除脳犬の排尿反射における仙髄内 α -adrenaline 受容性 機構の役割に関する研究

秋田大学医学部泌尿器科 (主任: 土田正義教授)

下 田 直 威

ROLES OF SACRAL SPINAL ALPHA-ADRENOCEPTIVE MECHANISM IN MICTURITION REFLEX IN THE DECEREBRATE DOG

Naotake Shimoda

Department of Urology, Akita University School of Medicine

(Chief: Prof. S. Tsuchida)

Roles of sacral spinal alpha-adrenoceptive mechanism in micturition reflex were examined in 19 decerebrate dogs. Alpha₁- and alpha₂-adrenergic agents were injected into the sacral subarachnoidal space. Micturition reflex was evoked by filling the bladder before and after the drug injection. The intravesical pressure (IVP), the intraurethral pressure (IUP) and the electromyogram (EMG) of the external urethral sphincter muscle (EUS) were recorded simultaneously. The bladder volume, the IVP at the threshold of micturition reflex, the minimum IUP, the maximum IUP and the mean IUP were measured during collecting phase. The maximum IVP and the minimum IUP were measured during contraction phase. The effects of adrenergic agents on these measured parameters were analyzed using Wilcoxon's test. The changes of the EUS-EMG were also studied.

Intrathecal injection of phenylephrine, an alpha₁-agonist, significantly increased the bladder volume and the mean IUP during the collecting phase, and tended to enhance the EUS-EMG during both phases. Intrathecal injection of prazosin, an alpha₁-antagonist, tended to diminish the EUS-EMG during both phases. Intrathecal injection of clonidine, an alpha₂-agonist, significantly decreased the minimum IUP, the maximum IUP and the mean IUP during the collecting phase, and tended to diminish the EUS-EMG during both phases. Intrathecal injection of yohimbine, an alpha₂-antagonist, decreased the maximum IVP during the collecting phase significantly.

These results suggest that the sacral alpha-adrenoceptive mechanism mediates elevation of the threshold of micturition reflex and facilitation of the EUS activity via alpha₁-receptor, while facilitation of the bladder contractility and inhibition of the EUS activity via alpha₂-receptor.

Key words: micturition reflex, sacral cord, alpha-adrenoceptive mechanism

要旨: 目的: 仙髄内 α -adrenaline 受容性機構の排尿反射に果たす役割を検討した。方法: 除脳犬19頭を使用して, α_1 -および α_2 -受容体の刺激剤と遮断剤を仙髄部髄腔内に投与し, その前後で排尿反射を引き起こして, 膀胱内圧, 尿道内圧および外尿道括約筋筋電図を同時記録した。蓄尿相で膀胱容量, 膀胱収縮発現時の膀胱内圧(閾値圧), 最低尿道内圧, 最高尿道内圧および平均尿道内圧を, 収縮相で最高膀胱収縮圧と最低尿道内圧を測定し, 薬剤投与前後の有意差を検定した。さらに薬剤投与による外尿道括約筋筋電図の変化を検討した。結果: α_1 -刺激剤の phenylephrine を投与すると, 蓄尿相で膀胱容量と平均尿道内圧が有意に上昇した。外尿道括約筋筋電図は蓄尿・収縮両相で増強する傾向を示した。 α_1 -遮断剤の prazosin を投与すると, 外尿道括約筋筋電図は蓄尿・収縮両相で減弱する傾向を示した。 α_2 -刺激剤の clonidine を投与すると, 蓄尿相で最低尿道内圧, 最高尿道内圧および平均尿道内圧が有意に低下した。

外尿道括約筋活動は蓄尿・収縮両相で減弱する傾向を示した。 α_2 -遮断剤の yohimbine を投与すると、収縮相で最高膀胱収縮圧が有意に低下した。結論：仙髄内 α -adrenaline 受容性機構は、 α_1 -受容体を介して排尿反射閾値の上昇と外尿道括約筋活動の促進を、 α_2 -受容体を介して膀胱収縮力の促進と外尿道括約筋活動の抑制をもたらすことが推察された。

キーワード：排尿反射，仙髄， α -adrenaline 受容性機構

緒 言

蓄尿と排尿は膀胱と尿道の協調的な働きにより行われる。排尿には橋排尿中枢を介する神経反射が必須であるが、仙髄はこの反射の中継部位として、また蓄尿と排尿に関わる種々の脊髄反射の中枢として重要な役割を果たしている^{1)~5)}。

橋排尿中枢は橋吻側部の青斑核を含む背外側被蓋野に存在するが^{3)6)~9)}、この領域は noradrenaline 含有細胞に富み、その投射は仙髄に到達している^{3)10)~12)}。したがって、橋排尿中枢の noradrenaline 含有細胞からの投射が仙髄で排尿反射を調節している可能性がある。最近 Yoshimura ら¹³⁾¹⁴⁾は、青斑核からの下行性 noradrenaline 性投射が、仙髄で α_1 -受容体を介して排尿を引き起こすと報告している。これに対して Downie ら¹⁵⁾は、仙髄内 α_1 -受容体は排尿に直接関与はしないと反論している。また外尿道括約筋の活動が仙髄で α_1 -受容体を介して促進され¹⁶⁾、 α_2 -受容体を介して抑制される¹⁵⁾¹⁷⁾という報告もあるが一定の見解には達していない。

