

Methenamine hippurate(Hippramine) に関する薬理学的研究

荒谷 春 恵・山 中 康 光

大 西 黎 子・河 野 静 子

広島大学医学部薬理学教室 (主任: 中塚正行教授)

(昭和 42 年 9 月 9 日受付)

はじめに

Hexamin は以前より尿防腐薬として臨床応用され、その抗菌作用は分解して生じる formaldehyde に由来するが、尿の pH によつて効果が左右されるので、酸化剤を加え formaldehyde の遊離を促すことによつて治療効果を亢める場合が多い。

Hexamin の馬尿酸塩である hippramine はこうした目的で作られた尿路感染症に用いられる新しい型の化学療法剤である。その臨床応用ではとくに *Klebsiella aerobacter*, *Proteus mirabilis* および *Pseudomonas* などによる難治感染症に対する効果が期待される。

私どもは hippramine についてその薬理作用を急性中毒を中心に検討し以下に述べる成績を得た。

実験材料ならびに実験方法

a. 供試動物: 体重 20 g 前後の健常雄性および雌性マウス, 体重 150 g 前後のガマ(実験期間 4 月~8 月), 体重 2 kg 前後の健常ウサギならびに体重 300 g 前後のモルモットを使用した。

b. 供試薬物: Methenamine hippurate: Hippramine (HH)(大日本製薬), hexamin(H)(日本薬局方), Atropine sulfate (At)(東京化成), および Urethane(和光純薬)を要に臨み栄養液に溶解して実験に供した。

c. 急性毒性についての実験は, マウス 1 群 10 匹とし, 薬物を皮下あるいは腹腔内に適用し, その際の一般症状(運動性, 体位, 吸収, 血管, 眼球など)および死亡時間を観察した。その際の死亡率(48 時間)より BEHRENS の方法に準拠して LD_0 , LD_{50} および LD_{100} を算出した。

d. 心臓についての実験は, 摘出ガマ心臓では塩谷三法にしたがい, その自動運動を煤紙上に描記させた。つぎにウサギ心電図に及ぼす影響は常法にしたがい, I~III 誘導を紙上に描記させた。ウサギは背位に固定し, 十分安静状態となつた後に実験をはじめた。薬物は耳静脈より注射し, 直後から 60 秒後の心電図を適用前のそれと比較した。

e. 摘出ウサギ腸管についての実験は, ウサギおよびモルモットを放血致死させ, 廻盲部付近の小腸片を切除し, 腸内容を TYRODE 液で洗浄後, 氷室に保存したもののについて, 要に臨みその小腸片を MAGNUS 法により

その自動運動を煤紙上に描記させた。

f. 摘出ウサギ耳殻血管灌流についての実験は, KRAWKOW-PISSEMSKI 法により, 灌流液の 1 分間流出滴数を測定した。薬物は動脈に挿入したカニューレに近いゴム管内に過剰の圧を加えない速度で 0.5 ml を注入し, 薬物濃度は注入時のそれで表した。

g. ウサギ血圧および呼吸についての実験は常法にしたがい, 総頸動脈圧および呼吸の消長を煤紙上に描記させた。薬物を耳静脈より注射する際は液量 0.5 ml/kg を超えないようにした。なおウサギは Urethane 1.2 g/kg で麻酔した。

1. 急性毒性

HH のマウスに対する急性毒性を, 皮下注射および腹腔内注射の場合の死亡率, 症状について検討した。

a. 死亡率

皮下注射の場合, 1.5 g/kg およびそれ以下の量適用群では全例生存したが, 2 g/kg 適用群では 18.8% (雌性) および 9.1% (雄性), 3 g/kg 適用群では 50% (雌性) および 20% (雄性), 4 g/kg 適用群では 90% (雌性) および 71.6% (雌性) ならびに 5 g/kg 適用群では全例死亡した。

したがつて, その際の雄性マウスでの LD_{50} は 2.87 g/kg, LD_0 は 1.68 g/kg および LD_{100} は 4.9 g/kg ならびに雌性マウスでの LD_{50} は 3.55 g/kg, LD_0 は 1.82 g/kg および LD_{100} は 6.9 g/kg である。

つぎに, 腹腔内注射雄性マウスでは, 0.5 g/kg およびそれ以下の量適用群では全例生存したが, 1 g/kg 適用群では 30%, 2 g/kg 適用群では 60% および 4 g/kg 適用群では全例死亡した。

