

Atropine-N-n-octylbromide (AD 122) の使用経験

—とくに尿管におよぼす影響について—

岩手医科大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 大堀 勉教授)

沼 里 進, 高 橋 崎 三, 赤 坂 俊 幸

浅 井 真, 佐々木 秀 平, 久 保 隆

大 堀 勉

EXPERIMENTAL AND CLINICAL EXPERIENCE
WITH ATROPINE-N-n-OCTYLBROMIDE (AD 122)—WITH SPECIAL REFERENCE TO ITS EFFECT ON HUMAN
AND CANINE URETERAL ELECTROMYOGRAM—

Susumu NUMASATO, Sakizo TAKAHASHI, Toshiyuki AKASAKA, Shin ASAI,

Shuhei SASAKI, Takashi KUBO and Tsutomu ŌHORI

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

Effects of AD 122 on the ureter was investigated by means of ureteral electromyogram. A clinical study was also made.

1. Effect upon the human ureter: At the time of nephropexy or pyelolithotomy, 10 mg of AD 122 was intravenously given. Electromyogram of the ureter showed marked decrease of peristaltic discharge.

2. Effect upon the canine ureter: Mongrel dogs weighing 14 to 18 kg were given 2.5 to 5.0 mg of AD 122 intravenously. Electromyogram of the ureter showed decrease or arrest of peristaltic discharge with occasional retrograde peristalsis.

3. Clinical study: Eight patients, five having pain after endoscopy and three with chronic cystitis, were given 5 to 10 mg of AD 122 intravenously or 60 mg perorally per day. Six showed good clinical response.

はじめに

自律神経支配をうける尿管平滑筋は個体より完全に遊離された状態でもなお蠕動運動を有する。しかしながら、これら神経支配は、自律神経剤が尿管蠕動に多少なりとも影響を与える事実からみて、なんらかの意義を有するものと考ええる。

薬剤の尿管に対する影響を調べる方法は、キモグラフィ、膀胱鏡、流圧計およびウロメトリーなどによる観察がある。その他の方法として尿管筋電図による観察は、Hanley (1953)¹⁾ 以来、Butcher²⁾、白鳥ら³⁾ およ

び菅原⁴⁾ などの報告がみられる。

われわれは、最近森下薬品株式会社より、鎮痙剤として開発されたアトロピン系薬剤である AD 122 (atropine-N-n-octylbromide) の提供をうけ、その作用効果を検討する機会を得、尿管蠕動におよぼす影響および臨床効果についていささかの知見を得たと思われるので報告する。

実験方法

AD 122 の作用の検討はつぎのごとき実験と臨床例でおこなった。

1) 尿管に対する影響

尿管平滑筋に対する影響を観察する目的で、AD 122 投与前後の尿管筋電図を対比し、投与後の変動の有無でその効果を判定した。

まず臨床例では、遊走腎の腎固定術のさいに、われわれが開発した双極の白金製針状埋没電極⁹⁾を尿管外壁より刺入固定しておいた1例と、腎結石のため腎盂切石術をおこなったさいに前例同様に尿管に電極を固定しておいた1例について、いずれも術後2週間目につぎのごとき実験をおこなった。

対照として AD 122 投与前の尿管筋電図を記録し、その後 AD 122 10 mg を静注し、尿管筋電図の記録を30分以上継続しながら、その作用発現時間と尿管活動電位の変動を観察した。

尿管筋電図は、日本光電工業製の 2 Channel Bio-physical Pre Amp (RB-2 型) と、同社製の Multi-purpose Recorder Twin (RM-20F 型) を用い、これに前述の電極を接続し、時定数 0.1 秒、記録速度 5 mm/sec と 100 mm/sec とし、heat writing 法で記録した。

さらに、尿管に対する影響を詳細に観察する目的でつぎのごとき実験をおこなった。

実験動物は雑種成犬 (14~19 kg) を用い、thiopental-sodium (20 mg/kg) による静脈麻酔下で、5 %ブドウ糖の点滴静注をおこないながら、腹部正中切開にて経腹的に中部尿管に達し、臨床例と同様の方法で尿管筋電図を誘導記録した。

まず、対照の尿管筋電図を記録した後、AD 122 を 2.5 mg あるいは 5 mg を静注し、その後の尿管活動電位の変動を記録観察した。さらに以上のごとき未処置尿管のみならず、人為的に尿管を不完全閉塞状態においたときの AD 122 の作用状況と、フロセミド (4 mg) 投与による利尿時における同剤の作用ならびに逆蠕動発生の有無についての観察もおこなった。

