

実験的膀胱頸部通過障害

第1報：膀胱内圧の変化と膀胱平滑筋の acetylcholine
に対する収縮反応について

金沢大学医学部泌尿器科学教室（主任；黒田恭一教授）

村山和夫・長野賢一
川口光平・高野学
勝見哲郎・黒田恭一

THE EXPERIMENTAL STUDIES OF THE BLADDER NECK OBSTRUCTION

I. AN EVALUATION OF THE CYSTOMETRIC CHANGES
AND CONTRACTILITY OF THE DETRUSOR MUSCLE
TO ACETYLCHOLINE

Kazuo MURAYAMA, Ken-ichi NAGANO, Kouhei KAWAGUCHI,
Manabu TAKANO, Tetsuo KATSUMI and Kyoichi KURODA

From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa
(Director: Prof. K. Kuroda)

The influence of outflow obstruction on bladder function was studied in 17 female dogs obstructed by a mild ligation of the proximal urethra for 1 week to 6 months, using a cystometric method. The bladder wall tension was calculated from the values of bladder capacity and maximum voiding pressure (MVP) by the Laplace's law. In addition, the contractility of detrusor muscle strips to acetylcholine was studied by means of an isometric *in vitro* technique.

The cystometric changes of the 17 dogs were classified into the following 4 types:

Type I showing a markedly decreased capacity and increased MVP, which was demonstrated in 7 dogs.

Type II showing a slightly decreased capacity and increased MVP, which was demonstrated in 4 dogs.

Type III showing an increased capacity and MVP, which was demonstrated in 2 dogs.

Type IV showing an increased capacity and decreased MVP, which was demonstrated in 4 dogs.

Type I was mainly manifested after the obstruction periods of 1 to 3 weeks and type II after those of 6 months. There was no special correlation between type IV and the obstruction periods.

The bladder wall tension showed postoperatively no significant change in type I, significant increase in types II and III, slight decrease in type IV. As compared with 8 control dogs, the sensitivity of the experimental dogs to acetylcholine was little different in type I, slightly low in type II, significantly high in type III, and significantly low in type IV.

From these results, it was suggested that functional changes of the bladder resulted from the obstruction may be introduced by a possible concern of neurogenic factors in part.

緒 言

膀胱頸部通過障害による膀胱機能異常は臨床的にしばしば経験されるところである。それらの異常は膀胱平滑筋の代償機能あるいは代償機能不全として説明されている¹⁻³⁾。さらに近年ではいわゆる detrusor hyperreflexia を高頻度で合併すると報告されている⁴⁾。一方実験的な膀胱頸部通過障害による膀胱の変化については、多くは形態学的研究⁵⁻⁹⁾であり、機能的変化との関連については明らかにされていない。われわれは実験的膀胱頸部通過障害による膀胱内圧と膀胱平滑筋の変化との関連性について検討中である。今回は *in vitro* における膀胱平滑筋切片の acetylcholine に対する収縮反応との関連について報告する。

実験材料

体重 10 kg 前後の雌性雑種成犬 36 頭を使用した。膀胱内圧検査で排尿反射が認められないものが 8 頭あり、これらを除いた 28 頭を実験の対象とした。このうち 20 頭に膀胱頸部通過障害を手術的に作成し、残りの 8 頭を無処置のまま対照群としたが、術後に 3 頭が死亡した。雌性を選んだ理由は、雄性では前立腺肥大による通過障害が存在する可能性があるためである。

