テラゾシンのオス除脳イヌ下部尿路機能への作用

秋田大学医学部 泌尿器科学教室

(主任: 土田正義教授)

西 沢 理, 菅 谷 公 男, 高 橋 徳 男
下 田 直 威, 佐 藤 敬 悦, 小 友 良
能 登 宏 光, 原 田 忠, 土 田 正 義

EFFECT OF TERAZOSIN ON LOWER URINARY TRACT FUNCTION IN THE MALE DECEREBRATE DOG

Osamu NISHIZAWA, Kimio SUGAYA, Tokuo TAKAHASHI
Naotake SHIMODA, Keietsu SATOH, Rhou OTOMO
Hiromitsu NOTO, Tadashi HARADA
and Seigi TSUCHIDA

*From the Department of Urology, Akita University School
of Medicine, Akita, Japan*

(Director: Prof. S. Tsuchida)

The effect of terazosin on the lower urinary tract function was studied by combined recording of bladder and urethral pressures and external sphincter electromyogram in 8 male decerebrate dogs. Reflex micturitions were induced by bladder filling before and after terazosin. The statistical analysis was carried out on the urodynamic parameters.

During the collecting phase, terazosin at doses of 10, 30 and 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ produced a significant decrease in maximum urethral pressure in the dose dependent manner. Threshold pressure was significantly shown to decrease at doses of 30 and 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$. In the urodynamic parameters of the emptying phase there was a significant decrease in maximum contraction pressure at 10 and 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$, and in voided volume at 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Terazosin seems to facilitate an initiation of the bladder contraction with a decrease in threshold pressure.

It concludes that $\alpha 1$ adrenergic activity seems to take an important role for the maintenance of the urethral pressure and to control the initiation of bladder contraction in modulation with threshold pressure.

Key words: $\alpha 1$ adrenergic activity, reflex micturition, male decerebrate dog

は じ め に

最近, 前立腺肥大症における排尿困難の原因として, 腺組織の $\alpha 1$ 受容体 (森山ら, 1991; Kobayashi *et al.*, 1991) を介する尿道抵抗の増加が指摘され, 臨床的にも排尿困難に対する $\alpha 1$ 遮断剤の有用性が報告されている (Kirby *et al.*, 1987). 一方, $\alpha 1$ 作用は下部尿路に対して,

腺組織のみならず, 排尿に係わる神経回路網内で, 例えば, 骨盤神経節においても関与することが知られているが (Keast *et al.*, 1990). 蓄尿と排出とで構成される一連の排尿運動面から神経回路網全体に対する $\alpha 1$ 作用に関する検討は十分とは言えない. 今回, われわれはオスの

除脳イヌを対象として、 $\alpha 1$ 遮断剤であるテラゾシンの反射性排尿に及ぼす作用を膀胱、尿道

内圧および外尿道括約筋筋電図同時測定法により、検討を加えて報告する。

実験対象および方法

実験対象として体重 9~11 kg のオスの雑種成犬 8 頭を使用した。図 1 に実験方法の模式図を示す。Thyamilal sodium (15 mg/kg) の静脈内投与で麻酔を行い、体位を仰臥位として前肢皮静脈にカテーテルを挿入して薬剤の投与路とした。次に前頸部に切開を加え、気管にカニューラを挿入して気道を確保し、GOE(笑気、酸素、エトレン)吸入麻酔を行えるようにした。次に両側総頸動脈を剥離後結紮し、片側総頸動脈の結紮部近位側からヘパリン加生理的食塩水で満たした 4Fr. ポリエチレンカテーテルを挿入し血圧測定路とし、Statham P50 圧トランスデューサーおよびひずみ圧力用アンプ(日本光電 AP-601G)に連結した。

続いて、体位を腹臥位として頭部を固定後、既報(Nishizawa *et al.*, 1986)に準じて、レスピレーター(AIKA R-60)を用いて呼吸を管理しながら GOE 吸入麻酔下に両側側頭骨を除去して上丘の高さで除脳を行った。次に仰臥位とし

て腹部正中切開を行い、尿管、膀胱、前立腺および尿道を露出した。陰茎は腹壁から全長に渡り遊離し、外尿道口から排出される尿を集尿できるようにした。両側尿管にはカテーテルを挿入して尿を体外に導出し、挿入部位の末梢側で尿管を結紮した。

