Adrenaline 作動性薬剤の腎盂尿管蠕動の Pacemaker に及ぼす影響

秋田大学医学部泌尿器科教室 森 田 隆

THE EFFECT OF ADRENERGIC DRUGS UPON THE RENAL PELVIC PACEMAKER CONTROLLING THE URETERAL PERISTALSIS

Takashi Morita

Department of Urology, Akita University, School of Medicine

The effect of adrenergic drugs upon renal pelvic pacemaker controlling ureteral peristalsis was measured. By using an *in vivo* experimental model recording renal pelvic pressure and electromyogram with blood pressure, we found that noradrenaline stimulated the rate of ureteral contraction up to the rate of pacemaker rhythm. While isoproterenol depressed the renal pelvic pressure and ureteral contraction. Although, using an *in vitro* method which enabled us to record the electromyograms on the proximal end of the renal pelvis and other part of the pelvis and ureter with renal pelvic pressure changes, we found that isoproterenol decreased the renal pelvic pressure and suppressed the propagation of the pacemaker discharge toward the renal pelvis and ureter, while pacemaker activity was not affected by the isoproterenol administration. As a result, we found that the pelvic pressure did not reflect the pacemaker activity of the proximal end of the pelvis under administration of isoproterenol.

要旨: 腎盂尿管蠕動に対する noradrenaline, isoproterenol の反応を *in vivo*, *in vitro* の実験方法によつて検討した. noradrenaline は *in vivo* で腎盂内圧を高め, 尿管蠕動を pacemaker 収縮と 1:1 に対応するまで頻発させた. また, isoproterenol は *in vivo* で投与すると腎盂内圧は低下し, 腎盂収縮波は消失し, 尿管蠕動も記録されなくなつた. 腎盂尿管筋電図, 腎盂内圧を同時に記録する *in vitro* の実験で isoproterenol を投与すると, 腎盂内圧変動波は記録されなくなり, 腎盂の中央部以下の蠕動も消失するが, 腎杯腎盂境界部の pacemaker の微小放電は依然として記録されていた. これらの結果から, noradrenaline, isoproterenol 共, 尿管蠕動に対しては pacemaker そのものというより, 蠕動伝播に働いて, noradrenaline は伝播を促進し, isoproterenol は伝播を抑制すると結論づけられた. また, isoproterenol 投与時は, 腎盂内圧は腎盂の pacemaker activity を反映しないことが判明した.

緒 言

尿管蠕動が pacemaker に支配されていることを最初に示唆したのは Bozler (1942)¹⁾であり, 彼は犬, 猫, モルモットの摘出尿管の腎端から緩徐な立上り相を持つた活動電位を記録し, pacemaker 活動放電であろうと述べた. その後, 小林 (1965)²⁾, Zawalinski (1975)³⁾ は猫又はモルモットの摘出腎盂から一定の放電間隔を持つ自発放電を記録し, 腎盂に尿管蠕動の pacemaker があることを強調した.

一方, Constantinou (1974)⁴⁾, Hrynczuck and Schwarz (1975)⁵⁾, Constantinou and Hrynczuck (1976)⁶⁾ は生犬を用いた実験で, 尿量と無関係に, 腎盂には周期的な内圧変動があり, 腎盂の pacemaker を反映するものであろうと推測した.

このように, 尿管蠕動の pacemaker としての腎盂の活動は, 摘出標本を用いた筋電図記録と, 生体では腎盂内圧変動を記録する方法で検討されて来た. しかし, 従来試みられてきた *in vitro* の方法は, 摘出標本には尿管蠕

動に重大な影響を及ぼす尿の流れが存在しないこと、また、腎盂内圧を記録する *in vivo* の方法は、pacemaker が腎盂の上部あるいは腎盂尿管移行部 (PUJ) に存在するにしても、腎実質が腎盂を広く被っているためそこで発生した蠕動収縮が腎盂内をどのように伝播するのかを知ることができないことなどのため問題を残している。

in vivo の実験で腎盂筋電図記録によつて腎盂尿管蠕動を検討した報告もある。赤坂 (1976)⁷⁾, Tsuchida and Yamaguchi (1977) ら⁸⁾は犬腎盂で筋電図を記録し、ほとんど間隔一定な放電が腎盂で記録されたと報告している。しかし、同時に Tsuchida and Yamaguchi (1977)⁸⁾は PUJ 近くの腎盂では尿量によつて放電間隔が2倍、3倍に変化するという興味ある事実を述べている。

pacemaker 部位は腎盂の上部と推測されるが、赤坂 (1976)⁷⁾が尿量を測定していないこと、また、Tsuchida and Yamaguchi (1977)⁸⁾の報告で腎盂の下部では尿量によつて活動放電頻度が変わること等からみて尿量に無関係な腎盂の内圧変動とは一体何を反映しているのかという疑問も残る。とにかく、従来の *in vivo* の実験方法では腎盂筋電図がたとえ記録できたとしても、腎盂の中央から下部であり、正確に蠕動放電の発生と伝播を把握するには適していない。