2) 臨床例に対する鎮座、鎮痛効果の観察

本剤の臨床効果は Table 1 のごとき 8 症例に対し、内視鏡的検査ならびに手術後の鎮痛効果を観察する目的で AD 122 を 4 症例に 5 mg、1 症例に 10 mg の静注をおこない、疼痛が消失したものを著効とし、疼痛が軽快したものを有効、疼痛が軽快しなかったものを無効とした。さらに鎮座、鎮痛作用を観察する目的で、いずれも頻尿を訴えていた慢性膀胱炎の 3 症例に対し、AD 122 錠剤 6 錠 (60 mg) を 1 日量とし、これを 3 回に分服させ、7 日後の状態で愁訴が全く消失したもの、あるいは軽減したものをそれぞれ著効、有効と判定した。

実 験 成 績

1) 尿管に対する影響

イ) ヒト尿管

まず腎固定術 2 週後の症例についてみると、Fig. 1 のごとく投与前の尿管活動電位の放電頻度は 3 回/分で、すべて正蠕動放電がみられた。AD 122 10 mg 静注後 2 分目に、その放電頻度が 1 回/分以下と減少し、3 分後に尿管活動電位が約 3 分間消失した。そして、7 分後には投与前に復したが、そのほかに、この間にみられた波形 (正蠕動) および振幅に変化はみられなかった。

つぎに、腎盂切石術 2 週後の症例では、Fig. 2 に示すごとく、投与前の尿管活動電位の放電頻度は 5 回/分で、ほぼ規則正しく正蠕動放電のみが出現していた。AD 122 10 mg 静注後速やかに尿管活動放電が減少し、投与後 1 分より 7 分の間活動電位が消失した。しかし 8 分後よりふたたび活動電位が記録されたが、10 分後なおその放電頻度は 2~3 回/分と投与前の値に復さず、30 分以上その作用が持続した。この間、尿管筋電図の波形および振幅についてはなんらの変化を認めなかった。

Table 1. AD 122 の使用経験

No.	年齢	性	病 名	状	投 与 法	効 果	副 作 用
1	24	女	膀胱結石	ヤング異物鉗子使用後疼痛	1 A 静注	—	口 渇
2	24	女	急性膀胱炎	膀胱鏡使用後疼痛	1 A 筋注	—	(—)
3	33	女	右腎杯憩室	逆行性腎盂造影後疼痛	1 A 静注	++	頭がモヤモヤする
4	40	男	顕微鏡的血尿	尿管カテーテルスミス後疼痛	1 A 静注	++	口 渇
5	52	女	腎盂膀胱炎	逆行性腎盂造影後疼痛	2 A 静注	+	(—)
6	40	女	慢性膀胱炎	頻尿・下腹部痛	6 Tab/日	+	(—)
7	40	男	慢性膀胱炎	頻尿・下腹部痛	6 Tab/日	+	(—)
8	49	女	慢性膀胱炎	頻尿	6 Tab/日	++	(—)

