

テロジリンの下部尿路機能に対する作用

秋田大学医学部泌尿器科学教室（主任：土田正義教授）

西 沢 理 ・ 中 村 久
小 浜 文 夫 ・ 松 崎 章
福 田 孝 ・ 守 屋 至
土 田 正 義EFFECTS OF TERODILINE ON LOWER URINARY
TRACT FUNCTIONOsamu NISHIZAWA, Hisashi NAKAMURA,
Takeo KOHAMA, Akira MATSUZAKI,
Takashi FUKUDA, Itaru MORIYA
and Seigi TSUCHIDA*From the Department of Urology, Akita University School of Medicine
(Director: Prof. S. Tsuchida)*

The effects of terodiline on lower urinary tract function were studied using decerebrated dogs. The micturition cycles were investigated by pressure flow EMG study before and after the administration of terodiline. The statistical analysis was carried out on the urodynamic parameter.

Terodiline at a dose of 1 mg/kg decreased the opening pressure, contraction pressure, and flow rate and increased the residual volume. A decrease in threshold pressure, average flow rate and an increase in bladder compliance also occurred after the administration of terodiline at the dose of 3 mg/kg. Terodiline appears to decrease bladder activity and is useful for pollakisuria.

Key words: Terodiline, Lower urinary tract function, Decerebrated dog

はじめに

従来、膀胱の過活動性に起因する頻尿などの症状に対しては、抗ムスカリン剤が用いられてきた。同様の目的にカルシウム拮抗剤を用いて有用であったとする報告¹⁾も見受けられる。最近、カルシウム拮抗と抗ムスカリンの両作用を有する薬剤であるテロジリンの頻尿に対する有用性が報告されている²⁻⁴⁾。臨床報告と比較すると本剤の下部尿路機能に対する作用に関する *in-vivo* の実験報告は比較的少ないようである。今回、私たちはキッセイ薬品工業(株)よりテロジリンの提供を受け、本剤の下部尿路機能に対する効果について除脳犬を対象として検討する機会を得たので報告する。

対象および方法

対象は体重 10 kg 前後の雑種成犬 8 頭を使用した。intercollicular の高さで除脳を行ない、呼吸は気管切開により気道を確保し、自発呼吸とした。また、総頸動脈にカテーテルを挿入し、血圧を測定した。無麻酔下でテロジリンの投与前後において、生理的食塩水の注入により、排尿サイクルを誘発し、pressure-flow-EMG 法を施行した。pressure-flow-EMG 法を行なうために既報^{5,6)}に準じて次のような操作を加えた。開腹後、膀胱頂部より 2 腔カテーテルを膀胱内に挿入し、一方の経路から内圧を測定し、他方からは生理食塩水を注入ポンプ（日本光電、TFV-1200）

Table 1. Urodynamic parameters in the control condition

No.	Threshold Volume	Threshold Pressure	Opening Pressure	Bladder Compliance	Voided Volume	Residual Volume	Contraction Pressure	Flow Rate	Average Flow Rate	Voiding Time
1	66 ml	10 cmH ₂ O	30 cmH ₂ O	6.6	41 ml	25 ml	40 cmH ₂ O	2.4 ml/sec	2.1 ml/sec	20 sec
2	63	11	37	5.7	44	19	39	2.4	2.1	21
3	61	11	36	5.5	37	24	38	2.3	2.1	18
4	66	10	32	6.6	42	24	35	2.4	2.0	21
5	64	12	36	5.3	42	22	37	2.6	2.1	20
Mean±SD	64.0±2.1	10.8±0.8	34.2±3.0	5.9±0.6	41.2±2.6	22.8±2.4	37.8±1.9	2.4±0.1	2.08±0.04	20.0±1.2
Coefficient Variation	3.3	7.4	8.8	10.2	6.3	10.5	5.0	4.2	1.9	6.0

