神経因性膀胱に関する実験的研究

第13報 膀胱内圧曲線の解析

東北大学医学部泌尿器科学教室 千葉 隆 一*
(主任: 安戸仙太郎教授)

EXPERIMENTAL STUDIES ON THE NEUROGENIC BLADDER XIII. BIOPHYSICAL ANALYSIS ON THE CYSTOMETROGRAM

Riu-ichi Chiba

Department of Urology, Tohoku University School of Medicine, Sendai

(Director: Prof. Dr. S. Shishito)

Neurogenic bladder is defined as one of the micturition disorders due to some organic disturbances of the nerve innervating the urinary bladder, and many clinical and experimental observations were presented by today. However, the pathological physiology of this disease is so much complicated and it is not clear enough yet, so that we could not find out any reasonable planning of the therapies for this disease.

Since the obstructions for this is that it is very difficult to find out the natures of the nerve injuries so exact by the neurological examinations, we are in unavoidable situation to know clinically not only the characters of nerve injury but also the micturition condition only throughout the cystometrogram.

On the other hand, it was believed that storing of urine in the urinary bladder should be depend upon the stretch reflex of the vesical wall through the sacral micturition reflex arc, and voiding of urine from the urinary bladder should be depend upon the nervous control of higher center to the sacral cord. However, we can sometimes find out some reports that such bladder function is some part depend on the purely physical nature of the vesical wall itself, such as elasticity and so on, and some biophysical factors such as mural tension is also very important factors affecting the cystometrogram.

Here, the author had assumed that the cystometrogram should be depend upon at least two factors, namely, the effect of the innervating nervous system coming from outside of the urinary bladder, and some biophysical properties of the vesical wall itself including the activities of the intramural nervous elements and also physiological characters of the other constituents of the vesical wall, mainly the smooth muscle. Therefore, to make the relationship between these two factors and the effects of them upon the cystometrogram so clear, several experimental observations were made as follows.

At first, various experimental neurogenic bladders were produced on adult dogs, and its cystometrogram and cystoadaptometrogram were examined. The latter is recently developed procedure as one of in vitro examination of bladder function relating to the cystometrogram.

Next, using normal adult dogs, the effect of some drug administration or electrical stimulation to the spinal cord were examined by the cystometrogram and cystoadaptometrogram.

Furthermore, the adapting pressure curve, which was new concept developed from the results of cystoadaptometrogram was analysed each other regarding to the experimental conditions such as the kind of drug administration or the kind of nerve resected. And following results were obtained.

First in normal animals, the micturition contraction curve, which appears in the last part of the cystometrogram, reveals the existence of the innervation of the sacral cord activity coming from outside of the urinary bladder, especially the centrifugal fibers relating to the ventral root of the sacral nerves.

* 助手

Next, with the results of pharmacological experiments on normal animals, it was clarified that the most part of the cystometrogram, except the last one as described above, should be depend upon the biophysical properties of the vesical wall, including xylocainsensitive intramural nervous plexuses and other nervous elements as well as the other constituents of the vesical wall. And it was assumed that the cystometrogram obtained would reveal the over-all characters of these factors of the vesical wall.

And furthermore, with the analysis of the cystometrogram as well as the cystoadaptometrogram obtained from the animals in which various nerves innervating the urinary bladder were resected, it was clarified that various alterations in cystometrogram should be depend upon almostly the changes of such a biophysical property of the vesical wall after the nerve section. And at the same time, some physiological activity of the sacral spinal ganglions on such alteration was assumed.

第1節 緒 言

神経因性膀胱は近年特に重要視されている疾患の一つである。教室でもすでに本疾患に関する一連の研究成績を報告しているが、いまだその本質を十分に解明し得たとは云えない。

神経因性膀胱の本態は膀胱支配神経の器質的な障害による各種の排尿障害である。従つて本疾患の診断、治療に当つてはまず神経障害の部位及び程度を可及的正確に把握し、その上でこれに基く膀胱機能障害の本質を解析することが大切であることは云うまでもない。

しかし現在の段階においてはこれに対する適切かつ十分な検索はなされておらず、従つて臨床的には患者の膀胱内圧曲線を測定することにより膀胱状態のみならず、神経損傷の性質をも推定しようとする傾向が強くみられる。又かかる観点より本疾患における膀胱内圧曲線の分析に関しては可成り古くから幾多の報告が認められる^{1) 2)}。

しかしながら後述する如く、膀胱内圧曲線は膀胱支配神経の機能的特性を一元的に表現するものとは云えず、むしろ本疾患においてはこのものは在来の神経支配の脱落に基いて惹起される神経の支配機構の歪み、及び膀胱壁の各種の機能的又は構造的異常の総合的な状態を反映していると考えらるべきである。

一方排尿に関する神経の支配機構については生理学的または臨床的に多くの業績が発表されている^{3) 4)}。これ等を総括すると、いずれも脊髄に中枢を有する反射路を重要視しており、特に膀胱内尿蓄積に関しては仙髄反射弓による膀胱伸展反射が、又排尿時には上位中枢から仙髄を経て末梢に伝達される遠心性衝撃による膀胱収縮運動が夫々膀胱機能の中心的役割を果たすと考えられている。

従つて前述の如き膀胱内圧曲線の解析に関する種々の

業績も殆どこの様な膀胱に関する神経支配機構を基盤として行われている。

即ちまず正常膀胱の膀胱内圧曲線についてみると、曲線の極めて初期の小部分にみられる膀胱内圧のわずかな上昇は、膀胱内に於ける少量の尿貯留に対する仙髄反射弓の興奮によるものと考えられ、それに続く平坦な部分は同反射弓による膀胱伸展反射の効果と考えられている。さらに排尿時にみられる大きな膀胱収縮波に関しては、高位中枢よりの強力な神経衝撃が先ず仙髄排尿中枢を興奮させ、その結果興奮が骨盤神経内遠心路を介して膀胱壁に達して膀胱壁が総合的且つ合目的的に収縮することにより発現するものと考えられていた。

従つて仙髄反射弓、特に遠心路が障害された様な場合には伸展反射がみられず、且つ膀胱壁内神経叢の興奮閾値が上昇するので、膀胱壁は少量の刺激により直ちに収縮して膀胱内圧曲線は上昇する傾向を示し、又上位中枢との連絡が断たれた場合には仙髄中枢の興奮を抑制する系路が喪失するため、仙髄中枢の興奮性が高まり、これにより膀胱収縮運動が惹起されるものと考えられていた。

しかしながら最近教室に於て行つた各種膀胱支配神経切断による実験的神経因性膀胱において、切断した神経の種類に対応してそれぞれ特異的な膀胱内圧曲線がみられるのと同様に、膀胱壁の組織代謝もそれぞれ特異的に変化すると云う報告がみられている^{5) 6)}。さらに同様な各種の実験的神経因性膀胱に対し、神経切断直後より約1乃至3週間にわたりある種の薬剤を投与すると、それぞれ異つた型を示すはずの膀胱内圧曲線は、それぞれお互いに類似の形状を示すようになることも報告されている⁷⁾。しかしながらこの様な比較的短期間の薬剤投与により残存支配神経の膀胱支配様式が極めて著明に変化するとは考え難く、むしろ膀胱壁それ自体の生理学的性質

が各種の外因性因子により変化したものと考えた方が妥当であろうと思われ、さらに又この様な外因性因子による膀胱壁の性質の変化が、膀胱内圧曲線にも反映するものと思われる。

従つて前述の如き成績は選択的支配神経障害膀胱における膀胱内圧曲線の変化については、少なくとも残存支配神経の支配効果と同様に組織代謝及び各種組織構成成分の生理学的特性の変化が極めて重要なものであることが推察される。

以上の如く膀胱内圧曲線は少くとも比較的安定して変化し難い固有の性質、すなわち外来支配神経の影響と、薬剤投与等の外因性因子によつて比較的变化し易い膀胱壁自身の種々の生理学的性質という2種の要素の総合的な機能を示すものであらうことが考えられた。

そこで私はまず膀胱内圧曲線に対する外来支配神経の影響はどのような場所にどのような形で発現されるかを追求し、さらに各種の膀胱壁の生理学的特性を解析することにより、それ等の膀胱内圧曲線構成上の意義の解明を行い、さらには支配神経の障害時におけるこれ等の変化を追求しようとして以下の実験を行つた。

第2節 実験材料並びに方法

実験動物としては体重10kg前後の正常成犬約80頭を使用した。性別は特に考慮しなかつた。

第1項、膀胱内圧曲線測定法(図1)。

図1 膀胱内圧曲線測定法

膀胱内圧曲線測定法としては中野³⁾の方法に従つて行つた。すなわちイソゾール15mg/kgの静注により全身麻酔を施行した動物の膀胱に1分間約10ccの割で36℃の滅菌生理的食塩水を点滴注入し、この時の膀胱内圧の変化を電氣的に記録した。明らかな排尿収縮波の認められる場合にはその出現した時期、又このものが認められない例では溢流性排尿が出現した時期をもつて終末点とし、この時期の全膀胱内容量を膀胱内圧曲線上の膀胱容量とした。

