

泌尿器科領域における Oxapium iodide の効果

—尿管筋電図におよぼす影響—

神戸大学医学部泌尿器科学教室（主任：石神襄次教授）

阿 岸 鉄 三
 広 岡 九 兵 衛
 寺 杣 一 徳
 大 野 三 太 郎
 石 神 襄 次

ANTISPASMODIC EFFECT OF OXAPIUM IODIDE
ON ELECTROURETEROMYOGRAM

Tetsuzō AGISHI, Kyubei HIROOKA, Kazunori TERASOMA,
 Santarō OONO and Jōji ISHIGAMI

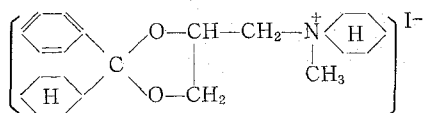
From the Department of Urology, Kobe University School of Medicine
(Director: Prof. J. Ishigami, M.D.)

Pharmaceutical effect of a new antispasmodic agent (Oxapium iodide) was experimentally studied by electroreteromyogram. Electroreteromyogram was inhibited to appear with an administration of even a small dosage of 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$. The more dosage injected, the more quick, long-lasting and stronger suppression of action potential was observed. Papaverine-like action of this agent was considered to be important as far as electroreteromyogram is concerned.

はじめに

Oxapium iodide は、木村らにより開発されたもので、アトロピン様の副交感神経抑制作用とパパベリン様の平滑筋直接作用を有し、消化器、泌尿器、生殖器などの平滑筋に選択的にはたらいて痙攣を緩解するといわれている。

Oxapium iodide の化学名は
 N-methyl-N-[(2-cyclohexyl-2-phenyl-1, 3-dioxolan-4-yl)methyl]piperinium iodide (Esperan 富山化学工業株式会社)
 で、構造式は図のごとくである。



われわれは、この物質の薬効的作用の検索を尿管筋

電図における変化として追求し、知見をえたので報告する。

実験方法

12～15 kg のイヌを実験が継続しうる程度にできるだけ浅く Nembutal の静脈内麻酔下におき、経腹膜的に膀胱切開を施行し、尿管口から一侧尿管に U-Schlinge 型双極誘導導子²⁾を 10 cm 挿入し、日本光電工業製の多用途記録装置に連結して尿管筋電図を記録した。

Oxapium iodide は、薬理効果を明らかにするためすべて約30秒かけた静脈内投与とし、1回の投与による尿管筋電図上の変化が消失したら（20～30分）、つづいて漸増した量を投与した。

