イヌの迷走神経求心性刺激および消化管伸展の排尿反射, および橋排尿中枢活動に対する効果

川崎医科大学第2生理学教室 (主任: 岡田博匡教授)

茂 田 泰 明

EFFECTS OF AFFERENT VAGAL STIMULATION AND DISTENTION OF THE UPPER DIGESTIVE TRACT ON THE MICTURITION REFLEX AND ACTIVITY OF THE PONTINE MICTURITION CENTER IN DOGS

Yasuaki Moda

Department of Physiology, Kawasaki Medical School

(Director: Prof. H. Okada)

(1) The study was performed to elucidate the effects of afferent vagal stimulation and distension of the digestive tract on the micturition reflex in 21 acute decerebrate dogs immobilized with gallamine.

Electrical stimulation of the central cut end of the cervical vagus nerve with high voltage (17.5~25 V) and moderate frequency (10~50 Hz) elicited in most cases inhibition of the periodic bladder contractions and of outflows of the pelvic vesical branch which were induced by a sustained intravesical pressure of 10~15 cmH₂O. Distension of the thoracic esophagus, the stomach, and the duodenum also induced inhibition of the bladder contractions and of the pelvic outflow to the bladder. Such inhibitions were abolished after bilateral cervical vagotomies except a few cases of distension of the duodenum. (2) Another series of experiments were undertaken to clear the effect of afferent vagal stimulation on the electrical activity of the pontine micturition center in 10 acute decerebrate dogs. By means of an extracellular glass microelectrode method, unitary discharges synchronized with the grouping discharges in the pelvic vesical branch with a rhythm of 2.2~2.5 Hz were recorded from the pontine micturition center in the dorsolateral pontine tegmentum. Such a type of discharges was detected in 6 of 59 units which discharged by afferent stimulation of the pelvic vesical branch. This type of discharges was inhibited by afferent vagal stimulation at the supradiaphragmatic level.

From these results, it may be concluded that the afferent pathway of the bladder relaxation reflex induced by distension of the upper digestive tract is mainly involved in the vagal nerves, but in some cases of the strong distension of the duodenum, the pathway is in splanchnic nerves, and that inhibition of the bladder contraction after stimulation of vagal nerve is induced by suppression of the pontine micturition centers.

Key words: urinary bladder reflex, digestive tract, micturition center

要旨: (1) ケタミン麻酔後除脳したイヌ21頭を用い, 迷走神経求心性刺激および消化管伸展の膀胱運動に対する影響を観察した。

頭部迷走神経を切断後その中枢端を刺激すると膀胱は弛緩し, 骨盤神経膀胱枝の遠心性活動は抑制された。また食道, 胃, 十二指腸の伸展により膀胱運動は抑制された。この抑制効果は十二指腸伸展の一部の例を除いて両側迷走神経切断後消失した。

(2) つぎに10頭の除脳イヌを用いて, 迷走神経求心性刺激の橋排尿中枢活動に対する効果を観察した, ガラス微小電極法を用いて橋吻側部の上小脳脚内側縁近くの部位に電極を刺入して, 骨盤神経膀胱枝の求心性刺激に応答する59ユニットを検出した。その中で骨盤神経膀胱枝の遠心性リズム2.2~2.5Hzと類似のリズムで発火するもの6ユニットが存在した。その誘導部位は橋背外側被蓋核とその直腹側部で

あった。この型の発射を示すニューロンは、下降性の出力ニューロンと推定され、その活動は迷走神経前幹の求心性刺激によって抑制された。

以上のことより食道・胃・十二指腸伸展刺激による膀胱抑制は、主として迷走神経を求心路として骨盤神経活動を抑制することで発現すると推定される。強い十二指腸伸展刺激によっては、内臓神経を求心路としても膀胱抑制が発現する場合があると考えられる。また迷走神経を求心路とする膀胱抑制は橋排尿中枢活動を抑制することによって引き起こされると結論される。

キーワード：膀胱反射，消化管，排尿中枢

緒 言

反射性排尿の反射中枢が橋吻側の上小脳脚の内側側の腹側に存在することを Barrington¹⁾がネコで発見し、その後種々の研究者によってラット、ネコ、イヌでこの中枢の存在が確認されてきた^{2)~4)}。

他方、身体の種々の末梢部位の皮膚の機械的刺激、あるいは体性求心性神経の電気的刺激によって反射性排尿が促進あるいは抑制されるという報告がある^{5)~7)}。

しかし、上部消化管の伸展刺激あるいは迷走神経の求心性刺激による膀胱への反射反応および橋排尿中枢への影響については研究が見当たらない。そこで、この研究を企画し、上部消化管伸展刺激および迷走神経の求心性刺激によって、反射性排尿反射が抑制されること、およびその抑制が橋排尿中枢の抑制によって引き起こされることが明らかとなったのでここに報告する。