図2 膀胱適応曲線測定法

第2項、膀胱適応曲線及び圧平衡曲線の測定法(図2)。

前記と同様な麻酔を施行した成犬の膀胱を充分な長さの尿道を附着させたまま出来るだけ保存的に摘出し、両側尿管を結紮した後、直ちに37℃リンゲル氏液恒温槽内に浸漬する。次いで経尿道的にネラトニ氏カテーテルを膀胱内に挿入し、これを尿道部に結紮固定する。カテーテルの末端をY字管に連結しその一方を前記膀胱内圧曲線測定装置に連絡し、他方は毎分10ccの定速持続注入装置(Erma, Type SU-103)に連結する。次いで36℃の生理的食塩水を100cc定速注入し、この時の膀胱内圧曲線を描記する。次いで直ちに注入を中止し、そのまま膀胱内圧を記録し続ける。この一連の操作により最初膀胱内圧は反応性にある種の性質をもつ曲線を示しつつ上昇するが、注入中止により膀胱壁は次第に或種の適応を示し全体として時間の経過に従い内圧が低下して来る。この内圧の低下速度は最初は大きい、次第に小さくなり数分以内に plateau を示すようになる。この時の膀胱内圧をその注入量における平衡圧と考えた。さらに引続き前述のような定速定量注入操作を反覆すると同様な膀胱内圧の経時的变化がくり返し記録される。この様にして得られた曲線を膀胱適応曲線と呼ぶことにした。さらに定量注入操作を繰返し施行すると注入時の膀胱内圧の変化はついには直線性を示すようになる。この様な性質を示す前段階までの全注入量を膀胱適応曲線上の最大容量とした。

さらにこのようにして得られた膀胱適応曲線上の各平衡圧を各注入量に対比してその関係を人為的に作図し、得られた図形を圧平衡曲線と呼ぶことにした。

尚各種薬剤の効果を観察する際には、恒温槽内の液及び膀胱内注入液に投与薬剤を適当と思われる濃度となる様に夫々添加した(後述)。

第3項、電氣刺激

イソゾール全身麻酔を施行した成犬を腹臥位に固定する。先ず腰仙部の椎弓を切除して仙髄を露出せしめる。

次いで仙髄側索部に双極同心針状電極（日本光電製）を挿入固定し、創を一次的に縫合閉鎖する。更に体位を変換して下正中切開にて腹腔を用いて膀胱を露出し、開創器により腹筋を左右に充分圧排する。

これ等の手術操作の後電気刺激装置（日本光電製MP-3）を用いて 3.0V, 50 cps., 20msec, 10秒間の短形波刺激を行い、これによる膀胱内圧の変化を前述の膀胱内圧測定装置により記録観察した。この場合の膀胱容量は前もって測定した膀胱内圧曲線上の膀胱容量の $\frac{1}{2}$ 量とした。

腰髄刺激としては同様の方法で露出した第4腰髄の側索に同様の電極を装着し、更に骨盤神経刺激としては後述の如き方法により何れも同様な条件の刺激を行った。

第4項 使用薬剤

向神経性薬剤としてサクシニールクロリド(S.C.C.), 硫酸アトロピン及びキシロカインを、また向平滑筋性薬剤としてはジギタリス製剤（セジラニッド）、及び塩化カルシウムを用いた。

投与方法としてはキシロカインを除きすべて急速静注とし、投与量は S.C.C. は25mg/kg, 硫酸アトロピンは0.8mg/kg, ジギタリス製剤はセジラニッド1 mg/kg, 塩化カルシウムは1 g/kgを20%水溶液として投与した。

これ等薬剤の投与により実験動物の一般状態は可成り悪化するが、本実験においてはこの点に関しては特に留意しなかつた。

キシロカインについては20ccの4%溶液を完全に導尿した膀胱内に注入し、約15分間放置することによりその効果を期待した。

更に膀胱適応曲線の測定に当つて恒温槽内液及び膀胱内注入液中に添加した各種薬剤の濃度は夫々 S.C.C. 30

mg/dl, 硫酸アトロピン 1 mg/dl, セジラニッド10mg/dl, 塩化カルシウム10 g/dlになる様にした。

第5項 膀胱支配神経切断法（図3）

膀胱支配神経切断としては、両側骨盤神経両側Ⅰ～Ⅲ仙骨神経前根、同後根、同前後根の切断及び同後根節の切除を夫々撰択的に行つた。切断方法の中野⁵⁾の方法に準じて行つた。

第6項 観察方法

まず正常例について膀胱内圧曲線を測定しその後直ちに膀胱を摘出して膀胱適応曲線及び圧平衡曲線を記録し、比較検討を行つた。

又別の正常例について常法により膀胱内圧曲線を測定したのち、生体内で4%キシロカイン注入による膀胱粘膜麻酔を施行し、その後の膀胱内圧曲線を記録した。更にその後直ちに膀胱を摘出して粘膜麻酔時における膀胱適応曲線、及び膀胱圧平衡曲線を測定し、これ等につき観察した。

一方別の正常例を用いて仙髄の電気刺激実験を行い、次いで同一動物に対し仙骨神経根の選択的切断を行つたのち、再び同様の電気刺激実験を行い、切断神経の種類と電気刺激によつておこる膀胱の収縮運動との関係について比較検討した。また同様な検索を腰髄又は骨盤神経電気刺激についても行つた。

さらに別の正常例に対し各種薬剤投与直後の膀胱内圧曲線を記録し、次いで膀胱を摘出して膀胱適応曲線及び圧平衡曲線を記録し、それぞれ及び正常例との差を比較検討した。

一方各種膀胱支配神経を選択的に切断した動物を作成し、術後1週及び3週について膀胱内圧曲線及び膀胱適応曲線、圧平衡曲線を前述の如き方法で記録し、比較検討した。

さらに同種の手術操作を行つた別の動物についてそれぞれ同時期に膀胱粘膜麻酔を行い、その際の膀胱内圧曲線、膀胱適応曲線についても比較検討した。

第3節 実験成績

第1項 正常例

1) 膀胱内圧曲線：正常膀胱の膀胱内圧曲線は図（4—1）に示す如く点滴開始と共に内圧を極くわずかに上昇せしめるが、直ちに平坦化し一定の膀胱容量に達すると明らかな排尿収縮曲線を示す。この経過中自律性収縮波の出現は殆どみられない。

2) 膀胱適応曲線及び圧平衡曲線：正常例の膀胱適応

図3 膀胱支配神経切断部位

図4 正常例

曲線は図(4-2)に示す如く最大容量に達するまではいずれも類似の上昇及び下降を繰り返す、圧平衡点の上昇はみられないが、最大容量附近に達するとこのものはやや上昇する。又最大容量に達すると注入時の内圧上昇は直線性を示すようになる。又この際の最大容量は膀胱内圧曲線上の膀胱容量より常に大である。

この膀胱適応曲線を用いて人為的に作図した圧平衡曲線は図(5-2)に示す通りである。

図5 正常膀胱例

すなわち膀胱内圧曲線の全経過に対応する部分はその推移と極めてよく類似した経過を示すが、膀胱内圧曲線上の膀胱容量を越える内容量に対しては圧平衡点は次第に上昇する型を示した。

3) 電気刺激

i) 刺激条件の吟味：まず膀胱に明らかな生理的収縮運動を生ぜしめる様な電気刺激の条件を決定するために、50cps, 20msec, 10秒通電の矩形波を用い開腹操作を施行しない正常膀胱に対し1.5~10Vの電圧変化及び刺激部位との関係を観察した。その結果例えば仙髄後索刺激でも10Vの電圧で通電すると膀胱に充分な収縮がおこるが、この時は下半身の大骨格筋群の強直性痙攣も極め

て著明であり、このような条件の刺激は、部位の如何に拘らず不適当と考えた。そこで先ず前述の如く下腹部の手術的操作により膀胱に対する周囲筋群の影響を出来得るかぎり少くするようにした。

かかる操作ののち再び前述の如き刺激条件を吟味した所、生理的膀胱収縮運動に必要な、かつ最低充分条件は50cps, 3V, 20msec.の矩形波であり、かつ電極設置の場所としては骨盤神経を除き仙髄側索が最も反応度が高いことが判明した(図6-1,2,3,4)。

従つてこの条件を適正刺激とみなし以下の実験では全てこの条件による電気刺激を行つた。

さらに反応を生じせしめる際の膀胱内容量についても検討したが、膀胱内圧曲線上の膀胱容量の約 $\frac{1}{2}$ 量が最も鋭敏な反応を示したので、本実験においては全てこの様な条件下で観察を行つた。

尚第4腰髄の高さで脊髄前索、側索、及び後索に対し夫々前述の適正条件による電気刺激を行つたが、明らかな膀胱収縮運動は認められなかつた。

ii) 外来神経遮断例：膀胱近接部に骨盤、下腹両神経及び血管系を出来得るかぎり完全に結紮切断した動物について前述の如き電気刺激を施行したが、膀胱収縮曲線の出現は全く認められず、さらに刺激条件を増強せしめても膀胱収縮曲線の出現は見られなかつた。

iii) 両側Ⅰ~Ⅲ仙骨神経前根切断例：神経切断後直ちに刺激を行つたが、適正刺激によつては膀胱収縮曲線は出現しなかつた。さらに刺激条件を増強せしめても下肢又は尾部の強直性痙攣は著明に生ずるが、膀胱収縮曲線

