尿道の末梢神経障害の診断法に関する 尿道ノルアドレナリン除神経過敏の有用性の検討

千葉大学医学部泌尿器科教室 (主任: 島崎 淳)

山城 豊 安田 耕作 香村 衡一

村山 直人 和田 隆弘 島崎 淳

千葉大学医学部神経内科教室 (主任: 平山恵造)

服 部 孝 道

NORADRENALINE DENERVATION SUPERSENSITIVITY OF THE URETHRA IN PATIENTS WITH NEUROGENIC BLADDER

Yutaka Yamashiro, Kosaku Yasuda, Koichi Kamura, Masato Murayama

Takahiro Wada and Jun Shimazaki

Department of Urology, School of Medicine, Chiba University

(Director: Prof. Jun Shimazaki)

Takamichi Hattori

Department of Neurology, School of Medicine, Chiba University

(Director: Prof. Keizo Hirayama)

We studied the clinical usefulness of noradrenaline denervation supersensitivity test for the diagnosis of peripheral nerve injury of urethra.

Noradrenaline denervation supersensitivity test was performed in 43 patients with neurogenic bladder (13 patients with postoperative cervical cancer, 11 patients with postoperative rectal cancer, 11 patients with myelomeningocele in the lumbosacral area and 8 patients with cerebrovascular accident) and 9 patients with chronic prostatitis as neurologically normal controls.

Noradrenaline denervation supersensitivity was positive in 9 of the 13 patients with cervical cancer, 7 of the 11 with rectal cancer but no other patients.

Absence of noradrenaline denervation supersensitivity in patients with myelomeningocele may indicate sympathetically normal urethras in those patients.

Therefore, we may conclude that noradrenaline denervation supersensitivity test is useful for the detection of sympathetic nerve injury of the urethra.

要旨: 尿道の末梢神経障害の診断法として, 尿道ノルアドレナリン除神経過敏テストが有用か否かを検討した。対象は各種神経因性膀胱患者43名と神経学的に正常な慢性前立腺炎患者9名の52名である。各種神経因性膀胱患者43名の内訳は, 子宮頸癌術後13名, 直腸癌術後11名, 腰仙部脊髄膜瘤11名, 脳血管障害8名である。以上の疾患における尿道ノルアドレナリン除神経過敏の出現頻度及び膀胱ベサコリン除神経過敏との関連性等につき検討した。尿道ノルアドレナリン除神経過敏は, 子宮頸癌術後13名中9名(69.2%), 直腸癌術後11名中7名(63.6%)に認められたがその他の疾患では認められなかった。又, 膀胱ベサコリン除神経過敏との間において, 明らかな相関を示したものは, 子宮頸癌術後と直腸癌術後を合わせた症例のみであった($p < 0.01$)。腰仙部脊髄膜瘤では相関を認めなかった。

以上の結果より, 尿道ノルアドレナリン除神経過敏は, 尿道の交感神経節後障害を来したし得る疾患に於いて出現し, その診断法として有用であると考えられる。

はじめに

従来、神経因性膀胱に基づく排尿障害は、膀胱にその主因を求める考え方が主流を占めていた。しかし近年の下部尿路に於ける生理学的¹⁾、組織学的検討²⁾及び尿流動態検査法^{3,4)}の進歩により、正常な排尿が排尿筋と尿道括約筋との協調の上に完遂される行為である事が明らかとなり、排尿障害に関わる尿道機能障害の重要性が認識される現状である。

神経因性膀胱に於ける神経障害の局所診断として従来より膀胱内圧測定が用いられている。McLellanは膀胱内圧曲線のパターンにより、核上型の障害を無抑制膀胱、反射性膀胱に分類し、核・核下型障害を自律性膀胱、知覚麻痺性膀胱、運動麻痺性膀胱の3種に分類している⁵⁾。末梢性膀胱神経障害の診断法として、Lapidesらが報告した膀胱ベサコリン除神経過敏テスト(以下ベサコリンテストと略す)がある⁶⁾。一方、尿道機能障害に関する神経障害部位診断では、体性神経系に関しては、外尿道括約筋筋電図を利用して核上型では、排尿筋外尿道括約筋協調不全を検出する事により診断が可能であるが⁷⁾、自律神経系に於いては診断する方法はなかった。