実験方法

(1) まず上部消化管伸展刺激および頸部迷走神経求心性刺激による膀胱への反射反応を明らかにするため、6~11kgの雑種イヌ21頭を用いた。動物はまずケタミン(25mg/kg i.m.)で麻酔し、ついでガラミン(2mg/kg i.v.)で非動化後、気管カニューレを通して人工呼吸下に除脳した。除脳では、開頭後上丘の吻側端で脳幹を切断し、それより吻側の脳を摘出した。ついで、下腹部より腹部にかけて正中切開し、一侧の骨盤神経膀胱枝を分離切断し、さらに一部の例で陰部神経尿道枝、一部の例では骨盤神経直腸枝、その他の例では横隔神経を分離切断した。なお、両側下腹神経は大部分の例で切断し、骨盤神経膀胱枝の遠心性活動に下腹神経の遠心性活動が混入するのを防いだ。膀胱容量の変化の記録は、小山⁸⁾の用いた方法によって行った。すなわち、膀胱の頂部より先端多孔カテーテル(内径5mm)を挿入、膀胱内に固定し、Tyrode液を満たしたピーカーと連結した。ピーカー内の液面は膀胱より約15cm上位に保った。尿道は結紮し膀胱運動によって生ずる

ピーカー内容量の変化を電子天秤(A & D: EW-300A)で測定し、その出力を前置増幅器(日本光電: AB-620G, AB-621G)で増幅後、膀胱容量変化曲線として記録した。なお骨盤神経膀胱枝、陰部神経尿道枝の遠心性活動を記録する実験では、両側恥骨、坐骨の腹側半分を切除し、左骨盤神経膀胱枝、左陰部神経尿道枝を双眼実体顕微鏡下に精密ピンセットで周囲組織より分離して、できるだけその末梢側で切断した。それらの切断中枢端の被覆組織を断端より約1cmにわたって注意深く剥ぎとったのち、それぞれを双極白金電極にかけ遠心性活動を導出した。それらの活動を前置増幅器(日本光電: AD-632J)で増幅し、スパイクカウンタ(ダイヤモンド: DSE-335P)を通して頻度曲線として記録した。なお、露出した神経周囲の骨盤腔内に温流動パラフィンのみたして神経の乾燥を防いだ。また同時に圧トランスデューサー(日本光電: MPU-290-0-III)をもちいて右大腿動脈圧を測定した。図1Aはこの群での実験法の模式図である。

頸部迷走神経の刺激：左頸部迷走神経を出来るだけ末梢側で分離切断し、双極白金電極にかけて頻数刺激を行った(電気刺激装置、日本光電: SEN-3201, SEN-3301)。

上部消化管の伸展：食道伸展のため、頸部食道より約5cmのコンドーム製ゴム球を挿入し、胸部食道の中央部に固定した。途中に加圧伸展用の注射器を介して任意の量の空気を注入した。加圧の程度は圧トランスデューサーで測定した。胃伸展ではグローブ製ゴム球を胃底部より挿入し、その先端を胃幽門部の尾側部に固定した。十二指腸伸展では Treitz 靱帯より数cm口側の部より口側に向けてコンドーム製ゴム球を挿入し、伸展を行った。

(2) つぎに横隔膜直上部での迷走神経求心性刺激の橋排尿中枢に対する効果を明らかにするため、4.5~12kgの雑種イヌ10頭を用いて、実験を行った。図1Bはこの群での実験法の模式図を示す。

除脳後下腹部の正中切開を行い、骨盤腔を十分に開

図 1A 膀胱容量、膀胱尿道支配神経に関する実験法の模式図。ビーカー内の液面は膀胱より約15cm 上位に保持、下腹神経は両側切断(×), EB: 電子天秤, RE: 記録電極, SE: 刺激電極, T: 圧トランスデューサー。

図 1B 橋排尿中枢活動に関する実験の模式図。膀胱および直腸は切除。小脳は除去。M: ガラス管微小電極。

き、両側の骨盤神経膀胱枝を分離切断したのち膀胱および直腸を切除した。一側の骨盤神経膀胱枝は求心性刺激に用い、他側の骨盤神経膀胱枝は遠心性活動の記録に用いた。RC 結合増幅器 (AB-620G, AB621G) で増幅して、陰極線オシログラフおよびペンコーダーで記録した。さらに左第 8 肋間で開胸し、胸部迷走神経前幹を横隔膜直上部で分離切断し求心性刺激に用いた。

さらに橋よりの単位放電を誘導するため、小脳天幕について小脳を除去し、橋の背面を露出した。単位活動の誘導電極としてマイクロマニプレーターに装着した尖端直径 $2.5 \sim 3.5 \mu$ のガラス管微小電極を用いた。なお電極色素として $0.5M$ 酢酸ナトリウムに 2% ブリリアントブルー-6B を溶かしたものをを用いた。この電極は微小電極用増幅器 (日本光電: MEZ-7101)。ついで RC 結合増幅器 (AB-620G, AB621G) を介して陰極線オシログラフに連結した。不関電極として白金板 (2×1.5 cm) を用い、頭部の剝離した皮膚面に接着した。中枢

内ニューロンよりの活動は電気刺激装置 (日本光電: SEN-3201) を用いて $3msec$ の矩形波に変換し、描記した。また同時にスパイクカウンターで頻度曲線に変換して記録した。