図6 電気刺激時膀胱収縮曲線

正常例仙髄前索刺激 S₁₋₃後根切断例仙髄前索刺激

の出現は認められなかった。

iv) 両側Ⅰ～Ⅲ仙骨神経後根切断例：前例と同様に術後直ちに観察したが、適正刺戟により常に生理的な膀胱収縮曲線の出現が認められた(図6—6,7,8)。

v) 両側骨盤神経刺戟：本実験の場合には両側骨盤神経に対し、それぞれ0.3mmの白金双極針状電極をかけ、神経切断を行うことなく電気刺戟を行った。その結果前述の条件の電気刺戟では、他のいずれの部位の刺戟より著しい膀胱収縮運動がおこった。このような現象は仙骨神経前根又は後根を切断した動物においても同様に観察された(図6—4,9,10)。

第2項 正常例に対する薬剤の効果

1) S.C.C. 投与

S.C.C. 25mg/kgの静注により実験動物は直ちに呼吸停止を来し2～3分で全例死亡した。

i) 膀胱内圧曲線：点滴注入開始後直ちに内圧を急激に上昇せしめ最大値に達するがその後ゆるやかな勾配でむしろ次第に内圧を低下させる。この全経過中自律性収縮波の出現はなく、排尿収縮曲線も認められない(図7—1)。

ii) 圧平衡曲線：初めは容量の増加と共にわずかに内圧を上昇させるが、後半に至つて平衡点の上昇度は急速になる。又最大容量も増大する(図8—2)。尚この際の膀胱適応曲線(図7—2)は第1回注入時のみ特異な形を示している。

iii) 電気刺戟：仙髄側索の適正な刺戟条件による電気刺戟でも膀胱収縮曲線は生じず、刺戟条件を増強せしめても膀胱収縮反応は認められなかった。

2) 硫酸アトロピン投与

硫酸アトロピン 0.8mg/kg 静注により実験動物は明らかな急性中毒症状を呈するが、死亡には至らなかった。

i) 膀胱内圧曲線：この際の膀胱内圧曲線は S.C.C. 投与例とほぼ同様の形を示した(図7—3)。

ii) 圧平衡曲線：曲線前半においては平衡圧の比較的高速な上昇が認められるが、その後一時平衡圧はやや低下し、さらに再び上昇する2相性の形が認められた。

すなわち圧平衡曲線に関しては S.C.C. とは異つた型を示した(図8—4)。

尚この際の膀胱適応曲線(図7—4)の初期の部分についても同様のことが観察された。

3) 塩化カルシウム投与

20% CaCl_2 溶液 5ml/kg を静注すると、約5分で実

図7 正常例(薬剤投与群)

図8 正常例(薬剤投与群)

験動物は全例死亡した。

i) 膀胱内圧曲線：点滴注入開始と共に内圧は比較的高速に上昇するが、一定量の注入後は全く内圧の上昇を示さず、曲線はほぼ水平直線となる(図7—5)。

ii) 圧平衡曲線：第1回注入後の平衡圧は著明に上昇した値を示すが、その後の平衡圧の上昇は殆ど認められず、膀胱内圧曲線上の膀胱容量に近づく頃より再びやや上昇する傾向を示す(図8—5)。またこの際の膀胱適応曲線(図7—6)は第2回注入時より次第に最高圧を

低下させ、前2者とは全く異なる特異な形を示していた。

iii) 電気刺激：仙髄側索に対する適正条件での電気刺激により、明らかに膀胱収縮曲線の出現がみられた。

しかし同一の刺激を繰り返すとその反応は比較的急速に減弱し、ついには反応を示さなくなった(図6-5)。

4) デギタリス製剤(セジラニッド)投与

セジラニッド 1 mg/kg の静注により 実験動物は約10分後に全例死亡した。

i) 膀胱内圧曲線：前述の塩化カルシウム投与例とはほぼ同様な所見を示した。

ii) 圧平衡曲線：このものも前述の塩化カルシウム投与例とはほぼ同様の pattern を示しているが、第1回注入時に対応する著明に上昇した平衡圧に比し、その後の平衡圧はやや低下する傾向を示し、最大容量注入時のみ再び明かな上昇を示した(図8-7)。尚この際の膀胱適応曲線(図7-7)も前述の各種薬剤投与時の何れの例とも異なる特異な形を示していた。

5) 4%キシロカインによる膀胱粘膜麻酔

i) 膀胱内圧曲線：膀胱容量、波形共に無処置正常膀胱と略々一致する形を示し、膀胱収縮曲線の出現も認められた(図4-3)。

ii) 圧平衡曲線：圧平衡点は容量の増加にも拘らず殆ど上昇は認められず、全体としては平坦な直線を示し、膀胱内圧曲線とはほぼ同様の推移をとることが判つた(図5-4)。尚この際の膀胱適応曲線(図4-4)についても無処置正常膀胱と略同様の所見が得られた。

iii) 電気刺激：膀胱内圧曲線を記録しながら刺激を行つたが、適正刺激により無処置正常膀胱の反応と略々同様な膀胱収縮曲線の出現が常に認められた。

6) 小括

先ず正常成犬の膀胱内圧曲線はいわゆる正常曲線を示す。またこのものに対し4%キシロカインによる膀胱粘膜麻酔を行つても殆んど見るべき変化は示さない。このことは正常例の膀胱適応曲線又は圧平衡曲線についても膀胱内圧曲線上の膀胱容量の範囲内では同様に認められる。

一方膀胱内圧曲線上の最終部にみられる膀胱の排尿収縮曲線と同様な曲線が、仙髄の前、後、側索の何れの部位の電気刺激によつても出現するが、このものは仙髄側索の刺激時に最も明らかに出現する。又これに要する適正刺激の条件は50 cps, 3 V, 20msec. の矩形波である。更にこのものは前述の適正刺激によつた場合、骨

盤神経ないしは仙骨神経前根を切断すると出現しなくなる。又膀胱に対する外来支配神経を略完全に切断しても当然出現しない。以上の事より膀胱内圧曲線上の排尿収縮曲線は、少くとも仙骨神経前根を通る遠心性衝撃の存在により、出現することが考えられた(表1)。

表1 脊髄電気刺激による膀胱の収縮反応

	腰髄刺激			仙髄刺激			骨盤神経刺激
	前索	側索	後索	前索	側索	後索	
正 常	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)
両側Ⅰ～Ⅲ 仙骨神経 前根切断	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
両側Ⅰ～Ⅲ 仙骨神経 後根切断	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)

刺激条件：50cps 3 V 20msec/10sec

次に正常動物に各種薬剤を投与した時の膀胱内圧曲線、膀胱適応曲線、及び圧平衡曲線は、夫々投与した薬剤の種類に対応してそれぞれ特異な形に変化する。又或種の薬剤を投与すると仙髄側索に対する電気刺激に基づく膀胱の収縮反応の性質も可成り変化して来ることが明らかになった。更に4%キシロカインによる膀胱粘膜麻酔も膀胱適応曲線又は圧平衡曲線上に何等かの変化を与え得ることが判明した。

第3項 支配神経切断膀胱例

1) 両側骨盤神経切断例

i) 膀胱内圧曲線：術後1週では膀胱内圧曲線上膀胱容量は術前に比し著明な増減を認めないが、曲線自体は容量の増加と共に上昇し、自律性収縮波の出現も認められるいわゆる自律性高緊張型を示した。尚排尿収縮曲線の出現は認められなかつた(図9-1)。術後3週に至ると膀胱容量は術前に比し減少する傾向を示し、内圧曲線は点滴開始と同時に上昇を開始しほぼ一定の上昇率をもつて経過するが、後半に至つてより急激な内圧の上昇を示し、そのまま排尿収縮波を伴わずに排尿に移行する形を示した(図9-5)。

これ等に対し4%キシロカインを用いて膀胱粘膜麻酔を行つた時の膀胱内圧曲線は、膀胱容量、内圧曲線の推移の両者共麻酔前と殆ど同様の性質を示した。しかし麻酔後の内圧曲線では自律性収縮波の出現頻度がやや減少して来る傾向が認められた。またこのような所見は術

図9—1 両側骨盤神経切断例 第1週

両側骨盤神経切断例 第3週

後1週及び3週の両者に認められた(図9—3, 7)。

ii) 圧平衡曲線：術後1週の圧平衡曲線は膀胱内圧測定時に得られた膀胱容量の範囲ではほぼ内圧曲線の推移と同様の形をとり、最終内圧とその時点での圧平衡点はほぼ同値を示した。さらにそれ以上の膀胱内容の増加に対してもほぼ曲線前半の勾配率と同様の傾斜をもつて上昇した。しかし術後3週の圧平衡曲線はその前半では容量の増加に伴って次第に平衡点を増加せしめてゆき、術後1週の成績と殆んど類似した結果を示したが、膀胱内圧曲線上の膀胱容量にはほぼ等しい部分より圧平衡曲線は水平直線を示すようになり、かつこの時点における圧平衡点は膀胱内圧曲線上の最終内圧よりは低値を示す所見が得られた(図10—2, 6)。これ等に対し4%キシロカインを用いた膀胱粘膜麻酔症例では、術後1週の圧平衡曲線は夫々の膀胱内圧曲線とほぼ一致する所見を示した(図10—4, 8)。

又術後3週の膀胱ではほぼ同様の傾向が認められたが、この場合には膀胱内圧曲線に示される内圧の推移と比較すると全体として常に低値を示していた。ちなみにこれ等の膀胱適応曲線にみられる最高圧の推移についてみ