我々は尿道に於けるノルアドレナリン除神経過敏の出現する事を動物実験によって証明した⁸⁾。臨床的には、小柳が慢性神経因性膀胱患者に於いて、尿道ノルアドレナリン除神経過敏という現象を認め、かかる現象が排尿障害の一因となりうる事を報告している⁹⁾。Nordlingらは、ベサコリンテスト陽性の子宮頸癌術後症例で、尿道ノルアドレナリン除神経過敏が陽性となる事を報告している¹⁰⁾。しかし、これらの報告は神経因性膀胱に伴う尿道ノルアドレナリン除神経過敏の現象を認めたという報告にとどまり、かかる現象が、尿道の末梢性神経障害の診断法として適当か否かについての検討が不十分と思われる。

そこで、各種神経因性膀胱患者及び慢性前立腺炎患者を対象とし、尿道ノルアドレナリン除神経過敏という現象が存在するのか否か、又、尿道に於ける末梢性神経障害の診断法となりうるか否かを検討した。

対象及び方法

対象は昭和58年4月より昭和59年3月までに千葉大学医学部泌尿器科へ排尿異常を訴えて来院し、身体に明らかな神経障害を有するか、下部尿路の末梢神経障害によると考えられる患者43名及び神経学的に異常を認めない慢性前立腺炎患者9名、計52名である。各種神経因性膀胱患者の内訳は、子宮頸癌術後13名、直腸

癌術後11名、腰仙部脊髄髄膜瘤11名、脳血管障害8名である。性別は男性31名、女性21名、年齢は6歳より76歳で平均43.8歳である。子宮頸癌術後及び直腸癌術後症例に於ける術後経過年数は、前者では1カ月より25年、平均7年7カ月、後者は3カ月より2年1カ月、平均11カ月である。慢性前立腺炎患者は、診断が確定してから最低6カ月以上治療している症例とした。

尿流動態検査は、Life-Tech社製Urolab 1154を用い、尿道内圧、膀胱内圧を測定した。尿道内圧の測定は、Brown & Wickhamの方法に準じ¹¹⁾、先端より1cmの部位に直径1mmの小孔を相対して2個あけた14Frシリコン製カテーテルを用い、滅菌蒸留水を毎分2mlの割合で注入し、毎分1cmの速度で手动的にカテーテルを引き測定した。膀胱内圧測定は2 ways 16Frシリコン製カテーテルを外尿道口より膀胱内へ挿入し、滅菌蒸留水を毎分50mlで滴下測定した。

尿道ノルアドレナリン除神経過敏の測定は、ノルアドレナリン投与前の尿道内圧を測定し、次いでノルアドレナリン加生理食塩水(生理食塩水500mlに0.1%ノルアドレナリン2mlを混合する。)を0.1μg/kg 5分間持続点滴静注した後、再度尿道内圧を測定し、最高尿道内圧を求めた。判定はノルアドレナリン投与前後に於ける最高尿道内圧の上昇が10mmHg以上を陽性とした¹²⁾。

膀胱ベサコリン除神経過敏の測定は、16Frシリコン製カテーテルを経尿道的に挿入し、膀胱に毎分60mlで滅菌蒸留水を100ml注入し膀胱内圧が安定した時点でベサコリンを成人では2.5mg、小児では0.035mg/kg皮下注し、経時的に膀胱内圧の変化を最高30分まで観察、測定した。判定は、ベサコリン投与後の膀胱内圧の上昇が15cmH₂O以上示したものを陽性とした。尚両除神経過敏の測定は投与薬剤の影響を考慮し同日には施行せず、原則として1週間以上の間隔をおいて施行した。排尿に影響を及ぼすと考えられる抗コリン剤、α-遮断剤、平滑筋弛緩剤等の薬物の投与は、検査前1週より中止した。