(++) 著効 (+) 有効 (—) 無効

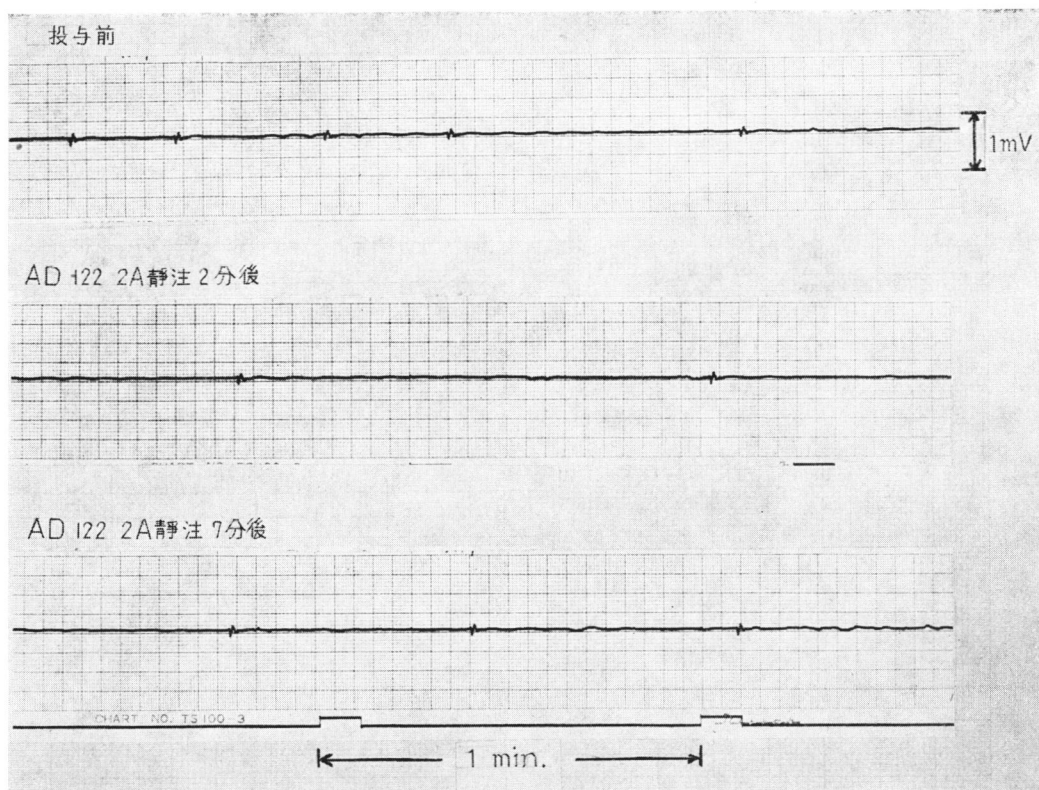


Fig. 1. 右腎固定術後2週の尿管筋電図

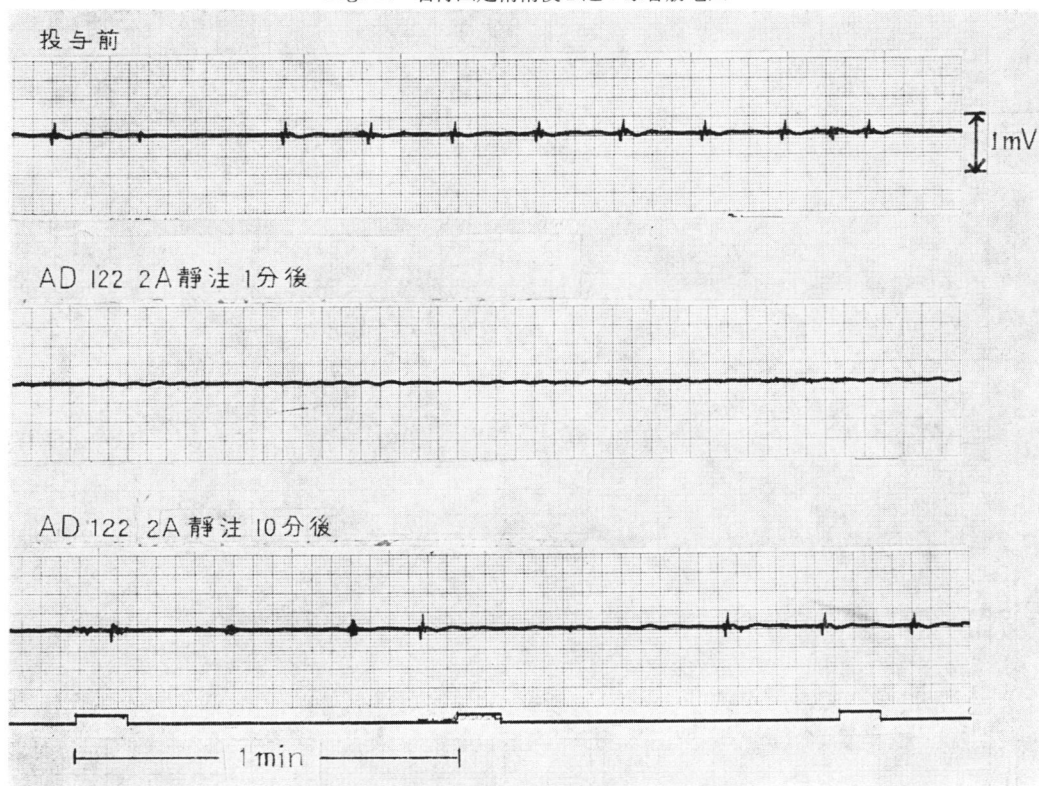


Fig. 2. 右腎盂切石術後2週の尿管筋電図

以上のごとく、AD 122 はヒト尿管に対し、静注では速やかに尿管蠕動運動を抑制し、その持続時間は7分以上であることが判明した。

なお、2例ともに副作用は認められなかった。

ロ) イヌ尿管

まず、ほぼ平常の尿分泌時におけるイヌ尿管の活動電位の放電頻度は Fig. 3 に示すごとく、投与前は6回/分で、規則的であり逆蠕動を認めなかった。AD 122 2.5 mg 投与1分後よりその放電頻度は3回/分と減少しはじめ、3分後より8分までの間活動電位は消失したが、9分後よりふたたび記録され、そのときに4回の逆蠕動放電の発生がみられ、以後、正蠕動放電のみが認められた。また振幅は投与前の値が 0.3mV であったのに対し、投与9分以後からは 0.5mV と上昇

