

膀胱頸部における VIP 神経の役割

日本大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 岸本 孝教授)

滝本 至得, 布施 卓郎, 細川 広巳, 濱田 隆正

THE ROLE OF IMMUNOREACTIVE NERVES IN THE HUMAN BLADDER NECK

Yukie TAKIMOTO, Takuro FUSE, Hiromi HOSOKAWA
and Takamasa HAMADA

From the Department of Urology, School of Medicine, Nihon University

VIP-containing nerves have been considered as an inhibitory nerve of non-cholinergic, non-adrenergic action in the bladder neck. Using immunohistochemistry, VIP was stained in the bladder neck in 14 cases which involved 5 cases of bladder neck contracture in addition to 9 cases of benign prostatic hypertrophy (BPH).

Consequently, the VIP immunoreactive nerve was not stained in the 4 cases of bladder neck contracture with a large quantity of residual urine which had the fibrosis of bladder neck, but in one case was stained without residual urine. In the BPH, 8 out of 9 cases were stained and they had small residual urine. It was fully stained in the cases without residual urine or with a small volume if they had it.

The possible role of VIP in the bladder neck was supposed to be to maintain the bladder neck opening by the strong smooth muscle relaxation.

(Acta Urol. Jpn. 35: 1329-1333, 1989)

Key words: Non-adrenergic nerve, Non-cholinergic nerve, VIP, Bladder-neck

緒

言

対象および方法

自律神経の中には、アセチルコリンやノルアドレナリンを遊離する線維のほか、他の伝達物質を遊離する非コリン、非アドレナリン作動性線維の存在することが知られており、その伝達物質の一つに vasoactive intestinal polypeptide (VIP) がある。VIP は1970年に Said ら¹⁾によりブタの十二指腸より単離されたペプチドで、28個のアミノ酸より構成された血管拡張作用の強い物質である。

下部尿路における VIP 神経の役割については、hyper-reflexic detrusor との関連^{2,3)}が指摘されている。一方、膀胱頸部から後部尿道における VIP 神経については、その存在は認められているが未だ明らかではない^{4,5)}。おそらく、その性質から膀胱頸部の開大に関与しているのではないかと考えられるところから、今回われわれは、排尿障害を訴えて来院した前立腺肥大症、膀胱頸部硬化症に対し手術を施行し、えられた膀胱頸部の材料について VIP 含有神経を免疫組織化学的に検討した。

1) 対象

1985年2月初めより1985年7月末までの6カ月間に、日本大学医学部付属駿河台病院泌尿器科において手術の行われた、前立腺肥大症と膀胱頸部硬化症のうちから症例を選択した。対象症例は前立腺肥大症9例(年齢59歳~79歳, 平均70.2歳)と膀胱頸部硬化症5例(年齢49歳~71歳, 平均64.0歳)の計14例である(Table 1)。診断は、全例、前立腺触診ならびに尿道膀胱造影所見より行った。ウロダイナミック検査としては、膀胱内圧測定、尿流量測定を行ったが、一部の症例のみに行われたので参考にとどめ、今回は数回施行した残尿量の平均値を検討項目に加えた。手術術式は表に示すごとくであるが、前立腺肥大症では小鶏卵大のものは6例で TUR-P を、鶏卵大以上のものが3例で恥骨上式前立腺摘出術を行った。この場合には、膀胱前壁の利尿筋の一部を生検した。膀胱頸部硬化症の5例にはすべて TUR-P を行った。