実験方法

ketamine (10 mg/kg 筋注) で麻酔を行ない、仰臥位に固定した。はじめに外径 3 mm のカテーテルで経尿道的に導尿を行ない、これに Y 字管を接続し、一方より滅菌水を 10 ~ 20 ml/min の速度で排尿を認めるまで持続的に注入し、他方より膀胱内圧を測定した。測定記録には日本光電社製 MP 24 型 electronic manometer および RH 20 型記録計を使用し、外尿道口の高さを 0 cmH₂O とした。その後、17.3% Conraxin® (武田薬品 K.K.) を用いて排尿時膀胱尿道造影を施行した。つぎに外径 4.5 mm のカテーテルを尿道内に挿入した状態で、下腹部正中切開により内尿道口から約 1 cm 末梢部の尿道全周を剝離し、1 号絹糸で同部を軽く、ゆるまぬ程度に結紮した。術後はカテーテルを抜去して自然排尿させ、抗生物質の投与は行なわなかった。通過障害の期間を 1 週 (5 頭)、3 週 (3 頭)、3 カ月 (4 頭) および 6 カ月 (5 頭) の各群に分け、それぞれの期間後に尿検査、膀胱内圧検査および排尿時膀胱尿道造影を行なった。その後、膀胱を摘出して、頂部より大きさ 10 × 3 mm の、長軸が内尿道口に向くような切片を作製し、その粘膜と漿膜は切除した。この膀胱平滑筋切片と Tyrode 液を使

用して Magnus 法により約 0.5 g の張力を切片にかけ、10⁻⁹ ~ 10⁻⁴ g/ml の acetylcholine (Ovist®, 第一製薬) を順次加えて収縮反応を記録した。その詳細は著者の論文⁹⁾に発表してあるので省略する。

実験成績

1. 尿路感染

対照群を含め術前に尿路感染を認めたものは対照群の 1 頭のみであった。術後は Table 1 に示すように、通過障害の期間が長いほど感染を合併する頻度は高くなった。

Table 1

urinary tract infection

duration of obstruction	No. of infected dogs	percent
1 week	0/5	0
3 weeks	1/3	33
3 months	2/4	50
6 months	4/5	80
total	7/17	41 %

2. 排尿時膀胱尿道造影

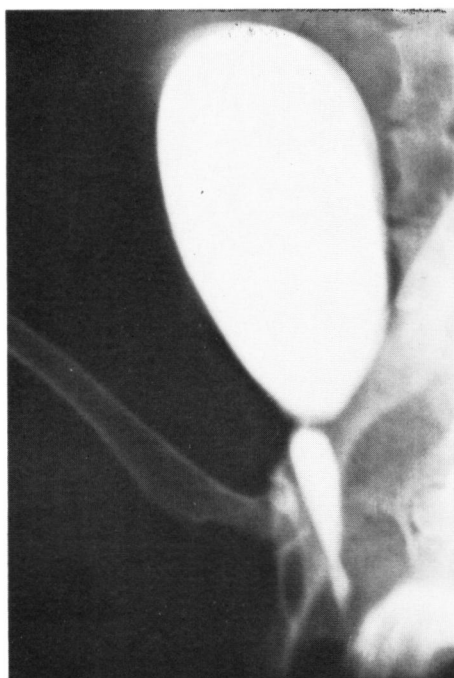
Fig. 1-(2) に示すように、結紮部に一致して狭窄像を認め、レントゲン学的に通過障害が確認された。膀胱尿管逆流現象は術前では認めず、術後は 6 カ月群の 1 頭のみに認めた (Fig. 2)。

3. 膀胱内圧曲線

Fig. 3 に術前の膀胱内圧曲線を示したが、膀胱容量および最高排尿時内圧 (MVP と略す) について検討した。対照群および術前の 25 頭での膀胱容量は 50 ~ 260, 148 ± 57 ml (平均 ± 標準偏差) であり、MVP は 40 ~ 75, 54 ± 9 cmH₂O であった。術後の膀胱内圧曲線の変化については各パラメーターの値が犬によってかなりのばらつきを示すため、術前の値を 1 として屠殺時の容量比および MVP 比でも検討した。期間別の変化を Fig. 4 に示したが、容量比および MVP 比には各群間で明らかな差は認められなかった。また術後の尿路感染の有無別での変化を Fig. 5 に示したが、両者間にも明らかな差は認められなかった。しかし 6 カ月群および感染群では屠殺時の MVP の値が術前に比して有意の上昇を示した。さらに個々の膀胱内圧の変化を検討するために Table 2 に示すよう I ~ IV 型の変化に便宜的に分類した。期間との関係は Table 3 に示すように、短期群では I 型が多く、長期の 6 カ月群では 5 頭中 4 頭が II 型であっ



