自律神経薬剤に対する生体犬尿道の反応に関する研究

第1報 自律神経刺激薬剤の効果について

秋田大学医学部泌尿器科学教室 守 屋 至
(主任: 土田正義)

THE EFFECT OF AUTONOMIC AGONISTS ON THE IN VIVO URETHRA IN THE FEMALE DOG

Itaru Moriya

Department of Urology, Akita University School of Medicine

(Director: Prof. S. Tsuchida)

The response of the in vivo urethra to autonomic agonists administered intraarterially was studied by measurements of motility and pressure changes in female dogs. Phenylephrine developed an increase in urethral pressure with shortening of the transverse axis. Isoproterenol produced a decrease in urethral pressure with elongation of the transverse axis. Both acetylcholine and 1, 1-dimethyl-4-phenylpiperazinium (DMPP) did not produce consistent pattern in the urethral response. It seems that distribution of adrenergic receptors which respond to adrenergic drugs in the in vivo urethral smooth muscle is predominant in the circular layer and the distribution of cholinergic receptors which respond to cholinergic drugs in the in vivo urethral smooth muscle is uniform in both circular and longitudinal layers.

要旨: 雌の雑種成犬を対象として、生体犬の近位尿道に対する自律神経刺激剤の作用を検討した。

strain gauge force transducer を尿道外壁に装着し、尿道の動きを縦方向と横方向の成分に分けて把握え、主として縦走筋と輪状筋の動態を観察した。同時に同部位の内圧を micro-tip catheter pressure transducer で測定した。

phenylephrine は尿道内圧の上昇と横方向の短縮反応を、isoproterenol は尿道内圧の減少と横方向の延長反応を示した。acetyl choline および DMPP は尿道内圧、尿道動態のいずれも、特徴的な反応パターンを示さなかった。

アドレナリン作動性刺激薬剤は、尿道内圧および尿道動態に一定の反応を示し、とくに α 作用は用量依存性を示したことから、輪状筋層内には α 受容体の分布が優位であると思われた。一方、コリン作動性刺激薬剤が尿道内圧および尿道動態に一定の反応を示さなかったことから、コリン受容体が縦走および輪状筋に差異なく分布していると思われた。さらに、特定のパターンを示さなかったのは、コリン受容体の分布には固体差があるためと考えられた。DMPP は acetylcholine と同様の反応を示し、副交感神経節の刺激に対する反応と類似していた。

緒 言

下部尿路機能障害に用いられる各種の自律神経薬剤の作用機転は、おもに in vitro 筋条片および in vivo 実験により検討されている。in vitro 筋条片実験は下部尿路の薬理学的研究に基本的な手法であるが、それから得られた成績は in vivo 実験の成績と完全に一致するとは言えない。in vitro 筋条片実験は、あくまでも in vivo 実験では保たれている立体的な構造を除去した、

平面的な一方向の張力を測定している。その成績は必ずしも生体の条件と一致しないことを、つねに念頭におく必要がある。したがって、生体により近い反応が得られる点で、in vivo 実験による検討は重要な位置を占める。しかし、これまでの尿道反応に関する in vivo 実験方法をふりかえてみると、以下に列記した3点について検討の余地が残されている。

すなわち第1点として、尿道に連続する膀胱、尿道

の後方に存在する直腸などの動態が尿道反応に及ぼす影響を除去する配慮が十分になされなかったため、尿道固有の反応を見逃していた可能性があった。第2点として、通常は内圧測定法のみにより研究が行われているために^{1)~4)}、尿道反応を理解するのに重要な輪状筋と縦走筋の動的反応を正確に評価することが困難であった。さらに第3点として、薬剤投与はおもに静注法で行われているために¹⁾²⁾⁴⁾、薬剤自体の直接的な反応以外に、血圧変化などの全身状態に続発する反応を把えていた可能性があった。