図10 両側骨盤神経切断例

るに、4%キシロカインによる粘膜麻酔を行うと、後半に至り次第に増大する傾向が認められた。

2) 両側Ⅰ～Ⅲ仙骨神経前根切断例

i) 膀胱内圧曲線：術後1週目では膀胱内圧曲線上の膀胱容量は術前の約2倍に増加し、曲線自体は低緊張性曲線を示したが、自律性収縮波の出現は認められた(図11—1)。術後3週になると膀胱容量はほぼ術前と同様もしくはそれより減少し、内圧曲線も高緊張性を示すよ

図11 両側Ⅰ～Ⅲ仙骨神経前根切断例 第1週

両側Ⅰ～Ⅲ仙骨神経前根切断例 第3週

うになり、自律性収縮波も著明に認められるようになる。しかし排尿収縮曲線の出現は認められない(図11—5)。

このものに対し4%キシロカインを用いて膀胱粘膜麻酔を行い、その直後の膀胱内圧曲線をみると、術後1週では内圧は麻酔施行前に比し後半に至りやや上昇する傾向を示すようになる。しかし膀胱容量はほぼ麻酔前と同値であり、また自律性収縮波の発生頻度はやや減少する傾向を示した(図11—3)。又術後3週に至ると、粘膜麻酔により、膀胱容量及び膀胱内圧は共に麻酔処置前のそれと大差を示さなくなる。しかし自律性収縮波の出現頻度は減少する傾向を示した(図11—7)。

ii) 圧平衡曲線：術後1週の圧平衡曲線は容量の増加と共に次第に上昇する傾向を示しているが、このものは膀胱内圧測定時の膀胱最大容量と同じ内容量時に、既にその際の内圧曲線上測定した約3倍に上昇しており、さらに容量を増加せしめると、圧平衡曲線は更に上昇してゆく傾向を示した(図12—2)。術後3週に至ると圧平衡曲線はほぼ膀胱内圧曲線の推移と同様の経過をたどり、容量も第1週圧平衡曲線時ほどの増加を示さなくなった(図12—6)。

図12 両側Ⅰ～Ⅲ仙骨神経前根切断例

これ等に対し4%キシロカインを用いて膀胱粘膜麻酔を行った後、圧平衡曲線を観察した所、まず術後第1週の例では容量は膀胱内圧測定時に比しやや増加を示し、かつ曲線の経過は、ほぼ類似する型を示した(図12—4)。

一方術後3週に至ると圧平衡曲線は膀胱内圧曲線とほぼ同様の傾向を示し、容量の増加に比例して圧平衡点は上昇し、膀胱内圧曲線上の最終内圧とその時点の圧平衡点はほぼ等しい範囲内にあつた。又最大容量の増加も軽度認められるが、その増加率は第1週のそれに比して小さい値を示した(図12—8)。この際の膀胱適応曲線

上の最高圧の推移も骨盤神経切断例と同様に粘膜麻酔後は第1回注入時より次第に増大する傾向が認められた。

3) 両側Ⅰ～Ⅲ仙骨神経後根切断例

i) 膀胱内圧曲線：術後1週では膀胱内圧曲線上膀胱容量は術前に比して著明な増加を示し、曲線自体は低緊張性で、自律性収縮波の出現も認められない(図13—I—1)。術後3週に至つても膀胱容量は第1週のそれ

図13—I 両側Ⅰ～Ⅲ仙骨神経後根切断例 第1週

図13—Ⅱ 両側Ⅰ—Ⅱ仙骨神経後根切断例 第3週

と殆ど変化なく、自律性収縮波も認められず、内圧曲線は低緊張性を示し、排尿形式も溢流性排尿であつた(図13—Ⅱ—5)。これに対し先ず術後1週の膀胱に4%キシロカインによる膀胱粘膜麻酔を行うと、膀胱内圧曲線上の膀胱容量は極めてわずかに増加するのみで、全体として特に著しい変化は認められない(図13—I—3)。これと同様に術後3週例においてもその膀胱内圧曲線は処置前の内圧曲線とほぼ同様の経過をたどり、特に著しい変化は認められなかつた(図13—Ⅱ—7)。

ii) 圧平衡曲線：先ず術後1週の膀胱の圧平衡曲線は、容量の増加と共に極めてわずかながら上昇する傾

図14—I 両側 I—III 仙骨神経後根切断例

図14—II 両側 I—III 仙骨神経後根切断例

向を示すが、その勾配率は極めて小さく、ほぼ膀胱内圧曲線と同様の経過を示す。又最大容量も殆ど膀胱内圧曲線測定時の容量と変りない所見が得られた(図14—I—2)。

これと同様に術後3週においても圧平衡曲線は前半において殆ど基線からの変動を認めず、後半に至りやや上昇する傾向を示すが、最終圧平衡点は膀胱最終内圧と有意の差を認めず、曲線の経過も膀胱内圧曲線と同様である所見が得られた(図14—II—6)。これ等に対し4%キシロカインによる膀胱粘膜麻酔を行ない観察した。

まず術後1週の膀胱の圧平衡曲線は前半においては殆ど上昇せず、曲線も平坦であるが、前半をすぎる頃より次第に平衡点は上昇するきざしを示し、後半に至つてその勾配率はやや増加する傾向にある。しかし全体として曲線の経過は膀胱内圧曲線と類似の形を示し、容量の増加も認められなかつた(図14—I—4)。これに対し術後3週の場合にも圧平衡曲線は前半においては殆ど変化を示さず、曲線も平坦であるが、後半約 $\frac{1}{3}$ に至つて平衡点の上昇を認め、経過と共にその勾配率はやや増加してゆくと共に容量も膀胱内圧曲線測定時容量よりやや増加するのが認められた(図14—II—8)。しかしいずれにせよ、全体として術後1週と3週を問わず圧平衡曲線

上のキシロカインの影響は認められず、同様にそれぞれの膀胱適応曲線上にも粘膜麻酔の影響は認められない、又この場合の膀胱適応曲線上の最大圧も極めて低く、その推移も殆ど変化していなかつた。

4) 両側 I—III 仙骨神経前後根切断例

i) 膀胱内圧：術後1週においては膀胱容量は術前に比し増加するが、内圧は殆ど上昇せずに経過し、全体として低緊張型を示して膀胱収縮曲線を生ぜず排尿に移行する型を示している。又自律性収縮波の出現も比較的に少ない(図15—1)。術後3週になると膀胱容量は第1

図15 両側 I—III 仙骨神経前後根切断例 第1週

両側 I—III 仙骨神経前後根切断例 第3週

週のそれとほぼ等しかつたが、内圧の推移はやや上昇する傾向が認められ、さらに自律性収縮波の発生頻度も増加して来る所見が得られた(図15—5)。これに対し4%キシロカインによる膀胱粘膜麻酔を行うと、術後1週の膀胱内圧曲線は膀胱容量及び膀胱内圧共に無処置群とほぼ同様の経過を示し、膀胱粘膜麻酔による影響は殆んど認められない(図15—3)。更に同様の処置を術後3週の膀胱に行つても膀胱内圧曲線、膀胱容量共に無処置時と殆ど有意の差を認めず、わずかに自律性収縮波の出現頻度がやや減少するのみで著変は認められなかつた

(図15-7)。

ii) 圧平衡曲線：術後1週の圧平衡曲線は前半においては殆ど上昇する傾向を示さないが、後半に至りやや勾配率を増加しながら上昇する所見を得た。又最大容量は膀胱内圧測定時の膀胱容量に比してやや増加を示している(図16-2)。術後3週の膀胱内圧測定時の膀胱容量までの圧平衡曲線は、ほぼ膀胱内圧曲線と同様に経過するが、それ以後は容量の増加と共に圧平衡点は著明に上昇する傾向にあり、最大容量も膀胱内圧曲線上の膀胱容量の約2倍と増加した(図16-6)。

図16 両側Ⅰ～Ⅲ仙骨神経前後根切断例

これに対して4%キシロカインによる膀胱粘膜麻酔を行うと、術後1週の膀胱の圧平衡曲線では同様の処置を施行した際の膀胱内圧曲線の推移及び膀胱容量と極めて類似した形を示した(図16-4)。更に同様の処置を行った術後3週の膀胱の圧平衡曲線も膀胱内圧曲線の経過とはほぼ同様の推移をもつて経過してゆくが、内圧曲線上の膀胱容量をすぎると共に、次第に圧平衡点は上昇してゆく所見を得た。尚最大容量は無処置群に比し増加率50%と増加するのが認められた(図16-8)。

なおこの際の膀胱適応曲線上の最大圧の推移は、何れの場合も膀胱内注入量の増加と共に増大するが、キシロカインによる影響は殆ど認められなかった。

5) 両側Ⅰ～Ⅲ仙骨神経後根神経節切除例

i) 膀胱内圧曲線：術後1週では膀胱内圧曲線上の膀胱容量は術前に比し約2倍に増加し、かつ内圧も容量にも拘らず殆ど上昇を示さない低緊張性を示し、自律性収縮波も出現しない(図17-1)。術後3週になると膀胱容量は術前とほぼ同量を示すようになり、かつ自律性収縮波も著明に出現する。又内圧は点滴注入と同時に軽度上昇を示し、更に容量の増加と共に次第に内圧を上げてゆくやや緊張性の所見を示した(図17-5)。

