

ブナゾシンの下部尿路機能に対する作用

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・能登 宏光・蝦名 謙一・中村 久

福田 孝・鈴木 一正・土田 正義

EFFECT OF BUNAZOSIN ON LOWER URINARY TRACT
FUNCTION IN THE DECEREBRATED DOG

Osamu NISHIZAWA, Hiromitsu NOTO, Kenichi EBINA,

Hisashi NAKAMURA, Takashi FUKUDA,

Kazumasa SUZUKI and Seigi TSUCHIDA

*From the Department of Urology, Akita University School of Medicine,
(Director: Prof. S. Tsuchida)*

The effect of bunazosin on the lower urinary tract function was studied by combined recording of cystometry and sphincter electromyogram (EMG) in 8 decerebrated dogs. Micturitions were induced by bladder filling and microelectrical stimulation of the pons before and after the administration of bunazosin. Bunazosin (0.03 mg/kg, i.v.) produced overflow incontinence in 7 of the 8 dogs and a significant decrease in the contractile response pressure to microelectrical stimulation of the pons in 6 dogs. Bunazosin appears to produce a decrease in urethral resistance and to be useful for the treatment of the failure of bladder emptying due to high urethral resistance.

Key words: Bunazosin, Lower urinary tract function, Microelectrical stimulation, Pons, Decerebrated dog

はじめに

最近、アドレナリン作動性作用の下部尿路機能に対して果たす役割がより明らかにされてきている。たとえば尿道平滑筋、前立腺には α -受容体が豊富に存在しており、機能亢進時には尿道抵抗が高まることにより排尿困難が生じるとする報告¹⁻⁴⁾が見受けられる。また、交感神経が尿道平滑筋のみならず尿道横紋筋をも支配するという指摘もなされている⁵⁻⁸⁾。

以上のようなことから、尿道抵抗を低下させる作用を有する α -遮断剤の尿道抵抗上昇に起因した排出機能低下例に対する有用性が期待され、実際にも良好な成績が得られたとする臨床報告が数多く行なわれている⁹⁻¹²⁾。しかし、下部尿路機能を蓄尿と排出とに区分して、それらに対する α -遮断剤の効果に関して厳密な検討を加えたものは少ないようである。そこで、今回、私たちは雑種犬を対象としてエーザイ株式会で開発された postsynaptic α -受容体を選択的に作用する α_1 -遮断剤であるブナゾシンの下部尿路機能に対す

る作用を蓄尿と排出とに区分して検討を加えたので報告する。

対象および方法

対象は体重 3~5 kg 前後の雑種幼犬を使用した。まず、thiamylal sodium (15~20 mg/kg) の腹腔内投与により麻酔を導入し、体位を仰臥位として薬剤投与のために右前足の静脈を確保した。次に前頸部に切開を加え、気管にカニューーラを挿入して気道を確保し、その後、両側総頸動脈を結紮した。なお、血圧を測定するために右総頸動脈の近位側にはカテーテルを挿入した。続いて、下腹部正中切開を行ない、膀胱頂部より2腔カテーテル¹³⁾を膀胱内に挿入し、一方の経路から内圧を測定し、他方からは生理的食塩水を注入できるようにした。ワイヤー電極を尿道壁内に2本刺入して筋電図を導出した。続いて手術創を閉鎖して、体位を腹臥位に変換して除脳操作に移った。

頭蓋を除去して supracollicular の高さで脳幹を切断し、さらに、骨性テントを除去し、硬膜を切開して

小脳表面を観察できるようにした。背部にも切開を加え、胸椎棘突起を露出した。除脳終了までの操作中に必要な適宜 thiamylal sodium の静脈内投与を行なった。