Table 1. 対象症例

疾患	症 例	年齢	主 訴	残 尿	手術々式	VIP	膀胱内圧測定	尿流量測定
前立腺肥大症	1. T.Y.	75歳	排尿困難	0	TUR	+	未施行	未施行
	2. T.G.	70	尿 閉	—	SPP	+	正緊張型	排尿できず
	3. Y.O.	70	尿 閉	—	TUR	—	高緊張型	排尿できず
	4. T.M.	79	排尿困難	80ml	TUR	+	低緊張型	未施行
	5. N.U.	59	夜間頻尿	25ml	TUR	+	未施行	未施行
	6. M.O.	72	排尿困難	20ml	TUR	+	未施行	未施行
	7. H.M.	74	排尿困難	0	TUR	+	正緊張型	閉塞パターン
	8. K.I.	63	排尿困難	50ml	SPP	+	未施行	未施行
	9. S.S.	71	残尿感	0	SPP	+	正緊張型	閉塞パターン
膀胱頸部硬化症	10. F.K.	48	夜間頻尿	150ml	TUR	—	正緊張型	閉塞パターン
	11. Y.K.	62	排尿困難	170ml	TUR	—	正緊張型	閉塞パターン
	12. S.K.	77	排尿困難	350ml	TUR	—	未施行	未施行
	13. B.O.	64	夜間頻尿	0	TUR	+	正緊張型	閉塞パターン
	14. Y.I.	69	排尿困難	120ml	TUR	—	未施行	未施行

2) 方法

膀胱頸部、前立腺の組織は全例8時から9時、3時から4時、12時に相当する部分の3カ所からえられたものを使用した。これらと膀胱壁からえられた組織を3分割し、その一片を4% paraform-aldehyde Zamboni 液にて固定し、パラフィン包埋後4~5μの切片を作製した。それぞれの部位について、3~5枚の標本を作製した。脱パラフィン後、抗VIP血清(anti-porcine VIP)を60分以上反応させたのち、ビオチン化抗rabbit IgGと45分反応させた。つぎに酵素抗体ABC法(avidin-biotin-peroxidase complex法)で45分反応させたのち、DABによる呈色反応を行い、顕微鏡レベルにて観察した。

対照としては、抗VIP抗体のかわりに正常ウサギ血清および抗VIP血清にあらかじめ過量の抗原を加えたものを使用し、いずれもVIP免疫活性物質が染色されないことを確認した。また、同時にZamboni固定のネコ消化管および膀胱も、上記操作で同時に染色した。

残り2分割の組織の1つをホルマリン固定し、HE染色を、もう1つを凍結しS-100染色を行った。

結 果

14症例の結果をTable 1に示す。VIP免疫活性物質が染色された組織が(+)で、染色されなかった組織を(-)で表示した。HE染色では、症例1から9がnodular hyperplasiaを呈し、典型的な前立腺肥大症の所見であった。症例10から14の5例は、大部分が間質のfibrosisの著明な平滑筋組織が主体をなしており、腺構造の少ないいわゆる膀胱頸部硬化症と称せられる組織像を呈していた(Fig.1)。S-100染色で

は、全例に良く染まり、膀胱頸部周辺での豊富な神経細胞の存在が認められた(Fig.2)。

VIPは酵素抗体法によって生じるVIP-ABC-DAB反応複合産物として茶褐色の顆粒状に染色された。前立腺肥大症の9例中8例に染色され(Fig.3)、症例3のみが陰性であった。この症例は尿閉状態であった。一方、症例2も尿閉状態であったが、VIPは染色された。他の7例では、残尿がほとんどないか、あっても少量であった。膀胱頸部硬化症の5例では、症例13にVIPの染色がみられ、その残尿量は0であった。残る4例は染色されず、かなり大量の残尿を有していた。膀胱頸部の各部位で染色性の相違は認められなかった。

これらの症例のうち、ウロダイナミック検査が行われたのは前立腺肥大症5例、膀胱頸部硬化症3例の計8例であり(Table 2)、膀胱内圧曲線では、6例が正緊張型を示し、高緊張型、低緊張型はそれぞれ1例ずつであった。尿流量曲線では、当初尿閉であった前立腺肥大症の2例ではflow曲線が得られず、未施行の1例を除いた5例はいずれも閉塞パターンを示していた。前立腺肥大症と膀胱頸部硬化症とを比較してみると、膀胱内圧曲線上は両者の間に有意の差をあらわす所見はえられず、また、最大尿流率、平均尿流率共にほぼ差は認めなかった。残尿の多い例に当然最大尿流率、平均尿流率の低下がうかがえるが、症例が少ないため、有意差については検討できなかった。

