

Prostaglandin $F_{2\alpha}$ 誘導体の膀胱尿管の排尿運動 に関する実験的研究

星ヶ丘厚生年金病院泌尿器科

中 新 井 邦 夫

山 田 薫

青 山 秀 雄

大 園 誠 一 郎

AN EXPERIMENTAL STUDY OF THE URODYNAMIC EFFECT OF THE DERIVATIVE OF PROSTAGLANDIN $F_{2\alpha}$

Kunio NAKAARAI, Kaoru YAMADA, Hideo AOYAMA and
Seiichiro OHZONO

From the Department of Urology, Hoshigaoka Welfare Pension Hospital

The urodynamic effect of the derivative of prostaglandin $F_{2\alpha}$ —16-(3-trifluoromethylphenoxy) ω -tetranor-trans- Δ^2 -PGF $_{2\alpha}$ methyl ester—is experimentally studied. Six male adult rabbits were studied through transvenous medication.

No marked acceralating effect on ureteral movement was obtained.

Neuromuscular effect on the urinary bladder was studied through EMG of the trigone, cystometry and the urethral resistance of the bladder neck. Rhythmical movement of the trigonal muscle increased by the above medication. The resistance of the bladder neck also increased.

The beneficial effect of this derivative for the treatment against neurogenic bladder was suggested.

プロスタグランディン（以下 PG と略す）とくに PGF $_{2\alpha}$ について、膀胱平滑筋に対する作用が報告されている。PGE, PGE $_2$, PGF $_{1\alpha}$ および PGF $_{2\alpha}$ とも膀胱平滑筋の収縮を増加するが、とくに $F_{2\alpha}$ ではもっとも明らかに認められるという成績が報告されている (Abrams and Feneley, 1976¹⁾)。さらに臨床的には PGF $_{2\alpha}$ の投与（静脈内および局所的膀胱内注入）により膀胱内圧上の異常収縮波が増加するという報告がある (遠藤, 1977)。われわれは PGF $_{2\alpha}$ の誘導体 16-(3-trifluoromethylphenoxy) ω -tetranor-trans- Δ^2 -PGF $_{2\alpha}$ methylester (以下 ONO 995 と略す) (Fig. 1) を用いて膀胱・尿管の運動に対する影響を検討する目的で以下の動物実験をおこなったので報告する。

実験方法

6羽の成熟雄性家兎、体重 2 ないし 3 kg のものを用いた。麻酔は 5% ネブタール 0.5ml/kg (ペン

トバルビタールナトリウムとして 20 mg/kg) を静注して実験をおこなった。

1) 膀胱内圧：膀胱内圧は尿道より 4号ネラトンカテーテルを膀胱内に挿入し、電気内圧計により記録した。膀胱内容を 100 ml ないし 150 ml の定常状態とした上で薬剤の投与をおこなった。それゆえ投与の前後において、膀胱内容量の変動はない。とくに排尿収縮をひきおこそうとする時のみ尿道に留置したカテーテルを通じて膀胱内に生理食塩水を注入した。

2) 膀胱頸部の抵抗と外括約筋部の抵抗との比：上に記した膀胱内に留置したネラトンカテーテルに 2方コックを接続し、その 1方より 1分間30滴の速度で生理食塩水を注入し、カテーテルを抜きつつ、膀胱頸部および外括約筋部の圧力を 2方コックの他の 1方より電気内圧計に導いて記録した。家兎の尿道の太さには個体差があり、カテーテルを引き抜く操作をはじめ、圧力に影響のある因子を除いて検討する目的で、膀胱

