

Flavoxate hydrochloride のラット膀胱におよぼす

効果：経口投与による効果について

東京都老人総合研究所基礎第二生理*

加	世	田	正	和
佐	藤	昭	夫	
佐	藤	優	子	
照	井	直	人	
鳥	潟	裕	子	

EFFECT OF FLAVOXATE HYDROCHLORIDE
ON BLADDER FUNCTION OF THE RATS:
EFFECT OF PERORAL ADMINISTRATIONMasakazu KASEDA, Akio SATO, Yuko SATO,
Naohito TERUI and Yuko TORIGATA*From the 2nd Department of Physiology, Tokyo Metropolitan
Institute of Gerontology*

Continuous cystometric recording through a balloon catheter was carried out on rat and changes after administration of AK-123 (flavoxate hydrochloride) were studied.

- 1) Intragastric administration of AK-123 less than 62.5mg/kg showed no effect on the voiding contraction of the bladder.
- 2) Intragastric administration of AK-123, 125 to 250mg/kg, exerted inhibition on the voiding contraction starting 45 minutes and reaching the maximum level 60 to 75 minutes after the administration. The vesical contraction returned to the original level in 120 to 180 minutes.
- 3) Intragastric administration of AK-123 more than 500 mg/kg inhibited the vesical contraction and lowered the blood pressure remarkably.

Both the vesical function and blood pressure did not return to the original level and the experimental animals got deteriorated.

は じ め に

Flavoxate hydrochloride (INN, AK-123) を静注したさいにラットの膀胱機能におよぼす効果については、われわれの研究室からすでに詳細に報告したように(加世田・佐藤・佐藤・鳥潟, 1975), AK-123 は膀胱の排尿収縮を著しく抑制し, その抑制は膀胱支配の骨盤神経の遠心性放電の減少に起因することが明らかにされた。

ここで興味があることは, AK-123 の経口投与が果

して静注投与と同様に膀胱の排尿収縮を抑制しうるかどうかである。この補遺実験では, 前回の実験と同様にラットを用いて膀胱内圧をバルーン法で測定しながら, 膀胱容積をある程度拡張して排尿収縮を誘発させておき, そこで AK-123 の経口投与が膀胱の排尿収縮におよぼす効果を調べた。

この実験の技術的な最大の問題点は, まず対照群のラットの膀胱の排尿収縮を連続的に安定に記録することにくふうをしなければならないことであった。ただし, この問題は後で述べるような方法で解決した。

方 法

実験には19匹の、オスの成長ラット（9～17週齢、280～380 g）を用いた。麻酔はウレタン 500 mg/kg, i. p. とクロラローズ 50 mg/kg, i. p. の混合麻酔をおこなった。

AK-123 は蒸留水で8%にして使用した。溶解はマグミキサーで70°Cに温度を上昇させて攪拌しておこなった。AK-123 の溶液は、経口的に胃内に挿入留置したポリエチレン細管（外径 1.7 mm, 内径 1.0 mm）の胃内カテーテルを通して胃内に直接投与した。AK-123 溶液の急激な（1分以内）胃内投与にさいしての胃壁の拡張という機械的刺激の膀胱におよぼす効果を除去するために胃壁からのおもな求心経路を含む迷走神経を両側ともに頸部で切断して実験をおこなった。両側迷走神経切断による呼吸困難を防ぐ目的で、ガラミンを頸静脈カテーテルを通して静注投与をおこなって動物を不動化し、人工呼吸器を用いて、気管カニューレを通して呼吸を維持した。

必要に応じてのマクロデックスの補液、動脈血圧の測定、室温、体温の維持、膀胱内圧の測定法などすべ

て前回の論文（加世田ら、1975）に記載したものと同様な方法を今回も用いた。

実 験 成 績

1) 対照実験

膀胱内に挿入したバルーンの内容積をある程度大きくすると膀胱は通常頻度が約 0.5～5回/min の周期的な排尿収縮を示し、その収縮の振幅は 150～800 mmH₂O である。この周期的排尿収縮は20分ないし30分間持続するが、その間に収縮の頻度は減少し振幅は低下し始め、ついには消失する。