以上の操作が終了次第、頭部を脳固定装置に固定し、体幹は胸椎棘突起および腸骨で固定を行なった。実験は麻酔の影響をできるだけ除外するために固定後2時間後から開始した。脳幹に対する刺激電極は先端直径が5~10 μm の wood 合成封入微小ガラス電極を用いた。電気刺激は、電気刺激装置（日本光電、SEN-7193）を用いてアイソレーターを介して行なった。30~50 μA , 0.2 msec, 50 Hz の矩形波を5~30秒間加えた。電極は橋吻側の上小脳脚腹内側部の青斑核複合体を目標にして刺入し、排尿が生じる部位に固定した。

生理的食塩水の膀胱内注入および最大膀胱容量時に

おける橋の微小電気刺激¹⁴⁾に対する膀胱、尿道の反応を、膀胱内圧、尿道括約筋 EMG 同時記録法にて観察した (Fig. 1)。原則的にはコントロール時とブナ

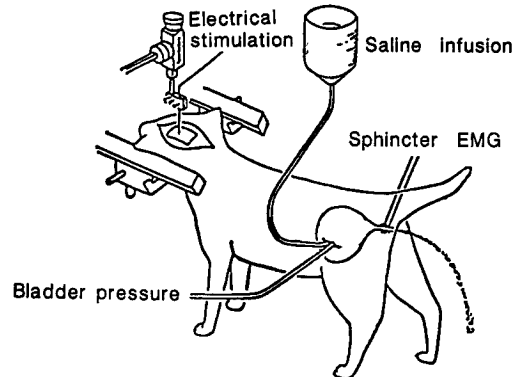


Fig. 1. 実験方法略図

Table 1. 成績一覧

No.	性	体重	条件	膀胱内注入に対する反応			橋電気刺激 に対する反応
				膀胱容量 ml	最大内圧 cmH ₂ O	収縮圧 cmH ₂ O	収縮反応圧 cmH ₂ O
1	♀	3 kg	コントロール	3.5	18	38	32
			0.003 mg/kg	3.5	14	28	28
			0.01	7	20	20	20
			0.03	5.4	26	26	10
2	♀	3 kg	コントロール	4	6	14	/
			0.003 mg/kg	6	8	14	/
			0.01	10	6	18	/
			0.03	18*	8*	(-)	/
3	♀	5 kg	コントロール	5	6	24	18
			0.003 mg/kg	5*	10*	(-)	8
			0.01	1*	8*	(-)	6
			0.03	1*	6*	(-)	6
4	♂	3 kg	コントロール	6	20	18	24
			0.003 mg/kg	1*	14*	(-)	20
			0.01	1*	14*	(-)	14
			0.03	1*	16*	(-)	20
5	♀	3 kg	コントロール	10	20	28	24
			0.003 mg/kg	9*	18*	(-)	24
			0.01	7*	16*	(-)	20
			0.03	5*	16*	(-)	22
6	♀	3 kg	コントロール	2	12	22	32
			0.003 mg/kg	/	/	/	/
			0.01	/	/	/	/
			0.03	3.5*	10*	(-)	16
7	♂	3 kg	コントロール	3	8	16	/
			0.003 mg/kg	/	/	/	/
			0.01	/	/	/	/
			0.03	1*	4*	(-)	/
8	♂	3 kg	コントロール	2*	8*	(-)	10
			0.003 mg/kg	1*	4*	(-)	8
			0.01	1*	4*	(-)	6
			0.03	1*	4*	(-)	4

*：溢流性尿失禁

ゾシンの静脈内投与 (0.003, 0.01, 0.03 mg/kg) 後におおの1回, 合計4回測定を繰り返した。なお, 実験中は血圧を持続的に測定した。

検討を加えた項目は蓄尿時のものとして, 生理的食塩水の膀胱内注入に対する反応における膀胱容量および最大静止時内圧についてであり, いずれも膀胱収縮あるいは溢流性尿失禁の生じた時点から求めた。排出時のものとしては生理的食塩水の膀胱内注入に対する反応における収縮圧と微小電気刺激に対する収縮反応圧についてであった。圧測定の際の0レベルは膀胱空虚時に設定した。