著者は仙髄内 α -adrenaline 受容性機構が蓄尿と排尿に果たす役割を明らかにするため、除脳犬を使用して α_1 -および α_2 -受容体刺激剤と遮断剤を仙髄腔内に投与し、それらが排尿反射に及ぼす効果を検討した。

対象・方法

体重 6~12kg の雑種成犬 19 頭（雄 10 頭，雌 9 頭）を使用した。麻酔の影響を受けずに再現性のある排尿反射を誘発するため⁸⁾¹⁸⁾、除脳無麻酔下で実験した。薬剤は仙髄腔内に投与し、その前後で膀胱内注水により排尿反射を引き起こし、膀胱内圧、尿道内圧および外尿道括約筋筋電図を同時記録して膀胱と尿道の動態変化を検討した。

実験のための手術操作を述べる。thiamylal sodium (20mg/kg) を静脈内投与したのち、前肢皮静脈にカテーテルを挿入して補液路とした。仰臥位で前頸部を切開し、気管にチューブを挿入してレスピレーター（アイカ R-60）に連結した。以後の手術操作は、enflurane (1~5%)，笑気 (4l/min) および酸素 (2l/min) による吸入麻酔下に行った。両側の総頸動脈を剝離結紮

し、血圧測定のために片側の総頸動脈中枢側に heparin 加生理的食塩水を満たしカテーテルを挿入して圧トランスデューサー（Statham P-50）に連結した。

次に体位を腹臥位として頭部を固定し、除脳のために頭頂部の頭蓋骨を切除した。上丘吻側縁で脳幹を切斷して上位脳を除去した。次に腰背部を正中切開し、第 4 と第 5 腰椎棘突起部の多裂筋を切除したのち、第 4 腰椎の椎弓切除を行った。硬膜に小孔を開け、直径 1mm のカテーテルを仙髄に相当する尾側方向のクモ膜下腔へ 2~3cm 挿入して薬剤投与経路とし、硬膜に瞬間接着剤で固定した。

再び体位を変換して腹部を正中切開し、膀胱内注水と膀胱内圧測定のために、膀胱頂部から外径 12Fr の 2 腔カテーテルを膀胱内に挿入して固定した。一方の経路は注入ポンプに連結し、他方の経路は生理的食塩水を満たして圧トランスデューサー（Statham P-50）に連結した。尿道内圧測定のために外径 4Fr のマイクロチップ圧トランスデューサー（MILLAR PC-360）を雄では外尿道口から、雌では膀胱頸部直下から尿道に挿入した。先端は近位尿道すなわち雄では前立腺部尿道、雌では挿入部から 2cm 以内の平滑筋性尿道内に固定した。尿流の影響を除いて、尿道固有の活動変化を検討するために膀胱頸部で尿道を結紮した。外尿道括約筋活動電位を測定するために、2 本の直径 0.1mm ステンレスワイヤー電極を尿道固有横紋筋に刺入した。

下腹神経を介する交感神経の影響を除くために両側下腹神経を切斷した。膀胱への尿の流入を防ぐために下部尿管を結紮して腎盂側尿管を切開し、カテーテルを挿入して尿を体外に誘導した。腹腔内圧が膀胱内圧と尿道内圧へ与える影響を除くために腹部切開創は開放のままとし、濡れガーゼで同部を覆った。手術終了後は吸入麻酔を中止し、温熱ランプで体温を 36°C に保ち、レスピレーターで呼吸を管理した。

実験は麻酔の影響を除くために吸入麻酔中止後 2 時間以上経ってから行った。また髄腔内へ投与する薬剤が脳方向に拡散しないように、頭部を高く保った。

記録方法の模式図を図 1A に示す。血圧、膀胱内圧および外尿道括約筋活動はアンプ（それぞれ日本光電

AP-601G, AP600G, AB600G) を使用して増幅した。尿道内圧はコントロールユニット (MILLAR TCB-100) を介したのち, DC アンプ (日本光電 AD-601G) を使用して増幅した。それぞれの信号はサーマルアレイレコーダー (日本光電 RTA-1200) を使用して記録用紙上に同時記録した。

排尿反射は, 膀胱内に生理的食塩水を5ml/min の速度で注入して引き起こした。等容量性膀胱収縮による膀胱内圧の急激な上昇を認めた時点で膀胱内注水を停止し, 膀胱収縮が終わったのち膀胱内容液を計測して膀胱容量とした。

使用薬剤は次の通りである。

α_1 -刺激剤: phenylephrine (L-phenylephrine hydrochloride SIGMA)

α_1 -遮断剤: prazosin (prazosin hydrochloride SIGMA)

α_2 -刺激剤: clonidine (clonidine hydrochloride SIGMA)

α_2 -遮断剤: yohimbine (yohimbine hydrochloride SIGMA)