したがつて, LD_{50} は 1.5 g/kg, LD_0 は 0.59 g/kg および LD_{100} は 4.0 g/kg であつた。

以上のように HH の LD_{50} は腹腔内注射群では 1.5 g/kg であるに対し, 皮下注射群では 2.87 g/kg (雌性) および 3.55 g/kg (雄性) であり, 毒性は腹腔内注射では皮下注射にくらべて大であり, また, 雄性マウスでは雌性マウスよりも大であつた。

b. 症状

HH 1.0~1.5 g/kg 皮下適用群 (雌性および雄性マウ

ス)で適用 1~4 分後に前肢で顔面をなでる洗顔運動を行ない、その後自発運動性低下(20分)するが、外的刺激には反応をしめた。30分後にも自発運動はほとんど行なわず、眼を細めているが、痙攣などの著明な運動性の変化、麻痺なども全くなく、全例生存した。

2 g/kg 適用群では洗顔運動(1~15分)、自発運動性の低下(12~20分)および眼を細め(19~30分)た。死亡時間は24時間後であった。

3 g/kg 適用群では洗顔運動(直後~18分)、自発運動性の低下および眼を細め(6~7分)るもの、自発運動性が亢まる(7~22分)ものなどがある。死亡時間は24時間後であった。

4.0~5.0 g/kg 適用群では、洗顔運動(直後~16分)、自発運動性の低下(0.5~5分)および自発運動性の亢まる(5~11分)、眼を細め(4~30分)、外的刺激に対する反応が亢まりまた後肢で立ち上るものなどがあるが、いずれも一過性であった。死亡時間は5~24時間であった。なお、24時間後生存例では全身を振せさせるものあったが、48時間後には回復した。

つぎに、腹腔内注射群では0.5 g/kg 適用例では洗顔運動(2~3分)をしめた他は、痙攣などの運動性の変化および麻痺などは全くなく、全例生存した。

1 g/kg 適用例では洗顔運動(2~5分)、自発運動性の亢進(5分)、歩行麻痺(10分)、腹ばう(30分)および眼を細め(30分)があり、死亡時間は24時間であった。

2 g/kg 適用例では自発運動性の亢進(1分)、四肢麻痺および腹ばい(10分)その後眼を細め(30分)た。死亡時間は24時間であった。

4 g/kg 適用例では自発運動性の亢進(1分)および跳躍運動(5分)をしめた後、死亡(1時間)した。各死亡例では呼吸停止は心臓停止よりも早く出現した。

以上のように HH 適用時のマウスの症状は自発運動性の低下または亢進、洗顔運動または眼をとじるものなどの症状をしめたが、いずれも一過性であり、死亡例を除いては著明な症状をしめさなかつた。死亡時間は24時間後のものが大部分であり、呼吸停止は心臓停止よりも早く現われた。また、腹腔内投与群では皮下投与群にくらべ症状もやや発現頻度が高い傾向がみられた。