私は以上の諸点を考慮して、実験モデルの作製にあたり尿道と膀胱を切離し、さらに直腸と子宮・膣の間を剝離して直腸の動態による影響をも受けないように細心の注意を払った。そして、当教室で製作した尿道の動的反応を縦・横の二方向に分けて把えることができる strain gauge force transducer を用いて⁵⁾、自律神経刺激薬剤の動脈内投与に対する生体犬尿道の反応について検討を加えた。その結果、薬剤の作用機転に関して、2, 3の興味ある知見を得たので報告する。

実験対象および方法

対象は体重8~20kgの雑種雌成犬26頭を用いた。麻酔は thiamylal sodium (15mg/kg 静注) で導入し、 α -chloralose (10~20mg/kg/hr 静注) で維持した。呼吸は気管切開をおき、pancuronium bromide (0.08mg/kg 静注) で横紋筋を弛緩された状態下にレスピレーター (Harvard pump Model 607) で管理した。

実験モデルの作製は、既報⁶⁾に準じて行った。すなわち下腹部正中切開および恥骨結合部を切除して、膀胱と尿道全長を直視下に露出した。膀胱頸部で尿道を切断し、膀胱側切断端は、3-0 絹糸で結紮し、尿道側切断端は開放状態とした。両側尿管には、尿管膀胱移行部より約6cm 上方の部位で4F. カテーテルを挿入し、このカテーテルを介して尿を体外に誘導した。また、直腸子宮窩より膣と直腸の間を約5cm にわたり剝離し、その部位に幅3cmの板状鉤を挿入して、直腸の動きが直接尿道へ影響するのを避けた。さらに神経反射による測定系への影響を除外するために、下腹および骨盤神経に次の操作を行った。下腹神経は下腸間膜動脈神経叢より約1~2cm 末梢側の部位で、骨盤神経は膀胱神経叢より約1cm 中枢側の部位で切断した。以下各測定法の詳細を述べる。

尿道反応測定；尿道には当教室で試作した strain gauge force transducer を尿道外壁に4-0 絹糸を用いて縫着した。strain gauge force transducer はバネ

板として規格化した大小の台板に燐青銅板を用い、台板の片側外側面に接着剤で小型箔 phestel gauge (共和電業製 KFC-1CL-16L30) を接着した。大小の台板は直角に交叉させて1対の strain gauge force transducer とし、その変化を電圧の変化として導出した。記録にあたっては尿道の動的反応を縦・横の2方向に分け、延長反応を上方への振れ、短縮反応を下方への振れとなるように、伸縮量の割合を%で表示した。percentage bending を用いた⁷⁾。それと同時に尿道反応を管腔外のみでなく管腔内からも圧の変化として記録するために、strain gauge force transducer 縫着部位の尿道に、外尿道口より4F. の micro-tip catheter pressure transducer (Miller 社製 Model PC 340) を挿入した。

膀胱内圧測定；膀胱の反応を内圧の変化として把えるために膀胱頂部に小切開をおき、ここから9F. のシリコンカテーテルを挿入して固定した。膀胱内に約10~20ml の生理的食塩水を注入し一定の容量にして statham pressure transducer (Gould 社製 MODEL P50) に連結した。

直腸内圧・血圧測定；直腸には肛門から圧測定用バルーンカテーテルを挿入して statham pressure transducer (P50) に連結した。また、血圧測定用のために右大腿動脈より6F. のカテーテルを挿入し、その先端が腹部大動脈分岐部より約5cm 中枢側に位置するように固定し、同様に statham pressure transducer (P50) に連結して測定した。そしてこれらの記録には日本光電製ポリグラフ RM6000を使用した。

使用薬剤および投与方法；その内腔容積が1ml となるように作成した薬剤注入用5F. カテーテルを左大腿動脈に挿入し、その先端は腹部大動脈分岐部に位置するように固定した。このカテーテルを介して1ml の生理的食塩水に溶解した薬剤を注入し、続いてカテーテル内に薬剤が残留しないように2ml の生理的食塩水を急速に注入した。以上の実験方法を図1に模式図として示した。

