28	//	70	120	500	200	頻尿出現	//	有効
4	41	C ₇	//	// 28	//	46	42	90	110	不変	//	無効
5	30	C ₇	//	// 28	Urocydal	40	54	50	80	//	//	//
6	35	C ₇	//	// 28	//	56	72	110	60	//	//	有効
7	19	B ₄	Ubretid	// 35	Panfran S	60	34			//	//	無効
8	63	B _{5,6}	//	// 51	ナシ	45	60	240	100	//	//	有効
9	41	B ₁₂	ナシ	// 28	Panfran S	34	30	150	30	//	//	やや有効
10	24	B ₁₂	//	// 3	//	40		200	220	//	下痢腹痛	無効
11	40	B ₁₂	//	// 28	ナシ	50	62	70	5	頻尿出現	下痢	やや有効
12	46	L ₁	//	// 28	//	56	108	50	50	頻尿, 失禁出現	ナシ	//
13	37	L ₁	Ubretid	// 5	Urocydal			40	50	失禁	//	無効
14	36	L ₁	ナシ	// 28	ナシ	55	54	240	50	不変	悪心	やや有効
15	45	L ₁	Ubretid	// 28	Pentrex	46	54	10	15	頻尿出現	ナシ	無効
16	37	L _{1,2}	ナシ	// 28	ナシ	100	140	0	0	不変	//	有効
17	41	L ₁	//	// 28	//	50	30	30	30	失禁出現	//	無効
18	49	L ₂	//	// 21	Urocydal	40	110	80	5	不変	//	有効
19	43	L ₂	//	// 28	ナシ	65	120	100	210	//	//	やや有効
20	44	L ₂	//	// 51	//	46	56	100	10	排尿が楽になる	嘔吐	有効
21	64	L ₅	//	// 21	Urocydal	36	50	80	5	残尿感消失	ナシ	//

容量 200 ml 時, 加腹圧にて 50 mmHg を示していた。投与後 3 週間では Fig. 5 のごとく, 最大膀胱容量 230 ml 時, 加腹圧にて 30 mmHg の膀胱内圧を示し, 投与前と同様な低圧膀胱の波型であり, 残尿量にも変化がみられなかった。

2) 脊損以外の神経因性膀胱の 4 症例に対しては, Mestinson 180 mg を最低 7 日間, 最高 28 日間連日投与した (Table 2)。

これら 4 例の成績は有効 3 例, 無効 1 例であった。

膀胱内圧曲線より効果をみると, 有効と判定された骨盤内手術後の神経因性膀胱症例 22, 23 ならびに脊髄良性腫瘍手術後の神経因性膀胱症例 24 でも, 投与前後で波型ならびに排尿圧の変化は認められなかった。しかし Mestinson 投与後は残尿量が明らかに減少して

おり, また自覚症状の排尿困難, 残尿感の改善がみられた。

無効であった症例 25 は 26 歳男子で, 幼少の頃より排尿困難があったが, 既往歴には外傷や骨盤内手術を受けておらず, また梅毒反応陰性, 尿糖陰性, 血糖値正常であった。残尿量は常に 150~200 ml を示し, また膀胱内圧曲線は正緊張性膀胱の波型を示すが, 最大排尿圧が 45 mmHg であった。これに対して尿道抵抗は 120~160 mmHg と異常な高値を示した。本症例に Mestinson 180 mg を 7 日間連日投与したが膀胱内圧曲線, 残尿量とはともに不変であった。そこで経尿道的に膀胱頸部切開術を施行したところ, その後は症状の著明な改善を認めた。

3) 前立腺肥大症

Table 2. 脊損以外の神経因性膀胱 (22~25)

症例	年齢	前投与薬	メスチノン (投与量 ×日数)	併用薬	膀胱内圧曲線		残尿量		自覚症状	副作用	効果
					投与前 mmHg	投与後 mmHg	投与前 ml	投与後 ml			
22	75	ナシ	3 T×28	urocydal	30	26	550	30	排尿困難消失	ナシ	有効
23	51	//	// 14	vicillin	112	110	300	80	//	//	//
24	44	ubretid	// 28	Wintomylon	105	105	180	13	//	//	//
25	26	//	// 7	urocydal	45	50	150	150	不変	//	無効

前立腺肥大症3例に Mestinon 180 mg を最低2日間、最高28日間連日投与した (Table 3). 症例26は本剤の副作用と思われる気管内分泌亢進、涙流、呼吸困難などのため2日間 (計5錠) で投与を中止した. 他の2例は残尿量、自覚症状の明らかな改善がみられ有

効と判定した.

