排尿機構に関する研究

第二報 尿道拡張刺激に対する膀胱収縮反射について

薬理学的検討を中心として

愛媛大学医学部泌尿器科学教室 別 宮 徹
(主任: 竹内正文教授)

STUDIES ON VOIDING MECHANISM

2. THE EFFECTS OF URETHRAL DISTENSION ON THE VESICAL CONTRACTION REFLEX: NEUROPHARMACOLOGICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL ASPECTS

Tetsu Bekku

Department of Urology, Ehime University School of Medicine, Ehime, Japan

(Director: Prof. M. Takeuchi)

In mongrel male dogs the vesical contraction reflex (urethrovesical reflex, UVR) occurred when the urethra was distended with an inflatable catheter. As we have already reported, the "UVR" is accelerated after section of the hypogastric nerve. This shows that the sympathetic nerve may play an important role not only in accumulation of urine in the bladder but also in facilitation of urination. In the present study, further neurophysiological and neuropharmacological experiments especially with adrenergic drugs were performed and the following results were obtained.

1) The "UVR" occurred not only when the balloon was inflated but also deflated in the urethra. However, the vesical contraction was stronger at the deflation of the balloon than at the inflation. This result may suggest that the "UVR" occurs more strongly when the urinary force is weakened and the pelvic floor musculature is relaxed rather than when the urine is passing through the urethra.

2) Regarding the effects of adrenergic drugs to the "UVR", α -adrenergic drugs had no demonstrable effect on the "UVR", but β -stimulant (isoproterenol) had a suppressive effect and β -blocker (propranolol) had an accelerating effect on the "UVR". These results suggest that the sympathetic nervous system affects the "UVR" via the β -receptors with the sympathetic motor innervation.

3) The "UVR" is considered to have a certain role in the cause of enuresis and urinary incontinence. Imipramine is well known for its beneficial effects in the treatment of enuresis and urinary incontinence, although its exact mechanism of action is unknown. The fact that the "UVR" was suppressed by imipramine appears to give experimental support to the clinical usefulness of imipramine. It seems unlikely that the effect of imipramine results primarily in augmentation of the muscular tone of the involuntary urethral sphincter by sensitizing the α -receptors with sympathetic motor innervation.

4) Depolarizing muscle relaxant, suxamethonium had no effect on the "UVR". This may suggest that suxamethonium does not influence either initiation or continuation of urination.

要 旨: 9~16kg の25頭の雄雑種犬に対し、 α -chloralose 麻酔下に膀胱と尿道を膀胱頸部にて完全離断し、この状態下で尿道内バルン拡張刺激を加えることで膀胱収縮を惹起させた。この膀胱収縮反射 (urethrovesical reflex, 以下 UVR と略す) は、排尿の開始及び持続に関与するものと考えられるが、この反射に対し神経生理学的、薬理学的検討を行なつた所、以下の結論を得た。即ち1) UVR は、バルン拡張時及びその解除時に発現するが、膀胱収縮は解除時の方が強いことより考え、UVR は骨盤底筋群の弛緩時や尿流の減少時により強く発現することが示唆された。2) UVR は下腹神経の切断後促進されたが、交感神経作働薬の内 α 作働薬には一定の効果が認められず、他方 β 遮断剤で促進効果を、 β 刺激剤で抑制効果を認めた。このことより下腹神経 (交感神経) の UVR に対する関与は、少なくとも β 受容体を介してなされているものと考えられた。3) imipramine 投与にて、UVR の強い抑制効果を認めたが、その作用機序は α 受容体刺激作用のみで発現しているものではないことが明らかとなつた。4) 脱分極性筋弛緩薬である suxamethonium は UVR に対し無影響であつたことより、これは陰部神経の求心路を障害せず、排尿の開始及び持続にも無影響であると考えるのが妥当と思われた。

緒 言

骨盤底、会陰筋群の弛緩とか後部尿道内への尿の流入あるいは尿道内を尿が流れることが、陰部神経及び尿道壁に存在する骨盤神経の求心路を刺激して利尿筋収縮を惹起させると考えられている。そして、これらの反射が perineobulbar detrusor facilitative reflex (PBDfr) 及び urethrodetrusor facilitative reflex (UDFR) と言われるものであり、排尿の開始及び持続に対し意義を有していると考えられている¹⁾。著者は、このような排尿に関する反射を雄雑種犬を用いて尿道内 balloon 拡張刺激により惹起させ、その際の下腹神経、陰部神経及び骨盤神経の関与について検討を加え既に報告した²⁾。その結果、雄雑種犬においては、これらの反射の求心路は主として陰部神経、一部骨盤神経であり、下腹神経 (交感神経) は尿道拡張刺激によつて惹起される膀胱収縮反射 (urethrovesical reflex, 以下 UVR と略) に対し抑制的に作用していること、言いかえれば交感神経の作用の消失が排尿促進をもたらすのではないかということを客観的に推測し得た。

そこで今回著者は、尿道内 balloon 拡張という手段を用いて膀胱収縮を惹起させ、これに対し種々の薬剤負荷を加えて検討することが、排尿機構あるいは排尿異常を解明する上で意義のあるものと考えた。従つて、第一報に加え更に実験を重ねることで尿道拡張刺激の有する意義について検討すると共に、各種薬剤負荷による効果

を見た結果、若干の知見を得たのでここに報告する。

実験方法

9~16kg の25頭の雄雑種犬に対して原則として thiamylal sodium 10mg/kg にて導入麻酔を行い α -chloralose 75mg/kg にて主麻酔を施行した。手術及び実験操作は第一報で報告したのとはほぼ同様に施行した。犬を仰臥位に固定した後、腹部正中切開を加え、膀胱、前立腺部を明らかにし、膀胱頸部にて膀胱と尿道を離断した。膀胱側切断端を閉じ、膀胱内に polyethylene tube (外径 4mm) を挿入固定し、これを pressure transducer (日本光電, LPU-0.1) に接続した。膀胱内には温生理食塩水を 40~80ml 注入し、膀胱内容を一定に保つ目的で両側尿管はなるべく腎に近い部位にて切断し、遠位端は結紮し近位端は開放とするか、あるいは 4F-ATOM feeding tube を挿入した。又大腿動脈に 4F-ATOM feeding tube を挿入固定し、これを pressure transducer (日本光電, LPU-0.5) に接続して血圧測定を行い、膀胱内圧の変化及び血圧の変化を multipurpose polygraph (日本光電, RM-85) にて記録した。他方、尿道側切断端より No. 8 Foley catheter を挿入し尿道各部位にて balloon を拡張させ、その際に生ずる膀胱収縮を膀胱内圧の変化として記録した (Fig. 1)。薬剤負荷は下腹神経非切断群と下腹神経切断群とで各々施行した。実験に使用した薬剤を一括して Table 1 に示す。

実験結果

Fig. 1 Diagram of the experimental model.

