

Disopyramide 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）

土田 正義・西沢 理・松尾 重樹

西本 正・能登 宏光・佐藤 貞幹

佐伯 英明・濃沼 信夫・森田 隆

原田 忠・木村 行雄

THE EFFECT OF DISOPYRAMIDE ON THE FUNCTION OF THE LOWER URINARY TRACT

Seigi TSUCHIDA, Osamu NISHIZAWA, Shigeki MATSUO,
Tadashi NISHIMOTO, Hiromitsu NOTO, Sadamoto SATOH,
Hideaki SAEKI, Nobuo KOINUMA, Takashi MORITA,
Tadashi HARADA and Yukio KIMURA

*From the Department of Urology, Akita University School of Medicine
Akita 010 Japan (Director: Prof. S. Tsuchida)*

The mechanism of micturition disturbance which occurs as a side effect of disopyramide was examined in 10 mongrel dogs.

The results obtained are as follows:

- 1) Isovolumetric contraction of the bladder induced by electric stimulation of the pelvic nerve was blocked by disopyramide.
- 2) Urethral pressure profile showed no steady change by disopyramide.

It seems that micturition disturbance as a side effect of disopyramide occurs due to inhibition of the bladder contraction.

は じ め に

disopyramide の抗不整脈作用は1962年 Mokler & Arman¹⁾ によって報告され、以来抗不整脈薬として広く臨床的に用いられている²⁾。しかし本剤の抗コリン作働性作用に基づく排尿障害も高頻度に認められている³⁾。今回、私たちは雑種成犬を対象として本剤による排尿障害の発生機序について、実験的に検討したので報告する。

実験対象および方法

実験対象としては体重 10 kg 前後の雑種成犬 10 頭を使用した。実験は静脈麻酔下で行ない、導入には thiamylal sodium 15 mg/kg を用い、1% chloralose 50 mg/kg で維持した。気道の確保には気管切開を行

ない、この部から気管チューブを挿入し、そのチューブを介して Harvard model 607 respiration pump を用いて人工呼吸を行なった。

実験の種類は実験犬 No. 1～5 の 5 頭の犬では薬剤投与時における骨盤神経電気刺激に対する膀胱の等容量性収縮反応を測定し、実験犬 No. 6～10 の 5 頭では薬剤投与時における尿道内圧曲線（以下 UPP と略す）⁴⁾ の変化を測定した。

骨盤神経電気刺激に対する膀胱の等容量性収縮反応の測定は、つぎの通りである。すなわち下腹部正中切開で開腹し、膀胱、尿道および両側骨盤神経を露出したのち、膀胱頸部の周囲に 1 号絹糸を通して結紮し、尿道との交通を遮断した。つぎに 10 Fr. カテーテルを膀胱頂部から膀胱内に挿入し、これより生理的食塩水を注入、膀胱容量を約 10 ml の一定状態としてから、

カテーテルの基部を Statham P50 transducer に連結し、骨盤神経電気刺激に対する等容量性収縮反応を測定した (Fig. 1). 骨盤神経の電気刺激は、骨盤神経叢より 1~2 cm 中枢側にスライド式刺激電極 (MT 技研製) を装着し、双極刺激で行なった。すなわち矩形波を用い、5V, 0.5 msec, 20 Hz の条件で 1 回の刺激持続時間は 10 sec とした。

UPP の測定はつぎのように行なった。すなわち下腹部正中切開で開腹し、膀胱および尿道を露出したのち、膀胱頸部に小切開をおき、膀胱内を常に空虚に保てるようにした。つぎに 4 個の側孔を有する UPP 用カテーテル (日本シャーウッド製) を外尿道口から挿入し、自動引抜き装置 (日本光電製) を用い、引抜き速度 25 mm/min, 滅菌蒸留水の注入量 2 ml/min で施行した (Fig. 2)。

disopyramide の投与方法および効果の観察はつぎのように行なった。まず本剤単独投与は 3 種類の方法で行なった。第 1 の方法として大腿静脈に逆行性に挿入したカテーテルを介する one shot 静注法を実験犬

No. 1, 6 に、第 2 の方法として同じようにカテーテルを挿入し、持続注入器 (Harvard 製) による静注法を No. 2, 3, 4, 7, 8, に行なった。第 3 の方法としてカテーテル先端部を逆行性に大動脈分岐部直上の高さに位置させて one shot で動注する方法を No. 5 に行なった。