また、硫酸アトロピン、塩酸パパベリンを量を変えて静脈内投与し、oxapium iodide 投与の場合の尿管筋電図上の変化と比較した。

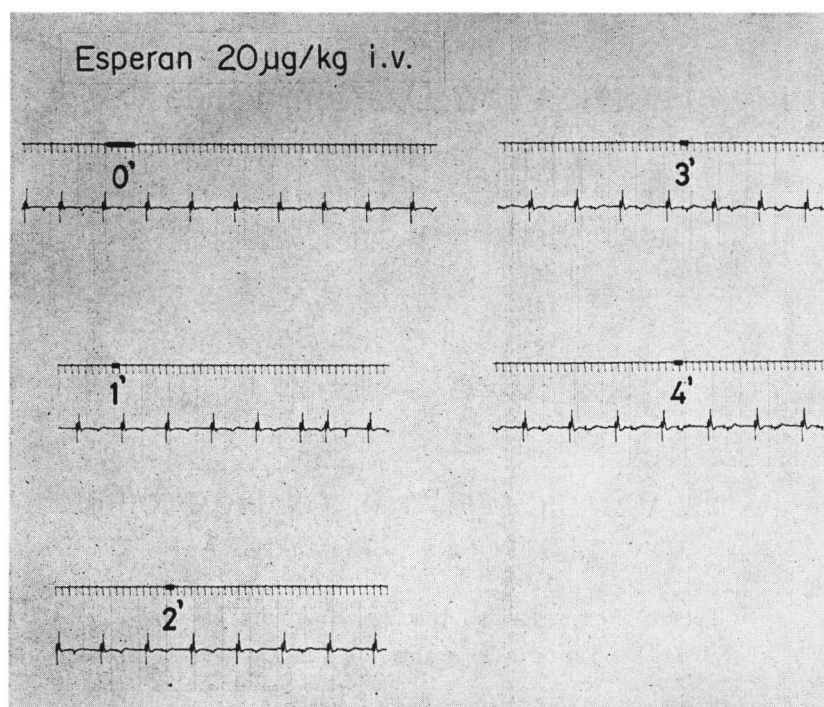


Fig. 1

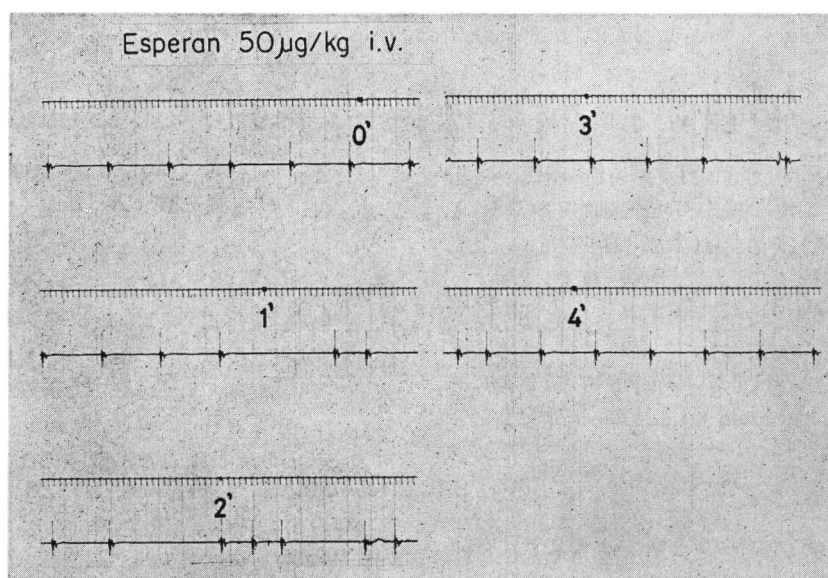


Fig. 2

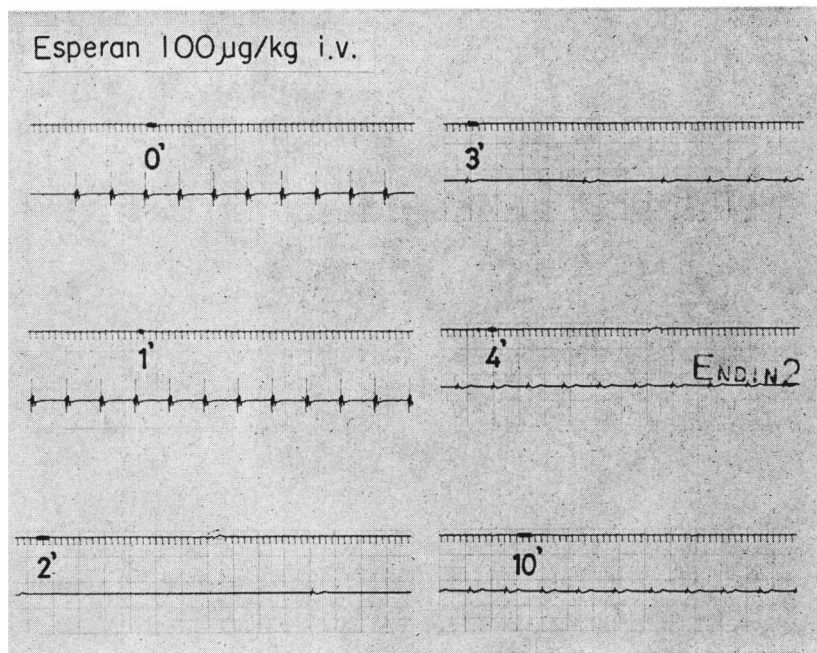


Fig. 3

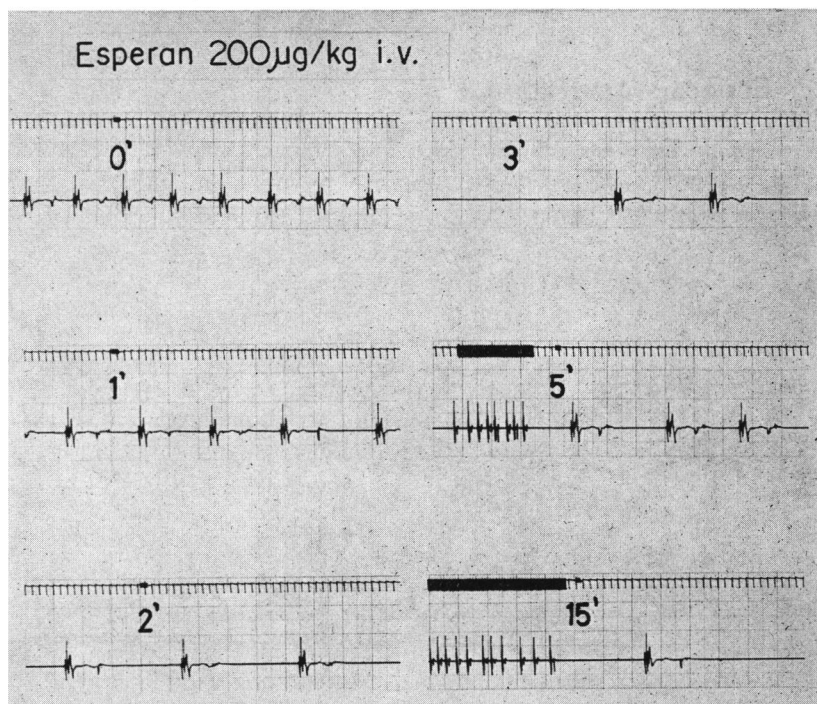


Fig. 4

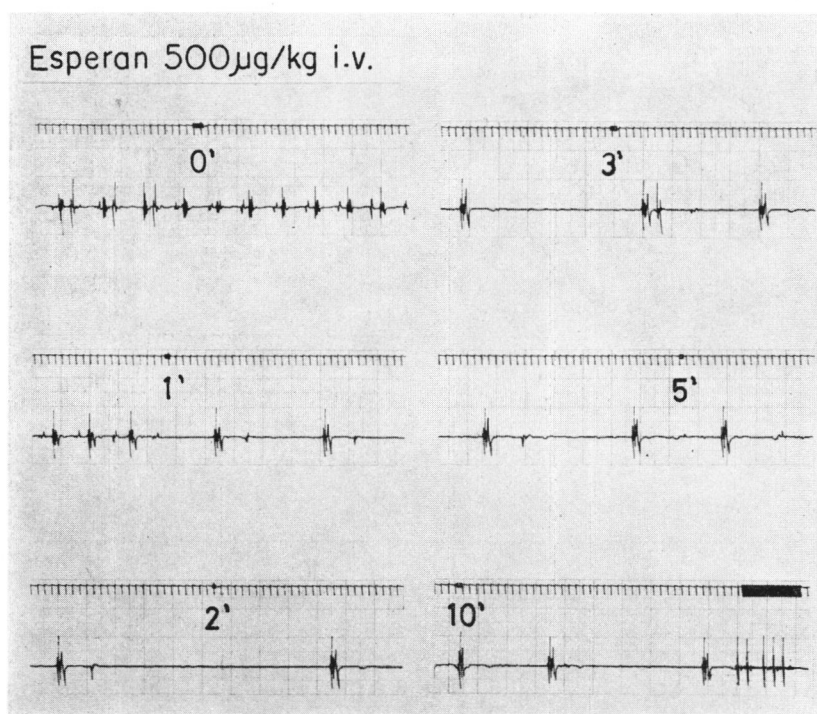


Fig. 5

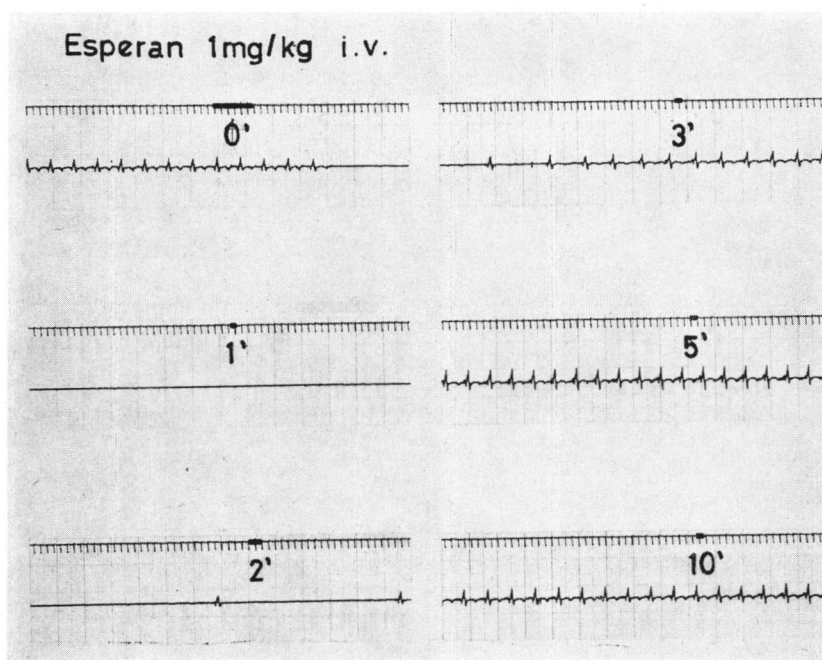


Fig. 6

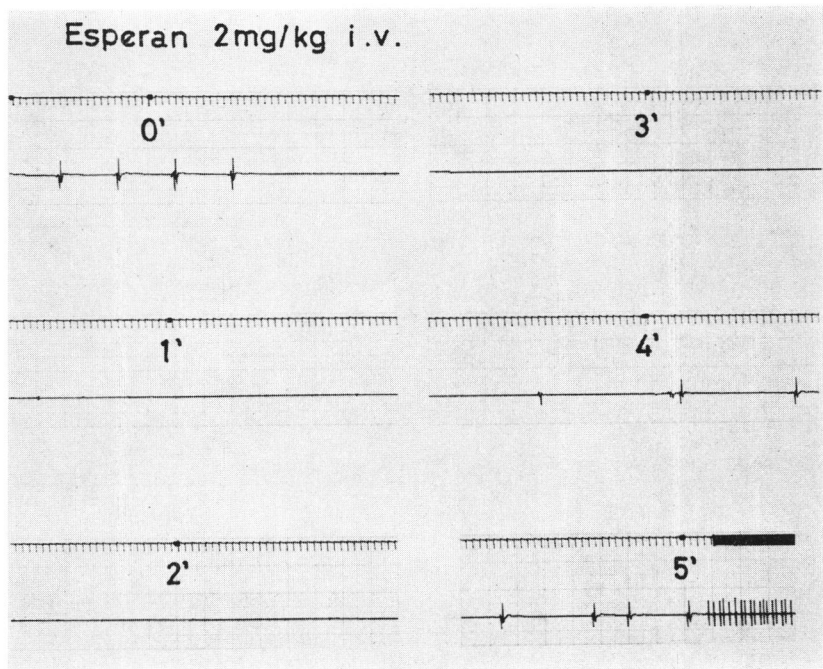


