6-Hydroxydopamine の排尿機構に及ぼす影響

第一編 6-Hydroxydopamine の膀胱頸部, 近位尿道への
局所注入による組織学的及び尿道内圧曲線上的変化

千葉大学医学部泌尿器科学教室 安 田 耕 作
(主任: 島崎淳教授)

EFFECTS OF 6-HYDROXYDOPAMINE ON ADRENERGIC NERVES OF THE PROXIMAL URETHRA AND BLADDER NECK IN THE RABBIT AND THE DOG —Histochemical and Dynamic Study—

Kosaku Yasuda

Department of Urology, School of Medicine, Chiba University
(Director: Prof. J. Shimazaki)

Parasympathetic drugs have been conventionally used for nonsurgical treatment of a patient with neurogenic bladder dysfunction containing a large volume of residual urine. However, it has often been observed that the use of parasympathetic stimulants for treatment of neurogenic bladder dysfunction is not constantly effective. On the other hand, various reports have recently appeared indicating significant effectiveness of phenoxybenzamine (POB) on the neurogenic bladder dysfunction. Effects of POB continue 6 weeks or so. Because of tolerance and orthostatic hypotension due to this drug, administration of the drug has to be stopped. Recently, 6-OHDA was developed as adrenergic depletor. Therefore, the present study was performed on the effects of 6-OHDA on the adrenergic terminal in the bladder neck and proximal urethra.

The following results were obtained:

- 1) Local administration of 6-OHDA to the rabbit bladder neck and proximal urethra resulted in selective and almost complete disappearance of norepinephrine fluorescence intensity in adrenergic nerve terminals of the injected site.
- 2) The effects of 6-OHDA were found for 2 months in the lower dosage (1 mg/kg) group and, in the higher dosage (10–50 mg/kg) group, the fluorescence intensity was lower than that of the control group even after 5 months. Throughout the experimental periods, reduction in the fluorescence of the right auricular appendage was not observed in the rabbits treated with lower dose of 6-OHDA.
- 3) Urethral pressure profile (UPP) studies were performed on the female dog urethra, which was resected of external urethral sphincter with binocular microscope leaving mucous membrane. Maximum pressure of UPP measured in this model went down gradually with stepwise increase in bladder volume. Following β -blockade, this urethra response was effectively obliterated.
- 4) Chemical sympathectomy of the dog bladder neck and proximal urethra in this model by local injection of 6-OHDA showed an increase in maximum pressure of UPP obtained by vesical distension.

はじめに

[神経因性膀胱患者の排尿効率向上のための種々な手段のうち、薬物療法として従来、主としてコリン作働性薬剤が使用されて、その効果が認められてきた¹⁾²⁾。しか

し、これによつて実際に臨床上満足のゆく効果をあげることができない症例もみとめられる。]

一方、最近これらの患者のうちに、 α -blocker である phenoxybenzamine (以下 POB と略す) が膀胱頸部、

近位尿道に作用して著明に排尿状態を改善し得たとする報告が散見される³⁾⁴⁾。我々も、コリン作働性薬剤では十分に排尿効率をあげることでできない症例に POB を経口投与してその排尿状態を著明に改善し得た症例を経験している。しかしこれらの症例のうちには効果が一時的であつたり、起立性低血圧症などの副作用が顕著にみとめられたりして、やむなく投薬を中止せざるを得なくなるものもあつた³⁾。又、これらの患者に、経尿道的膀胱頸部切除が施行された場合、切除部位に強い瘢痕形成をひきおこし、後にかえって排尿障害が増強した症例も時に認められた。