Table 1 Method of pharmacological experiments

1. Control (hypogastric nerve intact)
a. Phentolamine mesylate (Regitin [®])
b. Propranolol hydrochloride (Inderal [®])
2. Control (hypogastric nerve section)
a. dl-Norepinephrine (Noradrenaline [®])
b. Norepinephrine with propranolol
c. l-Isoproterenol hydrochloride (Protermol-L [®])
d. Imipramine (Tofranil [®])
e. Suxamethonium chloride (Succin [®])

I. 神経生理学的検討の概略.

すでに第1報で報告した如く、雄雑種犬において尿道拡張刺激を加えると反射性膀胱収縮が発現する。この場合尿道内にて balloon を拡張させるのであるが、拡張量あるいは膀胱内容量を増すに従って反応は増強する傾向を示した。しかし膀胱内圧 base line が 20cm H₂O を越えると膀胱は unstable となることが多いことより、膀胱内には原則として 40~80ml の生理食塩水を注入することで膀胱の安定化に努めた。Fig. 2 に実験操作による典型的な反応パターンを示す。control において最も強い膀胱収縮を認める部位は外括約筋部尿道であり、近位尿道になるに従い反応は低下する。しかし、下腹神

Fig. 2 Tracings of vesical contraction: typical pattern of neurophysiological experiment (dog 1).

Table 2 Summary of experimental results.

dog No. (kg)	control	phentolamine	propranolol	hypo. n. section	suxametho- nium	norepine- phrine	norepi + propranolol	isoprotetre- nol	imipra- mine	pudendal n. section
1 (9)*	N	→		↑	→					↓
2 (10)*	N			↑						↓
3 (10)*	N			↑						↓
4 (12)*	(-)			↑						↓
5 (14)	N	→		↑	→					
6 (12)	(-)			↑	→					
7 (12)	N	↘		↑			→			
8 (9)	N	↘		↑		↓				
9 (12)	(++)			↗		↓				
10 (13)	N	→		↑		↓				
11 (13)	N	→		↑		↓				
12 (10)	N	→		↑					↓	
13 (12)	N			↑					↓	
14 (13)	(-)			↑					↓	
15 (12)	N			↑					↓	
16 (11)	N	↗		↑						
17 (13)	(-)			↑	→					
18 (10)	N			↑						
19 (9)	N			↑						
20 (8)	(-)		↑	↑				↓		
21 (16)	N		↑	↑				↓		
22 (9)	N		↑	↑				↓		
23 (14)	N		↑	↑			→			
24 (10)	(++)			→				↓		
25 (11)	(++)			↗	→		↘			

*: reported previously²⁾, N: normal response, (-): no response,
(+): remarkable response, ↑: facilitation, →: no change, ↓: inhibition,
↗: moderate facilitation, ↘: moderate inhibition.

経の切断後、反応の著明な促進を認めた。このような反応パターンを示したものは25頭中17頭と本実験において最も多く認められた。これに対し、controlにおいて近位尿道も外括約筋部尿道と同様の強い反応を示したものが25頭中3頭、逆に近位尿道、外括約筋部尿道ともに反応を示さなかつたものが25頭中5頭存在し、これが個体差によるものなのか、あるいは麻酔状態とか手術及び実験操作などによるものなのかについては不明である。しかし control において、ほとんど反応を示さなかつた5頭においても下腹神経切断後では反応の著明な促進を認めた²⁾ (Table 2)。下腹神経、陰部神経両者

の切断は4頭に施行したが、Fig. 2 に示す如く外括約筋部尿道においては反応はほとんど消失するのに対し、近位尿道においては反応は残存した。しかし、その反応は下腹神経単独切断時に比して弱いことより、雄雑種犬においては反射が主として陰部神経を求心路とするものであることを示唆している。

II. 薬理学的検討

各種薬剤負荷による効果を検討する場合、刺激を一定に保つ意味で尿道内 balloon 拡張時間は5秒間とした。薬剤投与方法は、足背静脈に留置した 18G-Venula 留置針より原則として一回静注にて施行したが、効果の持続

あるいは二種の薬剤を同時に投与する場合には持続点滴を併用した。薬剤の効果を判定する場合、本実験においては刺激を厳密に一定にすることが不可能なことから、薬剤感受性についても個体差があること等より、薬剤の絶対的評価は避け control に対する相対的評価にとどめた。又、薬剤の影響を検討する際の control としては、下腹神経非切断群及び下腹神経切断群に分けたが、陰部神経は反射の主たる求心路を、骨盤神経はその遠心路を形成していることより、両者とも何ら操作を加えていない。Table 2に25頭の実験結果の概略を示す。

1. 下腹神経非切断群を control として

a. phentolamine の効果

phentolamine を一回静注により 0.5~5mg 投与した。投与直後より血圧の著明な低下を認めたが、実験操作は血圧がほぼ回復した段階で施行した。phentolamine 投与前典型的な反応を示すもの8頭で検討したが、その内2頭は 5mg 投与にても全く反応に変化がなく、3頭は尿道内 balloon 拡張量を増すと control と同様の反応を示す様になり、2頭は balloon 拡張量を増しても明らかに反応の低下を認め、1頭は逆に control に比して少量の balloon 拡張量にても反応の促進を認めた。以上の