AK-123 の経口投与の排尿収縮におよぼす効果を調べるにはその収縮がさらに長時間記録されねばならない。そこで、膀胱内バルーン容積がゼロから急激にある一定の容積（0.1～0.2 ml）に増すと膀胱には比較的高頻度の排尿収縮が出現し、約1分後から比較的稳定な通常の頻度の排尿収縮が周期的に持続する。そこで数分後に膀胱内バルーン容積をゼロにすると排尿収縮は消失する。2～3分間膀胱を休止させた後、ふたたび膀胱内バルーン容積を増すと膀胱はふたたび排尿収縮を再現させる。このような手法を用いると数時間に

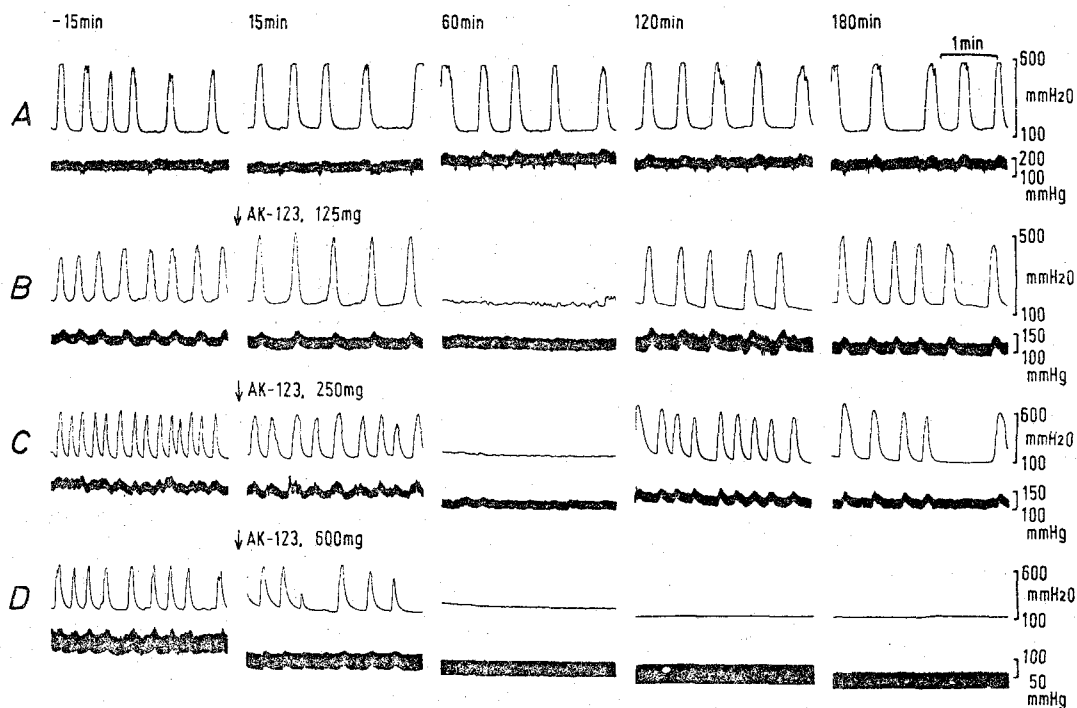


Fig. 1. 膀胱の内圧曲線（上）と血圧（下）の記録例。A～D はそれぞれ別のラットから記録。A: コントロール。B: AK-123 の 125 mg/kg 投与。C: 250 mg/kg 投与。D: 600 mg/kg 投与。B～D: AK-123 の投与は矢印で示す。最上段にある時間は、AK-123 投与前15分、投与後15分、60分、120分、180分、における記録例を B～D で示し、A では AK-123 を投与していないがその時間に準ずるものである。いずれの記録でも、膀胱内圧バルーン容積を急激に増した1分後からの内圧曲線を示してある。

わたって排尿収縮を断続的にではあるが、安定に記録することが可能である。3匹のラットについて対照実験をおこなったが、その1例の排尿収縮の記録例をFig. 1-Aに示してある。約3時間にわたって、断片的記録例ではあるが排尿収縮の頻度、振幅ともに比較的安定に保たれていることに気づかれよう。3例について排尿収縮の頻度と振幅の時間経過をまとめたものがFig. 2-AとFig. 3-Aに示されている。膀胱の排尿収縮は、膀胱を2~3分休止させては数分間排尿収縮を記録するという方法を用いた。なお、排尿収縮の頻度と振幅を測定するさいには、膀胱内バルーン容積を増した後、1分を経過してからの収縮について測定した。今回の実験はすべてこのような方法を用いておこなうことにした。