従つてこの様な患者の膀胱頸部、近位尿道の交感神経終末だけを変性させる手段があれば排尿状態の改善をはかるのに有効であろうと考えた。かかる目的のため adrenergic nerve terminals (以下 ANT と略す) を選択的に破壊する⁵⁾⁶⁾⁷⁾ 6-Hydroxydopamine (以下 6-OHDA と略す) を膀胱頸部、近位尿道に局所注入して、Chemical sympathectomy を行い十分な効果をあげ得たと考えるので、その成績について報告する。尚、第 1 編は動物実験であり、6-OHDA の膀胱頸部、近位尿道における交感神経の除神経を確認し、臨床応用への最適投与量の決定を企てた。次に第二編では、6-OHDA の臨床応用を試みた。

実験方法

I 家兎に対する 6-OHDA の膀胱頸部、近位尿道への局所注入。

(1) 実験動物：雄家兎体重 1.5~2kg 31羽を使用。ネンブタール (25mg/kg 静注)、麻酔下で開腹し膀胱頸部、近位尿道に全周に亘り 6-OHDA (酢酸 0.1g、酢酸ソーダ 0.45g、酸性亜硫酸ソーダ 0.2g を蒸留水 100ml に溶解した液に 6-OHDA を溶解して用いた) を局所注入した。動物を 3 群に分け第 1 群は 1mg/kg 第 2 群は 10mg/kg そして第 3 群は、50mg/kg、投与としたが各注入量は 1ml である。1ヶ月から 5ヶ月の間隔で動物を殺し、投与部位と右心房を摘出し組織学的検索に供した。

(2) 組織学的観察：ANT は Falck 等の方法に従つて蛍光顕微鏡下に観察した⁸⁾。尚、ヘマトキシリン-エオジン染色、膠原線維染色、アセチルコリンエステラーゼ染色も以上 31羽に施行し⁹⁾、電顕的検索は 7 羽に行つた。

II 6-OHDA の urethral pressure profile に及ぼす影響。

(1) 尿道外括約筋部切除犬の作成。尿道内括約筋部

の機能を検索する目的で、尿道外括約筋部を切除したモデルを作成した。体重 10~20kg 雑種雌成犬を使用。尿道全長をまず 10個のブロックとし、各々から 3枚の切片を作成する。ヘマトキシリン-エオジン染色で、尿道壁の輪状横紋筋の存在部位を確認する。次いで、7匹をネンブタール (25mg/kg 静注) 麻酔下に下腹部正中切開で恥骨を切除した後、膀胱頸部から 2cm までを無処置とし、それより遠位の尿道を粘膜及び粘膜下組織を残し、その外側の組織すべてを手術用マイクロスコープを使用して切除した。4匹は尿道前面のみを、3匹は全周を切除した。そしてこれら 7匹の尿道外括約筋部切除犬に urethral pressure profile (以下 UPP と略す) の測定と組織学的に横紋筋の残存の程度を観察した。

(2) 外括約筋部切除犬の UPP：UPP の測定方法は 大略 Brown 等の方法に準じた¹⁰⁾。クロラロース (5g chloralose と 60g urethan を 75ml の propylenglycol に溶解したものを 1.5ml/kg 静注) 麻酔下に Lewiscystometer を使用し記録した。ネラトンカテーテルの先穴を蠟でつぶし、先端より 1cm のところに直径約 1mm の側穴を 4 個あけたカテーテルを使用した。生理食塩水の注入速度は 2ml/min の割で滴下した。カテーテルは 1cm/min で手動的に抜去した。膀胱内が空虚時、30ml, 60ml, 90ml と膀胱内に生理食塩水を段階的に注入した時点で UPP を測定した。外括約筋部切除犬作成から 2週以後 7ヶ月の間に UPP 測定を行つた。さらにこれら外括約筋部切除犬の膀胱頸部及び近位尿道に家兎の場合と同じ方法で 6-OHDA 1mg/kg を局所注入しそれ以後 2週から 2ヶ月の間 UPP 上の変化を観察した。

