犬近位尿道に関する薬理学的研究

—特に排尿時弛緩機構について—

福島県立医科大学泌尿器科学教室 小林 正 人
(主任: 白岩康夫教授)PHARMACOLOGICAL ANALYSIS ON FUNCTION OF THE CANINE
PROXIMAL URETHRA

Masato Kobayashi

Department of Urology, Fukushima Medical College
(Director: Prof. Y. Shiraiwa)

The function of the proximal urethra was studied using muscle strips taken from female mongrel dogs. These strips were dissected in as circular or as longitudinal fashions.

In both circular and longitudinal muscle strips, phenylephrine and norepinephrine caused a dose-dependent contraction, while isoproterenol caused a dose-dependent relaxation. Since the contraction and relaxation responses were blocked by prazosin and propranolol, these responses were mediated by alpha and beta adrenergic receptor mechanisms.

In the longitudinal muscle strips, stimulation with acetylcholine (Ach) caused a dose-dependent contraction. Similar to the response of the detrusor muscle, this response which was blocked by atropine, is suggesting that the longitudinal muscle of the proximal urethra is an element of the detrusor muscle. However, circular urethral muscle strips showed an initial small contraction and subsequent relaxation on stimulation with Ach. These responses were not blocked by atropine, but were able to be blocked by alpha and beta adrenoceptor blocking agents (prazosin and propranolol). Under administration of tetrodotoxin or hexamethonium, Ach produced neither contraction nor relaxation. These results suggested that Ach stimulates intramural ganglion cells belonging to the sympathetic system which results in a release of norepinephrine at nerve endings while activation of alpha and beta adrenoceptors in the proximal urethral musculature. Furthermore, Ach caused rapid relaxation when it was given during the course of a contraction induced by norepinephrine.

From these results it would be concluded that at micturition, relaxation of circular muscle should occur through short adrenergic neurons, when shortening of the longitudinal muscle is caused by the contraction of the detrusor muscle element.

要旨: 雑種雌成犬を用い, *in vitro study* により近位尿道機能を薬理的に検討した。

近位尿道は, 周方向および軸方向筋切片ともに交感神経刺激剤に対して α_1 受容体を介する収縮反応と, β 受容体を介する弛緩反応を示した。acetylcholine 刺激に対しては, 軸方向筋切片ではムスカリン性受容体を介する収縮反応を示したが, 周方向筋切片では acetylcholine 100 μ g/ml 投与時に, 初めの小さな収縮反応に引き続き大きな弛緩反応が出現した。この反応は atropine にては抑制されず, hexamethonium, tetrodotoxin 前投与により消失した。DMPP は acetylcholine と同じ反応を引き起こした。また, 初めの収縮反応は prazosin により, 後の弛緩反応は propranolol により消失した。したがって, 近位尿道周方向筋切片は, acetylcholine のニコチン様作用により short adrenergic neuron の所属する壁内神経節が刺激された結果 norepinephrine が放出され, α_1 -および β 受容体を介する 2 相性の反応を引き起こしたものと考えられた。更に, norepinephrine 投与により収縮反応を引き起こした周方向筋切片に acetylcholine を投与すると, β 受容体を介する急速な弛緩反応のみが出現した。

以上より排尿時における近位尿道の弛緩機構は、排尿筋成分による縦方向の収縮が起り尿道が短縮すると同時に、short adrenergic neuron の関与によって周方向の弛緩が起こり、両者の相互作用によって増強されるものと思われた。

はじめに

膀胱頸部も含めて近位尿道全体は内括約筋あるいは平滑筋性括約筋 (smooth muscle sphincter) と呼ばれ、蓄尿期における尿保持機能の他、排尿期における弛緩機構も有し、お互いに相反する機能を営む場所として知られている。解剖学的にも近位尿道の筋構築は複雑で^{1)~3)}括約作用に関与する自律神経の支配形式や神経受容体 (receptor) の分布についてもまだ一定の見解が確立されていない。さらに、排尿時の弛緩機構についても多くの説が提唱されている。その一つは、排尿筋の一部が近位尿道まで入りこむ所見を根拠とした Lapides⁴⁾、Woodburne⁵⁾および Hutch⁶⁾に代表される頸部の機械的開口説 (mechanical opening theory) である。一方では、Elbadawi⁷⁾や Schluman⁸⁾の報告以来、近位尿道において末梢神経節レベルにある交感神経の相互連絡機構が重視されるようになり⁹⁾、臨床的にも smooth muscle sphincter の dyssynergia が認められるに及び¹⁰⁾、排尿筋と smooth muscle sphincter の協調運動には神経性調節機構が関与する可能性も出てきた¹¹⁾。