副作用

副作用は12例にみられ、そのうちわけは尿失禁4, 頻尿4, 悪心3, 嘔吐1, 下痢2, 腹痛1, 気管内分

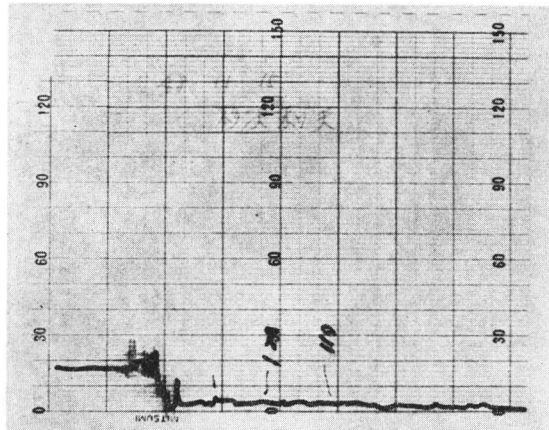


Fig. 2. 症例18 Mestinon 投与前

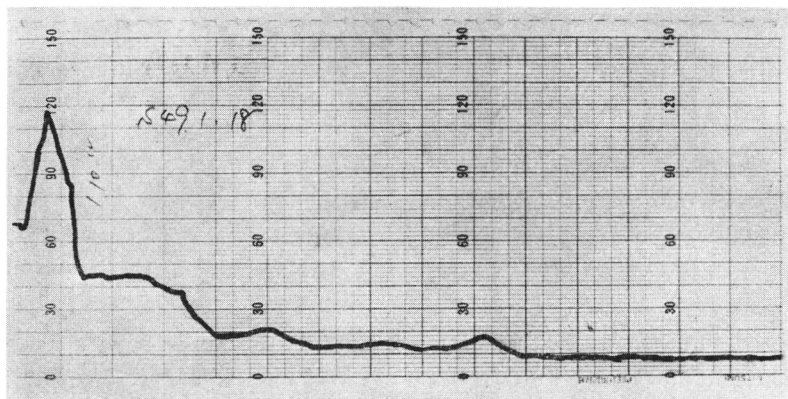


Fig. 3. 症例18 Mestinon 投与14日後

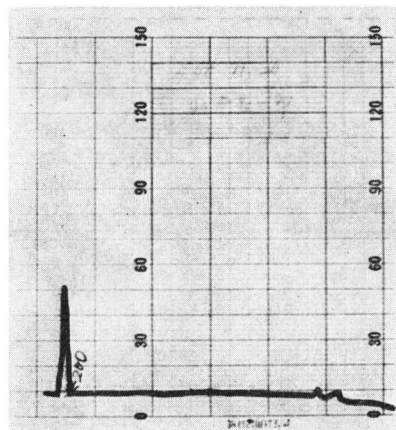


Fig. 4. 症例17 Mestinon 投与前

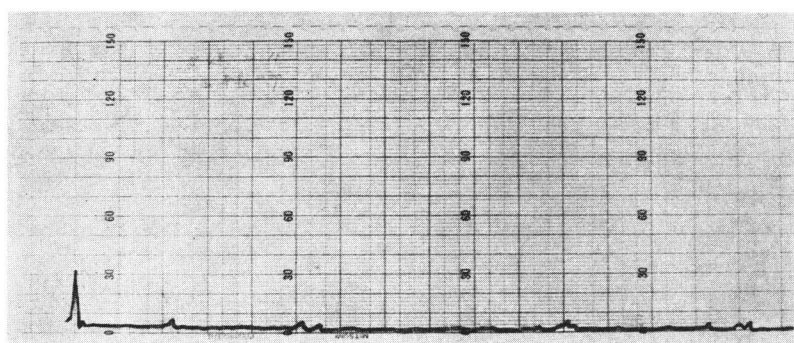


Fig. 5. 症例17 Mestion 投与21日後

Table 3. 前立腺肥大症 (26~28)

症例	年齢	前投与薬	メスチノン (投与量 ×日数)	併用薬	膀胱内圧曲線		残尿量		自覚症状	副作用	効果
					投与前	投与後	投与前 ml	投与後 ml			
26	79	Paraprost	3 T × 2	Urocydal			40			気管内分泌亢進 流涙, 呼吸困難	
27	67	Eviprostat	// 28	Eviprostat			660	3	排尿困難消失	ナ シ	有効
28	77	ナ シ	// 7	//			50	0	//	悪 心	//

泌亢進1, 涙流1および呼吸困難1であった。

なかでも症例10は激しい腹痛が投与後1日目に, また下痢が2日目に出現し, 3日目で中止を余儀なくされた。また症例13は3日目に尿失禁が出現し, 徐々に増強するために5日目で中止した。しかしこれらの副作用はいずれも重篤なものではなく, 投薬を中止することにより症状は消失した。例外として, 症例26の副作用は, 喘息の既往があり, Mestion 服用1日目から気管内分泌亢進, 涙流が出現し, さらに呼吸困難による cyanosis のため投薬を中止した。しかし中止後も上記症状が消失せず, atropine, 酸素吸入等の処置を必要とした。