つぎに disopyramide と atropine との比較を目的とする実験は one shot 動注法で No. 5, 9, 10 に投与してその効果を観察し、disopyramide の場合と比較した。

薬剤の投与効果は one shot 静注法および動注法では、投与前後に骨盤神経電気刺激に対する膀胱の等容量性収縮反応、UPP の測定を行なってその変化を観察した。持続静注法では投与前、2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 7.5 mg/kg および 10 mg/kg 投与後の 5 度にわたり測定を行ない、投与量と薬剤の作用程度との関連性について検討した。

以上の圧変動の記録は日本光電製ポリグラフ RM-6000 を使用し、paper speed 50 mm/min で行った。

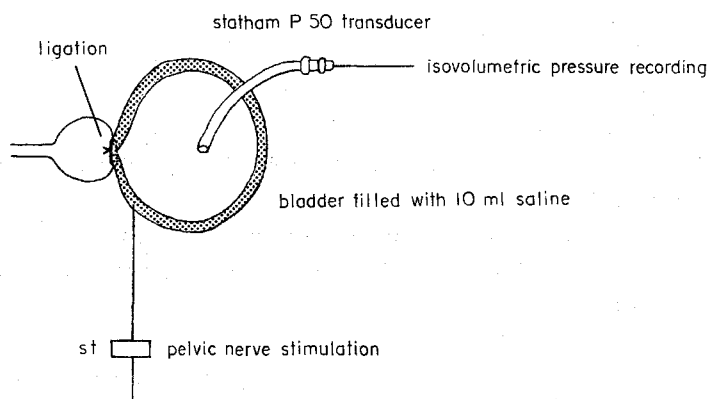


Fig. 1. 骨盤神経電気刺激に対する膀胱の等容量性収縮反応の測定図

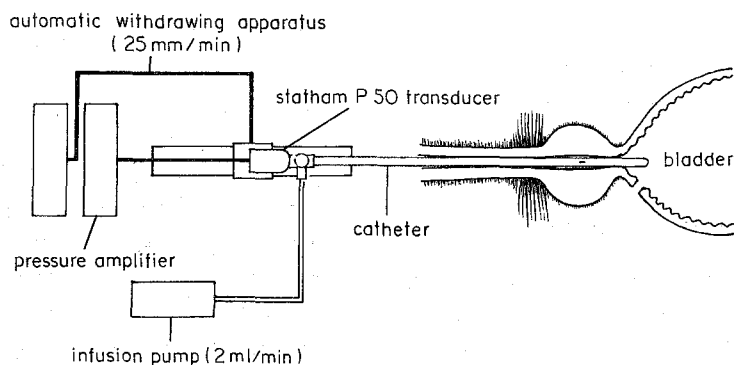


Fig. 2. 尿道内圧曲線 (UPP) の測定図

成績

a. 骨盤神経電気刺激に対する膀胱の等容量性収縮反応

対象とした5例中4例(実験犬 No. 1, 2, 3, 4)では disopyramide, 1例(実験犬 No. 5)では disopyramide および atropine についてその投与前後で骨盤神経電気刺激に対する膀胱の等容量性収縮反応を測定した。Table 1 に disopyramide の骨盤神経電気刺激による最大収縮反応圧に対する効果を示す。

実験犬 No. 1 における最大収縮反応圧は投与前 30.0 mmHg で 2.5 mg/kg 投与後は 22.0 mmHg となった。実験犬 No. 2 における最大収縮反応圧は投与前, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 10 mg/kg 投与後でそれぞれ 41.0 mmHg, 35.0 mmHg, 29.0 mmHg, 26.0 mmHg, 23.0 mmHg であった (Fig. 3)。実験犬 No. 3 ではそれぞれ 20.0 mmHg, 10.0 mmHg, 9.0 mmHg, 8.0 mmHg, 7.0 mmHg となり, 実験犬 No. 4 ではそれぞれ 44.0 mmHg, 29.0 mmHg, 13.0 mmHg, 27.0 mmHg, 28.0 mmHg となった。実験犬 No. 5 におけ