このように複雑な近位尿道機能を理解するためには、単に尿道全体の反応を問題にするだけでなく、近位尿道における各部位と筋構築との関係も考慮した系統の実験が必要と思われる。そこで本研究では、近位尿道から軸方向や上から順次周方向に連続的に切除した筋切片を対象に、自律神経薬に対する特徴的反応について再検討を加えた。さらに acetylcholine (以下 Ach と略す) による反応を基にして、近位尿道へ入り込んでいる排尿筋成分と尿道固有の平滑筋成分との薬理学的反応を分析したところ、興味ある知見を得たので報告する。

実験材料および方法

43頭の雑種雌成犬 (体重7~11kg) を thiamylal 麻酔下に開腹し、膀胱および近位尿道を一塊として摘出し、4℃ Krebs-Ringer 液 (NaCl 118.0, KCl 4.7, CaCl₂ 1.3, MgSO₄ 1.2, NaHCO₃ 25.0, KH₂PO₄ 117.0, glucose 11.1mM, pH 7.4) 中に保存した後、筋組織標本片 (以下、筋切片とす) を作成した。

はじめに、膀胱体部から筋切片を採取した。次いで尿管口の高さより約5mm 下方を膀胱頸部とし、これよ

り近位尿道にかけて周方向に筋切片を切除した。周方向筋切片の大きさは、平均10×2mm とし、一頭につき3~4 切片を採取した。また近位尿道の前壁と後壁から軸方向に筋切片を切除し、15×2mm の軸方向筋切片を1 頭につき2 切片採取した (Fig. 1)。筋切片は粘膜を小直剪刀にて除去した後、6-0 糸糸にて両端を結び、その一方を organbath 内のフックに、他端を isometric transducer (日本光電社製 FD ピックアップ) に固定し垂直懸垂した。organbath は容積50ml で、栄養液には Krebs-Ringer 液を用い37℃に保持し、

Fig. 1 筋切片採取部位。

1. 膀胱体部筋切片。2. 近位尿道周方向筋切片。3. 近位尿道前壁軸方向筋切片。4. 近位尿道後壁軸方向筋切片。

Fig. 2 筋切片を用いた *in vitro* study の模式図

95%O₂+5%CO₂の混合ガスを通気した。筋切片には1.0gの張力を負荷後、60分以上放置してから張力の変化を等尺性にポリグラフに記録した。記録紙のスピードは10mm/minとした (Fig. 2)。

使用した薬剤は、acetylcholine chloride (Ovisot : 第一) atropine sulfate (Atropine : 田辺), norepinephrine hydrochloride (Noradrenaline : 三共), isoproterenol (Protanol : 日研), prazosin hydrochloride (Minipress : 台糖 ファイザー), propranolol hydrochloride (Inderal : ICI), hexamethonium bromide (Methobromin : 山之内), tetrodotoxin (Tetrodotoxin : Sigma), 1-1 dimethyl-4-phenylpiperadinium (DMPP : Sigma), papaverine hydrochloride (塩酸パパベリン : 大日本) である。

結 果

1. Ach に対する各部位の反応

はじめに、対照として排尿筋である膀胱体部筋の10切片について検討を行った。排尿筋は周方向でも軸方向でも、Ach に対して同様の反応を示した。Fig. 3に示すように、排尿筋切片はAchを1μg/mlから100μg/ml

まで濃度を変化させて投与すると濃度依存性の収縮反応を起こした。これらの反応は atropine を0.05μg/ml 前投与すると完全に抑制され、ムスカリン性受容体を介するものと思われた。なお種々の濃度の Ach に対する反応を検討したところ、排尿筋切片の反応は100μg/ml の濃度を起えと飽和状態を示した。この濃度は諸家の報告による常用量とほぼ一致し生理的な飽和濃度と考えられるので、以下の実験には100μg/mlをおもに使用し、必要に応じてこれ以下の濃度についても検討した。

a) 周方向筋切片

膀胱頸部より採取した10切片について検討したところ、Ach 100μg/ml 投与時には急な立ち上りをもつ収縮波が出現し、これに続いて排尿筋の場合と同じ tonic な収縮反応が持続した。しかし atropine 0.05 μg/ml を前投与すると、tonic な収縮反応は全体として抑制されたが、前半のスパイク状収縮波は抑制されず、これに引き続き弛緩反応が出現した (Fig. 4)。したがって、膀胱頸部においてはムスカリン性受容体を介する収縮反応と同時に、atropine で抑制されないも

