胃腸管に対する Pyrodifenium bromide (Padrin) の実験的ならびに臨床的效果

東北大学医学部 瘻外科教室

(主任 榎 哲夫教授)

白鳥 常男, 塚本 長, 斎藤 禎量, 長岡 謙

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON THE EFFECT OF PYRODIFENIUM BROMIDE (PADRIN) ON THE GASTROINTESTINAL TRACT.

Tsuneo SHIRATORI, Masaru TSUKAMOTO, Teiryō SAITO, Ken NAGAOKA

Department of Surgery, Tohoku University School of Medicine, Sendai
(Director : Prof. T. Maki)

Electromyographic studies on the effect of Pyrodifenium bromide (Padrin) on the motor function of the gastrointestinal tract of the dogs and human beings were carried out.

1) Electromyographically, padrin when administered intravenously in an amount of 0.5 mg. per kg. of body weight had a suppressing effect on the motility of the stomach of dogs. The drug also had a marked suppressing effect on the motility of the small intestine with the amount of 0.25 mg. per kg. of body weight.

2) The effect lasted from 30 to 45 min. in the small intestine and less than that in the stomach.

3) Anti-peristalsis of the stomach was restored to normo-peristalsis by Padrin.

4) The drug was effective in reducing the pain and other symptoms in 23 cases including patients of gastrointestinal disorders pre- and post-operatively.

5) Two of the 23 cases developed dryness of the mouth that was only minor side effect noted.

6) From the above-mentioned results, this drug proved to be useful clinically with its suppressing effect on the motor function of the gastrointestinal tract.

Pyrodifenium bromide (Padrin) は 3-diphenyl-methylen-pyrrolidine 誘導体のひとつで, 抗アセチルコリン作用を有することが知られている。しかし, 本剤の胃腸管筋電図におよぼす影響についてはなお不明なことが多く, 臨床効果についても報告が少ない。

われわれは, 藤沢薬品工業株式会社の好意により, 鎮痙・鎮痛剤として合成された本剤の提供をうけ, その実験的ならびに臨床的效果を検討することができたので報告する。

基 礎 的 観 察

I. イヌにおける筋電図学的観察

A) 実験方法

実験動物には thiopental sodium 20mg/kg の静注に

より麻酔した雑種成犬を用いた。筋電図の導出には, 電極間距離 1.5mm の銀クローム固定双極針電極を用い, 三栄測器製多目的生体観測装置にて記録観察した。

B) 実験成績

1) 胃運動機能におよぼす影響

電極を胃体下部および幽門輪部より口側 2cm の部の 2ヶ所に装着、固定し、導出した筋電図では平均放電間隔は 13 秒で、スパイク放電が規則正しく出現した。

a) 注射量による効果の差： 上記のような筋電図出現時に Padrin を 0.25mg/kg 静注すると、肉眼的にやや蠕動運動の減弱が認められたが、筋電図上では注射前とほとんど変化なく、平均放電間隔が 12.5 秒と軽度の短縮を示したにすぎなかった。

0.5mg/kg の静注では、肉眼的に明らかな蠕動運動の減弱がみられ、蠕動輪のしぼりが不明瞭となった。筋電図ではスパイク放電の振巾が小さくなり、平均放電間隔も 12 秒と注射前と比較して明らかに短縮の傾向がみられ、運動抑制効果が認められた (図 1)。

図 1. Pyroditenium bromide の胃筋電図に及ぼす影響 (投与量による差異)

b) 静注投与後の筋電図の経時的変化： 本剤を 0.5 mg/kg 静注し、胃筋電図の経時的変化を追ってみた。

静注直後からスパイク放電の振巾の減少と放電間隔の短縮が認められた。このような傾向は静注約 5 分後に最も著しく、また、最初の 5 分間は不安定な筋電図を示し、その後はほぼ安定した振巾および放電間隔でスパイク放電が出現するようになる。その後、次第に回復するが、回復過程はゆるやかで、本剤の抑制効果は筋電図上では十数分から数十分であった (図 2)。

c) 逆蠕動発生時の本剤の効果： 胃を体部と幽門部の境界部附近で横切離すると一般に逆蠕動が頻発するようになるが、そのようにして逆蠕動が頻発している時に本剤を 0.2mg/kg 静注投与したところ、頻発していた逆