図17 両側Ⅰ～Ⅲ仙骨神経後根神経節切除例 第1週

両側Ⅰ～Ⅲ仙骨神経後根神経節切除例 第3週

このものに対し4%キシロカインによる膀胱粘膜麻酔を行つた所、術後第1週の膀胱ではその内圧曲線は無処置時に比して殆んど変化なく低緊張性を示し、自律性収縮波も出現しなかつた(図17-3)。同様な処置を行つた術後3週の膀胱でもその膀胱内圧曲線は膀胱容量、曲線の推移共に無処置時とほぼ同一の成績を示した。然し自律性収縮波の発生頻度はやや減少する傾向にあつた(図17-7)。

ii) 圧平衡曲線：術後1週の膀胱の圧平衡曲線についてみるに、曲線の推移は内圧曲線上の膀胱容量と同じ容量まではほぼ膀胱内圧曲線と同様の経過を示したが、それ以後の曲線の勾配は急激に上昇する型を示し、かつ最大容量もやや増加が認められた(図18-I-2)。

更に術後3週になつても圧平衡曲線の推移は全体として膀胱内圧曲線とはほぼ同様であり、膀胱内圧曲線上の最終内圧と同容量での圧平衡点は同値を示した。尚最大容量は術後1週例とはほぼ同様の増加率を示していた(図18-II-6)。

これに対し4%キシロカインによる膀胱粘膜麻酔を行

図18—I 両側Ⅰ～Ⅲ仙骨神経後根神経節切除例

図18—Ⅱ 両側Ⅰ～Ⅲ仙骨神経後根神経節切除例

つた所、術後第1週期の圧平衡曲線は容量の増加と共に圧平衡点を上昇させる形を示し、かつ極めて初期の部分より常に膀胱内圧曲線に比して全経過において圧平衡点は高位にあり、膀胱内圧曲線上の最終内圧と、それと同量の容量での圧平衡点は後者が約4倍と高値を示していた。しかし曲線全体の経過は内圧曲線の推移とほぼ類似

し、かつ最大容量はほぼ膀胱内圧曲線上の膀胱容量に一致する所見を得た(図18—I—4)。更に術後3週に至っても圧平衡曲線はその時期の膀胱内圧曲線とほぼ同様な経過を示し、膀胱粘膜麻酔による影響は特に認められなかった(図18—Ⅱ—8)。同様に膀胱適応曲線又はそのものの最高圧の推移に関しても粘膜麻酔の影響は殆んど認められなかった。

6) 小括

以上の成績を要約すると次の如くなる(表2)。まず各種神経切断後の膀胱内圧曲線についてみると、術後1週では手術侵襲もやや加味されるので、一部の例を除き充分に定形的変化を示さないが、術後3週に至ると、中野⁵⁾の述べたと殆ど同様な、切断神経に対応した型がみられるようになる。

これ等に対し膀胱粘膜麻酔後の膀胱内圧曲線の性状を対比するに、いずれの場合でも曲線の推移並びに膀胱容量に関しては粘膜麻酔の影響は殆ど認められない。しかし骨盤神経切断例、仙骨神経前根、前後根切断例及び後根節切除例のように膀胱内圧曲線上自律性収縮波の認められる例においては粘膜麻酔により自律性収縮波が明らかに減少する傾向が認められた。

次に各種神経切断膀胱の圧平衡曲線と、このものに膀胱粘膜麻酔を行った場合の圧平衡曲線とを対比するに、先ず曲線の推移については骨盤神経切断3週例を除き、両者の間には特に変化を認めなかった。この場合には無処置の圧平衡曲線は最初明らかな上昇を示すが、膀胱内圧曲線上の膀胱容量以上の内容量に対してはもはやそれ

表2 実験成績の総括

	性 状	正常	骨盤神経切断		前根切断		後根切断		前後根切断		後根節切除	
			1(週) 3(週)		1 3		1 3		1 3		1 3	
無処置膀胱内圧曲線と膀胱粘膜麻酔後の膀胱内圧曲線の相違	曲線の推移	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)
	膀胱容量	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)
	自律性収縮波	(—)	減少	減少	減少	減少	(—)	(—)	減少	減少	減少	減少
無処置膀胱圧平衡曲線と膀胱粘膜麻酔後の膀胱圧平衡曲線の相違	曲線の推移	(—)	(—)	(+)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)
	最大容量	(—)	(—)	(—)	(+)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)
	膀胱容量(最大容量)	(+)	(—)	(+)	(+)	(—)	(—)	(—)	(—)	(+)	(—)	(—)
無処置膀胱内圧曲線と無処置膀胱圧平衡曲線の相違	曲線の推移	(+)	(—)	(+)	(+)	(—)	(—)	(—)	(+)	(+)	(+)	(—)
	膀胱容量(最大容量)	(+)	(—)	(+)	(+)	(—)	(—)	(—)	(—)	(+)	(—)	(—)
無処置膀胱内圧曲線	曲線の推移	正常	自律性高圧		自律性高圧		無緊張性低圧		自律性低圧		自律性正圧	

以上平衡圧を上昇させない。これに対し膀胱粘膜麻醉処置を行つたものでは容量の増加と共に明らかな平衡圧の上昇を示し続ける。

又最大容量についてと、骨盤神経又は仙骨神経前根切断後1週目にのみ特異な相違が認められる。すなわち前者においては粘膜麻醉により最大容量は明らかに増加しており、一方後者においては無処置の圧平衡曲線における最大容量のみ著明な増加を示し、粘膜麻醉後にはむしろ膀胱内圧曲線上の膀胱容量とほとんど等しい値に止まっている。

さらに無処置膀胱における膀胱内圧曲線と圧平衡曲線との関係についてみるに、まず曲線の推移については正常膀胱の場合膀胱内圧曲線上の膀胱容量より圧平衡曲線上の最大容量の方が明らかに大であり、かつその差の部分についてのみ平衡圧の上昇が認められる。

骨盤神経切断例についてみるに、術後1週では両者の間に殆んど差は認められないが、術後3週に至ると膀胱内圧曲線上の膀胱容量に比して圧平衡曲線上の最大容量は明らかに増加し、かつこれに対する平衡圧は殆んど変化しない。

さらに仙骨神経前根切断例についてみるに、術後1週の圧平衡曲線は膀胱内圧曲線上の膀胱容量に達するまではこれとほぼ類似の経過をたどるが、以後明らかな内圧の上昇を示しつつ経過し、その最大容量は明らかに増加している。しかし術後3週に至ると曲線の推移及び膀胱容量の両者共、膀胱内圧曲線と圧平衡曲線の間には有意の差がみられなくなる。

仙骨神経後根切断例については、術後1週及び3週の膀胱内圧曲線及び圧平衡曲線の間に殆ど差異を認めない。

仙骨神経前後根切断例についてみるに、術後1週における圧平衡曲線は膀胱内圧曲線上の膀胱容量の約 $\frac{1}{2}$ 量以上の内容量に対し、次第に圧平衡点を上昇させる。このような現象は術後3週に至るとさらに著明になり、平衡圧の上昇及び最大容量の増加が著明になる。

仙骨神経後根神経節切除例についてみるに術後1週の圧平衡曲線にやや特異な所見を認めるほか、術後3週においては膀胱内圧曲線と圧平衡曲線の間に特別な差異は認められない。更に後根切断例と後根神経節切除例との間には膀胱内圧曲線のみならず膀胱適応曲線又は圧平衡曲線上も明らかに異つた所見が認められている。

第4節 総括並びに考按

排尿機構を構成する膀胱支配神経については現在までに幾多の報告が認められている。

すなわちまず高位中枢に関しては Langworthy & Kolb⁸⁾ は動物実験により最高位排尿統制機構は大脳皮質運動領域にあり、而して膀胱筋緊張に影響を与える中枢は中脳にありとする二重支配説を発表し、Barrington⁹⁾、Budge¹⁰⁾、Tokunaga & Kuru¹¹⁾ らも夫々の成績を報告している。

さらに脊髄内膀胱支配経路のうち先ず下行路に関しては Barrington¹²⁾ は生理学の実験の成績より脊髄腹側半を通過すると述べ、Stewart¹³⁾、Spiegel & Mcpharson¹⁴⁾ らは脊髄後索、或いは側索背側部を通ることを証明した。又解剖学的には小山¹⁵⁾ は Marchi 氏染色による検索で側索の外側綫様織脊髄路、及び腹側綫様織脊髄路を通過していると述べている。

一方上行路については、臨床的、生理学的に Simons 等¹⁶⁾、Langworthy, Lewis & Dees 等¹⁷⁾ は腹側及び外側脊髄視床路、腹側及び背側脊髄小脳路、並びに後索の3経路があると述べ、さらに解剖学的には久留¹⁸⁾ は仙髄延髄路、骨盤迷走神経系を通過すると報告し、さらに新田¹⁹⁾ は後索、側索及び前索を上行している所見を得たと述べている。

また末梢膀胱支配神経については佐藤 (萩)²⁰⁾、佐藤 (沢)²¹⁾、斎藤²²⁾ らの実験組織学的な研究があるが、何れも仙髄より発する骨盤神経と、胸腰髄より発する下腹神経とから成つていると述べている。

一方これ等神経の膀胱機能に関する作用に関しては、古くは交感神経である下腹神経は膀胱拡張に関して能動的に作用し、副交感神経である骨盤神経は膀胱収縮時に作用すると考えられていた²³⁾。しかし最近では膀胱の排尿運動に関しては骨盤神経が主として作用し、下腹神経はこれを切断しても特に排尿障害は起さないとされている²⁴⁾。