胃内に蒸留水をAK-123の8%水溶液1250mg/kg

相当する量を投与しても、上記の方法で記録した膀胱の排尿収縮の頻度および振幅には影響をおよぼさないことを対照群3例について確認した。

2) 膀胱の周期的排尿収縮におよぼすAK-123の効果

Fig. 1-BとCはAK-123の125mg/kgと250mg/kgをそれぞれ別の動物に胃内投与すると、投与後60分でも排尿収縮が完全に消失する事実を実際の記録例を用いて示してある。120分後には排尿収縮が回復していることが示されている。AK-123の125mg/kg投与では血圧はほとんど変化がないが、250mg/kg投与では血圧の軽度の低下が認められている。このように血圧の低下がAK-123投与によって生じた場合にマクロデックスの静注をおこない、血圧をもとの値に上昇させてやっても排尿収縮の抑制が依然と

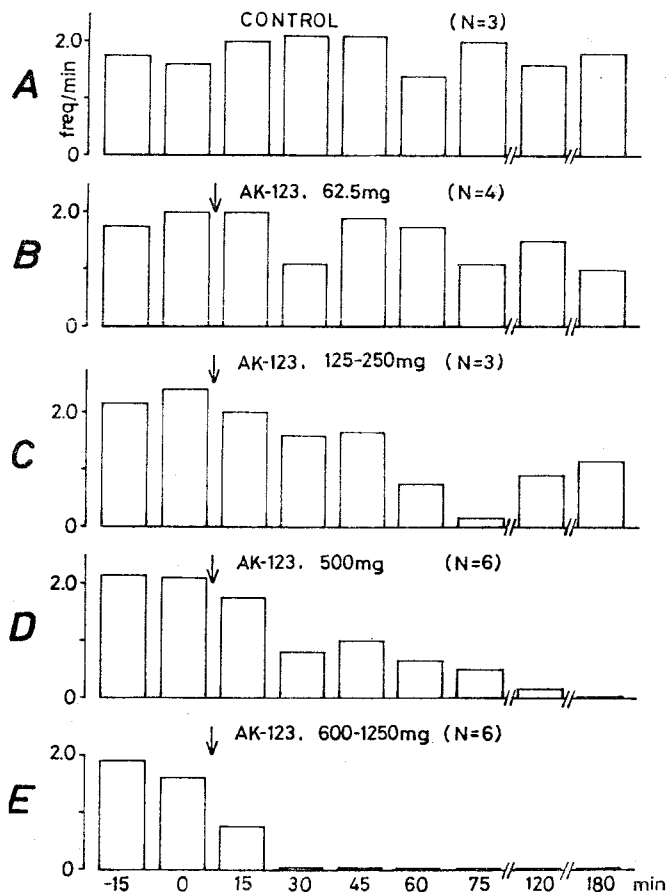


Fig. 2. 膀胱の排尿収縮の頻度におよぼすAK-123の胃内投与効果. A: 対照. 3例で試験. B: AK-123の62.5mg/kg投与. 4例で試験. C: 125~250mg/kg投与. 3例. D: 500mg/kg投与. 6例. E: 600~1250mg/kg投与. 6例. B~E: AK-123投与は矢印で示す. 投与前, 15分, 直前, 投与後15分, 30分, 45分, 60分, 75分, 120分, 180分の時間を横軸に示す (E). B~Eの時間はAの対照にも準ずる. A~Eの縦軸には, おおの4分間の測定した排尿収縮の頻度をとおのの例数について平均したものを示してある.