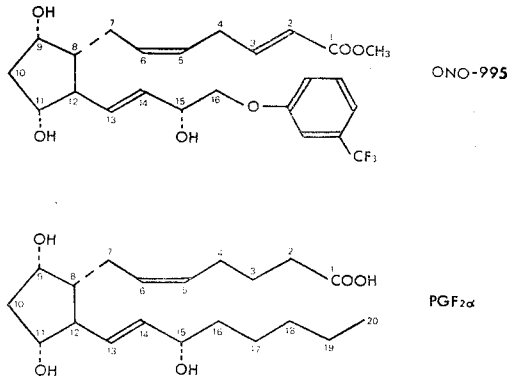


Fig. 1. われわれの使用した PGF_{2α} の誘導体 ONO-995 の構造式と PGF_{2α} の構造式の比較

頸部の圧を A とし、外括約筋部の圧を B とし A/B の比を考えた。ONO 995 投与の前後でこの値を比較した。

3) 筋電図：筋電図は球海綿筋、膀胱三角部、尿管周囲よりそれぞれ双極誘導で誘導した。それぞれの方法についてはすでに報告している（中新井・園田, 1972⁶⁾）ので詳細は省略する。双心針電極を経皮的に球海綿筋に刺入して球海綿筋の筋電図を記録した。膀胱三角部の筋電図は、漿膜側から極間距離 5mm の双心針電極を膀胱三角部の全層を貫いて刺入して誘導した。尿管筋電図は、1 側の尿管に極間距離 5mm で、尿管周囲に白金電極を巻いて誘導した。

4) 尿管内圧は、膀胱付近の 1 側尿管に小切開を加え、ポリエチレンチューブを上部尿管に挿入し、電気内圧計により記録した。家兎の尿管の 1 側からは内圧を記録し、他側の尿管からは筋電図を誘導した。それゆえ左右の尿管には別々の操作が加えられていることもあって、尿管内圧上の収縮と筋電図上の収縮とは必ずしも一致していない。

5) 薬剤について：ONO 995 については小野薬品工業株式会社より提供を受け、家兎体重 kg 当り 10 μ g を静注して実験をおこなった。

実験結果

1) 膀胱内圧および膀胱三角部の筋電図について：(Fig. 2~4) に示すように ONO 995 投与後に、三角部の筋電図に律動的な群化した電氣的活動が増加する。この電氣的活動の増加は Fig. 2 に認められるように ONO 995 の投与の直後からこの律動的収縮が増加するのではなく、投与後 1 分前後経過した後に認められる。また、膀胱内容が一定である限り、この薬

剤の投与後に、排尿収縮を意味する膀胱内圧の基線の上昇は認められない (Fig. 3, 4)。しかし 6 例中 4 例に膀胱の律動的収縮の頻度が増加することが認められた (Fig. 4)。しかしこの律動的収縮の頻度の増加は認められても、それぞれの収縮圧が投与の後に有意に増加することは認められなかった。内圧的に膀胱の律動的収縮の頻度が増加しない場合でも、膀胱三角部の筋電図では、律動的な電氣的活動の増加が認められる (Fig. 3)。球海綿筋の筋電図では投与の前後で何らの変化は認められない。つまり膀胱内圧の律動的上昇に伴って、反射的に電氣的活動の増加が認められるものの、投与の前後において、単位時間当りのスパイク発射の頻度が増加するとか、振幅が増加するなどの所見は認められなかった。

2) 膀胱頸部の抵抗と外括約筋部の抵抗との比について：先に記した膀胱頸部の圧 A と外括約筋部の圧 B の比 A/B は、薬剤投与の前後における膀胱頸部の緊張度の変化を比較する目的で検討した。結果は Table 1 に示したが、この値はすべて ONO 995 投与後に明らかな増加が認められる。この値の変化は膀胱頸部の抵抗がこの薬剤投与後に低下している事実よりもたらされたものである。

3) 尿管の収縮運動について：Table 2 に示したように、尿管内圧の収縮でも、尿管筋電図上の収縮でも ONO 995 投与の前後において大きな相異は認められず、投与後に僅かに尿管収縮が増加する傾向が認められたにすぎない。平均して 1 回以上の増加は認められなかった。したがって有意の収縮回数の増加とは考えられない。