Fig. 7

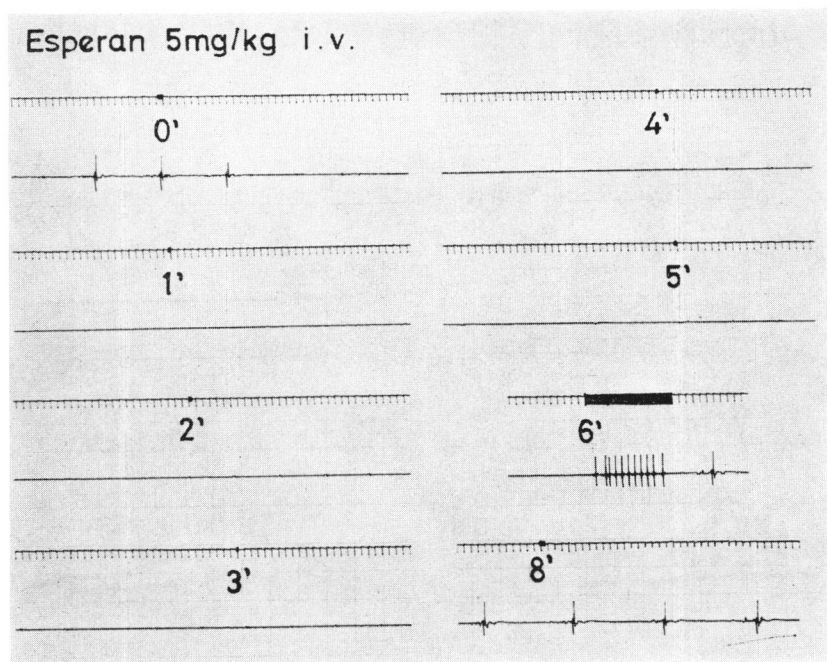


Fig. 8

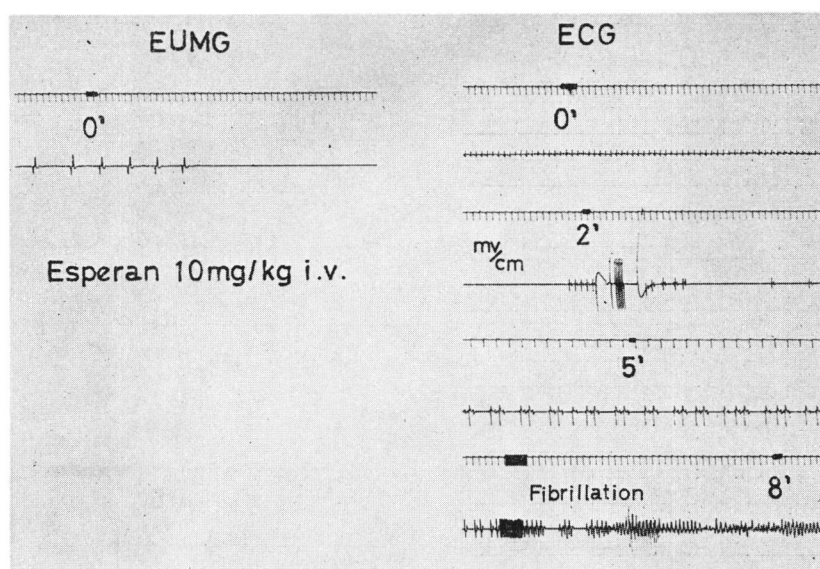


Fig. 9

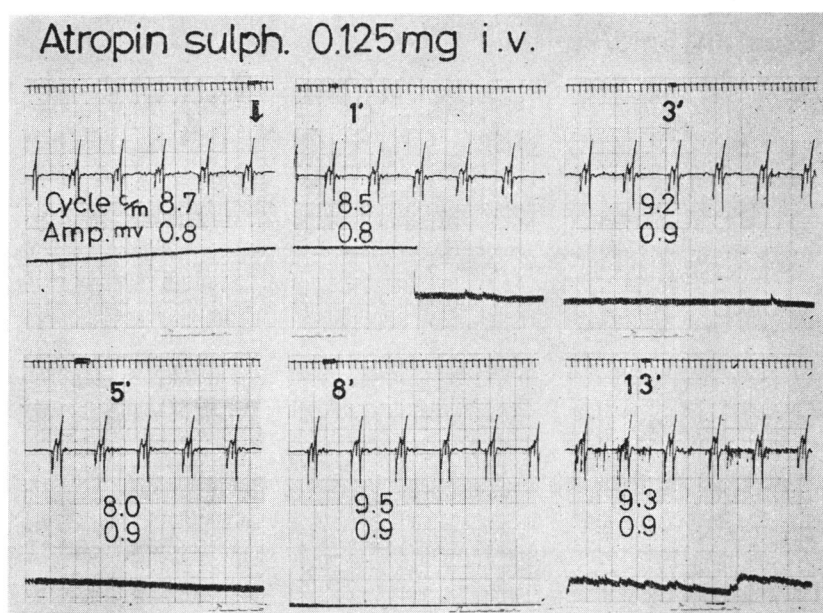


Fig. 10

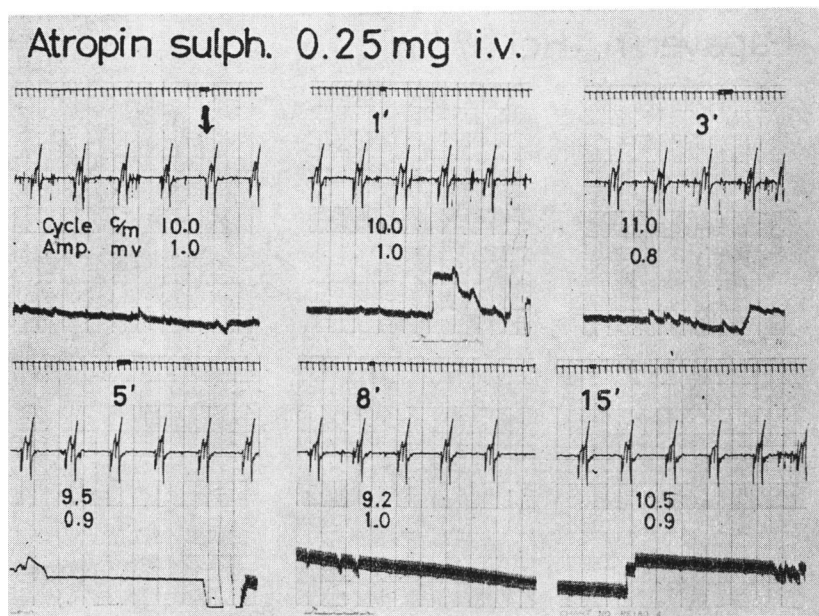


Fig. 11

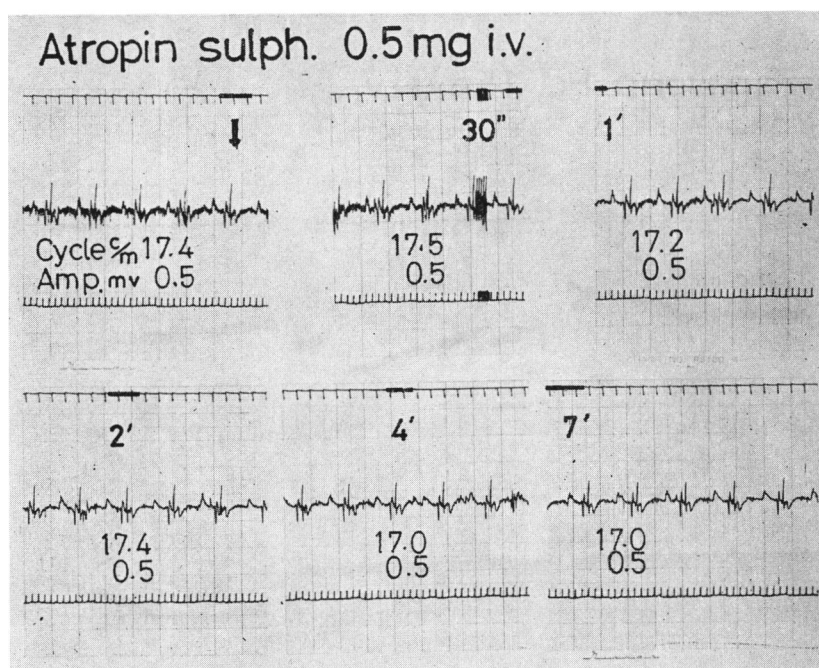


Fig. 12

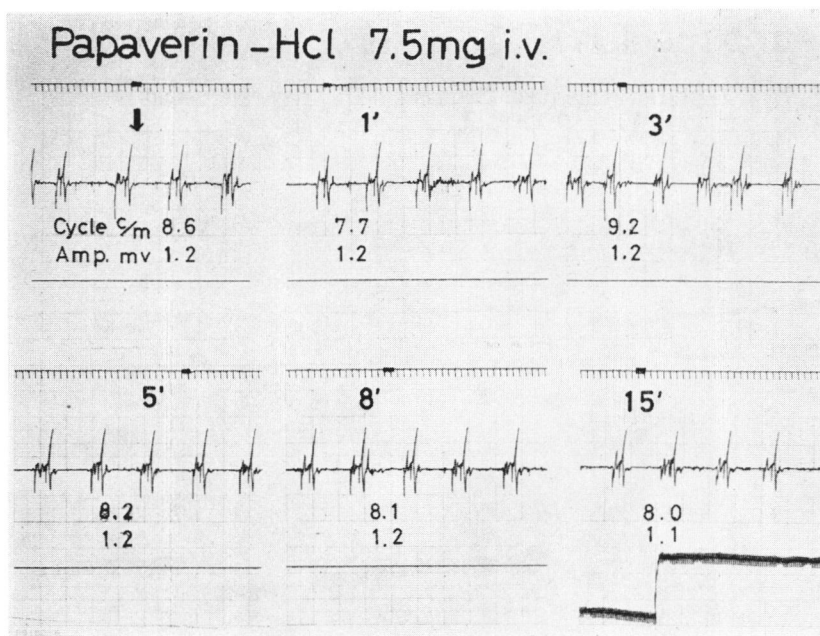


Fig. 13

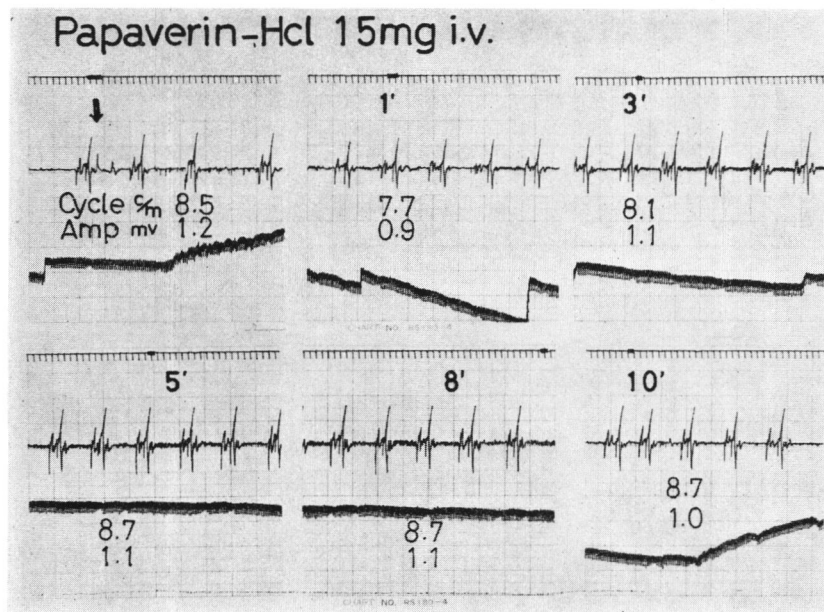


Fig. 14

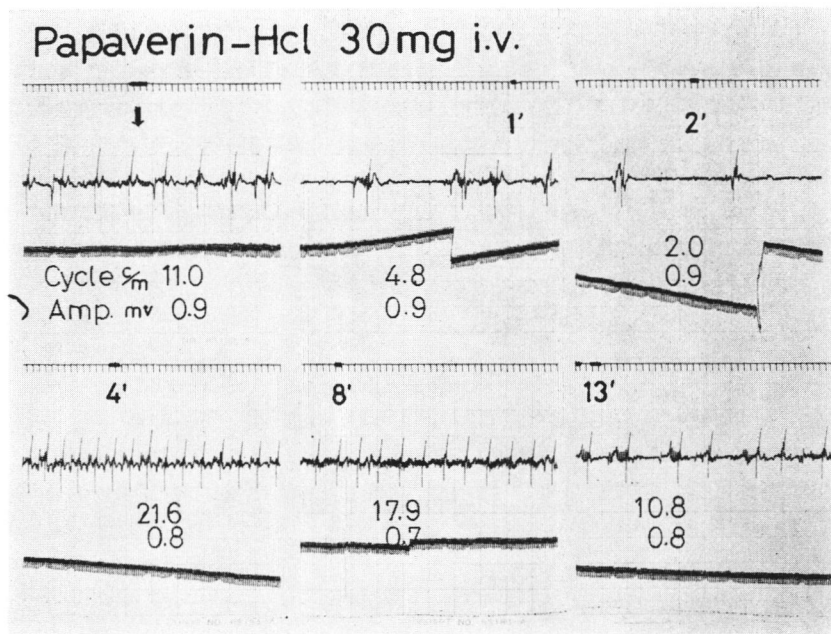


