

プロピペリン, テロジリンおよびオキシブチニンの 除脳イヌ下部尿路機能へ及ぼす作用に関する比較検討

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, 能登 宏光

大鵬薬品工業 (株) 研究開発本部開発研究所

金 了 茂

A COMPARATIVE STUDY OF THE EFFECTS OF PROPIVERINE, TERODILINE, OXYBUTYNIN ON THE LOWER URINARY TRACT FUNCTION IN THE DECEREBRATE DOG

Seigi Tsuchida, Osamu Nishizawa and Hiromitsu Noto

From the Department of Urology, Akita University School of Medicine

Shigeru Kaneko

From Biological Research Laboratory, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

The effects of propiverine, terodiline, oxybutynin on the lower urinary tract function was studied by cystometry in 44 decerebrate dogs. Micturition was induced by bladder filling before and after the intravenous administration of each drug. The statistical analysis was carried out on the urodynamic parameters.

Propiverine at a dose of 5, 10 mg/kg significantly increased the bladder volume. And, there was a substantial increase in the functional bladder volume at a dose of 10 mg/kg. Terodiline at a dose of 5 mg/kg also significantly increased the bladder volume and residual volume. Oxybutynin at a dose of 0.5 or 1 mg/kg produced a substantial increase in the bladder volume and residual volume, and produced a significant decrease in contraction pressure. Furthermore, there was a significant decrease in the functional bladder volume at a dose of 1 mg/kg.

This study compared the three drugs under the same test conditions. Only propiverine increased the functional bladder volume, thus suggesting promise for the relief of pollakisuria in the clinical applications.

(Acta Urol. Jpn. 36: 915-919, 1990)

Key words: Propiverine, Terodiline, Oxybutynin, Lower urinary tract function, Decerebrate dog

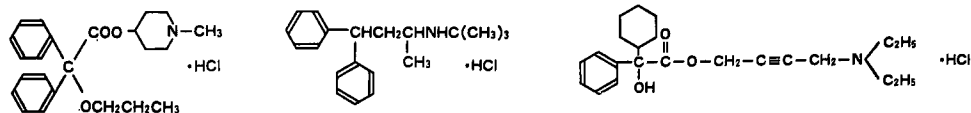
緒 言

排尿の生理および病態生理に関する研究の進歩に伴い、膀胱の過活動状態により生じる頻尿、尿意迫切、および尿失禁などの症状に対しては、抗ムスカリン剤、平滑筋弛緩剤、ベーター刺激剤、カルシウム拮抗剤などが有用と考えられ、臨床的にも使用されてきた。本邦においても、近年、抗ムスカリン作用とカルシウム拮抗作用の両方を有するテロジリンとオキシブチニンとが繁用され、良好な成績が得られている^{1,2)}。しかし、個々の症例で、薬剤に対する感受性が異なることも多く、臨床の立場からは、選択できる薬剤が一つでも多いことが望ましい。今回、私たちはテロジリンとオキシブチニンと同様の薬理作用を有するプロピペリン³⁾に着目し、除脳イヌを用いて、下部尿路機能

に対する作用について、テロジリンやオキシブチニンの効果と比較検討したので報告する。

対象および方法

検討を加えたプロピペリン、テロジリン、オキシブチニンの化学構造式を Fig. 1 に示す。プロピペリンは化学名 1-methyl-4-piperidyl diphenylpropoxyacetate hydrochloride である。テロジリンは化学名 N-tert-butyl-1-methyl-3, 3-diphenylpropylamine hydrochloride であり、オキシブチニンは 4-diethylamino-2-butynyl-phenylcyclohexylglycolate hydrochloride である。対象として体重 6~17 kg の雑種イヌ44頭を使用した。再現性のある排尿反射を誘発するため除脳モデルを用いることにし、以下の操作を行った。ケタミン (10 mg/kg, i.m.) 麻酔下に、体



Propiverine hydrochloride

Terodiline hydrochloride

Oxybutynin hydrochloride

Fig. 1. Chemical structures of propiverine, terodiline and oxybutynin

位を仰臥位として、大腿静脈または前腕皮静脈にカテーテルを挿入して、薬剤の投与路を作成した。つぎに、前頸部に切開を加え、気管にカニューラを挿入して気道を確保し、ガラミン (2 mg/kg, i.v.) で不動化して、人工呼吸下で実験を行った。大腿動脈にヘパリン加生理的食塩水で満たしたカニューラを留置して、血圧測定路とした後、頭頂部を上にして固定し、体幹を横臥位とした体位で除脳操作に移った。両側の総頸動脈と椎骨動脈の血流を、動脈クレンメを用いて一時遮断し、上丘吻側部の高さで、脳幹を切断して除脳を行った。出血点をスポンゼル (山之内製薬) と生理的食塩水で湿らせた綿で圧迫止血後、総頸動脈および椎骨動脈の血流を再開した。