次に、膀胱頂部より 2 腔カテーテルを膀胱内に挿入し、一方の経路に生理的食塩水を満たし、Statham P50 圧トランスデューサーおよびひずみ圧力用アンプ(日本光電 AP-601G)に連結して膀胱内圧の測定路とした。他方の経路は生理的食塩水の膀胱内注入路とした。また、尿道内圧測定のため、片側の尿管結紮部の末梢部より 4Fr. マイクロチップカテーテル圧トランスデューサー(Millar Instruments)を尿管内腔へ挿入し、順向性に膀胱および内尿道口を経てこの先端を前立腺尖部付近に圧センサーの位置を 12 時方向とし、固定し、DC アンプ(日本光電, AD-601G)に連結した。さらに、外尿道括約筋

図 1. Schematic illustration of the experimental setup.

図2. Schematic diagram of parameters in micturition cycle.

筋電図を双極で導出するために、直系0.1 mmのステンレス製鉤針型ワイヤー電極（MT技研）を直視下に前立腺頂部から1 cm遠位側の尿道壁に2本刺入し、筋電図用プリアンプ（日本光電 AB-600G）に連結した。各データーはサーマルアレイレコーダー（日本光電 RTA-1200）を用いて、紙送り速度 50 mm/min で記録した。

テラゾシンは前肢皮静脈から one shot 静注で投与し、投与量は 3, 10, 30, 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の4段階とした。薬剤投与前、薬剤投与後5分後に膀胱内注入を開始し、それぞれ1回、合計で5回の反射性排尿を開腹した状態で惹起させた。図2に検討を加えた各ウロダイナミックパラメーターの模式図を示す。すなわち、蓄尿機能を反映する膀胱容量 (bladder volume)、膀胱閾値圧

(threshold pressure)、膀胱コンプライアンス (bladder compliance)、蓄尿時最大尿道内圧 (maximum urethral pressure) の4項目と、排出機能を反映する最大膀胱収縮圧 (maximum contraction pressure)、排尿量 (voided volume)、残尿量 (residual volume) の3項目とした。排尿量は外尿道口から排出液を測定した。残尿量は排尿終了後に、2腔カテーテルの注入路より膀胱内容液を吸引し測定した。各測定値については、paired t テストにより推計学的検討を加え、危険率 5% 以下を有意の変化とした。

また、外尿道括約筋筋電図活動については、テラゾシンの投与前後における蓄尿中と排尿中および排尿後における電位の大きさを定性的に比較した。

成

対象とした8頭すべてにおいて、投与前後で反射性排尿が出現した。図3にテラゾシン投与前後の記録例を示す。投与前には膀胱容量が

績

120 ml、閾値圧が 20.0 cmH_2O 、最大尿道内圧が 46.7 mH_2O 、膀胱収縮圧が 50.0 cmH_2O であった。膀胱伸展に伴い、膀胱内圧、尿道内圧は徐々

図3. Bladder, urethral pressures and external urethral sphincter EMG recordings before and after terazosin. White arrow shows contraction after micturition.

に上昇し、外尿道括約筋の電氣的活動も増強したが、膀胱収縮時に尿道内圧の低下と外尿道括約筋活動の減少が認められた。排尿中の尿道内圧は内腔が膀胱と同一の腔となるために、膀胱内圧と同様な変動を示し、一方、外尿道括約筋は途中から律動性攣縮を起こした。また、排尿終了後には膀胱収縮が認められた。テラゾシン $100 \mu\text{g/kg}$ 投与後には膀胱容量が 60 ml 、閾値圧が $15.0 \text{ cmH}_2\text{O}$ 、膀胱収縮圧が $44.0 \text{ cmH}_2\text{O}$ 、最大尿道内圧が $16.7 \text{ cmH}_2\text{O}$ であった。排尿終了後の膀胱収縮は消失した。なお、外尿道括約筋筋電図活動は投与前と比較して蓄尿時には低下したが、排尿中および排尿後には増強した。

外尿道括約筋筋電図活動に関して残りの7頭を含めた8頭における投与前後の比較結果をまとめると、投与後の蓄尿時の筋電図活動は4頭が不変であり、4頭が低下を示し、一定の傾向を認めなかった。また、投与後の排尿中および排尿後の筋電図活動は5頭が不変であり、2頭では低下し、1頭では増強していた。

