

YM-12617 (塩酸アムスロシン) のメス除脳イヌ 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, 鈴木 隆志

佐藤 敬悦, 小浜 丈夫, 下田 直威

小友 良, 原田 忠, 土田 正義

旭川医科大学第二生理学教室 (主任 : 森 茂美教授)

森 茂 美

EFFECT OF YM-12617 (AMSULOSIN HYDROCHLORIDE) ON LOWER URINARY TRACT FUNCTION IN THE FEMALE DECEREBRATE DOG

Osamu Nishizawa, Kimio Sugaya, Takashi Suzuki,

Kietsu Satoh, Takeo Kohama, Naotake Shimoda,

Rhou Otomo, Tadashi Harada and Seigi Tsuchida

From the Department of Urology, Akita University School of Medicine

Shigemi Mori

From the Department of Physiology, Asahikawa Medical College

The effect of YM-12617 on the lower urinary tract function was studied by combined recording of cystometry and external sphincter electromyogram (EMG) in 11 female decerebrate dogs. Reflex micturitions were induced by bladder filling before and after YM-12617 administration. Statistical analysis was carried out on the urodynamic parameters.

YM-12617 in a dose of 10 μ g/kg significantly decreased micturition threshold pressure during the collecting phase. In the urodynamic parameters of the emptying phase there was a significant decrease in contraction pressure at 10 and 30 μ g/kg.

(Acta Urol. Jpn. 38: 891-895, 1992)

Key words: YM-12617, Lower urinary tract function, Decerebrate dog

緒 言

下部尿路機能における $\alpha 1$ 作用は $\alpha 1$ 刺激薬が尿道平滑筋の収縮を起こすことから¹⁾, 蓄尿時にも作用すると思われる。しかし, $\alpha 1$ 作用は尿道平滑筋以外に, 骨盤神経節の節伝達²⁾ や仙髄内副交感神経核³⁾ などにも影響をおよぼすことが報告されており, 下部尿路機能における $\alpha 1$ 作用を単に末梢レベルでの交感神経終末部と尿道平滑筋との関係から考えることは不十分と思われる。さらに, 内因性尿道横紋筋が, 他の横紋筋と異なり, アドレナリン作動性神経支配を受けるとする報告も見受けられており⁴⁻⁷⁾, 外尿道括約筋筋

電図を含めた排尿動態検査法による下部尿路機能におよぼす $\alpha 1$ 作用の解明が必要と思われた。そこで, 今回, 私たちはメス除脳イヌを対象とした in-vivo 実験により $\alpha 1$ 遮断剤である YM-12617 の静脈内投与前後における反射性排尿に関して排尿動態パラメーターを中心に検討して報告する。

対象および方法

対象は体重 3~5 kg のメス雑種イヌ11頭を使用した。実験方法のおおよそは既報⁸⁾ に準じて行った。エンフロレン, 笑気, 酸素 (GOE) の混合ガスを流入させた密閉した箱の中で麻酔を導入後, 体位を仰臥位

として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た。続いて、気管カニューラと麻酔器とを連結して、以下の手術操作をGOE吸入麻酔下で行った。なお、頸部切開創内で両側総頸動脈を剝離、結紮し、右総頸動脈に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た。前肢皮静脈にカテーテルを挿入してYM-12617の投与路を作成した。

つぎに、下腹部正中切開を行い、膀胱および尿道を露出した。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、圧トランスジューサー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。膀胱内注入は注入ポンプを用いて、約1ml/minの注入率で行った。2本のステンレス製ワイヤー電極(直径0.1mm)を直視下に尿道壁に刺入し、尿道壁を構成する内因性尿道横紋筋の筋電図を導出できるようにした。続いて、体位を腹臥位として左右の側頭骨を除去し、上丘の高さで除脳を行った。除脳を終えた後、GOE吸入麻酔を切って、頭部を脳固定装置に固定し体幹を胸椎棘突起および腸骨で固定して四足立位とし、麻酔の影響が消失した時点から、以下の実験に移行した。