結 果

I 6-OHDA を家兎の膀胱頸部、近位尿道へ局所注入した後の組織像：図 1 は無処置家兎の近位尿道の ANT であり、図 2 は、6-OHDA 1mg/kg 局所注入 1ヶ月後の組織である。前者に比較し後者は ANT の減少を認める。6-OHDA 処置によつておこる ANT の減少の程度を 3 段階にわけた。即ち完全に認められないものを消失、明らかに減つたものを減少、control と同じ程度のものを不変とし 31羽の組織像を投与量と効果の持続期間で示したものが図 3 である。6-OHDA 1mg/kg の局所注入での近位尿道の ANT の蛍光は数ヶ月間、減少ないし消失する。10~50mg/kg の場合は、約 5ヶ月後検査した材料にも効果が認められた。

右心房の組織像では 6-OHDA 1mg/kg を局所注入した 4 日後の材料では図 4 に示される如く無処置の組織像と

図1 無処置の家兎近位尿道の ANT. $\times 200$ 図2 家兎近位尿道に 6-OHDA 1 mg/kg 局注した 1ヵ月後の ANT $\times 200$

図3 6-OHDA 投与量と近位尿道の adrenergic nerve terminals の経目的変化。

同じように見える。10mg/kg の局所注入4日後の対象の観察では、可成り蛍光の減少を認める。図5。一方同量投与の1ヶ月後の材料ではその効果は殆んどみられず、無処置家兎の右心房の組織像と同じようにみえた。

電顕による検索では、1mg/kg 投与4日後の投与局所

図4 家兎右心房の ANT, 6-OHDA 1 mg/kg 近位尿道に局所注入した4日後。

図5 家兎右心房の ANT, 6-OHDA 10mg/kg 近位尿道へ局所注入した4日後。

即ち近位尿道の ANT に変性が認められる。図6。しかし同じ動物の右心房の神経線維には、変性を認めない。図7。その他の染色法では殆んど変化は認められなかったが、ヘマトキシリン-エオジン染色の一部で投与局所に多少の円形細胞浸潤を有するものが認められた。

Ⅱ 外括約筋部切除犬の UPP に及ぼす 6-OHDA の影響。

(1) 外括約筋部切除犬作成に関する組織学的根拠：無処置犬3匹の尿道横断面の切片を検索すると、尿道の輪状の横紋筋は少くとも近位尿道2cmの間には存在しない。2cmより遠位になるに従って、最外層に横紋筋がみえはじめ次第に厚さを増し、外尿道口付近では尿道壁の外層約3分の2を占める様になる。そこで2cm以上遠位の尿道の粘膜及び粘膜下組織だけを残し、その外層の組織全てを手術用マイクロスコープを使用して切除した。図8。

図9は切除標本であるが、尿道の大略中央部の最外層にうすく横紋筋がみえはじめ、外尿道口附近になると殆

図6 家兎近位尿道の電顕図。6-OHDA 1 mg/kg 近位尿道へ局所注入した4日後のANTの変性像。×20,000

図7 家兎右心房の電顕図。6-OHDA 1 mg/kg 近位尿道へ局所注入した4日後の神経線維。×12,000

図8 尿道外括約筋部切除犬の作成方法．前面のみ切除した型4匹．全周切除した型3匹．

図9 尿道壁の切除標本．膀胱より2 cmの(↑)部位で外層に横紋筋がみえはじめる．遠位に向うに従い層が増す．×32

図10 無処置雌成犬の尿道，筋組織が輪状構造を示す．×6

んど輪状横紋筋となる．図10は無処置犬の外尿道口附近の尿道断面であり，横紋筋を主体とした輪状の筋組織がみえる．図11は外括約筋部切除後約1年経過した同部の組織であるが，尿道の輪状筋の一部が欠如している．従って横紋筋及び平滑筋を含めたこの部の輪状筋生理機能は消失するものと考えた．