図4に蓄尿期のパラメーターの投与前後における変動を示す。投与後の値を投与前値からの

差 (Mean $\pm$ S.E.) で表示すると、膀胱容量は投与前値が $66.6 \pm 15.6 \text{ ml}$ (Mean $\pm$ S.E.) であったが、投与後は $-3.5 \pm 4.3 \text{ ml}$ から $-15.4 \pm 9.5 \text{ ml}$ の範囲にあり、有意差を認めなかった。閾値圧は投与前値が $19.2 \pm 2.0 \text{ cmH}_2\text{O}$ であり、 $30 \mu\text{g/kg}$ 投与後に $-3.9 \pm 0.8 \text{ cmH}_2\text{O}$ 、 $100 \mu\text{g/kg}$ 投与後に $-3.9 \pm 0.5 \text{ cmH}_2\text{O}$ であり、それぞれ有意に低下した。コンプライアンスは投与前値が $3.7 \pm 1.1 \text{ cmH}_2\text{O/ml}$ であり、 $30 \mu\text{g/kg}$ 投与後に $0.6 \pm 0.2 \text{ cmH}_2\text{O/ml}$ となり、有意に上昇した。蓄尿時最大尿道内圧は8頭中7頭で測定可能であり、それらの投与前値は $24.0 \pm 4.7 \text{ cmH}_2\text{O}$ であり、 $10, 30, 100 \mu\text{g/kg}$ 投与後で、それぞれ $-8.8 \pm 2.9 \text{ cmH}_2\text{O}$ 、 $-10.5 \pm 3.4 \text{ cmH}_2\text{O}$ 、 $-12.5 \pm 3.9 \text{ cmH}_2\text{O}$ となり、有意に低下した。

次に、図5に排出期のパラメーターの投与前後における変動を示す。膀胱収縮圧は投与前値が $48.1 \pm 4.0 \text{ cmH}_2\text{O}$ であり、 $30 \mu\text{g/kg}$ および $100 \mu\text{g/kg}$ 投与後に、 $-3.6 \pm 1.2 \text{ cmH}_2\text{O}$ および $-6.9 \pm 2.2 \text{ cmH}_2\text{O}$ となり、有意に低下した。排尿量は投与前値が $59.0 \pm 15.6 \text{ ml}$ であったが、 $100 \mu\text{g/kg}$ 投与後は $-27.9 \pm 11.6 \text{ ml}$ となり、有

図4. Parameters of collecting phase before and after terazosin.

図5. Parameters of emptying phase before and after terazosin.

意に減少した。残尿量は投与前値が 7.6 ± 4.8 ml であったが、投与後は 0.4 ± 1.0 ml から 12.5 ± 6.9 ml の範囲にあり、有意差を認めなかった。

血圧の変化についてみると、収縮期圧は投与前値が 133.0 ± 15.2 mmHg であり、3, 10, 30, 100 μ g/kg 投与後に、それぞれ、 126.9 ± 14.4 , 117.5 ± 13.6 , 106.0 ± 10.6 , 95.0 ± 8.2 mmHg で

あった。拡張期圧は投与前値が 98.3 ± 13.2 mmHg であり、3, 10, 30, 100 μ g/kg 投与後に、それぞれ、 93.1 ± 13.0 , 85.0 ± 12.2 , 74.1 ± 11.5 , 61.6 ± 10.0 mmHg であった。10 μ g/kg 以上の投与後では両者ともに推計学的に有意に低下した。

考

テラゾシンの化学名は (±)-4-amino-2-[4-(tetrahydro-2-furoyl)-1-piperazinyl]-6, 7-dimethoxyquinazoline hydrochloride dihydrate であり、選択的な $\alpha 1$ 受容体遮断作用を有する quinazoline 誘導体である。高血圧治療薬剤として、すでに市販されているが、本実験成績でも、10 μ g/kg から降圧効果が明らかに認められた。