下腹部正中切開を行い、両側の尿管にポリエチレンチューブ (イガラシ医科工業, No. 30) を挿入して、尿を体外へ導出した。続いて、膀胱頂部から2本の 8Fr. カニューラを挿入し、下腹部切開創を縫合した。一方のカニューラは膀胱内圧の測定に、他方は膀胱内への生理的食塩水の注入に用いた。

膀胱内圧曲線の測定は除脳後2時間以上経過してから、体幹を横臥位とした体位で行った。まず、膀胱を空虚にした後、37°C に加温した生理的食塩水を注入ポンプを用いて、10 ml/min の注入速度で注入しつつ、膀胱内圧を圧トランスデューサー (P23 ID, Statham) で測定し、ポリグラフ (日本電気三栄, 361 システム) を用いて連続的に記録した。反射性排尿が生じた時点で膀胱内注入を停止し、膀胱容量 (注入量)、残尿量、有効膀胱容量 (膀胱容量 - 残尿量) の3項目のウロダイナミックパラメーターを算出した。残尿量は、膀胱内への生理的食塩水の注入に用いたカニューラより、注射筒にて、膀胱内に残った液を吸引し、測定した。また、排尿閾値圧および膀胱収縮圧についても可能な限り算出した。生理的食塩水の膀胱内注入により反射性排尿を数回繰り返して誘発し、各パラメーターの再現性が良好なことを確認した後に、薬理実験を行った。

薬剤の投与は、大腿静脈または前腕皮静脈に留置したカニューラからの one shot 静注法で行った。投与後の膀胱内圧曲線測定は薬剤投与5分後から

行った。薬剤投与量はプロピペリンとテロジリンは、2, 5, 10 mg/kg, オキシブチニン は 0.25, 0.5, 1 mg/kg とした。実験中は血圧とともに心拍数を瞬時形計数ユニット (日本電気三栄, 1321) を介して測定し

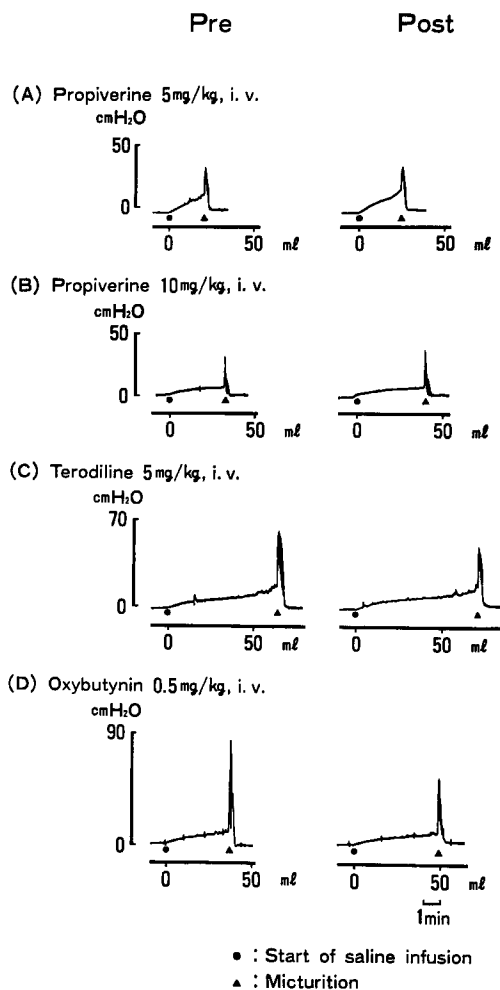


Fig. 2. Cystometrograms showing the effect of propiverine (A, B), terodiline (C), oxybutynin (D) in the decerebrate dog. Saline infusion was initiated 5 min after administration. Pre: pre-administration, Post: post-administration

た. なお, 実験台の温度を $39 \pm 1^\circ\text{C}$ とし, 動物の直腸内温度を 39°C 前後に維持した.

薬剤の投与前後の各ウロダイナミックパラメーターの測定値については, student's paired t-test による推計学的検討を行い, 5%以下の危険率を示すものを有意の変化とした.