Fig. 3 膀胱体部筋切片における acetylcholine の反応 (左)。atropine 投与後の acetylcholine の反応 (右)。反応は完全に抑制される。ẇ : 洗浄

Fig. 4 膀胱頸部周方向筋切片における acetylcholine の反応 (左)。atropine 前投与後の acetylcholine の反応 (右)。スパイク状の収縮波は抑制されず引き続き弛緩反応が出現した。ẇ : 洗浄

うひとつ別の反応が生ずることが示唆された。

次に近位尿道周方向筋切片120個につき、Ach に対する反応を検討した。その結果、Ach 100 μ g/ml 投与

時には、はじめに収縮し後に弛緩する2相性の反応が97切片に観察され、15切片では収縮反応のみが出現し、8切片には弛緩反応のみが観察された (Fig. 5)。これ

Fig. 5 近位尿道周方向筋切片における acetylcholine の反応。

A. 2 相性反応, n=97. B. 収縮反応, n=15. C. 弛緩反応, n=8. n は筋切片の数を表わす。

Fig. 6 近位尿道周方向筋切片の Ach の効果に対する atropine の影響。

acetylcholine の反応 (左)。atropine 前投与後の acetylcholine の反応 (右)。反応はほとんど影響を受けない。w: 洗浄。

Fig. 7 近位尿道軸方向筋切片における acetylcholine の反応。

A. 前壁筋切片における acetylcholine の反応 (左)。atropine 前投与後の acetylcholine の反応 (右)。反応は完全に抑制される。B. 後壁筋切片における acetylcholine の反応 (左)。atropine 前投与後の acetylcholine の反応 (右)。tonic な収縮反応は抑制されるが、スパイク状の収縮波は抑制されない。w: 洗浄。

らの反応は、排尿筋における Ach の効果を完全に抑制すると考えられる atropine $0.05\mu\text{g/ml}$ 前投与によってもほとんどで影響を受けなかった (Fig. 6). なお, Ach $1\mu\text{g/ml}$ および $10\mu\text{g/ml}$ の低濃度では, ほとんどに反応がみられないか弱い収縮反応を示すのみであった. これらの反応の特徴については, 後に詳述する.

b) 軸方向筋切片

近位尿道の前壁と後壁から軸方向筋切片をそれぞれ 8 個採取し以下の検討を加えた.

前壁からの筋切片は, Ach $1\mu\text{g/ml}$ から $100\mu\text{g/ml}$ まで投与すると濃度依存性の収縮反応を示し, atropine $0.05\mu\text{g/ml}$ 前投与より完全に抑制された (Fig. 7 A). したがってこの反応も, 排尿筋の場合と同様ムスカリン性受容体を介する反応であることが示された.

ところが, 後壁から採取した軸方向筋切片においては, 濃度依存性の収縮反応を示すが, Ach $10\mu\text{g/ml}$ 投与時より上昇した基線の上に不安定な収縮反応が加わり, Ach $100\mu\text{g/ml}$ 投与時にはスパイク状の収縮反応

Fig. 8 近位尿道周方向筋切片における交感神経作動薬の反応.

A. phenylephrine の反応. B. norepinephrine の反応 (上). prazosin 前投与後の norepinephrine の反応 (下). 低濃度では弛緩反応を示すが, 高濃度では収縮反応を示す. C. isoproterenol の反応.

に引き続く弛緩反応が現われた。この切片を洗浄後、atropine 0.05 μ g/ml をあらかじめ投与すると、tonic な収縮反応は抑制されたがスパイク状の収縮反応は依然として抑制されず、それに続く弛緩反応もわずかながら記録された (Fig. 7B)。この反応についての解析も後述する。

2. 交感神経作動薬に対する各部位での反応

a) 周方向筋切片

膀胱頸部から近位尿道までの区間で、各部位において10個の周方向筋切片を作製した。交感神経作動薬および拮抗薬に対してどの筋切片も同じ反応を示し、周方向筋切片の反応に関する限り部位による相違を認めなかった。すなわち、Fig. 8A に示すように phenylephrine 0.1 μ g/ml より10 μ g/ml 投与により濃度依存性の収縮反応を起こし、prazosin 0.4 μ g/ml 投与により拮抗された。norepinephrine (0.1 μ g/ml から10 μ g/ml) も濃度依存性の収縮反応を引き起こした。しかし、prazosin 0.4 μ g/ml を前投与しておく、norepinephrine 0.1 μ g/ml および1 μ g/ml 投与時は弛緩反応を示し、10 μ g/ml 投与時は再び収縮反応を認めた (Fig. 8B)。isoproterenol 0.1 μ g/ml より10 μ g/ml 投与では濃度依存性の弛緩反応を示し (Fig. 8C), propranolol 10 μ g/ml 投与により拮抗された。以上より、近位尿道の周方向筋切片には、 α_1 および β 受容体が存在することが明らかとなった。