使用した自律神経刺激薬剤は α 型刺激薬剤として phenylephrine hydrochloride (興和化学), β 型刺激薬剤として 1-isoproterenol hydrochloride (日研化学), コリン作動性薬剤として acetylcholine chloride (第1製薬) および神経節刺激薬剤として 1, 1-dimethyl-4-phenylpiperazinium (以下 DMPP と略す) であった。

検討した投与量として phenylephrine は0.003, 0.01, 0.03, 0.1mg とし, isoproterenol は0.0003,

図1 実験方法模式図

0.001, 0.003, 0.01mg とし, acetylcholine は0.01, 0.03, 0.1, 0.3mg および DMPP は0.003, 0.01, 0.03, 0.1mg のいずれも 4 段階の濃度とした。

実験成績

1) phenylephrine の効果

8 頭を用いて, 投与量 0.003, 0.01, 0.03, 0.1mg と順次増量しておのこの投与量に対して検討を加えた。図 2 に Dog No. 2 における投与量 phenylephrine 0.03mg の記録例を示した。血圧は軽度上昇し, 膀胱は軽度の内圧上昇を示した。尿道は血圧に比較して速やかに反応して, 内圧の上昇を示した。尿道の動きについては, 横方向は短縮反応を示したが, 縦方向は変化がなかった。また, 直腸は明らかな変化を示さなかった。

phenylephrine 投与群における尿道内圧は 8 頭全例において収縮反応を示し, 用量依存性であった(図 3)。尿道の動きは, 横方向はすべて短縮反応であり, 用量依存性であった(図 4)。膀胱内圧は 4 頭で軽度に上昇した。直腸内圧も 6 頭で軽度に上昇した。血圧は 0.1mg 投与後に上昇した。この血圧反応は尿道反応と比べると短時間で投与前の状態に戻った。

2) isoproterenol の効果

6 頭を用いて, 投与量 0.0003, 0.001, 0.003, 0.01mg と順次増量して, おのこの投与量に対して検討を加えた。図 5 に Dog No. 1 における投与量 0.001mg の記録例を示した。血圧は投与直後に軽度に低下して回復した。膀胱内圧は変化なく, 尿道内圧は低下を示した。

図 2 Phenylephrine (0.03mg) 投与例; 血圧, 膀胱内圧は変化せず, 尿道内圧は上昇を示している。尿道の動きは横方向で収縮反応を示しているが, 縦方向では変化していない。strain gauge force transducer は上方への振れを延長, 下方への振れを短縮となるように設置されている。

尿道の動きについては, 横方向の延長を示したが, 縦方向には変化がなかった。直腸内圧も変化がなかった。

図3 Phenylephrineの尿道内圧収縮反応；
0.003~0.1mgの投与量でいずれも用量依存性である。

図4 phenylephrineの尿道横方向短縮反応の動き；
Phenylephrineの各投与量で短縮反応はいずれも用量依存性である。

図5 Isoproterenol (0.001mg) 投与例；尿道内圧は弛緩反応を示し、横方向の動きは延長反応を示している。

図6 Isoproterenolの尿道内圧弛緩反応；
0.0003~0.01mgの投与量で用量依存性を示さない。

isoproterenol 投与群における尿道内圧は6頭全例において弛緩反応を示したが、明らかな用量依存性は示さなかった(図6)。尿道の動きについては、横方向はすべて延長反応であったが、用量依存性を示さなかった(図7)。膀胱内圧は1頭に軽度の上昇反応を示した他は、すべて変化がなかった。直腸内圧は全例において変化がなかった。血圧は低下した後回復した。血圧の反応は尿道の反応よりも持続時間が長かった。

3) acetylcholine の効果

11頭を用いて、投与量0.01, 0.03, 0.1, 0.3mg と順次増量しておのおのの投与量に対して検討を加えた。図8に Dog No. 9における acetylcholine 0.1mg の記録例を示した。血圧は投与後に一時的に低下したのちに回復した。膀胱内圧は上昇し、尿道内圧は急激な上昇のあと徐々に低下した。尿道の動きについては、横方向は一時的に短縮したのちに延長反応を示す二相性の反応であった。縦方向は強い短縮反応を示した。直腸内圧は上昇反応を示した。

acetylcholine 投与群における尿道内圧は一定の反応を示さず個体により一相性、二相性、三相性のパターンを示した。尿道の動きについては、内圧の反応と同様に、特徴的なパターンを示さなかった。膀胱内圧お