YM-12617投与前後に膀胱内に生理的食塩水を注入して、膀胱内圧と外尿道括約筋筋電図とを記録した。YM-12617の投与は前肢皮静脈からone shot静注で行い、投与量は3, 10, 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の三段階とした。投与前と各投与量の投与後5分から膀胱内注入を行い、それぞれ、1回、合計で4回の反射性排尿を起こした。検討を加えた排尿動態パラメーターは膀胱容量(bladder volume)、排尿閾値圧(micturition threshold pressure)、膀胱収縮圧(contraction pressure)、排尿量(voided volume)、残尿量(residual volume)の5項目とした。排尿閾値圧は排尿収縮が始まる時点の膀胱内圧を算出した。排尿量は外尿道口からの排出液を集めて測定した。残尿量は排尿終了後にて2腔カテーテルの注入路より吸引した膀胱内に残っていた液量とした。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。

結 果

Table 1に膀胱容量、排尿閾値圧、膀胱収縮圧および残尿量の成績一覧を示す。対象とした11頭中9頭においてYM-12617の投与前、3, 10, 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与後のいずれにおいても膀胱収縮が生じ、反射性排尿

が認められた。外尿道括約筋の活動は薬剤投与前後で、変化はなかった。なお、2頭では3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与後に溢流性尿失禁が生じた。また、一般状態、血圧および呼吸状態にはYM-12617の投与前後で大きな変動はなかった。

Fig. 1にYM-12617投与前および30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与後の膀胱内圧曲線、外尿道括約筋筋電図同時記録例を示す。投与前には膀胱容量が6ml、排尿閾値圧が20 cmH_2O で膀胱収縮が始まり、収縮圧は36 cmH_2O であった。外尿道括約筋の活動は排尿開始時に減弱した後、律動的に収縮した。30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与後には膀胱容量が7ml、排尿閾値圧が16 cmH_2O で排尿が生じ、収縮圧は32 cmH_2O であった。外尿道括約筋の活動は投与前と同様であった。

Fig. 2に蓄尿時の排尿動態パラメーターである膀胱容量、排尿閾値圧の投与前値と比較した投与後の変化量を示す。Fig. 3に排出時の排尿動態パラメーターである膀胱収縮圧、残尿量の投与前値と比較した投与後の変化量を示す。

Table 2にYM-12617投与前後において反射性排尿が出現した9頭の排尿動態パラメーターの平均値と標準誤差(mean $\pm$ S.E.)を示す。投与後の排尿動態パラメーターの平均値を投与前値の平均値に対する%表示にすると、3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与後には膀胱容量、排尿閾値圧、膀胱収縮圧、排尿量、残尿量がそれぞれ132.5, 93.2, 92.4, 134.1, 100%であった。10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与後には149.4, 80.1, 75.9, 145.1, 500%であった。30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与後には148.2, 79.5, 78.7, 148.8, 300%であった。推計学的検討結果では排尿閾値圧が10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与後において有意に低下し($p < 0.05$)、膀胱収縮圧は10および30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与後に有意に減少した($p < 0.01$, $p < 0.001$)。

考 察

本実験で使用したYM-12617はラセミ体で、化学名が5-[2-[(2-ethoxyphenoxy)ethyl]amino]propyl]-2-methoxy benzenesulfonamide HClの $\alpha 1$ 遮断剤である。 $\alpha 1/\alpha 2$ ratioが50/10であり、交感神経終末部のシナプス後 $\alpha 1$ 受容体への選択性が高い薬剤である⁹⁾。また、 $\alpha 1$ 受容体サブタイプとして $\alpha 1A$, $\alpha 1B$ が存在することが知られているが、YM-12617は $\alpha 1A$ に対する特異性があることが報告されており¹⁰⁾、尿道平滑筋が $\alpha 1A$ 優位とすれば、尿道への効果が選択的である可能性も考えられる。