結果より phentolamine の効果には一定の傾向が認められず、これには個体差、麻酔状態及び尿道拡張刺激が厳密に一定に出来ないこと等の諸要因を考慮したとしても、UVR に対する α 受容体遮断剤の効果を判定することは困難であつた。

b. propranolol の効果

β -受容体遮断剤である propranolol を原則として一回静注により 0.4~2mg 投与した。投与後若干の血圧低下及び徐脈を来したが、全身状態にはほとんど変化がなく、実験操作は投与後直ちに施行した。propranolol 投与にて膀胱内容量が多量 (70~80ml) の場合、膀胱の自律性収縮が発現することがあり、膀胱内容量をあらかじめ少量 (40~50ml) にしておくことで膀胱の安定化に努めた。

Table 3, Fig. 3 に示す如く、施行した4頭すべてに投与量に応じて反応の促進を認めた。膀胱内圧 base line は 1.2mg 以上の投与にて上昇傾向を示したが、反応の促進は 0.4mg 投与にても明らかに認められた。又 Fig. 3 に示す如く propranolol の効果が消失した段階で下腹神経切断を施行し、その効果を検討した所、その反応の強さは propranolol 投与による効果とほぼ同様であ

Fig. 3 Tracings of vesical contraction: comparison of effects of propranolol and hypogastric n. section (dog 21).

Table 3 Effect of propranolol on UVR at external sphincter level.

dog no.	control		0.4 mg		1.2 mg	
	maximum intravesical pressure (cmH ₂ O)	duration of vesical contraction (sec)	maximum intravesical pressure (cmH ₂ O)	duration of vesical contraction (sec)	maximum intravesical pressure (cmH ₂ O)	duration of vesical contraction (sec)
20	0	0	5	10	18	30
volume of fluid in the bladder (ml)	40		40		40	
volume of inflated balloon (ml)	3		3		3	
baseline of intravesical pressure (cmH ₂ O)	2		2		3	
21	15	14	105	25	146	30
volume of fluid in the bladder (ml)	50		50		50	
volume of inflated balloon (ml)	4		4		4	
baseline of intravesical pressure (cmH ₂ O)	3		3		4	
22	8	10			12	24
volume of fluid in the bladder (ml)	50				50	
volume of inflated balloon (ml)	3				3	
baseline of intravesical pressure (cmH ₂ O)	4				5	
23	22	16	34	24	36	33
volume of fluid in the bladder (ml)	40		40		40	
volume of inflated balloon (ml)	4		4		4	
baseline of intravesical pressure (cmH ₂ O)	3		3		4	

つた。

2. 下腹神経切断群を control として

a. norepinephrine の効果

0.2, 0.5, 1.0mg と順次一回静注を行ない検討した。

投与直後より著明な血圧の上昇、脈圧の増大を認めたが血圧の安定後、実験操作を行なった。Table 4, Fig. 4 に示す如く施行した4頭ともに投与量に応じて抑制傾向が認められた。膀胱内圧 base line は、0.5mg 以上の投与にて、若干の低下傾向が認められた。

b. norepinephrine+propranolol の効果

norepinephrine は純粋の α 受容体刺激剤ではなく一部 β 受容体刺激効果を有していることは良く知られてい

る⁹⁾。そこで、あらかじめ propranolol を投与し（最初 1.0mg一回静注、以後 2.0mg を 100ml の生理食塩水に溶解し点滴静注）、この状態で norepinephrine を投与することで UVR に対する α 受容体刺激効果を検討した。Fig. 5 に示す如く norepinephrine 0.2mg 投与にて若干の反応抑制が認められるが、それ以上の投与では反応に変化を認めない。3 頭に施行しほぼ同様の結果を得たが (Table 2)、これは norepinephrine 単独投与の場合と明らかに異なっており、norepinephrine の効果は UVR に関する限り α 受容体を刺激することより β 受容体を刺激することで発現していることを窺わせる。

c. isoproterenol の効果

Table 4 Effect of norepinephrine on UVR at external sphincter level.

dog no.	control		0.2mg		0.5mg		1.0mg	
	maximum intravesical pressure (cmH ₂ O)	duration of vesical contraction (sec)	maximum intravesical pressure (cmH ₂ O)	duration of vesical contraction (sec)	maximum intravesical pressure (cmH ₂ O)	duration of vesical contraction (sec)	maximum intravesical pressure (cmH ₂ O)	duration of vesical contraction (sec)
8	12	20	6	10	0	0		
volume of fluid in the bladder (ml)	50		50		50			
volume of inflated balloon (ml)	3		3		3			
baseline of intravesical pressure (cmH ₂ O)	9		9		7			
9	44	28	35	16	5	12		
volume of fluid in the bladder (ml)	50		50		50			
volume of inflated balloon (ml)	3		3		3			
baseline of intravesical pressure (cmH ₂ O)	9		9		7			
10	58	64	46	44	28	42	26	18
volume of fluid in the bladder (ml)	70		70		70		70	
volume of inflated balloon (ml)	3		3		3		3	
baseline of intravesical pressure (cmH ₂ O)	6		6		6		5	
11	28	30			12	18	0	0
volume of fluid in the bladder (ml)	70				70		70	
volume of inflated balloon (ml)	3				3		3	
baseline of intravesical pressure (cmH ₂ O)	5				5		4	

Fig. 4 Tracings of vesical contraction: effect of norepinephrine (dog 10).

Fig. 5 Tracings of vesical contraction: effect of norepinephrine with propranolol (dog 7).

Table 5 Effect of isoproterenol on UVR at external sphincter level.

dog no.	control		0.4 mg		0.6 mg		0.8 mg	
	maximum intravesical pressure (cmH ₂ O)	duration of vesical contraction (sec)	maximum intravesical pressure (cmH ₂ O)	duration of vesical contraction (sec)	maximum intravesical pressure (cmH ₂ O)	duration of vesical contraction (sec)	maximum intravesical pressure (cmH ₂ O)	duration of vesical contraction (sec)
20	84	24'	58	19			0	0
volume of fluid in the bladder (ml)	50		50				50	
volume of inflated balloon (ml)	3		3				3	
baseline of intravesical pressure (cmH ₂ O)	4		4				2	
21	68	28	11	14			6	11
volume of fluid in the bladder (ml)	60		60				60	
volume of inflated balloon (ml)	4		4				4	
baseline of intravesical pressure (cmH ₂ O)	4		4				3	
22	75	27			26	16	14	14
volume of fluid in the bladder (ml)	50				50		50	
volume of inflated balloon (ml)	3				3		3	
baseline of intravesical pressure (cmH ₂ O)	8				6		4	
24	88	24	68	20	0	0		
volume of fluid in the bladder (ml)	40		40		40			
volume of inflated balloon (ml)	3		3		3			
baseline of intravesical pressure (cmH ₂ O)	4		4		2			

Fig. 6 Tracings of vesical contraction: effect of isoproterenol (dog 24).