各薬剤は生理的食塩水に溶解し, 0.1~0.3ml を仙髄腔内に緩徐に注入した。

薬剤投与前後で膀胱内注水により排尿反射を引き起こし, 膀胱と尿道の動態に及ぼす薬剤の効果を検討した。薬剤投与後の排尿反射は, 髄腔内投与薬剤の作用が固定すると考えられる投与5分後から膀胱内注水を開始して引き起こした。

パラメーターとして, 蓄尿相に関しては膀胱容量, 膀胱収縮発現時の膀胱内圧 (閾値圧), 最低尿道内圧, 最高尿道内圧および平均尿道内圧を測定した。排尿相 (収縮相) に関しては最高膀胱収縮圧と最低尿道内圧を測定した。

図1Bに示すように, 蓄尿相は膀胱内注水開始から, 膀胱収縮発現とそれに同期する外尿道括約筋の持続的な活動電位の消失までとし, 収縮相は膀胱収縮発現から, 外尿道括約筋の持続的な活動電位の出現までとした。また蓄尿相の平均尿道内圧は蓄尿相1分毎の尿道内圧を平均して求めた。

各パラメーターは平均値±標準誤差で示し, 薬剤投与前後の有意差は Wilcoxon 検定を用いて危険率0.05および0.01で検定した。さらに薬剤投与による外尿道括約筋筋電図の変化を検討した。

薬剤投与前には3回以上の排尿反射を引き起こして, 各パラメーターが安定していることを確認した。

図1 A: 記録方法の模式図 (雄の場合)。B: 代表的な排尿反射における膀胱内圧, 尿道内圧および外尿道括約筋筋電図の同時記録例。a: 閾値圧, b: 蓄尿相の最低尿道内圧, c: 最高尿道内圧, d: 最高膀胱収縮圧, e: 収縮相の最低尿道内圧。外尿道括約筋筋電図の下に蓄尿相と収縮相を示す。

以上の実験方法については, 秋田大学医学部動物実験委員会の承認を得た。

結果

19頭の薬剤投与前の膀胱と尿道の動態は以下の通りであった。

蓄尿相では膀胱内注水に伴い膀胱内圧は徐々に上昇した。尿道内圧は最低尿道内圧 $9.9 \pm 0.9 \text{ cmH}_2\text{O}$ から最高尿道内圧 $16.9 \pm 1.5 \text{ cmH}_2\text{O}$ の範囲で変動しながら, 徐々に上昇するものと, 一旦上昇したのち徐々に下降するものがあった。平均尿道内圧は $12.8 \pm 1.1 \text{ cmH}_2\text{O}$ であった。外尿道括約筋は膀胱内注水に伴い持続的な活動電位が徐々に増強したが, 膀胱収縮の発現直前にやや減弱するものもあった。膀胱容量が $46.3 \pm 5.6 \text{ ml}$ に達すると, 膀胱収縮が生じて膀胱内圧は急激に上昇した。膀胱容量は $9.8 \sim 109 \text{ ml}$ と個体差はあるが, 同一個体での再現性は良好であった。膀胱収縮発現の閾値圧は $24.0 \pm 1.9 \text{ cmH}_2\text{O}$ であった。

収縮相では膀胱内圧の急激な上昇とほぼ同期して尿道内圧は急激に下降し, 外尿道括約筋の持続的な活動電位は消失した。最高膀胱収縮圧は $105.8 \pm 5.9 \text{ cmH}_2\text{O}$, 最低尿道内圧は $6.1 \pm 1.1 \text{ cmH}_2\text{O}$ であった。外尿道括約筋の持続的な活動電位は, 膀胱収縮の出現後 79.5 ± 10.6 秒で出現し, 膀胱内圧は 97.7 ± 10.2 秒で収縮前の圧に戻った。尿道内圧は膀胱収縮の出現後 448.0 ± 114.7 秒で膀胱内注水前の圧に戻った。全例で

表1 phenylephrine 髄腔内投与の効果 (n=6)

	投与前	投与後
蓄尿相		
膀胱容量 (ml)	38.6±8.3	45.4±9.2*
閾値圧 (cmH ₂ O)	20.7±4.6	27.0±4.1
最低尿道内圧 (cmH ₂ O)	12.3±2.2	14.1±2.7
最高尿道内圧 (cmH ₂ O)	18.5±3.1	22.0±4.3
平均尿道内圧 (cmH ₂ O)	15.2±2.6	17.4±3.0*
収縮相		
最高膀胱収縮圧 (cmH ₂ O)	100.0±10.6	102.6±10.1
最低尿道内圧 (cmH ₂ O)	9.6±2.5	11.0±3.6

mean±SE, *: p<0.05

膀胱収縮出現に伴い外尿道括約筋の持続的な活動電位が消失したのち、膀胱内圧が最高値に達する前後から、1～3Hzの頻度で律動的な活動電位が出現した。この外尿道括約筋の律動的な活動は尿道内圧の波形にはほとんど影響を与えなかった。