b) 近位尿道軸方向筋切片

近位尿道軸方向筋切片として前壁および後壁からそれぞれ5切片を採取して検討を加えた。各切片とも phenylephrine 0.1 μ g/ml から10 μ g/ml 投与、および norepinephrine 0.1 μ g/ml から10 μ g/ml 投与により、前壁および後壁筋切片とも濃度依存性の収縮反応を示した。また、isoproterenol 0.1 μ g/ml から10 μ g/ml 投与にて前壁および後壁筋切片ともに弛緩反応が認められた (Fig. 9)。

3. Ach による反応の特異性に関する検討

近位尿道の周方向筋切片および後壁からの軸方向切片では、Ach 刺激に対して特徴的な反応を示し、これは Ach のムスカリン様作用ではなくニコチン様作用であることが示唆されたのでこれを詳細に検討した。

a) 近位尿道周方向筋切片

近位尿道周方向筋切片120個のうち97切片は Ach 100 μ g/ml 投与時に、はじめに収縮し後に弛緩する2相性の反応を引き起こした (Fig. 5A)。前述した如く、この反応は排尿筋を完全に抑制した atropine 0.05 μ g/ml 投与にてほとんど影響を受けなかった (Fig. 6)。

次いで神経節刺激剤である DMPP 5 μ g/ml を投与すると、Ach 投与時と同じ2相性の反応を引き起こした (Fig. 10A)。また神経節遮断剤である hexamethonium 50 μ g/ml 前投与により収縮、弛緩反応ともに消失した。さらに、tetrodotoxin 0.1 μ g/ml 前投与によっても Ach の反応は完全に抑制された (Fig. 10B)。以上

Fig. 9 近位尿道軸方向筋切片における交感神経作動薬の反応。
A. norepinephrine の反応。B. isoproterenol の反応。

Fig. 10 近位尿道周方向筋切片における acetylcholine の反応に対する解析。
 A. DMPP の反応(下), acetylcholine (上)と同じ反応が出現する。B. hexamethonium 前投与後の acetylcholine の反応 (上右), tetrodotoxin 前投与後の acetylcholine の反応 (下右)。いずれも反応は消失する。C. acetylcholine の反応 (左)は, prazosin 前投与により収縮反応が消失し(中), propranolol 前投与で弛緩反応が消失する (右)。w: 洗浄。

より, 近位尿道の示した 2 相性の反応は ACh のニコチン様作用によるものであることが明らかとなった。

次いで α_1 受容体遮断薬である prazosin 0.4 µg/ml を前投与すると, 収縮反応だけが消失し弛緩反応の方

はむしろ増大した。さらに, β 受容体遮断薬である propranolol 10 µg/ml 前投与により後の弛緩反応は完全に消失した(Fig. 10C)。すなわち, 最初の収縮反応は α_1 受容体を, 後の弛緩反応は β 受容体を介する反応

であることが示された。

一方, Ach 100 μ g/ml 投与に対して収縮反応のみを示した15筋切片について prazosin 0.4 μ g/ml を前投

Fig. 11 近位尿道周方筋切片における acetylcholine の反応。

A. 収縮反応のみを示した筋切片は prazosin 前投与により弛緩反応に逆転する。

B. 弛緩反応のみを示した筋切片は propranolol 前投与により弛緩反応が消失する。w: 洗浄。

与すると, Ach による収縮反応は全例とも弛緩反応に逆転した (Fig. 11A). また, 弛緩反応のみを示した8筋切片に propranolol 10 μ g/ml を前投与すると弛緩反応は消失した (Fig. 11B). 以上より Ach 投与により近位尿道周方筋切片は2相性反応, 収縮反応, 弛緩反応と異なった反応を示すが, これらの反応は本質的には Ach のニコチン様作用によりアドレナリン受容体を介して作用していることが明らかとなった。

さらに, norepinephrine 投与により収縮反応を引き起こした筋切片に Ach 100 μ g/ml を投与すると, 急速な弛緩反応のみが引き起こされた (Fig. 12). これは, norepinephrine 投与により α_1 受容体が刺激され筋の緊張が高まった状態では, Ach の刺激は β 受容体を介する弛緩反応のみを起こすことを示している。