私は既に (1978)⁹⁾、無傷のまま摘出し、腎実質を除去して腎盂を露出した腎盂尿管標本で、腎盂に酸素飽和クレブスリンゲル液を持続注入することによつて尿分泌に相当する条件を付加するという、*in vivo* 類似 *in vitro* 実験方法とでも言うべき新しい実験モデルを考案し、筋電図学的にこの問題を検討し、腎盂腎杯移行部でいわゆる *slow rising potential* が注入量即ち尿量をゼロにしても記録でき、尿量を増やしていくと、それが腎盂尿管に伝播する割合が多くなることを報告し、pacemaker は腎盂腎杯境界部であることを証明した。また、その際腎盂内圧は必ず腎盂腎杯境界部の放電と1:1に対応することから、腎盂内圧変動は pacemaker activity を反映し、例えば腎盂下部の放電頻度が尿量により変化しても、無関係であることを証明した。

このように、尿管蠕動は腎盂の上部、腎杯付近から発生して尿管に伝播するものである事にはもはや疑いはないと思われるが、尿管蠕動だけをみた場合、それを規定しているのは、発生源つまり pacemaker の問題と、伝播状態つまり尿量で規定される腎盂内圧であると言える。従つて、尿管蠕動が block されている場合に、pacemaker から活動放電が発生していないのか、

pacemaker からは活動放電の発生はあつても有効に尿管まで伝播して来ないのかをはつきりさせる必要がある。

ところで尿管自体が catecholamine のレセプターを持つことは良く知られているが最近 pacemaker の議論が出てくるにつれて腎盂尿管蠕動に対する catecholamin の作用が検討されるようになってきた。Macht (1916)¹⁰⁾, Deane (1967)¹¹⁾, Kiil and Kjekshus (1967) ら¹²⁾は犬、豚摘出尿管および生犬尿管は β -adrenergic 薬剤である isoproterenol で尿管蠕動が減弱又は消失し α -stimulator である epinephrine では尿管蠕動が頻発すると述べている。しかし、 α 作用と β 作用を併わせ持つ norepinephrine がラット尿管の遠位端と近位端つまり膀胱側尿管と腎盂側尿管には異なつた作用をするという興味ある報告 (Tindall 1972)¹³⁾もある。また、他の平滑筋組織に対する catecholamine の働きをみると、食道は α 作用で収縮、 β 作用で弛緩し、腸は α 作用、 β 作用の薬剤で共に弛緩すると記載されている。従つて、尿管蠕動の pacemaker が腎盂上部にあり、その筋細胞構造が特徴であるという報告 (Gosling and Dixon 1972)¹⁴⁾がある以上、pacemaker 部位が adrenergic 薬剤に対して尿管と全く同じ反応をするかどうか非常に興味がある。さらに心臓においては、 β 作用薬剤で心拍数も心筋の収縮力も増強するとされている。

以上のことから、これまで尿管蠕動を抑制、促進するという薬剤も、腎盂の pacemaker に対してどのような作用をするのかは、腎盂内圧や尿管筋電図を記録したこれまでの諸家のデータからは勘案できないと思われる。そこで、腎盂内圧を記録するという従来の *in vivo* の実験方法と私が考案した *in vitro* の方法を用いて *in vivo*, *in vitro* で catecholamine を投与したときの pacemaker 部位の反応を詳細に記録し比較してみた。

実験方法

1. *in vivo* 腎盂内圧、尿管筋電図同時記録方法

16~18kg の雑種成犬を thiamylal sodium 15mg/kg で麻酔導入し、右前足の静脈から α -chloralose を持続点滴して麻酔を維持しながら、開腹して腎実質を貫いて 4Fr ポリエチレンカテーテルを用いて腎腰の要領で腎盂まで挿入し腎盂内圧を記録した。尿管の腎盂尿管移行部から約10cm 下部で外径300 μ m の吸引電極 (白金電極) を用いて尿管筋電図を記録した。また、左前足の静脈から生食を点滴して薬剤投与に供した。血圧は左肢動脈にカテーテルを挿入してヘパリン生食を満たして記録した。腎盂内圧の記録、血圧記録には Statham 社製 P-50圧力

図1 in vivo 実験方法模式図

腎臓の要領で腎盂にカテーテルを挿入し、Statham P-50に接続して腎盂内圧を記録し白金ガラス電極を用いて尿管筋電図を記録した。

transducer を用い、尿管筋電図の記録には日本光電社製 AG600 biophysical amplifier を用い、日本光電社製 polygraph に記録した。実験模式図を図1に示した。

