

脊損膀胱急性期における膀胱平滑筋の病態ならびに 2, 3 薬剤の影響についての実験的研究

熊本大学医学部泌尿器科学教室（主任 橋原憲章教授，指導 池上奎一助教授）

大学院学生 田 上 恭 一 郎

EXPERIMENTAL STUDIES ON THE PATHOPHYSIOLOGY OF NEUROGENIC BLADDER DUE TO SPINAL CORD INJURY, ESPECIALLY THE EFFECTS OF DRUGS ON BLADDER SMOOTH MUSCLE IN THE ACUTE STADIUM

Kyoichiro TANOUE

From the Department of Urology, Kumamoto University Medical School

(Chairman: Prof. K. Narahara, M. D.)

The purpose of the present paper is to investigate the functional, histological and metabolic changes of cord bladder in the acute stadium of spinal injury. Spinal injury was produced on rabbits at the level of L₅ by means of a new simple technique.

Cystometrogram, histological findings of the bladder wall, histochemical activity of succinate dehydrogenase (SDH, modified method of Nachlas, Seligman et al.), that of phosphorylase (PhR, Takeuchi and Kuriaki's method) and chemical activity of phosphorylase (cPhR, modified method of Sutherland) in the bladder smooth muscle were observed both in normal and cord-injured rabbits, in the latter 5 days after the injury. Furthermore, the effects of atropine (0.15mg/kg), bethanechol (0.8mg/kg), and cocarboxylase (3mg/kg) on the above mentioned examinations were observed. The following results were obtained.

1) In normal rabbits, the maximum voiding capacity (MVC) was 62.7 ± 9.4 ml and the maximum voiding pressure 33.1 ± 1.3 mmHg.

In the bladder wall of normal rabbits, smooth muscle had PAS positive substance, SDH was weakly positive, PhR was stronger in the muscle than in the mucosa and cPhR was 5.4 ± 1.1 .

2) The cystometrogram on the 5th day after injury showed hypotonic curves, increased MVC and decreased MVP, but did not show any autonomous waves. Histological examination revealed deformity, atrophy and ablation in the mucosa, edema, hemorrhage, proliferation of connective tissue and atrophy of the muscle layer. SDH and PhR were decreased and cPhR was 3.0 ± 0.7 .

3) After a single injection in normal rabbits, MVC was remarkably decreased by bethanechol and not changed by atropine, but the effect of cocarboxylase on MVC was indefinite. On the other hand, MVP was decreased by atropine, but effects of bethanechol and cocarboxylase were indefinite. The drugs had no effect on histological findings and enzyme activity in the normal bladder. After daily injection for 18 to 20 days, there was also no difference either in histological or histochemical findings by bethanechol and cocarboxylase, but by atropine, there was weak edema in the muscle layer, and SDH, PhR and cPhR were decreased.

4) Bethanechol in the daily doses of 0.8 mg/kg, which was not fatal to normal rabbits

even after 20 days of daily injections, killed cord-injured animals within 3 days after the beginning of daily injections. On the other hand, the half doses of bethanechol given to cord-injured animals showed a tendency to increase MVP and irregular waves in the cystometrogram. MVC remained unchanged. Histologically, there was no favorable influence of bethanechol; and moreover, it exhibited tendencies to decrease SDH, PhR and cPhR when compared with cord-injured animals which were given no drug. Cocarboxylase presented a tendency to repress the changes produced in the bladder by cord injury such as the increase in MVC, the decrease in SDH, PhR and cPhR or the appearance of muscle atrophy.

The author concluded from the experiments described above that because the bladder smooth muscle has fallen into dysfunction and metabolic disturbances, the administration of cocarboxylase is useful for neurogenic bladder in the acute stadium, but bethanechol is not only insignificant but even harmful to function of the bladder in this stadium.

緒 言

脊髄損傷（脊損と略）患者は程度の差こそあれ、膀胱機能障害を伴う。そのために尿路感染症、尿路結石などの重篤な合併症を続発して rehabilitation の妨げとなるばかりでなく、高度の腎機能障害をきたし不幸な転帰をとることがまれでない。^{1,8)}

膀胱の蓄尿ならびに排尿機構については古来多くの業績をみるが、その実相はきわめて複雑であってまだ不明の点が少ない。しかも神経因性膀胱ことに脊損膀胱についてはいささか等閑に付されていた感がないでもなく、基礎的、臨床的に解明すべき問題が多く残されている。脊損における膀胱機能障害の治療に最も重要なことは脊損初期における尿路感染症の防止に主体をおく適切な尿路管理である⁹⁻¹³⁾。そのためには可及的すみやかに効率の良い排尿状態を獲得させることで、残尿量のすみやかな減少は単に患者の苦痛を軽減し、rehabilitation を促進するのみならず、尿路合併症発生の危険をも著しく減少せしめる。かかる脊損初期膀胱機能障害に対する積極的治療の推進のためには、脊損初期における膀胱利尿筋、尿道括約筋の病態の十分な把握を必要とするが、従来これについての業績は比較的乏しい。

私は脊損初期における尿路管理の向上に資する目的で家兎を用い脊損初期の利尿筋の病態を明らかにするため、膀胱内圧、利尿筋の組織所見ならびに組織酵素活性の面から追究するとともに、正常ならびに脊損家兎膀胱に対する向神

経剤および組織代謝調整剤の影響をも検討し、いささか知見を得たので報告する。

研 究 方 法

1) 実験動物 体重 3kg 前後の健康白色雄性成熟家兎を用い、一定の固型食にて飼育、実験の際は前日夕刻より絶食せしめた。

2) 脊損処置 脊損は下肢運動障害観察の便から大腿神経起始部の第5腰椎高で行なった。urethane 全麻下、腹位に固定、腰仙関節部を目標とし第5腰椎部を露出、棘突起近接部に背面より自家製鉗にて脊髄を穿孔、挫滅後 Lukens bone wax を充填、止血した。なお実験終了直後に該部脊髄の組織標本を作成、hematoxylin-eosin 染色 (HE 染色と略)、鏡検、損傷の部位、程度を判断した。

3) 投与薬剤 choline 作動性節後線維遮断剤として硫酸 atropine (0.15mg/kg 宛皮下注射、A と略)、同刺激剤として bethanechol chloride (0.8mg/kg 宛皮下注射、B と略)、組織代謝調整剤として cocarboxylase (3mg/kg 宛筋注、C と略) をそれぞれ投与した。

4) 膀胱内圧測定 無麻酔下被検家兎を脊位に固定、先端に2個の穴をあけた Nelaton's catheter に4% xylocaine 溶液を塗布、外尿道口より静かに8~9cm 挿入、尿流出を認めたところで固定、留置、膀胱を空虚とし、約20分間安静に放置、Lewis 型膀胱内圧測定器と連結、約36°C の滅菌蒸溜水をイルリゲータにより1分間 8ml の速さで注入しながら膀胱内圧を記録、カテーテル周囲よりの液溢流もしくはカテーテルの逸脱をもって内圧測定を中止、その際の注入量を最大膀胱容量 (MVC と略)、同内圧 (MVP と略) とした。

5) 膀胱壁組織検査 膀胱内圧測定直後膀胱を空虚としたのち腹部正中切開下経腹的に膀胱を露出、膀胱

底部で両側上膀胱動脈、両側尿管口、膀胱頸部のほぼ中間の比較的大血管に乏しく、しかも尿貯留時伸展する部位を選び膀胱壁を切除、10%ホルマリン液固定、HEならびにPAS染色、鏡検した。succinate dehydrogenase (SDH と略) 活性は膀胱壁切片採取直後厚さ 13μ の凍結切片を作成、Nachlas Sligman et al. 法¹⁴⁾ に準じ 37°C 30分間基質液に浸漬、10%ホルマリン液で固定、水洗、プラスドンにて封入鏡検、NBT-ホルマザン形成度によって紫黒色(++)、青紫色(+)、赤紫色(±)、着色なきもの(-)の4段階に分けた。phosphorylase (PhR と略) 活性はSDH活性の場合と同様に凍結切片を作成、武内・栗秋法¹⁵⁾により酵素活性を検した。酵素活性はヨード反応色調の強度により強青色(++)、弱青色(+), 赤紫色(±), 着色なし(-)の4段階とした。なおあらかじめ膀胱平滑筋 PhR 活性観察に至適な基質液濃度および浸漬時間を検討し、基質液はブドウ糖-1-リン酸カリ (G-1-P と略) 20mg, 筋肉アデニール酸 20mg, primer (グリコーゲン) 2mg, 蒸留水 20ml, 酢酸・酢酸ソーダ緩衝液 (pH 5.7) 20ml, 浸漬時間30分とした。また対照基質液としては G-1-P を除いた液を用い確かめた。