橋中枢ニューロンの記録に際しては、一側骨盤神経膀胱枝に群パルス ($15V$, $0.5msec$, $100Hz$, $5 \sim 10$ pulse) を 5 秒毎に与えながら微小電極を前背面より上小脳脚内側縁付近に数 10μ ずつ刺入して行き、同刺激にตอบสนองする中枢活動を単離した。その後骨盤神経を $15V$ $0.5msec$, $10Hz$ で持続的に刺激して排尿反射を引き起こし、この時の中枢細胞活動を観察した。他側の骨盤神経膀胱枝の遠心性活動の周期と同期して変化する中枢性単位活動が誘導された場合には、中枢および骨盤神経の反応を記録した。さらに骨盤神経膀胱枝の求心性刺激によって誘発された橋の単位活動に対する横隔膜直上部での迷走神経前幹の持続的な求心性刺激 ($20 \sim 25V$, $20Hz$, $0.5msec$) の効果を記録した。ついで、その誘導部位を確認するため、色素標識法を用いた。このため誘導電極を負極として $20 \mu A$ の直流を 20 分間通電した。実験終了後、両側総頸動脈および一側の椎骨動脈を結紮し、他側の椎骨動脈より 2% パラホルムアルデヒド $600ml$ と 25% グルタルアルデヒド $12ml$ の混合液を流し、灌流固定した後、橋の組織を摘出した。摘出組織は灌流固定用の混合液に一晩浸した後、 30% サッカロースリン酸バッファーに 6 時間つけて組織固定した。 $-80^\circ C$ で凍結させて、クリオスタットで $30 \mu m$ の連続標本切片を作成し、鏡検により青色の色素点を探しだし誘導部位を確認した。

結 果

1. 頸部迷走神経求心性刺激の骨盤神経膀胱枝の遠心性活動と膀胱容量に対する効果

11頭の除脳イヌを用いて頸部迷走神経求心性刺激の効果を検討した。11例中 9 例に骨盤神経膀胱枝の遠心性活動の抑制と膀胱収縮運動の抑制が認められて、1 例に促進と抑制の混合反応、例外的に 1 例に促進反応のみがみられた。骨盤神経膀胱枝の遠心性活動の抑制と膀胱収縮運動の抑制が引き起こされた代表的な 1 例を図 2 に示す。左頸部迷走神経を切断後その中枢端を低頻度で刺激した場合には、 $20V$, $5Hz$, $1msec$ では明らかな変化は認められなかったが (図 2A), $10Hz$, $20Hz$, $50Hz$ の刺激では刺激中に膀胱収縮運動の抑制と骨盤神経膀胱枝の遠心性活動の抑制が認められ、刺激終了直後に強い膀胱収縮が出現した (図 2B, C, D)。なお、 $100Hz$ の刺激によってはそれらの抑制効果は減弱し

図2 左頸部迷走神経求心性刺激による骨盤神経膀胱枝の遠心性活動と膀胱収縮運動の抑制。最上段：時標（1分）太い黒線は刺激の期間，Vesical br.：骨盤神経膀胱枝の遠心性活動の頻度曲線（bin=200 msec），Rectal br.：骨盤神経直腸枝の遠心性活動の頻度曲線（bin=200msec），Bladder：膀胱容量変化曲線，上向きがピーカー内容量の増加，膀胱の収縮を示す。Blood press.大腿動脈圧，以下の図でも同様。

図3 頸部迷走神経の刺激強度の弱い刺激と強い刺激の効果の比較。左頸部迷走神経の切断中枢端の刺激（持続0.5msec），上は5V，下は25Vで種々の頻度の刺激による効果。Phrenic n.：横隔神経の遠心性活動の頻度曲線（bin=200msec），他の説明は図2と同様。

た。同時に骨盤神経直腸枝の遠心性活動を記録したが、刺激中その活動増加が認められた。図3は頸部迷走神経の刺激強度の弱い刺激と強い刺激の効果を比較したもので、5Vよりも25Vでの刺激によってより強く膀胱の抑制効果が出現した。最下段の曲線は横隔神経の活動で、密集した曲線部分(図3、25V、5Hz、20Hz)は空嘔吐 Retching に相当し、このとき膀胱抑制も強く出現した。これらの結果は迷走神経の膀胱抑制には細い求心性線維がより有効に作用することを示唆する。

図4 胸部食道の伸展刺激による骨盤神経膀胱枝の遠心性活動および膀胱収縮の抑制。Oesopha. press.：胸部食道の伸展刺激の期間で、直腸枝の活動も同時に描記している。膀胱枝活動の抑制、直腸枝活動の増加に注意。

図5 胸部食道の伸展刺激の骨盤神経膀胱枝の遠心性活動と陰部神経尿道枝の遠心性活動に対する効果。Pudental n.：陰部神経尿道枝の遠心性活動の頻数曲線（bin=200msec），R：空嘔吐（Retching）を示す。

