

1-Diethylaminoethyl-3(p-methoxybenzyl)- quinoxalone-2 (P-201) の イヌ尿管筋電図におよぼす影響

東北大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 矢戸仙太郎教授)

土 田 正 義*
菅 原 博 厚**
桑 原 正 明***

ELECTROMYOGRAPHIC STUDY OF THE EFFECT OF 1-DIETHYLAMINOETHYL-3 (p-METHOXYBENZYL)- QUINOXALONE-2 (P-201) ON THE URETER

Seigi TSUCHIDA, Hiroatsu SUGAWARA and Masaaki KUWABARA

*From the Department of Urology, Tohoku University School of Medicine, Sendai, Japan
(Chairman: Prof. S. Shishito, M. D.)*

In order to investigate the effect of 1-diethylaminoethyl-3 (p-methoxybenzyl)-quinoxalone (P-201) on the ureteral function, electromyograms of the adult dog ureters were recorded after renal vein ligation. Blood pressure was also recorded. The following results were obtained.

1) Action potential of the ureter disappeared for 90 to 180 seconds after intra-arterial injection of P-201 at dosage of 2 mg/kg. Transient lowering of blood pressure by 20 to 40 mmHg was simultaneously observed.

2) After intra-arterial injection of P-201 at dosage of 1 mg/kg, discharge intervals of action potential were prolonged by 100 to 200 %. There was, however, almost no change in blood pressure.

緒 言

1-diethylaminoethyl-3(p-methoxybenzyl)-quinoxalone-2(P-201) は Hornkiewicz ら¹⁾により研究された quinoxaline 系の合成剤で、平滑筋臓器に優れた鎮痙作用を示すが、その作用は atropine のような向神経性鎮痙剤ではなく、直接平滑筋に対し弛緩作用を示すものといわれる。

私どもは自律神経剤の尿管機能に対する作用を尿管筋電図学的に検索しているが、上述の性質を持つ P-201 が生体尿管蠕動に対しどのような影響をおよぼすかという点に興味を持った。そこで成犬に P-201 注射液を動注法で投与したときの尿管蠕動の変化を筋電図学的に観察し、興味ある知見を得たので報告する。

実験対象および方法

7~10 kg の健康雑種成犬20頭を使用し、ラボナール麻酔下で P-201 を大動脈内に注入したときの尿管筋電図と血圧曲線を記録した。

なお Hornkiewicz ら¹⁾、小沢²⁾によれば P-201 投

* 助教授

** 助 手

*** 大学院生

与により多少とも血圧が低下するといわれている。したがって P-201 動注により著しく血圧が低下すれば、このときおこった尿管筋電図の変化を、単なる血圧低下による変化と区別できぬ恐れが生ずる。そこで予備実験として頸動脈を切断して急性脱血し、血圧を低下させたときの尿管筋電図を観察した。

つぎに P-201 の投与は以下のような方法でおこなった。すなわち F 5 号のポリエチレンチューブを左股動脈を経て逆行性に腹部大動脈内の腎動脈分岐部より上方の高さまで挿入した。そしてこれを通じて生理的食塩水 1 ml に P-201 1 mg を溶解した溶液を体重 1 kg 当り 1 mg と 2 mg の 2 群に分けて注入した。注入速度は全量が 10 秒以内に注入し終るようにした。

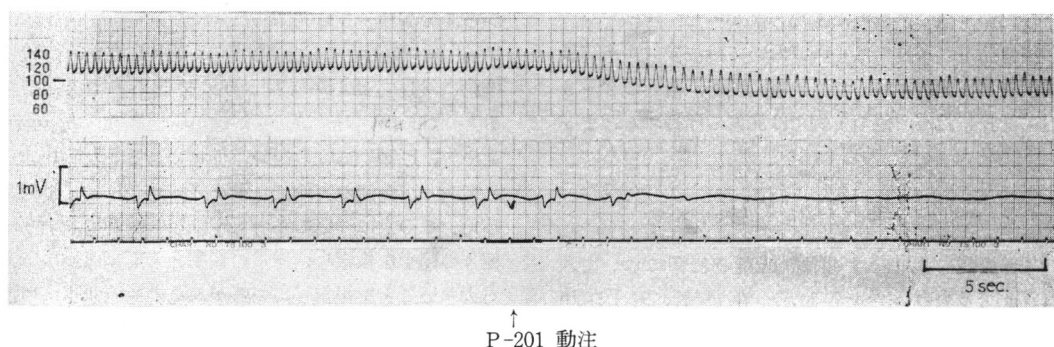
つぎに尿管筋電図の記録法について述べる。私も³⁾がこれまで明らかにしたように、in vivo における尿管筋電図に対する薬剤の影響をみるには、尿量変化による影響を除外した状態で観察しなければならない。そこで既報³⁾の方法に従い、腎静脈結紮により尿分泌を停止させた状態で尿管筋電図を記録した。すなわち左背面斜切開により腎基部を露出し、左腎静脈のみ結紮した。つづいて下腹部正中切開により膀胱を開き、左尿管口から尿の排出のないことを確かめて

