《短 報》

頸髄損傷者の起立性低血圧と持久力に対する メチル硫酸アメジニウムの効果

逢坂 悟郎^{*,**} 原 泰久^{*} 来栖 昌朗^{*}
高田 正三^{*} 藤田 久夫^{*} 越智 隆弘^{**}

Effect of Amezinium Metilsulfate on Orthostatic Hypotension and Physical Fitness in Cervical Cord Injuries

Goro OHSAKA,^{*,**} Yasuhisa HARA,^{*} Masarou KURUSU,^{*}
Syozeu TAKADA,^{*} Hisao FUJITA,^{*} Takahiro OCHI^{**}

Abstract: The purpose of this study is to evaluate the effect of amezinium metilsulfate (amezinium) on orthostatic hypotension and physical fitness in cervical cord injuries. Eight men with clinically complete tetraplegia (mean age of 21.8 years, mean period after injury of 3.5 years) were administered amezinium (10 mg/day) orally every day for two months. Head up tilt test, measurement of CV_{R-R} , exercise testing using respiratory gas analysis with arm ergometer, and 12-minute performance test were performed before and at two months after administration. The average minimum level of systolic blood pressure (SBP) with head up tilting rose significantly from 57.4 mmHg to 79.0 mmHg. On the other hand SBP at rest, which usually shows maximum levels during this test, remained stable. Therefore, decrease in SBP with tilting was reduced after administration. The results of measurement of CV_{R-R} showed increase in 3 patients, decrease in 2 patients, and no change in 3 patients. Mean %peak $\dot{V}O_2$ increased significantly from 37.5% to 42.0%, and mean % peak HR rose significantly from 55.4% to 66.2% in exercise testing. The mean distance was prolonged significantly from 714.1 m to 854.3 m in the 12-minute test. These results indicate that amezinium has a good effect on the improvement of orthostatic hypotension and physical fitness in cervical cord injuries. (*Jpn J Rehabil Med* 1997; 34: 226-229)

要 旨: 頸髄損傷者 (以下、頸損) 8 名にメチル硫酸アメジニウム (以下アメジニウム) を投与し、投与前後の起立試験、 CV_{R-R} 値測定、基礎体力測定、12 分間走を行い、起立性低血圧、持久力の改善を観察した。起立試験では、立位負荷時の収縮期圧最低値の有意な上昇と収縮期圧下降度の縮小を認め、基礎体力測定では、% $\dot{V}O_{2peak}$ ・%HR $_{peak}$ が有意に増加し、12 分間走でも、走行距離が有意に延長したが、改善を示さない症例も少数あった。 CV_{R-R} 値は、一定の変化を認めなかった。以上より、アメジニウムは、大部分の頸損の起立性低血圧、持久力の改善に有効であると考えられた。(リハ医学 1997; 34: 226-229)

Key words: 頸髄損傷 (cervical cord injury), 起立性低血圧 (orthostatic hypotension), メチル硫酸アメジニウム (amezinium metilsulfate), 基礎体力 (physical fitness)

1996 年 4 月 18 日受付, 1996 年 11 月 11 日受理

* 兵庫県立総合リハビリテーションセンター/〒 651-21 兵庫県神戸市西区曙町 1070
Hyogo Rehabilitation Center

** 大阪大学医学部整形外科/〒 565 大阪府吹田市山田丘 2-2
Department of Orthopaedic Surgery, Osaka University

はじめに

頸髄損傷者（以下、頸損と略す）は四肢体幹の運動、知覚麻痺のみでなく、起立性低血圧・うつ熱など多彩な自律神経障害を合併しており、これらがリハビリテーションの阻害因子になることが多い。歴史的には頸損の起立性低血圧に対し、薬物療法、物理療法など様々な治療法が試みられてきたが、いずれも著効を得るには至らなかった^{1,2)}。