図8 Acetylcholine (0.1mg) 投与例；尿道内圧は急激な上昇のあと徐々に低下している。尿道の動きは尿道横方向は二相性、縦方向は一相性の反応を示している。

図7 Isoproterenol の尿道横方向の延長反応；明らかな用量依存性を示さない。

よび直腸内圧は、全例に用量依存性の収縮反応を示した。血圧は投与後に低下したのちに回復した。

4) DMPP の効果

9頭を用いて、投与量0.003, 0.01, 0.03, 0.1mg と順次増量として、おのおのの投与量に対して検討を加えた。図9に Dog No. 4における DMPP 投与量0.003 mg の記録例を示した。血圧は投与後に軽度上昇したのちに回復した。膀胱内圧は上昇反応を示し、尿道内圧は上昇したのちに一時低下し、再びゆるやかに上昇してもとに戻る三相性のパターンを示した。尿道の動きについては、横方向ははじめに短縮し、次に延長し、再び短縮するという三相性の波形を示したが、縦方向は、急激な延長反応にひきつづくゆっくりとした短縮反応を示した。直腸内圧は軽度の上昇反応を示した。

DMPP 投与群における尿道内圧は個体により一相性、二相性、三相性の波形を示し、一定の反応を示さなかった。尿道の動きも内圧反応と同様に、特徴的なパターンを示さなかった。膀胱内圧は全例で用量依存性の収縮反応を示した。直腸内圧は6例で収縮反応を

図9 DMPP (0.03mg) 投与例; 尿道内圧はゆっくりとした上昇の後に低下し、再び上昇するという三相性の反応を示している。尿道の動きは横方向、縦方向ともに不規則な反応を示している。

示した。血圧は投与後に上昇して回復した。

考 案

in vivo 尿道の反応を検討する際の問題点は、尿道固有の反応を測定できる実験モデルの設定である。そのためには、尿道周囲の器官として密接な関係をもつ膀胱の影響を取り除く必要がある。具体的には、解剖学的連続性を保った状態で膀胱の減圧を目的とするものと、解剖学的連続性を断ち切るものに大別できる。前者には膀胱瘻があり⁸⁾、後者には膀胱頸部での切断⁹⁾¹⁰⁾、膀胱体部切除¹¹⁾¹²⁾および膀胱切除¹³⁾などが属する。本実験では膀胱の内圧反応を同時に測定する意図もあり、膀胱頸部で切断した。この操作で膀胱頸部壁内を膀胱から尿道に向かう血行路に遮断をしたが、動脈内に投与した薬剤は内腸骨動脈・陰部動脈より尿道に達し、遠位側から近位側に向かう血行路を介して、反応測定部位の尿道壁に到達した。したがって膀胱頸部で切断をしても、本研究の目的を損なわないと考えらる。

次には後方に存在する直腸の影響である。影響を除外するために直腸切開や直腸摘除などが施行されているが¹³⁾¹⁴⁾、両者とも完全な方法といえない。すなわち、

直腸切開で減圧はできても動きを防げず、直腸摘除は手技の難さと侵襲の大きさが無視できない。したがって、本実験では直腸子宮窩の剝離と剝離部位へ板状鉤を挿入し、直腸の影響を除外した。その結果、直腸の反応に伴う動きが尿道に直接伝わらず、本法は尿道の周囲器官と独立した尿道固有の反応を捉えるモデルとなった。