Fig. 12 近位尿道周方筋切片における norepinephrine 投与後の acetylcholine の反応。急速な弛緩反応のみが出現する。

Fig. 13 近位尿道後壁筋切片における acetylcholine の反応の解析。

a) acetylcholine の反応, b) atropine 前投与後の acetylcholine の反応。スパイク状の収縮波は抑制されない, c) prazosin 前投与後の acetylcholine の反応, 弛緩反応が出現する, d) propranolol 前投与後の acetylcholine の反応, 弛緩反応は消失する。w: 洗浄

Table 1 detrusor : 排尿筋切片 circular : 近位尿道周方向筋切片 longitudinal : 近位尿道軸方向筋切片, Cは収縮反応, Rは弛緩反応を示す.

1) Achに対する各部位の反応						
	Ach	atropine + Ach	prazosin + Ach	propranolol + Ach	hexamethonium + Ach	tetrodotoxin + Ach
detrusor	C	Cは抑制				
circular	C+R	抑制されず	Cは抑制	Rは抑制	C.Rとも抑制	C.Rとも抑制
longitudinal	C	Cは抑制				

2) 交感神経刺激剤に対する各部位の反応					
	phenylephrine	NE	prazosin + NE	isoproterenol	propranolol + isoproterenol
circular	C	C	Cは抑制	R	Rは抑制
longitudinal	C	C	Cは抑制	R	Rは抑制

b) 近位尿道後壁軸方向筋切片

近位尿道後壁より採取した軸方向筋切片はAch投与により濃度依存性の収縮反応に加えて、スパイク状の収縮波に引き続く弛緩反応が出現し、atropine 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 前投与により tonic な収縮反応は抑制されスパイク状の収縮波が出現することは前述した。このような反応が良好に記録された5切片を用いて以下同様の検討を加えた。これらの切片を洗浄後 prazosin 0.4 $\mu\text{g/ml}$ を前投与すると、Ach 刺激により弛緩反応のみが出現し、propranolol 10 $\mu\text{g/ml}$ 前投与により弛緩反応は消失した(Fig. 13)。したがって、近位尿道後壁の軸方向筋切片においては、Ach 刺激によりムスカリン性受容体を介する収縮反応が起こると同時に、ニコチン様作用により、アドレナリン受容体を介する特異的な反応が出現することが明らかとなった。

最後にAchに対するこれらの反応が平滑筋によるものであることを確認するため、papaverinの効果を検討した。近位尿道の周方向および軸方向筋切片において、papaverin 10 $\mu\text{g/ml}$ を前投与した後Ach 100 $\mu\text{g/ml}$ を投与しても反応は全く出現しなかった。

尚、Table 1に、自律神経刺激剤に対する近位尿道切片の反応を示した。

考 案

一般に、蓄尿期 (urine storage phase) には膀胱伸展によって生ずる求心性インパルスが胸腰髄の交感神経中枢を刺激し、交感神経の興奮が膀胱頸部から近位尿道を適度に収縮させると言われている¹²⁾。近位尿道平滑筋の収縮がアドレナリンの受容体を介して起こることは、これまで *in vitro study* や UPP (urethral

pressure profile) を用いた尿道内圧測定法で報告されてきた^{13)~16)}。今回の実験においても、括約作用を担当する周方向の筋切片では、phenylephrine や norepinephrine によって著明な収縮反応を示し prazosin で抑制されることから、アドレナリン α_1 受容体が豊富に存在し、これが蓄尿期における括約機構 (continence mechanism) に重要な役割を果たしていると思われる。なお、 β 受容体については、これが近位尿道輪状筋では優位に存在するという報告もあり¹⁷⁾、今回の検討でも周方向筋切片に β 受容体の存在が示唆された。この役割については後に詳しく考察する。

一方、近位尿道の軸方向筋切片も、phenylephrine や norepinephrine や isoproterenol 投与に対して周方向筋切片とほぼ同じ反応を示し、こちらにも α_1 と β 受容体が存在することが明らかとなった。最近の Khanna ら¹⁸⁾ や Hassouna ら¹⁹⁾ の実験でも本研究と同じ結果が報告され、近位尿道では輪状括約筋と固有縦走筋の両方がアドレナリン受容体を有すると解される。また、蓄尿期において交感神経の興奮は輪状括約筋に対し α_1 受容体優位に作用しているものと考えられる。一方、軸方向筋切片においても α_1 および β 受容体の存在とその作用が明らかとなったが、これが continence や排尿時にどのような役割を果たしているのかは本研究では結論を出すことはできなかった。今後更に近位尿道の縦走筋と輪状筋の協調運動 (synergic interaction)¹⁹⁾ に関する検討が必要であると思われる。