2. in vitro 腎盂内圧、腎盂筋電図、尿管筋電図同時記録方法

本実験方法は既に報告したものと大略において同じである。即ち、雑種成犬に thiamylal sodium 15mg/kg 静脈内麻酔を施し、開腹して尿管を PUJ より10cm 程度下部で切断し、PUJ に引っ張り緊張を与えないように注意して腎尿管を摘出し、95% O_2 + 5% CO_2 で飽和したクレブスリンゲル液 (pH 7.80, 18°C) に素早く浸し、実体顕微鏡下で腎盂を被っている腎実質および脂肪組織を除去して、腎盂を広く腎杯まで露出した。その際腎杯付近を剝離する場合、腎盂に穿孔等の損傷を与えることなく腎盂が密閉された状態にあるように特に注意した。尿管周囲の脂肪組織および結合組織も注意して取り除いた。このようにして作製した腎盂尿管標本に、4Fr ポリエチレンカテーテルを腎外より実質を貫いて腎盂中央まで挿入し、カテーテルの基部にT字管を接続した。次にT字管の一端に持続注入器を接続し、95% O_2 + 5% CO_2 飽和した37°Cクレブスリンゲル液を腎盂内へ持続注入し、尿管末端から流出するようにした。T字管の他端には腎盂内圧変動を記録するためポリエチレンチューブを接続し、その先端に Statham 社製 P-50 圧力 transducer を装着して内圧変動を記録できるようにした。一方、筋電図の記録に当つては、既に報告した蠕動

伝播の肉眼的観察結果から、電極の設置部位を腎杯腎盂境界部、腎盂中央部、PUJ とし、白金線を封入した外径300 μ m の吸引ガラス電極を使用し、マイクロマニプレーターを用いて接触させて記録した。各部における放電は、日本光電製 AG600 biophysical amplifier (time constant 0.01sec, Hi-cut 15Hz) で増幅し内圧変動と共に同社製 polygraph に記録した。以上の実験模式図を図2, a, b, に示す。

3. 薬剤投与

noradrenaline, isoproterenol 投与量設定にあたっては、in vivo では明確な血圧変動を起こす最小の量を目安とし、 $2 \times 10^{-6} \sim 3 \times 10^{-6}$ g/kg の noradrenaline, $3 \times 10^{-6} \sim 6 \times 10^{-6}$ g/kg の isoproterenol を静注投与した。in vitro では諸家の尿管平滑筋切片を用いた薬理実験を検討して参考にし、 10^{-6} g/ml noradrenaline 及び 10^{-5} g/ml noradrenaline を添加したクレブスリンゲル液、また 10^{-6} g/ml isoproterenol 及び 10^{-5} g/ml isoproterenol を添加したクレブスリンゲル液を作り、organ bath の内容液および腎盂内注入溶液をこれらの薬剤の付加されたリンゲル液に変えて実験を行つた。その後、クレブスリンゲル液で腎盂尿管標本を充分洗つた後、同じ方法で筋電図、内圧を記録した。

4. 実験には12頭の犬を用い、6頭は in vivo 実験に、残り6頭計12個の腎尿管標本を in vitro の実験に用いた。in vitro の実験では12個の標本のうち7個は noradrenaline を用いた実験に、5個は Isoproterenol を用いた実験に供した。

結 果

1) in vivo 腎盂内圧と尿管筋電図記録成績

No. 1 成犬を用いた noradrenaline 投与記録を図3に示した。noradrenaline 2.0 μ g/kg を静注するとその直後一時的に腎盂内圧曲線は乱れるが40秒後には投与前より基線が3cmH $_2$ O 上昇し、内圧変動間隔も投与前 3.57 $\pm$ 0.11sec (n=28) であつたものが投与後 3.40 $\pm$ 0.08sec (n=30) と少しではあるが、収縮のリズムを速める傾向を示した。尿管蠕動頻度は投与前に比し、投与30秒後から頻発するようになり、腎盂内圧変動頻度に対し投与前は2:1, 3:1, 6:1, であつたが投与30秒後から3分30秒後までは1:1に対応していた。3分30秒を過ぎると、腎盂内圧が投与前に復し、ほぼ同期して尿管蠕動頻度も投与前に戻るのが観察された。

noradrenaline 投与は3頭 (No. 1~No. 3) の犬を用いてくり返し行つたが、全く同じ結果を示した。即ち、

図2 in vitro 実験方法模式図 (a, b) 腎盂が密閉されるよう注意して腎実質を腎杯腎盂境界部まで剥離し腎盂を露出し、微小ガラス電極を用いて、筋電図を記録し、必要に応じて腎盂中央部まで挿入したポリエチレンチューブから内圧を記録した。この実験は、37℃の bath の中で、酸素飽和 Krebs-Ringer 液を灌流しながら行った。

図3 noradrenaline 投与前後の血圧、腎盂内圧、尿管筋電図 (in vivo)。腎盂内圧の基線は上昇し、尿管筋電図は頻発し、腎盂収縮と1:1に対応するようになる。

図4 isoproterenol 投与前後の血圧, 腎盂内圧, 尿管筋電図 (in vivo). 腎盂内圧変動波は消失し, 基線も下降する. 尿管蠕動は全く消失する.