2. 食道伸展刺激の効果

9頭の除脳イヌを用いて、胸部食道内にバルーンを挿入し、これに空気を注入して食道を伸展した。その伸展刺激により7例に骨盤神経膀胱枝の遠心性活動の抑制と膀胱収縮運動の抑制が認められた。2例では無変化であった。図4はこのような骨盤神経膀胱枝の遠心性活動の抑制と膀胱収縮運動の抑制が出現した代表的な1例で、20mlから70mlの食道伸展によりこれらの抑制効果が観察された。なお、抑制の強度は伸展度の増加にともなって強くなる傾向が認められた。逆に骨盤神経直腸枝の遠心性活動は増加した。

別のイヌで同時に陰性神経尿道枝の遠心性活動を記録した(図5)。骨盤神経膀胱枝の遠心性活動と陰部神経のそれとは相反的な活動を示し、骨盤神経活動が増加するときは陰部神経活動は抑制され、骨盤神経活

図6 胃伸展刺激による膀胱抑制効果. Gastric press.: 胃の伸展刺激の期間, R: Retching を示す.

動が停止すると陰部神経活動は一過性の高頻度発射後一定の活動状態になる。75mlの伸展では膀胱運動、骨盤神経活動ともにほとんど変化は認められなかったが、100mlの刺激で膀胱収縮の抑制と骨盤神経膀胱枝の遠心性活動の抑制を認めた。しかし、陰部神経の活動は持続して、retching に一致してその活動増加を認めた。なお両側頸部迷走神経の切断後にはこのような反応は消失することが2例において確認された。

3. 胃伸展刺激の効果

11頭の除脳イヌを用いて、胃伸展の効果を追求した。10例では、骨盤神経膀胱枝の遠心性活動の抑制と膀胱収縮運動の抑制が認められたが、1例では明らかでなかった。図6で示すように胃の200mlから300mlの伸展で骨盤神経活動と膀胱運動の抑制が認められた。なお陰部神経の活動の変化は食道伸展の場合と類似している。図6の200mlの胃伸展では骨盤神経の群放電の相互間隔が延長し、ついで、Retching(R)に一致して、さらにその間隔が延長している。また300mlの刺激では、骨盤神経の遠心性群放電が胃伸展刺激によって途中で遮断され、その持続時間の短縮している所見が認められる。

胃の伸展刺激による膀胱抑制は(図7A)両側頸部迷走神経を切断した後は消失し、より強い胃伸展刺激(600ml)によっても膀胱抑制を引き起こすことができなかった(図7B)。迷走神経切断の効果が6例中の6例で確認された。

4. 十二指腸伸展刺激の効果

9頭の除脳イヌを用いて十二指腸伸展の効果を検索した。6例に膀胱運動および骨盤神経活動の抑制を認めたが、3例では無変化であった。図8はその代表的な1例で、50mlの伸展では骨盤神経放電群間の間隔がわずかに延長したが、100mlの伸展で明らかな膀胱収縮の抑制と骨盤神経膀胱枝の遠心性活動の抑制を認めた。また6例で両側頸部迷走神経切断前後の十二指腸

図7 胃伸展刺激による膀胱抑制に対する両側頸部迷走神経切断の効果, A: 頸部迷走神経切断前, B: 切断後。

図8 十二指腸伸展刺激による骨盤神経膀胱枝の遠心性活動と膀胱収縮の抑制効果. Duodenal press.: 十二指腸伸展刺激の期間。

図9 十二指腸伸展刺激による膀胱抑制に対する両側頸部迷走神経切断の効果. A: 頸部迷走神経切断前, B: 切断後。

伸展の効果を検索した。4例では図9に示すように両側頸部迷走神経切断後膀胱収縮の抑制が認められなくなった。しかし残りの2例では切断後も十二指腸の強い伸展刺激および回腸のピンチ刺激で膀胱収縮が軽度抑制された。

5. 迷走神経前幹の求心性刺激の橋排尿中枢に対する効果

図10 骨盤神経膀胱枝の求心性刺激によって誘発された橋排尿中枢ニューロン活動。曲線は上から下に向かって、時標(1秒), Pelvic n.: 左側の骨盤神経膀胱枝の遠心性活動の頻度曲線 (bin=20msec), Pontine m.c.: 橋排尿中枢ニューロンのユニット活動, Pelvic n.: 右側の骨盤神経膀胱枝の求心性刺激の期間。A, B, C, Dは15V, 持続1msec, 刺激頻度それぞれ3, 5, 10, 20Hzの刺激による効果を示す。骨盤神経膀胱枝の活動と類似のリズムで中枢ニューロンが発火していることに注意。

10頭のイヌを用いて橋排尿反射中枢の単位ニューロン活動の記録を行い、橋吻側部で骨盤神経膀胱枝の求心性刺激に应答するものを59ユニット記録することができた。その潜時は 215 ± 70.1 msec ($M \pm S.D.$)で、骨盤神経膀胱枝の発火の潜時は 364 ± 61.5 msec ($M \pm S.D.$)であった。そのうち骨盤神経膀胱枝の遠心性リズムと類似のリズムで発火するものが6ユニット記録された。図10はその1例で図は上から骨盤神経膀胱枝の遠心性活動の頻度、橋排尿中枢ニューロンのユニット活動を示す。一側の骨盤神経求心性刺激によって反対側の骨盤神経に1秒に2.2~2.5回のリズム活動が引き起こされて、中枢ニューロンにも同じリズムの発火が認められる。なお、骨盤神経求心性刺激の頻度を3, 5, 10, 20Hzと増加させても両者ともリズム活動の頻度はほとんど変化しなかった。図11は、同一のニューロン活動に対する骨盤神経の群パルス求心性刺激の効果をみたものであり、Aは15V, 100Hz, 2pulse, Bは15V, 5pulseの刺激を1秒毎に与えた。初回の刺激では中枢ニューロンおよび骨盤神経活動とも反応が弱い、