6) 膀胱壁 PhR の生化学的定量 (PhR 活性値と略) Sutherland 法を武内・東・大浜が改良せる変法^{16,17)}によった。東¹⁶⁾によると家兎膀胱壁切片における粘膜と筋層の PhR 活性値は約 1:5 の割合に筋層に多い。よって操作による酵素活性低下を避けるため全層の活性値を測定した。なお単位は 0.1g の生臓器中の phosphorylase により G-1-P から 0.1mg の無機磷を遊離した際にこれを 1 単位とした。

実験成績

1 脊損の膀胱内圧および膀胱壁筋の組織所見、組織酵素活性への影響

健常家兎の成績を対照として脊損処置後5日目の家兎8羽の成績を比較した。実験的脊損家兎の脊髄は主として側索、後角、後索などが損傷されていたが、その程度は様でなく No. 3 家兎のごとく左側索外側の一部のみの損傷程度から、No. 8 家兎のごとく両側前角、側索、後角、後索にわたって広範な損傷のものまでいろいろである (Fig. 1, 2, Table 1). 下肢の運動障害は脊損処置後より全例に完全ないし不完全運動麻痺としてあらわれ、麻痺の程度は脊損の程度と比較的よく一致した。脊損処置後家兎体重は不変のものもあったが (No. 3, No. 5), 一般に減少傾向を呈し、中には No. 4, No. 6 家兎のごとく高度減少例もあった。

た。

1) 膀胱内圧 対照健常家兎膀胱内圧曲線にかなりの個体差、日差がみられた。健常家兎33羽の MVC の平均値は $62.7 \pm 9.4\text{ml}$, MVP は $33.3 \pm 1.3\text{mmHg}$ であった。脊損家兎膀胱内圧の MVC は脊損が軽度であった No. 3 以外はすべて高度の増加を示し、MVP は全例低値をきたした (Table 2, 3). なお脊損が最も高度であった No. 8 家兎では内圧測定前の導尿で 430ml の排尿があり、おそらく尿閉の状態にあったものと考えられた。

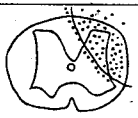
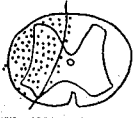
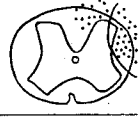
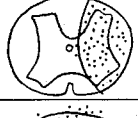
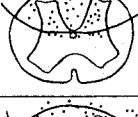
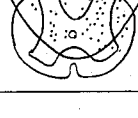
2) 膀胱壁の組織所見 健常家兎膀胱壁組織の HE 染色標本 (Fig. 3) において膀胱内面は大小の皺壁を形成、粘膜は 4~5 層の移行上皮からなる。固有層は緻密な結合織よりなり血管に富み筋束間結合織へ明瞭な境界なく移行する。筋層には種々の方向へ走る平滑筋束があり、その間に結合織をみる。その外側には結合織性の外膜を認める。横断面での膀胱平滑筋の筋線維は横紋筋である腓腹筋の筋線維に比べて非常に小さい。筋細胞にはかなり PAS 陽性物質が認められたが、粘膜その他には PAS 陽性物質はきわめて弱く認められたにすぎない。脊損膀胱壁組織では程度の差こそあれ全例に上皮の変性萎縮、筋萎縮、浮腫、上皮の剥離がみられ、8例中5例に筋線維束間結合織の増殖、5例に出血がみられた (Table 2, Fig. 4). また横断面では健常家兎では筋線維の密な集合よりなる筋線維束の線維間が疎になり、extracellular space が増大する傾向を呈した。

3) 膀胱壁の酵素活性 SDH 活性 (Fig. 5) は筋細胞 mitochondria に一致して青紫色を呈するが、膀胱平滑筋は mitochondria を多く含有する横紋筋の赤筋線維に比べるとはるかに弱い。粘膜上皮細胞のそれはさらに弱く、やや赤味を帯びる。PhR 活性 (Fig. 6, 7) は粘膜では弱い赤紫色で軽度陽性、筋束では青色ヨード反応を呈し、横紋筋のごとき白、赤筋線維の区別はなく、phosphorylase 反応は一樣にやや強く美麗に原形質に一致して出現する。固有層、結合織では本反応は陰性かまたはきわめて微弱にとどまる。脊損膀胱壁の SDH, PhR 活性は組織化学的に全例に低下が認められた (Fig. 8, 9; Table 2).

4) 膀胱壁 PhR 活性値 健常家兎7羽における膀胱壁 PhR 活性値は最高7.1, 最低4.3, 平均 5.4 ± 1.1 であった (Table 4). 脊損膀胱壁では最高3.8, 最低1.7, 平均 2.9 ± 0.7 で明らかな低下が認められた (Table 2).

2 atropine, bethanechol および cocarboxylase 投与の健常および実験的脊損家兎膀胱への影響

Table 1 脊 髄 損 傷 の 程 度

No.	脊 髄 の 変 化	下 肢 の 運 動 麻 痺		体 重 の 変 化 kg
		右	左	
1		不 完 全	完 全	-0.3
2		完 全	不 完 全	-0.2
3		不 完 全	完 全	0
4		ほ ぼ 完 全	完 全	-0.6
5		完 全	完 全	0
6		不 完 全	完 全	-0.5
7		完 全	完 全	-0.1
8		完 全	完 全	-0.4

健常家兎（対照）にAを投与すると口渇の徴、散腫がみられたが、間代性痙攣、呼吸麻痺はなかった。B投与では著明な流涎、流涙、腸管蠕動亢進がみられたが、C投与では何らの影響もなかった。さらに実験的脊損膀胱家兎では脊損処置（Table 5）と同時に薬剤の連続投与を開始、投与後膀胱への影響を検した。B投与のはじめ健常家兎（対照）と同様1回 0.8mg/kg 宛投与したが、4羽中3羽が2日目、残りの1羽が3日目死亡したため、1回 0.4mg/kg 宛減量投与した。C投与量は健常家兎と等しくした。

1) 膀胱内圧 健常家兎ではA投与30分後 MVCにはほとんど変化なく、MVPは全例低下、B投与30分後5例中3例にMVCの著減、2例は不変、MVPに

は変化なく、C投与では30分後 MVC、MVPともに一定の傾向はみられなかった（Table 6）。脊損家兎ではMVCは高いがB投与群では変らず高く、C投与群では正常値へ近接するごとく減少を示した。MVPはB投与群では上昇傾向を呈したが、C投与群では不変であった（Table 3）。なおB投与群では不規則な収縮波が全例にあらわれた。

2) 組織所見 健常家兎ではA、BおよびCの単回投与30～60分後においては組織にはほとんど影響はみられない。絛上薬剤を18～20日間連続投与後はB、C投与群ではおおむね不変、A投与群では膀胱特有の光沢がやや消失するが、組織学的にはごく軽微な浮腫を認めたほか変化はなかった。脊損家兎へBを投与して