我々はこれまで、著しい起立性低血圧のために訓練効果が上がらずにいる慢性期頸損に対し、塩酸エチレフリン、メチル酸ジヒドロエルゴタミンなどの交感神経刺激剤による薬物療法を試みてきたが、満足いく結果を得られないでいた。そのなかで、メチル硫酸アメジニウム（以下、アメジニウムと略す）を投与したところ、起立性低血圧の著しい改善を認め、2次的に訓練効果が上がった症例を数例経験した。文献的には、Shy-Drager 症候群や自律神経ニューロパシーにみられる神経原性起立性低血圧に対するアメジニウムの有効性はすでに報告されているが³⁾、頸損に合併する起立性低血圧に対するアメジニウムの効果に関する報告は、我々が渉猟しえた範囲では国際的にも皆無である。そこで、今回、自律神経検査、基礎体力測定などを用いてアメジニウムが頸損の起立性低血圧や持久力に及ぼす影響を検討した。

対 象

対象は、頸損 8 名で、年齢は 20～31 歳（平均 21.8 歳）、受傷よりの経過期間は 1.3～7.6 年（平均 3.5 年）、すべて男性である。Zancolli 分類では C6B1 から C7A で、Frankel 分類ではすべて A の完全麻痺である。

これらの症例に、アメジニウム 10 mg を毎朝経口投与し、投与前後の検査結果を検討した。観察期間は、2 か月である。観察期間中の訓練プログラムは投与前と大きな変更を加えないこととし、理学療法、作業療法、体育訓練などを継続した。なお、起立訓練は行わなかった。また、投薬に先立ち、全症例に対しアメジニウムの作用機序及び効果、予想される副作用についての説明を行い、同意を得た。

方 法

1. 自律神経検査

今回我々は手指にて 1 心拍ごとに血圧、脈拍の測定可能な Finapres BP Monitor 2300 (Ohmeda 社) を用い、この情報をコンピューターで処理することにより、交感神経機能、副交感神経機能の評価を行った（本法が心電計による従来法と高い一致を示すことはすでに報告した⁴⁾）。

1) ヘッドアップ・ティルト試験

交感神経反射機能を検査する目的で、約 15 分間の仰臥位安静の後、tilt table をすばやく 70 度まで挙上し、約 10 分間、血圧・脈拍を 30 秒ごとに測定した⁵⁾。

2) 呼吸性不整脈検査

副交感神経の緊張度を測定する目的で、1 分間に 6 回の深呼吸負荷を行い、心電図 R-R 間隔変動係数 (CV_{R-R}) を測定した^{5,6)}。

2. 基礎体力測定

アームエルゴメーター（ロード社、アンギオ WLP-300）を用い、60 rpm で 1 分間に 5 W のランプ漸増法による運動負荷にて呼気ガス分析を行った。呼気ガス分析機（ミナト社、RM-300）にて最大酸素摂取量を測定し、同時に、心電計（フクダ社、ML 5000）にて最大心拍数を測定した。

3. 持久力テスト（12 分間走）

ロードマシーン（トーヨー社）を用いて、一定の抵抗を加え、12 分間での走行距離を測定し、持久力の指標とした。なお、統計学的処理には、Wilcoxon の順位検定を用いた。

結 果

1) ヘッドアップ・ティルト試験

立位負荷後の収縮期血圧の最低値は、アメジニウム投与前、平均 57.4 mmHg であったが、投与後 2 か月にて平均 79.0 mmHg となり、有意な上昇を示した ($p < 0.05$) (図 1 A)。同時に、めまい、耳鳴りなどの臨床症状も改善した。

立位負荷による収縮期血圧下降の程度は、投与前、平均 61.3 mmHg であったが、投与後 2 か月にて平均 39.5 mmHg となり、有意差は認めないものの、減少傾向を示した (図 1 B)。

個別にみると症例 1 から 6 において、収縮期血圧の最低値の上昇と収縮期血圧下降の程度の減少を認め、

図1 ヘッドアップ・ティルト試験(A),(B), CV_{R-R}(C), 基礎体力測定(D),(E), 12分間走(F)の結果

表1 アメジニウムに対する反応のまとめ (太線内は非改善項目)