考 察

1) ONO 995 の膀胱に対する効果について：PG の膀胱利尿筋に対する収縮作用は PGE にも認められるが (Naimzada, 1967⁵⁾)、PGF_{2α} において一層特異的である (Ambache and Zar, 1970²⁾) ことが報告されている。PGF_{2α} は、膀胱壁の緊張性を増し、膀胱壁の血管の拡張をもたらす、この血管床を還流するに要する圧力を低下させる。そしてこの作用は、神経を介するものではなくて、膀胱壁および血管に対する直接作用であろうと考えられている (Taira, 1974⁴⁾)。また PGF_{2α} の膀胱収縮をひきおこす効果は、静脈内投与によるよりも、膀胱内に局所的に注入する方が効果が大きいことが報告されている (高木・ほか, 1977⁹⁾; 遠藤, 1977⁴⁾)。

われわれがこの実験を計画したのは PGF_{2α} につい

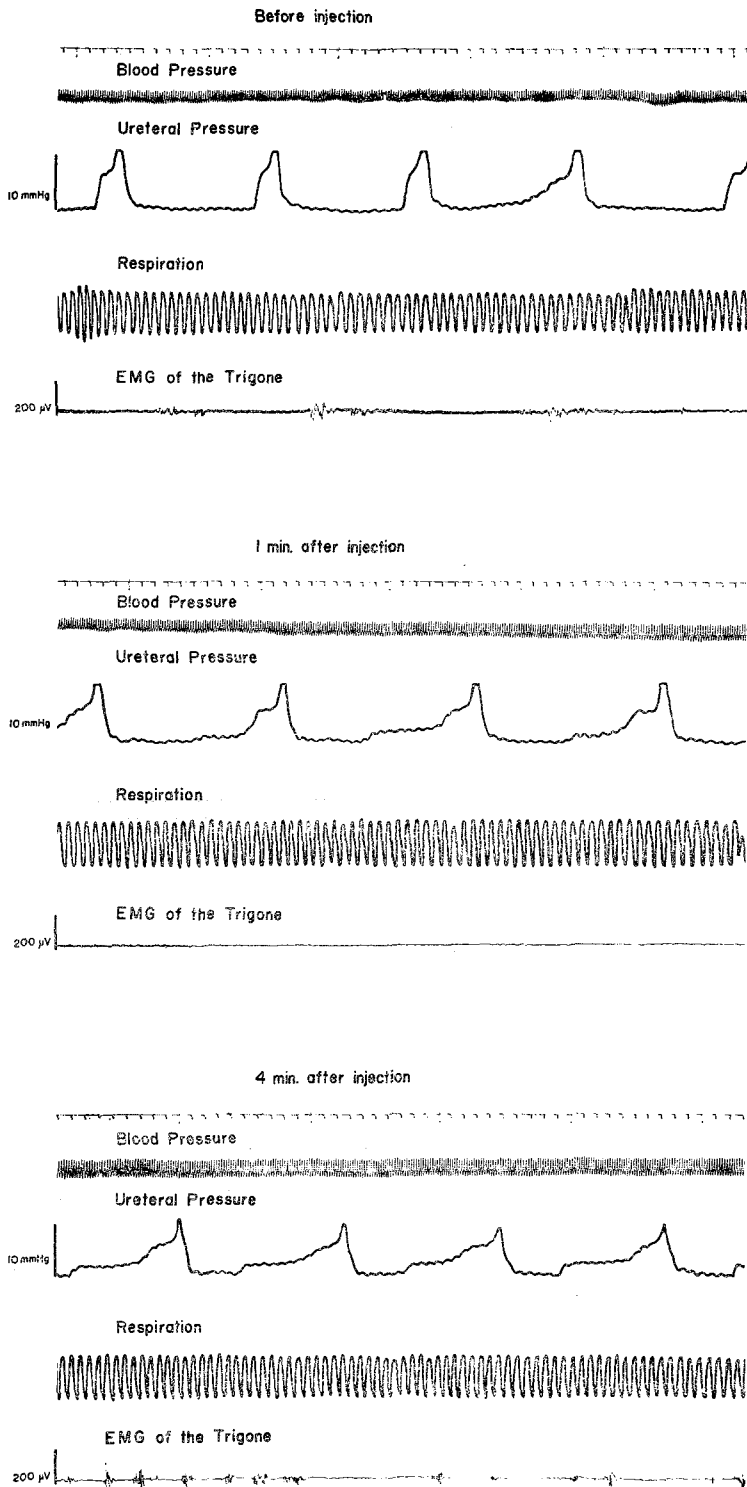


Fig. 2. ONO-995 投与前後の膀胱三角部の電氣的活動. 投与の直後から増加するのではなくて, 投与後1分以上経過した後に電氣的活動が増加する.