排尿実験モデルとしては、排尿が生じることが必要である。除脳イヌは生理的食塩水の膀胱内圧により

Table 1. Urodynamic parameters before and after YM-12617

No.	B.W. (kg)		Bladder volume (ml)	Micturition threshold pressure (cmH ₂ O)	Contraction pressure (cmH ₂ O)	Residual volume (ml)
1	4.0	Control	1.5	9	37	0.6
		3 μ g/kg	2.0	10	39	0.4
		10	1.4	7	30	1.4
		30	1.8	9	36	1.2
2	3.9	Control	6	20	36	0
		3 μ g/kg	6	18	36	0
		10	6	16	28	0
		30	7	16	32	0
3	4.5	Control	13	16	26	0.5
		3 μ g/kg	10	12	24	0
		10	10	8	20	0
		30	8	6	20	0
4	6.5	Control	14	16	42	0
		3 μ g/kg	35	16	42	0
		10	40	16	28	0
		30	38	18	28	0
5	2.5	Control	6	16	36	0
		3 μ g/kg	11.5	16	32	0
		10	12.5	14	30	0
		30	13.5	14	30	0
6	2.5	Control	13	18	26	0
		3 μ g/kg	15	18	26	0
		10	17	14	18	0
		30	15	12	18	0
7	3.8	Control	11	12	32	0
		3 μ g/kg	13.5	12	30	0
		10	14.5	10	30	0
		30	16	14	30	0
8	3.5	Control	5	8	26	0
		3 μ g/kg	3	8	20	0
		10	6.5	10	20	0.2
		30	8	10	20	0.2
9	2.8	Control	5	16	34	0
		3 μ g/kg	3	12	24	0
		10	4	10	20	3
		30	4.5	6	18	1
10	3.7	Control	4	16	22	0
		3 μ g/kg	4*	10*	(—)*	(—)*
11	3	Control	5	26	28	0
		3 μ g/kg	5*	22*	(—)*	(—)*

*: Overflow incontinence.

起こる反射性排尿において, 各種の排尿動態パラメーターの再現性が良好であり¹¹⁾, 薬剤の効果を評価するには最適な実験モデルである. なお, 排尿反射を繰り返すことのみで疲労現象として, 排尿動態パラメーターが変化する可能性も完全に否定することはできないが, 本実験成績では本剤の投与前後で反射性排尿が生じた9頭中5頭では残尿がなく, 投与後に排出能の低下が生じていないものと思われる. この点からも,

本実験成績における薬剤投与前後の排尿動態パラメーターの変動は, 排尿反射を繰り返したことによる疲労現象ではなく, YM-12617の効果によるものと考えられる.

本実験では YM-12617 投与後に排尿閾値圧が低下しており, 下腹神経切断後の成績¹²⁾と同様であった. 排尿閾値圧が低下した機序としては2項目を考えると可能であり, いずれであるかを断定することは困難

であると思われる。まず、単に、膀胱に分布する $\alpha 1$ 受容体への作用により、膀胱の弛緩が生じ、結果的に低い圧となったとする考え方である。また、つぎのような考え方もある。11頭中2頭で、 $3 \mu\text{g}/\text{kg}$ の本剤の投与により、膀胱収縮が生じる前に尿道から溢流性の注入液の漏出があったことから、他の9頭においても尿道抵抗が低下していたことが窺われる。つまり、 $\alpha 1$ 作用の遮断により、膀胱底部、膀胱頸部、尿道平滑筋活動の減少が起これ、このことが神経回路網を介して排尿閾値圧の低下を二次的に起こしていたものと思われる。すなわち、求心性刺激の減弱により、胸腰髄に起始核を有する交感神経による骨盤神経節伝達に対する抑制効果²⁾ が弱まった結果、反射性排尿が低い排尿閾値圧でも起こったと推察することも可能である。