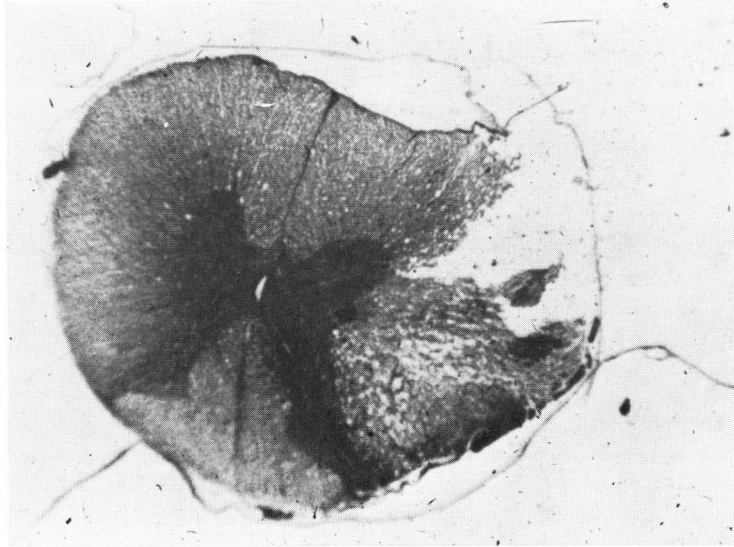


Fig. 1 脊損薬剤非投与の脊髄, HE 染色, おもに側索の損傷をみる (脊損軽症例)。

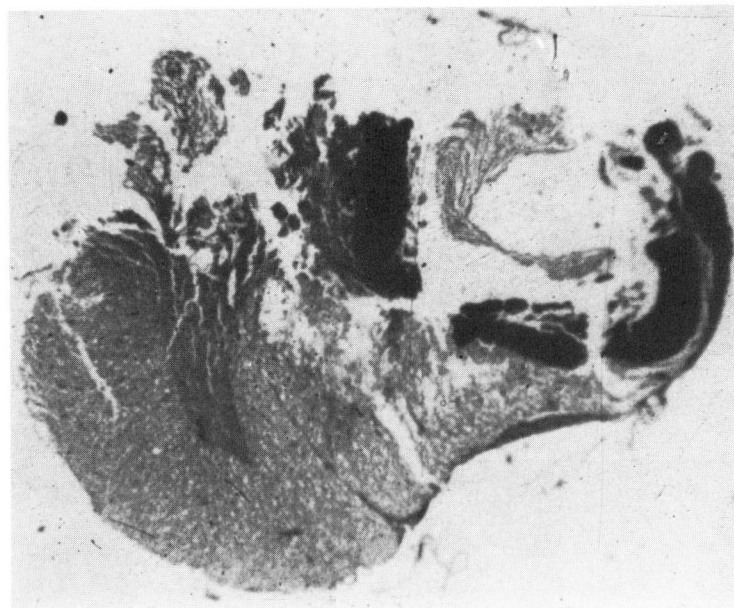


Fig. 2 脊損薬剤非投与の脊髄, HE 染色, 右側前角近傍を残し, 全域に損傷をみる (脊損重症例)。

も膀胱壁所見は何らの薬剤投与も行なわなかった脊損家兎群の所見 (実験成績 1 の 2 項参照) と異なるところはなかったが, C 投与群においては筋萎縮の程度がいくぶん軽い傾向がうかがわれた (Table 7)。

3) 酵素活性 A, B および C の各薬剤単回投与後 30~60 分後における膀胱壁の SDH, PhR 活性は不変, 18~20 日間連続投与後においては A 投与群で SDH, PhR 活性の明らかな低下がみられたが (Fig. 10, 11),

B あるいは C 投与群ではほとんど正常と差をみなかった。脊損家兎膀胱壁の SDH, PhR 活性は薬剤を投与しない脊損家兎群に比べて, B 投与群では低下, C 投与群では上昇傾向がみられた (Fig. 12, 13, 14, 15)。

4) 膀胱壁 PhR 活性値 18~20 日間連続投与後の膀胱壁の PhR 活性値は平均 2.9 で明らかな低下が認められたが B 投与群の平均値 4.9, C 投与群 5.2 で正常と大差なかった (Table 4)。脊損膀胱壁の PhR 活性

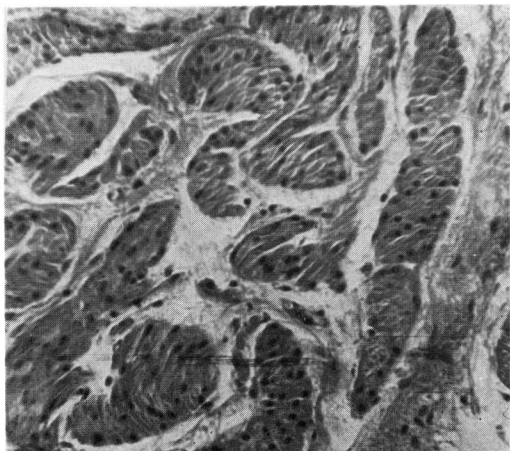


Fig. 3 正常家兎膀胱筋組織, HE 染色 (15×10).



Fig. 5 正常家兎膀胱筋組織の SDH 活性 (15×10). 中等度の活性をみる.

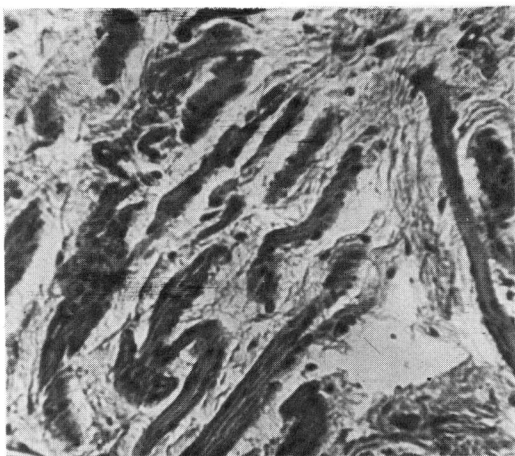


Fig. 4 脊損5日目膀胱筋組織, HE 染色 (15×10). 筋萎縮, 結合織の増生, 浮腫がみられる.

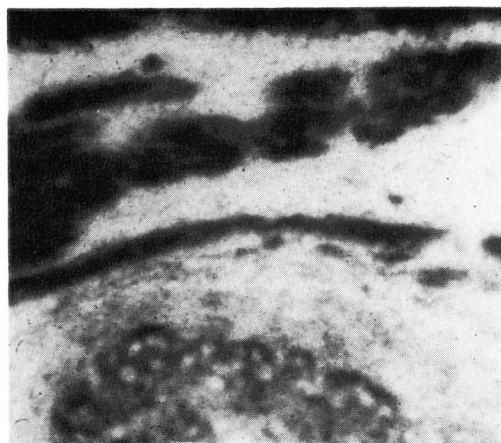


Fig. 6 正常家兎膀胱筋粘膜, 固有層および筋層の PhR 反応 (15×10). 粘膜および固有層に反応弱く, 筋層に強い.

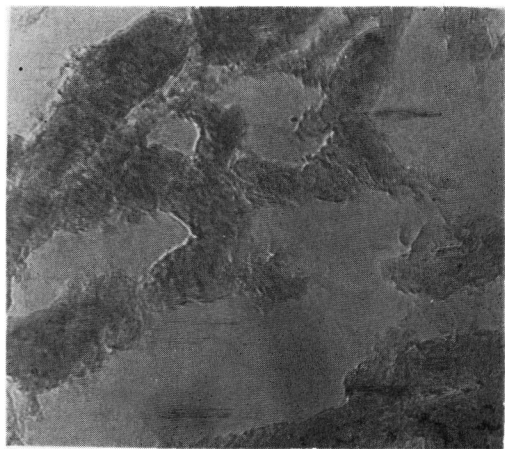


Fig. 8 脊損5日目の膀胱筋組織SDH活性 (15×10). かなりの活性低下をみる.



Fig. 10 atropine 20日投与後の膀胱筋組織の SDH 活性 (15×10). かなりの活性低下をみる.

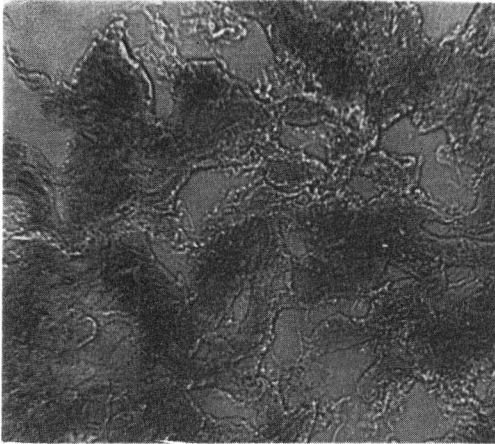


Fig. 12 脊損後 bethanechol 5日投与の SDH 活性 (15×10). かなりの活性低下をみる.