各薬剤投与前には対照として生理的食塩水0.3mlを髄腔内に注入したが、各パラメーターに変化はなかった。また、どの薬剤の投与でも血圧に大きな変化はなかった。

1. phenylephrine の効果

6頭で検討した。phenylephrine の投与量は10～430 μgであった。図2Aにphenylephrine投与前後における膀胱内圧、尿道内圧、外尿道括約筋筋電図および血圧の同時記録例を、表1にphenylephrine投与による各パラメーターの変化を示す。

蓄尿相では膀胱容量が有意に増加した (p<0.05)。閾値圧は6頭中5頭で上昇したが有意ではなかった。最低および最高尿道内圧は6頭中5頭で上昇したが有意ではなかった。しかし平均尿道内圧は有意に上昇した (p<0.05)。外尿道括約筋活動電位は図2AおよびBに示すように6頭中4頭で増強したが、2頭では明らかな変化はなかった。

収縮相では最高膀胱収縮圧と最低尿道内圧に有意な変化はなかった。外尿道括約筋の律動的な活動電位は図2AおよびBに示すように6頭中4頭で増強したが、2頭では明らかな変化はなかった。

2. prazosin の効果

6頭で検討した。prazosin の投与量は10～300 μgであった。図3Aにprazosin投与前後における膀胱内圧、尿道内圧、外尿道括約筋筋電図および血圧の同時記録例を、表2にprazosin投与による各パラメーターの変化を示す。

蓄尿相では膀胱容量、閾値圧、最低尿道内圧、最高尿道内圧および平均尿道内圧に有意な変化はなかつ

図2 A: phenylephrine 髄腔内投与前後の排尿反射の代表例(7kg, 雌, 投与量430 μg)。尿道内圧記録上の点線は15cmH₂Oを示す。膀胱容量は投与前10ml, 投与後15mlであった。B: phenylephrine 髄腔内投与により外尿道括約筋筋電図が増強したA以外の3例。記録は投与前後のそれぞれ10分間分を示す。記録下の実線は収縮相を示す。

表2 prazosin 髄腔内投与の効果 (n=6)

	投与前	投与後
蓄尿相		
膀胱容量 (ml)	55.6±9.3	57.0±12.0
閾値圧 (cmH ₂ O)	27.4±4.3	23.8±3.5
最低尿道内圧 (cmH ₂ O)	9.0±2.0	9.1±2.0
最高尿道内圧 (cmH ₂ O)	17.9±5.0	15.4±4.2
平均尿道内圧 (cmH ₂ O)	12.5±2.8	11.9±3.0
収縮相		
最高膀胱収縮圧 (cmH ₂ O)	113.3±7.9	101.3±5.8
最低尿道内圧 (cmH ₂ O)	6.0±3.5	5.4±3.1

mean±SE

た。外尿道括約筋活動電位は図3AおよびBに示すように6頭中3頭で減弱したが、3頭では明らかな変化はなかった。

収縮相では最高膀胱収縮圧と最低尿道内圧に有意な変化はなかった。外尿道括約筋の律動的な活動電位は図3AおよびBに示すように6頭中3頭で減弱したが、3頭では明らかな変化はなかった。

3. clonidine の効果

8頭で検討した。clonidine の投与量は70～320 μgであった。図4Aにclonidine投与前後における膀胱内圧、尿道内圧、外尿道括約筋筋電図および血圧の同時記録例を、表3にclonidineに投与による各パラメー

図3 A: prazosin 髄腔内投与前後の排尿反射の代表例(7kg, 雌, 投与量100 μ g). 尿道内圧記録上の点線は, 25cmH₂Oを示す. 膀胱容量は投与前17ml, 投与後13mlであった. B: prazosin 髄腔内投与により外尿道括約筋筋電図が減弱したA以外の2例. 記録は投与前後のそれぞれ10分間分を示す. 記録下の実線は収縮相を示す.

図4 A: clonidine 髄腔内投与前後の排尿反射の代表例(6kg, 雌, 投与量90 μ g). 尿道内圧記録上の点線は25cmH₂Oを示す. 膀胱容量は投与前34ml, 投与後47mlであった. B: clonidine 髄腔内投与により外尿道括約筋筋電図が減弱した5例. 記録は投与前後のそれぞれ10分間分を示す. 記録下の実線は収縮相を示す.

表3 clonidine 髄腔内投与の効果(n=6)

	投与前	投与後
蓄尿相	膀胱容量(ml)	52.2 $\pm$ 15.3
	閾値圧(cmH ₂ O)	25.5 $\pm$ 4.4
	最低尿道内圧(cmH ₂ O)	9.7 $\pm$ 2.3
	最高尿道内圧(cmH ₂ O)	16.0 $\pm$ 2.7
	平均尿道内圧(cmH ₂ O)	12.2 $\pm$ 2.3
収縮相	最高膀胱収縮圧(cmH ₂ O)	99.7 $\pm$ 15.2
	最低尿道内圧(cmH ₂ O)	3.1 $\pm$ 1.8

mean $\pm$ SE, *: p<0.05 **: p<0.01

図5 yohimbine 髄腔内投与前後の排尿反射の代表例(7kg, 雌, 投与量180 μ g). 膀胱容量は投与前11ml, 投与後12mlであった.