恥骨上式前立腺摘出術を施行した3例については、膀胱頂部に近い前壁の筋層から組織片をえてVIP染色を行ったが、いずれも良く染色された。対照としたネコ消化管および膀胱については、いずれにもVIP免疫物質が顕著に染色された。

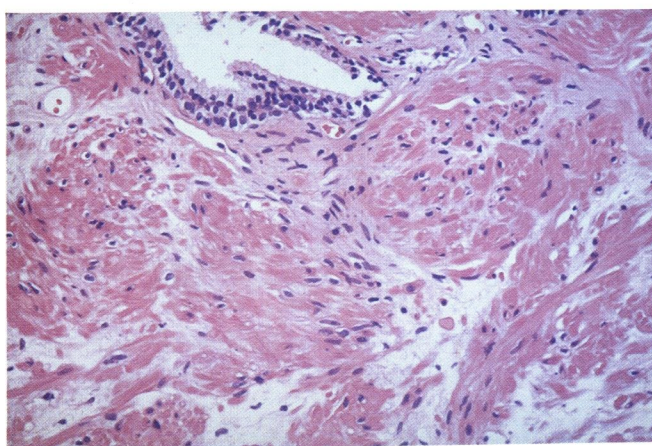


Fig. 1. 症例11の HE 染色 (膀胱頸部硬化症) ×200

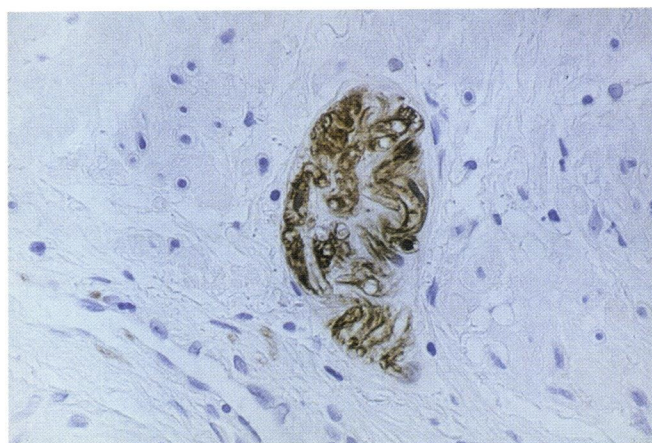


Fig. 2. 症例11の S-100 染色 ×400

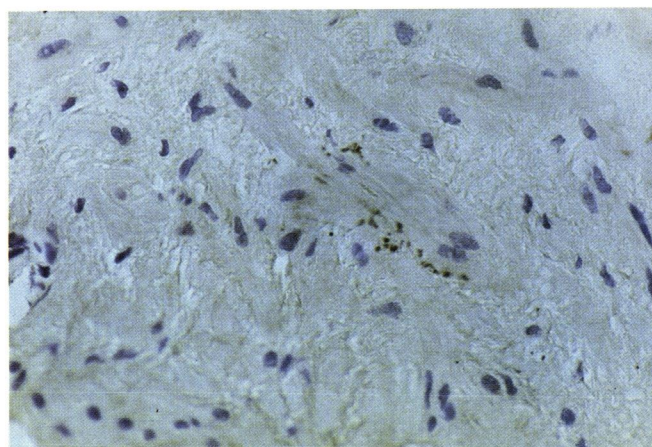


Fig. 3. 症例8の VIP 染色 ×400

Table 2. ウロダイナミック検査のまとめ

症 例	膀 胱 内 圧 曲 線				尿 流 量 曲 線		残 尿
	型	最小尿意	最大尿意	最大静止圧	最大尿流率	平均尿流率	
2. T.G.	正緊張型	200 ml	320 ml	10 cmH ₂ O	排尿できず		尿 閉
3. Y.O.	高緊張型	120 ml	140 ml	18 cmH ₂ O	排尿できず		尿 閉
4. T.M.	低緊張型	340 ml	440 ml	12 cmH ₂ O	未施行		80 ml
7. H.M.	正緊張型	220 ml	360 ml	10 cmH ₂ O	14 ml/sec	4.7 ml/sec	0
9. S.S.	正緊張型	270 ml	360 ml	18 cmH ₂ O	13 ml/sec	7.8 ml/sec	0
10. F.K.	正緊張型	200 ml	260 ml	14 cmH ₂ O	5 ml/sec	2.2 ml/sec	150 ml
11. Y.K.	正緊張型	200 ml	250 ml	20 cmH ₂ O	7 ml/sec	3.8 ml/sec	170 ml
13. B.O.	正緊張型	160 ml	280 ml	4 cmH ₂ O	18 ml/sec	11.5 ml/sec	0