腎盂内圧の上昇と尿管蠕動の頻発するのが認められ, 投与後しばらくの間は腎盂内圧変動頻度と尿管蠕動頻度は1:1に対応した. 腎盂内圧変動間隔は投与直後は投与前に比較してやや短縮するものの, しばらくすると投与前よりむしろ延長する傾向を示したが, その変化は微々たる変化であつた.

No. 4 の成犬において isoproterenol $5\mu\text{g/kg}$ を静注した場合の血圧, 腎盂内圧, 尿管筋電図の記録を図4に示した. 血圧は投与直後から下降し, 約3分後に投与前の状態に戻った. 腎盂内圧波は, 投与直後10秒間頻発した後投与20秒後より全く記録されなくなり, 基線も $1.5\text{ cmH}_2\text{O}$ 程度低下した. 投与2分後に2個の内圧変動波が記録され, 徐々に基線も上昇してくるのが認められ, 3分を過ぎると腎盂内圧変動波が規則的に記録されるようになった. そのときの内圧変動の間隔は投与前 $3.76 \pm 0.16\text{ sec}$ ($n=12$) に比べて, 投与3分後では 4.02 ± 0.06

sec ($n=10$) と少しではあるが延長していた. 尿管蠕動は投与前は腎盂内圧変動とほぼ1:1に対応して記録されていたが, 投与20秒後から完全に消失した. 投与3分を過ぎて腎盂内圧変動が記録されるようになると尿管蠕動も回復し, ほぼ1:1に記録されるようになるのが認められた. この傾向は No. 5, No. 6 の成犬においても同様であり, isoproterenol 投与10~20秒で腎盂内圧変動波は消失し, 腎盂内圧の基線も下降し, 尿管蠕動も停止した. 3分~3分30秒後には腎盂内圧変動波が記録されるようになり, それに伴って尿管蠕動も記録されるようになった. また, 全3例共, isoproterenol 直後の10秒から15秒間は腎盂収縮が頻発する現象が観察され, その場合は尿管蠕動は記録されなかつた.

2) in vitro 筋電図記録成績

No. 7 成犬の左摘出腎盂尿管標本 (No. 7a) における noradrenaline 10^{-5} g/ml 投与前後の記録を図5に示し

図5 noradrenaline 10^{-5} g/ml 投与前後の腎杯腎盂境界部 (pacemaker), PUJ, 尿管の筋電図 (in vitro). pacemaker の放電間隔は投与によりやや短くなるが規則正しい. PUJ, 尿管では投与前は pacemaker との間に放電のブロックが認められる, 投与によりブロックは消失し, pacemaker の放電が1:1に全て尿管まで伝播するようになる. この場合の腎盂内注量は一定で 0.80 ml/min で行った.

た。腎盂内へのクレブスリンゲル液の注入は定常状態の尿量に相当する0.80ml/minで行った。noradrenaline 投与前、腎杯腎盂境界部 (PC 境界部) では放電間隔 $3.60 \pm 0.10 \text{ sec}$ ($n=30$) と一定で振幅 $20 \mu\text{V}$ duration 1.20 sec のいわゆる slow rising potential が記録され、腎盂の下部、腎盂尿管移行部 (PUJ) 付近では $150 \mu\text{V}$ の放電が記録されたが放電間隔は $7.18 \pm 0.08 \text{ sec}$ ($n=9$)、 $10.92 \pm 0.10 \text{ sec}$ ($n=4$) と PC 境界部のそれと比較して 2 : 1, 3 : 1 であった。尿管では約 $500 \mu\text{V}$ の放電が記録され、放電間隔は $7.20 \pm 0.11 \text{ sec}$ ($n=3$)、 $11.10 \pm 0.06 \text{ sec}$ ($n=4$)、 $14.32 \pm 0.12 \text{ sec}$ ($n=3$) と PC 境界部の放電間隔と比較して 2 : 1, 3 : 1, 4 : 1 であった。

同じ標本を noradrenaline を 10^{-5} g/ml の割合で加えたクレブスリンゲル液中に移し、腎盂内注入は noradrenaline 投与前と同じ 0.80 ml/min で行いながら筋電図を記録すると、noradrenaline 投与直後、PC 境界部では投与前とほぼ同じ波形を持つ約 $20 \mu\text{V}$ の微小放電が記録され、放電間隔は $3.42 \pm 0.06 \text{ sec}$ ($n=8$) と一定であり、投与前よりやや短縮していた。PUJ 近くの部位では、約 $150 \mu\text{V}$ の放電が記録され、放電間隔は $3.44 \pm 0.08 \text{ sec}$ ($n=4$)、 $6.85 \pm 0.09 \text{ sec}$ ($n=2$) でありこの場合も PC 境界部のその 1 倍、2 倍であったが PC 境界部と一致する割合が多くなる傾向を示した。尿管においては、約