表4 yohimbine 髄腔内投与の効果(n=8)

	投与前	投与後
蓄尿相	膀胱容量(ml)	49.2 $\pm$ 11.1
	閾値圧(cmH ₂ O)	22.5 $\pm$ 3.5
	最低尿道内圧(cmH ₂ O)	8.7 $\pm$ 1.2
	最高尿道内圧(cmH ₂ O)	15.9 $\pm$ 2.4
	平均尿道内圧(cmH ₂ O)	11.5 $\pm$ 1.8
収縮相	最高膀胱収縮圧(cmH ₂ O)	110.7 $\pm$ 13.2
	最低尿道内圧(cmH ₂ O)	6.7 $\pm$ 0.9

mean $\pm$ SE, **: p<0.01

ターの変化を示す.

蓄尿相では膀胱容量と閾値圧に有意な変化はなかったが, 最低尿道内圧, 最高尿道内圧および平均尿道内圧は有意に低下した(それぞれ p<0.05, p<0.05, p<0.01). 外尿道括約筋活動電位は図4Bに示すように8頭中5頭で減弱したが, 3頭では明らかな変化はなかった.

収縮相では最高膀胱収縮圧と最低尿道内圧に有意な変化はなかった. 外尿道括約筋の律動的な活動電位は図4Bに示すように8頭中2頭で減弱したが, 6頭では明らかな変化はなかった.

4. yohimbine の効果

8頭で検討した. yohimbine の投与量は70~450 μ g

であった。図5に yohimbine 投与前後における膀胱内圧、尿道内圧、外尿道括約筋筋電図および血圧の同時記録例を、表4に yohimbine 投与による各パラメーターの変化を示す。

蓄尿相では膀胱容量、閾値圧、最低尿道内圧、最高尿道内圧および平均尿道内圧に有意な変化はなく、外尿道括約筋活動電位にも明らかな変化はなかった。

収縮相では最高膀胱収縮圧は有意に低下したが ($p < 0.01$)。最低尿道内圧に有意な変化はなく、外尿道括約筋の律動的な活動電位にも明らかな変化はなかった。

考 察

蓄尿相と収縮相において、仙髄内 α -adrenaline 受容性機構が膀胱と尿道の活動制御に度たす役割について述べる。

蓄尿相で働く神経機構は以下のように説明されてきた。膀胱伸展刺激は骨盤神経を經由して脊髄に入り、仙髄 Onuf 核細胞を興奮させ陰部神経を介して外尿道括約筋を収縮させる。またその刺激は脊髄内を上行して胸腰髄交感神経核を興奮させ、下腹神経を介して膀胱を弛緩させて内尿道括約筋を収縮させる。この蓄尿反射機構は、さらに上位脳によっても調節されている^{3)19)~21)}。

本実験では α_1 -刺激剤の phenylephrine で膀胱容量が有意に増加し、膀胱収縮の閾値圧は6頭中5頭で上昇したが、 α_1 -遮断剤の prazosin では有意な変化がなく、また α_2 -刺激剤の clonidine や α_2 -遮断剤の yohimbine でも膀胱容量と閾値圧に有意な変化はなかった。

膀胱容量と閾値圧は排尿反射が発現する時期の指標であるが、排尿反射発現時期を制御する機構として、膀胱内圧の上昇が膀胱収縮を引き起こすための switching 機構の一つが仙髄に存在すると考えられている²²⁾²³⁾。本実験成績は、仙髄内 α_1 -受容体の刺激がこの switching 機構の作動を遅らせることを示唆している。しかし、prazosin で α_1 -受容体を遮断しても膀胱容量と閾値圧に有意な変化がなかったことから、仙髄内 α_1 -受容性機構は実際の蓄尿相では膀胱制御にはあまり関与していないと考えられる。

本実験で蓄尿相における外尿道括約筋活動は、phenylephrine では6頭中4頭で増強し、prazosin では6頭中3頭で減弱した。また clonidine でも8頭中5頭で減弱した。

Gajewski ら¹⁶⁾は麻酔猫で prazosin を静脈内投与すると、陰部神経や骨盤神経を電気刺激して対側の陰部

神経で記録される骨盤—陰部神経反射や陰部—陰部神経反射が抑制され、外尿道括約筋の活動は減弱したと報告した。また Downie and Bialik¹⁸⁾も同様の実験系で、clonidine の静脈内投与が骨盤—陰部神経反射や陰部—陰部神経反射を抑制し、これは yohimbine で拮抗されたと報告した。

本実験では外尿道括約筋の活動を筋電図で評価したが、Gajewski ら¹⁶⁾や Downie ら¹⁸⁾の神経反射で検討した成績とほぼ同様の結果であり、外尿道括約筋の活動は仙髄内 α_1 -受容体刺激により促進され、 α_2 -受容体刺激により抑制されると考えられる。