図 2. Pyroditenium bromide の胃筋電図に及ぼす影響 (経時的変化)

図 3. 逆蠕動の出現に対する pyroditenium bromide 0.2mg/kg 静注投与時の抑制効果

蠕動が、投与直後より消失し、正蠕動にもどるのが観察された (図 3)。

2) 小腸運動機能におよぼす影響

電極をトライツ靱帯より約 20cm 遠側の小腸に装着、固定し、腸管筋電図を導出した。

本剤注射前の筋電図では 3 秒から 7 秒位の間隔で出現する burst がみられた。

a) 注射量による効果の差： Padrin を 0.0625mg/kg 静注投与すると、投与直後より burst の振巾は減弱し、その持続時間の短縮、棘数の著明な減少が認められ、burst の出現は疎となった。また、肉眼的観察でも蠕動運動が著しく抑制された。

0.125mg/kg の静注では、上述のような傾向は一層著明となり、0.25mg/kg の静注投与では肉眼的に小腸運動の消失をきたし、また筋電図でも burst 群の完全な消失がみられた (図4)。

図4. Pyrodifenium bromide の小腸筋電図に及ぼす影響 (投与量による差異)

b) 本剤投与後の小腸筋電図の経時的变化：本剤 0.2 mg/kg を静注し、小腸筋電図の経時的な変化を追ってみた。静注5分後には肉眼的に小腸運動はみられず、筋電図でも burst は完全に消失しており、その後ゆるやかな、回復過程をとるが、抑制効果よりもやや長く30分から45分間持続した (図5)。

図5. Pyrodifenium bromide の小腸筋電図に及ぼす影響 (経時的变化)

II. ヒトにおけるレ線学的観察

本剤の効果をさらにたしかめる目的で、胃腸の透視に際し本剤を静注し、レ線テレビで観察を行なった。

本剤注射前は胃においては活発な蠕動運動がみられたが、7.5mg 静注直後より胃の蠕動は消失し、完全なアトニー状態となった。このような状態は、静注5分後に最も著しく、15分でやや回復し、45分後には完全に注射前の状態に回復した (図6)。

図6. Pyrodifenium bromide 7.5mg 投与時のレ線所見

- A : 投与前、活発な蠕動運動がみられる
- B : 投与4分後、蠕動消失し、アトニー状態となる
- C : 投与45分後、活発な蠕動運動がみられ、投与前の状態に回復している

小腸においては、注射前は活発な蠕動運動にともなう内容輸送がみられたが、本剤 7.5mg 静注直後より蠕動運動はみられず、内容の輸送は全く停止した。小腸における回復過程の正確な観察は困難であったが、胃がすでに回復してのちもこのような抑制効果が観察された。以上のような結果は、イヌにおいて実験的に観察した結果とほぼ一致していた。

臨床的観察

I) 投与対象ならびに投与方法

投与対象は、手術の目的で当科に入院した術前の症例 13 例、術後の症例 10 例の計 23 例（男 18，女 5）である。このうち、術後の症例はどれも程度の差こそあれ、術後 4～23 日目、平均 10 日目前後に腹部の疼痛を訴えたものである。

投与方法としては、経口的には 1 回 3 錠 (15mg) を内服させ、注射には 1 回 7.5mg を静注した。なお、疼痛が激烈で 20～30 分で効果のみられなかった場合には他の鎮痛、鎮痙剤を追加した。

II) 効果判定

効果の判定については、疼痛の程度その他の因子にも左右され、一概に判定を下すことは困難である。効果の判定はすべて患者の自覚症状の改善をもってし、自覚的に完全に疼痛の消失したものを著効とし、疼痛の減したものを有効とし、疼痛が軽減しないものを無効とした。

III) 治験成績

術前、術後の症例、全 23 例の疼痛に対する効果は表 1 に示すように、術前のものでは 13 例中著効、有効併せて 8 例、62%，無効 5 例、38%，術後のものでは 10 例中著効、有効併せて 7 例、70%，無効 3 例、30% であり、術前術後併せて有効率は 65% であった。