結 果

尿道ノルアドレナリン除神経過敏陽性の頻度は、子宮頸癌術後13名中9名(69.2%)、直腸癌術後11名7名(63.6%)であった。脊髄髄膜瘤11名、脳血管障害8名及び慢性前立腺炎9名では陽性例はなかった。前二者と後三疾患との間に有意差を認めた(p<0.005)(表1)。

膀胱ベサコリン除神経過敏陽性の頻度は、子宮頸癌

表1 尿道ノルアドレナリン除神経過敏の出現頻度

疾患	症例	陽性	百分率
子宮頸癌術後	13	9	69.2%
直腸癌術後	11	7	63.6%
脊髄髄膜瘤	11	0	0%
脳血管障害	8	0	0%
慢性前立腺炎	9	0	0%

p<0.005

表2 膀胱ベサコリン除神経過敏の頻度

疾患	症例	陽性	百分率
子宮頸癌術後	13	9	69.2%
直腸癌術後	11	5	45.4%
脊髄髄膜瘤	11	6	54.5%

術後13名中9名(69.2%)、直腸癌術後11名中5名(45.4%)、脊髄髄膜瘤11名中6名(54.5%)であり、脳血管障害例では認められなかった(表2)。

尿道ノルアドレナリン除神経過敏と膀胱ベサコリン除神経過敏の相関を疾患別に示す(表3)。子宮頸癌術後及び直腸癌術後症例では、両除神経過敏に相関傾向を認めた。両疾患を合わせた24名では、両除神経過敏に相関をみた(p<0.01)(表4)。一方、脊髄髄膜瘤では相関を認めなかった。両除神経過敏の非相関例は10例に認められた(表5)。その内訳は子宮頸癌術後2名、直腸癌術後2名、脊髄髄膜瘤6名である。症例1は尿路感染症の合併を認めた。症例2~4は膀胱過伸展の既往を認めた。症例5~10は脊髄髄膜瘤手術や膀胱尿管逆流防止術の既往を有していた。

考 按

尿道ノルアドレナリン除神経過敏は、下部尿路の末

表3 尿道ノルアドレナリン除神経過敏と膀胱ベサコリン除神経過敏との相関について

1) 子宮頸癌術後(n=13)

U Na DS \ V Beth DS	陽性	陰性
陽性	8	1
陰性	1	3

p<0.10

2) 直腸癌術後(n=11)

U Na DS \ V Beth DS	陽性	陰性
陽性	5	0
陰性	2	4

p<0.10

3) 脊髄髄膜瘤(n=11)

U Na DS \ V Beth DS	陽性	陰性
陽性	0	6
陰性	0	5

U Na DS : 尿道ノルアドレナリン除神経過敏

V Beth DS : 膀胱ベサコリン除神経過敏

表4 尿道ノルアドレナリン除神経過敏と膀胱ベサコリン除神経過敏との相関について

子宮頸癌術後及び直腸癌術後症例(n=24)

U Na DS \ V Beth DS	陽性	陰性
陽性	13	1
陰性	3	7

p<0.01

梢神経障害時及び下位型脊損時に出現すると小柳らが報告している¹²⁾。Nordling らは、骨盤内手術症例ではこの様な現象を認めたと報告している¹⁰⁾。しかし

表5 尿道ノルアドレナリン除神経過敏と膀胱ベサコリン除神経過敏との非相関例

症例	年齢	性	疾患名	U Na DS	V Beth DS	
1	45	女	子宮頸癌術後	(-)**	(+)*	尿路感染症
2	66	女	〃 〃	(+)	(-)	膀胱過伸展
3	38	女	直腸癌術後	(+)	(-)	〃 〃
4	40	男	〃 〃	(+)	(-)	〃 〃
5	25	男	脊髄髄膜瘤	(-)	(+)	脊髄髄膜瘤手術
6	21	女	〃 〃	(-)	(+)	膀胱尿管逆流防止術(2回)
7	13	女	〃 〃	(-)	(+)	脊髄髄膜瘤手術
8	13	女	〃 〃	(-)	(+)	〃 〃
9	8	男	〃 〃	(-)	(+)	〃 〃
10	10	女	〃 〃	(-)	(+)	〃 〃