次に排尿期 (voiding phase) における平滑筋性括約筋 (smooth muscle sphincter) の弛緩機構を検討するが、今回の実験で得られた Ach の特異な反応形式はこ

の機構を考える上で興味深いものであった。Ach に対する近位尿道筋切片（おもに周方向筋切片）の反応は、排尿筋の場合と全く異なっていた。すなわち、Ach によって排尿筋はムスカリン性受容体を介する収縮反応を示したが、近位尿道の周方向筋切片は初めに収縮後に弛緩する 2 相性の反応が大部分を占め、残りはスパイク状の収縮反応弛緩反応がそれぞれ単独で出現した。これらの反応はいずれも atropine により影響されないこと、DMPP 投与で同じ反応が起こすこと、hexamethonium または tetrodotoxin 投与により反応が消失することよりニコチン様作用により作用していることは明らかである。さらに、2 相性の反応の場合、prazosin 前投与で最初の収縮が、propranolol 前投与で後の弛緩反応がそれぞれ抑制されたこと、スパイク状の収縮反応は prazosin 前投与により逆転すること、弛緩反応が propranolol 前投与にて消失することなどから、Ach はそのニコチン様作用で壁内神経節を刺激した結果 norepinephrine が放出されアドレナリン受容体を介して反応が引き起こされたものと考えられる。また、反応形式は 2 相性、スパイク状の収縮反応、弛緩反応と 3 種類の反応が認められたが、本質的にはこれらの反応は同じ機序で起こっており、筋の緊張状態により反応形式が異なって現われるにすぎないと考えられる。すなわち、筋の緊張が弱い状態では収縮反応のみが出現し、緊張が高まった状態では弛緩反応が単独で現われ、その中間では 2 相性の反応が起こるものと思われる。

一方、これまでの薬理学的研究をみると、Ach は近位尿道に対してほとんど影響を及ぼさないか、ムスカリン性受容体を介する反応のみであると報告している^{20)~23)}。わずかに、Nargårdh ら²⁴⁾²⁵⁾が、ネコ尿道を用いた *in vitro study* によって著者と類似の結論を述べているにすぎない。しかし、彼等の結果も尿道灌流圧が Ach 投与によってあるものは上昇し、あるものは下降したりして一定でない。このような背景から今回の実験をみると、Ach に対する特徴的反応は内尿道口より約 1cm 遠位において最も著明に現われ、ここより遠位や頸部に近づくにつれ減弱する傾向にあった。特に膀胱頸部では排尿筋成分によるムスカリン様反応の上に尿道固有のニコチン様作用が混在しており、部位による反応上の相違が観察された。すなわち、これまでの薬理学的検討は近位尿道の筋構築をあまり考慮せずに行ってきたため、近位尿道の高さによって反応が不安定になり混乱をまねいたものと思われる。

さて、近位尿道の弛緩機構には、最近の報告が示すように神経による調節がかなり関与しているものと思われる^{26)~28)}。一般的には蓄尿反射によって亢進していた交感神経の活動が、排尿反射によって抑制され近位尿道が弛緩すると考えられている。しかしこの抑制がどのレベルで起こるのか、現在も具体的なことは全く不明である。1つの可能性として排尿時に pons の排尿中枢から下降する反射性の運動ニューロンのインパルスが胸腰髄の交感神経中枢を抑制するという考え方²⁹⁾と、もう一つは末梢神経節レベルで抑制するという考え方がある²⁴⁾²⁵⁾³⁰⁾³¹⁾。

近年の組織化学的研究によると、骨盤神経や壁内神経節に short adrenergic neuron が存在し、近位尿道においても副交感神経とお互いに連絡していることが明らかにされてきた^{7)~9)}。したがって、排尿時に興奮する副交感神経が節前性ニューロンでも節後性ニューロンでも近位尿道壁内神経節レベルでこの short adrenergic neuron と結合している可能性が十分考えられる。排尿直前までは先述したように交感神経の興奮によって輪状筋の α_1 受容体が norepinephrine によって占められ、結果として尿道は収縮している。排尿開始と同時に副交感神経が興奮し Ach が放出されると、この short adrenergic neuron が興奮し、今度は β 受容体の方に作用し輪状筋を弛緩させる。この機序は、本実験で norepinephrine で緊張を高められた輪状方向筋切片が Ach 投与で弛緩反応のみを示す事実によってもある程度肯定されると思われる。現実には先述した脊髄内レベルにおける交感神経中枢への抑制が主な弛緩機構かもしれないが、本研究で示された short adrenergic neuron の関与はその作用時間、反応の速さから見て近位尿道を排尿と同時にすばやく弛緩させる補助促進的役割 (booster) が強いとも考えられる。いずれにせよ、詳細については今後の研究が必要である。