本実験で用いた膀胱、尿道内圧および外尿道括約筋筋電図同時測定法は下部尿路機能を評価する優れた手段である。とくに、排尿中にも尿流の妨げとなりにくいように順向性に尿道内に挿入したマイクロチップカテーテル圧トランスデューサーにより、蓄尿および排出時において尿道内圧の動的な変動を連続的に測定できたことから尿道機能を詳細に把握できたものと考えている。さらに、圧センサーを位置させた前立腺頂部の尿道内腔が膀胱内腔と連続して同一の腔となる排出時以外の蓄尿時における最大尿道内圧は、同部を構成する平滑筋および横紋筋両者の括約機能を反映していることから、蓄尿機能の判定に有用な指標であると思われた。

外尿道括約筋活動に及ぼすテラゾシンの影響についてみると、投与後に外尿道括約筋筋電図活動に一定の傾向は認められず、断定できる成績は得られなかった。ネコ外尿道括約筋活動が $\alpha 1$ 遮断剤であるプラゾシンの投与により中枢性機序を介して抑制を受けるとの報告 (Gejewsky *et al.*, 1984) があるが、本実験成績や下腹神経切断後にも外尿道括約筋筋電図活動に変化がないことから (Nishizawa *et al.*, 1985)、排尿を司る神経回路網自体に障害のない除脳下では外尿道括約筋活動は $\alpha 1$ 遮断剤の影響を受け

案

ないものと思われた。しかし、ネコを対象とした神経組織学的研究 (Atta and Elbadawi, 1987) により、外尿道括約筋に対する交感神経支配は神経経路が正常な場合と障害を受けた場合とは異なるとされ、臨床的にも外傷性脊髄損傷により膀胱尿道協調不全を呈する患者ではフェントラミンの静注後に外尿道括約筋筋電図活動が低下するとの報告 (Koyanagi, 1980) がある。

蓄尿機能の指標に及ぼすテラゾシンの影響をみると、蓄尿時の最大尿道内圧が 10 μ g/kg 以上の投与後からの用量依存性の低下を示した。この低下の機序はテラゾシンがイヌにおいても証明されている前立腺組織および尿道平滑筋内の $\alpha 1$ 受容体 (Lepor *et al.*, 1987; Yablonsky *et al.*, 1991) の作用を抑制したことによるものと思われる。プラゾシン投与により、イヌ前立腺部尿道のコンプライアンスが増加するとした報告 (Harada *et al.*, 1989) もあり、 $\alpha 1$ 作用は前立腺部尿道の緊張維持に重大な関与をすることが確認された。

閾値圧は 30 μ g/kg 以上の投与後から低下したが、この閾値圧の低下は $\alpha 1$ 作用の遮断により生じた膀胱底部、膀胱頸部、尿道平滑筋活動の減少が神経回路網を介して発現した二次的な機序により起きたものと推察される。すなわち、求心性刺激の減弱により、下腹神経による骨盤神経節伝達に対する抑制効果 (Keast *et al.*, 1990) が減弱した結果、低い閾値圧で反射性排尿が生じたものと推察された。なお、下腹神経切断後の反射性排尿もその閾値圧が低下することが明らかにされている (Nishizawa *et al.*, 1985)。

また、テラゾシン投与後に膀胱容量が有意差はないが減少したことはテラゾシン自体の効果ではなく、短時間に排尿反射を繰り返させたためと考えることも可能である。しかし、除脳イヌの反射性排尿における膀胱容量の再現性は良好であり (Nishizawa *et al.*, 1985), 5 回程度の回数の反射性排尿を繰り返す位では膀胱容量の減少は生じないものと思われる。

排出機能の指標に及ぼすテラゾシンの影響についてみると、最大収縮圧は $30 \mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の投与後に低下した。この収縮圧の低下は、尿道抵抗の低下に伴う二次的なもの以外に膀胱平滑筋の収縮性自体の低下とが重なり合ったものと考えられる。膀胱収縮能自体の低下の機序としてまず考えられるものは膀胱平滑筋に存在する $\alpha 1$ 受容体の抑制である。さらに、骨盤神経節での副交感節前線維と節後線維間の伝達は $\alpha 1$ 作用により促進されとの報告 (Keast *et al.*, 1990)があることから、 $\alpha 1$ 遮断作用がこの部位

に働けば、副交感系作用が低下し、膀胱収縮能が弱まり、結果として膀胱収縮圧が低下する可能性もある。なお、単に、テラゾシン投与により尿道抵抗のみが低下したとすれば、排尿量が減少することは考えられず、排尿量が $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ 投与後に低下し、残尿も増加する傾向を示した本実験成績からは、膀胱平滑筋収縮能自体も低下していたと推察すべきである。