成 績

Table 1 に成績一覧を示した。生理的食塩水の膀胱内注入に対する下部尿路の反応は8頭で観察した。Fig. 2 にブナゾシン投与前後の排尿パターンを示した。コントロール時には8頭中7頭において膀胱収縮が生じたが, 8頭中1頭においては溢流性尿失禁が生

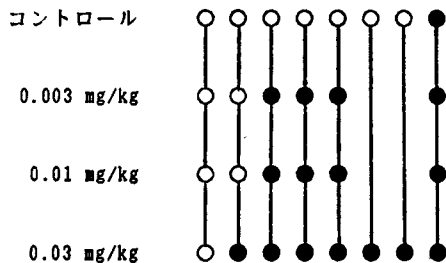


Fig. 2. ブナゾシン投与前後の排尿パターン (○: 膀胱収縮, ●: 溢流性尿失禁)

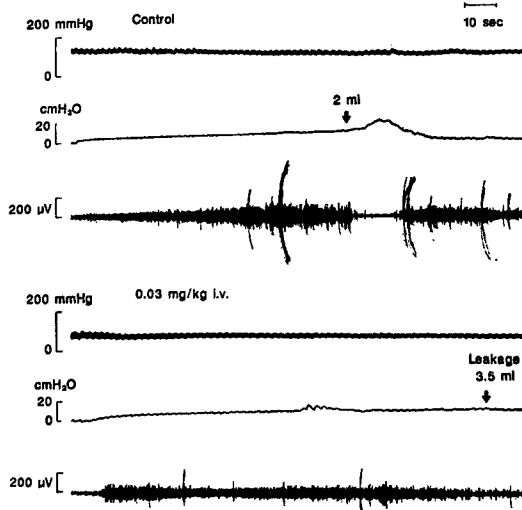


Fig. 3. ブナゾシン投与前後における膀胱内注入時の膀胱内圧曲線、括約筋筋電図同時記録所見

じた。コントロール時には膀胱収縮が生じた7頭においても用量が増加するにつれて溢流性尿失禁が生じやすくなり, 0.03 mg/kg 投与後には1頭のみに膀胱収縮が認められた。Fig. 3 に実験犬 No. 6 のコントロール時および 0.03 mg/kg 投与後における膀胱内圧曲線、括約筋筋電図同時記録所見を示した。コントロール時には 2 ml の膀胱容量で膀胱収縮が出現したが, 0.03 mg/kg 投与後には 3.5 ml の膀胱容量で溢流性尿