がみられた。

つぎに、5%ブドウ糖液の点滴速度を速めることにより利尿状態を惹起させ、この状態時における AD 122 の作用を観察した結果はつぎのごとくであった。

利尿時における投与前の尿管活動電位の放電頻度は、Fig. 4 に示すごとく、10回/分と明らかに尿管蠕動の頻発がみられた。しかし、AD 122 2.5 mg 静注により、2分後よりその放電頻度が減少する傾向を示し、4分後には活動電位の放電が、正、逆、逆、正蠕動を示した。そこで、さらに AD 122 2.5 mg 追加静注すると、活動電位の波形は逆蠕動のみとなり、その放電頻度も減少し、追加4分後に一時的に消失した。しかし、追加静注5分後には正蠕動波が不規則に、約3回/分の頻度でみられるようになった。

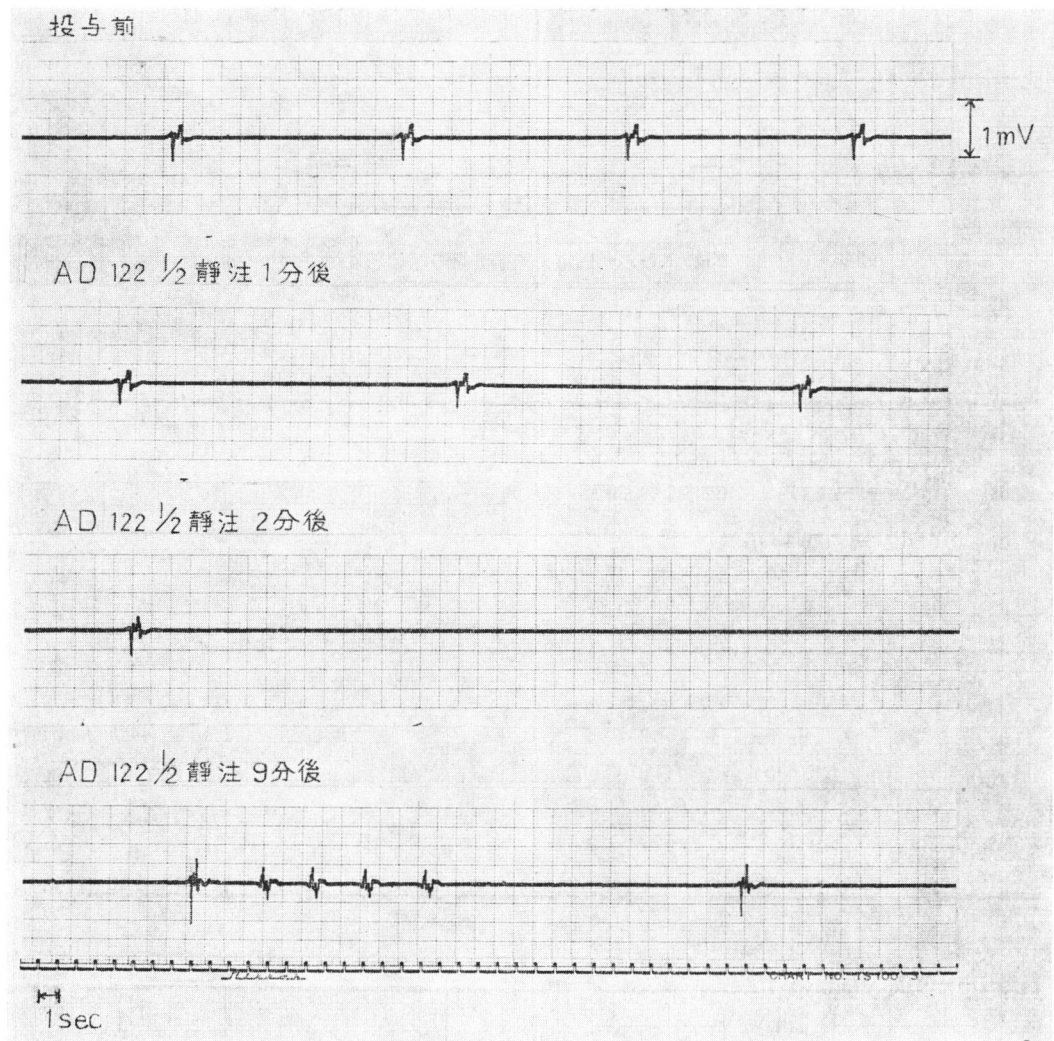


Fig. 3. 18kg 雑種犬の尿管筋電図