Table 1. disopyramide の骨盤神経電気刺激による最大収縮反応圧に対する効果

実験犬 No.	性	体 重	投与方法	投与前	投 与 量			
					2.5 mg/kg	5 mg/kg	7.5 mg/kg	10 mg/kg
1	♂	12 kg	one shot 静注	30.0	22.0	/	/	/
2	♂	15 kg	持続静注	41.0	35.0	29.0	26.0	23.0
3	♂	11 kg	持続静注	20.0	10.0	9.0	8.0	7.0
4	♂	7 kg	持続静注	44.0	29.0	13.0	27.0	28.0

単位:mmHg

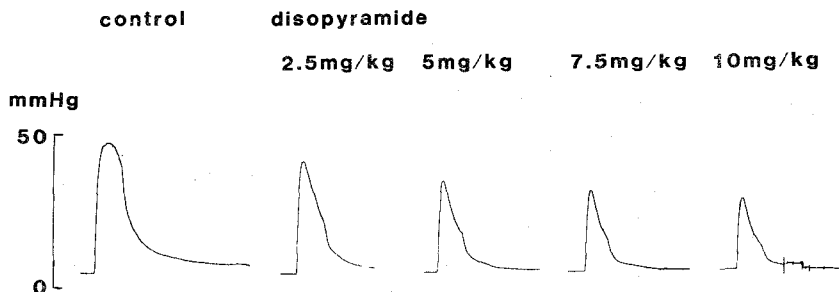


Fig. 3. 骨盤神経電気刺激による膀胱の等容量性収縮反応に対する disopyramide の効果。実験犬 No. 2 で記録。disopyramide 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 10 mg/kg の投与量に応じて抑制されている。

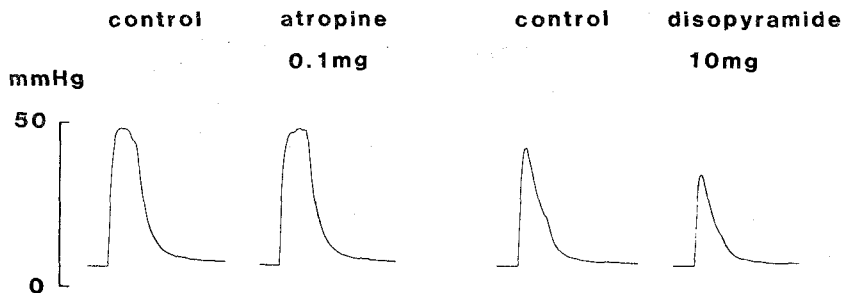


Fig. 4. 骨盤神経電気刺激による膀胱の等容量性収縮反応に対する disopyramide と atropine の効果の比較。

実験犬 No. 5 で記録。収縮反応は atropine 0.1 mg 動注前後ではほぼ不変であるが, disopyramide 10 mg 動注前後では抑制されている。

Table 2. disopyramide の maximum urethral closure pressure (Max. P) に対する効果

実験犬 No.	性	体 重	投与方法	投与前	投 与 量			
					2.5 mg/kg	5 mg/kg	7.5 mg/kg	10 mg/kg
6	♂	10kg	one shot 静注	25.0	18.9			
7	♂	8 kg	持続静注	15.5	17.5	17.0	23.5	23.0
8	♂	10kg	持続静注	56.0	47.0	66.0	39.0	49.0

単位mmHg

Table 3. atropine の maximum urethral closure pressure (Max. P) に対する効果

実験犬 No.	性	体 重	投 与 方 法	投 与 前	0.5mg投与後
9	♂	12kg	one shot 動注	17.3	17.3
10	♂	7 kg	one shot 動注	13.8	13.3