Fig. 1-(1) 手術前



(2) 手術後



Fig. 2

た。その他の型では期間との明らかな関係は認められなかった。

4. 生体内膀胱壁張力

蓄尿時における膀胱内圧と膀胱壁より発揮される張

力 (wall tension) との関係は一般に Laplace の定理で説明され¹⁰⁾、それは以下のような式で表わされている。

$$P = \frac{T}{2R} \quad (T: \text{wall tension, } P: \text{intravesical pressure, } R: \text{radius of bladder})$$

排尿時に発揮される膀胱壁張力を推察するために、この定理の応用を試みた¹¹⁾。排尿時の膀胱の形態が球形であると仮定すれば、それは以下の式によって算出可能である。

$$T = K \cdot MVP \cdot \sqrt{\frac{1}{\text{膀胱容量}}} \quad (K: \text{定数})$$

かくして求めた膀胱壁張力の術前と屠殺時の値の比を Fig. 6 に示した。期間別では 6 カ月群が有意の増加を示し、尿路感染の有無別では両者間に明らかな差は認めず、膀胱内圧曲線の変化型でみると、I 型では変化を認めず、II 型および III 型では明らかな増加を、IV 型ではわずかの減少を示す結果であった。

小 括

実験的膀胱頸部通過障害による膀胱内圧曲線の変化と、さらに Laplace の定理より算出した排尿時膀胱壁張力の変化について検討した。通過障害期間の短期群では高度の膀胱容量の減少と MVP の上昇を示す犬が多いが、これらの膀胱壁張力には大きな変化は認められなかった。また長期 (6 カ月) 群ではわずかの膀胱容量の減少と MVP の上昇を示す犬が多く、そ