* 陽性 ** 陰性

Mattiasson らは、下位型脊損では存在しないことから本現象の存在そのものを否定している¹³⁾。尿道ノルアドレナリン除神経過敏の有無について、このような意見の相違が生じる原因として、両者の対象症例が異なる事や、尿道の交感神経の支配様式について異なった考え方をしている事が考えられる。

そこで我々の対象症例を以下の如く4群に分類して検討した。第1群は交感神経及び副交感神経節後線維が障害されたと考えられる子宮頸癌術後例と直腸癌術後例である。第2群は、副交感神経の節後線維の障害が主体と考えられる腰仙部脊髄々膜瘤例である。第3群は交感神経及び副交感神経の核上型障害と考えられる脳血管障害例である。第4群は神経障害の認められない慢性前立腺炎例である。第4群を選択した理由は、炎症による尿道ノルアドレナリン除神経過敏が存在するか否かを検討する意味も含まれている。

この様に対象を分類し尿道ノルアドレナリン除神経過敏の出現頻度をみると、対象により以下の如く出現頻度に差を認めた。即ち第1群でのみ尿道ノルアドレナリン除神経過敏が認められ、第2、第3及び第4群の症例では全く認められなかった。腰仙部脊髄膜瘤例では、尿道の交感神経の節後線維の障害はないものと思われた。膀胱ベサコリン除神経過敏は第1群及び第2群でのみ陽性で、第3群及び第4群では認められなかった。即ち、第1群及び第2群は副交感神経の節後線維の障害が示唆された。小柳らは自らの症例即ち、下位型脊損、先天性神経因性膀胱及び骨盤内手術後の神経因性膀胱に殊に慢性期の状態で尿道ノルアドレナリン除神経過敏が認められた事から、副交感神経障害が起こると、副交感神経により抑制的に統制されている交感神経が過活動状態となり、ノルアドレナリンに対し過敏に反応するとしている¹²⁾。しかし、Cannon が述べている除神経過敏という現象は、神経が損傷され除神経された場合に、化学伝達物質に過敏に反応するということである¹⁴⁾。従って、末梢の神経が過活動状態となっている場合はむしろ化学伝達物質に対する反応は低下するという考え方が妥当性を得ているものと思われる。この点で Mattiasson らが報告した如く下位型脊損では尿道ノルアドレナリン除神経過敏は出現しないものと考えられる。しかし、Mattiasson らは尿道ノルアドレナリン除神経過敏の存在まで否定的であるが¹³⁾、彼らの対象症例は下位型脊損のみであることは問題である。脊損症例では交感神経の節後神経は障害されないで、我々の脳血管障害の症例の如く尿道ノ

ルアドレナリン除神経過敏は存在しないのが当然と思われる。又、脊髄髄膜瘤の症例でも膀胱ベサコリン除神経過敏は存在したが、尿道ノルアドレナリン除神経過敏は認められなかった。我々の経験した脊髄髄膜瘤では障害の主座か副交感神経の節後線維であることが推測された。しかし、これが手術による可能性も否定できずこの点についてはさらに検討を要しよう。

以上のことから、尿道ノルアドレナリン除神経過敏は、尿道の交感神経節後神経障害時にのみ出現し、交感神経の核上型障害及び神経障害の認められない症例では出現しない事が明らかとなった。尿道ノルアドレナリン除神経過敏は、尿道神経障害の1つの診断法となりうると考える。

ま と め

各種神経因性膀胱患者43名（内訳は子宮頸癌術後13名、直腸癌術後11名、腰仙部脊髄膜瘤11名、脳血管障害8名）及び神経学的に正常な慢性前立腺炎患者9名、計52名に対し、尿道ノルアドレナリン除神経過敏のテストと膀胱ベサコリン除神経過敏を施行しその出現頻度及び相関について検索し以下の結論を得た。