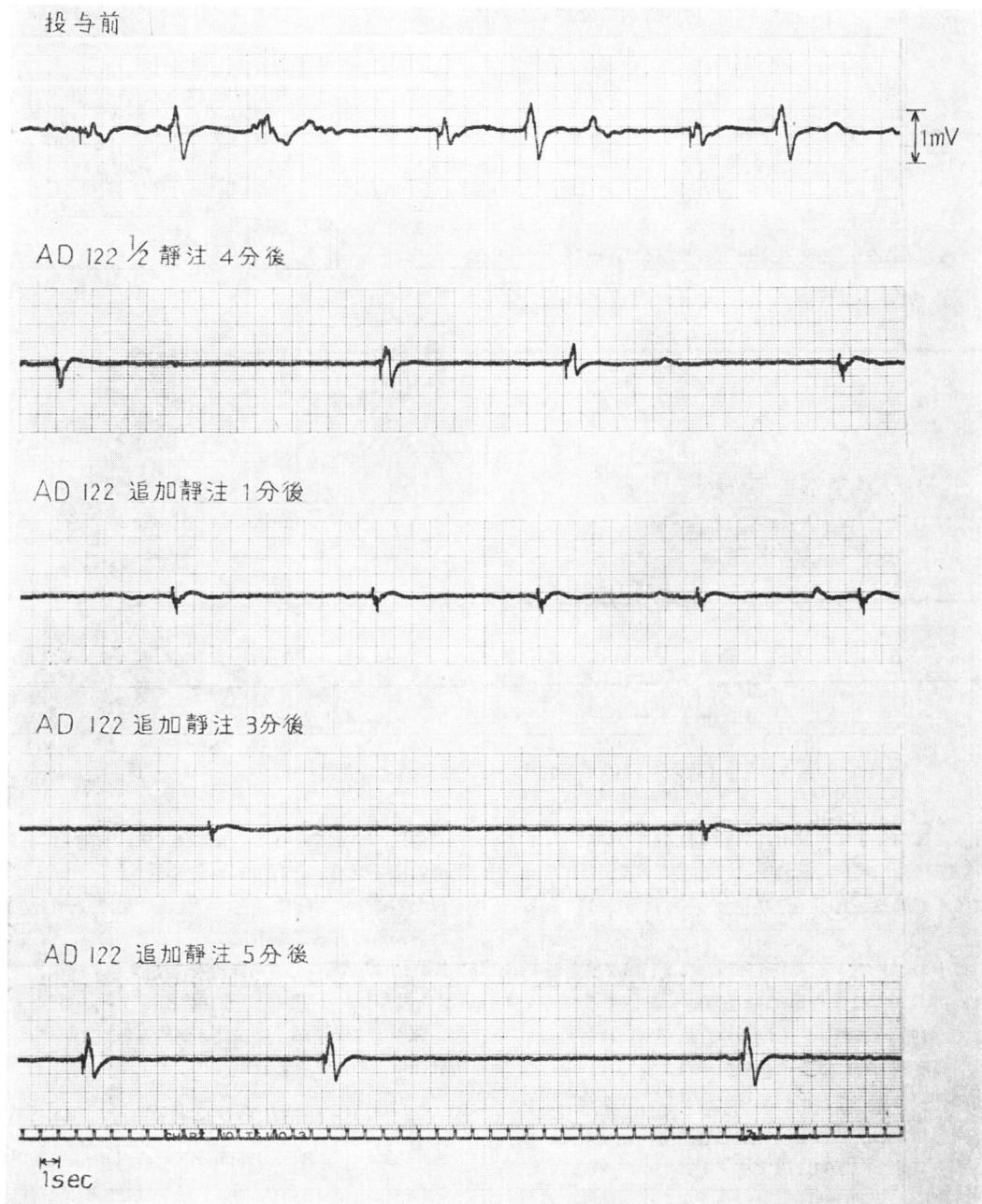


Fig. 4. 17kg 雑種犬の尿管筋電図

さらに、高度利尿時における AD 122 の作用をみるために、フロセミド 4mg を静注し、Fig. 5 のごとく、尿管活動電位の放電頻度が利尿のため 27 回/分と頻発している状態で AD 122 5mg を静注し、その後の変動を観察した。投与後 2 分では、その放電頻度が 15 回/分と著しく減少したが、6 分後には 21 回/分と回復の傾向がみられた。

つぎに、尿管に対し尿管カテーテリスムスをおこない、部分的閉塞状態におき、尿管カテーテルより上方尿管の内圧を高めて記録した尿管筋電図は Fig. 6 のごとく、放電頻度は 25 回/分と頻発状態にあったが、ほぼ規則的で、逆蠕動波の出現を認めなかった。これに対し、AD 122 5mg 静注後 3 分では、5 回/分と著明に減少し、10 分後までさらに減少の傾向を示し、11