$500 \mu\text{V}$ の放電が記録され、その間隔は $3.44 \pm 0.12 \text{ sec}$ ($n=4$)、 $6.84 \pm 0.10 \text{ sec}$ ($n=2$) で PC 境界部の放電間隔の 1 倍、2 倍であり、PC 境界部の放電が尿管まで伝播する割合が投与前より多くなる傾向がみられた。noradrenaline 投与30秒後の記録では、PC 境界部の微小放電は、振幅約 $20 \mu\text{V}$ 、放電間隔は $3.28 \pm 0.04 \text{ sec}$ ($n=11$) と一定ではあるものの投与前よりやや短くなり、放電波形の持続時間は投与前 1.20 sec であったものが 1.60 sec と延長していた。PUJ では振幅 $150 \mu\text{V}$ の放電が記録され、放電間隔は $3.28 \pm 0.06 \text{ sec}$ ($n=11$) で PC 境界部のそれと 1 : 1 に一致していた。また、尿管でも振幅 $500 \mu\text{V}$ 放電間隔 $3.27 \pm 0.10 \text{ sec}$ ($n=11$) で PC 境界部の放電と 1 : 1 に対応する放電が記録された。

No. 7a 腎盂尿管標本の各部の放電間隔を測定し、noradrenaline 投与前、投与30秒後におけるヒストグラムを描いて図6にした。PC 境界部の放電は noradrenaline 投与30秒でややペースを速めていることが解る。PUJ、尿管の放電間隔は、腎盂内注入量が一定であるにもかかわらず、noradrenaline 投与によって PC 境界部の放電間隔に一致する割合が多くなり、30秒後には PC 境界部の放電が全て 1 : 1 に尿管まで伝播するのがはつきりと解る。

No. 7b, 8a, b, 9a, b の5個の noradrenaline 投与前

図6 noradrenaline 投与前後の pacemaker, PUJ, 尿管の放電間隔を測定し histogram として表した。縦軸は放電数、横軸は放電間隔を表わす。noradrenaline 投与により放電の block が解除されてゆき、放電間隔が pacemaker のそれに一致してゆくのが解る。pacemaker の放電間隔は投与後やや短縮している。

図7 isoproterenol 10^{-6} g/ml 投与前後の腎杯腎盂境界部 (pacemaker), PUJ, 尿管の筋電図 (in vitro). pacemaker 放電はその間隔が短縮し、波形は深い負の振れを有する3相性となる。PUJ, 尿管蠕動は投与前は1:1に pacemaker 放電と対応していたが、投与後ブロックされる割合が多くなり、1分後には消失する。しかしその場合でも pacemaker 放電は規則正しく記録されている。この場合の腎盂内注入量は多尿に相当する2.30ml/min である。

後の各部の放電間隔を測定した結果（この場合腎盂内注入量は0.70~0.86ml/minで行った）、5標本共 No. 7a とほぼ同じ傾向を示し、腎盂内注入量が一定であるにも拘らず noradrenaline 投与によつて、PC 境界部の放電が尿管まで伝播しやすくなることが判明した。さらにこの傾向は 10^{-6} g/kg, 10^{-5} g/kg の noradrenaline 投与で変わらなかった。

isoproterenol 投与は犬 No. 10~No. 12 の3頭の腎尿管を摘出した計6個の標本を用いて行つた。No. 10犬の左腎盂尿管標本 (No. 10a) における isoproterenol 10^{-6} g/ml 投与前後の記録を図7に示した。腎盂内にクレブスリンゲル液を犬の多尿に相当する2.30ml/minで注入しながら PC 境界部, PUJ, 尿管で筋電図を記録した。isoproterenol 投与前, PC 境界部で振幅20 μ V, 放電間隔 5.12 ± 0.06 sec (n=14) と一定で、ゆるやかな立上り相を持つ持続時間1.16secの微小放電が記録された。PUJ では振幅100 μ V, 放電間隔 5.10 ± 0.08 sec (n=14), 尿管では振幅500 μ V, 放電間隔 5.10 ± 0.11 sec (n=14) と PC 境界部の放電と全て1:1に対応して放電が記録されていた。即ち、PC 境界部の放電は全て尿管まで伝播しているのが解る。isoproterenol 投与後直後から PC 境界部の放電波形に変化が表れ、ゆるやかに立上つた後やや深い負の波が出現して来た。投与30秒後ではさらに PC 境界部の放電波形の変化は著しくなり、緩かに立ち上がり、深い負の振れを有したあと、陽の振れを有する三相性の波形となることが解つた。持続時間は2.0secと延長していた。PC 境界部の放電間隔は短縮する傾向を示し3.40

± 0.09 sec (n=14) であつた。PUJ の放電間隔は 6.86 ± 0.08 sec (n=4), 10.18 ± 0.10 sec (n=2), 尿管のそれは 6.80 ± 0.12 sec (n=4), 10.16 ± 0.14 sec (n=2) であり PC 境界部と PUJ, 尿管の間に2:1, 3:1放電のブロックが生ずるのが解る。このブロックされる割合は漸次多くなり、投与60秒を経過すると図のように PUJ, 尿管の放電はほとんど完全に消失する傾向を示した。しかしこの場合でも PC 境界部の微小放電は一定間隔で記録されていた。