表 1. 術前、術後の疼痛に対する効果

	症例	著効	有効	無効
術前の疼痛	13	1 (8%)	7 (54%)	5 (38%)
術後の疼痛	10	4 (40%)	3 (30%)	3 (30%)
計	23	5 (22%)	10 (43%)	8 (35%)

このうち術前症例について疾患別効果をみると、表 2 に示すように胆石症では 5 例中有効 3 例、無効 2 例を示

し、胃十二指腸潰瘍では 5 例中有効 3 例、無効 2 例であった。一方 1 例ずつの投与例であるが、過敏性大腸と尿管結石症でそれぞれ著効を示した。膵頭部癌の 1 例は上腹部ないし背部の重圧感を訴えたもので、無効であった。

表 2. 疾患別効果

	著効	有効	無効
胆石症		3	2
膵頭部癌			1
胃、十二指腸潰瘍		3	3
過敏性大腸	1		
尿路結石症	1		
計	2	6	5

表 3. 投与方法による効果の比較

投与方法	著効	有効	無効
静注	2 (28%)	4 (57%)	1 (14%)
経口	3 (19%)	6 (37%)	7 (44%)

た。

つぎに、投与方法による効果をみると表 3 のようになる。すなわち全例についてみると、静注では 7 例中著効、有効併せて 6 例 86% であり、経口では 16 例中 9 例 56% であった。また、経口よりも静注の方が効果発現が迅速で確実であった。われわれの観察では、静注にさいし静注後 10 分前後より効果があらわれ、効果持続時間は 2 時間内外であった。

副作用については、軽い口渴を訴えたもの 2 例であったがそれぞれ投与を中止するほどのものではなかった。

考

われわれ臨床家が日常しばしば遭遇する術前、術後の腹痛は、炎症性のものと痙攣性のものとに分けることができる。そして、それぞれ疼痛の発現機序に違いがあるから、その対策もおのずから違ってこなければならない。痙攣性の疼痛には、何らかの形で自律神経系が介在しているものと考えられ、中枢性の鎮痛剤に加えて自律神経の末梢に作用する鎮痙剤が併用される。従来そのような目的で鎮痛、鎮痙剤として多くの薬剤が合成され、臨床に応用されているが、この pyridifenium bromide もそのような薬剤のひとつである。

本剤の基礎的な事項については Kumada ら¹⁾が詳細に検討している。それによると、本剤の主な薬理作用は

按

抗アセチルコリン作用で、atropine と類似の作用をもち、胃腸管の運動抑制効果は atropine より強いが、作用時間は短かいとしている。

われわれはまず、本剤の胃腸管筋電図におよぼす影響について検討したが、胃、小腸の運動に対し抑制的に作用することを知った。

田中²⁾は本剤 0.25mg/kg の静注でイヌ胃筋電図にはほとんど変化がなく、わずかに放電間隔が延長したといっている。われわれも同様の成績を得、また、0.5mg/kg 静注ではじめて明らかな抑制効果を認めることができた。さらに、逆蠕動発生時に本剤を 0.2mg/kg 静注し、逆蠕動が正蠕動にもどっている。これは、逆蠕動の発生は普

通、胃の運動機能は何らかの理由で亢進している状態と解されているから、たとえ投与量が筋電図上にほとんど変化をもたらすほどのものでないとしても、胃蠕動発生の興奮性が亢進しているときには抑制効果が著しくなることを示唆しているものと思われる。

田中ら²⁾は、十二指腸に関して、0.25mg/kg 投与で全例 burst の消失、ほとんどの例で spike の消失を見たが、slow wave のみに変化をうけなかったとしているが、われわれも小腸においてほぼ同様の成績を得ている。

本剤の作用時間についてみると、Kumada ら¹⁾は 20 μ g/kg 静注投与で、空腸と胃において平均作用持続時間が約 20 分であったとしているが、われわれの成績でも、投与量は異なるが、筋電図上ではほぼ同様な持続時間であった。本剤は作用持続時間が比較的短かい薬剤と考えられる。