2. 心臓に対する作用

HH および H の心臓に対する作用を、摘出ガマ心臓およびウサギ心電図について検討した。

a. 摘出ガマ心臓に対する作用

Fig. 1 Effect of methenamine hippurate on the excised heart of toad

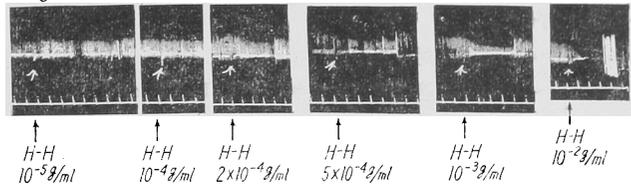


Fig. 2 Effect of hexamin on the excised heart of toad

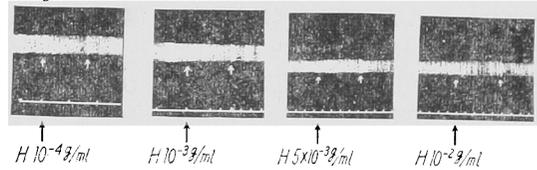


Fig. 3 Effect of methenamine hippurate on E.C.G. of rabbit

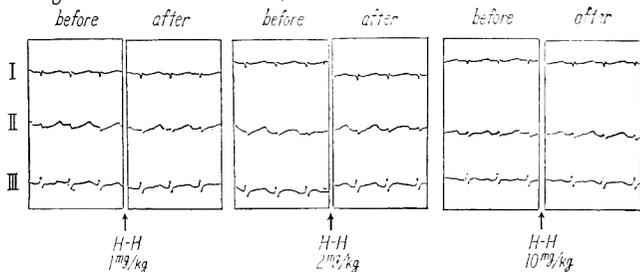
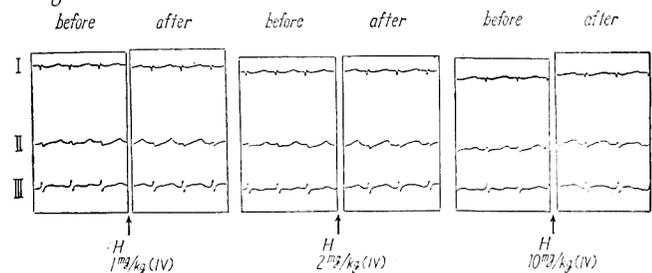


Fig. 4 Effect of hexamin on E.C.G. on rabbit



HH 10^{-7} ~ 10^{-2} g/ml RINGER 液適用時の摘出ガマ心臓の自動運動(振巾ならびに搏動数)は、図1に示すように、 10^{-4} g/ml およびそれ以下の量適用例ではほとんど変化はみられなかつた。 2×10^{-4} ~ 10^{-2} g/ml 適用例では振巾は漸次減少し、 10^{-2} g/ml では拡張期の停止が起つた。このような作用は RINGER 液を再灌流すると速やかに回復した。なお搏動数の変化はなかつた。

つぎに、H 10^{-7} ~ 10^{-2} g/ml 適用例では図2に示すように、 10^{-3} g/ml およびそれ以下の量適用例では自動運動に変化はみられなかつた。 5×10^{-3} ~ 10^{-2} g/ml 適用例では軽度ながら振巾は増大した。このような作用は RINGER を再灌流すると速やかに回復した。

以上のように、HH および H は摘出ガマ心臓の自動運動に対し著明な影響を与えないが、高濃度適用例、HH

では抑制およびHでは亢進作用をみとめたが、いずれも一過性であった。

b. ウサギ心電図に対する作用

HH 0.2~10 mg/kg 適用時のウサギ心電図(I~III)の消長は、図3に示すように、1 mg/kg およびそれ以下の量適用時には各棘波のふれおよび性状ならびに R-R, P-Q, S-T はほとんど変化はなかつた。2~10 mg/kg 適用例では各棘波のふれならびに性状にはほとんど変化はみられないが、R-R が一過性に延長するがその際、P-Q がやや延長する場合があつた。

H 1~10 mg/kg 適用の場合には、2 g/kg およびそれ以下の量適用時には図4に示すように、各棘波のふれおよび性状ならびに R-R, P-Q, S-T はほとんど変化はなかつた。4~10 mg/kg 適用例では各棘波のふれならびに性状にはほとんど変化はないが、一過性に R-R が延長するが、その際 P-Q がやや延長する傾向がみられた。

以上のように HH および H はウサギ心電図にほとんど影響を与えないが、比較的大量では R-R の延長、徐脈をみとめたが、一過性であった。

したがって、HH は心臓に対しほとんど影響を与えないが、比較的大量では抑制作用をしめた。いつぼう、H では心電図に対しては HH とほぼ同一程度の作用をみとめたが、ガマ心臓ではやや態度が異なつていた。

3. 腸管に対する作用

a. 摘出ウサギ腸管に対する作用

HH 10^{-7} ~ 5×10^4 g/ml TYRODE 液適用時の摘出ウサギ腸管の自動運動(振巾および筋緊張)は図5に示すように、 10^{-5} g/ml およびそれ以下の量適用例では自動運動には変化はみられなかつた。 10^{-4} ~ 5×10^{-4} g/ml 適用

Fig.5 Effect of methenamine hippurate on the excised intestine of rabbit

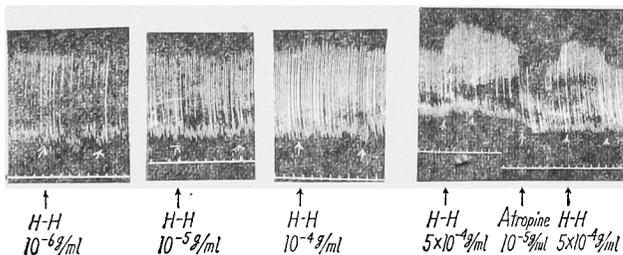


Fig.6 Effect of hexamin on the excised intestine of guinea pig

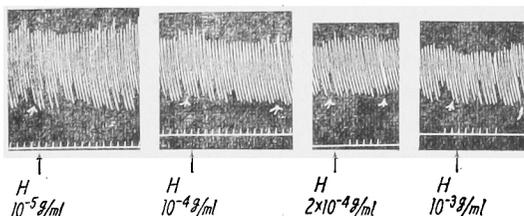
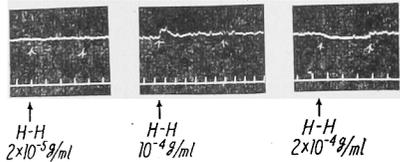