最後に近位尿道の機械的開口 (mechanical opening) 説と関連し、軸方向筋切片との関連について述べる。機械的開口説では排尿時に排尿筋の収縮により近位尿道の縦走筋も収縮し、尿道が短縮し膀胱頸部が漏斗状に開くというものである^{4)~6)}。本実験において、排尿筋は Ach 刺激に対して収縮反応を引き起こすが、近位尿道前壁の軸方向筋切片も Ach に対して排尿筋と類似した収縮反応を示し、atropine により拮抗されることよりムスカリン性受容体を介する反応であることが明らかとなった。また近位尿道後壁の軸方向筋切片は

Ach 刺激に対してこのようなムスカリン性受容体を介する収縮反応に加えてニコチン様作用による反応も同時に起こっていることも示されたが、ニコチン様作用の方はそれほど強いとは思われず、近位尿道は全体として Ach 刺激に対して軸方向に収縮し、結果としては排尿時には短縮すると考える方が妥当である。従って近位尿道には軸方向に排尿筋成分が入り込んでいることが推察された。以上より本実験においても、尿道短縮による機械的開口の機構も一部は肯定されと考えられ、今後更に筋構築を含めた近位尿道弛緩機構についての検討が必要と思われる。

結 語

雑種雌成犬を用い *in vitro study* にて近位尿道機能を薬理学的に検討した。

1) 近位尿道にはその構成筋組織の薬剤に対する反応より α_1 および β 受容体の存在を強く示唆する結果が得られた。

2) 近位尿道軸方向筋切片は acetylcholine 投与に対してムスカリン性受容体を介する収縮反応を示した。

3) 近位尿道周方向筋切片は acetylcholine 投与に対してアドレナリン性受容体を介する初めに収縮し後に弛緩する 2 相性の反応を示した。

4) 近位尿道周方向筋切片に norepinephrine を投与し収縮反応を起こした後、acetylcholine を投与すると β 受容体を介する急速な弛緩反応のみが出現した。

5) 3) 4) の反応は acetylcholine のニコチン様作用により short adrenergic neuron が刺激された結果引き起こされたものと考えられた。

6) 以上より、排尿時における近位尿道の弛緩機構は、尿道の短縮による機械的開口と short adrenergic neuron の関与する弛緩反応の両者が関与しているものと考えられた。

稿を終えるに当たり、御指導御校閲をいただいた恩師白岩康夫教授に厚く感謝の意を表します。また、終始御指導御助言をいただいた山口脩講師に深く感謝いたします。なお、本論文の要旨は第73回日本泌尿器科学会総会にて発表した。

文 献

- Gosling, J.A.: The anatomy of the bladder and urethra. In: Mundy, A.R., Stephenson, T.P., Wein, A.J. (eds) Urodynamics. principles, practice and application. Churchill Livingstone, 3-9, 1984.
- Huisman, A.B.: Aspects on the anatomy of the female urethra with special relation to urinary continence. Contr. Gyenc. Obstet., 10, 1-31, 1983.
- Tanagho, E.A., M. Ch. and Smith, D.R.: The anatomy and function of the bladder neck. Brit. J. Urol., 38, 54-71, 1966.
- Lapides, J.: Structure and function of the internal vesical sphincter. J. Urol., 80, 341-353, 1958.
- Woodburne, R.T.: Structure and function of the urinary bladder. J. Urol., 84, 79-85, 1960.
- Hutch, J.A.: The internal urinary sphincter: A double-loop system. J. Urol., 105, 375-383, 1971.
- Elbadawi, A. and Schenk, E.A.: A new theory of the innervation of bladder musculature. part 3. Postganglionic synapses in ureterovesico-urethral autonomic pathways. J. Urol., 105, 372-374, 1971.
- Schulman, C.C., Duarte-Esclante, O. and Boyas-ky, S.: The ureterovesical innervation. Brit. J. Urol., 44, 698-712, 1972.
- Owman, Ch., Owman, T. and Sjöberg, N.-O.: Short adrenergic neuron innervating the female urethra of the cat. Experimentia, 27, 313-315, 1971.
- McGuire, E., Wagner, F.M. and Weiss, R.M.: Treatment of autonomic dysreflexia with phenoxybenzamine. J. Urol., 115, 53-55, 1976.
- Burnstock, G.: Past and current evidence for the purinergic nerve hypothesis. In: Baer, H.P. and Drummond, G.I. (eds), Physiological and regulatory functions of adenosine and adenine nucleotides. Raven Press, New York, 3-32, 1979.
- Mahony, D.T., Laferte, R.O. and Blais, D.J.: Integral storage and voiding reflexes. Urology, 9, 95-105, 1977.
- Kleeman, F.J.: The physiology of the internal urinary sphincter. J. Urol., 104, 549-554, 1970.
- Raz, S. and Caine, M.: Adrenergic receptors in the female canine urethra. Invest. Urol. 9, 319-323, 1972.
- Awad, S.A. and Dowling, J.: The effect of adrenergic drugs and hypogastric nerve stimulation on the canine urethra: A radiologic and urethral pressure study. Invest. Urol., 13, 298-301, 1976.
- Donker, P.J., Inanovici, F.I. and Noach, E.L.: Analyses of the urethral pressure profile by means of electromyography and the administration of drugs. Brit. J. Urol., 44, 180-193, 1972.