Table 6 Effect of imipramine on UVR at external sphincter level.

dog no.	control		5 mg		10 mg		20 mg	
	maximum intravesical pressure (cmH ₂ O)	duration of vesical contraction (sec)	maximum intravesical pressure (cmH ₂ O)	duration of vesical contraction (sec)	maximum intravesical pressure (cmH ₂ O)	duration of vesical contraction (sec)	maximum intravesical pressure (cmH ₂ O)	duration of vesical contraction (sec)
12	130	40	100	30	72	24	0	0
volume of fluid in the bladder (ml)	50		50		50		50	
volume of inflated balloon (ml)	3		3		3		3	
baseline of intravesical pressure (cmH ₂ O)	7		7		7		4	
13	64	26	30	20	20	12	5	10
volume of fluid in the bladder (ml)	60		60		60		60	
volume of inflated balloon (ml)	3		3		3		3	
baseline of intravesical pressure (cmH ₂ O)	4		4		4		3	
14	70	30	45	22	30	17	14	12
volume of fluid in the bladder (ml)	50		50		50		50	
volume of inflated balloon (ml)	4		4		4		4	
baseline of intravesical pressure (cmH ₂ O)	4		4		3		2	
15	60	32	52	28	45	25	32	20
volume of fluid in the bladder (ml)	70		70		70		70	
volume of inflated balloon (ml)	4		4		4		4	
baseline of intravesical pressure (cmH ₂ O)	12		12		12		10	

Fig. 7 Tracings of vesical contraction: effect of imipramine (dog 12).

Fig. 8 Tracings of vesical contraction: effect of suxamethonium (dog 25).

ほぼ完全な β 受容体刺激作用を有し、 α 受容体にはほとんど作用しないとされているisoproterenolを0.2, 0.4, 0.6mgと順次一回静注し、その効果を検討した。投与直後より血圧低下、頻脈、脈圧減少を認めたが、実験操作は血圧が安定した段階で施行した。Table 5, Fig. 6に示す如く、施行した4頭何れも投与量に応じて抑制効果が認められた。

膀胱内圧 base line は 0.6mg 以上の投与にて若干低下した。

d. imipramine の効果

imipramine は泌尿器科領域において、遺尿症、神経性頻尿等の治療に用いられかなりの効果を挙げているが、その薬理作用の詳細は不明である。最近、遺尿症とか促迫尿失禁の原因の一つとして、尿道を介する膀胱収縮反射の異常亢進が推測されており、このことより著者の実験方法にて imipramine の薬理効果を検討することは意義のあるものと考えられた。投与量は 5, 10, 20mg と順次増量し、投与方法は一回静注とした。5mg 投与では血圧に変化を認めないが、10~20mg では投与直後より一時的な血圧の低下及びそれに引き続いて血圧の軽度の上昇が認められ5分後にはほぼ安定した。実験操作は血圧が安定した段階で施行した。Table 6, Fig. 7に示す如く、施行した4頭何れも投与量に応じて反応が抑制された。膀胱内圧 base line は 20mg 投与の際に低下したが、反応の抑制は 5mg 投与時において明らかに認められた。

e. suxamethonium の効果

脱分極性筋弛緩剤である suxamethonium を 20mg 静注し、骨格筋が麻痺した状態での反応を5頭に検討したが、何れも変化は認められなかつた (Fig. 8)。

考 察

1. 尿道拡張刺激の意義に関して

尿道に尿が流れている間は UDFR の求心路は常に刺激を受け、その結果利尿筋収縮は持続すると言われる¹¹⁾。他方、本実験において尿道内で balloon を拡張し続けた場合、最初に膀胱収縮が発現しても、この収縮は持続せず弛緩する傾向を示した(特に下腹神経非切断の場合)。しかし balloon の拡張を解除すると再び膀胱収縮が発現した。Fig. 9 は、control にて典型的な反応パターンを示す例において、balloon 拡張時間を変えることで外括約筋部尿道での反応パターンを見たものであるが、何れの場合においても balloon 拡張時及びその解除時に反射が発現しているのが理解される。この様に尿

Fig. 9 Tracings of vesical contraction: effects of duration of balloon inflation at external sphincter level.

道内 balloon 拡張刺激は、尿道に尿が流れると言った刺激とは明らかに異なる刺激とも考えられるが、尿道拡張刺激が PBDfr, UDFR を刺激して膀胱収縮を起こすと共に、perineodetrusor inhibitory reflex (PDIR) 及び perineobulbar detrusor inhibitory reflex (PBDIR) と言った膀胱収縮の抑制に働く反射経路も同時に刺激している可能性が考えられる。又、尿道拡張時よりもその解除時の方が、より反射が強く発現することが多いことより考え、PBDfr に関しては骨盤底、会陰筋群の緊張の解除が、陰部神経を求心路とする UDFR に関しては尿流の減少が、これらの反射経路を刺激すると考えるならば理解出来る。

2. 交感神経作働薬の効果に関して

下部尿路に対する交感神経支配に関しては、これまで数多くの研究がなされているにも拘らず、排尿との関連性については未だ定説は無いと言つて良い。確かに交感神経系である下腹神経の切断あるいは刺激、交感神経作働薬負荷、更に組織化学的検討など種々の方法にて、交感神経の下部尿路における関与について検討され、ある程度の成果が得られている。特に最近では、尿道内圧の変化を検討することで尿保持機構に対して交感神経系が関与していることは、実験的^{5) 6)}にも臨床的^{7) 8) 9) 10)}にもほぼ確実視されるようになった。しかし、それでもなお排尿に対して交感神経が果たしている役割については依然として論議のある所である。そこで本論文においては、まず交感神経系の下部尿路支配に関する研究につい