症例	ヘッドアップ・ティルト試験			基礎体力測定			12分間走 (m)	CV _{R-R} (%)
	収縮期血圧最低値(mmHg)	収縮期血圧低下度(mmHg)	前後差	% $\dot{V}O_{2peak}$ (%)	%HR _{peak} (%)			
1	50 → 85	111 → 30	+35	+10.0	+17.4		+246	-2.0
2	49 → 70	56 → 32	+21	+8.9	+14.5		+101	+2.0
3	44 → 99	62 → 29	+55	+1.6	+16.3		+258	+2.8
4	77 → 92	50 → 29	+15	+9.6	+17.7		+180	+1.1
5	64 → 80	49 → 29	+16	+4.8	+18.5		+121	-0.8
6	45 → 80	83 → 33	+35	-0.8	-3.2		+130	-0.4
7	43 → 46	46 → 80	+3	+6.8	+10.2		+179	-5.7
8	87 → 80	33 → 55	-7	-4.6	-5.3		-94	+7.5

起立性低血圧の改善をみた。しかし、症例7, 8では収縮期血圧の最低値は著変を認めず、収縮期血圧下降の程度が、投与前に比しそれぞれ34, 22 mmHg増大し増悪傾向を示した(表1)。

2) 呼吸性不整脈検査

心電図R-R間隔変動係数(CV_{R-R})の投与前後の変化においては、2%以上増加した者3例、2%以上減少した者2例、著変のない者3例と反応が分かれたが、臨床症状の変化、アメジニウムの効果との関連は認めなかった(図1C)。

3) 基礎体力測定

呼吸ガス分析では、最大酸素摂取量を予測値の百分率で示す% $\dot{V}O_{2peak}$ は、投与前、平均37.5%であったが、投与後2か月にて42.0%と有意な上昇を示した

($p<0.05$) (図1D)。

最高脈拍数を予測値の百分率で示す%HR_{peak}は、投与前、平均55.4%であったが、投与後2か月にて66.2%と有意な上昇を示した($p<0.05$) (図1E)。個別にみると症例1~5及び症例7で、% $\dot{V}O_{2peak}$ 、%HR_{peak}ともに増加を示したが、症例6, 8ではともに減少した(表1)。

4) 持久力テスト

12分間走では、投与前、平均714.1mであったが、投与後2か月にて854.3mと有意な延長を示した($p<0.05$) (図1F)。しかし、ヘッドアップ・ティルト試験、基礎体力測定とともに改善がみられなかった症例8では、投与前919mから、投与後2か月で825mと走行距離の短縮を認めた。

考 察

アメジニウムは、ノルアドレナリンと競合して交感神経終末に取り込まれ、ノルアドレナリンの再取り込みを抑制すると同時に交感神経終末においてノルアドレナリンの不活性化を抑制し、内因性ノルアドレナリンの利用率を増加させ、間接的に交感神経機能を亢進させる。血管に対する α_1 受容体刺激作用と心臓に対する β_1 受容体刺激作用を有し、末梢血管抵抗及び心拍出量を増加させて血圧を上昇させるとされる⁷⁾。

今回の研究では、アメジニウム投与で、8例中6例(75%)にヘッドアップ・ティルト試験での改善をみたことより、アメジニウムが頸損の起立性低血圧の改善に有効であると考えられた。文献的にはこれまで頸損の起立性低血圧に対し、腹帯等の物理療法、5% CO₂ 吸入、痙縮の誘発、膀胱の叩打など様々な治療法が試みられてきたが、いずれも著しい改善をみるには至らなかった^{1,2)}。また、薬物療法では、エピネフリン⁸⁾、エフェドリン⁹⁾ についての報告があるが満足な効果を得るには至らず、現在、臨床的には投与されていない。最近では L-threo-3, 4-dihydroxyphenylserine (L-DOPS) の効果に関する報告があったが^{10,11)}、いずれも胸髄損傷者を対象とした1例報告であり、今後の多症例の頸損による検討を要すると思われる。また、先に述べたようにアメジニウムの頸損の起立性低血圧に対する効果に関する報告はこれまで皆無である。今後、アメジニウムが多施設で使用され、その効果が検証されれば、頸損の起立性低血圧に対する治療を大きく前進させる可能性があるものと考ええる。