テラゾシンはオス除脳イヌの下部尿路機能に対して、末梢レベルにおける前立腺や尿道平滑筋に存在する $\alpha 1$ 受容体への作用を介して関与するのみではなく、骨盤神経節などの排尿に係わる神経回路網内における種々の部位への直接的あるいは間接的な作用を介して関与する可能性を有する。排尿障害に対する薬剤療法の際に、薬剤がある部位に作用し、そのことから二次的に排尿に係わる神経回路網の活動が変化を受けることがあり得ることを念頭に置くべきである。

ま と め

オスの除脳イヌ 8 頭を対象として、テラゾシンの反射性排尿に及ぼす作用について膀胱内圧、尿道内圧、外尿道括約筋筋電図同時記録法により検討を加えた。テラゾシン投与後には閾値圧、蓄尿時最大尿道内圧と膀胱収縮圧の低下および排尿量の減少が認められた。テラゾシン

が蓄尿時最大尿道内圧の低下を起こすことを明らかにした本実験成績は、本剤の $\alpha 1$ 作用の亢進により高い尿道抵抗を有する前立腺肥大症などの排出障害例に対する治療薬剤としての有用性を裏付けたものである。

文 献

- Atta, M.A. and Elbadawi, A. (1987). Intrinsic neuromuscular defects in the neurogenic bladder. VII. Neurohistochemistry of the somatically denervated male feline rhabdosphincter. *Neurouro. Urodyn.* **6**: 47-56.
- Gajewsky, J., Downie, J.W. and Awad, S.A. (1984). Experimental evidence for a central nervous system site of action in the effect of alphaadrenergic blockers on the external urinary sphincter. *J. Urol.* **133**: 403-409.
- Harada, T., Kumazaki, T., Kigure, T., Etori, K. and Tsuchida, S. (1989). Effect of adrenergic agents on urethral pressure and urethral compliance measurements in dog proximal urethra. *J. Urol.* **142**: 189-192.
- Keast, R.J., Kawatani, M. and De Groat, C.W. (1990). Sympathetic modulation of cholinergic transmission in cat vesical ganglia is mediated by $\alpha 1$ - and $\alpha 2$ -adrenoceptors. *Am. J. Physiol.* **258**: R44-R50.
- Kirby, R.S., Coppinger, S.W.C., Corcoran M.O., Chapple, C.R., Flannigan, M. and Milroy, E.J.G. (1987). Prazosin in the treatment of prostatic obstruction-A placebo controlled study. *Br. J. Urol.* **60**: 136-142.

- Kobayashi, S., Demura, T., Nonomura, K. and Koyanagi, T. (1991). Autoradiographic localization of $\alpha 1$ -adrenoceptors in human prostate: Special reference to zonal difference. *J. Urol.* **146**: 887-890.
- Koyanagi, T. (1980). Studies on sphincteric system located distally in urethra. External urethral sphincter revisited. *J. Urol.* **124**: 400-406.
- Lepor, H., Baufman, M. and Shapiro, E. (1987). Identification and characterization of alpha 1 adrenergic receptors in the canine prostate using [125 I]-heat. *J. Urol.* **138**: 1336-1339.
- 森山信男, 河辺香月, 浜田孝三, 木村喜代史, 村橋 勳, 阿曾佳郎 (1991). 肥大前立腺組織における $\alpha 1$ アドレナリン受容体の局在. 日泌尿会誌, **82**: 117-121.
- Nishizawa, O., Fukuda, T., Matsuzaki, A., Moriya, I., Harada, T. and Tsuchida, S. (1985). 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.* **137**: 1259-1261.
- Nishizawa, O., Fukuda, T., Matsuzaki, A., Moriya, I., Satoh, S. and Tsuchida, S. (1986). Adrenergic influences on the voiding cycle in the decerebrated dog. *Neurouro. Urodyn.* **5**: 505-513.
- Yablonsky, F., Savasta, M., Manier, M., Poirier, M., Lacolle, J.Y. and Feuerstein, C. (1991). Autoradiographic localization of $\alpha 1$ -adrenoceptors in the dog prostate and urethra with 3H-prazosin. *Neurouro. Urodyn.* **10**: 257-266.