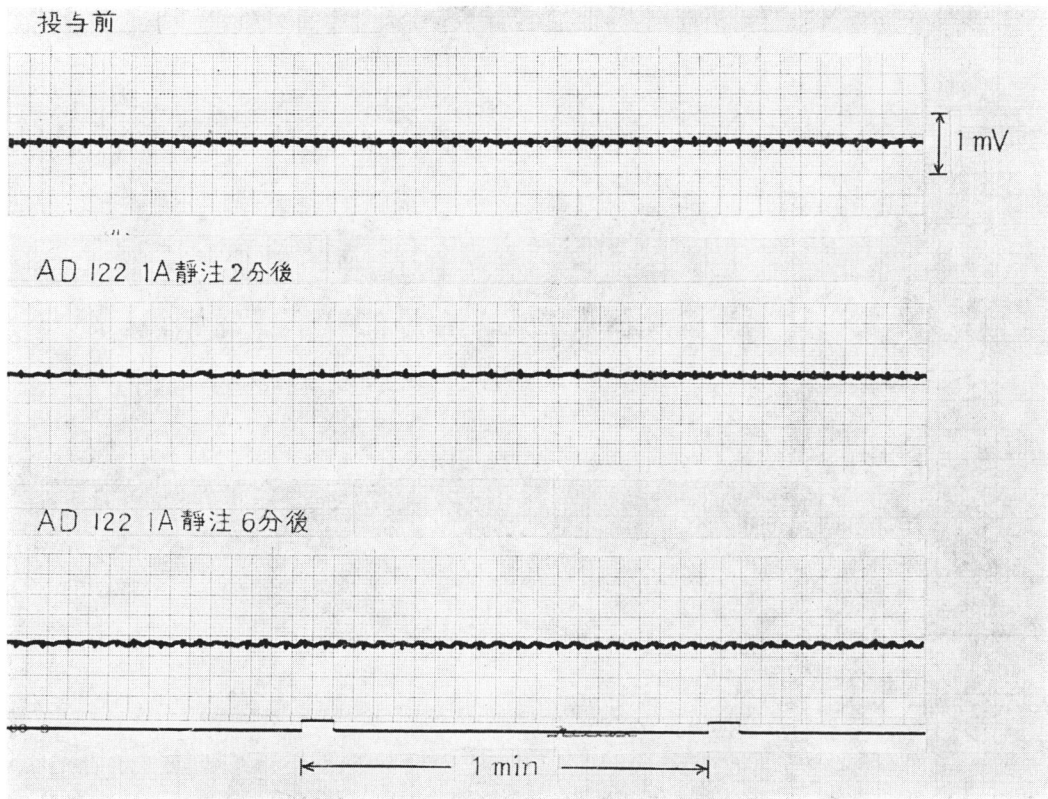


Fig. 5. 14 kg 雑種犬の尿管筋電図（高度利尿時）

分後から14分までの間では活動電位が消失した。

15分後に出現した活動電位の放電は不規則ながらすべて正蠕動波が6回/分の頻度でみられるようになった。

以上のごとく、イヌ尿管に対しても、ヒト尿管と同様に AD 122 は速やかに蠕動運動を抑制するのみでなく、利尿時においても同様の作用がみられた。しかし、高度利尿時には2倍量の投与によっても、その作用の持続は短いことがわかった。また、人為的に尿うつ滞を起こし、活動電位の頻発状態にある尿管に対しても、全く同様の作用を示すことがわかった。

さらに、本剤は蠕動抑制のみでなく、逆蠕動を惹起するように思われた。

2) 臨床効果

臨床例に対する成績は Table 1 に示すごとくである。まず、泌尿器科的内視鏡操作をうけた5症例のその後の疼痛に対する効果についてみると、全く疼痛が消失したものは2例（著効++）、疼痛が軽快したものは1例（有効+）であり、全く効果がみられなかったものは2例であった。

つぎに、慢性膀胱炎の3症例に投与した AD 122 錠

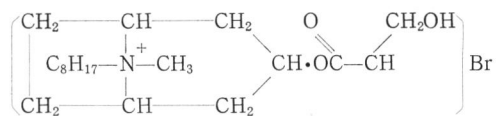
剤の効果についてみると、著効は1例、有効と思われたものは2例で、全例に有効であった。

以上のごとく、臨床8例に対する効果は6例に認められ、75%の有効率を示した。

副作用は尿管に対する作用を観察するために AD 122 を投与した2症例を含む10症例のうち、口渇が2例、頭のモヤモヤが1例の計3例にみられ、いずれも静脈注射群のみにみられた。

総括ならびに考察

AD 122 の化学名は atropine-N-n-octylbromide、分子式は $C_{17}H_{23}NO_3 \cdot C_8H_{17}Br$ 、分子量は482.51で、構造式は



である。AD 122 は atropine の鎮痙作用をそのまま維持し、口渇、散瞳などの副作用を少なくするために開発された薬剤であり、強い神経節遮断作用と副交感神経遮断作用を有し、中枢作用がほとんどない合成鎮