著者ら^{24)~26)}は除脳猫を使用して排尿反射時の Onuf 核細胞の細胞内電位記録を行い、蓄尿相では膀胱伸展に伴い興奮性と抑制性の synaptic noise がともに増加すると報告した。外尿道括約筋に対する phenylephrine や clonidine の効果も、それぞれ Onuf 核細胞への興奮性入力や抑制性入力を促進した結果だと考えられる。

また、本実験では膀胱頸部を結紮してマイクロチップ圧トランスデューサーを近位尿道に固定することにより、尿道固有の内圧変化を記録した。その結果、蓄尿相の尿道内圧は phenylephrine では有意に上昇したが prazosin では有意な変化を示さず、clonidine で有意に低下したが yohimbine では有意な変化を示さなかった。これらの結果は外尿道括約筋活動に対する薬剤の効果と類似しており、尿道内圧が外尿道括約筋活動の影響を受けた可能性がある。しかし、収縮性の外尿道括約筋活動の律動的な活動は尿道内圧波形にほとんど影響していなかったことから、尿道内圧の変化は尿道平滑筋そのものの反応を捉えている可能性もある。下腹神経を切断したにもかかわらず蓄尿相で尿道内圧が徐々に上昇するものがあったことは、骨盤神経尿道枝に交感神経幹からの神経線維が含まれていて尿道平滑筋を収縮させたか、あるいは副交感神経そのものが尿道平滑筋を収縮させたとも考えられる。

一方、収縮相で働くおもな神経機構は、以下のように説明されてきた。膀胱伸展刺激により橋排尿中枢が興奮すると、その興奮は仙髄の副交感神経節前細胞を興奮させ、骨盤神経を介して膀胱収縮を引き起こす。また橋排尿中枢の興奮は Onuf 核細胞を抑制して外尿道括約筋を弛緩させ、胸腰髄交感神経核の興奮を抑制して尿道平滑筋を弛緩させる^{1)~3)5)}。

本実験では膀胱頸部を結紮したことにより、膀胱は尿道の変化とは関係なく等容量性収縮を起こし、収縮

相の最高膀胱収縮圧は仙髄副交感神経節前細胞の出力の指標になると考えられる。本実験で収縮相の最高膀胱収縮圧は phenylephrine や prazosin で有意に変化せず、clonidine でも変化しなかったが、yohimbine で有意に低下した。

収縮相の膀胱制御における仙髄内 α -adrenaline 受容性機構に関して、Yoshimura ら¹⁴⁾は、麻酔猫で 6-hydroxydopamine (6-OHDA) を青斑核に注入して catecholamine を枯渇させると排尿反射が消失するが、仙髄髄腔内 phenylephrine を投与すると排尿反射が生じ、prazosin では排尿反射が抑制されると報告した。また彼ら¹³⁾は、麻酔猫の橋排尿中枢の電気刺激による膀胱収縮は yohimbine 髄腔内投与の影響を受けなかったと報告し、青斑核細胞に起源する noradrenaline が、仙髄で α_1 -受容体を介して副交感神経節前細胞を興奮させ膀胱収縮を引き起こすと結論した。これに対して Downie ら¹⁵⁾は、覚醒猫で 6-OHDA を髄腔内に投与しても膀胱容量と排尿時間が増加したのみで完全に排尿でき、prazosin を髄腔内に投与しても排尿に変化はなかったと報告し、下行性 noradrenaline 性投射は排尿を促進するが、 α_1 -受容体の直接関与はないと反論した。一方、Galeano ら²⁸⁾は除脳猫の髄腔内に clonidine を投与すると、橋排尿中枢興奮による膀胱収縮は抑制され脊髄反射による膀胱収縮が促進されたと報告し、 α_2 -受容性機構の排尿反射への関与を示唆している。

本実験成績は Yoshimura ら¹⁴⁾の成績とは異なり、膀胱収縮に仙髄内 α_1 -受容体の直接関与が認められない点で Downie ら¹⁵⁾と同様であった。Yoshimura ら¹⁴⁾の成績との相違について麻酔猫と除脳無麻酔犬という実験条件の違いを考慮する必要はあるが、むしろ本実験の yohimbine の成績からは、 α_2 -受容性機構が膀胱収縮に対して促進的に働くことが示唆される。clonidine により最高膀胱収縮圧が有意に増加しなかったのは、この α_2 -受容性機構が排尿における中心的な系ではなく修飾系として働いているためか、内因性の noradrenaline が α_2 -受容体にすでに最大限に作用していて α_2 -刺激剤を投与しても効果が生じなかったためと考えたと説明できる。

また本実験で収縮相における外尿道括約筋の律動的な活動は、phenylephrine では 6 頭中 4 頭で増強し、prazosin では 6 頭中 3 頭で減弱した。また clonidine では 8 頭中 2 頭で減弱した。このような律動的な活動は猫やラットなどでも観察されるが、これら動物特有