成 績

膀胱内に加温した生理的食塩水を持続的に注入すると, 膀胱内圧は徐々に上昇し, 排尿閾値圧に達すると, 急激な内圧の上昇とともに, 外尿道口から尿の排出が生じ, 数回の内圧の変動後に, 排尿が終了した. 3 薬剤の投与前後における膀胱容量 (bladder volume), 残尿量 (residual volume), 有効膀胱容量 (functional bladder volume) の変動を Table 1 に, また, プロピペリン 5, 10 mg/kg 投与前後, テロジリン 5 mg/kg 投与前後, オキシブチニン 0.5 mg/kg 投与前後における閾値圧 (threshold pressure) と収縮圧 (contraction pressure) を Table 2 に示した.

以下, プロピペリン, テロジリン, オキシブチニンの順序で, 各薬剤の効果を述べる.

1) プロピペリンの排尿反射に及ぼす効果

Fig. 2A および 2B にそれぞれ, 薬剤投与前, プロピペリン 5, 10 mg/kg 投与後の膀胱内圧曲線の典型例を示した. 5 mg/kg 投与例では, 投与前には, 膀胱容量が 21 ml で, 排尿が生じ, 残尿量は 3.2 ml であった. 投与後には, 膀胱容量が 25 ml となり, 残尿量は 4.2 ml であった (Fig. 2A). 10 mg/kg 投与例では, 投与前には, 膀胱容量が 33 ml で, 排尿

が生じ, 残尿量は 1 ml であった. 投与後には, 膀胱容量が 41 ml となり, 残尿量は 1.4 ml であった (Fig. 2B). 有効膀胱容量は, 5 mg/kg 投与前後では, それぞれ, 17.8 ml, 20.8 ml, 10 mg/kg 投与前後では, それぞれ, 32 ml, 39.6 ml であった.

薬剤投与前後のウロダイナミックパラメーターの変動をみると, 膀胱容量は 5, 10 mg/kg 投与後にそれぞれ, 38.4 ± 10.8 ml (平均 $\pm$ 標準誤差) から 45.0 ± 12.4 ml, 45.5 ± 13.3 ml から 55.3 ± 15.6 ml と有意に増加したが, 残尿量には有意の変化はなかった. 有効膀胱容量は 10 mg/kg 投与後で 43.2 ± 12.3 ml から 52.3 ± 14.7 ml と有意に増加した (Table 1). また, 閾値圧, 収縮圧については, 5 および 10 mg/kg 投与前後で検討できたが, いずれの投与量でも, 有意の変化は認められなかった (Table 2).

2) テロジリンの排尿反射に及ぼす効果

Fig. 2C に薬剤投与前, テロジリン 5 mg/kg 投与後の膀胱内圧曲線の典型例を示した. 投与前には, 膀胱容量が 64 ml で, 排尿が生じ, 残尿量は認められなかった. 投与後には, 膀胱容量が 71 ml となり, 残尿量は 26 ml であった. 有効膀胱容量は投与前後でそれぞれ, 64 ml, 45 ml であった. 薬剤投与前後のウロダイナミックパラメーターの変動をみると, 5 mg/kg 投与後に膀胱容量と残尿量はそれぞれ, 45.9 ± 10.8 ml から 50.6 ± 12.0 ml, 1.8 ± 1.4 ml から 11.1 ± 4.1 ml と有意に増加したが, 有効膀胱容量には有意の変化は認められなかった. また, 10 mg/kg 投与後には, 膀胱容量, 残尿量, 有効膀胱容量のいずれも有意な変化は認められなかった (Table 1). 10 mg/kg 投与後には, 明らかな心拍数の減少と血圧の低下のほかに

Table 1. Effects of propiverine, terodiline, oxybutynin on bladder volume, residual volume and functional bladder volume in the decerebrate dog