から、U-Schlinge 型環状双極誘導導子を尿管口から 10 cm の高さまで挿入し、左尿管筋電図を所定の方法により記録した。血圧の変化は右股動脈に F 5 号ポリエチレンカテーテルを挿入し、これを日本光電製電気血圧計に接続し、RM 2 型 2 素子記録計に尿管筋電図と同時記録した。

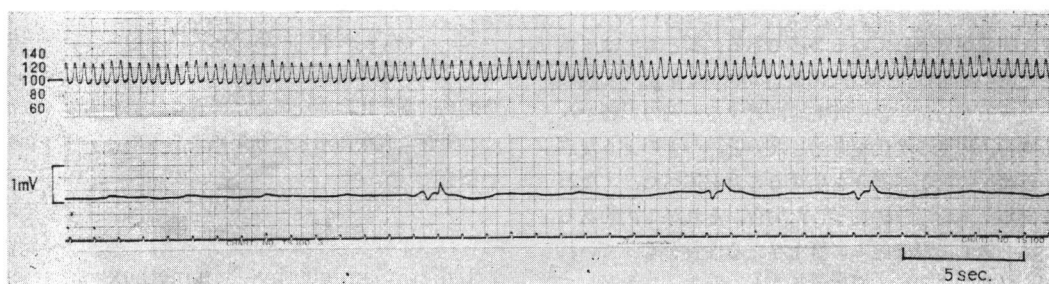
実験成績

まず予備実験である急性脱血により血圧が低下したときの 5 例の変化を述べる。脱血を始めてから 30 秒以内に血圧が 130~100 mmHg から 75~70 mmHg まで低下した 3 例では尿管筋電図にはほとんど変化はみられなかった。しかし血圧が 20 秒以内に 160, 140 mmHg から 80, 65 mmHg と術前の約 50% まで低下した 2 例では放電間隔がそれぞれ 100%, 200% 延長した。しかしいずれの場合も活動電位放電が 10 秒以上にわたって消失することはなかった。

つぎに P-201 投与時の変化を述べる。体重 1 kg 当り 2 mg を動注した 10 例の血圧と尿管筋電図はいずれもほぼ同様の变化を示した。その 1 例を Fig. 1-3 に示す。P-201 動注により一般に血圧は 140~120 mmHg から 40~20 mmHg 程度一過性に低下し、その状

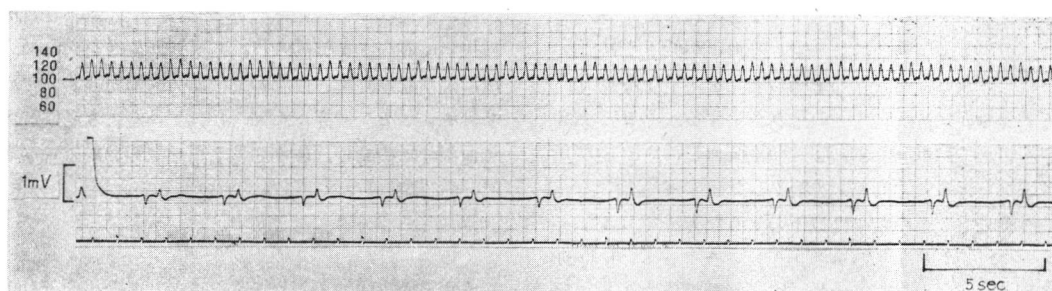


動注後ただちに血圧が低下し放電も消失した。
Fig. 1 P 201 2 mg/kg 動注時の血圧、尿管筋電図



血圧はほぼ術前に回復したが、活動電位の放電間隔は依然として延長している。

Fig. 2 P 201 2 mg/kg 動注 2 分~2 分 30 秒後の血圧、尿管筋電図



放電間隔も注射前の状態になった。

Fig. 3 P-201 2 mg/kg 動注3分～3分30秒後の血圧，尿管筋電図

態が30～40秒継続したが，これは急性脱血時の血圧下降程度を上回るものではなかった。いっぽう，尿管筋電図の変化をみると，動注後ただちに活動電位放電は消失し，尿管筋電図上明らかな抑制が認められた。放電消失状態は1分30秒～3分間継続し，その後ふたたび活動電位が出現し始めた。このさい活動電位消失状態に続いて現われる放電の間隔ははじめ著しく延長していたが，やがて短縮し，5～15分で動注前の状態に戻った。