さて、薬剤反応の検討には、投与経路も重要である。一般的に、in vivo 実験では静脈内投与法が多く行われているが¹⁾²⁾⁴⁾、動脈内投与法は少ない投与量で、尿道に対する選択的分布を期待できるという点で優れている。しかし、本実験の場合動脈内投与法を採用したために、Tanago ら¹⁵⁾のアドレナリン作働性薬剤の尿道反応は、尿道平滑筋から生じたものではなく、血管床から生じたものであるという見解を無視できない。事実、反応が尿道平滑筋のものか、血管平滑筋のものかは、本実験成績の解釈に大きな違いを生むことになる。血圧反応がアドレナリン作働性薬剤の血管床に対する作用と考えても、血圧と尿道には同じ変化が現れるために、一見すると、尿道平滑筋と血管床との鑑別は困難である。しかし、実験成績を検討すると尿道反応と血圧の変化には時間的なずれがあり、かつ尿道の反応が比較的長く続いていた。この点に関して、Tulloch¹⁶⁾は尿道内圧の構成因子としては尿道平滑筋より血管床の役割はるかに小さいことを報告している。また、Matsumura ら¹⁷⁾は膀胱平滑筋と膀胱血管床のそれぞれの反応に検討を加え、両者の反応が独立して生じることを報告している。さらに教室の松尾¹⁸⁾はUPP法を用いて尿道平滑筋と尿道血管床の薬理学的効果を検討し、その主体は尿道平滑筋自体の反応であると述べている。以上のことより、得られた反応は主に尿道平滑筋の反応を捉えていると判断した。

尿道平滑筋を縦走筋と輪状筋に分けると、自律神経薬剤が作用する受容体の分布が両筋層間で必ずしも同一でないとする報告^{19)~22)}から、薬剤の縦走・輪状筋に対する反応を別個に捉える手法は有用性が高い。in vitro 筋条片実験は、両筋層の反応を区分するために縦方向切片を縦走筋、横方向切片を輪状筋の反応として検討されている。一方、in vivo 実験は、圧測定法のみが検討手段とすれば、輪状・縦走筋の総合的な反応を捉えられても、両筋層反応の差異を捉えられない。したがって、本研究は尿道内圧を測定すると同時に、その圧測定部位の外壁に縫着した大小2個のstrain gauge force transducerで、縦・横2方向の動きを把

えたことは、それぞれ縦走筋・輪状筋の反応を推察できる点で、十分に工夫されている。

尿道反応を動きで把える方法は、私の他には El-hilali ら²³⁾²⁴⁾が行っているにすぎない。しかし、彼らの方法は、尿道壁の一点と force displacement transducer との間を絹糸で連結する幾分複雑な手段であり、微細な変化を把えるには適さない。これに対して当教室で作成した strain gauge force transducer は、既報のように 1mm 程度からの微細な動きも測定可能であり⁵⁾、さらに同一部位の縦・横 2 方向の動きを把える点で、優れている。

従来の薬理学的研究では、ノルアドレナリンが用いられることが多かったが^{3)20)22)24)~26)}、本研究では α アドレナリン作用のみの反応を観察できる phenylephrine を用いた。この場合、本剤の尿道平滑筋の作用を輪状筋と縦走筋に区分して検討するために、横方向筋条片と縦方向筋条片で観察した報告では、縦・横 2 方向のいずれの切片も収縮反応を示すとされているが、両者の強弱には見解が一致していない¹⁸⁾²⁷⁾。横方向の反応が縦方向の反応よりも優勢とする報告と、両者の収縮反応の強さに差異がないとする報告が認められる¹⁸⁾²⁷⁾。しかし、両者の反応の差異を把える in vivo 実験の試みはなされず、圧測定法のみで尿道の全体的な反応として収縮反応を把えることが報告されている^{1)~4)}。

本研究成績からは、縦・横方向の反応をそれぞれ縦走・輪状筋の反応とみなせば、 α アドレナリン作用は縦走筋には明らかな反応を起こさないが、輪状筋には用量依存性の収縮反応を起こすと考えられる。この結果は α 受容体が尿道平滑筋の中で輪状筋に優位に分布するという報告¹⁹⁾の正しさを示唆するものであり、in vitro 筋条片実験で横方向切片が縦方向切片より優位な収縮反応を起こすという報告¹⁸⁾に一致する。