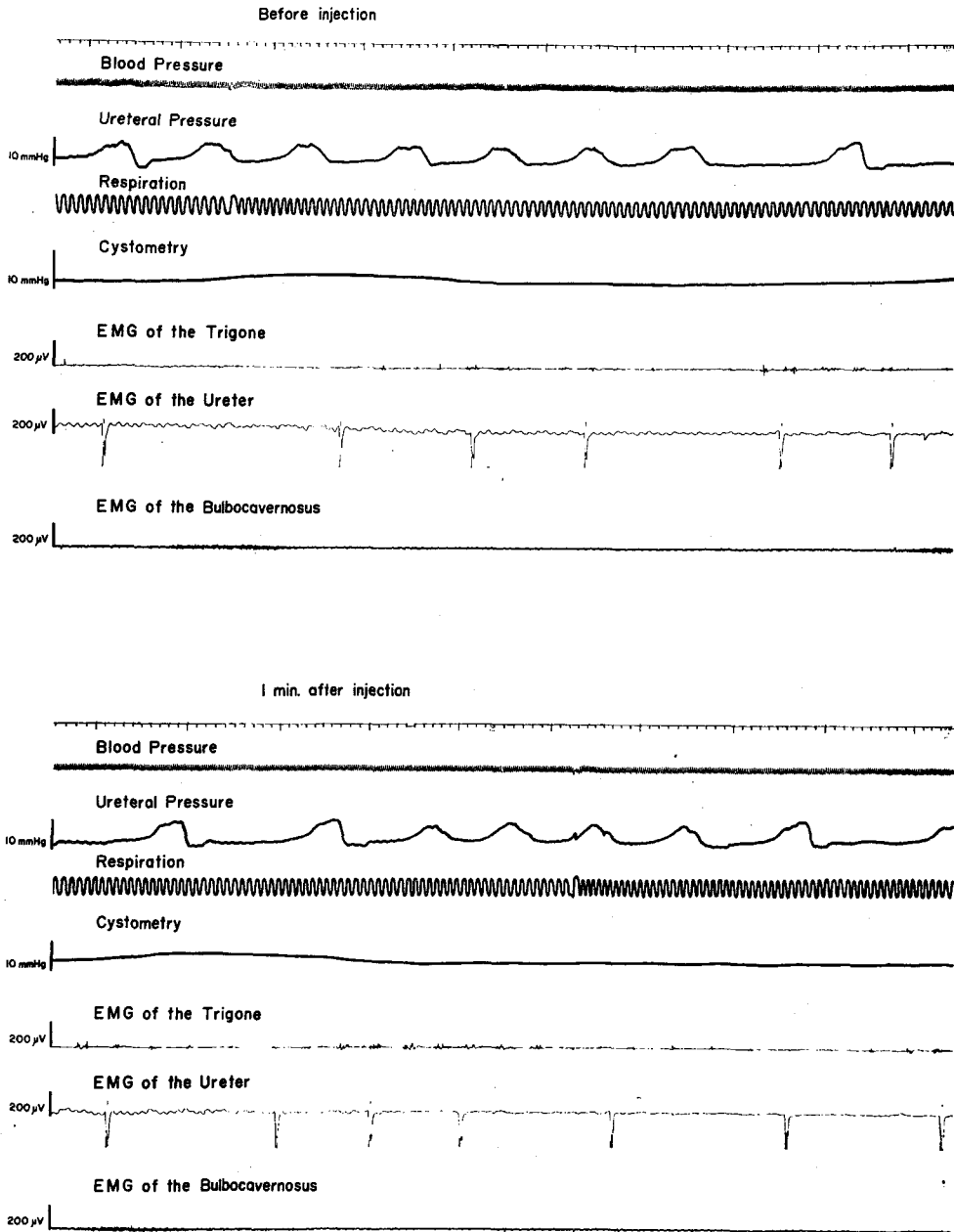


Fig. 3. 膀胱内圧上律動的収縮の頻度が増加していない場合でも、膀胱三角部の筋電図では電気的活動の増加が認められる。

て報告されているような性質が、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ の誘導体において認められるか、またそれが神経因性膀胱の臨床に用いえないかという点を検討する目的であり、神経因性膀胱の長い病日の中で、その都度膀胱内に注入することが実際的でないので、静脈内投与によって実験をおこなった。膀胱内に 100 ml 前後の尿量がある場

合 ONO 995 の $10 \gamma / \text{kg}$ の静脈内投与では排尿収縮をひきこすことができなかった。しかし膀胱三角部の筋電図上の律動的電気的活動が増加し、また律動的収縮の増加が認められることは、この薬剤がこのような意味での膀胱利尿筋の筋緊張を増加させるものと考えられる。このような律動的収縮の増加は、当然膀胱