単位mmHg

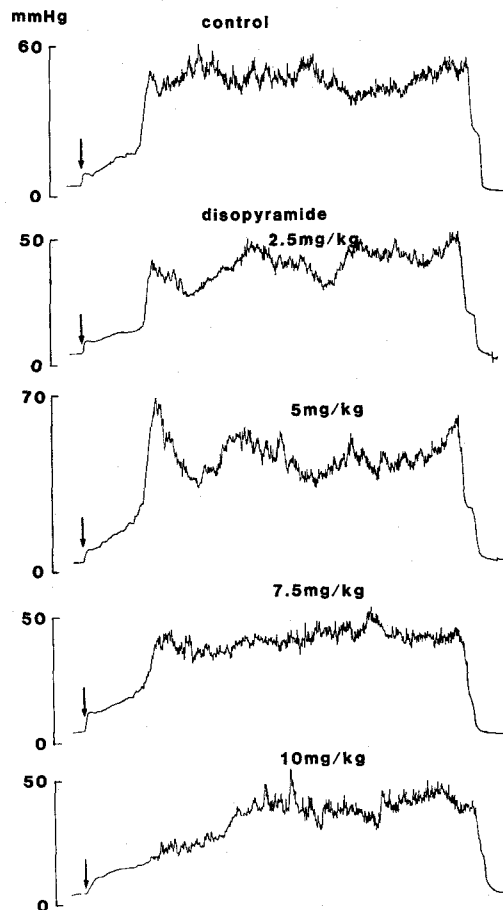


Fig 5. disopyramide の UPP に対する効果.

実験犬 No. 8 で記録. 矢印は膀胱頸部を示す. disopyramide 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 10 mg/kg の投与量で UPP 上一定の傾向を示す変化は認められない.

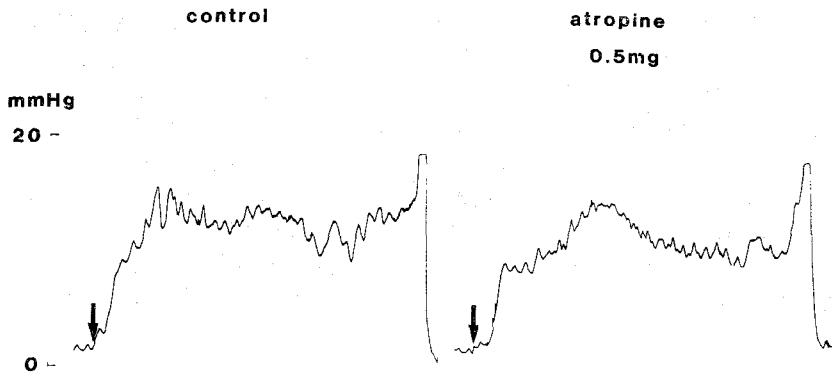


Fig. 6. atropine の UPP に対する効果.

実験犬 No.10 における記録. 矢印は膀胱頸部を示す. atropine 0.5 mg の動注前後で UPP 上大きな変動は認められない.

る最大収縮反応圧は atropine 0.1 mg の one shot 動注の前後でそれぞれ 40.0 mmHg, 38.0 mmHg とほとんど変動がみられなかったのに対し, disopyramide 10 mg の one shot 動注の前後では 35.0 mmHg 27.0 mmHg と減少するのが認められた (Fig. 4).

以上から, disopyramide は骨盤神経電気刺激に対する膀胱の等容量性収縮反応を投与量に応じて抑制するものと思われた. また力価的には同程度と思われる disopyramide 10 mg と atropine 0.1 mg との両者で比較を行なった結果から, disopyramide の膀胱抑制作用は atropine より強いものと思われた.

b. UPP

UPP を施行した 5 例中 3 例 (実験犬 No. 6, 7, 8) には disopyramide を, 2 例 (実験犬 No. 9, 10) には atropine を投与した. これら薬剤の投与前後において UPP の測定を行ない, それぞれ尿道閉鎖圧最大値 Max. P (尿道内圧最大値から膀胱内圧を引いたもの) を算出した. disopyramide および atropine の Max. P に対する効果は Table 2, Table 3 に一括して示した. 実験犬 No. 6 における Max. P は投与前, 25.0 mmHg, disopyramide 5 mg/kg 投与後では 18.9 mmHg となった. 実験犬 No. 7 における Max. P は投与前, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 10 mg/kg 投与後で, それぞれ 15.5 mmHg, 17.5 mmHg, 17.0 mmHg, 23.5 mmHg, 23.0 mmHg であった. また, 実験犬 No. 8 ではそれぞれ 56.0 mmHg, 47.0 mmHg, 66.0 mmHg, 39.0 mmHg, 49.0 mmHg であった (Fig. 5). 一方, 実験犬 No. 9 における Max. P は投与前, 0.5 mg 投与後でそれぞれ 17.3 mmHg, 17.3 mmHg であった. また実験犬 No. 10 ではそれぞれ 13.8 mmHg, 13.3 mmHg であった (Fig. 6).