での概略を述べ、そこで明らかにされた点と著者の実験結果より下部尿路の交感神経支配、特に排尿との関連性について考察を加えてみたい。Learmonth¹¹⁾ は、人間での下腹神経の刺激あるいは切断により、交感神経の膀胱三角部、内括約筋、後部尿道支配を認め、その際アドレナリン投与にて膀胱容量の増加、下腹神経切断後に頻尿とか排尿促進を認めたことより、交感神経系は人間の膀胱に対して抑制的に作用していると推測した。動物実験においても、下腹神経の刺激とか切断による下部尿路の変化に関して検討されており、その結果下部尿路の交感神経支配について否定的なもの^{12) 13) 14)} あるいは肯定するもの^{15) 16) 17) 18) 19) 20)} と一定でない。

他方、平滑筋における自律神経受容体の発見、それも Ahlquist²¹⁾ の研究による交感神経系の α 受容体、 β 受容体と言う概念の導入により、これらの受容体に対する刺激剤あるいは抑制剤（交感神経作働薬）の負荷により薬理的に膀胱及び尿道の平滑筋における交感神経支配を検索する手段が得られた。下部尿路平滑筋においては、 α 受容体刺激により筋収縮が、 β 受容体刺激により筋弛緩が得られる。このような薬理学的効果を前提として、主として *in vitro* に種々の交感神経作働薬負荷を行ない、これに加えて神経組織化学的手法を用いることで、下部尿路における交感神経受容体分布を明らかにする試みがなされた。Langworthy & Murphy²²⁾ の組織学的研究によれば、ネコにおいて下腹神経切断後、膀胱壁内血管、尿管、尿道の神経線維の変性は認められたが、利尿筋の神経変性は認められなかつたことより利尿筋に対する交感神経支配は否定された。又、組織化学的研究においても Sundin & Dahlström²³⁾ はネコの膀胱に対する下腹神経支配を否定し、Nordling & Christensen²⁴⁾ は正常人膀胱での noradrenergic nerve は血管壁由来であり、利尿筋の交感神経支配は生理学的に重要ではないと述べており、Tanagho & Meyers²⁵⁾ も薬理的に、膀胱頸部、後部尿道の交感神経支配は血管性のものであると結論づけている。これに対し組織化学的に膀胱体部の神経支配は膀胱底部、後部尿道に比して粗ではあるが、膀胱全体に adrenergic nerve を認め、更に交感神経終末は壁内神経節と密接な関係を有していることを明らかにすることで、膀胱における交感、副交感神経の二重支配の存在を指摘した研究^{26) 27) 28) 29)} も多く、又同時に Raezer ら²⁹⁾ は、犬での *in vitro* の実験で、利尿筋全体に局在の優劣はあるにせよ交感神経受容体が存在することを認め、その内膀胱体部には β 受容体が、膀胱底部には α 受容体

が主として存在するとした。このような *in vitro* での薬理学的実験により同様の結果を示す報告は他にも多く認められる^{30) 31) 32)}。

又 Edvardsen¹⁹⁾ は、ネコにおいて蓄尿時下腹神経の活動を認め、交感神経を遠心路とする spinal adaptation reflex により蓄尿時膀胱は弛緩することを指摘している。そして、これらの結果をもとに Khanna³³⁾ は、蓄尿期は交感神経支配優位で、膀胱体部は β 受容体の刺激により弛緩し、他方膀胱底部及び後部尿道は α 受容体刺激により収縮しその結果として蓄尿は促進されると述べている。下部尿路での交感神経と副交感神経との二重支配については、この二つの神経系が別々に平滑筋支配を行なうことで効果を発揮するばかりでなく、骨盤神経節レベルにおいて相互に抑制し合っていることが指摘されている。そして、この場合に骨盤神経節内伝達を抑制する交感神経要素は α 受容体であるとされ³⁴⁾、それ故交感神経系は、膀胱を抑制するのに直接体部の β 受容体を刺激することによるばかりでなく、間接的に骨盤神経節レベルで α 受容体を刺激することにより利尿筋収縮を抑制し得るとも言われる。以上、下部尿路での交感神経支配を是とするもの及び非とするものについて、その概略を記したが、その結果が全く相反するに至つた要因としては以下のことが考えられる。即ち、Nergårdh³⁵⁾ が指摘している如く、実験に供した動物の種の相違や、*in vivo* では神経反射、体液性因子等が薬剤や神経刺激あるいは切断効果を修飾する可能性があること、*in vitro* では複雑な解剖系の相関がある程度無視されることより、その結果を生体にあてはめることに無理が生じることが考えられ、結局これらの要因が、下部尿路における交感神経支配の解明を困難にしているとも考えられる。著者が施行した実験においても、この様な問題点を含んでおり、結論を出すことに慎重でなければならないと考える。著者は *in vivo* にて、主として陰部神経（体性神経）を介する膀胱収縮反射という一つの排尿反射経路における交感神経系の関与について、交感神経作働薬負荷による検討を行つたのであるが、 α 刺激剤及び α 遮断剤投与によつては認むべき結果を得ることが出来なかつた。他方 β 遮断剤にて反射の促進（時に下腹神経切断時とほぼ同様の効果）、 β 刺激剤にて反射の抑制が認められた。この様に著者の実験結果より、UVR に対する交感神経の関与は、主として β 受容体を介して行なわれている可能性が強く、これは同時に排尿促進の要素としての β 受容体の意義についても一つの証左を示したものと考えた

い。ただ Norlén ら³⁶⁾は、臨床的に正常人と urgency を呈する患者における β 刺激剤の反応性の相違を指摘しており、動物実験において示されたものが直ちに人間に應用されるべきものではないであろう。