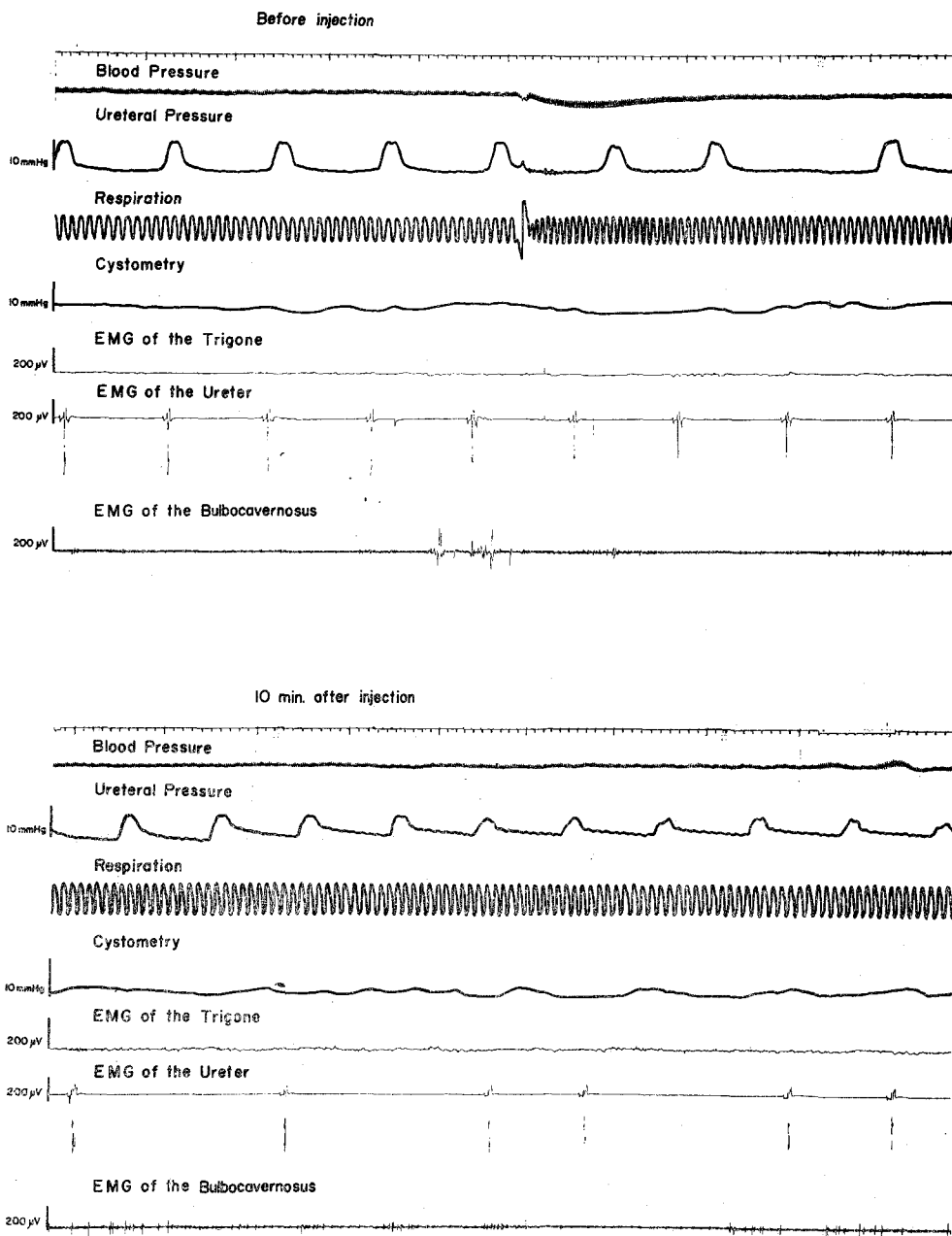


Fig. 4. ONO-995 投与後に膀胱内圧の律動的収縮の増加が認められる場合

内の尿量の増加するにつれて増加するものであるから (Fig. 5). 膀胱壁の被刺激性が亢進した状態とも考えられる。

膀胱壁の緊張が亢進した状態は、外括約筋の抵抗に対する膀胱頸部の抵抗の比が上昇していることでも裏付けられる。この膀胱壁の律動的収縮は、骨盤神経や下腹神経を切断した後にも認められるものであるか

ら、ここに見られる ONO 995 の作用は、膀胱利尿筋自身あるいは、膀胱壁神経叢に対する直接作用と大まかに考えられるが、これらの点については、今後神経切断動物、あるいは脊髄損傷動物についての実験が必要になるものと考えられる。膀胱に至る神経が損傷された場合について、Scherrington (1892¹⁰⁾ は、膀胱の律動的収縮は骨盤神経切断後一時的に消失し、再

Table 1. 膀胱頸部の抵抗 (A) と外括約筋部の抵抗 (B) の比

症例数		膀胱頸部の抵抗 (A)	外括約筋部の抵抗 (B)	A/B	備 考
1	前	20 mmHg	40 mmHg	0.50	3分後
	後	28 mmHg	34 mmHg	0.82	
2	前	22 mmHg	50 mmHg	0.44	3分後 6分後 10分後
	後	21 mmHg	34 mmHg	0.62	
	後	13 mmHg	27 mmHg	0.47	
	後	28 mmHg	53 mmHg	0.53	
3	前	23 mmHg	33 mmHg	0.69	3分後
	後	24 mmHg	24 mmHg	1.00	

Table 2. 尿管内圧測定による収縮回数/分 ONO-995 投与前後

症例数	前(10分の平均)	1分後	2分後	3分後	4分後	5分後	平均	前後の差
1	4.4	4	5	5	5	5	4.8	+0.4
2	4.8	5	4	4	5	6	4.8	0
3	5.3	5	6	6	6	5	5.6	+0.3
4	5.9	6	6	7	7	5	6.2	+1.2
5	4.6	6	5	5	6	6	5.6	+2.0
6	5.9	4	5	5	3	5	4.4	-0.6
平均	4.85±0.85						5.23±0.67	