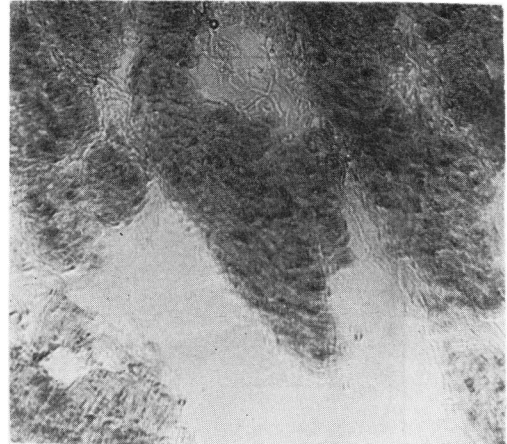


Fig. 14 脊損後 cocarboxylase 5日投与の SDH 活性 (15×10). 活性上昇傾向をみる.

値はB投与群ではやや低下 (平均2.7), C投与群では増加傾向 (平均3.3) がみられた (Table 7).

考 察

膀胱支配神経系の実験的研究には従来主としてイヌが用いられたが, 私はイヌの排尿はヒトと異なり特有であること, ならびに家兎は無麻酔で膀胱内圧測定が可能であることを考慮して実験動物として家兎を選んだ. イヌに脊損をつくるには椎骨弓を切除, 脊髓を直接切断あるいは重量物を脊椎上に落下¹⁸⁾, 挫滅するほど種々の方法¹⁹⁾ がなされているが, これらの方法は家兎には侵襲が過大で適当でないと考えられた

ので既述した方法をくふうし家兎に著しい侵襲を与えることなく, 容易に脊損をつくることができた. ただ本法では脊損の程度を一定し得ない欠点がある. 私は後肢の麻痺状態から脊損成立の有無, 程度を判定するように脊損部位を大腿神経起始部である第5腰椎高に選んだ. これは解剖学的には核下型脊髓膀胱 infranuclear cord bladder を作ったことになる.

脊損直後より一定期間いわゆる spinal shock におちいり 損傷部位に関係なく atonic となる. spinal shock を Marshall & Hall²⁰⁾ は損傷部以下の全反射の抑制と, Munro²¹⁾ は脊髓損傷の型に関係なく損傷部以下の脊髓分節が

Table 2 脊 損 膀 胱 の 変 化

No	M V C ml	M V P mm Hg	組 織 学 的 変 化								組 織 化 学 的 変 化		
			上 皮 剥 離	上 皮 変 性 萎 縮	上 皮 化 生 増 生	浮 腫	細 胞 浸 潤	筋 萎 縮	結 合 織 増 加	出 血	S D H 活 性	phosphorylase	
												活 性	活 性 値 (定量)
1	205	26	+	+	—	±	±	+	—	—	↓↓	↓↓	1.9
2	130	21	±	±	—	+	—	+	—	±	↓↓	↓	1.7
3	65	22	±	+	±	+	—	+	+	—	↓	↓	3.5
4	120	22	±	±	—	±	+	+	+	±	↓	↓	3.3
5	135	17	±	+	—	±	—	+	+	—	↓	↓	3.5
6	140	30	±	±	—	+	±	+	—	±	↓	↓	3.8
7	90	22	±	+	—	±	—	±	+	+	↓	↓	2.9
8	300 以上	不明	±	±	—	±	±	±	±	+	↓	↓↓	2.8

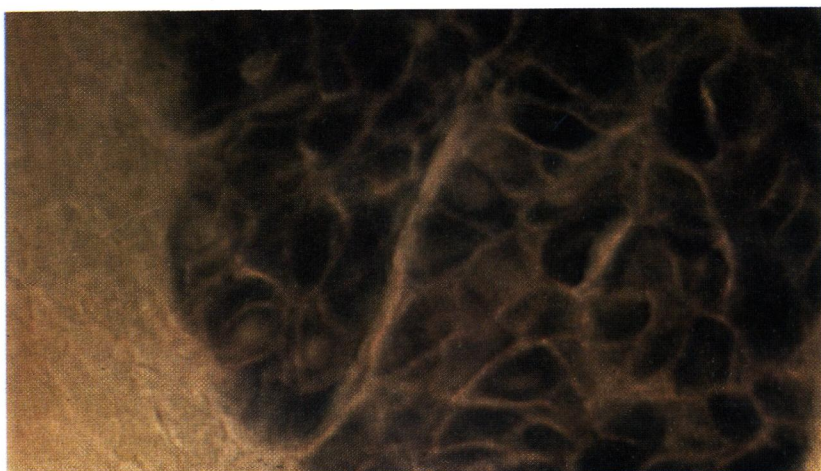


Fig. 7 正常家兎膀胱筋組織 PhR 反応 (15×40)

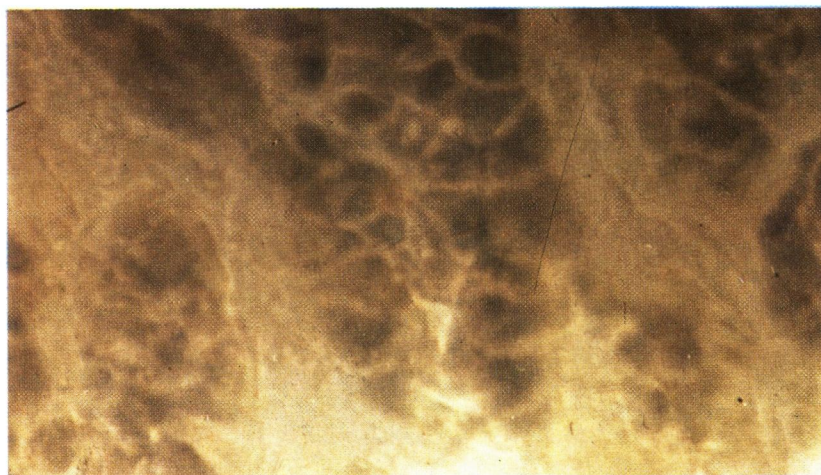


Fig. 9 脊損5日目の膀胱筋組織 PhR 反応 (15×40). 著しい反応減弱をみる.

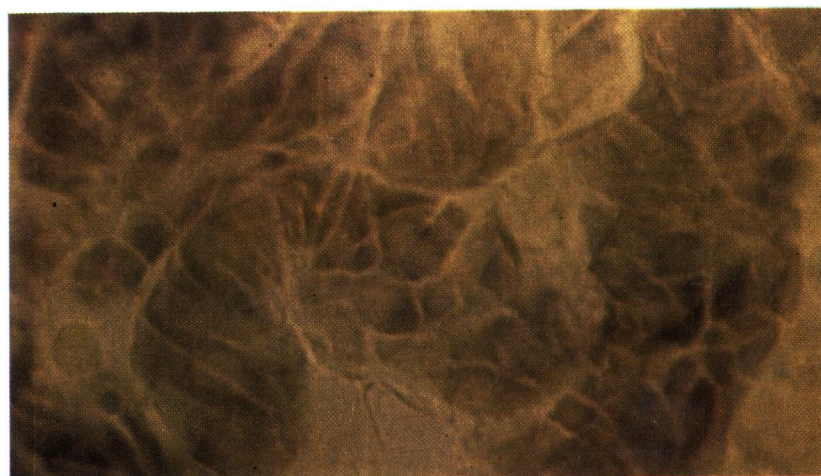


Fig. 11 atropine 20日投与後の膀胱筋組織の PhR 反応 (15×40). かなりの活性低下をみる

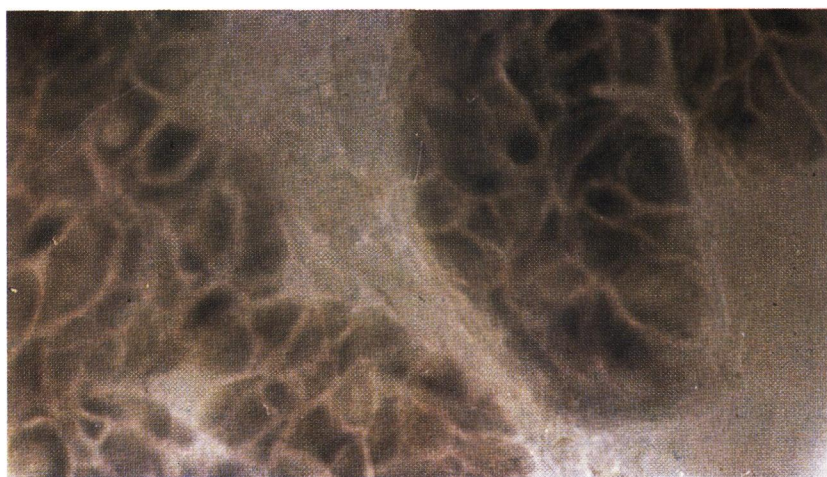


Fig. 13 脊損後bethanechol 5日投与の PhR 活性 (15×40). かなりの反応減弱を認める.