標本10aの各部の放電間隔をヒストグラムに表したのが図8である。PC 境界部の活動放電は、isoproterenol 投与によつて抑制を受けることはなく、逆に放電間隔は isoproterenol 投与により短縮することが明確である。また PUJ, 尿管の放電はブロックされて投与60秒後には尿管の活動はほとんど停止することが解る。この傾向は他の5標本でも全く同様であり、isoproterenol 投与によつて尿管はもちろん腎盂の中央部以下の放電は記録されなくなるが腎盂上部の pacemaker 部位では投与前よりむしろ放電間隔の短縮した微小放電が一定の間隔で記録されていた。

小括：私は既に in vitro の実験で、腎盂内圧変動は PC 境界部の放電と1:1に対応することを報告している。しかし、諸家の報告では、in vivo で isoproterenol を投与すると、腎盂内圧変動波は消失し、私も今回の in vivo 実験で同じ結果を得ている。しかし、今回の in vitro の実験で isoproterenol を投与すると、腎盂の下部, PUJ, 尿管の放電は消失するが、PC 境界部では以前

図8 isoproterenol 投与前後の pacemaker, PUJ, 尿管筋電図のヒストグラム縦軸は放電数, 横軸は放電間隔を示す. isoproterenol 投与によって pacemaker の放電間隔は大幅に短縮し, 同時に PUJ, 尿管へと伝播する放電がブロックされてゆくようになるのが解る.

図9 isoproterenol 10^{-6} g/ml 投与時の腎盂内圧と pacemaker, 腎盂, PUJ の筋電図の同時記録 (in vitro, 腎盂内注入0.78ml/min). isoproterenol投与前は, 腎盂内圧は腎盂内で放電のブロック現象が存在しても pacemaker 放電と1:1に対応して記録されている. しかし, isoproterenol を投与すると pacemaker 放電は規則正しく記録されているにも拘らず, 腎盂内圧は平坦化し, PUJ まで蠕動が伝播して始めて緩やかな波が記録されることが解る. 即ち, この場合腎盂内圧は腎盂の pacemaker activity を反映していないことが解る.

として規則正しい放電が発生していることが判明した. この矛盾を解明するため, isoproterenol 投与 in vitro 実験で腎盂筋電図と腎盂内圧の同時記録を試みた.

3) in vitro 腎盂内圧, 腎盂筋電図記録成績

isoproterenol 投与を行つた6標本のうちの2標本 No. 11a, b で腎盂内圧と PC 境界部, 腎盂中央部, PUJ の

筋電図の同時記録を行つた. 腎盂内注入量は0.78ml/min とした. No. 11a の isoproterenol 10^{-6} g/ml 投与前と投与90秒後, 120秒後の記録を図9に示した. 投与前は腎盂内圧変動 (2.10 ± 0.06 sec ($n=18$)) は腎盂内で放電のブロックが有る無しに拘らず PC 境界部の微小放電 (2.12 ± 0.06 sec ($n=18$)) と1:1に対応し, 腎盂内圧

変動は明らかに PC 境界部の放電を反映していることが解る。それに対し isoproterenol 投与後は、腎盂内注入量を変化させなくとも腎盂内圧変動の基線は下降し、腎盂内圧変動は PC 境界部の放電が PUJ まで伝播して始めて微かに記録され、PC 境界部の放電だけが記録されていても PC 境界部の放電は、腎盂内圧変動に全く反映されていないことが判明した。

考 按

尿管自体が catecholamine のレセプターを持つことは良く知られているが、それがどのような意味を持っているのか定説はない。1916年 Macht¹⁰⁾ は摘出尿管の蠕動が epinephrine 投与によつて頻発することを報告し、1967年 Deane¹¹⁾ は豚摘出尿管で、1967年 Kiil and Kjekshu¹²⁾ は犬を用いた in vivo の実験で β -adrenergic stimulator である isoproterenol を投与したところ尿管蠕動頻度の減弱ないし消失をみたと報告している。しかし、Waalder and Schistad¹⁵⁾ は norepinephrine は豚の尿管活動を抑制すると述べ、Boyarsky and Labay (1969年)¹⁶⁾ は、norepinephrine は極端な量を投与しなければ尿管に対する効果を表わさないと述べている。また、Tindall (1972年)¹³⁾ は、ラットの尿管で腎盂側と膀胱側では norepinephrine に対する作用が異なることを報告し、それは norepinephrine が α , β の両方の作用を持っており、尿管の部位によつて α , β -レセプターの存在の違いによるものであろうと述べている。さらに、 α -adrenergic 薬剤は尿管蠕動は確かに頻発させるが、張力計で測定しても尿管の収縮力を増さないという報告 (Kill and Kjekshus 1967)¹²⁾ もある。Wein ら (1972)¹⁷⁾ は、6-hydroxydopamine を犬に投与して交感神経終末を完全に破壊することによつて交感神経に支配されている器管を norepinephrine に過敏に反応する状態にした場合でも、norepinephrine に対する尿管の反応が変わらないことから、尿管が α , β のレセプターを持っているからと言つて交感神経の支配を受けているとは断言できないと述べている。一方、長期にわたつて reserpine を投与されたウサギではその尿管の直径が大きくなっていることから catecholamine が尿管のトーマスを保つのに役立っているという報告 (Weiss ら 1978年)¹⁸⁾ もある。