以上の結果を小括すると、人膀胱利尿筋にはVIP神経が存在すること、また、人膀胱頸部から後部尿道にかけての平滑筋中にVIP神経が存在すること、そして、いわゆる膀胱頸部硬化症では染色されにくく、前立腺肥大症により多く染色され、さらに両者をあわせてみても、残尿の少ない症例に良く染色されたことなどが挙げられる。

なお、術後全例排尿状態は良好となり、残尿も消失していた。

考 察

哺乳動物の膀胱利尿筋では、副交感性の骨盤神経が興奮的に、交感性の下腹神経が抑制的に働いていることは良く知られている。しかし、一方では骨盤神経刺激に対する利尿筋の興奮反応は、アトロピリンに抵抗性を持っていることも以前より知られている⁶⁾。このことは、非アドレナジック、非コリナジック興奮神経の存在を示唆するものであるが、同じく抑制神経の存在も考えられている。最近、膀胱頸部の平滑筋に関する精力的な研究がいくつかあり、興奮伝達系はcholinergic, α -adrenergic と non-cholinergic, non-adrenergic であり^{7,8,9)}、抑制伝達系は β -adrenergic^{7,8)} と non-cholinergic, non-adrenergic である¹⁰⁾などの論文がみられる。この抑制伝達系の伝達物質の一つとしてVIPが考えられているが、未だ明確にはされていない。

VIPは、1970年に Said ら¹¹⁾によって分離されたが、平滑筋の弛緩や血管拡張などの作用を持った物質であるといわれる。ゆえに、VIPは平滑筋をrelaxさせ、つぎの利尿筋の収縮まで正常の膀胱の complianceを保つように働いていると考えられる。その後Guら¹²⁾は、unstable bladderにおける膀胱利尿筋中のVIP免疫活性神経の減少を証明し、このVIPの

減少ないし欠乏は、relaxがなく刺激的な利尿筋状態を作り出すであろうとの仮説を述べている。われわれも、日常臨床にあって、抗コリン剤やカルシウム拮抗剤に抵抗性の頻尿症状を持つ患者をしばしば経験している。膀胱頸部閉塞も炎症所見もないこれらの不安定膀胱患者の存在は、non-cholinergic, non-adrenergic 抑制神経の関与を認めるに十分であろう。同様な考えから、膀胱頸部から後部尿道にある平滑筋においては、従来から α -交感神経が優位であり、 β -交感神経の関与も述べられるところであるが、近年、non-cholinergic, non-adrenergic 抑制神経の存在が報告されてきた^{5,10)}。ここでもやはりVIP神経が注目されている。VIP抑制神経は、おそらく骨盤神経を介しているものと想像される。仙髄神経根の刺激は尿道の弛緩を起こすことは以前より知られている¹³⁾し、教室の布施らもイヌを用いた実験で、S2刺激により膀胱頸部圧の下降することを観察している¹²⁾。さらに、刺激犬において、膀胱頸部から後部尿道における平滑筋中に、VIP免疫物質が、非刺激犬に比べてより強く染色されたことから、VIP抑制神経が他の交感性の抑制神経と協調して、膀胱頸部の開大を促進するのではないかと考える根拠となっている。一方、今回の研究結果からみると、fibrosisを生じた平滑筋では、VIPは放出されないか、減少するものと思われるが、その理由は明らかでない。