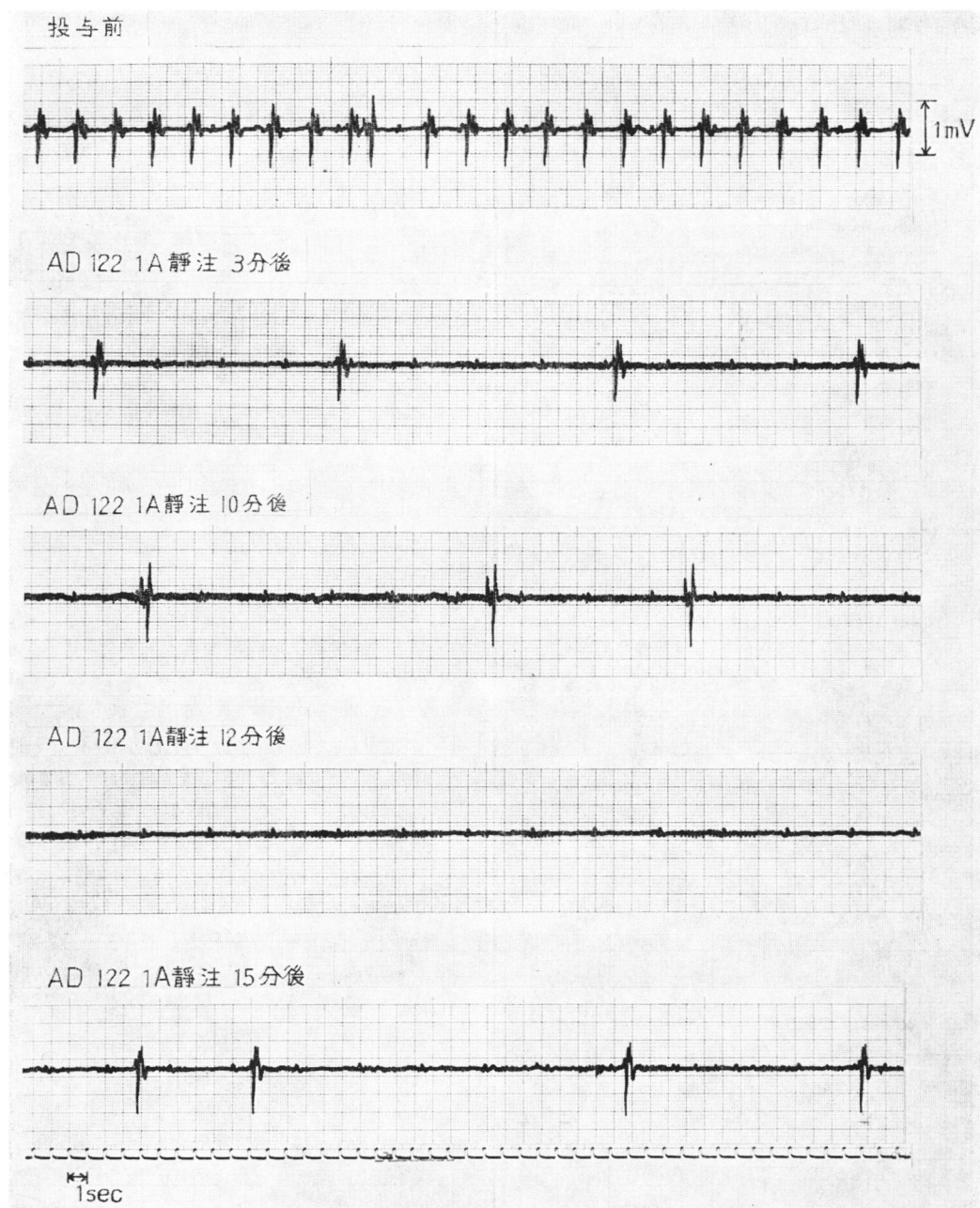


Fig. 6. 16 kg 雑種犬の尿管筋電図（尿管不完全閉塞時）

痙攣である。この薬理作用は atropine とは多少異なり、迷走神経および骨盤神経支配下の各臓器の神経節に選択的に作用し、神経刺激を阻止して、これらの臓器の痙攣を緩解するとされている。

ところで、本稿ではおもに AD 122 の尿管に対する影響を調べたわけであるが、尿管蠕動に影響を与える因子として、神経支配、血管支配、尿量などが考えら

れている⁶⁾。その中で、尿管に対する神経支配について文献的にみると、長谷川⁷⁾ はイヌにおいて、尿管支配神経と考えられている腎神経、内臓神経、迷走神経、第12胸髄～第1腰髄神経の前後根および第10～11胸髄切断実験で、尿管の蠕動放電にはほとんど変化がみられなかったと述べている。また、染野⁸⁾ は脊髓損傷患者に対し、尿管筋電図学的検索をおこない、その