の排尿様式と考えられる。著者ら^{24)~26)}は細胞内電位記録で、収縮相では Onuf 核細胞に強い抑制性入力働いて外尿道括約筋の持続的活動が消失するが、この間の律動的活動に対応して Onuf 核細胞もスパイク発射していることを明らかにした。したがって、蓄尿相で Onuf 核細胞に働く仙髄内 α_1 -受容性機構による促進と α_2 -受容性機構による抑制は、収縮相でも同じように働いていると考えられる。

また本実験では収縮相の最低尿道内圧は、phenylephrine, prazosin, clonidine および yohimbine のいずれによっても有意に変化しなかった。収縮相の尿道内圧の変動に関して Khalaf²⁸⁾や能登²⁹⁾は、膀胱収縮時の尿道内圧の下降が筋弛緩剤でも消失せず、尿道平滑筋の弛緩を反映していると報告した。また佐藤³⁰⁾は、非動化除脳犬の橋排尿中枢電気刺激による膀胱収縮時の尿道内圧の下降は、交感神経幹と下腹神経の切断では減少はしても消失せず、骨盤神経の切断で完全に消失すると報告し、橋排尿中枢の興奮が骨盤神経を介して尿道平滑筋を弛緩させることを示唆した。本実験では下腹神経を切断しており、収縮相の尿道内圧下降は骨盤神経の興奮が尿道平滑筋を弛緩させたためで、それには仙髄内 α -adrenaline 受容性機構は関与しないと考えられる。

以上に述べてきたように、本実験では仙髄 α_1 -受容体刺激で膀胱容量増加と外尿道括約筋活動増強が、 α_2 -受容体刺激で外尿道括約筋活動減弱がみられ、また α_1 -受容体遮断で外尿道括約筋活動減弱が、 α_2 -受容体遮断で膀胱収縮力低下がみられた。したがって、仙髄の α -adrenaline 受容性機構は α_1 -および α_2 -受容体を介して、それぞれ膀胱には抑制と促進、外尿道括約筋には促進と抑制という相反する調節作用を行っていると考えられる。

結 論

蓄尿と排尿で仙髄内 α -adrenaline 受容性機構がどのように働いているかを明らかにするため、除脳犬の排尿反射に及ぼす α_1 -および α_2 -刺激剤と遮断剤の仙髄髄腔内投与の効果を検討し以下の成績を得た。

1) phenylephrine を髄腔内に投与すると、膀胱容量が有意に増加した。また蓄尿相の尿道内圧が有意に上昇し、外尿道括約筋活動電位が増強した。

2) prazosin を髄腔内に投与すると、外尿道括約筋活動電位が減弱した。

3) clonidine を髄腔内に投与すると、蓄尿相の尿道内圧が有意に低下し、外尿道括約筋活動電位が減弱し

た。

4) yohimbine を髄腔内に投与すると、最高膀胱収縮圧が有意に低下した。

以上の成績より、仙髄内 α -adrenaline 受容性機構は、 α_1 -受容体を介して排尿反射閾値の上昇と外尿道括約筋活動の促進をもたらし、 α_2 -受容体を介して膀胱収縮力を促進と外尿道括約筋活動の抑制をもたらすと考えられる。

稿を終えるにあたり、本研究に御協力いただいた秋田大学泌尿器科医局員各位に深謝いたします。御指導御校閲を賜った土田正義教授に深甚なる謝意を表します。

本論文の要旨は第81回日本泌尿器科学会総会において発表した。

本研究は文部省科学研究費(試験研究 B: 03557068, 一般研究 C: 04304027) および上原記念生命科学財団平成 4 年度研究助成金の援助を受けて行われたものである。