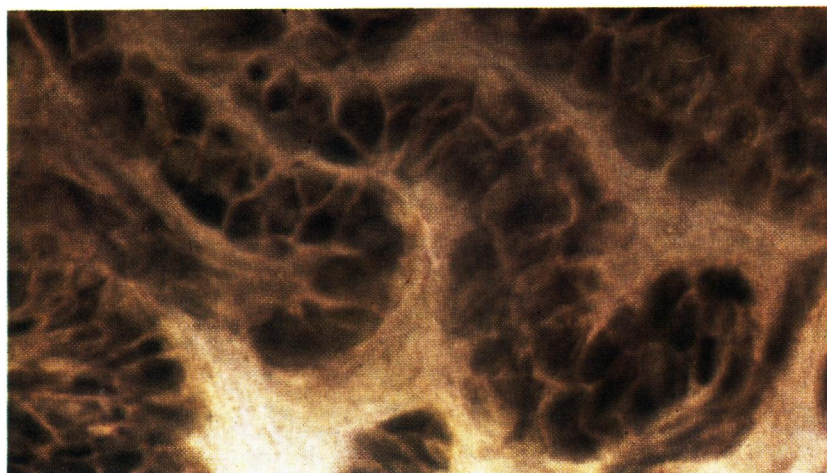


Fig. 15 脊損後 cocarboxylase 5日投与の PhR 活性 (15×40). Fig. 7) に比し反応増強をみる.

抑制された状態と定義したが, Fulton²²⁾ は下行路を通じて伝達される持続的興奮の突然の遮断によって生ずる反射の抑制とし, その強さと持続時間は脳の発達程度に関係し, ネコでは脊髓腹側の4分の1が切断されないと shock は発生しないが, ヒトでは皮質脊髓路の切断のみでも発生するとした. 家兎に spinal shock がおこる脊損の程度は明らかでないが, 私の実験では損傷後の下肢の運動や排尿状態から判断して, 損傷直後明らかに spinal shock が招来されたと考えられた. shock 期における膀胱平滑筋は収縮能を喪失しているのみならず, 緊張

能をも喪失して膀胱内容液量に相応した posture をとり得ずいわゆる atonic 状態を呈するとなすものが多いが²³⁻²⁵⁾, Nesbit et al.^{26,27)} はイスの脊損後短時間の膀胱内圧は排尿反射を欠如する以外は正常と変りないとし, shock 期でも膀胱内液量に適應する tonus が保持されており, 臨床でみられる atonic bladder は尿閉による膀胱壁の過伸展によるものと主張, Plum²⁸⁾ はネコにおいて脊髓の切断ないし切除, 仙骨神経根切断, TEAC, atropine による自律神経遮断, 膀胱副交感神経叢の切除, 死亡などによっても膀胱の律動性収縮 (rhythmic

Table 3 脊損5日目 MVC, MVP

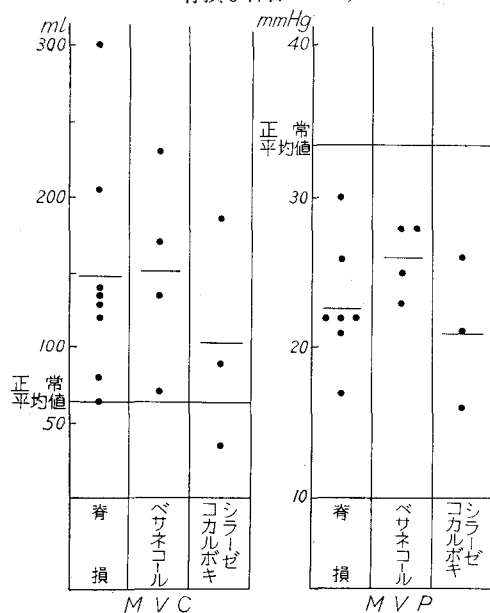


Table 4 正常家兎膀胱壁 phosphorylase 活性値におよぼす薬物の影響

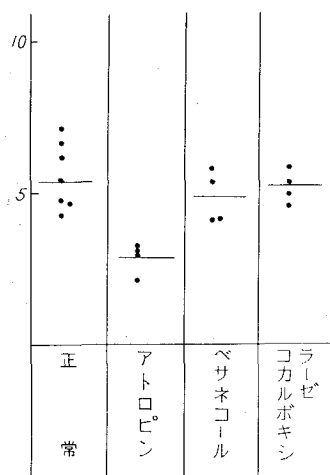


Table 5 脊髄損傷の程度(薬剤投与)

	No.	脊髄の変化	下肢の運動麻痺		体重の変化 kg
			右	左	
COCARBOXYLASE	1		完全	不完全	-0.1
	2		不完全	完全	-0.4
	3		不完全	完全	-0.4
BETHANEOL	1		不完全	完全	-0.4
	2		不完全	完全	-0.1
	3		不完全	完全	-0.1
	4		不完全	完全	-0.1

Table 6 正常家兎 MVC, MVP におよぼす薬物の影響

No	ATOROPINE		BETHANECHOL		COCARBOXYLASE	
	容 量	内 圧	容 量	内 圧	容 量	内 圧
1	0ml	-3mmHg	-20ml	0mmHg	+ 5ml	-5mmHg
2	0	- 8	-25	-15	0	0
3	0	-12	0	+11	- 5	+ 2
4	+5	-12	-65	+ 8	+ 5	-18
5	+5	-12	0	+ 7	+55	- 8
6					-20	- 3
平均	+2.0	- 9.4	-22	+ 2.2	+ 6.7	- 7

Table 7 脊 損 膀 胱 の 変 化 (薬剤投与)

No		MVC ml	MVP mm Hg	組 織 学 的 変 化								組 織 化 学 的 変 化		
				上 皮 剥 離	上 皮 変 性 萎 縮	上 皮 化 生 増 生	浮 腫	細 胞 浸 潤	筋 萎 縮	結 合 織 増 加	出 血	SDH 活性	Phosphorylase	
													活 性	活性値 (定量)
COCARBOXYLASE	1	90	26	+	+	-	±	±	±	+	-	↓	↓	4.0
	2	185	16	±	+	-	±	-	+	+	+	↓	↓	3.6
	3	35	21	+	±	±	±	+	+	-	-	↓↓	↓↓	2.2
BETHANECOL	1	170	28	+	±	-	±	+	+	+	-	↓	↓	3.5
	2	70	23	±	+	±	+	-	+	+	±	↓	↓	2.7
	3	230	25	+	±	+	±	+	±	+	+	↓↓	↓↓	1.7
	4	135	28	±	+	-	+	-	±	±	+	↓	↓↓	2.9

bladder contractions) は消失しないとし、Juul-Jensen⁸⁶⁾ は律動性収縮の加重が排尿運動となるとし、千葉²⁹⁾ は末梢神経切断犬において神経切断後一定期間を経て膀胱を体外に取り出しても体内にあると同様、切断神経部位に応じた特異的適応曲線を示すとした。私の脊損5日目家兎の実験では完全な atonic 膀胱内圧曲線を示したものはなかったが、正常家兎に比べ内圧曲線は著しく hypotonic で、MVC の明らかな増大、MVP の低下が認められた。