して認められたので、AK-123 の 250 mg/kg 投与で認められる排尿収縮の抑制は血圧の低下に起因する抑制ではない。Fig. 1-D は、AK-123 の 600 mg/kg 投与では投与後15分ですでに排尿収縮は不完全ではあるが抑制を受けており、60分では完全に抑制され、120分、180分後に至るも排尿収縮は回復せず、しかも血圧は低下の一方的変化を示している。

今回の実験では AK-123 を 4 例で 62.5 mg/kg を投与し、3 例で 125~250 mg/kg、6 例で 500 mg/kg、6 例で 600~1250 mg/kg を投与した。AK-123 投与前および投与後の膀胱の排尿収縮頻度と振幅の値を対照実験のところで記載した方法で測定してすべての例を Fig. 2 および 3 に要約した。Fig. 2 は排尿収縮の頻度の、Fig. 3 は排尿収縮の振幅の値を示したものである。

Fig. 2 と 3 から理解できるように、AK-123 の 62.5 mg/kg 投与では、排尿収縮の頻度は投与後 30 分である程度減少、45 分後には回復をみている。75 分後から 180 分後に至るまでわずかに減少もみられる。この頻度の変化は 4 例中 1 例のみで認められたもので他の 3 例では変化がなかった。ところが排尿収縮の振幅に

はこの投与量ではほとんど影響が認められなかった (Fig. 3-B)。

AK-123 の 125~250 mg/kg 投与では、排尿収縮の頻度は投与後約 30 分から少々減少し、60 分後からは著しく減少し 75 分後に最大の抑制に達し (対照の 7%)、120 分後、180 分後に徐々に収縮が回復している (Fig. 2-C)。一方、振幅は 45 分後から減少をはじめ、60 分、75 分後に約 1/3 に減少しているが、120 分、180 分後に回復に向かっている (Fig. 3-C)。

AK-123 の 500 mg/kg 投与では、排尿収縮の頻度は 15 分後に少々減少、30 分後には約 1/3 に減少し 60 分後、120 分後、180 分後と徐々に減少して回復困難となっている (Fig. 2-D)。振幅も投与後 15 分から徐々に低下して 60 分後、120 分後と時間がたつにつれて低下している (Fig. 3-D)。

AK-123 の 600~1250 mg/kg 投与では、投与後 15 分ですでに頻度は 50% 以下に減少し、30 分後には消失してしまっている (Fig. 2-E)。振幅についても 30 分後にはゼロになっている (Fig. 3-E)。180 分後に至っても回復不能であった。

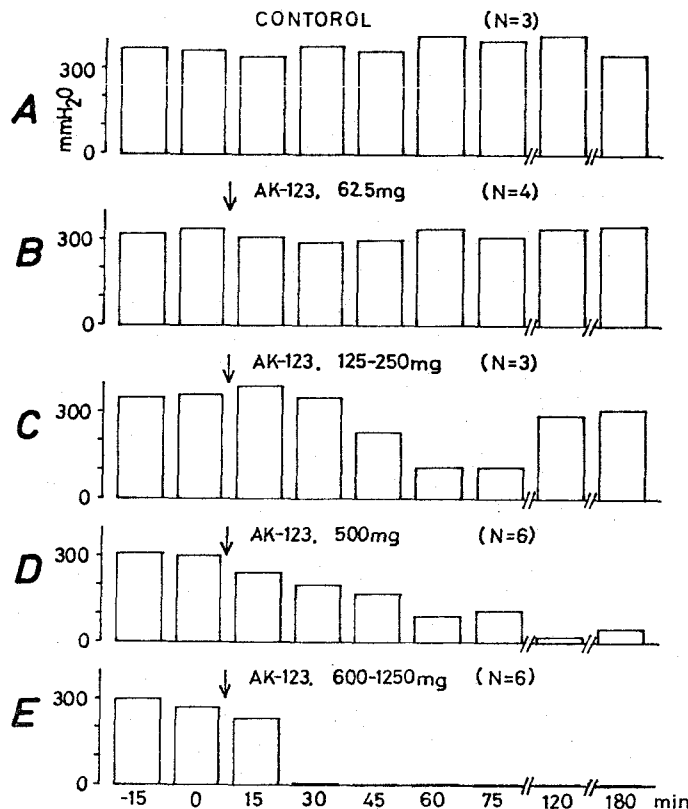


Fig. 3. 膀胱の排尿収縮の振幅におよぼす AK-123 の胃内投与効果。縦軸に 4 分間の測定した排尿収縮の平均振幅を試験例数の平均で示してある以外はすべて Fig. 2 と同様である。