(2) 外括約筋部切除犬の UPP : 図12は外括約筋部切除前(上段)，切除後1ヶ月の UPP (中段)を示す．上段の曲線では膀胱空虚時に比較し膀胱容量が増大すると尿道内最高圧は上昇する．これに反し外括約筋部切除犬のそれは逆に低下し，平坦化する．下段は β -blocker であるインデラル (1mg/kg) を静注投与した場合で，この低下する反応はみられなくなり，尿道内最高圧の上昇を認める．図13は外括約筋部切除動物の膀胱頸部近位尿道に 6-OHDA を局所注入する前後の UPP である．

図11 外括約筋部切除犬．一部切除型で筋組織の輪状構造が失われている．×6

図12 上段は外括約筋部切除前, 中段は同部切除後
1ヵ月, 下段は Inderal 1 mg/kg 静注後の U.P.P.

図13 上段は外括約筋切除後5ヵ月目, 中段は同動物の近位尿道へ 6-OHDA 1 mg/kg 局所投与した
2週後, 下段は2ヵ月後の U.P.P.

上段は6-OHDA 局所注入前の U.P.P. で外括約筋部切除5ヵ月後であるが, やはり尿道内最高圧が膀胱容量の増大に伴って低下し, 平坦化する。6-OHDA 局所注入2週後(中段)及び2ヵ月後では, 尿道内最高圧が低下する反応は消失し, むしろ上昇する。尚つけ加えれば外括約筋部切除犬は実験中尿道狭窄や尿失禁はみられなかつた。

考 按

最近排尿機構に交感神経が重要な役割を演じているという報告が多い¹¹⁾¹²⁾。基礎的研究では, 生理学的に, 下腹神経の電気刺激によって膀胱は弛緩し, 近位尿道は収縮するとの報告が多い¹³⁾¹⁴⁾。薬理学的には in vitro の実験で adrenergic drugs 投与により膀胱は弛緩反応を, 膀胱頸部及び近位尿道は収縮を起こし, in vivo の実験でも膀胱内圧及び尿道内圧の変化をみると同様な反応が観察されるといわれている¹¹⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。即ちこれらの報告は, 動物の種類により多少の違いはあるものの膀胱には β-receptor が存在し, 膀胱頸部及び近位尿道には α-及び β-receptor が存在している事を意味している¹⁸⁾¹⁹⁾。次に解剖学的には, 神経変性実験²⁰⁾及び組織化学的²¹⁾²²⁾に膀胱, 膀胱頸部及び近位尿道には交感神経の証明がなされており, ことに最近 short adrenergic neuron の報告があり²³⁾, 従来の排尿に関する概念が見直されつつある。

臨床的には, 排尿困難を訴える神経因性膀胱患者に adrenergic drugs (reserpine¹¹⁾, POB³⁾⁴⁾等)を投与すると残尿量の減少又は, 排尿状態の著名な改善をみる例の報告がある。Krane は POB 投与で神経因性膀胱患者の排尿状態が著明に改善された事実にもとづいて副交感神経のインパルスは, 利尿筋収縮を起こすばかりでなく, 膀胱頸部近位尿道の交感神経へ抑制的に働き, このために排尿時膀胱頸部の開大が起こるのだという仮説を提唱している³⁾。神経因性膀胱患者の排尿障害は, この因子も原因の一部を占めるかもしれない。いずれにしても一部の神経因性膀胱患者では, POB が膀胱頸部に作用して, 排尿効果が認められる。ところが実際に POB で神経因性膀胱患者の排尿障害を治療してみると約6週目頃より多くの場合効果が低下する。即ち POB の経口投与での永続的治療はむずかしい症例がある。

そこで, 下腹神経を外科的に切断すれば, この種の排尿障害に有効であろうと考えられるが, 動物実験では, 同神経の切断後末梢での検索で ANT の変性は少ない。この理由としては, 下腹神経に含まれる節後線維は意外に少く, 又, この節後線維はむしろ利尿筋を支配し, 膀胱頸部及び近位尿道に分布するのではないとする説と, Elbadawi 等が主張するように short adrenergic neuron の存在の為であるかもしれない²³⁾²⁴⁾。従つて外科的にこの部に分布する交感神経を完全に除神経することは不可能と思われる²⁵⁾。