活動電位にはほとんど異常所見はみられなかったと述べている。一方、各種自律神経系薬剤および平滑筋刺激剤の尿管に対する影響に関する報告は比較的多い。それらによれば、交感神経系および副交感神経系の興奮剤は尿管蠕動を亢進させ、その麻痺剤は抑制傾向があるとされている⁹⁾。そこで、AD 122 の前駆物質ともいふべき atropine の尿管に対する作用についてみると、Satani⁹⁾ はブタの摘出尿管において、少量の atropine により尿管蠕動が停止するとし、白鳥⁸⁾ もヒト尿管において同様の効果を報告している。また、Greene¹⁰⁾ のように全く変化がみられなかったと述べている報告者もあり、Trattner¹¹⁾ のように、その作用が興奮、抑制、不変と一定しなかったと述べている報告者もいる。

ここで、われわれのおこなった実験結果についてみると、まず、ヒト尿管に対する AD 122 の影響は、放電頻度が投与後しだいに減少の傾向を示し、一時活動電位が消失してくるが、7～8分後より回復してきた。この間、振幅の変化、逆蠕動の発生はみられなかった。つぎに、イヌ尿管に対する AD 122 の影響は、平常時、利尿時、尿管の不完全閉塞時いずれの場合も、放電頻度が減少し、ときには、活動電位の消失と逆蠕動の発生などがみられた。以上の成績より考察するに、AD 122 は尿管平滑筋に対し、atropine 作用を有し、その効力は高度利尿時における尿管蠕動を抑制したことより、かなり強力なものと思われた。

一方、臨床的に使用した場合、臓器の座撃による諸症状に対しては、じゅうぶん効果を期待できると思われるが、機械的、化学的または急性炎症刺激による疼痛に対しての鎮痛作用は、その薬理作用からみても、いわゆる鎮痛剤より劣るのではないかと思われる。われわれの治験例においても、内視鏡的操作を受けた5症例のうち、著効をみたものは2例のみで、その他の症例のうち2例に全く無効であった。しかし、慢性膀胱炎による緩慢な愁訴に対しては比較的良好な成績が得られ、さらに副作用は重篤なものがみられず、臨床的に用うべき薬剤と考える。

結 語

AD 122 をヒトおよび雑種成犬に投与し、その尿管への影響と臨床的效果を調べ、つぎのごとき結果を得た。

1) ヒト尿管に対する影響

腎固定術患者と腎盂切石術患者の各1例に AD 122

10 mg を静注したところ、尿管蠕動放電の著しい減少がみられた。

2) 雑種成犬尿管に対する影響

14～18 kg 雑種成犬に AD 122 2.5～5 mg を静注したところ、尿管蠕動放電の減少あるいは消失および逆蠕動の発生がみられた。

3) 臨床効果

泌尿器科の内視鏡操作後の疼痛（5例）と慢性膀胱炎患者（3例）に AD 122 をそれぞれ 5～10 mg 静注、6錠/日経口投与し、8例中6例に有効であった。

文 献

- 1) Hanley, H. G.: The Electroureterogram. Brit. J. Urol., 25: 358, 1953.
- 2) Butcher, H. R. Jr., Sleater, W. Jr. and Schmadt, W. P.: A Study of the Peristaltic Conduction Mechanism in Canine Ureter. J. Urol., 78: 221, 1957.
- 3) 白鳥常男・未武保政・手島 英・片寄一男・内藤恒吉・榎戸邦文・高倉一夫・千葉公雄・永沼英一・木下秀雄・薄場 元：イヌならびにヒト尿管の筋電図学研究，東北医誌，55：382，1957.
- 4) 菅原博厚：上部尿路機能の研究，第11報。各種薬剤のヒト尿管に対する影響，日泌尿会誌，58：565，1967.
- 5) 加藤義明・久保 隆・猪狩大陸・沼里 進：尿管の活動電位の研究 第1報。白金製針状単極留置用電極誘導導子による尿管筋電図，日泌尿会誌，62：43，1971.
- 6) 穴戸仙太郎・土田正義：尿管の生理，臨泌，23：625，1969.
- 7) 長谷川国男：腎および尿管支配神経切断時におけるイヌ尿管の筋電図学的研究，東北医誌，64：365，1961.
- 8) 染野 敬：上部尿路機能の研究，第12報。外傷性脊髓損傷患者の尿管機能。日泌尿会誌，58：582，1967.
- 9) Satani, Y.: Experimental Studies of the Ureter. Am. J. Physiol., 50: 342, 1919.
- 10) Greene, L. F.: Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 17: 404, 1942,……4) より引用.
- 11) Trattner, H. R.: Urol. Cut. Rev., 39: 81, 1935,……4) より引用.

(1973年11月9日受付)