Drug	Dose (mg/kg, i.v.)	Bladder volume (ml)		Residual volume (ml)		Functional bladder volume (ml)		n
		Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	
Propiverine	2	36.5 ± 17.5	34.8 ± 19.2	2.5 ± 1.0	2.5 ± 1.0	34.0 ± 16.8	32.4 ± 18.4	6
	5	38.4 ± 10.8	$45.0 \pm 12.4^*$	2.4 ± 1.5	3.4 ± 1.6	36.0 ± 10.1	41.6 ± 11.7	9
	10	45.5 ± 13.3	$55.3 \pm 15.6^*$	2.3 ± 1.7	2.9 ± 1.2	43.2 ± 12.3	$52.3 \pm 14.7^*$	8
Terodiline	2	32.8 ± 6.4	32.3 ± 6.2	3.1 ± 1.1	3.0 ± 1.3	29.7 ± 5.8	29.3 ± 5.5	6
	5	45.9 ± 10.8	$50.6 \pm 12.0^*$	1.8 ± 1.4	$11.1 \pm 4.1^*$	44.0 ± 10.0	39.4 ± 10.9	9
	10	39.2 ± 8.6	41.5 ± 9.4	0.6 ± 0.3	9.7 ± 4.1	38.6 ± 8.6	31.8 ± 9.6	6
Oxybutynin	0.25	33.2 ± 18.6	36.5 ± 19.3	1.1 ± 0.6	4.3 ± 2.8	32.1 ± 18.4	32.2 ± 16.6	6
	0.5	36.4 ± 9.5	$45.7 \pm 9.3^{**}$	2.6 ± 1.2	$10.2 \pm 3.1^*$	33.9 ± 9.1	35.4 ± 8.4	9
	1	49.6 ± 12.8	$59.0 \pm 14.9^*$	1.6 ± 0.8	$24.1 \pm 8.3^*$	48.1 ± 12.2	$34.9 \pm 8.3^*$	8

Pre: pre-administration, Post: post-administration (5 min after administration), n: number of dogs tested. Each value indicates the mean $\pm$ S.E., * and **: significant difference between pre- and post-administration values with $p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively (Student's paired t-test).

Table 2. Effects of propiverine, terodiline, oxybutynin on threshold pressure and contraction pressure in the decerebrate dog

Drug	Dose (mg/kg, i.v.)	Threshold pressure (cmH ₂ O)		Contraction pressure (cmH ₂ O)	
		Pre	Post	Pre	Post
Propiverine	5	15.0±1.0	16.3±1.4 (9)	47.7±11.0	47.5±11.3 (6)
	10	12.8±2.3	12.2±1.9 (8)	42.5± 6.9	41.5± 6.9 (5)
Terodiline	5	16.5±1.3	17.7±1.7 (8)	33.9± 4.8	33.4± 5.0 (5)
Oxybutynin	0.5	14.5±1.7	15.1±1.3 (9)	44.3± 3.0	37.7± 3.4* (6)

Pre: pre-administration, Post: post-administration (5 min after administration), (): number of dogs tested, Each value indicates the mean ± S.E., *: significant difference between pre- and post-administration values with $p < 0.05$ (Student's paired t-test).

脈圧の増加も出現した。閾値圧と収縮圧については、5 mg/kg 投与前後で検討したが、有意の変化はなかった (Table 2)。

3) オキシブチニンの排尿反射に及ぼす効果

Fig. 2D に薬剤投与前、オキシブチニン 0.5 mg/kg 投与後の膀胱内圧曲線の典型例を示した。投与前には、膀胱容量が 36 ml で、排尿が生じ、残尿量は認められなかった。投与後には、膀胱容量が 48 ml となり、残尿量は 16 ml であった。有効膀胱容量は投与前後でそれぞれ、36 ml, 32 ml であった。薬剤投与前後のウロダイナミクパラメーターの変動をみると、膀胱容量は 0.5, 1 mg/kg 投与後にそれぞれ、 36.4 ± 9.5 ml から、 45.7 ± 9.3 ml, 49.6 ± 12.8 ml から 59.0 ± 14.9 ml と有意に増加し、残尿量も 0.5, 1 mg/kg 投与後にそれぞれ、 2.6 ± 1.2 ml から 10.2 ± 3.1 ml, 1.6 ± 0.8 ml から 24.1 ± 8.3 ml と有意に増加した。有効膀胱容量は 1 mg/kg 投与後には 48.1 ± 12.2 ml から 34.9 ± 8.3 ml と有意に低下した。閾値圧と収縮圧については、0.5 mg/kg 投与前後で検討した。閾値圧には有意の変化は認められなかったが、収縮圧は 44.3 ± 3.0 cmH₂O から 37.7 ± 3.4 cmH₂O と有意に低下した (Table 2)。