3. imipramine の効果に関して

三環系抗うつ剤として開発された imipramine が遺尿症にも効果を有することを最初に着目したのは Mac Lean³⁷⁾ であるが、これは遺尿症を合併しているうつ病患者に imipramine を投与していた所、偶然に遺尿症の改善を認めたことによる。以来、遺尿症に対する imipramine の効果に関して placebo との二重盲検にて有意差が認められなかつたという報告^{38) 39)}もあるが、良好な結果を得たという報告^{40) 41) 42) 43)}が多く認められ、現在遺尿症の患者に対し広く用いられている薬剤の一つとなっている。又同時に imipramine の遺尿症に対する薬理作用についても種々研究されてきているが、なお不明な点が多い。これは遺尿症が単一の原因によつて発症しているものではなく、一種の症候群とも言える為と考えられる。尿路あるいは神経系に器質的異常を認めない、いわゆる真性遺尿症にとつては排尿に対する中枢神経（抑制）系の未発達が、主な原因であるとする考え^{44) 45) 46)}が一般的ではあるが、遺尿症患者での膀胱内圧測定にて無抑制膀胱収縮が高頻度に認められることより、遺尿症を uninhibited neurogenic bladder と見做す研究者も多い。^{47) 48) 49)} 遺尿症の原因を、器質的あるいは機能的下部尿路通過障害の存在による易感染性や通過障害部位よりも近位の尿道及び膀胱の易刺激性に求める考えもある^{49) 50) 51)}。

しかし、下部尿路通過障害によつて何故遺尿症が発現するのかについての正確な機序は明らかにされていない。最近 Mahony⁵²⁾ は、遺尿症患者での無抑制膀胱収縮発現の原因として、“Urethrodetrusor hyperreflexia” 即ち、尿道を介する膀胱収縮反射の異常亢進が最も重要な因子として作用しており、これは尿道における機能的あるいは器質的閉塞機転により発現すると述べ、その証明として外尿道口切開、内尿道切開、尿道拡張といった外科的操作にて症状の改善と共に膀胱内圧所見も改善を認めたとし、遺尿症の原因を中枢神経系の發育遅延とする考えに反対している。imipramine の遺尿症に対する作用の評価については、その中枢神経系に対する作用として imipramine がたやすく血液脳関門を通過することは実験的に確認されており⁵³⁾、このことより何らかの形で排尿に対する中枢神経抑制系を賦活させるであろうことは

予想される。村田⁵⁴⁾は夜尿と逆説睡眠との高い相関性に着目し、少なくとも夜尿症改善にとつては imipramine の逆説睡眠抑制作用が関与していると述べている。imipramine の末梢神経作用として、一つに利尿筋に対する抗コリン作用が無抑制膀胱収縮を抑制するのではないかと考えられ^{42) 55)}てはいるが、逆に Diokno ら⁵⁶⁾によると imipramine は脊髄を介する反射性膀胱収縮を抑制せず、これは imipramine の抗コリン作用がアトロピンの約1/157であることから考えても驚くにあたらないと述べており、imipramine の抗コリン作用について懐疑的である^{7) 57)}。imipramine のもう一つの末梢神経作用と考えられているものに cocaine 様作用、即ち norepinephrine 作用の増強がある⁵⁸⁾。Khanna ら⁵⁷⁾は、imipramine を投与することで雌性犬の尿道圧の上昇を認め、これが遺尿症の改善に一役買っているのであろうと述べている。さて著者は、雄雑種犬での UVR に対し imipramine が投与量に応じて抑制することを示したが、この場合 5mg 投与にては膀胱内圧 base line の変化はないにも拘らず反射は著明に抑制された。そして 20mg 投与した場合において初めて膀胱内圧 base line の低下が認められた。このことより、臨床投与量を想定した場合、遺尿症にとつての imipramine の作用は、抗コリン作用単独で発現しているとは考えられず、中枢性に作用することで、あるいは又 β 受容体の刺激が一部加わることで効果を発揮していると考えた方が妥当ではないかと思われる。そして先に示した如く、UVR に対し α 受容体作働薬の効果を断定することが出来なかつたことより、Khanna ら⁵⁷⁾の言う imipramine が α 受容体刺激作用のみで効果を発現しているという意見には賛成できない。

4. 筋弛緩剤の効果に関して

Lapides ら⁵⁹⁾は succinylcholine 及び tubocurarine を人間に投与したところ、排尿の開始には変化がないが終了は遅延し、外括約筋の役割は排尿を急激に停止する場合に必要なものであろうと考えている。しかし Petersen ら⁶⁰⁾は正常人に succinylcholine を投与したところ、10人中8人が排尿することができず、1人は外括約筋活性が幾らか回復した段階で排尿の開始及び停止ができ、1人は排尿に無影響であつたと述べ、又その大部分が succinylcholine によつて促迫尿意の消失あるいは減退を来したと報告している。この様に外括約筋が弛緩した状態での排尿動態について意見の一致が見られていないが、本実験で suxamethonium が UVR に無影響であつたことより考えると、suxamethonium は陰部神経の

求心路を障害せず、排尿の開始及び持続にも無影響であると考えるのが妥当と思われる。

結 語

雄雑種犬において尿道内 balloon 拡張刺激によつて膀胱収縮が惹起されたが、この反射 (UVR) に対し神経生理学的、神経薬理学的検討を行ない、以下の知見を得た。

1. UVR は balloon 拡張時及びその解除時に発現するが、膀胱収縮は解除時の方が強いことが多いことより、UVR は尿の尿道内流入あるいは尿の通過時よりも、骨盤底、会陰筋群の弛緩時とか尿流の減少時により強く発現するのではないかと推測された。

2. UVR は下腹神経の切断後促進されたが、交感神経作働薬の内、 α 作働薬には一定の効果が認められず、他方 β 作働薬については、 β 受容体刺激剤によつて抑制効果を、 β 受容体遮断剤によつて促進効果を認めた。これより交感神経の UVR に対する関与は、少なくとも β 受容体を介してなされていると考えられる。

3. 遺尿症及び促迫尿失禁の発現機序の一要因として UVR が考えられるが、imipramine にその抑制効果が認められ、これは imipramine の臨床薬理効果を実証したものと考えられる。又、その作用機序については、少なくとも α 受容体刺激作用単独でなされているのではなく、中枢作用、 β 受容体刺激作用、抗コリン作用が加わつて薬理効果を示すものと考えられる。

4. suxamethonium によつて UVR は無影響であつたことより、suxamethonium は陰部神経の求心路を障害せず、又排尿の開始及び持続にも無影響であると考えるのが妥当と思われる。

(稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った恩師竹内正文教授ならびに大阪大学園田孝夫教授に深甚なる謝意を表わすと共に、本実験に終始御協力頂いた森田勝助手をはじめとする当教室員各位ならびに本学共同研の中川国広氏に深謝致します。

なお本論文の要旨は、第67回日本泌尿器科学会総会において報告した。)

文 献

- 1) Mahony, D.T., Laferte, R.O. and Blais, D.J.: Integral storage and voiding reflexes. Neurophysiologic concept of continence and micturition. *Urology*, **9**, 95—106, 1977.
- 2) 別宮 徹, 森田 勝, 横山雅好, 若月 晶, 越知憲治, 高羽 津: 排尿機構に関する研究. 第一報: 尿道拡張刺激に対する膀胱収縮反射に

- ついて (神経生理学的検討). 西日泌尿, **41**, 473—479, 1979.
- 3) Finkbeiner, A.E., Bissada, N.K. and Welch, L.: Uropharmacology: VIII Sympathomimetic agents. *Urology*, **11**, 536—541, 1978.
 - 4) Barrington, F.J.F.: The component reflexes of micturition in the cat. Part III. *Brain*, **64**, 239—243, 1941.
 - 5) Raz, S. and Caine, M.: Adrenergic receptors in the female canine urethra. *Invest. Urol.*, **9**, 319—323, 1972.
 - 6) Awad, S.A. and Downie, J.W.: The effect of adrenergic drugs and hypogastric nerve stimulation on the canine urethra. *Invest. Urol.*, **13**, 298—301, 1976.
 - 7) 小柳知彦: 尿道括約筋機構の Urethral Pressure Profile による研究. 日泌尿会誌, **66**, 632—655, 1975.
 - 8) Sundin, T., Dahlström, A., Norlén, L. and Svedmyr, N.: The sympathetic innervation and adrenoreceptor function of the human lower urinary tract in the normal state and after parasympathetic denervation. *Invest. Urol.*, **14**, 322—328, 1977.
 - 9) Awad, S.A., Downie, J.W., Lywood, D.W., Young, R.A. and Jarzylo, S.V.: Sympathetic activity in the proximal urethra in patients with urinary obstruction. *J. Urol.*, **115**, 545—547, 1976.
 - 10) Caine, M., Pfau, A. and Perlberg, S.: The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. *Brit. J. Urol.*, **48**, 255—263, 1976.
 - 11) Learmonth, J.R.: A contribution to the neurophysiology of the urinary bladder in man. *Brain*, **54**, 147—176, 1931.
 - 12) Sigg, E.B. and Sigg, T.D.: Sympathetic stimulation and blockade of the urinary bladder in cat. *Int. J. Neuropharmacol.*, **3**, 241—251, 1964.
 - 13) Tanagho, E.A., Meyers, F.H. and Smith, D.R.: Urethral resistance: Its components and implications. I. Smooth muscle component. *Invest. Urol.*, **7**, 136—149, 1969.
 - 14) Torbey, K. and Leadbetter, W.F.: Innervation of the bladder and lower ureter: Studies on pelvic nerve section and stimulation in the dog. *J. Urol.*, **90**, 395—404, 1963.
 - 15) 井田時雄: 下腹神経の実験生理学的研究. 日泌尿会誌, **57**, 351—359, 1966.
 - 16) Kuntz, A. and Saccomanno, G.: Sympathetic innervation of the detrusor muscle. *J. Urol.*, **51**, 535—542, 1944.
 - 17) Herge, E.S. and Ingersoll, E.H.: An analysis