今回、アメジニウムの投与により起立性低血圧の改善のみならず、 $\% \dot{V}O_{2peak} \cdot 12$ 分間走で有意な上昇・延長を認めた。これは、運動時に α_1 受容体刺激作用により末梢血管収縮力が強まるとともに、 β_1 受容体刺激作用により脈拍が上昇することで心拍出量が増加し、これらの相乗効果により運動時の血圧維持が可能となったことが一因であると思われる。そして、これにより、これまで起立性低血圧のために訓練が持続できなかった頸損が、投与後、訓練を十分に継続できるようになり二次的に訓練効果が現れたものと考ええる。この結果は、アメジニウムが頸損の交感神経障害を改善することにより、体力、持久力の向上にも寄与する可能性を示し、頸損のリハビリテーションを進める上で注目すべき事実である。

しかし、今回の8症例がすべて改善を示したわけではなく、症例6、症例8のように $\%HR_{peak}$ の上昇がなく、 β_1 受容体刺激作用が現れない例もある。また、症例8はアメジニウムにより全般に悪化を認め、同様な完全麻痺を呈する頸損であってもアメジニウムに対する反応性は多様であることを示した。

今後、症例数を増やすことにより、頸損の自律神経障害に対するアメジニウムの適応条件の確立と、無効例に対する治療法の検討を行いたいと考える。

本論文の要旨は第32回日本リハビリテーション医学会学術集会にて発表した。

文 献

- 1) Figoni SF: Cardiovascular and haemodynamic responses to tilting and to standing in tetraplegic patients: A Review. *Paraplegia* 1984; **22**: 99-109
- 2) Gonzalez F, Chang JY, Banovac K, Messina D, Martinez-Arizala A, Kelley RE: Autoregulation of cerebral blood flow in patients with orthostatic hypotension after spinal cord injury. *Paraplegia* 1991; **29**: 1-7
- 3) 平山恵造, 北 耕平, 宇尾野公義, 濱口勝彦, 高橋 昭, 岡嶋 透: 間接型交感神経作動薬 amezinium metilsulfate の神経原性起立性低血圧に対する治療効果. *神内治療* 1989; **6**: 255-265
- 4) 細川晃代, 永田安雄, 谷 洋美, 山本千恵子, 原 泰久: Finapres 法を用いた自律神経機能検査. 第34回近畿臨床衛生検査学会講演集 1995; **34**: 159
- 5) 日本自律神経学会編: 自律神経機能検査. 第1版, 文光堂, 東京, 1992; pp 10-13, 21-37
- 6) 藤本順子, 弘田明成, 畑美智子, 近藤まみ子: 心電図 R-R 間隔の変動を用いた自律神経機能検査の正常参考値および標準予測式. *糖尿病* 1987; **30**: 167-173
- 7) Lenke D, Gries J, Kretzschmar R: Pharmacology of amezinium, a novel antihypotensive drug.: III. Studies on the mechanism of action. *Arzneim Forsch* 1980; **31**: 1558-1565
- 8) Scheinberg D: Resurgence of vasomotor adaptation to tilting after epinephrine. *J Tenn Med Assoc* 1976; **69**: 724
- 9) Claus-Walker J, Halstead LS: Autonomic drugs in spinal cord injury: temporal prescription profile. *Arch Phys Med* 1978; **59**: 363-367
- 10) 小田嶋奈津, 古川哲雄, 塚越 廣: L-threo-3, 4-dihydroxyphenylserine (L-DOPS) の内服により起立性低血圧の改善を認めた高位胸髄損傷の1例. *神内治療* 1991; **8**: 637-641
- 11) Muneta S, Iwata T, Hiwada K, Murakami E, Sato Y, Imamura Y: Effect of L-threo-3, 4-dihydroxyphenylserine on orthostatic hypotension in a patient with spinal cord injury. *Jpn Circ J* 1992; **56**: 243-247