図11 骨盤神経膀胱枝の群パルス求心性刺激による橋排尿中枢ニューロン活動とその誘導部位。A: 15V, 1msec, 100Hzの2発刺激, B: 同様の5発刺激を1秒毎に右側骨盤神経膀胱枝に求心性に与えた反応。曲線の説明は図10と同じ。C, D, E: 骨盤神経膀胱枝の遠心性活動と類似のリズムで群放電を示した中枢ユニットの誘導部位を示す吻側部橋横断面図。●印: 図11の中枢ユニット誘導部位, ▲印: 他の実験例での誘導部位。C, D, Eの間隔はそれぞれ約1,250 μ m。BC: 上小脳脚, IC: 下丘, FLM: 内側縦束, LC: 青斑核, α : 青斑核 α , LL: 外側毛帯, L1v: 外側毛帯腹側核, 5MN: 三叉神経運動核, 5MT: 三叉神経中脳路, 4N: 滑車神経, TD: Guddenの背側核。F: 骨盤神経膀胱枝の5発刺激によって誘発された中枢ニューロンと骨盤神経活動のオシロスコープ像。矢印: 刺激時点。

2回目以降の刺激によっては両者とも活動が増加した。

中枢ニューロンの発火までの潜時は、 199 ± 41.4 msec ($M \pm S.D.$)で骨盤神経膀胱枝の発火の潜時は、 351 ± 22.9 msec ($M \pm S.D.$)であった。C, D, Eに上述のような骨盤神経活動と類似のリズム (2.2~2.5 Hz)で群放電を示したユニットの誘導部位の5点を示す。これらの部位はLCで示す青斑核の直内側部すなわち橋背外側被蓋核およびその直腹側の部に位置していた。図11Fに骨盤神経の5発群パルス刺激によって誘発された中枢ニューロンと骨盤神経膀胱枝のオシロスコープ上の像を示した。さらに図12Eは中枢ニューロン活動と骨盤神経膀胱枝の遠心性活動のリズムが類似していることをより明確に示すために、早い速度で記録したものである。また、この中枢ニューロン活動は図12のFに示すように会陰部刺激により骨盤神経活動が抑制されると平行して抑制された。これらのことからこのようなニューロンは橋排尿反射中枢からの出力性ニューロンと考えられる。このようなニューロンは骨盤神経膀胱枝を刺激していない状態では、ほとんど発射が認められないか、あるいはきわめて低頻度の発射を示すのみであった。骨盤神経の低頻度求心

図12 骨盤神経膀胱枝の求心性刺激によって誘発された橋排尿中枢ニューロン活動に対する迷走神経前幹の求心性刺激の効果。A：骨盤神経膀胱枝刺激開始時の効果。B, C, D：骨盤神経膀胱枝を1msec, 1Hz, 15Vで持続的に刺激しながら迷走神経前幹を太い黒線の期間 (vagus n.) 種々の強さで求心性に刺激 (20Hz, 1msec), 刺激強度はB, C, Dでそれぞれ15, 17.5, 20V。E：中枢ニューロンと骨盤神経膀胱枝の群発射を示す速い速度の記録。F：会陰部刺激による中枢ニューロン活動と骨盤神経膀胱枝の遠心性活動の抑制。Perineal stim.：会陰部圧迫刺激の期間。

性刺激 (15V, 1Hz, duration 1msec) によって、この中枢ニューロンの活動を増加させた状態で (図 12A), 横隔膜直上部での迷走神経前幹の求心性刺激による効果を観察した。15V, 20Hz, 1msec の刺激 (図 12B) では、中枢ニューロンの活動抑制はきわめて軽度であったが、17.5V, 20Hz (図 12C), 20V, 20Hz (図 12D) と刺激強度を強めるにつれて、その抑制の潜時は短縮し、抑制の程度も強くなった。なお、20V, 20Hz の刺激では刺激から中枢ニューロン活動の抑制までの潜時が約300msecで、刺激から骨盤神経活動の抑制までの潜時が約500msecであった。また刺激停止後も約16秒間中枢ニューロン活動は抑制された。また、骨盤神経膀胱枝の遠心性活動は中枢ニューロン活動ときわめて同期した抑制効果を示した。これらの結果より迷走神経を求心路とする膀胱抑制は橋排尿中枢活動を抑制