つぎに体重 1 kg 当り 1 mg を動注した5例についてみると，血圧は4例において 5～10 mmHg 程度低下したが，他の1例では変化しなかった。

尿管筋電図所見では1例において動注後放電が45秒間消失し，3例においては放電間隔が，術前の2～3倍に延長したが，他の1例では20%の延長にとどまった。

考 察

尿管機能におよぼす自律神経剤の影響について，これまで多数の報告をみるが，摘出尿管に対する *in vitro* の成績と生体における *in situ* の実験成績とは必ずしも結果が一致していない。また *in situ* の実験結果だけみても，同一の薬剤を使用しながら研究者により異なった成績が報告されている。これはとりも直さず従来採用されてきた尿管機能の検査法自体に大きな問題が含まれているからである。私どもは尿量変化時の尿管筋電図の変化を computer を使って観察した成績から，生体尿管機能に対する薬剤の影響をみる場合，尿量の変化を考慮しないと，つぎのような点から結果の判定に誤りを生ずることを述べた。すなわちある薬剤を生体に投与した場合，それが1次的あるいは2次的に腎機能に影響を与える性質をもっていれば，必然的に尿量も変化することになる。したがってこのときの尿管機能の変化を，はたして薬剤自体の尿管平滑筋に対する影響なのか，それとも尿量の変化に

付随しておこった2次的結果なのか厳密に区別できない場合がおこりうる。このような観点から，私ども³⁾は尿量変化の影響を除外した尿管筋電図の記録法を種々検索してきたが，腎静脈のみ結紮して尿管筋電図を記録すれば，尿管蠕動に大きな影響を持つ1因子である血流供給も割合良く保たれ，結紮前に比較して活動電位はほとんど変化しないことを確かめ，この方法は薬剤の影響を知るのに適当であると述べた。

さて今回の実験は腎静脈結紮下で尿管筋電図を記録しているから，当然尿量変化の影響は除外できる。その成績をみると，P-201 2 mg/kg 投与時には動注直後から1分30秒～3分間にわたって活動電位が消失し，1 mg/kg 動注時にも放電間隔は延長したから，尿管蠕動に対して明らかな抑制効果を認めることができる。

一方，P-201 には血圧降下作用のあることが認められており，今回の実験でも動注後 40～20 mmHg 低下した。この点について私ども³⁾は尿管蠕動におよぼす種々の因子を検索し，尿量の変動とともに血流の影響も大きいことを報告しているが，この血圧低下は当然尿管に対する血流量を減少させ，尿管蠕動にも抑制的に働くのではないかという疑問を生ずる。しかし予備実験としておこなった脱血時の尿管筋電図をみると，急激に血圧が低下したとき，放電間隔はある程度延長したが，P-201 動注時のような持続的なものではなかった。そして，軽度血圧低下例では活動電位放電にはほとんど変化は現われなかった。したがって P-201 尿管蠕動抑制作用は血圧低下に伴う2次的なものではなく，尿管に直接作用した結果によるものと解すべきであろう。

結 論

1-diethylaminoethyl-3-(p-methoxybenzyl)-quinoxalone-2 (P-201) の尿管機能におよぼす影響をみるために，成犬を対象として，血圧と

腎静脈結紮時の尿管筋電図を記録しつぎの結果を得た。

1) P-201 2 mg/kg 動注後尿管活動電位は1分30秒～3分間消失した。同時に血圧は一過性に20～40 mmHg 低下した。

2) P-201 1 mg/kg 動注後活動電位放電間隔は100～200%延長したが、血圧はほとんど変化しなかった。

(ご指導、ご校閲くださった恩師尖戸教授に深く感謝する。)

文 献

- 1) Hornkiewicz, O. et al.: Wien. Klin. Wsch., 75: 189, 1963.
- 2) 小沢ら：応用薬理, 4: 233, 1970.
- 3) 土田ら：日泌尿会誌投稿中.
- 4) 土田ら：日泌尿会誌, 60: 313, 1969.
- 5) Tsuchida, S.: Tohoku J. exp. Med., 101: 55, 1970.

(1970年10月26日特別掲載受付)

アレルギー疾患に…

副作用のない、抗アレルギー・抗炎症・解毒・肝保護作用をもつ

健保略称
強ミノC

強力ネオミノファーゲンC



包装 2ml 10管・100管, 5ml 5管・50管, 20ml 5管・30管
健保薬価 2ml 26円, 5ml 40円, 20ml 141円

●内服療法には

副腎皮質ホルモン療法, とくにその長期療法に併用して, 同剤の維持量を小量ならしめ, 後療法に用いて再発・再燃を阻止し, 同療法の終結を確実ならしめる

グリチロン錠

包装 30錠, 100錠, 1000錠, 5000錠
健保薬価 1錠 3.50円



▶適応症 感冒, 気管支炎, 喘息, 肝炎, 肝障害, 腎炎, ネフローゼ, 血管性紫斑病, 白血球減少症, 自家中毒, 湿疹, 皮膚炎, 蕁麻疹, 小児ストロフルス, 神経痛, リウマチ, 腰・背痛, 妊娠中毒, 特発性腎出血, 急性出血性膀胱炎, 中耳炎, 副鼻腔炎, 口内炎, フリクテン, 結膜炎, 角膜炎, 薬物副作用, 薬物過敏症など

0J4067

【文献進呈】

ミノファーゲン製薬

東京都新宿区新宿3-31