臨床成績について諸家の報告をみると、そのほとんどが併用薬剤の有無や非使用例との比較については言及していないが、だいたい 80% 内外の有効率をあげている³⁻⁶⁾。われわれの成績では、その有効率は術前、術後をあわせて 65% とやや低いが、これはわれわれの扱った症例が比較的疼痛が激烈で、かつ疼痛に対して原因を考慮することなく無差別に使用したことにもよるものだろう。

また、投与方法についていえば、疼痛に対しては注射による投与方法が経口投与より一般に有効率が高く、また注射量も 5mg より 7.5mg の方が有効率が高かったとしている報告もある³⁻⁵⁾。われわれの成績でも、経口投与

に比較して静注法が鎮痛効果はすぐれていたが、静注と経口の効果の比較は疼痛の種類や程度によっても左右されるから一概に論ずることはできない。しかし、一般に急性の痙攣性疼痛に対しては注射で使用する、過敏性大腸のような慢性的な傾向をもつ疼痛に対しては経口投与の方がよいと思われる。

効果持続時間については、男全ら³⁾は 1~3 時間としているが、これもわれわれの臨床成績にはほぼ一致している。しかし、われわれの実験的ならびにレ線学的観察では 30~40 分後にはすでに投与前の状態に回復しており、鎮痛効果の持続時間とこれらの結果とが正確に一致しない点は興味あることである。

本剤の適応については薬理作用からみて、胃腸管の痙攣による腹痛、オツジ筋の収縮による胆道痛および尿管の痙攣による尿路疼痛など、一般に管腔臓器の痙攣に由来するような疼痛に対して有効と思われる。このことは、胆石症、胃・十二指腸潰瘍、過敏性大腸、尿路結石症などの疼痛に対して実際に有効であったことから肯かされる。また、腹部の手術後 10 日前後によくみられる腹部の疼痛は腸管の機能が未だ充分回復していない段階の機能的な異常に由来するものと考えられ、これらに対しても適応となるであろう。

副作用に関しては、諸家の報告では、ごくわずかの例に軽い口渴を訴えたものがあったとしているが^{3-5,7)}、その他に頭痛、動悸³⁾、便秘^{5,7)}、残尿感⁷⁾を報告しているものもある。われわれの成績でも 2 例に軽度の口渴の訴えをみたが問題になるほどのものではなかった。

結

論

動物実験により pyrodifenium bromide (Padrin) が胃、小腸の筋電図および肉眼的観察で蠕動運動の興奮性に対し、明らかな抑制効果をもつことを知った。本剤は作用時間が比較的短かく、また、胃よりも小腸の方が本

剤の影響を受けやすいように思われた。臨床的にも、術前、術後の消化器疾患その他に対し、鎮痛、鎮痙効果をもつこと、また副作用もほとんどなく有意義な薬剤であることを確かめ得た。

文

献

- 1) Kumada, S. & Hitomi, M.: Pharmacological activities of 1,1-Diethyl-3-(diphenylmethylene)-2-methylpyrrolidinium bromide (Pyrodifenium bromide) Jap. J. Pharmacol., **17**, 90~104, 1967.
- 2) 田中直樹ら: Pyrodifenium bromide (Padrin) の胃・十二指腸運動機能におよぼす影響ならびにその胃カメラ検査への応用. 診断と新薬, **3**, 1969~1973, 1966.
- 3) 男全正三, 原武敏: 新鎮痙剤 Padrin (Pyrodifenium bromide) の臨床応用. 診療と新薬,

3, 1957~1980, 1966.

- 4) 大塚愛一, 宮城健, 似内滋: 消化器疾患の疼痛に対する Padrin の使用経験. 診療と新薬, **3**, 1983~1985, 1966.
- 5) 松田清, 神田孝, 斎藤三郎: Padrin の臨床使用経験. 診療と新薬, **3**, 2001~2004, 1966.
- 6) 内藤孝平: 新自律神経遮断剤 Padrin の消化器疾患に対する使用経験. 新薬と臨床, **15**, 1517~1522, 1966.
- 7) 久保明良: 消化器疾患に対する Padrin の使用経験. 診療と新薬, **3**, 1987~1994, 1966.

(1967 年 7 月 27 日 受付)