次に β アドレナリン作用をもつ isoproterenol を用いて in vitro 筋条片で検討した報告では、縦・横方向のいずれも弛緩反応を示すが、両者の反応の強さには有意の差がないとする見解と¹⁸⁾²²⁾、横方向の反応が強いとする見解²⁷⁾がある。本研究成績では尿道内圧の低下と、横方向の延長反応がみられ、おもに輪状筋が弛緩反応を示すことが示唆されたが、0.0003~0.1mg の投与量内では圧低下と横方向の延長反応はいずれも明瞭な用量依存性を示さなかった。in vitro 筋条片実験でも、 β 作用が用量依存性を示さなかったという報告があり²²⁾、 β 受容体の絶対数自体が α 受容体より非常

に少ないことが推察される。

次に、acetylcholine の尿道に対する作用を in vitro 筋条片で検討した報告では、縦・横 2 方向のいずれも収縮反応を示しているが、その強弱についての意見は一致していない。すなわち、縦方向が横方向よりも強い収縮反応を起こすという報告と、両者ともに同様の強さの収縮反応を示すという報告¹⁸⁾²²⁾が見受けられる。本研究成績では特定の反応を示すアドレナリン作動性薬剤の場合と異なり、圧反応および動態反応のいずれも、個体間での変動が大きく、本剤固有の特定パターンとして見いだせなかった。たとえば圧反応の場合には、一、二、三相性の波形が生じたが、常時特定の波形を示すことはなく、動態面でも特定の反応を把えられなかった。この理由の一つとして、コリン受容体の尿道平滑筋内での分布形式がアドレナリン受容体と異なることが考えられる。すなわち、アドレナリン受容体は術前したように輪状筋層内に優位に分布しているのに対して、コリン受容体は縦走筋・輪状筋間で、その分布に著明な差異がないと思われる²⁸⁾。また、個体間でのコリン受容体の分布の差異が尿道反応に個体差を生ずるとも考えられる。

DMPP については、膀胱の作用に関する 2, 3 の報告^{29)~31)}があるが、尿道平滑筋に関する検討はされていない。しかし DMPP の作用機転より考えると、解剖学的に下部尿路器官には交感・副交感神経節が多数存在することから、両神経節の混在した作用が生じるものと予想された。ところが本研究成績では acetylcholine の反応と同様、DMPP も特定のパターンを示さなかったことから、おもに副交感神経節を刺激し、結果的に acetylcholine に類似した反応を示した可能性もあるが結論は控えたい。

最後に、これら薬剤が臨床におよぼす意義を考えてみたい。本研究成績から、 α および β 刺激剤がそれぞれ横方向の収縮反応、弛緩反応を示し、とくに α 作用には用量依存性もあったことより、輪状筋層には α 受容体の分布が優位であると考えられる。このことは尿失禁患者に対する α 刺激薬剤の有用性^{32)~33)}を裏付けており、アドレナリン作動性薬剤の臨床応用は充分期待できる。一方、acetylcholine および DMPP の成績は、 α および β 作動性薬剤に認められた特定の尿道反応は得られず、個体により反応曲線は多様であった。したがって、コリン作動性薬剤を排尿困難例に投与しても、治療効果として膀胱内圧の上昇と尿道の弛緩が得られず、膀胱と尿道の活動はむしろ非協調的になるという

臨床の場合における本剤の問題点を示唆している。

結 論

雑種雌成犬を対象として生体犬尿道に対する自律神経刺激剤の作用について検討した。薬剤投与を経動脈的に行い、尿道の反応を、尿道外壁に設置した strain gauge force transducer による縦・横 2 方向の動きと、同部位の内腔に挿入した micro-tip カテーテルによる内圧変化とから検討を加え以下のような結果を得た。

1) phenvlephrine 投与は尿道内圧の上昇と横方向の短縮反応を示した。

2) isoproterenol 投与は尿道内圧の低下と横方向の延長反応を示した。

3) acetylcholine 投与は尿道内圧に一定の傾向を示さず、個体により一相性、二相性、三相性の圧曲線を示した。また、尿道の動きは、横方向・縦方向に無変化、一相性、二相性、三相性の波形を示した。