そこで私は、仙髄並びに骨盤神経の膀胱収縮運動に対する役割について、これ等神経の興奮による膀胱内圧曲線の変化と興奮部位の関係を明らかにするために、先ず神経の電気刺激法を用いて各種の実験を行つた。

実験方法の第1項において述べた如く、神経の電気刺激に際しては神経細胞の生理的興奮に必要なかつ充分な範囲内での最低刺激を用いることが望まれる。従来報告によれば、大脳、脊髄及び末梢神経に対する適正電気刺激条件は50cps, 20msec, 0.3V～30Vの矩形波とされている。

るが、各種の電圧による予備実験の結果、3 Vの電圧が前記の条件を満足させることが判つた。この条件下では膀胱内圧曲線上明らかな膀胱収縮曲線を認め得るが、腹筋群及び下肢筋群等の強直性挛縮は左程強度ではない。しかし膀胱における反応をより定量的に観察する目的で、下腹部正中切開を加えて腹筋を左右に圧排し、膀胱に対する腹圧の影響を出来得るかぎり除去するようにした。その結果正常動物においては仙髄の前索、側索、後索のいずれの部位に対する刺戟でも膀胱内圧曲線上明らかな排尿収縮曲線類似の曲線を得ることが出来るが、そのうち側索における刺戟が最も強い膀胱収縮を生じた。

次に仙髄における電気刺戟による興奮がどのような経路で膀胱に達するかを明らかにするため、両側Ⅰ～Ⅲ仙骨神経前根又は後根を切断した動物に対して同様の電気刺戟を行つた。これ等の場合のうち前根切断例では仙髄のいずれの部位の刺戟に対しても膀胱収縮運動は認められなかつたが、これに対して後根切断例では仙髄のいずれの部位の刺戟でも明らかな膀胱収縮運動を認めることが出来た。

従つて仙髄に対して与えた電気刺戟による仙髄の興奮は少くとも仙骨神経前根を通つて膀胱に達するものと思われる。

さらに仙骨神経前根又は後根を切断した場合の骨盤神経に対し同様な電気刺戟を行つた所、正常例と同様の明らかな膀胱収縮曲線が得られた。しかしながら膀胱に対する外来支配神経を出来得るかぎり完全に切断した実験動物、及び S.C.C. を充分大量に投与した動物においては、骨盤神経及び仙髄の如何なる部分の電気刺戟に対しても前記の如き適正条件の刺戟では膀胱収縮曲線は得られなかつた。

従つて以上のことより本実験に用いた電気刺戟の条件は仙髄又は骨盤神経に対し、生理的な遠心性衝撃を生ぜしめるに適当なものであつたと考えられる。

ちなみに同様な条件で L_4 の高さにおける腰髄の前索、側索及び後索の刺戟をこころみたが、正常例又は神経切断例とを問わず、いずれの場合にも膀胱収縮運動は認められなかつた。

すなわちこれ等のことより膀胱内圧曲線上の排尿収縮曲線は、仙髄中枢自身、ないしは上位中枢からの衝撃による仙髄中枢の興奮が、仙骨神経前根さらには骨盤神経を通つて膀胱に達するために出現するものと思われる。

又反対に膀胱内圧曲線上排尿収縮波のみられない例で

は、仙髄中枢乃至は膀胱支配神経遠心路の何らかの障害が考えられる。

一方平滑筋細胞に対し、多量の Ca イオンを負荷すると細胞膜の性質は著しく変化すると云われているが³⁸⁾、正常成犬に対し塩化カルシウムを多量に投与すると膀胱内圧曲線上膀胱壁の緊張度が可成り高まつて来ることがわかる。このものに対し前述の如き条件で仙髄側索電気刺戟を行うと、第1回刺戟に対しては正常無処置例とはほぼ等しい反応がみられるが、数分間隔で同一刺戟を繰返えすと、その反応性は可成り急速に低下する。しかしながら膀胱内圧曲線は比較的高い内圧を示しながらも膀胱容量の増大にも拘らずそれ以上内圧の上昇を示さない。

さらに前述の如く S.C.C. 投与例においては電気刺戟に対する反応は全く認められないが、このものの膀胱内圧曲線は最初著明に内圧を上昇させるのみで、以後はむしろ内圧を低下させる傾向を示す。

従つてもし今まで報告されてきたように、膀胱内圧曲線の経過上平坦な部分の大部分が仙髄反射弓による膀胱の伸展反射により保たれているとするならば、外来神経系による生理的な支配を喪失した前記のような状態においても、尚且つ膀胱伸展反射が存在する如き曲線は得られないはずである。従つてこのことは膀胱内圧曲線の経過の大部分が、このような外来支配神経による影響を示すと考えより、むしろ膀胱壁自身の生理的性質を反映していると考えの方が妥当であろう。

一方従来行われてきた膀胱の生理機構に関する各種の研究により、膀胱は active な反射性の要素を有する neuro-muscular な器官と考えられてきた。すなわち Denny-Brown & Robertson⁴⁾ は膀胱内に液体を一定量注入しつつ突然それを休止すると、ある程度内圧が低下する現象を観察し、これを骨格筋のそれと比較して膀胱の Tonic reflex contraction の前徴であると考え、膀胱内圧曲線は刺戟性反射 (Tonus) と抑制反射 (Adaptation) の相互関係を示していると述べている。

又 Winton²⁵⁾ は摘出した大陰茎索引筋を用いて、これに負荷を加えた時の筋長の変化について観察し、平滑筋の特性として Hooke の法則に従う純弾性部分と、指数函数的に伸びる粘弾性部分、及び直線的に伸びる純粘性部分とが合成された形であると述べている。さらに一定の長さだけ引伸した時の張力曲線の経過は、先ず張力は速かに最大値に達するがその後指数函数的に下降し、伸展が大きな値をとらなければ張力は完全にもとの値まで

下降する性質を有していると報告している。

さらに、Tang²⁶⁾、Brody²⁷⁾ らも膀胱機能の一部は明らかに純粋な物理学的弾性の性質を含んでいると述べており、さらに Hinman²⁸⁾ は膀胱壁の張力なる生物物理学的概念を導入し、膀胱壁の生理的弾性構造の性質が膀胱内圧曲線上主要な要素になっていることを暗示している。

前にのべた私の実験成績からもこれ等とほぼ同様の推論を得たので、私は次に膀胱壁の各種生理的性状と膀胱内圧曲線のうち排尿収縮曲線を除くその他の大部分の経過との関係について2, 3の観察を行った。

まず膀胱壁の生理的特性を規定する解剖組織学的要素としては、当然膀胱壁内神経叢と、主として壁を構成する平滑筋細胞群、その他とが考えられる。

うち膀胱壁内神経叢については Kolliker²⁹⁾ の蛙による研究が行われて以来、Grünstein³⁰⁾、Lendorf³¹⁾ 等の研究があり、さらにヒトにおいては Stöhr³²⁾ 横山³³⁾ らの解剖組織学的研究がある。これ等の研究結果を総合してみると、壁内神経節細胞は膀胱壁内各部に存し、形は単極、双極、多極で大きさも一様ではなく、副交感性神経節細胞は主として漿膜内に、交感性神経節細胞は漿膜と筋の両方に位置し、これ等膀胱壁中の神経節細胞に起始する無髄線維は膀胱平滑筋に直接終止することが知られている。

さらに膀胱壁内知覚終末に関して Michailow³⁴⁾ は粘膜下結締組織に夫々の変形ファーテルパチニ様小体、扁平終末小体、その他の神経終末を認めたと述べ、瀬戸³⁵⁾ はヒト粘膜内に可成り多くの知覚線維の分布がみられ、その多くは膀胱三角部附近に分布していると述べている。

一方平滑筋細胞の自発興奮性に関しては、すでに多くの報告がなされており、支配神経脱落によりこのものは明らかに亢進することも衆知の事実である。

そこで私はまず正常動物の膀胱を用いて各種薬剤の投与により膀胱壁内の神経成分と平滑筋成分を交互に抑制し、これによる膀胱内圧曲線の変化を観察して膀胱壁の生理的特性を解析しようと試みた。

さらに膀胱適応曲線測定法を応用して正常膀胱及び各種支配神経切断膀胱における膀胱壁の生理的特性の探索、及びこのものと膀胱内圧曲線との対比により膀胱内圧曲線のみで膀胱壁自身の生理的特性が把握出来るのか否かについて検索した。

まず正常膀胱に対し4%キシロカインによる膀胱粘膜麻酔を行つても膀胱内圧曲線は殆ど変化を示さない。一方正常膀胱の圧平衡曲線も膀胱粘膜麻酔により殆ど変化を示さなかつた。このことは膀胱内圧曲線ないしは圧平衡曲線のみでは膀胱壁内のキシロカイン感受性の高い部分の性質を解析することは出来ないことを示している。

又膀胱内圧曲線上正常膀胱とやや異つた経過を示す塩化カルシウム処置正常膀胱の圧平衡曲線と、同様の処置をした膀胱の内圧曲線を対比すると両者ともほぼ同様の経過を示し、無処置正常膀胱の場合と同様に、この両者のみでは膀胱壁の生理的特性を明らかにすることは出来なかつた。