一方 6-OHDA の局所投与には, 上記の短所を補足し

て有用性が考えられる。即ちこの 6-OHDA は、交感神経のカテコラミン貯溜 vesicle に uptake され大量であると、機序はいまだはつきり解明されていないが、交感神経の節後線維を変性させる作用をもつ薬剤である^{5) 6) 7) 26)}。

従つて本研究の目的は局所の ANT の除神経が充分であり、しかも他臓器の交感神経への影響の少い最適量を決定しその臨床応用が可能かどうかを検討することにある。他臓器への影響をみる目的で右心房の交感神経線維を参考としたが、6-OHDA 1mg/kg 局所注入で蛍光法でも電顕的検索でも近位尿道の交感神経の除神経は充分であるのくらへ右心房の変化は少いとの結果が得られ、この量を投与量と決定した。一方その効果持続期間は数ヶ月間持続したが、5ヶ月後には組織化学的には回復がみられる。尚補足すれば、神経切断実験の再生の際認められる過剰の再生は、6-OHDA による除神経後には観察されなかつた²⁷⁾。他染色法による検索では ANT の変化以外局所の他組織の変化は認められず、即ち全く交感神経の除神経だけがなされた²⁸⁾。

考案作成した外括約筋部切除犬では UPP 上 complete に外括約筋部が切除された type と、前面のみが切除された incomplete な type で同じ結果が得られた。即ち bladder filling の状態での、近位尿道の平滑筋は、膀胱平滑筋と同じく交感神経を介して弛緩して行く反応が想定される。近位尿道に於けるこの現象を報告しているものもある。殊に Gjone は Tanagho 等の説を念頭においた上で、この弛緩こそが内尿道口の閉鎖をもたらしものであり、internal urinary sphincter の機構の主体をなすものであるとしている²⁹⁾。

内尿道口の閉鎖に関する考察はくわしくは筆者等の報告を参考にして戴きたい³⁰⁾が、概略を述べると、尿充滿にともなつて膀胱壁の伸展が進むにつれて膀胱頸部をとじておく機構が心要である。Woodburne は尿道における弾力線維に³¹⁾、Lapides は閉鎖した尿道の長さ³²⁾、Hutch は base plate に³³⁾又 Tanagho は、利尿筋のうち外縦走筋が膀胱頸部で輪状に反対側へ向つて折り返し、尿道の外輪状筋となつていることにその機構を求めている³⁴⁾。

さてこれらの機構に交感神経及び副交感神経がどのような役割を演じているのかが問題である。外括約筋部切除犬で得られた結果から交感神経は β -receptor を介し近位尿道が弛緩し Lapides のいう尿道の延長をひきおこし、Hutch と Tanagho の説については、 β -receptor

を介する利尿筋の弛緩は膀胱底を平坦化し漏斗状態になる事を防いでいるものとも考えられ、Woodburne の主張する弾力組織による内尿道口の閉鎖を確実にしているものと思われる。

膀胱頸部、近位尿道の平滑筋には α -receptor が存在しているとの説が殆んど研究者の一致した意見である。下腹神経の電気刺激、adrenergic drugs の投与でこの部の尿道内圧の上昇ないし、尿道抵抗の増大を認める報告が多い^{11) 35) 36) 37)}。しかしこの様な機序が内尿道口の閉鎖に関与するかどうかについては逆に交感神経を介し三角部および尿道内縦走筋の収縮が起り内尿道口の開大をきたすとする全く相反する意見があり^{38) 39)}今後の重要な研究課題である。副交感神経に関しては内尿道口の閉鎖に関する役割は少ない様であり、むしろ同部の開大が大きな役割といわれる。この点に関しては第二編にて論究する予定である。