4) DMPP 投与は尿道内圧および動きに一定の傾向を示さなかった。

α, β 刺激薬剤は、尿道内圧、尿道の動きは、一定の反応としてそれぞれ横方向の収縮と弛緩を示していた。とくに α 刺激薬剤は用量依存性を示したことから α receptor はおもに輪状筋内に分布していると思われる。一方、コリン作動性刺激薬剤は、尿道内圧、尿道の動きに一定の傾向を示さなかったことから cholinergic receptor は縦走・輪状筋に差異なく分布していると思われる。また、DMPP は acetylcholine と同様の動きを示し、副交感神経節の刺激で生じた反応と類似していた。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った恩師土田正義教授に深く感謝の意を表しますとともに、種々御教示、御助言を頂いた西沢理講師に感謝致します。

なお、本論文の要旨は第24回日本平滑筋学会総会、第19回国際泌尿器科学会（サンフランシスコ）において発表した。

文 献

- 1) Tanago, E.A. and Meyers, F., H.: The "internal sphincter" is it under sympathetic control? *Invest. urol.*, 7, 79—89, 1969.
- 2) Bruschini, H., Schmidt, R.A. and Tanago, E.A.: The male genitourinary sphincter mechanism in the dog. *Invest. Urol.*, 15, 284—287, 1978.
- 3) Khanna, O.P., Heber, D. and Gonik, P.: Cholinergic and adrenergic neuroreceptors in urinary tract of female dogs. *Urology*, 5, 616—624, 1975.
- 4) Kleeman, F.J.: The physiology of the internal urinary sphincter. *J. Urol.*, 104, 549—554, 1970.

- 5) Tsuchida, S., Nishizawa, O., Koinuma, N., Harada, T., Moriya, I., Satoh, S., Ebina, K. and Noto, H.: Paired extraluminal strain gauge force transducer. *Tohoku J. Exp. Med.*, 141, 117—118, 1983.
- 6) Moriya, I., Nishizawa, O., Fukuda, T., Harada, T. and Tsuchida, S.: Effect of dobutamine on the in vivo urethra in the female dog. Accepted for publication in the *Tohoku J. Exp. Med.*, 147, 311—314, 1985.
- 7) Reinke, D.A., Rosenbaum, A.H. and Bennett, D. R.: Patterns of dog gastrointestinal contractile activity monitored in vivo with extraluminal force transducers. *Am. J. Digest. Dis.*, 12, 113—141, 1967.
- 8) McGuire, E.J.: Experimental observations on the intergration of bladder and urethral function. *Invest. Urol.*, 15, 303—307, 1978.
- 9) Khalaf, M., Ghoneim, M.A. and Elhilali, M.M.: The effect of exogenous prostaglandins FA α and E2 and indomethacin on micturition. *Brit. J. Urol.*, 53, 21—28, 1981.
- 10) Norlén, L.: Effects on the urinary bladder and urethra of different pharmacological treatments. *Scan. J. Urol. Nephrol.*, 11, 7—16, 1977.
- 11) Johas, U. the Tanago, E.A.: Studies on vesicourethral reflexes. 1. Urethral sphincteric responses to detrusor stretch. *Invest. Urol.*, 12, 357—373, 1975.
- 12) 西沢 理: 近位尿道の交感神経系支配に関する研究. *日泌尿会誌*, 72, 32—41, 1981.
- 13) 濃沼信夫: 神経刺激に対する尿道反応の研究. Strain gauge transducer を用いての測定を中心にきて. *日泌尿会誌*, 73, 1296—1311, 1982.
- 14) Girado, J.M. and Campbell, J.B.: The innervation of the urethra of the female cat. *Ex. Urol.*, 1, 44—46, 1954.
- 15) Tanago, E.A., Mayers, F.H. and Smith, D.R.: Urethral resistance: Igs components and implications. 1. Smooth muscle component *Invest. Urol.*, 7, 136—149, 1969.
- 16) Tulloch, A.G.S.: The vascular contribution to intraurethral pressure. *Brit. J. Urol.*, 46, 659—664, 1974.
- 17) Matsumura, S., Taira, N. and Hashimoto, K.: The pharmacological behavior of the urinary bladder and its vasculature of the dog. *Tohoku J. Exp. Med.*, 96, 247—258, 1968.
- 18) 松尾重樹: 犬近位部尿道の自律神経支配に関する研究—in vitro および in vivo 実験による薬理学的比較検討一. *日泌尿会誌*, 74, 1556—1574, 1983.
- 19) Nergårdh, A. and Boréus, L.O.: The fun-