しかしながら膀胱内圧曲線上正常膀胱とは異り、かつ互に極めて類似した経過を示す S.C.C. 処置正常膀胱、及び硫酸アトロピン処置正常膀胱においては、それぞれの圧平衡曲線は膀胱内圧曲線とは全く異つた形状を示している。

すなわち硫酸アトロピン処置正常膀胱の圧平衡曲線は、このものの膀胱内圧曲線とやや類似の経過をとるが、S.C.C. 処置正常膀胱の圧平衡曲線はその場合の膀胱内圧曲線とは異なり、むしろ正常膀胱のそれに類似している。S.C.C. は薬理学的には膀胱支配神経終末を遮断すると云われているので、前述の如き S.C.C. の作用は神経要素を除いた膀胱壁構成成分の本質的な性状を殆んど変えることなく膀胱内圧曲線を変化させるものと考えられる。

更にこの事実より硫酸アトロピンは膀胱支配神経のみならず、神経要素以外の膀胱壁の生物物理学的性状をも可成り変化させていることが判つた。同様に考えると CaCl₂ による膀胱内圧曲線の変化も硫酸アトロピンと同様の現象により出現するものと思われる。

しかし前述の如き推論はあくまで圧平衡曲線を中心とした現象論的解析に基づくものであり、薬理学的な作用機構の解析に基づくものではない。

因みに各種薬剤の投与時に於ける膀胱適応曲線の経過についてみると、それぞれの曲線のうち第1回注入時の内圧上昇曲線及びその後の注入による内圧上昇曲線は共にそれぞれの投与薬剤の種類に対応して特異な形を示し、これ等の薬剤が神経要素及びその他の膀胱壁構成成分の両者を含めた膀胱壁自体の生理的性状に対し、それぞれ独自の作用効果を現わすことを示している。これ等の点の解析については、今後の問題として極めて興味が

がある所である。

以上の成績を総合すると膀胱壁の生理的性状ないしは膀胱内圧曲線、又は圧平衡曲線それ自身は、膀胱壁内神経成分及びそれ以外の壁構成成分、特に後者の生理的性状より構成されていることが判る。

ちなみに、一見正常膀胱に対しては殆ど影響を示さないキシロカインも、その作用を詳細に観察すると、正常膀胱の膀胱適応曲線中第1回注入時の反応曲線に対し、明らかにある種の作用を及ぼしていることが判る。すなわち膀胱適応曲線を片対数グラフに作図すると、無処置正常膀胱では曲線を示していたものが、キシロカインによる膀胱粘膜麻酔後は直線性を示すようになる(図19)。

しかしこの現象は第2回注入時以後は全くみられない。

従つてこのことはキシロカインによる膀胱粘膜麻酔を行えば、少くとも膀胱壁内神経叢のうちキシロカインに感受性が強く、且つ興奮閾値の低いある種の神経細胞群はその活動を停止するものと思われる³⁶⁾。

更に以上の事実をもし膀胱内圧曲線と圧平衡曲線とが、それぞれ異つた経過を示す様な場合には適切な薬剤による膀胱粘膜麻酔、ないしはその他の処置による膀胱内圧曲線又は圧平衡曲線の変化を追跡することにより、膀胱壁のうち神経性要素、又はその他の要素のいずれの障害により膀胱機能異常が出現しているのかを推論することが出来ることを示している。

この様な意味から次に私はすでに教室中野⁵⁾により報告されたような各種の実験的神経因性膀胱を作成し、これ等の膀胱内圧曲線が、それぞれ切断した神経の種類に対応して特異的な型を示すことを利用して、それ等の膀胱

内圧曲線とそれぞれの圧平衡曲線とを対比して、各種神経切断後の膀胱壁の生理学的特性を明らかにしようと試みた。

まず各種神経切断膀胱の無処置膀胱内圧曲線と、これに対し4%キシロカインによる膀胱粘膜麻酔を行つたのちの膀胱内圧曲線を対比するに、両者の推移及び膀胱容量は共に術後1週及び3週において殆んどみるべき変化を示さなかつた。

このことは実験的神経因性膀胱においては支配神経脱落の種類は異つても、キシロカインにより影響をうける様なある種の壁内神経叢の性質はさほど変化しないことを示している。

又術後1週において自律性収縮波が認められ、術後3週になるとさらに著明に認められる症例では、膀胱粘膜麻酔により自律性収縮波は明らかに減少している。従つて支配神経損傷後にみられる膀胱内圧曲線上の自律性収縮波は主としてキシロカインに感受性の強い膀胱壁内神経叢の異常状態により発現されるものと思われる。

次にこれ等の各種神経因性膀胱の無処置圧平衡曲線とキシロカインによる膀胱粘膜麻酔後のそれとを対比するに、まず両者の曲線の相違は骨盤神経切断後3週の動物にのみ認められた。即ち骨盤神経損傷後3週の膀胱では、膀胱壁内神経叢、特にキシロカインに感受性の高い神経群とその他の膀胱壁構成成分との生理学的関係が可成り重要な意義を有していることが考えられる。

次に無処置時、及び粘膜麻酔後の圧平衡曲線の最大容量について対比すると、両側骨盤神経切断後1週目の例及び両側Ⅰ～Ⅲ仙骨神経前根切断例にのみ両者の間に相違が認められる。これ等の変化のうち前者ではキシロカイン粘膜麻酔後の膀胱内圧曲線上の膀胱容量に対し、粘膜麻酔後の圧平衡曲線上の最大容量が著明に増加しているのに反し、後者では無処置膀胱内圧曲線上の膀胱容量に対する無処置圧平衡曲線の最大容量が著しく増加している。このことから前述のように骨盤神経障害例においては膀胱壁内神経叢のうち、キシロカインに感受性の高い神経群が特異的な性質の変化をおこしているのが推察されるが、反対に仙骨神経前根切断例ではこれ等の変化よりも残存神経としての仙骨神経後根が存在する意義の方が大きいものと推論される。

しかしながら、いずれの場合にも術後3週に至ると無処置又は粘膜麻酔後の圧平衡曲線はほぼ類似の経過を示すようになる。このことは膀胱壁内神経叢の性質が一定

の形に固定されるようになったことを示すと共に、膀胱内圧曲線及び圧平衡曲線の両者が明らかに正常膀胱のそれと異っている事を併せ考慮すれば、この時期には膀胱壁構成成分のうち神経性要素以外の構成成分が、神経切断の種類に対応してそれぞれ特異的な変化を示す様になったものと思われる。

ちなみに教室今林⁹⁾は同様な各種の実験的神経因性膀胱では神経切断の種類に対応して膀胱壁の代謝相が特異的に変化し、化学エネルギー産生及び合成又は、分解反応の方向性が特異的に変化することを報告している。この成績を加味して考えるならば、前述の如き各種神経切断膀胱における膀胱壁、特に神経要素以外の構成成分の生理学上の変化も当然出現し得るものと思われる。

一方無処置正常膀胱における膀胱内圧曲線と圧平衡曲線との間には、曲線の推移特に膀胱容量と最大容量との間には或程度の差違が認められる。すなわちまず曲線の推移についてみるに、膀胱内圧曲線上の膀胱容量に達するまでは、両者の間には殆ど差異は認めないが、それ以上の内容量に対しては平衡圧は次第に上昇する。この平衡圧の上昇は膀胱粘膜麻酔によりほぼ抑制されるような実験結果を得ているが、この部分の膀胱適応曲線について前述の如く曲線の性質を片対数グラフで分析すると、このものはかならずしもキシロカインに感受性のある膀胱壁内神経叢の作用のみには由来していないことがわかる(図20)。

すなわちこのものは片対数グラフ上でも未だ曲線を示すので、このものは膀胱壁内神経叢以上の膀胱壁構成成分の生理的反応とみることが出来る。

尚この場合の膀胱適応曲線上の各注入時に対応する最

高圧が、膀胱壁の生理的な興奮性を代表すると考えられれば、このものは圧平衡曲線の後半に対応する部分でも明らかに前半と類似の形状を示している。

一方このような観点から各種神経切断膀胱について無処置時の膀胱内圧曲線と圧平衡曲線を対比するに、骨盤神経切断例、及び仙骨神経前後根切断例を除き、両者の間に著明な相違はみられない。かつ前述の如く圧平衡曲線に関して無処置時の曲線と膀胱粘膜麻酔を行つた時の曲線の差は骨盤神経切断のみにみられている。このことよりまず骨盤神経切断例を除き、各種神経切断膀胱においては膀胱壁の構成成分のうち壁内神経叢、特にキシロカインに感受性の高い神経群を除いた他の構成成分の生理学的性状が、正常膀胱のそれに比して可成り変化をしていることが考えられる。又このことは各例の膀胱適応曲線、特にその最高圧の変化からも推論される。

一方骨盤神経切断例について考えると、この場合には前述の如く、壁内神経叢のうち、キシロカインに感受性の高い神経群と、その他の膀胱壁構成成分の生理学的関係が特異であるが、術後3週の粘膜麻酔前後の膀胱適応曲線にみられる最高圧の推移は特に明らかな変化を示していないことも事実である。特にこのことは膀胱内圧曲線上の膀胱容量以上の内容量に対して明らかに認められることを考え合えると、骨盤神経障害例の膀胱では壁内神経成分よりむしろその他の壁構成成分の興奮性が増大していることが推察される。