Fig.7 Effect of methenamine hippurate on the excised intestine of guinea pig



例では振巾は上昇し、その度は適用量にほぼ比例していた。このような作用は TYRODE 液で洗浄すると速やかに回復した。また、Atropine 10^{-5} g/ml 前処置後の HH 5×10^{-4} g/ml 適用例の振巾増大作用はやや軽減の傾向をしめた。

つぎに、H 10^{-7} ~ 10^{-3} g/ml TYRODE 液適用時の摘出ウサギ腸管の自動運動は図6に示すように、 10^{-5} g/ml およびそれ以下の量適用例では自動運動には変化はみられなかつた。 10^{-4} ~ 2×10^{-4} g/ml 適用例では振巾の増大および筋緊張は上昇した。 10^{-3} g/ml 適用例では筋緊張はやや低下の傾向をしめす場合もあつた。このような作用は TYRODE 液で洗浄すると速やかに回復した。

b. 摘出モルモット腸管に対する作用

HH 10^{-7} ~ 2×10^{-4} g/ml TYRODE 液適用時の摘出モルモット腸管の筋緊張は図7に示すように、 2×10^{-5} g/ml およびそれ以下の量適用例では筋緊張に変化はなかつた。 10^{-4} g/ml 適用例では筋緊張は一過性に増加した。いつぼう、 2×10^{-4} g/ml 適用例では筋緊張は下降した。このような作用は TYRODE 液で洗浄すると速やかに回復した。

以上のように、HH は摘出腸管の自動運動を 10^{-5} g/ml では影響を与えないが、それ以上の量適用例では自動運動の亢進、さらに大量では抑制作用がみられたが、いずれも軽度で一過性であった。なお、Atropine の前処置により亢進作用はやや軽減される傾向をみとめたが著明ではなかつた。

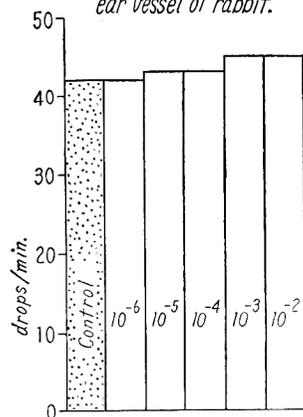
4. 血管に対する作用

HH 10^{-8} ~ 10^{-2} g/ml 適用時のウサギ耳殻血管灌流量は、図8に示すように、適用前の灌流量42滴/分に対し 10^{-8} ~ 10^{-6} g/ml 適用例では42滴/分で全く変化なく、 10^{-5} ~ 10^{-4} g/ml 適用例では43滴/分および 10^{-3} ~ 10^{-2} g/ml 適用例では45滴/分であり、軽度ではあるが増加の傾向をみとめた。このような灌流量の増加は漸次回復した。

5. 血圧および呼吸に対する作用

HH 1~40 mg/kg を Urethane 麻酔ウサギの耳静脈より適用した際の血圧および呼吸の消長は図9に示すように、10 mg/kg およびそれ以下の量適用例では血圧に変化はみられなかつた。20

Fig. 8 Effect of methenamine hippurate on ear vessel of rabbit.