支配神経障害時膀胱壁にみられる形態学的変化については Elliott⁹⁰⁾、Fearnside³¹⁾、Bar-

rington³²⁾ らは脊髄切断動物において自律性排尿の出現と同時に膀胱筋の肥厚をみるとし、Rose³⁴⁾、Holmes²⁴⁾、Denny-Brown³³⁾ らも筋肥厚はヒト脊損膀胱における必発所見とした。Elliott⁹⁰⁾ は両側骨盤神経切断後3～4週間で筋層全体の肥厚をきたすとし、矢野³⁵⁾、相沢³⁶⁾ らはイヌの仙骨神経前根、後根、後根節、骨盤神経などを選択的に切断すると、切断部位に応じて膀胱壁に特異的变化、ことに肥厚、容量の増加あるいは減少、内尿道口の開大、膀胱尿管逆流現象などがみられ、時間の経過とともに膀胱壁の肥厚が招来される。かかる肥厚は筋線維の

肥厚のほか全層にわたる浮腫および粘膜下肉芽組織の増殖などによるもので、炎症は後根切断時に最も強いとした。今林³⁷⁾ はイヌの各種神経切断後7日目の膀胱壁の組織代謝は前根切断時に解糖および TCA サイクルにおける合成系の促進、肥壁厚、内圧上昇などがみられるのに対し、後根切断時には解糖ならびに酸化分解系の促進、筋細胞の空胞化、浮腫を伴う炎症、内圧の低下がみられるとした。かかる膀胱壁の形態学的変化はもちろん支配神経障害部位や障害後の期間によって著しく異なるが、私の脊損5日目家兎では従来報告されたイヌにおける場合より変化は急速に進行せる感があり、筋線維は肥厚よりむしろ萎縮状となり、全例に浮腫がみられ glycogen 分解系の抑制、energy 産生の低下が想像された。

支配神経障害下にある筋組織の代謝の研究は従来主として横紋筋についてなされ平滑筋についての業績は乏しく、膀胱平滑筋については今林³⁷⁾ の研究をみるにすぎない。

従来の横紋筋についての組織化学的研究³⁸⁻⁴¹⁾ では錐体外路系支配下にあり tonic な働きをなす赤筋線維は mitochondria に富み PhR 活性は低く、SDH 活性優位で、glycogen 蓄積傾向が強く、錐体路系支配下にあり phasic な働きをなす白筋線維は mitochondria が少なく PhR 活性優位で SDH 活性は低く、glycogen の合成分解系が優位で glycogen 蓄積に乏しいとされる。かかる横紋筋についての成績を直ちに平滑筋に該当させるわけにはゆかないが、筋の働き、energy 蓄積などと筋組織酵素活性との関係を類推する資料とはなし得る。

PhR は嫌氣的解糖系に最も重要な転移酵素で glycogen 分解に関与するが、特殊条件下では glycogen 合成にも関与する。PhR は通常細胞原形質に証明され平滑筋では横紋筋に比べると一般に弱い、なお高度の PhR 活性が認められる。SDH は TCA サイクルにおいて succinic acid を脱水素して fumaric acid にする反応を可逆的に触媒する酵素で細胞の mitochondria 内に存在する。岡田⁴²⁾ は筋の神経原性疾患では筋線維の直径が 20~30 μ までは PhR の組織化学的酵素活性はほぼ正常である

が約 20 μ 以下になると活性が著しく低下するとし、Engel⁴³⁾ はネコの坐骨神経切断により腓腹筋の PhR 活性が1週目低下、10週後消失するとし、小早川⁴⁴⁾ は PhR 活性は脱神経後比較的早期に一時的に増強し、その後低下、消失するとし、木村⁴⁵⁾ もラットの坐骨神経切断にて腓腹筋 PhR 活性が SDH 活性より早期に活性低下をきたすとした。嶋津⁴⁷⁾ は交感神経刺激により肝細胞 PhR が秒単位で活性化され、肝 glycogen 分解の促進、血糖値の上昇がみられるとし、岩本⁴⁸⁾ は子宮筋線維 PhR 活性が妊娠とともに増強し、分娩後数日で正常近くまで復するとし、久保田⁴⁹⁾ は両側卵巣摘除後4週目の子宮筋 PhR 活性値は約2分の1に低下、estrogen 投与により PhR 活性を正常に復帰させるが progesteron にはかかる作用はないとした。東¹⁹⁾ は膀胱壁における PhR 活性が筋層に強く粘膜に弱く生化学的に約 5 : 1 の比をなすとした。私の実験でも膀胱壁の PhR 活性は組織化学的に筋層において粘膜より著しく強かった。武内⁵⁰⁾ は哺乳動物の膀胱壁 PhR 活性には動物種による差異は少ないとし、小早川⁵¹⁾ は組織 PhR には胎生期に強く組織の成熟とともに消失する胎生 PhR と生後も強く証明される機能的 PhR の2種があるが膀胱平滑筋 PhR は後者に、膀胱粘膜 PhR は両者の中間型に属するとした。遠藤⁵²⁾ は両側骨盤神経切断後2、4週目の膀胱筋では SDH 活性は低下せず、ATPase, LDH, cholinesterase 活性は低下するとし、緒方⁵³⁾ は骨盤神経切断2週目の膀胱筋の PhR, ATPase 活性に明らかな低下、SDH 活性に軽度低下を認めた。私の脊損5日目家兎膀胱筋の SDH, PhR 活性はともに低下、また PhR 化学的定量においては約2分の1への減少が認められた。かかる膀胱平滑筋における酵素活性の低下は既述の膀胱内圧の低下、膀胱容量の増加などの機能的変化、筋線維の萎縮、浮腫などの組織学的所見とよく一致するといえる。脊損初期にみられる敍上の機能的、器質的变化の発生には種々の機序が考えられるが、支配神経障害によるインパルスの脱落が膀胱筋におけるいわゆる excitation-contraction coupling (E-C coupling と略)

に変調をきたし、収縮筋の energy 源である ATP の供給にあずかる解糖系ならびに TCA サイクルに異常をもたらしたためとも想像される。今林⁵⁴⁾は神経損傷は直後より膀胱平滑筋の E-C coupling のみならず電子伝達系にも異常をきたし、これが筋代謝パターンの変換を介して組織に器質的变化を起こさせる主因をなすとし、呉ら⁵⁶⁾は脊髄副交感神経の血管拡張作用障害による血流障害の関与を示唆、Grinstein⁵⁵⁾は血管運動を介しての組織栄養状態への交感神経の影響もあるとした。私の健常家兎への atropine 投与実験では PhR, SDH 活性に低下がみられたが、組織学的にはほとんど変化はなかった。atropine は acetylcholine と競合し支配神経を遮断するもので血管系には影響はないので^{57,58)}、atropine 投与による酵素活性の低下は血行障害によるものとはなしたが、支配神経遮断がその主因と考えられる。神経遮断に際して筋組織酵素活性の低下が形態学的変化に先行することは骨格筋において証明されている⁴⁵⁾。私の脊損 5 日目家兎にみられる膀胱壁の組織学的変化は浮腫、筋ならびに上皮細胞の萎縮などで組織代謝低下によっても招来し得る所見で、神経遮断による血流障害の関与も否定できないが、神経障害に直接起因する組織代謝の変調、さらに脊損膀胱初期にみられる spinal shock 時の膀胱過伸展の影響も無視できない。Lawson^{62,63)}は膀胱内液体注入による過伸展後膀胱壁血管障害による器質的变化が招来されるとし、伊藤⁵⁹⁾は正常犬で急性尿閉 36~48 時間後膀胱粘膜上皮に変性、脱落、粘膜下層の細胞浸潤、各層の浮腫が招来され、尿閉解除 20~30 日後においても回復しないとし、栗栖⁶⁰⁾は液体急速注入による膀胱壁障害は急性尿閉のそれよりも高度かつ非可逆性であるとし、Dee & Langworthy⁶¹⁾は脊髄後根切断により無緊張膀胱がおこり、容量は 4.5 倍に増大、粘膜下毛細管は破裂し、血尿をみた。私の脊損家兎においても一部に膀胱壁の出血がみられた。膀胱過伸展が膀胱におよぼす影響は予想外に大きく shock 期の尿閉に対する適切な導尿はきわめて重要なことを知った。