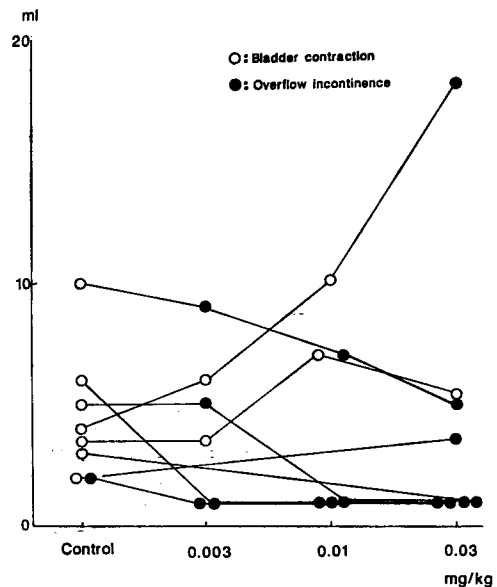


Fig. 4. ブナゾシン投与前後の膀胱容量の変動

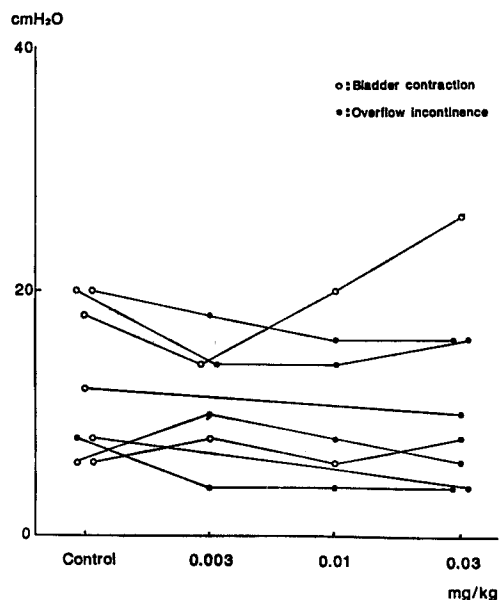


Fig. 5. ブナゾシン投与前後の最大静止時内圧の変動

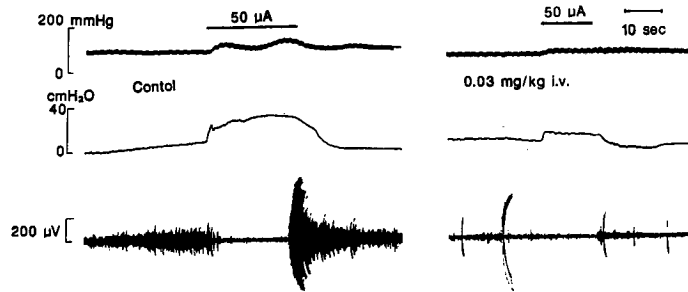


Fig. 6. ブナゾシン投与前後における橋の微小電気刺激時の膀胱内圧曲線，括約筋筋電図同時記録所見

失禁が生じた。尿道括約筋の電気的活動は膀胱収縮時には抑制され，膀胱収縮の終了時には律動的に増強した。

Fig. 4 に投与前後の膀胱容量の変動を示したが，一定の傾向は認められなかった。Fig. 5 には投与前後の最大静止時内圧の変動を示したが，一定の傾向は認められなかった。次に投与後に膀胱収縮が生じた2頭の投与前後の収縮圧の変動を述べる。実験犬 No. 1 ではコントロール，0.003，0.01，0.003 mg/kg 投与後においてそれぞれ 32，28，20，26 cmH₂O であり，実験犬 No. 2 ではコントロール，0.003，0.01 mg/kg 投与後において，それぞれ，14，14，18 cmH₂O であった。

最大膀胱容量時における橋の微小電気刺激に対する下部尿路の反応は6頭を対象として検討した。投与前後のいずれにおいても橋の微小電気刺激に対して内圧の上昇と外尿道口からの尿流出が生じたが，投与後には内圧の上昇の程度が低下した。Fig. 6 に実験犬 No. 6 のコントロール時および 0.03 mg/kg 投与後における膀胱内圧曲線，括約筋筋電図同時記録所見を示した。50 μA の微小電気刺激に対する収縮反応圧がコントロール時には 32 cmH₂O であったが，0.03 mg/kg 投与後には 16 cmH₂O に低下した。尿道括約筋の電気的活動はコントロール時には刺激開始に伴い抑制され，刺激終了時には律動的に増強したが，0.03 mg/kg 投与後にはその反応が明らかなではなかった。

Fig. 7 に投与前後の収縮反応圧の変動を示した。用量に依存して低下する傾向が認められ，また，0.03 mg/kg 投与後には 13.0 ± 7.5 (Mean $\pm$ S.D.) cmH₂O となり， 23.3 ± 8.5 cmH₂O であったコントロール時と比較して paired *t* test で有意に低下していた ($p < 0.05$)。