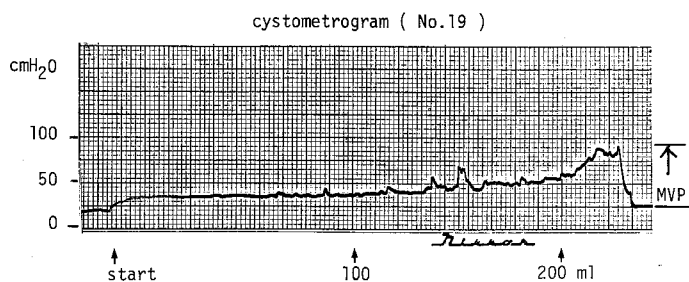


Fig. 3

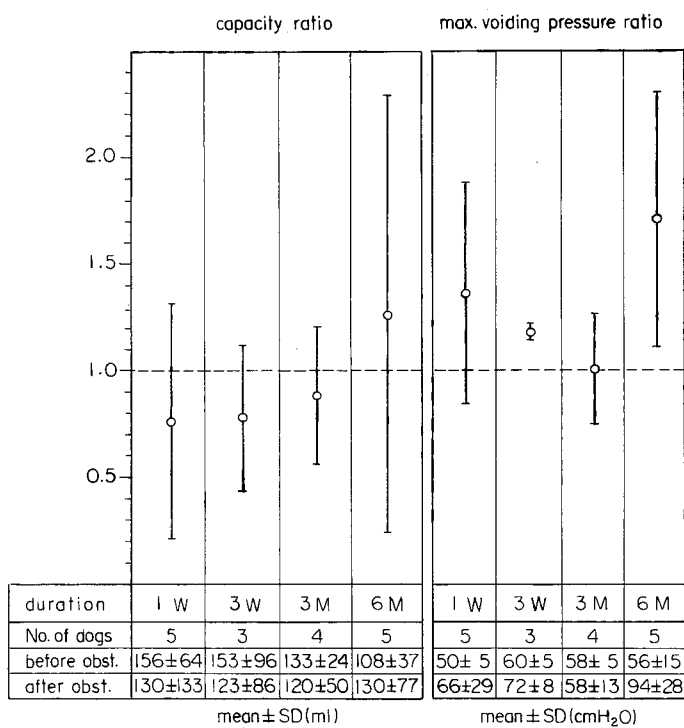


Fig. 4

Table 2

changes on cystometrogram

type	I	II	III	IV
cystometrogram				
before obst. (—)				
after obst. (---)				
capacity	decrease over 30%	decrease under 30%	increase	increase
MVP	increase	increase	increase	decrease
No. of dogs (infected)	7 (2)	4 (3)	2 (2)	4 (0)

Table 3

duration of obstruction	1 W	3 W	3 M	6 M	
type I	3	2	2 (2)	0	7 (2)
II	0	0	0	4 (3)	4 (3)
III	0	1 (1)	0	1 (1)	2 (2)
IV	2	0	2	0	4 (0)
	5	3 (1)	4 (2)	5 (4)	17 (7)

() : No. of infected dogs

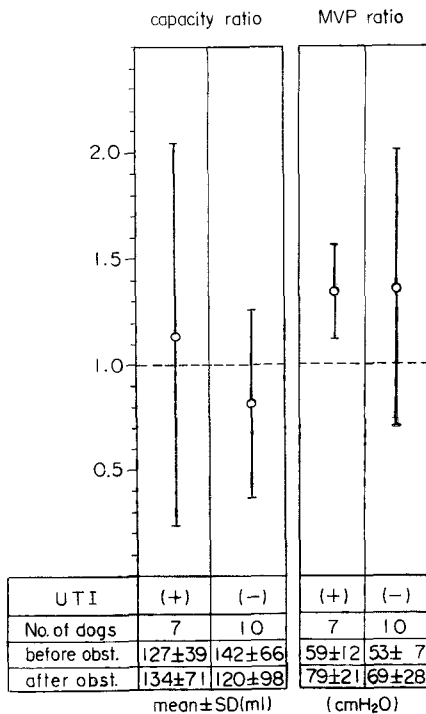


Fig. 5

の膀胱壁張力に増加を認めた。期間とは関係なく、膀胱容量の増加と MVP の低下を示す犬も認められ、これらの膀胱壁張力は減少を示した。

5. 膀胱平滑筋切片の acetylcholine に対する反応
その反応は諸家の報告^{12,13)}と同様にすべて収縮反応であり、Fig. 7 に示すように濃度を増すごとに反応は大きくなった。これらの反応は Fig. 8 に示すように atropine の前処置あるいは追加注入によって完全に消失した。Fig. 9 に対照群と各期間群の濃度作用曲線を示したが、それらの間には明らかな差は認められなかった。Fig. 10 に膀胱容量、MVP および膀胱壁張力の増加群と減少群、さらに尿路感染の有無別の濃度作用曲線を示したが、MVP 上昇群が低下群に比