尿管筋電図による尿管収縮回数/分 ONO-995 投与前後

症例数	前(10分の平均)	1分後	2分後	3分後	4分後	5分後	平均	前後の差
1	4.4	4	5	5	5	5	4.8	+0.4
2	3.7	5	4	3	4	6	4.6	+0.9
4	5.0	6	6	5	5	5	5.4	+0.4
3	4.0	6	6	4	5	5	5.2	+1.2
5	5.2	6	4	4	3	5	4.6	-0.7
6	6.0	4	5	5	5	5	4.8	-1.2
平均	4.72±0.85						4.88±0.35	

び出現する。その場合の律動的収縮はもはや規則的ではなくなるが、それは、骨盤神経切断後の利尿筋の緊張低下に原因があると結論している。どの神経をどのように切断するかによって自律性収縮波の状態が異なるものであるにしても(中野, 1963²⁾、自律性収縮波が連続的に出現することは、それによって膀胱内圧を高め排尿に必要な膀胱収縮力を内圧によって補うことになるので(中野, 1963²⁾、ONO 995 がここで記したように電氣的にも、膀胱の自律的収縮活動を増加させるということは、今後の神経因性膀胱の治療薬として考えてみる必要がある。ただ同時に膀胱頸部の抵抗

が増加したと言う成績もあり、膀胱壁の緊張の亢進が得られたとして、反射性膀胱の場合などには全面的に良い効果ばかりとは考えられない面もあり、どのような症例にどのような効果を期待できるのかという点については、実験的にも臨床的にも慎重に検討される必要がある。

2) 尿管の運動性について: PGF_{2α} には尿管の収縮運動を増強させる効果があることが報告されている(Boyarsky and Labay, 1968³⁾, Abrams and Fenely, 1976¹⁾). われわれの成績では ONO 995 の静脈内投与によって、尿管運動が著明に促進されるという成績は