Fig. 15

実験結果

1. Oxapium iodide の効果

a. 20 μ g/kg i.v. (Fig. 1)

20 μ g/kg の投与では、尿管筋電図（以下、electro-ureteromyogram から EUMG と略記）の図上、大きな section (1 cm が 1 mV, tracing speed は cm/4 sec) のうえには明らかな変化はみられない。ただ、注射後約 1 分 30 秒でみられる不規則な spike の発生は、効果の発現を疑わせる。しかし、各 spike の amplitude には変化は認められない。

b. 50 μ g/kg i.v. (Fig. 2)

50 μ g/kg 投与の場合、約 1 分後に明らかな spike 発生の irregularity が生ずる。すなわち、spike 発生がいちど遅延すると次いで頻発し、2～3 回頻発すると遅延することをくり返す。その後、しだいに spike の間隔が規則正しくなり、約 4 分後には投与前に復する。

c. 100 μ g/kg i.v. (Fig. 3)

投与後、約 2 分すると spike の発生は停止し、約 2 分 40 秒ごろから amplitude のごく小さい spike がまれに発生するようになり、間隔がしだいに短縮してきて、4 分目ぐらいになると投与前の間隔に復する。しかし、amplitude の回復には至らない。

d. 200 μ g/kg i.v. (Fig. 4)

投与後、約 1 分 20 秒すると spike 発生の間隔が延長してくる。amplitude には変化はみられないが、間隔延長は 5 分後になっても回復してこない。

e. 500 μ g/kg i.v. (Fig. 5)

投与後、約 1 分目から spike の発生は遅延し、また不規則となる。この変化は、10 分後になっても持続している。amplitude は spike の不規則性のみられる時期に一致してむしろ大きくなっている。