YM-12617 投与後に膀胱収縮圧の低下が生じた原因としては、尿道抵抗の低下に続発する二次的なもの

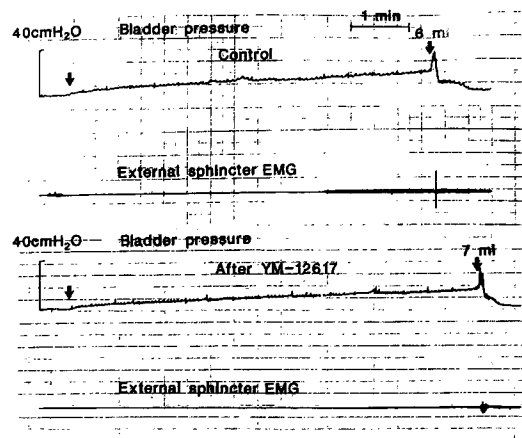


Fig. 1. Representative recording of the bladder pressure and external sphincter EMG prior to and after YM-12617

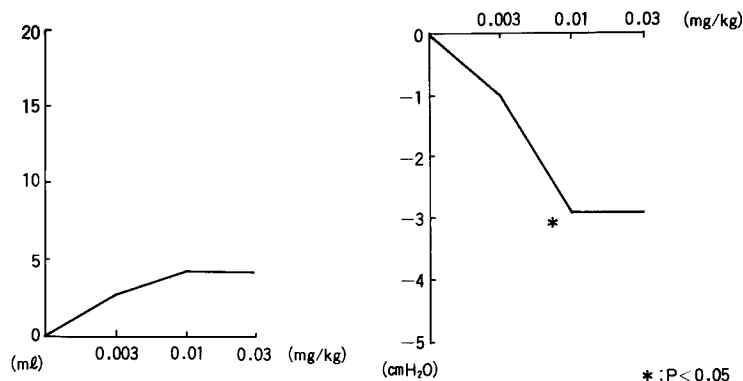


Fig. 2. Urodynamic parameters of collecting phase expressed by difference from control

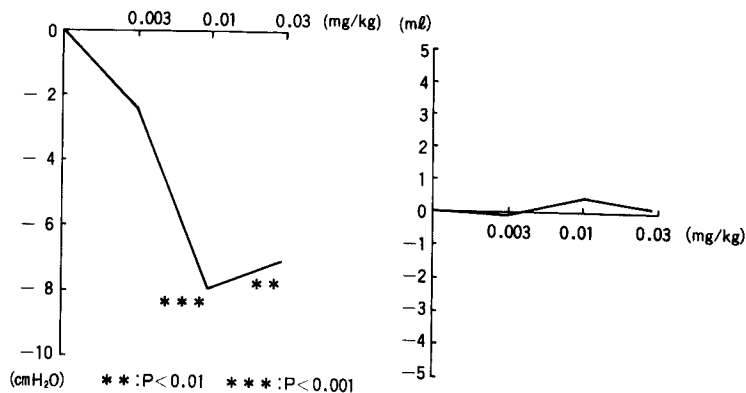


Fig. 3. Urodynamic parameters of emptying phase expressed by difference from control

あるいは膀胱自体の収縮性の低下が考えられる。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³⁾は $\alpha 1$ 作用により促進されるとの報告²⁾があることから、本剤がこの部位に作用すれば、副交感⁴⁾作用が

Table 2. Mean±S.E. of the urodynamic parameters before and after YM-12617

	n	Bladder volume (ml)	Micturition threshold pressure (cmH ₂ O)	Contraction pressure (cmH ₂ O)	Voided volume (ml)	Residual volume (ml)
Control	9	8.3±1.5	14.6±1.3	32.8±1.9	8.2±1.4	0.1±0.1
3 µg/kg	9	11.0±3.4	13.6±1.2	30.3±2.5	11.0±3.2	0.1±0.1
10 µg/kg	9	12.4±3.8	11.7±1.1*	24.9±1.7***	11.9±3.8	0.5±0.3
30 µg/kg	9	12.3±3.6	11.6±1.4	25.8±2.3**	12.2±3.4	0.3±0.2

*: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001, Mean±S.E.