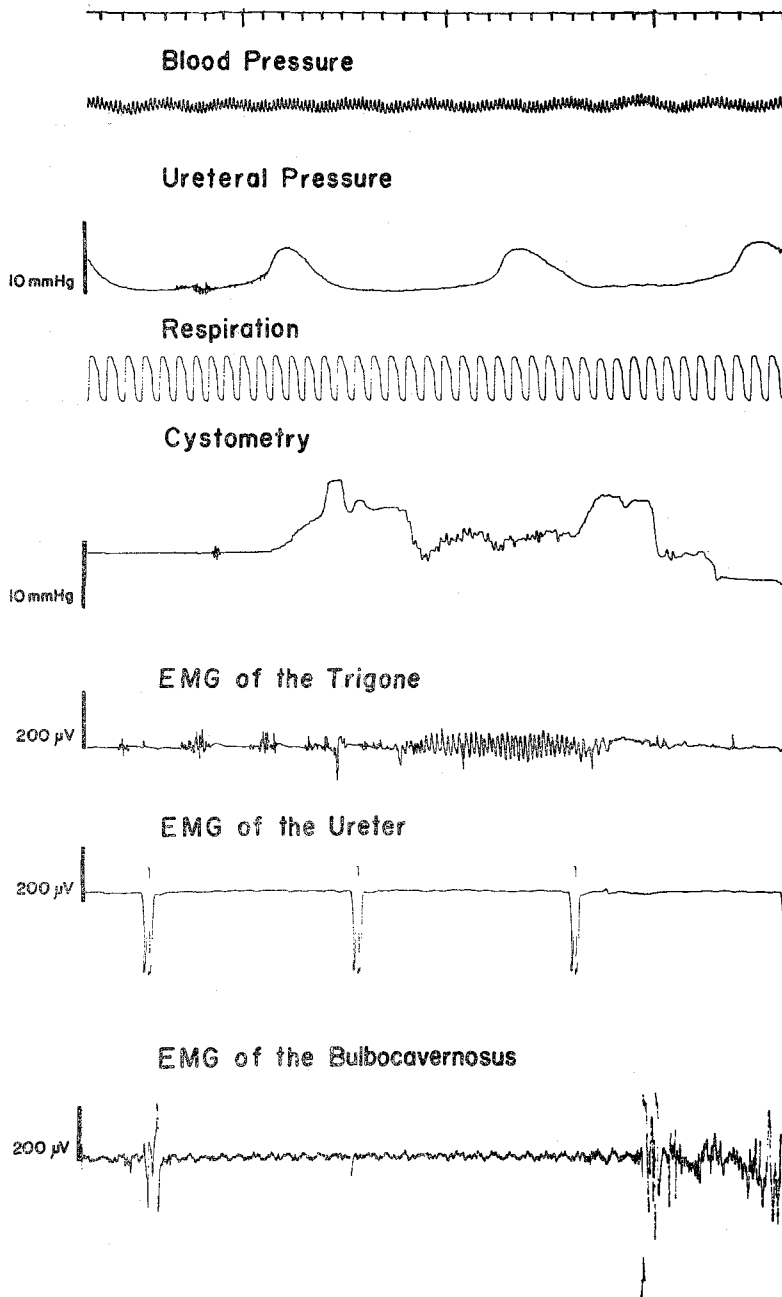


Fig. 5. ONO-995 投与後7分. 膀胱内容を増加させた場合の各記録

認められず、わずかに尿管収縮運動が増加する傾向が認められるに止まった。しかし少なくとも従来報告されているような尿管運動に対する抑制効果は認められなかった。

結 語

ONO-995 の静脈内投与により、この薬剤が膀胱・

尿管の運動に及ぼす効果について検討した。

尿管の運動については著明な促進効果は認められなかった。

膀胱の運動性については、膀胱三角部の筋電図、膀胱内圧、膀胱頸部の水力学的抵抗などにより検討し、ONO 995 が膀胱利尿筋の律動的収縮運動を増加させ、膀胱壁の筋緊張が増加すると考えられること、同

時に膀胱頸部の抵抗が比較的に増加することなどについて報告した。そしてこの薬剤が神経因性膀胱の治療薬として用いられうる可能性について考察した。

文 献

- 1) Abrams P. H. and Feneley, R. C. L.: Brit. J. Urol., **47**: 909, 1976.
- 2) Ambache, N. and Zar, A.: J. Physiol., **210**: 761, 1970.
- 3) Boyarsky, S. and Labay, P.: Prostaglandin Symposium of the Worcester Foundation for exp. Biol., p. 175, 1968.
- 4) 遠藤博志：現代医療, **9**: 175, 1977.
- 5) Naimzada, K.: Bull. Soc. Ital. Biol. Sperim., **43**: 518, 1967.
- 6) 中新井邦夫・園田孝夫：泌尿紀要, **18**: 501, 1972.
- 7) 中野修道：日泌尿会誌, **54**: 858, 1963.
- 8) Taira, N.: Europ. J. Pharmacolog.: **29**: 30, 1974.
- 9) 高木繁夫・吉田孝雄・坂田寿衛, 岡戸孝雄, 中沢終・栃木武一・富田雅弘・春山 登・河合 俊・増田隆昭：産婦治療, **34**: 133, 1977.
- 10) Scherrington, C. S.: J. Physiol., **8**: 621, 1892.

(1978年6月5日受付)

訂 正

- ◎ 7号, 800頁, 加藤廣海ら論文の Fig.1とFig.2 との写真が入れ代っています.
 - ◎ 8号, 703頁, 和志田裕人ら論文で結語第1行の異常は正常の誤りです.
- 以上2点訂正いたします.