以上から, disopyramide の UPP に対する影響に

関しては一定の傾向を認めることができなかった. また, atropine も UPP に対してほとんど影響を与えないものと思われた.

考 察

disopyramide は心筋の相対的不応期の延長, 拡張期における刺激閾値の上昇, 刺激伝導速度の低下, 心収縮力の抑制, 心拍出量の減少および抗コリン作働性作用などの薬理学的作用をもち, 抗不整脈薬として有効であることが報告されている²⁾. しかし過去 2 年間における本剤の約 3000 例を対象とした副作用調査結果では約 160 例に排尿障害が生じており, 5.2% の発現率であった. また, 男性の高齢者に出現しやすいという傾向があり, 投与量との相関関係も認められている³⁾. 本剤の副作用として起る排尿障害の原因については抗コリン作働性作用によるとされているが²⁾, この作用のみによるものかどうか十分な解明が行なわれているとはいえず, 基礎的検討が必要である.

私たちは排尿障害の原因部位を膀胱と尿道に大別しおのおの機能を評価する最近の考え方⁶⁾ に従い, 雄の雑種成犬を対象として disopyramide の作用を膀胱と尿道とに分けて観察した. すなわち膀胱に関しては, 薬剤が骨盤神経電気刺激時の膀胱の等容量性収縮反応に及ぼす作用について, また尿道に関しては UPP へ及ぼす作用について検討を行なった. この際, 膀胱平滑筋が atropine 抵抗性という性格を有することはよく知られている事実であり, 神経筋伝達物質を acetylcholine 以外の物質とする報告^{7,8)} もあることから, 骨盤神経電気刺激に対する膀胱の等容量性収縮反応が disopyramide により抑制を受けた本実験結果が抗コリン作働性作用によるものかどうかは確定できない. しかし, いずれにしても, 本実験で膀胱の等容量性

収縮反応は disopyramide により明らかな抑制を受け, disopyramide 10 mg と atropine 0.1 mg という, 力価的には同程度と思われる投与量では, disopyramide の方が atropine よりその抑制作用は強いことが判明した. また, UPP に対する disopyramide の作用については対象とした3例で一定の傾向を示さず, 尿道機能に対する作用は不明瞭であった.

以上から, 本剤により起る排尿障害は膀胱機能に対する抑制作用のためと推察される.

む す び

disopyramide の副作用として排尿障害が生じる機序を解明するために, 雑種成犬を対象として実験的検討を行なった.

その結果, 骨盤神経電気刺激に対する膀胱の等容量性収縮反応は disopyramide により抑制されたが, UPP においては一定の傾向はみられなかった. 以上の成績から disopyramide による排尿障害は本剤により膀胱機能が抑制されるためと考えられた.

文 献

- 1) Mokler, C. M. and Van Arman, C. G.: Pharmacology of a new antiarrhythmic agent, γ -diisopropylamino- α -phenyl- α -(2-pyridyl)-butyramide (SC-7031). *J. Pharmacol., Exp. Ther.*, **136** : 114, 1962.
- 2) 木村栄一・真島三郎・田中恒男: Disopyramide その抗不整脈効果の多施設二重盲検試験による判定. *心臓*, **10** : 570, 1978.
- 3) Rythmodan による排尿障害出現について. 日本ルセル株式会社, 社内資料, 1980.
- 4) Brown, M. and Wickham, J. E. A.: The urethral pressure profile. *Brit., J. Urol.*, **41** : 211, 1969.
- 5) 塩谷 尚・山口 脩・西沢 理・坂本文和・熊谷章・原田 忠・土田正義: 自動引抜装置による UPP 記録波形の検討. *日泌尿会誌*, **69** : 543, 1978.
- 6) Raz, S. and Bradley, W. E.: Neuromuscular dysfunction of the lower urinary tract. *Campbell's Urology*. Harrison, J. H. et al. 4th ed., P.1263, Saunders, Philadelphia, 1979.
- 7) Burnstock, G., Dumsday, B., and Smythe, A.: Atropine resistant excitation of the urinary bladder: The possibility of transmission via nerves releasing a purine nucleotide. *Br. J. Pharmacol.*, **44** : 451, 1972.
- 8) Johns, A. and Paton, D. M.: Evidence for a role of prostaglandine in atropine-resistant transmission in the mammalian urinary bladder. *Prostaglandine*, **11** : 595, 1976.

(1980年8月18日受付)