考 察

膀胱をときどき休ませるという本実験で用いた方法により、ラットの膀胱の排尿収縮を断続的ではあるが長時間にわたって記録することが可能になった。その結果、ラットの膀胱の排尿収縮におよぼす AK-123 の胃内投与の効果調べることが可能になった。

AK-123 の 125~250 mg/kg の胃内投与は排尿収縮を抑制するが、その抑制は投与後約60分で最大に達することが見いだされた。同時に血圧の低下も認められた。血圧の低下をマクロデックス投与で防いでもなお排尿収縮の抑制が認められる事実から考えて、この投与量で認められる排尿収縮におよぼす抑制効果は血圧の低下による二次的效果であるとはいえない。AK-123 の 62.5 mg/kg 以下の投与では血圧および排尿収縮に効果をおよぼさなかったが、500 mg/kg 以上の投与では血圧低下も著しく、しかも排尿収縮の抑制も強くそれらの回復は認められず一般にラットは回復不能のまま、そのご全身状態の悪化をきたした。マクロデックス投与でも血圧の回復は困難であった。よってラットの場合 AK-123 の経口投与は 125~250 mg/kg が適量に思われる。

井上ら (1975) は AK-123 のラットにおける尾静脈あるいは胃内投与 (6.7 mg/kg) したさいの血中濃度を測定しており、静注の場合には一次速度式に従って減少し、胃内投与の場合には血中濃度は速やかに上昇し投与後 15~20 分で最高濃度に達したのち直線的に減少したと報告している。今回のわれわれの実験では AK-123 の 125~250 mg/kg の胃内投与では投与後約 60 分で膀胱の排尿収縮に対して最大効果を発揮しているので、当然 60 分で AK-123 の血中濃度も最大に達しているものと推定されるが、AK-123 の 125~250 mg/kg という量では血中濃度曲線が井上らが AK-123 の 6.7 mg/kg で求めた量における血中濃度曲線と多少異なるものとなってもかまわないであろう。加世田ら (1975) による AK-123 の静注投与によるラット膀胱の排尿収縮におよぼす抑制効果は約 5 mg/kg で明確な効果が求められているので、その程度の AK-123 の

血中濃度が排尿収縮の明確な抑制には必要なものと思われる。

今回の実験では長時間にわたって動物の麻酔状態をある程度深く維持するために、麻酔を前回の実験 (加世田ら, 1975) に比較して少々深い麻酔を用いたが、このことは前回の実験成績と今回の実験成績に本質的な矛盾をきたしていない。

要 約

(1) クロラローズ・ウレタン混合麻酔ラット 19 匹について、AK-123 の胃内投与の膀胱の排尿収縮におよぼす効果について前回のわれわれの実験 (加世田ら, 1975) に対して補足的実験をおこなった。

(2) 膀胱内圧はバルーン法によって連続記録した。膀胱の周期的排尿収縮は、膀胱内バルーン容積を増すことで出現させ、数分後に 2~3 分間バルーン容積をゼロにして膀胱を休ませてから、ふたたび排尿収縮を出現させる手法を用いて長時間排尿収縮を断続的に記録できた。

(3) AK-123 の 62.5 mg/kg 以下の胃内投与では膀胱の排尿収縮にほとんど効果が認められなかった。

(4) AK-123 の 125~62.5 mg/kg の胃内投与で約 45 分後から膀胱の排尿収縮の抑制が認められ、約 60 分~75 分後に抑制効果は最大に達し、120 分、180 分後にはふたたび収縮は回復する傾向を示した。

(5) AK-123 の 500 mg/kg 以上の胃内投与では膀胱の排尿収縮は強く抑制を受けるとともに血圧の降下も著しく、どちらも 180 分後になっても回復することなく、全身状態の悪化をきたした。

文 献

- 1) 井上 祥・杉山 信・立脇信清・安藤富仁・森野 昭・奥山義男: 塩酸フラボキセートの吸収、分布、排泄について。医薬品研究, 6: 260~266, 1975.
- 2) 加世田 正和・佐藤 昭夫・佐藤 優子・鳥潟 裕子: Flavoxate hydrochloride のラット膀胱機能におよぼす効果。臨床生理, 5: 540~547, 1975.

(1977年6月17日受付)