このように尿管に対する交感神経系の薬剤の作用に関しては種々の報告があるが、 α -adrenergic 薬剤が尿管蠕動を頻発させ、 β -adrenergic 薬剤が減弱又は消失させるという点では大体一致しているようである。ところで私は尿管蠕動は犬のような unicalyceal kidney では、PC

境界部に発生し、腎盂内を伝播し、PUJ で bolus を作つて尿管へ伝播してゆくことを報告し、pacemaker は PC 境界部にあることを証明しているが、尿管蠕動が変化を受ける場合に発生源である腎盂の pacemaker が影響を受けるのか、伝播系が影響を受けるのか、非常に興味がある。

本実験において、定常状態に相当する尿量を保つて、noradrenaline を投与した場合、PC 境界部の放電は投与直後からややペースを速めたものの、放電間隔はほぼ一定でそれ程 noradrenaline 投与による影響は受けないと思われた。しかし、noradrenaline は弱いながら β 作用も有しており、この反応は β 作用によるものとも言えると思われた。腎盂下部、PUJ、尿管の蠕動は投与前は pacemaker のそれと比較して 2 : 1, 3 : 1, 4 : 1 にブロックされていたが、noradrenaline 投与によつて全て 1 : 1 に pacemaker の放電は尿管まで伝播するようになった。この事実は、既に私が報告した、腎盂内注入量を極めて多尿にした時の状態に相当することから、noradrenaline は腎盂内注入を高めたと同じ効果即ち、腎盂内圧を高めて蠕動伝播の割合を高める作用を持つと思われた。

β -adrenergic 薬剤である isoproterenol を投与すると、pacemaker の活動放電はそのペースを速め、むしろ activate される傾向を示した。しかし、波形の持続時間は延長し、放電波形も緩やかな立上り相を有するいわゆる pacemaker 活動放電波形から 3 相性ないし 4 相生の複雑な波形へと変化した。腎盂下部、PUJ 尿管の放電は、腎盂内注入量が多尿であつたため最初は全て 1 : 1 に pacemaker 放電と一致していたが、isoproterenol を投与すると放電の block される割合が漸次増してきて、1 分後には完全にブロックされ、pacemaker の放電のみが頻発している状態となつた。つまり、既に報告した結果から勘案してこれは正常状態の乏尿、無尿の状態に相当し、isoproterenol は腎盂に対しては腎盂内注入量を漸次減らしてゼロにした状態にするように作用すると思われた。また、腎盂内圧を同時に記録すると、PC 境界部の pacemaker 放電を反映しているはずの腎盂内圧が、isoproterenol を投与すると平坦となり、pacemaker 放電を反映しなくなることも判明した。これまでは in vivo の実験で isoproterenol 投与時に腎盂内圧変動が消失し、同時に尿管蠕動も消失することから、isoproterenol は尿管蠕動の腎盂 pacemaker を抑制すると考えられていたが、私の実験より、isoproterenol は、pacemaker activity

にはそれ程影響せずむしろ蠕動の伝播を抑制する方向に働くことが判明した。

尿管蠕動の pacemaker および腎盂内圧、尿管蠕動に及ぼす noradrenaline, isoproterenol の反応について述べたが、 α , β -adrenergic 薬剤は食道に対しては尿管と同じ作用を示すのに対し、小腸においては、 α , β レセプターの刺激が共に弛緩作用を有し、また、心筋では、 β レセプターの刺激で心拍数、心筋の収縮性共に亢進することは良く知られている。今回の *in vitro* の実験でも、PC 境界部の放電のペースは noradrenaline ではほんの少し短縮し、isoproterenol でかなり短縮する傾向を示した。しかし、腎盂のトーンスは isoproterenol で低下し noradrenaline で高まると考えられ、心筋に対する α , β 両薬剤の作用を勘案すると、興味深い結果と思われた。

今回の実験において特に *in vitro* の薬剤投与量は諸家の尿管平滑筋を用いた生理薬理実験を参考にして、一般的な投与量である 10^{-6} , 10^{-5} g/ml の noradrenaline, isoproterenol を用いた。しかし腎盂 pacemaker に対する生理薬理実験は全く行われておらず、今後、細胞内電極法等による検討も必要と思われた。さらに、私の *in vitro* の実験から得られる放電波形に関しても、実験に外径 300μ の白金を封入した表面ガラス電極を使用しているため電極と平滑筋の接触の微妙な状態で波形が変わることも考えられ、isoproterenol 投与時 PC 境界部の放電波形の変化については、それが薬理的なものか、放電導出に伴う機械的なものなのか結果は明確に結論づけることはできないと思われた。