考 察

Cholinesterase 阻害薬, neostigmine の pyridine 誘導体である Mestion の作用活性は母化合物のそれよりも一般に弱いものである。すなわち, neostigmine に比して Mestion は毒性1/4, 腸管収縮1/4, acetylcholine および頸部迷走神経電気刺激による血圧下降増強1/4, anticurare 作用1/4, 間接電気刺激による骨格筋収縮増強1/8, および赤血球 cholinesterase 活性阻害1/20である。しかし Mestion の作用は徐々に発現するが, 持続的であることが特徴である^{1,2)}。また Seibert³⁾ によると, myasthenia gravis の対症療法に用いる cholinesterase 阻害薬はつぎの性質を具備することが望ましいという。すなわち 1) 持続性作用, 2) 作用が急激に中断しないこと,

3) 骨格筋 synapse 作用が特異的であること, 4) 副作用が最少でありかつ一過性であること, 5) 耐性が出現しないこと, および 6) 経口的に使用できることである。Mestion はそれらいずれの点についても他の cholinesterase 阻害薬に勝ると述べている。梶本⁴⁾は動物実験にてその薬理作用を詳細に述べているが, 今回私たちは臨床的に神経因性膀胱および前立腺肥大症症例に対する本剤の効果を, 膀胱内圧曲線ならびに排尿状態より観察しその成績を報告した。

脊損による神経因性膀胱は脊損部位, 損傷の程度および受傷後の経過期間, さらには尿路感染症の合併などにより複雑多彩であり, 一律に Mestion の効果の判定を下すことは非常に困難である。しかし膀胱内圧の測定成績よりみると, 投与期間の長短の差はあれ20 mmHg 以上の膀胱内圧上昇を認めたものが21例のうち7例, うち6例は正常圧曲線に近づいていた。また残尿量からみても明らかに減少したものが10例に認められた。この成績は従来から使用されている同系列の薬剤の効果に比してけっして劣るものではないと思われた。

脊損以外の骨盤内手術後にみられる神経因性膀胱症例においては, 損傷の程度にもよるが, 一般に自律性膀胱となり, 尿道圧は陰部神経の損傷がないので正常のことが多い。したがって, その多くは尿道圧を低下させるような処置により症状の改善を認める。しかし Mestion を投与された症例は膀胱内圧の著変をみなかったにもかかわらず残尿量の著明な減少を認め, 明

らかに効果があったものと推察された。

前立腺肥大症はその病期により異なるが、膀胱利尿筋や神経の変性の程度は、神経因性膀胱に比べてはるかに軽く、Mestionon の効果は充分に期待される。しかし前立腺肥大症の根本的治療は手術療法以外にないが、残尿の少ない症例や、腎機能障害のほとんどない症例には本剤のような薬剤により手術するまでの待機療法に使用しうるものと考ええる。

Mestionon の副作用は他の cholinesterase 阻害剤に比して比較的少ないものであるが、ムスカリン様作用、ニコチン様作用の出現はまぬがれない。とくにムスカリン様作用では気管支分泌の亢進、ニコチン様作用では呼吸筋麻痺に注意を要する。梶本⁴⁾は Mestionon による呼吸抑制時には気管分泌の著しい増加を伴うが、呼吸抑制は分泌増加によるものではなく中枢性のものであろうと述べている。

む す び

神経因性膀胱25例、および前立腺肥大症3例の計28例に対して Mestionon 1日量 180 mg を3回に分服させ、最低2日間、最高51日間連続投与し、その効

果を膀胱内圧曲線、残尿量および自覚症状より観察した。

1) 脊損による神経因性膀胱21例では、有効8例、やや有効6例、無効7例であった。

2) 脊損以外の神経因性膀胱4例では、有効3例、無効1例であった。

3) 前立腺肥大症3例では、有効2例、不明1例であった。

以上の成績は同系列の cholinesterase 阻害剤に比して劣るものではなく、臨床的に充分効果を期待できる薬剤と考える。

文 献

- 1) Fromherz, K. and Pellmont, B.: Schweiz. Med. Wschr., **83**: 1187, 1953.
- 2) Randall, L.O. et al.: Amer. J. Med., **19**: 673, 1955.
- 3) Seibert, P.: Dtsch. Med. Wschr., **83**: 805, 1953.
- 4) 梶本礼義: 現代の臨床, **2**: 395, 1968.

(1974年5月7日特別掲載受付)