最後に、尿道平滑筋は α -receptor 優位か β -receptor 優位かについて考察すると、外括約筋部切除犬の UPP の検索から近位尿道部は β -receptor 優位であると考えた。一方 control の状態では UPP 上尿道の中央よりやや distal 即ち尿道固有の横紋筋の存在している部位と一致して尿道内最高圧が存在している。多くの研究者の一致した意見であるが、 α -blocker の投与によりこの圧は著明に低下する。即ち α -receptor の最も多い所は近位尿道ではなくこの部であると考えられる。即ち尿道各部に於ける α -receptor 及び β -receptor の多寡に相違があるものと思われる^{15) 29) 40)}。

尚家兎の近位尿道に 6-OHDA を局所注入し、chemical sympathectomy した後同部の denervation supersensitivity を検索したが他臓器の報告と異つて、これは観察されなかつた⁴¹⁾。上記の如く尿道の各部で α -receptor 及び β -receptor の存在が一様でないこともその一因であるとも考えられる。

結 語

1. 6-OHDA を家兎の膀胱頸部、近位尿道に局所注入すると同部の交感神経終末は変性する。
2. 6-OHDA の効果は、1時間後より認められ、持続期間は長い。大量投与されると効果は殆んど半永久的である。
3. 6-OHDA 1mg/kg の同部への局所注入では、右心房の交感神経は殆んど影響を受けない。
4. 6-OHDA の局所注入でヘマトキシリン-エオジン染色、アセチルコリンエステラーゼ染色、膠原線維

染色では殆んど組織学的変化を認めなかつた。

5. 尿道外括約筋部切除犬では UPP 上膀胱充満に伴う尿道内最高圧の低下又は平坦化が観察された。この反応は、 β -blocker 投与で消失した。

6. 外括約筋部切除犬の膀胱頸部、近位尿道へ 6-OH DA を局注すると UPP 上膀胱充満に伴う、尿道内最高圧の低下又は平坦化する反応が消失する。

稿を終るにあたり、終始御指導と御校閲を賜った恩師島崎淳教授に深甚なる謝意を表すると共に、直接御指導いただきました北村温講師ならびに本学第一解剖学教室井上勝博助手、整形外科教室宮坂斉助手に感謝致します。また御協力いただきました片山喬助教授をはじめ教室員諸兄にお礼申しあげます。尚本論文の一部は、第15回日本組織細胞化学会及び第65回日本泌尿器科学会総会で発表した。本研究の一部は昭和52年度厚生省科学研究費(井上班)の援助によりました。