することによって引き起こされると結論される。

考 察

今回の実験で得られた知見は次のようである。1) 除脳イヌの食道、胃、十二指腸の伸展刺激によって、膀胱を支配する骨盤神経の遠心性活動および膀胱の反射性収縮が抑制された。2) この抑制反射は大部分の例で両側頸部迷走神経の切断後には消失することより、迷走神経を主な求心路とし、骨盤神経を遠心路とする反射である。3) これらの刺激によって発現した嘔吐様活動に一致して膀胱抑制、骨盤神経活動の抑制が出現した。4) さらに、迷走神経中の細径線維を通る求心性衝撃により橋排尿中枢の活動が抑制される。この結果、膀胱運動が抑制されることを明らかにした。

いままで上述のような食道-膀胱抑制反射、胃-膀胱抑制反射、および十二指腸-膀胱抑制反射の存在については報告が見当たらない。したがって、このような膀胱抑制反射の存在に関する報告は本論文が最初のものであろう。

十二指腸の伸展刺激では迷走神経切断後にも一部の例で強い伸展刺激、および空腸、回腸のコッヘルによるピンチ刺激によって膀胱運動および骨盤神経膀胱枝の軽度の抑制が認められた。この結果は内臓神経中の求心性線維を介する抑制反射の存在の可能性を示唆するものである。

上述の上部消化管ことに胃より膀胱への抑制反射の生理的意義に関しては次のように考えられる。摂食により胃内容が増加して、腹腔内圧が上昇すると、これにより膀胱が圧迫され、骨盤神経を求心路とする排尿反射を誘発するように作用するのかもしれないが、排尿反射が出現しないのは、胃の伸展によって発現した迷走神経の求心性衝撃がこの排尿反射の発現をある程度抑制するように作用している可能性が考えられる。他方、大腸支配の骨盤神経は胃の伸展刺激によって増加し⁹⁾、また大腸運動を亢進するように働くことが古くより知られ、胃-大腸反射と呼ばれている^{10)~15)}、イヌの食道¹⁶⁾、小腸¹⁷⁾の伸展刺激によっても、骨盤神経直腸枝の活動は増加し、時に直腸の大収縮を誘発することが報告されている。この場合の求心路も主として迷走神経であり、一部小腸の強い伸展刺激では内臓神経中の求心性線維を通して骨盤神経直腸枝の活動が増加されると報告されている¹⁷⁾。今回の実験では小腸からの膀胱抑制にも一部内臓神経中の求心路の関与を示唆する結果は、以前の直腸枝への反射に対する求心性経路の結果とよく一致する¹⁷⁾。

これら上部消化管伸展刺激あるいは迷走神経切断中枢端の強い強度の電気刺激中に横隔神経活動の嘔吐様活動が発現した時に、膀胱抑制がさらに著明になる。この結果は、嘔吐中枢の興奮が橋排尿中枢活動を抑制して、排尿をさらに抑制するように働く可能性を示唆する。他方、陰部神経の活動は嘔吐様活動に一致して増加し、外尿道括約筋を収縮して、嘔吐時の腹圧上昇による尿の漏出を防御するように作用していることを示す¹⁸⁾。また、このような嘔吐様運動に伴随する現象として、直腸支配の骨盤神経活動が抑制されるという報告がある¹⁹⁾²⁰⁾。したがって、嘔吐時には膀胱、直腸支配の副交感神経活動はともに抑制されるということができる。

なお、この実験では、両側下腹神経はほとんどの例で切断されており、交感神経を介しての効果は除かれている。したがって交感神経を介して膀胱運動の抑制が発現するかどうかは不明である。しかし、膀胱・直腸を切除して、一側骨盤神経の求心性刺激によって誘発された他側骨盤神経膀胱枝の活動が胸部迷走神経の求心性刺激によって抑制された。この事実、交感神経の活動の変化を介して膀胱が抑制され、二次的に骨盤神経活動が抑制されるものではないことを示す。

迷走神経を求心路とする膀胱抑制が橋排尿中枢の活動抑制によって発現するかどうかをこの実験でさらに明らかにしようとした。

Barrington¹⁾はネコで橋に排尿反射に関する中枢の存在することを初めて提唱した。彼は吻側部橋で上小脳脚の内側縁の直腹側を両側性に破壊すると、永久的な排尿障害が引き起こされることを示した。Bradleyはネコで一側の骨盤神経膀胱枝刺激により他側の骨盤神経膀胱枝に潜時200~300msecの上脊髄性反射活動が出現することを明らかにした。その後この反射活動はネコで早いもので80~120msec²¹⁾ラットで75~190msec(平均125±12.7msec)²²⁾イヌで250~430msec²³⁾であることが報告されている。現在のイヌの実験ではその潜時は364±61.5msecであり、ラット、ネコよりも長潜時である。この違いは種差によるものであろう。さらに橋吻側部の背外側被蓋核および背外側部網様体細胞よりのユニット活動がネコ^{24)~26)}、イヌ²⁷⁾、ラット²⁸⁾²⁹⁾で記録され、膀胱内圧の変化および骨盤神経膀胱枝の求心性刺激に応じてその放電頻度が変化するニューロンの存在することが示されてきた。膀胱収縮に一致して放電頻度が増加するユニット、膀胱弛緩時に発火していて膀胱収縮時に放電頻度の減少するユ