1) 尿道ノルアドレナリン除神経過敏の出現頻度は、子宮頸癌術後69.2%、直腸癌術後63.6%で他の症例では認められなかった。

2) 尿道ノルアドレナリン除神経過敏と膀胱ベサコリン除神経過敏の相関を検討すると、交感神経と副交感神経の節後神経が障害されると考えられる子宮頸癌術後及び直腸癌術後では相関を認めたが ($p < 0.01$)、副交感神経節後神経のみが障害される可能性のある脊髄髄膜瘤では相関を認めなかった。

3) 両除神経過敏非相関例を検討すると、尿道ノルアドレナリン除神経過敏陽性で膀胱ベサコリン除神経過敏陰性の3例は膀胱過伸展の既往を有した症例であった。尿道ノルアドレナリン除神経過敏陰性で膀胱ベサコリン除神経過敏陽性を示した1例では難治性尿路感染症を合併していた。

以上より尿道ノルアドレナリン除神経過敏は、尿道に於ける末梢性神経障害の診断に有用な方法と考える。

文 献

- 1) Kleeman, F.J.: The physiology of the internal urinary sphincter. J. Urol., 104, 549—554, 1970.
- 2) Elbadawi, A. and Shenk, E.A.: A new theory of innervation of bladder musculature. Part 3. Postganglionic synapses in ureterovesical

- urethral autonomic pathways. *J. Urol.*, 105, 372—374, 1971.
- 3) Scott, F.B., Quesada, E.M. and Cardus, D.: Studies on the dynamics of micturition: Observations on healthy men. *J. Urol.*, 90, 455—462, 1964.
 - 4) Awad, S.A., Downie, J.W. and Kirulauta, H.G.: Alpha-adrenergic agents in urinary disorders of the proximal urethra. Part. Urethral obstruction due to "Sympathetic Dyssynergia". *Brit. J. Urol.*, 50, 336—339, 1978.
 - 5) McLellan, F.C.: *The Neurogenic Bladder*. Springfield: Thomas, 1939.
 - 6) Lapides, J., Friend, D.R., Ajemian, E.P. and Reus, W.S.: Denervation supersensitivity as a test for neurogenic bladder. *Surg. Gyne & Obst.*, 114, 241—244, 1962.
 - 7) 安田耕作, 浜 年樹, 中山朝行, 香村衡一, 山城 豊, 島崎 淳, 服部孝道, 平山恵造: Detrusor Sphincter Dyssynergia—脊損以外の各種排尿障害患者における発現頻度と外括約筋々電図所見一. *日泌尿会誌*, 73, 988—995, 1982.
 - 8) 山城 豊, 安田耕作, 香村衡一, 村山直人, 和田隆弘, 島崎 淳, 服部孝道: 尿道に於けるノルアドレナリン除神経過敏に関する研究. 第一報. 6-Hydroxydopamine を用いた Chemical Sympathectomy による近位尿道のノルアドレナリン除神経過敏の作成. *日泌尿会誌*, 77, 1273—1279, 1986.
 - 9) 小柳知彦: 神経因性膀胱における尿道の denervation supersensitivity 反応. *日泌尿会誌*, 69, 893—901, 1978.
 - 10) Nordling, J., Meyhoff, H.H., Hald, T., Gerstenberg, T., Walter, S. and Christensen, N.J.: Urethral denervation supersensitivity to noradrenaline after radical hysterectomy. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 15, 21—24, 1981.
 - 11) Brown, M. and Wickham, J.E.A.: The urethral pressure profile. *Brit. J. Urol.*, 41, 211—217, 1969.
 - 12) Koyanagi, T. and Tsuji, I.: Reappraisal of the sympathetic role in the sphincteric urethra. Denervation supersensitivity of the urethra to α -adrenergic drugs. *Invest. Urol.*, 15, 267—269, 1978.
 - 13) Mattiasson, A., Andersson, K.E. and Sjogren, C.: Urethral sensitivity to α -adrenoceptor stimulation and blockade in patients with parasympathetically decentralized low urinary tract and in healthy volunteers. *Neurology and Urodynamics*, 3, 223—233, 1984.
 - 14) Cannon, W.B.: A test of denervation. *Am. J. Med. Sci.*, 198, 737—750, 1939.

(1987年11月10日受理)