考 察

本実験成績では、プロピベリン、テロジリンおよびオキシブチニンは、蓄尿時のパラメーターである膀胱容量については、いずれも増大させ、蓄尿機能に対してはどの薬剤も一見有利に働くように思える。しかし、有効膀胱容量についてみると、プロピベリンのみが増大させ、テロジリンは有意の変化を示さず、オキシブチニンはむしろ減少させた。これは、残尿量をプロピベリンはそれ程変化させなかったのに対し、テロジリンとオキシブチニンは増加させたことによる。また、収縮圧に対しては、プロピベリンとテロジリンは有意な影響を及ぼさなかったが、オキシブチニンはこれを

低下させた。このように、同じ抗ムスカリン作用とカルシウム拮抗作用を有する 3 種の薬剤がウロダイナミクパラメーターに及ぼす効果の異なる主な原因としては、各薬剤の有する両作用の強さが異なることが考えられる。

プロピベリンのモルモット摘出膀胱筋条片におけるアセチルコリンの用量作用曲線から算出した pA_2 は 6.36 であり⁴⁾、テロジリンのウサギ摘出膀胱筋条片におけるカルバコールの用量作用曲線から算出した pA_2 は 6.12 と報告されている⁵⁾。一方、オキシブチニンのモルモット摘出膀胱筋条片におけるアセチルコリンの用量作用曲線から算出した pA_2 は 7.38 である⁶⁾。したがって、プロピベリンとテロジリンの抗ムスカリン作用は、オキシブチニンと比較して明らかに弱いものと思われる。これに対してカルシウム拮抗作用に関しては、プロピベリン、テロジリンおよびオキシブチニンは、ほぼ同等の効力を有することが推測される^{4, 6)}。摘出膀胱筋条片での実験結果より、プロピベリンとテロジリンの抗ムスカリン作用とカルシウム拮抗作用の強さは類似している^{4, 5)} ことから、両薬剤の生体位膀胱への効果も同様なことが推定された。しかし、本実験成績ではプロピベリンは残尿量に有意な変化を及ぼさなかったが、テロジリンは増加させた。この理由としてはプロピベリンが生体位膀胱に対して、抗ムスカリン作用よりも、カルシウム拮抗作用を強く示すこと^{7, 8)} によると思われる。

テロジリン 2, 5, 10 mg/kg の効果を検討した本実験成績と 0.3, 1, 3 mg/kg の効果を検討した以前の成績⁹⁾ と比較すると、膀胱容量、有効膀胱容量、残尿量はほぼ同様な結果であったが、本実験では投与量が多くなっているにもかかわらず、以前の成績で有意な低下が見られた収縮圧と閾値圧については、本実験では有意な変化がなかった。これは、両実験での体位の違いと腹圧の関与の有無によると考えられる。以前の試験⁹⁾ では仰臥位で開腹した状態で行ったのに対し

て, 本実験は横臥位で閉腹した状態で行っており, 腹圧の関与により, 収縮圧と閾値圧に有意な変化が生じなかった可能性もある. 10 mg/kg 投与後には, 膀胱容量, 残尿量および有効膀胱容量のいずれにも有意な変化は認められなかったが, 明らかな血圧と心拍数の低下と, 脈圧の増加が観察された. また, テロジリンの高用量投与では, 血圧の低下に伴う呼吸数の増加も報告されている¹⁰⁾. したがって, 10 mg/kg の投与量は排尿反射に及ぼす影響を検討するには多すぎるものと考えられる.

オキシブチニン 0.25, 0.5, 1 mg/kg の効果を検討した本実験成績と 0.03, 0.1, 0.3 mg/kg の効果を検討した以前の成績¹¹⁾とを比較すると, 膀胱容量, 有効膀胱容量, 閾値圧, 残尿量および収縮圧のいずれも, ほぼ同様な結果であった. 1 mg/kg 投与後には, 有意な収縮圧の低下と残尿量の増加が認められ, この投与量では抗ムスカリン作用が強く発現したためと思われる.

理想的な頻尿改善剤の効果としては, 排出能には影響を与えず蓄尿能のみを高めること, すなわち, 膀胱容量の増加でなく, 有効膀胱容量の増加をもたらすことである. 本実験成績では, プロピペリンは残尿量に変化を与えず, 膀胱容量を増加させ, 有効膀胱容量の増加をもたらした. したがって, プロピペリンには頻尿改善剤として高い有用性のあることが示唆された. 本実験で示された静注 5 分後での急性効果が, 経口投与を行う臨床の場で, そのまま再現されるかどうかは必ずしも断定しえないが, プロピペリンは膀胱の過活動状態時に生じる頻尿や尿失禁などの症状に対して, 有用な薬剤となることが期待される.