- of regional variations in the response of the detrusor muscle to electrical stimulation of the hypogastric nerves. *J. Urol.*, **61**, 1037—1047, 1949.
- 18) DeSy, W., Lacroix, E. and Leusen, A.I.: An analysis of the urinary bladder response to hypogastric nerve stimulation in the cat. *Invest. Urol.*, **11**, 508—516, 1974.
 - 19) Edvardsen, P.: Nervous control of urinary bladder in cats. I. The collecting phase. *Acta Physiol. Scand.*, **72**, 157—171, 1968.
 - 20) Cumes, D., Govan, D.E. and Mensah-Dwumah, M.: The effect of sympathectomy on the urethral pressure profile in the experimental animal. *Invest. Urol.*, **16**, 281—285, 1979.
 - 21) Ahlquist, R.P.: A study of the adrenotropic receptors. *Am. J. Physiol.*, **153**, 586—600, 1948.
 - 22) Langworthy, O.R. and Murphy, E.L.: Nerve endings in the urinary bladder. *J. Comp. Neurol.*, **71**, 487—509, 1939.
 - 23) Sundin, T. and Dahlström, A.: The sympathetic innervation of the urinary bladder and urethra in the normal state and after parasympathetic denervation at the spinal root level. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, **7**, 131—149, 1973.
 - 24) Nordling, J. and Christensen, B.: Human sympathetic bladder innervation. A morphological investigation. *Urol. Int.*, **33**, 359—365, 1978.
 - 25) Tanagho, E.A. and Meyers, F.H.: The "internal sphincter": is it under sympathetic control? *Invest. Urol.*, **7**, 79—89, 1969.
 - 26) El-Badawi, A. and Schenk, E.A.: Dual innervation of the mammalian urinary bladder. A histochemical study of the distribution of cholinergic and adrenergic nerves. *Amer. J. Anatomy*, **119**, 405—428, 1966.
 - 27) Schulman, C.C., Duarte-Escalante, O. and Boyarsky, S.: The ureterovesical innervation. A new concept based on a histochemical study. *Brit. J. Urol.*, **44**, 698—712, 1972.
 - 28) Raezer, D.M., Wein, A.J., Jacobowitz, D. and Corriere, J.N. Jr.: Autonomic innervation of canine urinary bladder. Cholinergic and adrenergic contributions and interaction of sympathetic and parasympathetic nervous systems in bladder function. *Urology*, **2**, 211—221, 1973.
 - 29) Gosling, J.A. and Dixon, J.S.: The structure and innervation of smooth muscle in the wall of the bladder neck and proximal urethra. *Brit. J. Urol.*, **47**, 549—558, 1975.
 - 30) Edvardsen, P. and Setekleiv, J.: Distribution of adrenergic receptors in the urinary bladder of cats, rabbits and guinea-pigs. *Acta Pharmacol. et toxicol.*, **26**, 437—445, 1968.
 - 31) Salimi, M., Setekleiv, J. and Skobba, T.J.: The sensitivity of adrenergic excitatory and inhibitory receptors in the smooth muscle of the rabbit urinary bladder. *Acta Pharmacol. et toxicol.*, **27**, 213—224, 1969.
 - 32) Rohner, T.J., Hannigan, J.D. and Sanford, E.J.: Altered in vitro adrenergic responses of dog detrusor muscle after chronic bladder outlet obstruction. *Urology*, **11**, 357—361, 1978.
 - 33) Khanna, O.P.: Disorders of micturition. Neuropharmacologic basis and results of drug therapy. *Urology*, **8**, 316—328, 1976.
 - 34) DeGroat, W.C. and Saum, W.R.: Sympathetic inhibition of the urinary bladder and of pelvic ganglionic transmission in the cat. *J. Physiol.*, **220**, 297—314, 1972.
 - 35) Nergårdh, A.: Autonomic receptor functions in the lower urinary tract: A survey of recent experimental results. *J. Urol.*, **113**, 180—185, 1975.
 - 36) Norlén, L., Sundin, T. and Waagstein, F.: Effect of β -adrenoreceptor stimulation on the human bladder in vivo. *Urol. Int.*, **33**, 355—358, 1978.
 - 37) MacLean, R.E.G.: Imipramine hydrochloride (Tofranil) and enuresis. *Am. J. Psychiat.*, **117**, 551, 1960.
 - 38) Abrams, A.L.: Imipramine in enuresis. *Am. J. Psychiat.*, **120**, 177—179, 1963.
 - 39) Hicks, W.R. and Barnes, E.H.: A double-blind study of the effect of imipramine on enuresis in 100 naval recruits. *Am. J. Psychiat.*, **120**, 812—814, 1964.
 - 40) Mariuz, M.J. and Waiters, C.J.: Enuresis in nonpsychotic boys treated with imipramine. *Am. J. Psychiat.*, **120**, 597—599, 1963.
 - 41) Poussait, A.F. and Ditman, K.S.: A controlled study of imipramine (Tofranil) in the treatment of childhood enuresis. *J. Pediatr.*, **67**, 283—290, 1965.
 - 42) Kardash, S., Hillman, E.S. and Werry, J.: Efficacy of imipramine in childhood enuresis: A double-blind control study with placebo. *Canad. Med. Ass. J.*, **99**, 263—266, 1978.
 - 43) Friday, G.A. and Feldman, E.C.: Treatment of enuretic children with imipramine (Tofranil). *Clin. Pediatr.*, **5**, 175—176, 1966.

- 44) Kales, A. and Kales, J.D.: Sleep disorders. Recent findings in the diagnosis and treatment of disturbed sleep. *N. Engl. J. Med.*, **290**, 487—499, 1974.
- 45) Bakwin, H.: Enuresis in children. *J. Pediat.*, **58**, 806—819, 1961.
- 46) Smey, P., Firlit, C.F. and King, L.R.: Voiding pattern abnormalities in normal children: Results of pharmacologic manipulation. *J. Urol.*, **120**, 574—577, 1978.
- 47) Pompeius, R.: Cystometry in pediatric enuresis. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, **5**, 222—228, 1971.
- 48) Arnold, J.H.: Cystometry and enuresis. *J. Urol.*, **96**, 194—202, 1966.
- 49) 桜井 昴, 生駒文彦, 時実昌泰, 林 知厚, 佐藤義基, 永田 肇, 岡谷 鋼, 坂口 強, 島田憲次, 寺川知良, 島 博基: 潜在性神経因性膀胱. *日泌尿会誌*, **69**, 730—742, 1978.
- 50) Campbell, M.F.: Stricture of the urethra in children. *J. Pediat.*, **35**, 169—179, 1949.
- 51) Hendren, W.H.: Posterior urethral valves in boys. A broad clinical spectrum. *J. Urol.*, **106**, 298—307, 1971.
- 52) Mahony, D.T., Laferte, R.O. and Blais, D.J.: Studies on enuresis. VIII. Detrusor and sphincter instability caused by overactivity of integral voiding reflexes. *Urology*, **9**, 590—601, 1977.
- 53) Gillette, J.R., Dingell, J.V., Sulser, F., Kuntzman, R. and Brodie, B.B.: Isolation from rat brain of a metabolic product, desmethylinipramine, that mediate the antidepressant activity of imipramine (Tofranil). *Experientia*, **17**, 417—418, 1961.
- 54) 村田忠良: 夜尿症のトフラニール内服療法. *小児科臨床*, **21**, 93—96, 1968.
- 55) Gregory, J.G., Wein, A.J. and Schoenberg, H.W.: A comparison of the action of tofranil and probanthine on the urinary bladder. *Invest. Urol.*, **12**, 233—235, 1974.
- 56) Diokno, A.C., Hyndman, C.W., Hardy, D.A. and Lapidès, J.: Comparison of action of imipramine (tofranil) and propantheline (probanthine) on detrusor contraction. *J. Urol.*, **107**, 42—43, 1972.
- 57) Khanna, O.P., Herber, D., Elkouss, G. and Gonick, P.: Imipramine hydrochloride. Pharmacodynamic effects on lower urinary tract of female dogs. *Urology*, **6**, 48—51, 1975.
- 58) 渡辺信夫: Sympathomimetic amine の作用に及ぼす Imipramine の効果. *日薬理誌*, **56**, 1191—1205, 1960.
- 59) Lapidès, J., Sweet, R.B. and Lewis, L.W.: Role of striated muscle in urination. *J. Urol.*, **77**, 247—250, 1957.
- 60) Petersén, I., Kollberg, S. and Dhunér, K.G.: The effect of the intravenous injection of succinylcholine on micturition: An electromyographic study. *Brit. J. Urol.*, **33**, 392—396, 1961.

(1980年3月19日受付)