結 論

腎盂尿管に対する noradrenaline, isoproterenol の反応を *in vivo* の腎盂内圧、尿管筋電図記録および腎盂内圧注入を行った *in vitro* の筋電図記録と腎盂内圧同時記録方法によって検討し、次の結果を得た。

1. noradrenaline, isoproterenol 共、腎杯腎盂境界部の尿管蠕動の pacemaker に対してはむしろそのペースを速める作用を持ち、抑制的には作用しない。

2. noradrenaline は腎盂のトーンスを増し、pacemaker 放電は尿管に伝播しやすくなり、腎盂内圧注入が少ない場合でも pacemaker 放電は尿管まで完全に伝播し、その結果として尿管蠕動は頻発する。

3. isoproterenol は腎盂の tonus を低下させ、その結果、pacemaker は頻発していても伝播がブロックされて pacemaker の放電はそれ以下には伝播せず、尿管蠕動は消失し、同時に腎盂でも tonus が低下したため pace-

maker の興奮が腎盂内圧に反映しなくなる。

文 献

- 1) Bozler, E.: The activity of the pacemaker previous to the discharge of a muscular impulse. *Amer. J. Physiol.*, **136**, 543—552, 1942.
- 2) 小林 惇: 輸尿管の興奮発生と伝導. 生体の科学, **16**, 177—185, 1965.
- 3) Zawalinski, V.C., Constantinou, C.E. and Burnstock, G.: Ureteral pacemaker potentials recorded with the sucrose gap technique. *Experientia*, **31**, 931—933, 1975.
- 4) Constantinou, C.E.: Renal pelvic pacemaker control of ureteral peristaltic rate. *Amer. J. Physiol.*, **226**, 1413—1419, 1974.
- 5) Hrynczuk, J.R. and Schwarz, T.W.: Rhythmic contractions in the renal pelvis correlated to ureteral peristalsis. *Invest. Urol.*, **13**, 25—30, 1975.
- 6) Constantinou, C.E. and Hrynczuk, J.R.: Urodynamics of the upper urinary tract. *Invest. Urol.*, **14**, 233—240, 1976.
- 7) 赤坂俊幸: 上部尿路機能に関する研究. 第8報 急速利尿時における犬生体腎盂尿管の動態. 日泌尿会誌, **67**, 237—247, 1976.
- 8) Tsuchida, S. and Yamaguchi, O.: A constant electrical activity of the renal pelvis correlated to ureteral peristalsis. *Tohoku J. Exp. Med.*, **121**, 133—141, 1977.
- 9) 森田 隆: 腎盂筋電図と腎盂内圧変動の同時記録による犬腎盂 pacemaker activity とその伝播に関する研究. 日泌尿会誌, **69**, 304—314, 1978.
- 10) Macht, D.I.: On the pharmacology of the ureter. I. Action of epinephrine ergotoxin and of nicotine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **8**, 155—166, 1916.
- 11) Deane, R.F.: Functional studies of the ureter: its behaviour in the domestic pig as recorded by the technique of trendelenburg. *Br. J. Urol.*, **39**, 31—37, 1967.
- 12) Kiiil, F. and Kjekshus, J.: The physiology of the ureter and renal pelvis. In *Proceedings of the Third International Congress on Nephrology*, Washington, D.C. 1966. Vol. 2, p. 321. Basel, Karger, 1967.
- 13) Tindall, A.R.: Preliminary observations on the mechanical and electrical activity of the rat ureter. *J. Physiol.*, **223**, 633—647, 1972.
- 14) Gosling, J.A. and Dixon, J.S.: Structural evidence in support of an urinary tract pacemaker. *Br. J. Urol.*, **44**, 550—560, 1972.
- 15) Waaler, G. and Schistad, G.: Unpublished observations. from Campbell's Urology, Fourth

- edition, Vol. 1, p. 82, W.B. Saunders company, Philadelphia, 1978.
- 16) Boyarsky, S. and Labay, P.: Ureteral motility. *Ann. Rev. Med.*, **20**, 383—394, 1969.
- 17) Wein, A.J., Leoni, J.V., Gregory, J.G., Schoenberg, H.W. and Jacobowitz, D.: The effect of 6-hydroxydopamine on canine ureteral conductivity: further evidence in favour of a non-neurogenic theory of ureteral function. *J. Urol.*, **108**, 402—405, 1972.
- 18) Weiss, R.M., Bassett, A.L. and Hoffman, B.F.: Adrenergic innervation of the ureter. *Invest. Urol.*, **16**, 123—127, 1978.
-

(1981年7月2日受付)