びそれ以上の量適用例では一過性の促進がみられた。

むすび

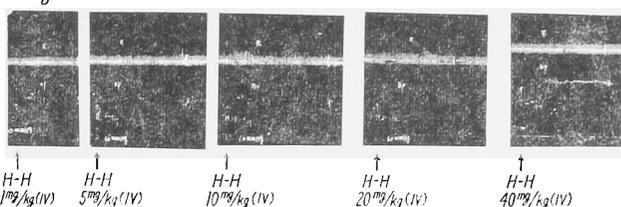
Hippramine の薬理作用を急性中毒 (LD_{50} , 症状, 心臓, 腸管, 血管, 血圧および呼吸) を中心に検討し, 上述の成績を得た。

マウスに対する LD_{50} は皮下注射群では雄性マウス - 2.87 g/kg および雌性マウス - 3.55 g/kg ならびに腹腔内注射群では雄性マウス - 1.5 g/kg であり, 雄性マウスは雌性マウスよりも, また腹腔内注射群では皮下注射群よりも毒性がやや大であった。

ところで, マウス皮下注射群では Hexamin の毒性は, LD_{50} - 450 mg/kg - 3×10^{-3} M/kg, および馬尿酸では 4.15 g/kg - 2.5×10^{-2} M/kg (静脈内注射) であると述べられているが, 両薬物からなる hippramine では 2.87 g/kg - 9.41×10^{-3} M/kg であり, hexamin にくらべ重量単位では約 6 倍, また分子量単位では約 3 倍であり, あきらかに毒性が低下していることがうかがわれる。

その際の症状は自発運動性の低下または亢進, 洗顔運動または眼を細めるなどの症状をしめしたが, いずれも

Fig. 9 Effect of methenamine hippurate on respiration and blood pressure of rabbit.



~40 mg/kg 適用例では血圧は一過性に 2 および 4 mmHg 下降した。いっぽう, 呼吸は 5 mg/kg およびそれ以下の量適用例では変化はないが, 10 mg/kg およ

一過性であり, 間代性痙攣などの著明な運動性の変化はみられなかった。死亡例ではほとんどの場合, 24 時間後に死亡し, その際呼吸停止よりも早く現われた。

つぎに, 摘出臓器やその他の機能に対する作用態度および最少作用濃度(量)は, 摘出心臓に対し 2×10^{-4} g/ml-抑制, 心電図に対し 2 mg/kg-徐脈, 摘出腸管に対し 10^{-4} g/ml-亢進(ウサギ, モルモット) および 2×10^{-4} g/ml-抑制(モルモット), 血管灌流量に対し 10^{-3} g/ml-拡張, 血圧に対し 20 mg/kg-下降 および呼吸に対し 10 mg/kg-促進作用がそれぞれみとめられたが, いずれの作用も一過性であった。

したがって hippramine は摘出臓器の場合は 10^{-4} ~ 2×10^{-4} g/ml, また生体内適用の場合は 1~5 mg/kg の各適用例ではほとんどみとむべき薬理作用はないが, それ以上の量適用例では上述の結果がみられた。このような作用のうち腸管に対する亢進作用は atropine によってやや軽減の傾向がみられた。

いっぽう, hexamin では摘出心臓に対し 5×10^{-3} g/ml-亢進, 心電図に対し 4 mg/kg-徐脈, 摘出腸管に対し 10^{-4} g/ml-亢進および 10^{-3} g/ml-抑制作用がみられた。したがって hippramine と hexamin の薬理作用は概して同一傾向であるが, 摘出心臓ではやや態度が異なる傾向がみられた。

以上のように hippramine は薬理作用の少ない化学療法剤であり, 自律神経系に対しては高濃度~大量適用の場合に cholinergic な作用をしめすが, その度はきわめて僅少であり, 他方, 筋麻痺作用もみられた。

PHARMACOLOGICAL STUDIES ON METHENAMINE HIPPURATE

HARUE ARATANI, YASUMITSU YAMANAKA, REIKO ONISHI & SHIZUKO KONO

Department of Pharmacology, Hiroshima University School of Medicine

(Director: Prof. Dr. MASAYUKI NAKATSUKA)

Pharmacological actions of methenamine hippurate, an antibacterial agent were investigated.

LD_{50} were the doses of 2,780 (sc) and 1,500 (ip) in mice, and 3,550 (sc) mg/kg in female mice respectively.

The movement of the excised heart of toad was inhibited (2×10^{-4} g/ml). The movement of the excised intestine of rabbit and the tonus of the excised intestine of guinea pig were stimulated (10^{-4} g/ml), and inhibited (2×10^{-4} g/ml). The excised rabbit ear vessels were dilated (10^{-3} g/ml). Temporary fall of blood pressure (20 mg/kg) and acceleration of respiration (10 mg/kg) were observed in the urethane anesthetised rabbit. Bradycardia took place at the dose of 2 mg/kg.

Methenamine hippurate, therefore, has not remarkable pharmacological actions at the therapeutic doses. Methenamine hippurate has less pharmacological actions than methenamine or hippurate.