f. 1 mg/kg i.v. (Fig. 6)

投与後、約 10 秒ぐらいで spike の発生は停止する。約 2 分後に spike はふたたび発生するが、きわめて不規則である。3 分目ごろになって spike の規則性が回復する。

g. 2 mg/kg i.v. (Fig. 7)

投与後、約 10 秒目にして明らかな EUMG は停止する。amplitude のごく小さな spike が生じているようでもあるが、明らかではない。その後、明らかな spike 再発は、約 3 分 50 秒目にみられるが、まれにしかも不規則に生ずるのみである。約 5 分を過ぎるころから、投与前に復するようになる。

h. 5 mg/kg i.v. (Fig. 8)

投与後、数秒後には明らかな spike 発生は完全に停止する。この EUMG 停止は長く持続し、約 6 分目に

してやっと再発するようになる。しかし、この間にも、amplitude のきわめて小さな spike が生じているようでもあるが、明確には指摘できない。

i. 10 mg/kg i.v. (Fig. 9)

投与後、十数秒目にして EUMG は完全に消失する。同時に、ECG を追跡していると約2分を経過する頃から不規則となり、約7分30秒ごろから、fibrillation に陥った。

2. 硫酸アトロピンの効果

a. 0.125mg/body i.v. (Fig. 10)

spike の頻度にも、amplitude にも明らかな変化はみられない。

b. 0.25 mg/body i.v. (Fig. 11)

投与後も、spike は規則的に現われ、また頻度、amplitude にもとくに変化はみられない。

c. 0.5 mg/body i.v. (Fig. 12)