- ctional role of cholinergic receptors in the outlet region of the urinary bladder: An in vitro study in the cat. *Acta Pharmacol. et Toxicol.*, 32, 467—480, 1973.
- 20) Khanna, O.P., Barbieri, E.J., Altamura, M. and McMichael, R.: Vesicourethral smooth muscle: Function and relation to structure. *Urology*, 18, 211—218, 1981.
 - 21) Ek, A., Alm, P., Andersson, K.-E. and Persson, C.G.A.: Adrenoceptor and cholincoceptor mediated responses of isolated human urethra. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 11, 97—102, 1977.
 - 22) 村山和夫: 尿道の自律神経支配に関する著理学的研究. *日泌尿会誌*, 71, 33—50, 1980.
 - 23) Abdel-Rahman, M., Galeano, C., Lamarche, J. and Elhilali, M.M.: A new approach of the study of the voiding cycle in the cat. *Invest. Urol.*, 18, 475—478, 1981.
 - 24) Hassouna, M., Galeana, C., Abdel-Rahman, M. and Elhilali, M.: Vesicourethral motility following acute spinal cord transection in the cat. *J. Urol.*, 131, 370—373, 1984.
 - 25) Khanna, O.P., Barbieri, E.J. and McMichael, R.F.: The effect of adrenergic agonists on vesicourethral smooth muscle of rabbits. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 216, 95—100, 1981.
 - 26) Persson, C.G.A. and Andersson, K.-E.: Adrenoceptor and cholincoceptor mediated effects in the isolated urethra of cat and guinea-pig. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 3, 415—426, 1976.
 - 27) Hassouna, M., Abdel-Hakim, A., Abdel-Rahman, M., Galeano, C. and Elhilali, M.M.: Response of the urethral smooth muscles to pharmacological agents. 1. Cholinergic and adrenergic agonists and antagonists. *J. Urol.*, 129, 1262—1264, 1983.
 - 28) Taira, N., Matsumura, S. and Hashimoto, K.: Effect of tetrodotoxin on the bladder response to pelvic nerve stimulation and intra-arterial 1, 1-dimethyl-4-phenylpiperazinium and acetylcholine in the dog. *Tohoku J. Exp. Med.*, 97, 283—288, 1969.
 - 29) Kuwahara, M.: DMPP-induced relaxation of the guinea pig urinary bladder. *Tohoku J. Exp. Med.*, 132, 313—321, 1980.
 - 30) Ozaki, Y. and Harada, M.: Site of ganglion blocking action of gardeneramine and hirsutine in the dog urinary bladder in situ preparation. *Japan J. Pharmacol.*, 33, 463—471, 1983.
 - 31) Diokno, A.C. and Taub, M.: Ephedrine in treatment of urinary incontinence. *Urology*, 5, 624—625, 1975.
 - 32) Awad, S.A., Downie, J.W. and Kiruluta, H.G.: Alpha-adrenergic agents in urinary disorders of the proximal urethra. Part 1. Sphincteric incontinence. *Brit. J. Urol.*, 50, 332—335, 1978.
 - 33) Stewart, B.H., Banowsky, L.H.W. and Montague, D.K.: Stress incontinence: Conservative therapy with sympathomimetic drugs. *J. Urol.*, 115, 558—559, 1976.

(1985年3月23日受付)