Table 2. Effects of terodiline on the urodynamic parameters

	Threshold Volume	Threshold Pressure	Opening Pressure	Bladder Compliance	Voided Volume	Residual Volume	Contraction Pressure	Flow Rate	Average Flow Rate	Voiding Time
Control (no=7)	92.1±58.6 ml	15.4±6.3 cmH ₂ O	29.2±5.6 cmH ₂ O	5.8±2.7	57.9±34.1 ml	34.3±56.2 ml	62.6±23.6 cmH ₂ O	2.9±1.0 ml/sec	2.1±0.9 ml/sec	35.6±32.6 sec
Terodiline 0.3 mg/kg	89.9±61.8	14.9±6.9	27.7±7.5	5.8±3.0	48.3±24.2	41.6±54.6	61.1±24.2	2.8±1.0	1.9±1.0	41.3±49.3
Terodiline 1.0 mg/kg	102.6±75.6	14.7±8.1	24.8±6.5*	6.8±3.4	46.1±23.7	56.4±70.4*	58.3±23.5*	2.6±1.3*	1.9±1.1	43.4±58.9
Terodiline 3.0 mg/kg	112.4±88.5	13.8±6.6*	24.4±5.5*	7.5±4.3*	31.1±20.7	81.0±88.5*	53.0±19.8*	2.4±1.4*	1.7±1.0*	40.7±59.8

Figures are mean ± SD * : significant statistical difference

を用いて注入した。尿道口には電磁流量計体外式プローブ（日本光電，FF-040T，内径 4 mm）を装着し，電磁流量計（日本光電，MFV 2100）を用いて尿流量を測定した。また，針電極を骨盤底筋群に刺入して筋電図を導入した。体位は背臥位とし，開腹創も開いた状態とした。

予備実験として1頭を用いてコントロール時の排尿サイクルの再現性について検討を加えた。テロジリンの効果は7頭を用いて検討した。まず，排尿サイクルを1回起こし膀胱容量を測定し，生理食塩水の膀胱内注入速度を10~15分前後で排尿サイクルが生じる程度に設定した。これ以降は膀胱内注入速度を一定とし，

再び排尿サイクルを起こし投与前のデータとした。テロジリンの投与は前腕皮静脈からの one shot 静注で行ない，投与量は 0.3, 1, 3 mg/kg の三段階とした。各投与量投与後3~5分より膀胱内注入を開始し，それぞれ1回，合計で3回の排尿サイクルを惹起した。各個体において得られた投与前後における4回の排尿サイクルのウロダイナミックパラメーターの変動については Paired t-test による推計学的検討を行ない，5%以下の危険率を示すものを有意の変化とした。