やはり、atropine 投与による EUMG の変化は認められない。

3. 塩酸パペペリンの効果

a. 7.5 mg/body i.v. (Fig. 13)

EUMG 上には、指摘しうるような変化はおこらない。

b. 15 mg/body i.v. (Fig. 14)

spike の頻度、amplitude、規則性に目だった変化はおこらない。

c. 30 mg/body i.v. (Fig. 15)

投与後、1分以内に spike 発生の不規則性および間隔の延長が明らかとなる。その後、4分目ごろからそれ以前の spike 頻度の減少を補うかのように、比較的規則正しい spike が頻発する。これらの変化はしだいに消退して、約13分目ぐらいになると、投与前の EUMG へと回復していく。

考 察

尿管筋電図法は、Bozler⁵⁾によって開発された、尿管蠕動に伴う平滑筋の活動電位を記録する方法で、比較的最近になって注目されてきつつある。したがって、その意味づけについては、まだ確定的となっていない部分が多い。それは、主として尿管の神経支配の複雑さと関係があるようである。

尿管の神経支配を明らかにせんがため、種々の向神経薬剤を投与して検討しても、例えば副交感神経麻痺剤の投与によって尿管筋電図的な抑制を認めるもの⁹⁾、変化を認めないもの¹⁾など、定説はない。

われわれのおこなった oxapium iodide 投与による尿管筋電図の変化の追求も、その意味ではむずかし

い問題を含んでいるわけである。しかし、尿管結石嵌頓時などの痙攣、尿管蠕動の変化、鎮痙剤の作用の相互関係を尿管筋電図的に検索することは興味あることと考えられた。その一段階として、新しい鎮痙剤として開発された oxapium iodide の尿管筋電図に与える効果を実験的に調べてみたものである。

Oxapium iodide の 20 μ g/kg というようなごく少量の投与では、spike 発生の不規則性というような軽い変化がみられるのみであるが、50 μ g/kg 以上の量となると、明らかな spike 発生の抑制が認められる。

注射の常用量と考えられる 100~500 μ g/kg の量では、抑制作用がきわめて明確である。

投与量を漸増しながら観察してえられた抑制的变化を概念的にいえば、投与量が多くなるほど、変化は早く生じ、また長い間持続し、しかも強い抑制がおこって、ときには全く尿管筋電図上の活動が停止する。この場合の抑制としては主として、spike 発生頻度の減少が顕著であり、spike の amplitude の低減はときには明らかでない。

したがって、われわれのおこなった実験のごとき薬物投与による尿管筋電図の変化を検討するには spike 頻度の変化を主として追求するのが妥当であると考えられる。

ただ、EUMG 上の抑制的效果と臨床的な鎮痛効果との直接的な関係はまだ不明である。その関係の証明は、臨床的に例えば尿管結石の疼痛発作時に EUMG を観察しながら、oxapium iodide を投与し、変化を検することでなされるのであるが、このたびは適当な症例を得ることができなかった。

Oxapium iodide 投与時の EUMG に与える効果を平滑筋に対して抑制的作用を示すものと一般に認められている atropine および papaverine の効果と比較してみた。atropine は、0.5 mg/body (12kg) という大量投与でも EUMG には全く変化をひきおこさなかった。他方、papaverine 投与では EUMG の変化は著明であった。

以上のことを考えあわせると oxapium iodide は、尿管筋電図上では papaverine 様の平滑筋直接作用もかなり強いといえる。atropine 様作用は尿管筋電図的には把握しえなかった。

最後に、われわれが観察しえた大量投与時の副作用について述べる。5 mg/kg までの量では、同時に記録観察した ECG には特別な変化が認められない。これには同じような報告がある⁴⁾。しかし、10 mg/kg という大量（臨床的には全く無意味と考えられるが）

を投与すると、はじめて明らかな ECG 上の変化が起
こり、やがて fibrillation へと進展した。このような
大量の向神経薬物の投与では当然予期しうることも
あろう (Fig. 9).

ま と め

尿管筋電図法を応用して新しい鎮痛剤 oxapium
iodide の薬理的効果を検討した。その結果 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$
という少量でも活動電位発現尿管運動の抑制的効果が
明らかに認められた。この抑制的効果招来には、この

薬物の papaverine 様作用がおおいに意味をもってい
るように考えられた。

参 考 文 献

- 1) 川俣：臨皮泌，**13**：1299, 1959.
- 2) 土田・木村：日泌尿会誌，**55**：648, 1964.
- 3) 菅原：日泌尿会誌，**58**：565, 1967.
- 4) 北川・伊佐・本橋：診療と新薬，**8**：137, 1971.
- 5) Bozler, E.: Am. J. Physiol., **136**：533, 1942.

(1973年12月24日迅速掲載受付)