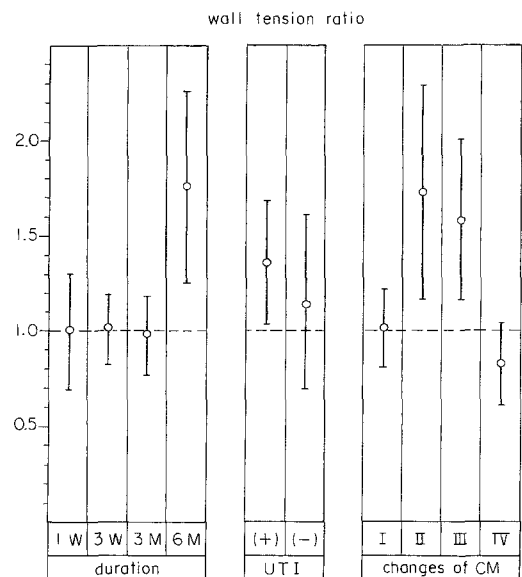


Fig. 6

contractions induced by acetylcholine in isolated detrusor preparation

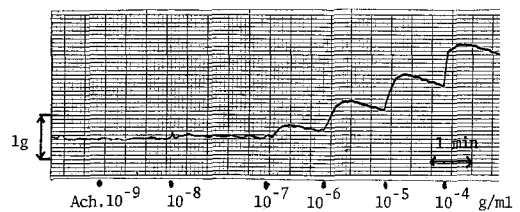


Fig. 7

して明らかに高い反応性を示した。しかしその他では明らかな差は認められなかった。Fig. 11 に膀胱内圧曲線の変化型別に示したが、対照群の反応性に比して

relaxing effect of atropine in isolated detrusor preparation
contracted by acetylcholine

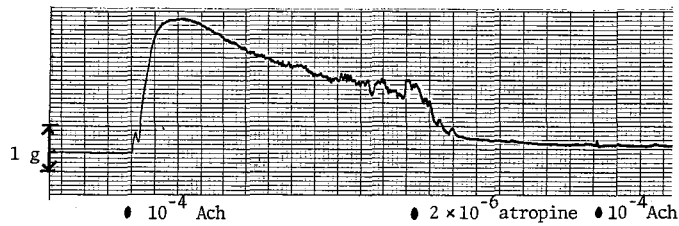


Fig. 8

dose response curves for acetylcholine on contractions of isolated detrusor preparations

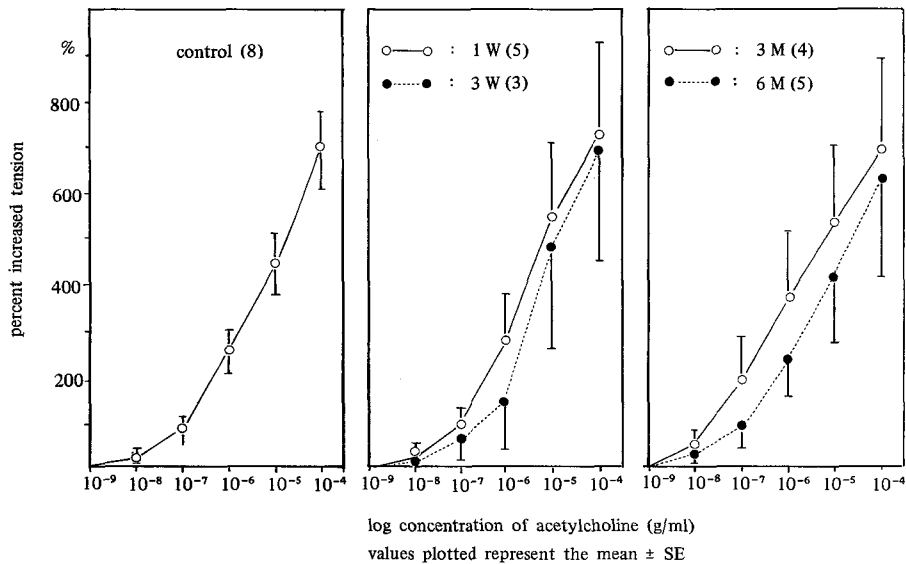


Fig. 9

dose response curves for acetylcholine on contractions of isolated detrusor preparations