また，血圧測定は6頭で行なったが，本剤の血圧に対する影響については以下のものであった。0.003，

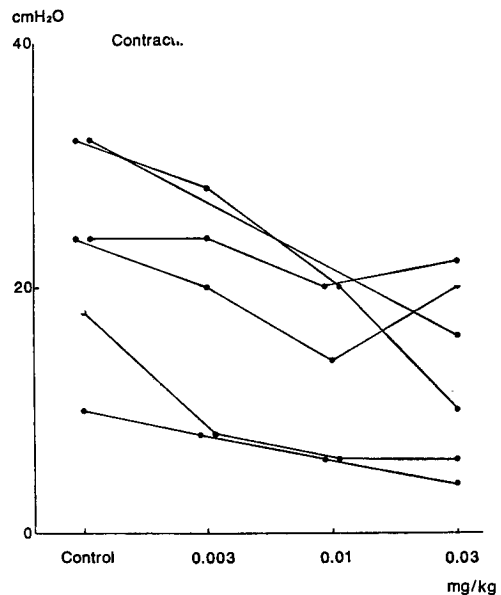


Fig. 7. ブナゾシン投与前後の収縮反応圧の変動

0.01 mg/kg 投与後では変動がほとんど見受けられず，0.03 mg/kg 投与後に4頭において明らかに低下が認められた。しかし，その程度は全身状態および下部尿路機能に大きな変化を与えるほどではなかった。

考 察

α遮断剤が尿道抵抗を低下させ，排尿障害に有効なことはすでに広く認められている⁹⁻¹²⁾。しかし，排尿運動を実際に惹起させて，α遮断剤の下部尿路機能に対する効果を検討した報告は比較的少ないようである¹⁵⁾。排尿実験モデルとしては実際に排尿が生じることが必要であるが，除脳猫は仰臥位で開腹した状態でも膀胱内注入により起こした排尿サイクルにおいて各種の排尿動態パラメーターが良好な再現性を有しており^{15,16)}，薬剤の効果を評価するには最適な実験モデルである。本実験では膀胱内注入と橋電気刺激とで排尿

を惹起させたが、コントロール時には、除脳操作時に橋排尿中枢の障害を引き起こしたと思われる溢流性尿失禁が生じた1頭を除いて、正常な排尿および電気刺激に対する収縮反応が得られていた。大抵の場合、除脳操作が適切に行なわれると、それ自体で障害が生じることはなく、除脳動物は排尿実験モデルとしては優れたものと思われる。なお、本実験では体位について、より生理的狀態に近付けるために従来の実験で繁用されてきた仰臥位ではなく四足立位とした。

本実験成績では蓄尿機能の指標である膀胱容量と最大静止時内圧については一定の傾向は得られなかった。しかし、0.03 mg/kg 投与後には膀胱内注入に対して8頭中7頭で溢流性尿失禁が生じたことから、蓄尿機能は明らかに低下したものと思われる。また、排出機能の指標である膀胱内注入に対して生じた収縮圧と橋の微小電気刺激に対する収縮反応圧についてみると、前者では8頭中2頭のみに収縮が生じたために明らかな結論を得ることはできなかった。後者ではブナゾシン投与後に圧の低下が認められたが、これは膀胱の活動性が抑制されたためとするよりは尿道抵抗が低下していたためと思われた。仰臥位で開腹した状態の除脳犬に対してフェントラミンを投与すると、膀胱容量の増加、収縮圧の低下が生じ、尿道抵抗の低下とともに膀胱活動性の抑制も生じていることが示唆されているが¹⁵⁾、本実験成績では体位が四足立位であったためか、尿道抵抗の低下により膀胱収縮が生じる前に溢流性尿失禁となってしまうことが多く、排出機能については十分な評価ができなかった。本実験成績からブナゾシンが尿道抵抗を低下させることは明らかであり、臨床的に尿道抵抗上昇に起因した排出機能低下例に対しその有用性は十分に期待できるものと思われる。

なお、本実験では対象が幼犬で尿道への圧測定用カテーテル挿入が技術的に難しいために尿道内圧測定を施行しておらず、尿道内圧が実際に低下していたかどうかについては確認できた訳ではなかった。今後、検討を加える必要がある問題と考えている。また、橋への電極挿入部位についても、青斑核複合体を目標に行なったが組織学的検討が未施行のため厳密には正確とは言えない。この問題に関しても、今後、詳細な検討を加える予定である。