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ことも考えられた. 橋排尿中枢の電気刺激に対する膀胱収縮圧も $\alpha 1$ 遮断剤であるブナゾシン投与により低下しており¹³⁾, $\alpha 1$ 作用は膀胱収縮力に種々の機序で関与するものと思われた.

外尿道括約筋活動についてみると, α 遮断剤により, その活動が抑制を受けるとする報告^{4,5)}が見受けられるものの, 本実験では YM-12617 投与後に外尿道括約筋活動に一定の傾向は認められず, 下腹神経切断後に外尿道括約筋活動に変化がないとした報告¹²⁾と同様な成績であった. 外尿道括約筋を含めて下部尿路機能に対する交感神経の作用は, 神経経路が正常な場合と障害を受けた場合とでは大きく異なることが示唆されており⁷⁾, 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の活動は $\alpha 1$ 遮断剤の影響を受けないものと思われた.

結 語

メス除脳イヌ11頭を対象として, YM-12617 の下部尿路機能への作用について排尿動態パラメーターにおよぼす効果を中心として検討を加えた. その結果, YM-12617 投与後には排尿閾値圧と膀胱収縮圧の低下が認められた.

文 献

- 1) Nishizawa O, Moriya I, Satoh S, et al.: Effects of autonomic agonists on in vivo female canine urethral motility. *Urol Int* **40**: 320-324, 1985
- 2) Keast RJ, Kawatani M and De Groat CW: Sympathetic modulation of cholinergic transmission in cat vesical ganglia is mediated by $\alpha 1$ - and $\alpha 2$ -adrenoceptors. *Am J Physiol* **258**: R44-R50, 1990
- 3) Yoshimura N, Sasa M, Ohno Y, et al.: Contraction of urinary bladder by central norepinephrine originating in the locus coeruleus. *J Urol* **139**: 423-427, 1988
- 4) Koyanagi T: Studies on sphincteric system located distally in urethra. *External urethral sphincter revisited. J Urol* **124**: 400-406, 1980
- 5) Gajewsky J, Downie JW and Awad SA: 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
- 6) 熊谷 章: ヒト外尿道括約筋およびその神経支配に関する超微的研究. *日泌尿会誌* **77**: 930-937, 1986
- 7) Atta MA and Elbadawi A: Intrinsic neuromuscular defects in the neurogenic bladder. VII. Neurohistochemistry of the somatically denervated male feline rhabdosphincter. *Neurourol Urodyn* **6**: 47-56, 1987
- 8) 西沢 理, 菅谷公男, 鈴木隆志, ほか: オキシブチニンの下部尿路機能に対する作用. *泌尿紀要* **34**: 1383-1387, 1988
- 9) Honda K, Takenaka T, Miyata A, et al.: Studies on YM-12617: A selective and potent antagonist of postsynaptic $\alpha 1$ -adrenoceptors. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* **328**: 264-272, 1985
- 10) Hanft G, Gross G, Beckeringh JJ, et al.: $\alpha 1$ adrenoceptors: the ability of various agonists and antagonists to discriminate between two distinct [3H] prazosin binding sites. *J Pharm Pharmacol* **41**: 714-716, 1989
- 11) Nishizawa O, Fukuda T, Matsuzaki A, et al.: Adrenergic influences on the voiding cycle in the decerebrated dog. *Neurourol Urodyn* **5**: 505-513, 1986
- 12) Nishizawa O, Fukuda T, Matsuzaki A, et al.: 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
- 13) 西沢 理, 能登宏光, 蝦名謙一, ほか: ブナゾシンの下部尿路機能に対する作用. *泌尿紀要* **33**: 1806-1811, 1987

(Received on December 24, 1991)
(Accepted on March 10, 1992)