検討を加えたウロダイナミックパラメーターは以下の10項目とした。すなわち，蓄尿時機能を示す排尿反

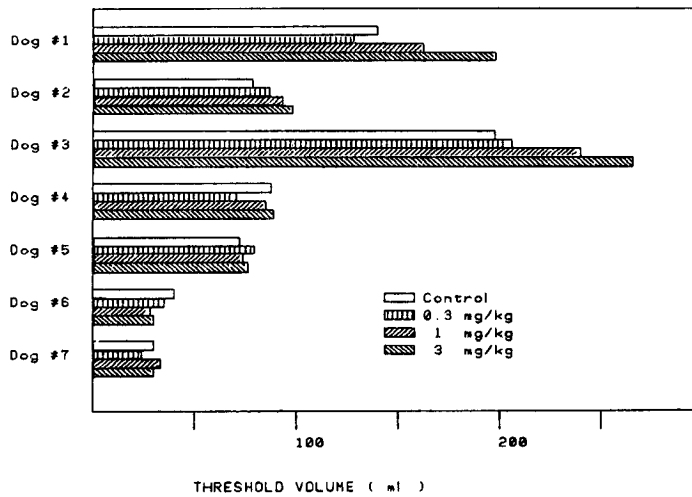


Fig. 1. Effects of terodiline on the threshold volume

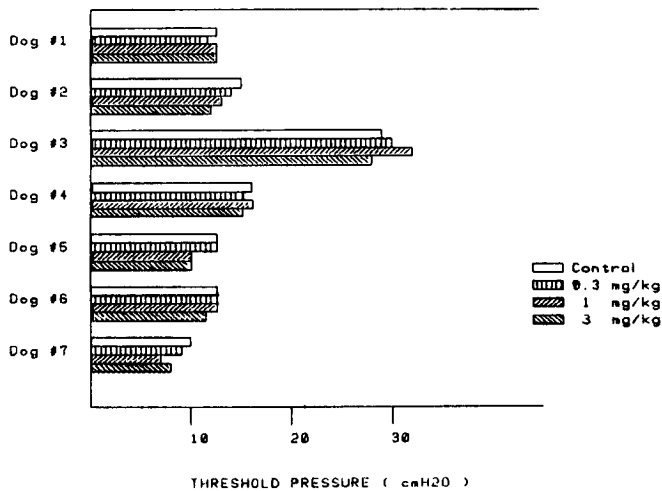


Fig. 2. Effects of terodiline on the threshold pressure

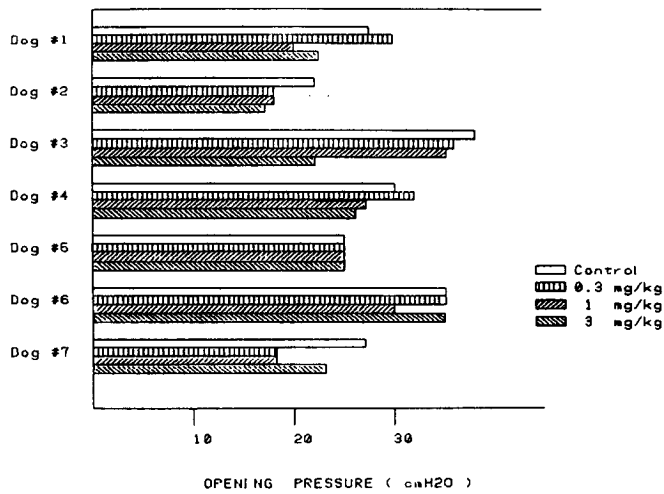


Fig. 3. Effects of terodiline on the opening pressure

射誘発時の膀胱容量 (threshold volume), 排尿反射誘発閾値圧 (threshold pressure), 開口圧 (opening pressure), 膀胱コンプライアンス (bladder compliance) の4項目と, 排出時機能を示す排尿量 (voided volume), 残尿量 (residual volume), 収縮圧 (contraction pressure), 尿流量 (flow rate), 平均尿流量 (average flow rate), 排尿時間 (voiding time) の6項目であった。

成績

コントロール時の排尿サイクル：生理的食塩水がある量まで注入されると膀胱収縮が生じた。骨盤底筋群が排尿中に律動的に攣縮するために膀胱内圧と尿流量曲線にはスパイク状変動が認められた。Table 1に予備実験としてコントロール時に5回排尿サイクルを起こして各ウロダイナミックパラメーターの再現性について検討した結果を示した。本実験の対象とした7頭におけるコントロール時の各ウロダイナミックパラメーターは、Table 2に示した。

テロジリン投与後の排尿サイクル：各投与量投与後はコントロール時と同様に反射性排尿が生じた。Fig. 1~10に各個体におけるウロダイナミックパラメーターの変動を示した。投与後のウロダイナミックパラメーターの平均値をコントロール時の平均値に対する%表示にすると0.3 mg/kg投与後には膀胱容量、閾値圧、開口圧、膀胱コンプライアンス、排尿量、残尿量、収縮圧、尿流量、平均尿流量、排尿時間がそれぞれ97.7, 96.7, 94.9, 100, 83.4, 121.3, 97.6, 96.6, 90.5,