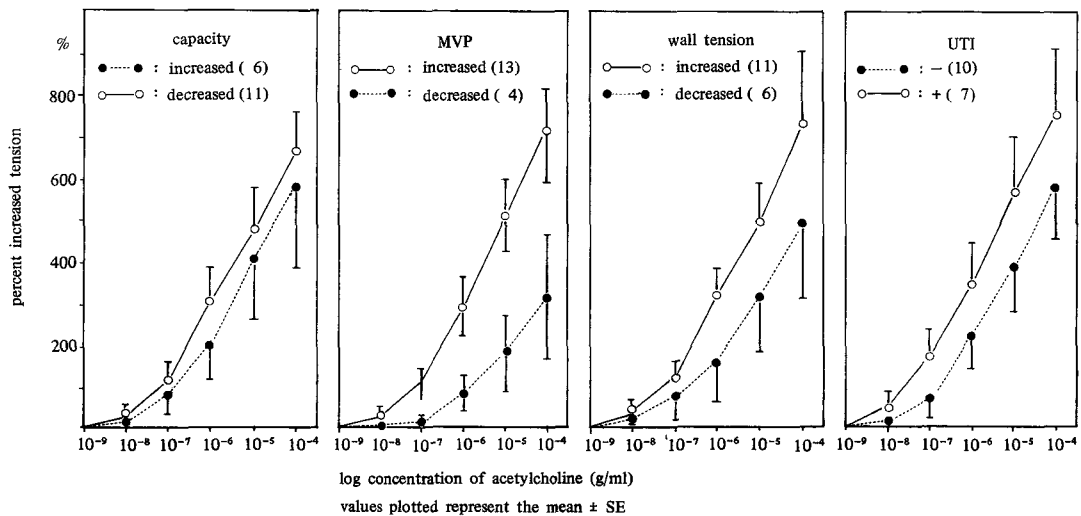


Fig. 10

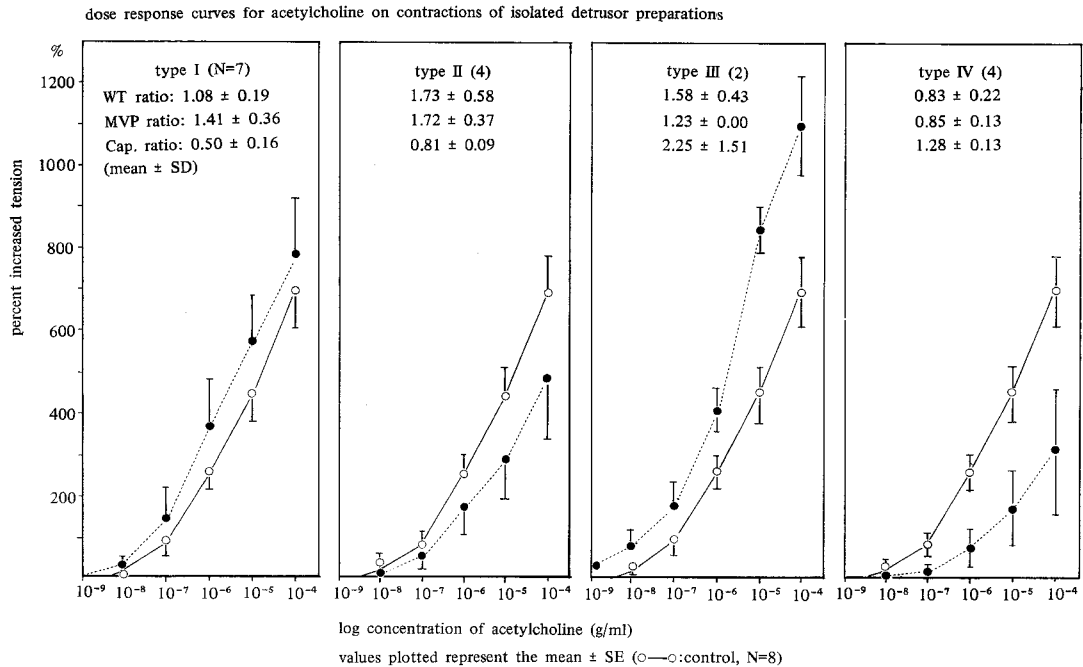


Fig. 11

I型では差がなく、II型ではやや低い反応性を、III型では明らかに高い反応性を、IV型では明らかに低い反応性を示した。生体内の膀胱壁張力の変化と生体外の膀胱平滑筋切片の acetylcholine に対する反応性との関係ではI型、III型およびIV型では相関したが、II型では逆の関係が認められた。