6-OHDA を提供して下さいました日研化学株式会社の御厚意に深謝致します。

文 献

- 1) Starr, I. and Ferguson, L.K.: *Am. J. M. Sc.*, **200**, 372, 1940.
- 2) Smith, D.R.: *General Urology*, 8th ed., p. 315, Maruzen Asian Edition, Japan, 1975.
- 3) Krane, R.T. and Olsson, C.A.: *J. Urol.*, **110**, 653, 1973.
- 4) Stockamp, K. and Scheiter, E.: *Actuelle Urologie*, **4**, 75, 1973.
- 5) Thoenen, H. and Tranzer, J.P.: *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. Exp. Pathol.*, **260**, 212, 1968a.
- 6) Thoenen, H. and Tranzer, J.P.: *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. Exp. Pathol.*, **261**, 271, 1968b.
- 7) Burnstock, T.B.G., Cobb, J.L.S. and Maemfors, T.: *Brit. J. Pharmacol.*, **38**, 802, 1970.
- 8) Falc, B., Hillarp, N.Å., Theine, G. and Torp, A.: *J. Histochem. Cystochem.*, **10**, 348, 1962.
- 9) Karnovsky, M.J. and Roots, L.: *J. Histochem. Cystochem.*, **12**, 219, 1964.
- 10) Brown, M. and Wickham, J.E.A.: *Brit. J. Urol.*, **41**, 211, 1969.
- 11) Kleeman, F.J.: *J. Urol.*, **104**, 549, 1970.
- 12) Nergårdh, A. and Gierup, J.: *Scand. J. Urol. Nephrol.*, **8**, 114, 1974.
- 13) Desy, W., Lacroix, E. and Leusen, I.: *Invest. Urol.*, **11**, 508, 1974.
- 14) Raezer, D.M., Wein, A.J., Jacobowitz, D. and Corriere, J.N.: *Urology*, **2**, 211, 1973.
- 15) Nergårdh, A.: *Scand. J. Urol. Nephrol.*, **8**, 100, 1974.
- 16) Rohner, T.J., Raezer, D.M., Wein, A.J. and Schoenberg, H.W.: *J. Urol.*, **105**, 657, 1971.
- 17) Tanagho, E.A. and Myers, F.H.: *Invest. Urol.*, **7**, 79, 1969.
- 18) Awad, S.A., Bruce, A.W., Carro-Ciami, G., Downie, J.W. and Lin, M.: *Brit. J. Pharmacol.*, **50**, 525, 1974.
- 19) Nergårdh, A. and Boreus, L.O.: *Scand. J. Urol. Nephrol.*, **6**, 32, 1970.
- 20) 穴戸仙太郎: *日泌尿会誌*, **61**, 846, 1970.
- 21) El-Badawi, A. and Schenk, E.A.: *J. Urol.*, **99**, 585, 1968.
- 22) Hamberger, B. and Norberg, K.A.: *Int. J. Neuropharmacol.*, **4**, 41, 1965.
- 23) El-Badawi, A. and Schenk, E.A.: *Z. Zellforsch.*, **87**, 218, 1968.
- 24) 緒方二郎: *西日泌尿*, **34**, 351, 1972.
- 25) Cooper, T.: *Pharmacol. Rev.*, **18**, 611, 1966.
- 26) 野条良彰, 松浦忠夫, 井端泰彦, 井上 節, 佐野 豊: *自律神経*, **11**, 189, 1974.
- 27) Sundin, T. and Dahlström, A.: *Scand. J. Urol. Nephrol.*, **7**, 131, 1973.
- 28) Tranzer, J.P. and Thoenen, H.: *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. Exp. Pathol.*, **257**, 343, 1967.
- 29) Gjone, R.: *Acta Physiol. Scand.*, **66**, 81, 1966.
- 30) 並木徳重郎, 伊藤弘世, 安田耕作: *日泌尿会誌*, **64**, 307, 1973.
- 31) Woodbrune, R.T.: *Anat. Record*, **141**, 11, 1961.
- 32) Lapides, J.: *J. Urol.*, **80**, 341, 1958.
- 33) Hutch, J.A.: *J. Urol.*, **105**, 375, 1971.
- 34) Tanagho, E.A. and Smith, D.R.: *Brit. J. Urol.*, **38**, 54, 1966.
- 35) 小柳知彦: *日泌尿会誌*, **66**, 632, 1975.
- 36) Nergårdh, A.: *Scand. J. Urol. Nephrol.*, **8**, 108, 1974.
- 37) Tanagho, E.A., Meyers, F.H. and Smith, D.R.: *Invest. Urol.*, **7**, 136, 1969.
- 38) Tanagho, E.A., Meyers, F.H. and Smith, D.R.: *J. Urol.*, **100**, 623, 1968.
- 39) Hutch, J.A.: *J. Urol.*, **108**, 406, 1972.
- 40) Awad, S.A. and Downie, J.W.: *Brit. J. Urol.*, **48**, 347, 1976.
- 41) Haesler, G., Haefely, W. and Thoenen, H.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **170**, 50, 1969.

(1977年12月23日受付)