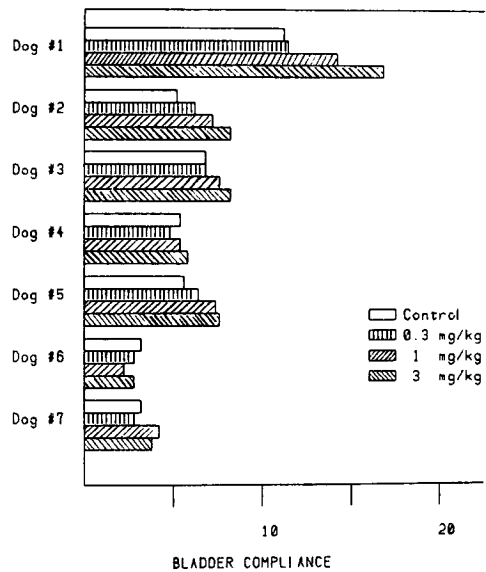


Fig. 4. Effects of terodiline on the bladder compliance

118.8%であった。1 mg/kg投与後にはそれぞれ114, 95.5, 84.9, 117.2, 79.6, 164.4, 93.1, 89.7, 90.5, 121.9%であった。3 mg/kg投与後にはそれぞれ122, 89.6, 83.6, 127.6, 53.7, 236.2, 84.7, 82.8, 81, 114.3%であった。推計学的検討結果では1 mg/kg投与後には開口圧、収縮圧、尿流量が有意に低下し、残尿量は有意に増加した。3 mg/kg投与後には閾値圧、平均尿流量も有意に低下し、膀胱コンプライアンスも

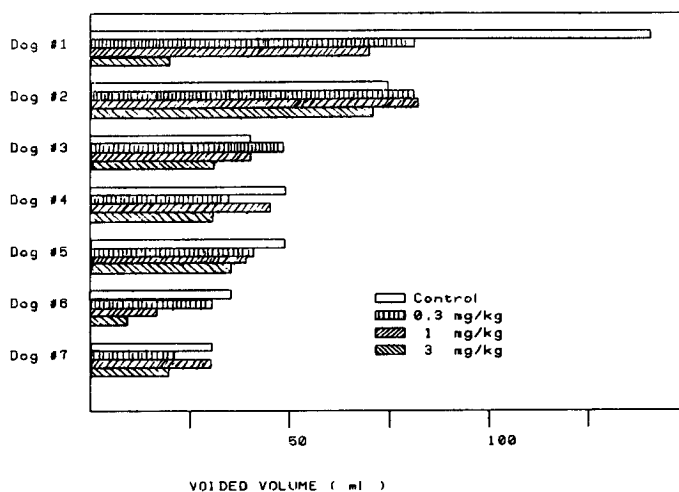


Fig. 5. Effects of terodiline on the voided volume

有意に増加した (Table 2).

また、血圧に対する影響については以下のものであった。0.3 mg/kg 投与後には7頭全例で変動は認められなかった。1 mg/kg 投与後には7頭中4頭で低下が生じ、3頭では変動が認められなかった。3 mg/kg 投与後では7頭全例に低下が認められた。しかし、テロジリン投与後の血圧低下は一過性で2~3分以内に前値に回復し、排尿サイクルの観察中には投与前とほとんど同値であった。なお、その程度も全身状態に大きな変化を与える程ではなかった。

考 察

テロジリンはカビヴィトラムA B社により狭心症治療剤として開発、発売された薬剤である。化学名はN-t-butyl-3,3-diphenyl-1-methylpropylamine hydrochlorideで、抗ムスカリン作用とカルシウム拮抗作用を持った2級アミンである。膀胱の活動が抗ムスカリン剤やカルシウム拮抗剤の単独投与に対しては部分的な抑制を受けるのみであることから、両作用を有する本剤がその作用性を期待され、北欧においてはすでに臨床応用が盛んに行なわれている²⁻⁴⁾。

下部尿路機能に対する薬剤の効果を検討する *in vivo* 実験モデルとして本実験モデルは非常に優れたものである。予備実験の結果でコントロール時の各ウロダイナミックパラメーターの変動係数値が1.9から10.5の範囲内に留まったことは、除脳犬の排尿サイクルが良好な再現性を有することを明らかに示すものである。