今回、われわれは、排尿障害を訴える最もポピュラーな疾患として、前立腺肥大症、膀胱頸部硬化症を選び、膀胱出口の閉塞の目安ともなる前立腺の大きさが、排尿困難の程度や残尿量と必ずしも一致しない点に着目し、VIPのこの部分への関与を検討してみたものである。結果として、前立腺肥大症9例中8例の膀胱頸部付近の平滑筋内でVIP免疫活性物質が染色された。このうち1例は尿閉であったが、他の7例は

残尿量はあってもわずかししか認めなかった。膀胱頸部硬化症の5例では、残尿のない1例に染色されたが、他の4例は染色がなく残尿量も大量であった。膀胱頸部の開大不全のみが、ただちに残尿量の増加に結びつくものではないが、膀胱内圧曲線の所見からみて、今回の症例に関しては、開大不全が大きな要素となっているように思われるし、当然、術後残尿は消失している。そして、VIPの染色性から膀胱頸部の弛緩には、VIP神経も関与しているのではないかと考えられた。今後症例を重ねるとともに、動物実験等で追求する所存である。

結 語

前立腺肥大症9例と、膀胱頸部硬化症5例の計14例から得た組織を用いて、免疫組織化学的手法を用いてVIP神経を検討した。その結果、膀胱頸部硬化症では染色されにくく、前立腺肥大症により多く染色され、さらに、両者をあわせてみると、残尿の少ない症例に良く染色された。したがって、VIPは排尿時における膀胱頸部の開大維持に役割を持っているのではないかと考えられた。

本論文の要旨は1985年11月第50回日本泌尿器科学会東部総会(東京)において報告した。

稿を終るに臨み、御指導御校閲いただいた恩師岸本 孝教授に深謝致します。

文 献

- 1) Said SI and Mutt V: Polypeptide with broad biological activity: isolation from small intestine. *Science* **169**: 1217-1218, 1970
- 2) Gu J, Restorick JM, Blank MA, Huang WM, Polak JM, Bloom SR and Mundy AR: Vasoactive intestinal polypeptide in the normal and unstable bladder. *Br J Urol* **55**: 645-647, 1983
- 3) Kinder RB, Restorick JM and Mundy AR: Vasoactive intestinal polypeptide in the hyper-reflexic neuropathic bladder. *Br J Urol* **57**: 289-291, 1985
- 4) Hills J, Meldrum LA, Klarskov P and Burnstock G: A novel non-adrenergic, non-cholinergic nerve-mediated relaxation of the pig bladder neck: an examination of possible neurotransmitter candidates. *Eur J Pharmacol* **99**: 287-293, 1984
- 5) Klarskov P: Non-cholinergic, non-adrenergic inhibitory nerve responses of bladder outlet smooth muscle in vitro. *Br J Urol* **60**: 337-342, 1987
- 6) Langley JN and Anderson HK: The innervation of the pelvic and adjoining viscera, part II, the bladder. *J Physiol* **19**: 71-139, 1985
- 7) Nergårdh A and Boreus LO: Autonomic receptor function in the lower urinary tract of man and cat. *Scand J Urol Nephrol* **6**: 32-36, 1972
- 8) EK A, Alm P, Andersson KE and Persson CGA: Adrenoceptor and cholinergic mediated responses of the isolated human urethra. *Scand J Urol Nephrol* **11**: 97-102, 1977
- 9) Mattiasson A, Andersson KE and Sjögren C: Adrenergic and non-adrenergic contraction of isolated urethral muscle from rabbit and man. *J Urol* **133**: 298-303, 1985
- 10) Andersson KE, Mattiasson A and Sjögren C: Electrically induced relaxation of the nor-adrenaline contracted isolated urethra from rabbit and man. *J Urol* **129**: 210-214, 1983
- 11) Torrens MJ: Urethral sphincteric responses to stimulation of the sacral nerves in the human female. *Urol Int* **33**: 22-26, 1978
- 12) 布施卓郎, 滝本至得, 川添和久, 野口幸啓, 細川広巳, 林 志隆, 岸本 孝: 犬膀胱におけるVIP. *日泌尿会誌* **78**: 2323, 1987

(1989年3月22日迅速掲載受付)