結 語

除脳イヌを対象として, 膀胱内圧測定法により, プロピペリン, テロジリンおよびオキシブチニンの下部尿路機能に及ぼす作用を比較検討した. その結果, いずれの薬剤も膀胱容量を増大させたが, 有効膀胱容量に対しては, プロピペリンのみが増大させ, テロジリンは有意の変化を示さず, オキシブチニンはむしろ減少させた. したがって, 本実験成績でみ限りプロピペリンは, 頻尿改善剤として, 他の 2 剤と比較して, より有用性が期待される薬剤であることが示唆された.

文 献

- 1) 小川秋實, 島崎 淳, 三矢英輔, 宮崎 重, 栗田 孝, 橋 直矢, 花岡一雄: 頻尿・尿失禁に対する terodiline hydrochloride (TD-758) の臨床薬効評価おもに神経因性膀胱患者を対象とした多施

設二重盲検比較試験による検討. 医学のあゆみ **140**: 231-247, 1987

- 2) 小柳知彦, 丸 彰夫, 谷口光太郎, 信野祐一郎, 高松恒夫, 森田 肇, 熊本悦明, 岡山 悟, 大村清隆, 横山英二, 折笠精一, 今林健一, 相馬文彦, 中野修道, 大沼徹太郎, 西村洋介, 白岩康夫, 山口 脩, 深谷保男, 佐藤昭太郎, 上原 徹, 岡田耕市, 平賀聖悟, 島崎 淳, 安田耕作, 村山直人, 遠藤博志, 山城 豊, 香村衡一, 並木徳重郎, 高野 学, 河辺香月, 松村敏之, 松木克之, 岸本 孝, 滝本至得, 岡田清己, 川添和久, 清滝修二, 布施卓郎, 宮崎一興, 石堂哲郎, 久住治男, 長野賢一, 上野 精, 小林克己, 三矢英輔, 近藤厚生, 小林峰生, 山村秀夫: 神経因性膀胱, 不安定膀胱に対する塩酸オキシブチニン (KL 007 錠) の臨床評価—プラセボとの二重盲検群間比較試験—. 西日泌尿 **48**: 1051-1072, 1986
- 3) Kelly L-U and Wehnert J: Die Wirkung von Anticholinergika auf den Harnblasentonus und auf die Funktion der Harnentleerung. Z Urol Nephrol **72**: 765-769, 1979
- 4) 春野明弘, 山崎靖人, 三好和久, 三宅秀和, 土屋勝彦, 小坂光男, 永井正則, 入来正躬: 頻尿改善剤 propiverine hydrochloride およびその代謝物のモルモット摘出膀胱標本に対する作用. 日薬理誌 **94**: 145-150, 1989
- 5) 阿部充生, 小野靖彦, 山崎芳伸, 氏家新生, 池田滋: Terodiline hydrochloride の摘出膀胱筋における作用. 日薬理誌 **90**: 33-40, 1987
- 6) 会田陽子, 金子洋子, 笠間 俊夫: Oxybutynin hydrochloride の摘出平滑筋 (回腸, 膀胱および尿道) に対する作用. 日薬理誌 **87**: 629-639, 1986
- 7) 野村鳴夫, 金子 茂, 浜川寿博, 永井正則, 入来正躬: Propiverine hydrochloride およびその代謝物のラット生体位膀胱機能に対する作用. 日薬理誌 **94**: 173-180, 1989
- 8) 金子 茂, 北里健二, 山崎泰英, 岡田博匡, 永井正則, 入来正躬: 頻尿改善剤 propiverine hydrochloride の除脳イヌの膀胱機能に対する作用. 日薬理誌 **95**: 55-61, 1990
- 9) 西沢 理, 中村 久, 小浜丈夫, 松崎 章, 福田 孝, 守屋 至, 土田正義: テロジリンの下部尿路機能に対する作用. 泌尿紀要 **33**: 458-464, 1987
- 10) 小野靖彦, 山崎芳伸, 阿部充生, 氏家新生, 池田滋: Terodiline hydrochloride の一般薬理作用 (第 2 報), 呼吸・循環器系に及ぼす影響. 応用薬理 **32**: 1149-1157, 1986
- 11) Nishizawa O, Sugaya K, Kohama T, Satoh K, Harada T and Tsuchida S: Effect of oxybutynin on reflex micturition in the decerebrate dog as determined by urodynamic evaluation. Neuro-urol Urodyn **8**: 513-519, 1989

(Received on February 5, 1990)

(Accepted on May 7, 1990)

(迅速掲載)