む す び

除脳犬8頭を対象として、膀胱内圧曲線、括約筋電図同時記録法を用いてブナゾシンの下部尿路機能に及ぼす効果について検討を加えた。その結果、膀胱内

注入に対して8頭中7頭でブナゾシン 0.03 mg/kg 投与後には溢流性尿失禁となり、また、6頭を対象として行なった橋電気刺激に対してもその収縮反応圧が有意に低下した。本実験成績は本剤が尿道抵抗を低下させることにより、尿道抵抗上昇に起因した排出機能低下例に対して有用であることを示唆するものと思われる。

本論文の要旨は第36回日本泌尿器科学会中部総会において発表した。

文 献

- 1) Caine M, Pfau A and Perlberg S: The use of alpha adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. *Br J Urol* **48**: 255~263, 1976
- 2) Furuya S, Kumamoto Y, Yokoyama E, Tsukamoto T and Izumi T: Alpha-adrenergic activity and urethral pressure in prostatic zone in benign prostatic hypertrophy. *J Urol* **128**: 836~839, 1982
- 3) 北田真一郎: 前立腺肥大結節平滑筋の薬理学的特性とその臨床的意義. *日泌尿会誌* **74**: 2054~2069, 1983
- 4) 横山英二・古屋聖児・熊本悦明: ヒト前立腺組織中の交感神経受容体に関する研究. *日泌尿会誌* **76**: 325~337, 1985
- 5) Koyanagi T: Studies on sphincteric system located distally in urethra. External urethral sphincter revisited. *J Urol* **124**: 400~406, 1980
- 6) Elbadawi A: Neuromorphologic basis of vesicourethral function: I. Histochemistry, ultrastructure and function of intrinsic nerves of the bladder and urethra. *Neurourol Urodyn* **1**: 3~50, 1982
- 7) Koyanagi T, Takamatsu T and Taniguchi K: Further characterization on the external urethral sphincter in spinal cord injury: Study during spinal shock and evolution of responsiveness to alpha-adrenergic stimulation. *J Urol* **131**: 1121~1126, 1984
- 8) 熊谷 章: ヒト外尿道括約筋及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
- 9) Krane RJ and Olsson CA: Phenoxy-benzamine in neurogenic bladder dysfunction. II. Clinical consideration. *J Urol* **110**: 653~656, 1973
- 10) 瀧田 徹・小谷俊一・近藤厚生・三矢英輔: 下部尿路の尿流動態研究. XII. 前立腺閉塞症に対する塩酸ブナゾシンの治療効果および不安定膀胱(Unstable bladder)の病因に関する一考察. *日泌尿会誌* **74**: 1~14, 1983
- 11) 滝本至得・北村和子・布施卓郎・川添和久・平野

- 大作・天谷龍夫・清滝修二 神経因性膀胱を中心とした排尿障害に対する新しい α -adenergic blocker の効果. 泌尿紀要 29: 255~263, 1983
- 12) 村山和夫・勝見哲郎・中村武夫・田近栄司・酒井晃・萩中隆博: 神経因性膀胱に対する Ea-0643 の臨床評価—2重盲検比較試験による検討—. 泌尿紀要 31: 1845~1853, 1985
- 13) Nishizawa O, Moriya I, Harada T, Noto H and Tsuchida S: Suprapubic double-lumen catheter for measuring bladder pressure and filling bladder. Urology 20: 337, 1982
- 14) 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
- 15) Nishizawa O, Fukuda T, Matsuzaki A, Moriza I, Satoh S and Tsuchida S: Adrenergic influences on the voiding cycle in the decerebrated dog. Neurourol Urodyn 5: 505~513, 1986
- 16) Nishizawa O, Satoh S, Harada T, Nakamura H, Fukuda T, Tsukada T and Tsuchida S: Role of the pudendal nerves on the dynamics of micturition in the dog evaluated by pressure flow EMG and pressure flow plots studies. J Urol 132: 1036~1039, 1984
- (1986年11月14日受付)