atropine は副交感神経終末を遮断し膀胱平滑

筋の緊張、収縮力を低下させる^{64~66)}。私の実験でも atropine 投与により膀胱内圧の明らかな低下がみられた。投与された atropine は排泄が著しく遅く、家兎皮下注射の場合 3 日にして投与量の 28% が排泄されるにすぎないという⁶⁹⁾。したがって連日投与された場合 acetylcholine 優位支配平滑筋にかなりの影響をおよぼすことは明らかで、Lewin⁷⁰⁾はヒトの慢性 atropine 中毒による排尿障害例を報告した。私の実験において atropine 連日投与による膀胱壁の器質的变化は軽微であったが、PhR ならびに SDH 活性には低下がみられた。元来 acetylcholine は平滑筋細胞膜に脱分極をきたし膜のイオン透過性を高め細胞内代謝の変換を促すとされるが⁷¹⁾、私の実験では atropine 連続投与により acetylcholine 作用は持続的に遮断され細胞内代謝の低下すなわち酵素活性の低下が招来されたものと考えられる。

bethanechol は尿意の左遷、膀胱容量の減少、収縮力の増強をきたすなど膀胱機能への影響について多数の報告がある^{67,72~75)}。私の実験でも bethanechol 投与により健常家兎膀胱 MVC の著減がみられた。bethanechol の膀胱壁の組織酵素活性への影響については報告はないが、私の健常家兎への bethanechol 連続投与実験では膀胱壁の組織所見にも PhR, SDH 活性にもほとんど影響はみられなかった。Nesbit & Gordon¹⁰⁾らは脊損 shock 期における副交感神経刺激剤の投与は無意味としたが、私の脊損 5 日目の家兎における bethanechol 投与実験では非投与群に比べて膀胱内圧の上昇傾向と不規則波の出現がみられた。しかしながら膀胱容量や膀胱壁組織所見には両群間にほとんど差なく、PhR および SDH 活性は bethanechol 投与群においてかえって低下を示した。かかる脊損初期において bethanechol 投与によりあらわれる膀胱内圧の上昇や不規則波は、残存または shock 期を脱した一部支配神経に対する刺激、薬剤による腹圧の上昇などによるものと考えられる。しかるにかかる時期の膀胱は過伸展ないし機能的不均衡状態にあり、薬剤により過度の刺激を加えることは膀胱筋の組織代謝にむしろ悪影響をおよぼし、健常機能への回復

を障害する可能性が示唆された。さらに bethanechol は脊損初期家兎に対し健常家兎に比べて全身の影響がきわめて大きく健常家兎に対して危険なき投与量をもって脊損家兎全例が短期間に死亡したことは注目に値する。すなわち脊損初期における向神経剤の使用は膀胱機能の回復に対しても全身性にも悪影響をおよぼす恐れがあると考えられた。

thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide (TTFD と略) が各種神経因性膀胱に有効となす報告⁷⁶⁻⁸²⁾は多い。TTFD は投与体内で cocarboxylase へ代謝され効果的に作用するものと解されている。cocarboxylase の神経因性膀胱に対する効果は cocarboxylase の循環系、神経系、各種代謝系への改善的效果⁸³⁻⁸⁵⁾を介して間接的影響も考えられるが、膀胱平滑筋の組織代謝ことに電子伝達系への cocarboxylase の直接的効果によることも認められている。緒方ら⁸³⁾は骨盤神経切断犬における膀胱筋 PhR, SDH, ATPase 活性の低下が thiamine monophosphate disulfide, pyridoxine および cyanocobalamin の合剤投与により抑制されるとし、矢野・今林⁷⁶⁾も膀胱支配神経の切断部位に依じて特異的に変化した膀胱平滑筋内組織代謝が TTFD 投与により正常方向へ改善されたとした。cocarboxylase は pyruvic acid 脱水素酵素、同酸化酵素、 α -ketoglutaric acid 脱炭酸酵素、oxaloacetic acid 合成酵素などの酵素反応に不可欠な補酵素であり、その補給は解糖系あるいは TCA サイクルに好影響をおよぼすことは明らかである。私の健常家兎への cocarboxylase 投与実験では膀胱に対し機能的にも器質的にもほとんど影響はなかったが、脊損5日目家兎に対しては脊損による膀胱容量の増加、筋萎縮の発生、PhR, SDH 活性の低下に対して明らかに抑制的影響がみられた。すなわち TTFD ないし cocarboxylase の投与は脊損受傷直後から招来される膀胱平滑筋の組織代謝、電子伝達系の変調が主因をなす膀胱機能障害ならびに膀胱壁の器質的変化の続発に抑止的に作用し脊損膀胱に好影響をおよぼすものと思惟される。また TTFD ないし cocarboxylase には向神経剤にみられた全身性副作用はない。

これを要するに脊損受傷直後より膀胱には機能障害とともに膀胱平滑筋の組織代謝、電子伝達系の変調が招来され酵素活性は低下する。しかしこれら神経遮断に直接由来する組織代謝異常は膀胱機能異常による尿閉ないし残尿のため誘発された膀胱壁過伸展、同血流障害などといまって比較的すみやかに膀胱平滑筋の器質的变化を招来するために膀胱機能の回復は障害され種々の合併症の併発が促進される。したがって脊損初期における適切な治療としては導尿により膀胱の過伸展を防ぎ、脊髄受傷早期より十分量の組織代謝賦活剤を投与し膀胱平滑筋の組織代謝、電子伝達系の変調を抑制あるいは是正することが肝要である。しかしながらこの時期における向神経剤の投与は無意味であるばかりでなく、むしろ有害と考えられた。

結 論

健常家兎を対照として脊損受傷5日目家兎について膀胱内圧測定、膀胱壁の組織学的、組織化学的検査—succinate dehydrogenase (SDH) 活性、phosphorylase (PhR) 活性—ならびに膀胱壁 PhR 活性値の生化学的定量を行ない、さらに2, 3薬剤の影響について敘上同様の検査を行ない、次のごとき結果を得た。

1) 健常家兎膀胱内圧にはかなりの個体差、日差があるが、最大膀胱容量 (MVC) 平均値 62.7 ± 9.4 ml, 同圧 (MVP) 平均値 33.1 ± 1.3 である。健常家兎膀胱平滑筋は PAS 陽性物質を有し、SDH 活性は比較的弱く、PhR 活性強く、PhR 活性値平均値は 5.4 ± 1.1 であった。

2) 脊損処置後5日目膀胱内圧曲線には自律波を認めない。健常家兎に比べ低緊張性で MVC の増大 (平均 148 ml), MVP の低下 (平均値 22.8 mmHg) がみられた。脊損膀胱壁の組織学的検索では上皮の変性萎縮、剥離、筋萎縮、浮腫、一部に出血、結合組織の増殖がみられ、PhR および SDH 活性は低下を示した。

3) 健常家兎 MVC は atropine 投与により影響なく、bethanechol 投与により著減、cocarboxylase 投与では家兎により増減不定で、MVP は atropine 投与により低下、bethanechol あるいは cocarboxylase 投与では上昇、低下な

ど家兎により一定しなかった。膀胱壁の組織学的所見ならびに酵素活性は敍上薬剤の単回注射ではほとんど影響なく、敍上薬品の約20日間連続投与によっても bethanechol, cocarboxylase では著明な変化なく、atropine 連続投与では組織学的には軽微な変化が招来され、PhR, SDH 活性の低下が認められた。

4) 脊損家兎に bethanechol を健常家兎投与量と同量連続投与すると全例が死亡した。半量投与では膀胱内圧曲線に MVP 上昇傾向と不規則波の出現がみられたが、MVC には変化はなかった。組織学的所見にはほとんど影響はなかったが、PhR, SDH 活性は脊損無処置家兎に比べさらに低下傾向がみられた。cocarboxylase 投与では脊損家兎に招来される MVC の増大、筋萎縮の発現、PhR, SDH 活性の低下がかなり抑制された。