本実験成績では、本剤は作用機序として抗ムスカリ

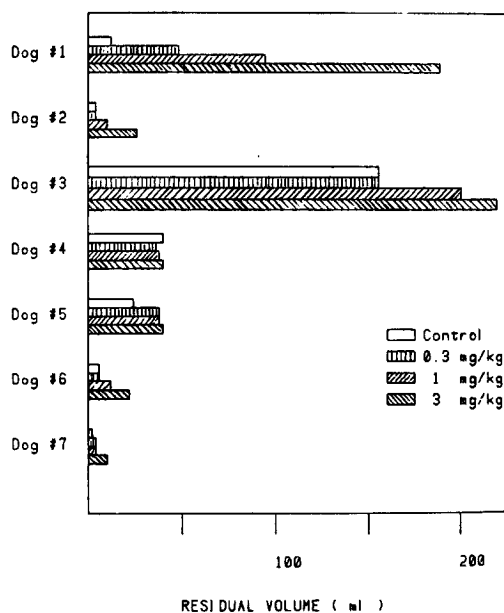


Fig. 6. Effects of terodiline on the residual volume

ン作用とカルシウム拮抗作用の働き方の程度については不明であるが、明らかに10項目中7項目のウロダイナミックパラメーターに有意の変化を示した。また、蓄尿時、排出時のパラメーターの両者間で影響の受け方に差は認められなかった。すなわち、1 mg/kg 投与後には開口圧、残尿量、収縮圧および尿流量の4項目に、3 mg/kg 投与後には閾値圧、膀胱コンプライアンス、平均尿流量の3項目にも有意の変化が認められた。

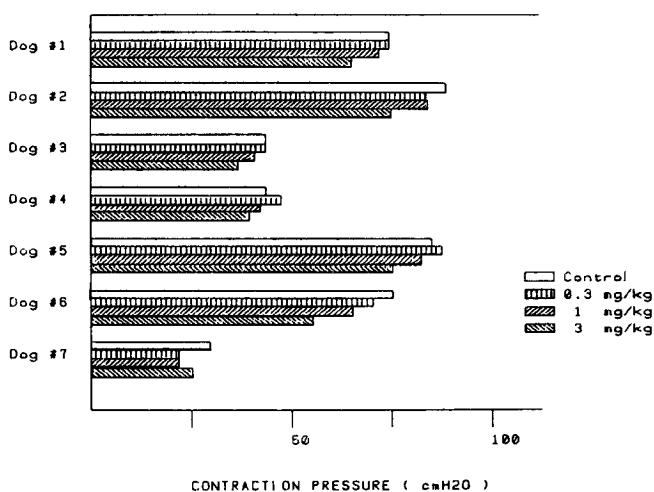


Fig. 7. Effects of terodiline on the contraction pressure

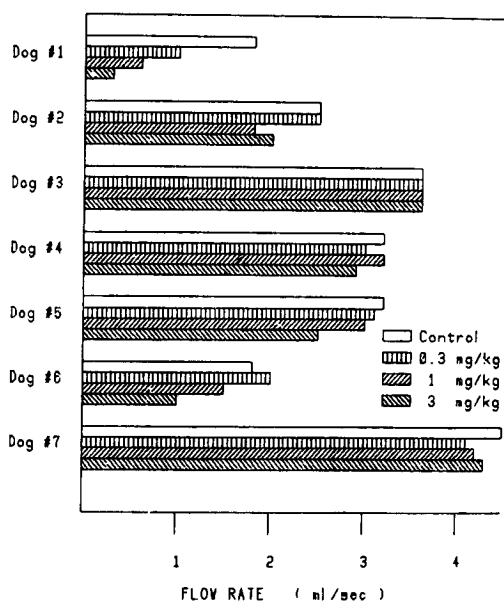


Fig. 8. Effects of terodiline on the flow rate

1 mg/kg 投与から有意の変化が生じたことは臨床例²⁻⁴⁾での投与量が 24.5~50 mg/day であることを考えると妥当な結果である。さらに、テロジリンのウロダイナミックパラメーターに対する効果には用量依存性も認められ、本剤投与後には膀胱平滑筋が抑制されていることは明らかであった。