考 察

膀胱頸部通過障害における膀胱内圧曲線に関して、Leppänen¹⁾は前立腺肥大症43例中、正常型12例（尿路感染合併5例）、過緊張型24例（21例）、低緊張型7例（6例）であり、Andersen⁴⁾は前立腺肥大症と膀胱頸部硬化症の94例中、正常型31例（尿路感染合併頻度10%）、過緊張型6例（100%）、低緊張型12例（8%）、hyperreflexia型45例（17%）であり、勝見ら¹⁴⁾は膀胱頸部硬化症29例中、正常型17例、過緊張型8例、低緊張型4例であったと述べている。宮崎²⁾によれば、前立腺肥大症患者において排尿障害が進行するにつれて膀胱内圧は次第に上昇し、一定の高さにまで達すると逆に低下する傾向がみられ、また膀胱容量の少ないものに高いものが多くみられると報告されている。一般的には通過障害の期間によって過緊張型から低緊張型へと移行すると考えられている^{1,2)}。動物実験による膀胱内圧の変化を観察した報告は少なく、Mayoら⁷⁾は家兎での実験的通過障害で膀胱の静止圧

および収縮圧は対照群に比して高い値を示したと述べている。今回のわれわれの実験では、17頭中11頭は膀胱容量の減少と排尿時圧の上昇を示す過緊張型へと、4頭は膀胱容量の増加と排尿時圧の低下を示す低緊張型へと変化し、残りの2頭は膀胱容量の増加と排尿時圧の上昇を示した。全体的に臨床成績と同様に過緊張型へと変化するものが多かった。通過障害の期間による膀胱内圧の推移については、それぞれの犬で経時的に測定していないために明らかではないが、過緊張型を示す犬のうち短期群では膀胱容量の減少が高度であり、長期（6カ月）群では軽度であった。一方、低緊張型を示した4頭中2頭は1週群であった。これは臨床的に推察されているように過緊張型から推移した可能性は少なく、今回の実験方法では通過障害の発生様式が臨床的なそれと異なり急激に生じるためと考えられた。

尿路感染の合併は、Arbuckle⁵⁾の家兎での実験結果と同様に、通過障害の期間が長くなるほどその頻度は高くなった。尿路感染の膀胱内圧曲線に及ぼす影響については、先に記した Leppänen¹⁾、Andersen⁴⁾の臨床成績によれば、過緊張型では感染を合併する頻度は高いが感染のない症例も含まれること、通過障害解除後に感染を合併していても正常型へと変化するこ、さらに Mayoら⁷⁾の動物実験で感染群と対照群の間には膀胱内圧に差に認めなかったことより、尿路感染と

膀胱内圧曲線の異常の間には明らかな関係はないと考えられている。今回の実験成績でも感染群と非感染群の間には膀胱容量および排尿時圧の変化に明らかな差を認めなかった。しかし低緊張型では4頭がすべて感染を伴わず、Andersen ら⁴⁾の臨床成績でもこの型の感染合併頻度が低く、さらに検討を要する問題点である。

これらの膀胱内圧曲線の異常は通過障害解除によってほとんど正常化することより、通過障害に対する膀胱の代償性の機能亢進あるいは代償不全による機能低下とされ、それは筋原性因子によるものと考えられている^{1,2)}。これらを裏付ける形態学的研究^{3,6-8)}がみられ、Brent ら⁶⁾は家兎の慢性通過障害の実験で以下のように述べている。すなわち膀胱壁の肥厚が認められ、それは初期においては一時的な粘膜下浮腫、その後の fibrocollagenous connective tissue の増加、最後には筋の肥大によるものである。また筋の肥大 (hypertrophy) は増生 (hyperplasia) に先行し、後者は通過障害作成後30日以後に認められ、さらに筋の肥大の程度は通過障害の期間と比例し、通過障害解除後に膀胱壁の肥厚は正常化すると述べている。Andersen⁴⁾は、臨床的な通過障害における detrusor hyperreflexia の原因として、患者の高齢化による排尿反射に対する高位中枢の抑制低下、筋肥大による stretch reflex の閾値の低下あるいは vesical sensory input の増加などを推論している。