ニット、さらに膀胱内圧の変化に無関係に活動しているユニットなどが混在していることが明らかにされている。膀胱の収縮あるいは骨盤神経の求心性刺激時に発火頻度の増加するユニットが仙髄の排尿中枢を支配するものであるか、またはより上位の脳部位への感覚性の中継ニューロンであるか、あるいは他の機能に関連するニューロンであるかを推定することは困難である。岡田と山根²⁷⁾は骨盤神経膀胱枝の遠心性活動と橋中枢ニューロンの活動を同時に記録し、骨盤神経の遠心性活動と類似の約2~3Hzのリズムで同期して群発射を示すニューロンを橋排尿中枢の出現ニューロンと推定した。今回の実験では、膀胱を摘出した状態で、骨盤神経膀胱枝の群パルス刺激に応答するニューロンをまず検出し、さらに持続的な刺激によって約2Hzの群発射を示すかどうかを骨盤神経の遠心性活動と同時に描記して検討した。その結果上述のような群発射を示すニューロンは青斑核よりも内側の背外側被蓋核およびその直腹側の網様体細胞の一部に存在した。したがって、これらの部位に仙髄排尿中枢への出力ニューロンが存存すると推定される。さらに、このような群発射を示すニューロン活動は胸部迷走神経の求心性刺激によって抑制されることより、前述の迷走神経を求心路とする膀胱抑制反射は橋排尿中枢の活動抑制によって起こると結論されるであろう。

なお、橋排尿中枢の局在部位についてはラットでは橋吻側部の背外側被蓋核 Nucleus tegmentalis laterodorsalis (LDT) が小破壊実験³⁰⁾³¹⁾、HRP³²⁾、³H-proline、³H-leucine³³⁾を用いた組織学的検索、電気的刺激³⁴⁾などの方法で検索され、重要視されている。他方、ネコでは微小電気刺激実験で膀胱収縮の得られる部位は青斑核に相当するとされてきた³⁵⁾³⁶⁾。近年、ネコの青斑核は背側部の狭義の青斑核と腹側部の青斑核 α に二分されている。宮田ら³⁷⁾は除脳ネコの青斑核 α 、または青斑下核の電気刺激で、排尿が誘発されることを報告している。また、SugayaとMatsuyama³⁸⁾は除脳ネコの青斑核 α にコリン作動性物質である carbachol を注入して排尿が誘発されると報告した。除脳イヌでは、Nishizawaら³⁹⁾は吻側橋の電気刺激で排尿筋収縮と尿道弛緩を引き起こす部位は、青斑核 α 、青斑核、青斑周囲核 α の領域であると報告した。上述のように詳細な局在部位は動物によって必ずしも一致していない。しかし、今回の実験で、イヌでも背外側被蓋核(LDT)に相当する部位より排尿に関連する出力性ニューロンの性質をもった電気的活動を誘導すること

ができた。この所見はラットのみでなくイヌでもこの部位が排尿反射に重要なことを示唆する。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った恩師岡田博匡教授、田中啓幹教授に心より感謝いたします。また終始直接の御指導をいただいた福田博之助教授に深謝いたします。さらに多大なる御協力を頂いた教室員一同に御礼申し上げます。