これに対し仙骨神経前後根切断例の圧平衡曲線は、骨盤神経切断例の場合とは明らかに異つた性質を示している。

即ちこの場合は粘膜麻酔の前後における膀胱内圧曲線と圧平衡曲線は、正常例と同様に両者の形状のみを比較すると極めて類似した形を示している。しかしこれ等の場合の膀胱適応曲線上の最大圧の推移をみると明らかに膀胱壁の生理学的興奮性は低下している。従つてこの場合には膀胱壁内神経叢のうち、キシロカインに感受性のある神経群のみならず、その他の膀胱壁構成成分の生理学的性状も極めて低下した状態にあることが考えられる。

更にこの両者の比較により、膀胱に対する仙骨神経後根神経節の意義が当然考えられるべきであり、宍戸²⁴⁾の云う後根遠心性線維の残存が膀胱壁の生理学的性状に何等かの影響を与え得ることが推察される。

相沢³⁷⁾によれば、支配神経切断膀胱においては、膀胱壁の組織学的構成は可成り変化し、且つ骨盤神経切断例

及び仙骨神経前根又は前後根切断例では筋細胞の肥厚が著明であり、これに反し仙骨神経後根切断例では筋細胞の萎縮乃至は空胞化が著明であるとされている。

これ等の所見を直ちに膀胱壁の生理学的性状の変化と関連づけることは出来ないが、前述した各種の実験成績も、その一部は膀胱壁のこの様な変化に基づくものと考えられる。

各種神経切断膀胱における壁内神経叢の変化に関してはいまだ充分な観察はなされていない。しかしながら私の成績より考えると仙骨神経前根性線維の切断により、少なくとも膀胱壁内神経叢のうち、キシロカインに感受性の高い神経群はその興奮性を増すことが考えられる。又その他の膀胱壁構成成分の生理学的性状の変化も術後3週に至ると、かなり固定化され、かつ切断神経に特異的な形をとることが判明した。さらにはこの時期における各種切断神経に対応した膀胱内圧曲線の変化は、主として壁構成成分、特にキシロカイン感受性の壁内神経叢以外の構成成分の性質を強く示していることが明らかになった。しかしながら神経障害後の経過の長い例では、このような変化は可成り固定化され、いわゆる不可逆性の器質的变化になる可能性は充分考えられる。従つて神経因性膀胱の治療に当つては、神経障害後可及的早期に膀胱壁の正常な生理学的性質を温存し得るような薬剤による治療を行うことが極めて重要であると思われる。さらにこの様な薬物療法の効果は、臨床的には膀胱内圧曲線を繰返し検討することにより可成りの程度に推定することが出来る。この意味からも本症の治療に当つては、向神経性薬剤のみならず代謝改善剤の併用が強く望まれる訳である。勿論各種の神経遮断療法の臨床的な効果はかなり認むべきものがあるが、この様な処置により前述の如き膀胱壁の生理学的性質が如何に変化するかを検索することは将来の問題として極めて興味ある所であろう。

第5節 結 語

1. 神経因性膀胱における膀胱内圧曲線の意義を明らかにするため、成犬を用いてその膀胱支配神経を選択的に切断して各種の実験的神経因性膀胱を作成した。

2. 正常犬及び各種の実験的神経因性膀胱犬の膀胱内圧曲線を測定し、これを比較検討した。

3. 膀胱適応曲線なる検査法を考案し、前記の動物に関しこれを施行して比較検討した。

4. このようにして得られた膀胱適応曲線より新たに考案した圧平衡曲線を人為的に作図し、これを比較検

討した。

5. 正常成犬に対し各種の薬剤を投与してその際の膀胱内圧曲線、膀胱適応曲線及び圧平衡曲線を検索した。

6. 腰髄又は仙髄前索、側索又は後索及び骨盤神経に対する電気刺激を行い、正常犬及び仙骨神経前根切断犬又は後根切断犬について刺激条件の吟味及び適正刺激による膀胱の収縮運動について観察した。

7. 膀胱支配神経の電気刺激実験により膀胱内圧曲線上の排尿収縮曲線は少くとも膀胱に対する仙髄由来の外來神経、特に仙骨神経前根性線維の存在を示していることが明らかになった。

8. 膀胱適応曲線の分析により膀胱内圧曲線上最終部の排尿収縮曲線を除く殆ど大部分の曲線の経過は膀胱壁構成成分の性質を強く反映していることが明らかになった。

9. 各種薬剤投与時の膀胱内圧曲線及び圧平衡曲線の解析により、前述の膀胱壁の生理学的性状は、膀胱壁内神経叢及びその他の構成成分の生理学的性状の総合的な性質を表現することが判明した。

10. 各種支配神経切断膀胱の膀胱内圧曲線及び圧平衡曲線の解析により、支配神経障害時にみられる異常な膀胱内圧曲線の経過の大部分は神経障害により惹起された膀胱壁それ自身の生理学的性状の変化に基づくものであることを明らかにした。

11. この様な膀胱壁の性状の変化は神経障害後3週頃より障害された神経の種類に対応した形になることが判つた。又神経障害後長い経過を経るとこのものは非可逆的な状態になることが推察された。

12. 前述の如き膀胱壁の生理学的性状の変化に対し仙骨神経後根神経節は何等かの作用を有するものと思われる。

終りに、終始御懇篤な御指導と御校閲を賜つた恩師 宍戸仙太郎教授に厚く感謝の意を表すると共に、絶えず御指導を受けた今林助手に深謝いたします。

尚本論文内容の一部は第 150, 151, 152回日本泌尿器科学会東北地方会に於て発表した。

文 献

- 1) McLellan, F.C.: The Neurogenic Bladder, C.C. Thomas, Springfield, Illinois, 1939.
- 2) Munro, D.: New Engl. J. Med., 214, 617, 1936.
- 3) Barrington, F.J.F.: Quart. J. Exp. Physiol., 8, 33, 1914.

- 4) Denny-Brown, D.E. & Robertson, E.G.: Brain, 56, 147, 1933.
- 5) 中野修道: 日泌尿会誌, 54, 858, 1963.
- 6) 今林健一: 臨床皮泌, 16, 1067, 1962.
- 7) Shishito, S., Saito, T., Imabayashi, K., Nakano, N., Shiraiwa, Y., Aizawa, M., Kurihara, M., Rikimaru, Y., Chiba, R., Irisawa, S., Suzuki, K., Natsume, O., and Suita, A.: Tohoku J. exp. Med., 82, 327, 1964.
- 8) Langworthy, O.R. & Kolb, L.C.: Brain, 56, 371, 1933.
- 9) Barrington, F.J.F.: Quart. J. Exp. Physiol., 15, 81, 1925.
- 10) Budge, J.: Rat. Med., Dritte Reihe, 21, 1, 1864.
- 11) Tokunaga, S. & Kuru, M.: Jap. J. Physiol., 9, 365, 1959.
- 12) Barrington, F.J.F.: Brain, 56, 126, 1933.
- 13) Stewart, C.C.: Amer. J. Physiol., 2, 182, 1899.
- 14) Spiegel, E.A. & Mcpharson, D.J.: Arch. ges. Physiol., 208, 570, 1925.
- 15) 小山靖夫: 阪大医誌, 11, 4059, 昭34.
- 16) Simons, I. & Emanuel, M.: Uro. Cut. Rev., 44, 102, 1940.
- 17) Langworthy, O.R., Lewis, L.G. & Dees, J.E.: J. Urol., 36, 577, 1936.
- 18) 久留勝: 医学のあゆみ, 42, 28, 1962.
- 19) 新田義雄: 東医会誌, 43, 610, 昭4.
- 20) 佐藤萩恵: 福島医誌, 5, 91, 昭30.
- 21) 佐藤沢也: 福島医誌, 7, 367, 昭32.
- 22) 齊藤武志: 福島医誌, 8, 367, 昭35.
- 23) Müller, L.R.: Dtsch. f. Klin. Med. 128, 81, 1918.
- 24) 矢戸仙太郎: 綜合臨床, 9, 1371, 昭35.
- 25) Winton, F.R.: J. Physiol., 69, 393, 1930.
- 26) Tang, P-C. & Ruch, T.C.: J. Physiol., 181, 249, 1955.
- 27) Brody, D.A. & Quigley, J.P.: Fed. Proc., 6, 82, 1947.
- 28) Hinman, F.Jr. & Miller, E.R.: J. Urol., 91, 33, 1964.
- 29) Kölliker, A.: Arch. wiss. Zool., 12, 316, 1863.
- 30) Grünstein, N.: Arch. mikr. Anat., 55, 1, 1900.
- 31) Lendorf, S.: Anat., 17, 119, 1901.
- 32) Stöhr, P.Jr.: Z. Zellf., 27, 341, 1937.
- 33) 横山文男: 東北医誌, 42, 28, 昭24.
- 34) Michailow, S.: Arch. mikr. Anat., 71, 254, 1908.
- 35) 瀬戸八郎: 人の知覚, 186, 医学書院, 1957.
- 36) 千葉隆一, 今林健一, 五十嵐邦夫, 指出昌秀, 松村総, 佐竹佑之: 下部尿路機能の基礎的研究: 第1報, 膀胱壁の物性論的研究, 日本泌尿器科学会第150回東北地方会口演(仙台)昭41.
- 37) 相沢正俊: 日泌尿会誌, 55, 1026, 昭39.
- 38) Bülbring, E. & Kuriyama, H.: J. Physiol., 166, 29, 1963.

(昭和42年3月11日受付)