- 17) 香村衡一, 安田耕作, 中山朝行, 山城 豊, 浜 年樹, 村山直人, 島崎 淳, 服部孝道: Continnence Mechanism の研究, 第2報: 雑種雌成犬の尿道に於ける alpha-receptor 及び betareceptor 所在について. 日泌尿会誌, 74, 812—820, 1983.
- 18) Khanna, O.M.P., Barbieri, E.J., Altamura, M. and McMichael, R.: Vesicourethral smooth muscle: Function and relation to structure. *Urology*, 18, 211—218, 1981.
- 19) Hassouna, M., Abdel-Hakim, A., Abdel-Rahman, M., Galeano, C. and Elhilali, M.M.: Response of the urethral smooth muscles to pharmacological agents. I. Cholinergic and adrenergic agonists and antagonists. *J. Urol.*, 129, 1262—1264, 1983.
- 20) Persson, C.G.A. and Andersson, K.-E.: Adrenoceptor and cholinergic mediated effects in the isolated urethra of cat and guinea-pig. *Clinic. Ex. Pharmacol. Physiol.*, 3, 415—426, 1976.
- 21) Ek, A., Alem, P., Andersson, K.-E. and Persson, C.G.A.: Adrenoceptor and cholinergic mediated responses of the 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薬理学的研究. 日泌尿会誌, 71, 33—49, 1980.
- 23) 松尾重樹: 犬近位尿道の自律神経支配に関する研究—in vitro および in vivo 実験における薬理学的比較検討. 日泌尿会誌, 74, 1556—1574, 1983.
- 24) Nergårdh, A. and Boréus, O.: The functional 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.
- 25) Nergårdh, A.: The interaction between cholinergic and adrenergic receptor functions in the outlet region of the urinary bladder. An in vitro study in the cat. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 8, 108—113, 1974.
- 26) Jonas, U. and Tanagho, E.A.: Studies on vesicourethral reflexes. I. Urethral spincteric responses to detrusor stretch. *Invest. Urol.*, 12, 357—373, 1975.
- 27) Ghoneim, M.A., Fretin, J.A., Gagnon, D.J. and Susset, J.G.: The influence of vesical distension on urethral resistance to flow: The expulsion phase. *Brit. J. Urol.*, 47, 663—670, 1975.
- 28) Kalaf, I.M., Topercer, A. and Elhilali, M.M.: Urethral pressure changes in reflex micturition. *Invest. Urol.*, 17, 141—145, 1979.
- 29) Krane, R.J. and Siroky, M.B.: Classification of neuro-urologic disorders. In: Krane, R.J. and Siroky, M.B. (eds), *Clinical Neuro-Urology*, 1st ed., p. 143—158, Little, Brown, co., Boston, 1979.
- 30) DeGroat, W.C. and Theobald, R.J.: Reflex activation of sympathetic pathways to vesical smooth muscle and parasympathetic ganglia by electrical stimulation of vesical afferents. *J. Physiol.*, 259, 223—237, 1976.
- 31) Matiasson, A., Andersson, K.-E. and Sjögren, C.: Adrenoceptor and cholinergic receptors controlling noradrenaline release from adrenergic nerves in the urethra of rabbit and man. *J. Urol.*, 131, 1190—1195, 1984.

(1986年2月28日受付, 特別掲載)