文 献

- 1) Barrington, F.J.F.: The effect of lesions of the hind- and mid-brain on micturition in the cat. *Quart. J. Exp. Physiol.*, 15, 81—102, 1925.
- 2) Kuru, M.: Nervous control of micturition. *Physiol. Rev.*, 45, 425—494, 1965.
- 3) 土田正義: 排尿の神経支配. *日泌尿会誌*, 80, 1257—1277, 1989.
- 4) Torrens, M. and Morrison, J.F.B.: *The Physiology of the Lower Urinary Tract*, p. 199, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, New York, 1987.
- 5) Sato, A., Sato, Y. and Schmidt, R.F.: Reflexbladder activity induced by electrical stimulation of hind limb somatic afferents in the cat. *J. Auton. Nerv. System*, 1, 229—241, 1980.
- 6) Sato, A., Sato, Y., Schmidt, R.F. and Torigata, Y.: Somato-visceral reflexes in chronic spinal cats. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 7, 351—362, 1983.
- 7) 岡田博匡, 山根正信: イヌの膀胱への副交感神経発射に対する皮膚刺激の効果. *自律神経*, 14, 57—65, 1976.
- 8) 小山幸次郎: イヌの骨盤神経膀胱枝, 陰部神経尿道枝の遠心性活動に対する嗅結節電気刺激の効果. *日泌尿会誌*, 82, 922—931, 1991.
- 9) 岡田博匡, 深井喜代子: イヌの胃—大腸反射に対する橋排便反射中枢の役割. *自律神経*, 16, 230—236, 1979.
- 10) Macewen, W.: The function of the caecum and appendix. *Brit. Med. J.*, 2, 873—878, 1904.
- 11) Hertz, A.F. and Newton, A.: The normal movements of the colon in man. *J. Physiol. (Lond.)*, 47, 57—65, 1913.
- 12) Galapeaux, E.A. and Templeton, A.D.: The influence of filling of the stomach on the colon motility and defecation in the dog. *Am. J. Physiol.*, 119, 312—313, 1937.
- 13) Semba, T.: Studies on the gastro-colic reflexes. *Hiroshima J. Med. Sci.*, 2, 329—333, 1954.
- 14) 足立 勲: 胃—大腸反射について. *日本生理誌*, 21, 386—396, 1959.
- 15) Snape, W.J., Wright, S.H., Battle, W.M. and Cohen, S.: The gastrocolic response; evidence for a neural mechanism. *Gastroenterology*, 77, 1235—1240, 1979.
- 16) 深井喜代子, 岡田博匡: イヌの食道—大腸反射に対する橋排便反射中枢の役割. *自律神経*, 17, 107—112, 1980.
- 17) 岡田博匡, 深井喜代子: イヌの小腸—大腸反射に対する橋排便反射中枢の役割. *自律神経*, 6, 307—313, 1979.
- 18) Koga, T. and Fukuda, H.: Characteristic behavior of the respiratory muscles, esophagus, and external anal and urethral sphincters during straining, retching, and vomiting in the decerebrate dog. *Jpn. J. Physiol.*, 40, 789—807, 1990.
- 19) Okada, H. and Furukawa, N.: The outflow of the autonomic nerves innervating the distal colon and the kidney during vomiting in dogs. *日本生理誌*, 43, 394, 1981.
- 20) 岡田博匡: 消化管支配自律神経の遠心性活動と作用. *日本生理誌*, 46, 125—138, 1984.
- 21) De Groat, W.C.: Nervous control of the urinary bladder of the cat. *Brain Res.*, 87, 201—211, 1975.
- 22) Steers, W.D. and de Groat, W.C.: Effect of bladder outlet obstruction on micturition reflex pathways in the rat. *J. Urol.*, 140, 864—871, 1988.
- 23) 岡田博匡: 排尿の生理. *神経研究の進歩*, 28, 387—395, 1984.
- 24) Bradely, W.E. and Conway, C.J.: Bladder representation in the pontine-mesencephalic reticular formation. *Exp. Neurol.*, 16, 237—249, 1966.
- 25) Koshino, K.: Spontaneous potential activities related to the intravesical pressure in the pontine area of the cat. *Jpn. J. Physiol.*, 20, 272—280, 1970.
- 26) Noto, H., Roppolo, J.R. and deGroat, W.C.: Correlation between bladder activity and neuronal firing in the pontine micturition center of the cat. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 13, 733, 1987.
- 27) 岡田博匡, 山根正信: イヌの膀胱運動のリズムをもった橋・中脳の単位放電. *自律神経*, 11, 46—57, 1974.
- 28) Elam, M., Thorén, P. and Svensson, T.H.: Locus coeruleus neurons and sympathetic nerves: Activation by visceral afferents. *Brain Res.*, 375, 117—125, 1986.
- 29) Willette, R.N., Morrison, S., Sapru, H.N. and Reis, D.J.: Stimulation of opiate receptors in the dorsal pontine tegmentum inhibits reflex contraction of the urinary bladder. *J. Phar-*

- macol. Exp. Therap., 244, 403—409, 1987.
- 30) 佐藤啓二：橋被蓋部に存在する排尿反射中枢に関する実験的研究. 脳と神経, 29, 63—71, 1977.
 - 31) Satoh, K., Shimizu, N., Tohyama, M. and Maeda, T.: Localization of the micturition reflex center at the dorsolateral pontine tegmentum of the rat. *Neurosci. Lett.*, 8, 27—33, 1978.
 - 32) Satoh, K., Tohyama, M., Sakumoto, T., Yamamoto, K. and Shimizu, N.: Descending projection of the nucleus tegmentalis laterodorsalis to the spinal cord; studied by the horseradish peroxidase method following 6-hydroxydopa administration. *Neurosci. Lett.*, 8, 9—15, 1978.
 - 33) Loewy, A.D., Saper, C.B. and Baker, R.P.: Descending projections from the pontine micturition center. *Brain Res.*, 172, 533—538, 1979.
 - 34) Noto, H., Roppolo, J.R., Steers, W.D. and de Groat, W.C.: Excitatory and inhibitory influences on bladder activity elicited by electrical stimulation in the pontine micturition center in the rat. *Brain Res.*, 492, 99—115, 1989.
 - 35) Wang, S.C. and Ranson, S.W.: Autonomic responses to electrical stimulation of the lower brain stem. *J. Comp. Neurol.*, 71, 437—455, 1939.
 - 36) Kuru, M. and Yamamoto, H.: Fiber connections of the pontine detrusor nucleus (Barrington). *J. Comp. Neurol.*, 123, 161—186, 1964.
 - 37) 宮田昌伸, 森 茂美, 黒田一秀：排尿における仙髄および橋の機能的役割に関する研究. 日泌尿会誌, 75, 826—835, 1984.
 - 38) Sugaya, K. and Matsuyama, K.: Effects of chemical stimulation to the pontine micturition center of the cat. *Neurosci. Res., Suppl.*, 5, S23, 1987.
 - 39) Nishizawa, O., Sugaya, K., Noto, H., Harada, T. and Tsuchida, S.: Pontine micturition center in the dog. *J. Urol.*, 140, 872—874, 1988.

(1992年7月16日受理)