文 献

- 1) Barrington, F.J.F.: The component reflexes of micturition in the cat. Part I and II. *Brain*, **54**, 177—188, 1931.
- 2) Barrington, F.J.F.: The component reflexes of micturition in the cat. Part III. *Brain*, **56**, 239—243, 1941.
- 3) Kuru, M.: Nervous control of micturition. *Physiol. Rev.*, **45**, 425—494, 1965.
- 4) de Groat, W.C.: Nervous control of the urinary bladder of the cat. *Brain Res.*, **87**, 201—211, 1975.
- 5) Mahony, D.T., Laferte, R.O. and Blais, D.J.: Integral storage and voiding reflexes. Neurophysiologic concept of continence and micturition. *Urology*, **9**, 95—106, 1977.
- 6) Osumi, Y., Oishi, R., Fujiwara, H. and Takaori, S.: Hyperdipsia induced by bilateral destruction of the locus coeruleus in rats. *Brain Res.*, **86**, 419—427, 1975.
- 7) 宮田昌伸, 森 茂美, 黒田一秀: 排尿における仙髄及び橋の機能的役割に関する研究. *日泌尿会誌*, **75**, 826—835, 1984.
- 8) Sugaya, K., Matsuyama, K., Takakusaki, K. and Mori, S.: Electrical and chemical stimulation of the pontine micturition center. *Neurosci. Lett.*, **80**, 197—201, 1987.
- 9) Nishizawa, O., Sugaya, K., Noto, H., Harada, T. and Tsuchida, S.: Pontine micturition center in the dog. *J. Urol.*, **140**, 872—874, 1988.
- 10) Kuru, M. and Yamamoto, H.: Fiber connections of the pontine detrusor nucleus (Barrington). *J. Comp. Neurol.*, **123**, 161—185, 1964.
- 11) Satoh, K.: Descending projection of the nucleus tegmentis laterodorsalis to the spinal cord. *Neurosci. Lett.*, **8**, 9—15, 1978.
- 12) Holstage, G., Kuijpers, H.G.J.M. and Boer, R. C.: Anatomical evidence for direct brain stem projections to the somatic motoneuronal cell groups and autonomic preganglionic cell groups in cat spinal cord. *Brain Res.*, **171**, 329—333, 1979.
- 13) Yoshimura, N., Sasa, M., Ohno, Y., Yoshida, O. and Takaori, S.: Contraction of urinary bladder by central norepinephrine originating in the locus coeruleus. *J. Urol.*, **139**, 423—427, 1988.
- 14) Yoshimura, N., Sasa, M., Yoshida, O. and Takaori, S.: Mediation of micturition reflex by central norepinephrine from the locus coeruleus in the cat. *J. Urol.*, **143**, 840—843, 1990.
- 15) Downie, J.W., Bialik, G.J., Espey, M.J., Shefchyk, S.J., Fedirchuk, B. and Song, L.: Roles for sacral spinal alpha-adrenoceptors in mediating or modulating bladder and sphincter activity in the cat. *Neurourol. Urodyn.*, **10**, 367—369, 1991.
- 16) Gajewski, J., Downie, J.W. and Awad, S.A.: Experimental evidence for a central nervous system site of action in the effect of alpha-adrenergic blockers on the external urinary sphincter. *J. Urol.*, **133**, 403—409, 1984.
- 17) Downie, J.W. and Bialik, G.J.: Evidence for a spinal site of action of clonidine on somatic and viscerosomatic reflex activity evoked on the pudendal nerve in cats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **246**, 352—358, 1988.
- 18) Nishizawa, O., Fukuda, T., Matsuzaki, A., Moriya, I., Harada, T. and Tsuchida, S.: Role of the sympathetic nerve in bladder and urethral sphincter function during the micturition cycle in the dog evaluated by pressure flow EMG study. *J. Urol.*, **134**, 1259—1261, 1985.
- 19) 松崎 章: 除脳ネコの橋における蓄尿機構に関する研究. *日泌尿会誌*, **81**, 672—679, 1990.
- 20) 小浜丈夫: ネコの橋内蓄尿促進部位に関する神経解剖学的研究. 第 1 報. 青斑下核および吻側橋網様核への入力神経経路について. *日泌尿会誌*, **83**, 1469—1477, 1992.
- 21) 小浜丈夫: ネコの橋内蓄尿促進部位に関する神経解剖学的研究. 第 2 報. 青斑下核および吻側橋網様核からの出力神経路について. *日泌尿会誌*, **83**, 1478—1483, 1992.
- 22) McMahon, S.B. and Morrison, J.F.B.: Factors that determine the excitability of parasympathetic reflexes to the cat bladder. *J. Physiol.*, **332**,

- 35—43, 1982.
- 23) McMahon, S.B. and Spillane Kathy : Brainstem influences on parasympathetic supply to the urinary bladder of the cat. *Brain Res.*, **234**, 237—249, 1982.
 - 24) Shimoda, N., Takakusaki, K., Nishizawa, O., Tsuchida, S. and Mori, S. : Intracellular analyses of synaptic mechanisms controlling Onuf's motoneuron activity during reflex micturition in decerebrate cats. *J. Urol. Suppl.*, **141**, 323A, 1989.
 - 25) Shimoda, N., Takakusaki, K. and Mori, S. : Intracellularly studied activity changes of pudendal motoneurons during the phase of filling the bladder and reflex micturition in decerebrate cats. *Somatosensory and Motor Research*, **7**, 259, 1990.
 - 26) Shimoda, N., Takakusaki, K., Nishizawa, O., Tsuchida, S. and Mori, S. : The changes in the activity of pudendal motoneurons in relation to reflex micturition evoked in decerebrate cats. *Neurosci. Lett.*, **135**, 175—178, 1992.
 - 27) Galeano, C., Corcos, J., Carmel, M. and Jebelin, B. : Action of clonidine on micturitional reflexes in decerebrate cats. *Brain Res.*, **491**, 45—56, 1989.
 - 28) Khalaf, I.M., Toppercer, A. and Elhilali, M.M. : Urethral pressure changes in reflex micturition. *Invest. Urol.*, **17**, 141—145, 1979.
 - 29) 能登宏光 : 除脳犬を用いた排尿反射時の尿道動態に関する研究. *日泌尿会誌*, **75**, 104—117., 1983.
 - 30) 佐藤敬悦 : 橋排尿中枢の内尿道括約筋調節機構に関する実験的研究. *日泌尿会誌*, **84**, 497—506, 1993.

(1994年1月31日受付, 9月8日受理)