除脳犬と臨床例とは排尿メカニズムが同一ではないため、臨床例に本実験成績をそのまま適用すること

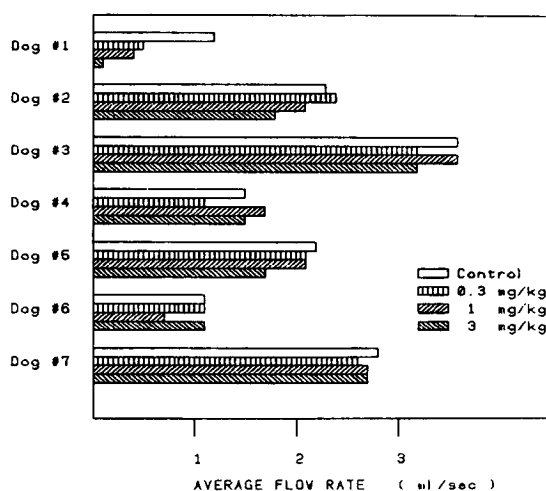


Fig. 9. Effects of terodiline on the average flow rate

はできない。しかし、本剤により膀胱の活動性が抑制されることは確実であり、膀胱の過活動性に起因した頻尿などの症状に対して有用であることが示唆される。

む す び

除脳犬を対象として、pressure flow EMG 法を用いてテロジリンのウロダイナミックパラメーターに及ぼす効果について検討を加えた。その結果、膀胱に対する抑制作用が明らかに認められ、過活動性膀胱症例に対する有用性が期待された。

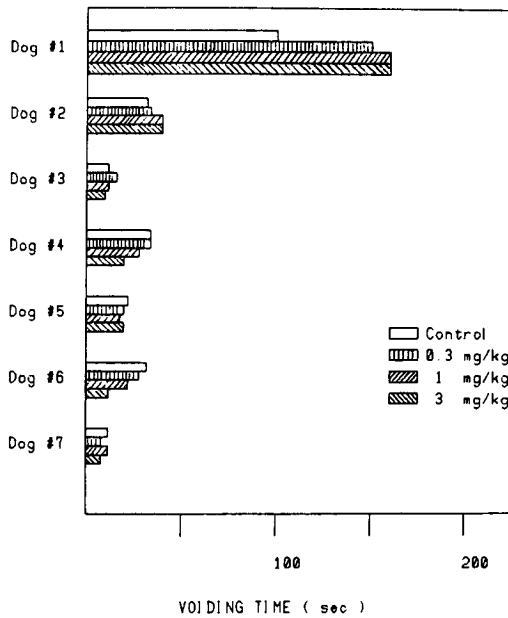


Fig. 10. Effects of terodiline on the voiding time

文 献

- 1) Rud T, Andersson KE and Ulmsten U: Effects of nifedipine in women with unstable bladders. *Urol Int* 34: 421~467, 1979
- 2) Rud T, Andersson KE, Boye N and Ulmsten U: Terodiline inhibition of human bladder contraction. Effects in vitro and in women with unstable bladder. *Acta Pharmacol et Toxicol* 46: Suppl, 31~38, 1980
- 3) Ekman G, Andersson KE, Rud T and Ulmsten U: A double-blind, crossover study of the effects of terodiline in woman with unstable bladder. *Acta Pharmacol et Toxicol* 46: Suppl, 39~43, 1980
- 4) Petersen T, Jakobsen JK and Pedersen E: A double-blind crossover study of the effect of the terodiline in patients with detrusor hyperreflexia. Proceedings of the 15th Annual Meeting of the International Continence Society, London, pp.230~231, 1985
- 5) Nishizawa O, Satoh S, Harada T, Nakamura H, Fukuda T, Tsukada T and Tsuchida S: Role of the pudendal nerves on the dynamics of micturition in the dog evaluated by pressure flow EMG and pressure flow plots studies. *J Urol* 132: 1036~1039, 1984
- 6) Nishizawa O, Fukuda T, Matsuzaki A, Moriya I, Harada T and Tsuchida S: Role of the sympathetic nerve in bladder and urethral sphincter function during the micturition cycle in the dog evaluated by pressure flow EMG study. *J Urol* 134: 1259~1261, 1985

(1986年2月24日受付)