これを要するに脊損では受傷直後から膀胱は機能障害をきたすとともに膀胱平滑筋の組織代謝障害が招来され、器質的にもかなりの変化を呈する。これらの障害に対し適切な導尿、早期よりの組織代謝調整剤の投与は障害の悪化を抑制し回復を促進する。しかしながら向神経剤の投与はこの時期には無意味であるばかりでなく、むしろ有害と思惟される。

稿を終るに当り、組織化学的研究に指導を賜った熊大第2病理学教室武内忠男教授に深謝します。

本論文の要旨は第3回日本パラプレジア医学会総会、日本泌尿器科学会第20回西日本連合地方会において発表した。

文 献

- 1) 藤村：日泌尿会誌，56：848，1965.
- 2) 今井：TV 医学研究講座（脊髄）放送内容集，P.22.
- 3) 近藤 賢：神経因性膀胱の臨床，P.119，医学出版社，東京，1966.
- 4) Bors, E. : Urol. Surv., 7 : 177, 1957.
- 5) Dietrick, R. B. & Russi, S. : J. A. M. A., 166 : 41, 1958.
- 6) Comarr, E. A. : J. Urol., 85 : 983, 1961.
- 7) Comarr, E. A. : J. Urol., 74 : 447, 1955.
- 8) Stone, E. P. : J. Urol., 63 : 673, 1950.
- 9) Guttman, L. & Frankel, H. : Paraplegia., 4 : 63, 1966.
- 10) Nesbit, R. M. & Gordon, W. G. : Surg. Gyn. & Obst., 72 : 328, 1941.
- 11) Riches E. W. : Brit. J. Surg., 31 : 135, 19430
- 12) 宮崎：臨泌，22：591，1968.
- 13) Emmet, J. L. & Green, L. F. : Urology edit. by campbell M. F. 2nd edit., p. 14, 5, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1963.
- 14) Nachlas, M. M. et al. : J. Histochem. Cytochem., 5 : 420, 1957.
- 15) 武内・ほか：東京医事新誌，71：519，1954.
- 16) 東：医学研究，27：839，1957.
- 17) 大浜：熊本医会誌，33：513，1959.
- 18) 土田・ほか：日泌尿会誌，54：293，1963.
- 19) 増原・ほか：中部整災誌，7：414，1964.
- 20) Marschall & Hall. : 成田信夫：泌尿器科新書，神経因性膀胱，P.175，南山堂，東京，1958.
- 21) Munro, D. : J. Urol., 36 : 710, 1936.
- 22) Fulton, J. F. : Brain, 53 : 311, 1930.
- 23) Fearnside, E. G. : Brain, 40 : 1491, 1917.
- 24) Holmes, G. : Brain, 56 : 383, 1933.
- 25) Munro, D & Hahn, J. : New Engl. J. M., 212 : 229, 1935.
- 26) Nesbit, R. M. & Lapides, J. : Arch. Surg., 56 : 139, 1948.
- 27) Nesbit, R. M. & Lapides, J. : J. Urol., 57 : 242, 1947.
- 28) Plum, F. & Colfelt, R. H. : A. M. A. Arch. Neurol., 2 : 487, 1960.
- 29) 千葉：日泌尿会誌，58：692，1967.
- 30) Fearnside, E. G. : Brain, 40 : 149, 1917.
- 31) Barrington, F. J. F. : J. Exp. Physiol., 8 : 33, 1914.
- 32) Elliot, T. R. : J. Physiol., 35 : 367, 1907.
- 33) Denny-Brown, D. E. : New Engl. J. Med., 215 : 647, 1936.
- 34) Rose, D. K. : J. A. M. A., 107 : 1534, 1936.
- 35) 穴戸：綜合臨床，9：1371，1960.
- 36) 相沢（正）：日泌尿会誌，55：1026，1964.
- 37) 今林：臨床皮泌，16：1067，1962.
- 38) 武内：日本病理学会誌，55：35，1966.
- 39) 武内・ほか：熊本医会誌，41：888，1967.
- 40) 武内・ほか：Jap. Histochem. Assoc., 3 : 203, 1962.
- 41) Engel, W. K. : Neurology, 11 : 778, 1962.

- 42) 岡田：神経進歩，**10**：565，1966.
- 43) Engel, W. K., Brooke, M. H. & Nelson, P. G. : Ann. N. Y. Acad. Sci, **138** : 160, 1966.
- 44) 小早川・ほか：東京医事新誌，**74**：21，1957.
- 45) 木村：熊本医会誌，**41**：323，1967.
- 46) 宇尾野：臨床神経学，**5**：78，1965.
- 47) 嶋津：臨床科学，**41**：888，1967.
- 48) 岩本・ほか：日本病理学会誌，**46**：387，1957.
- 49) 久保田：日産婦誌，**18**：611，1966.
- 50) 武内・ほか：東京医事新誌，**73**：3，1956.
- 51) 小早川：医学研究，**27**：1659，1957.
- 52) 遠藤：第56回日本泌尿器科学会総会，1968.
- 53) 緒方・ほか：皮と泌，**30**：306，1968.
- 54) 今林：第3回日本パラプレジア医学会総会，(1968) .
- 55) Grinstein, A. M. : 20) p.190 より引用
- 56) 沖中重雄・ほか：自律神経系と臨床第6版. p. 158, 杏林書院，東京，1964.
- 57) 吉利和・ほか：臨床薬理学大系. Vol. 5, p.75, 中山書店，東京，1964.
- 58) 岩崎：綜合臨牀，**16**：739，1967.
- 59) 伊藤：日泌尿会誌，**48**：728，1957.
- 60) 栗栖：日泌尿会誌，**47**：834，1956.
- 61) Dee, J. E. & Langworthy, O. R. : J. Urol., **34** : 359, 1935.
- 62) Lawson, J. & Tomlinson, W. : J. Urol., **66** : 678, 1951.
- 63) Lawson, J. & Tomlinson, W. : J. Urol., **67** : 951, 1952.
- 64) 内田：医学研究，**27**：173，1957.
- 65) 相沢（策）：日泌尿会誌，**47**：1，1956.
- 66) 西谷：日泌尿会誌，**44**：10，1953.
- 67) 六条：日泌尿会誌，**59**：101，1968.
- 68) 金重：日泌尿会誌，**44**：17，1953.
- 69) Stewart, c. p. & Stohman, A. : Toxicology vol. 1, p. 148, Academic Press, New York and London, 1960.
- 70) Lewin : Gite und Vergif tungen. p. 808, Karl F. Haug Verlag, Berlin, 1928.
- 71) Brunstock, G. : J. Physiol., **143** : 165, 1958.
- 72) 後藤・ほか：泌尿紀要，**7**：315，1962.
- 73) 近藤・ほか：臨外，**16**：331，1961.
- 74) 名和田・ほか：泌尿紀要：8, 141, 1962.
- 75) 宮本：日泌尿会誌，**57**：1237，1966.
- 76) 矢戸・ほか：アリナミン療法の基礎と臨床，p. 32.
- 77) 西田：日泌尿会誌，**57**：1237，1966.
- 78) 百瀬・ほか：日本平滑筋学会雑誌，**2**：142，1966.
- 79) 山内：日泌尿会誌，**56**：715，1965.
- 80) 緒方・ほか：Recent Literature on Alinamin in Neurogenic Bladder, 1964.
- 81) 宮崎・ほか：Recent Literature on Alinamin in Neurogenic Bladder, 1964.
- 82) 鳥越：Recent Literature on Alinamin in Neurogenic Bladder, 1964.
- 83) 江上：久留米医学会雑誌，**23**：4501，1950.
- 84) 井上・ほか：ビタミン，**10**：380，1956.
- 85) Hohenegger, M. : Cardiologia., **50** : 352, 1967.
- 86) Juul-Jensen, P. : Acta Neurol. Scandinav., **38** : 113, 1962.

(1969年1月14日受付)