われわれは通過障害によって得られた膀胱内圧曲線の変化を解析する目的で、その妥当性の有無は別にして、Laplace の定理によって算出した排尿時の膀胱壁張力の応用を試み、さらに生体外での膀胱平滑筋切片の acetylcholine に対する反応性についても検討した。はじめに膀胱容量の高度の減少と排尿時圧の上昇を示した I 型では、膀胱壁張力に変化を認めなかったこと、acetylcholine に対する反応性が対照群と比して差がなかったこと、さらに短期群に多かったことより、平滑筋の変化は少ないと推察された。逆に言えば、通過障害に打ち勝つ高い排尿圧を発揮するため、少ない膀胱容量で排尿反射がおこっているとも考えられる。これらは前立腺肥大症の頻尿あるいは1回排尿量の減少などの初期症状と類似し興味深い。しかし排尿反射が亢進する原因は明らかではないが、1つの可能性として、先に記した理由で、平滑筋自身の変化に起因するものより別の変化によって排尿中枢に対する求心性刺激が増加していることが考えられる。低緊張型を示した IV 型では、膀胱壁張力に減少を認めたこと、acetylcholine に対して低い反応性を示したこと

より、平滑筋自身に障害が存在するものと考えられる。膀胱容量の増加と排尿時圧の上昇を示した III 型では、膀胱壁張力に増加を認め、さらに acetylcholine に対して高い反応性を示した。これには平滑筋の肥大などが関与している可能性が大きい⁹⁾、頭数が2頭と少ないために結果だけにとどめる。最後に膀胱容量の軽度減少と排尿時圧の上昇を示した II 型では、同じ過緊張型である I 型とは異なり、膀胱壁張力に増加を認めた。この増加は II 型の犬がすべて6カ月群であることより、平滑筋の肥大に起因するものと推察される。しかし生体外での acetylcholine に対する収縮性は、生体内の膀胱壁張力の増加に反して、有意なものではないが低い反応性を示した。この結果は、排尿時に膀胱壁張力に相応する平滑筋収縮力を発揮するために、より高濃度の acetylcholine が神経・筋接合部で放出されている可能性を示唆している。また、このような条件下では、膀胱平滑筋の acetylcholine に対する感受性の低下が生じる可能性が考えられる。

Okada ら¹⁰⁾は犬腸管の慢性閉塞で得られた hypertrophic ileal segment での神経節細胞の観察で、その数は対照群のそれに比して多いと述べている。また大室ら¹⁰⁾も同様の閉塞で狭窄上部腸管の筋層の肥厚を認め、さらに組織化学的な cholinesterase (ChE) 活性の検討によって、ChE 活性の高い細胞の増加とともに神経線維にも ChE 活性の増加を認めたことより、慢性閉塞時における壁内神経の hypertrophic change の1つではないかと述べている。もちろん腸管と膀胱では神経支配形式も異なるが、これらの研究は通過障害時の膀胱平滑筋においても何らかの神経性変化を伴う可能性を示唆するものである。今後はさらに組織学的変化、acetylcholinesterase 染色およびその定量との関係について検討し報告する予定である。

結 語

膀胱頸部通過障害が膀胱機能におよぼす影響について、手術による通過障害作成犬で研究した。膀胱内圧検査を術前と術後1週から6カ月までの期間後に施行し、排尿時の膀胱壁張力を Laplace の定理によって計算した。さらに膀胱平滑筋切片の acetylcholine に対する収縮性について、生体外の等尺性張力測定方法によって研究した。

膀胱内圧曲線の変化をつぎの4型に分類した。

I 型：膀胱容量の高度減少と最高排尿時圧 (MVP) の上昇を示すもの (7頭)。

II 型：膀胱容量の軽度減少と MVP の上昇を示すもの (4頭)。

III型：膀胱容量の増加と MVP の上昇を示すもの（2頭）。

IV型：膀胱容量の増加と MVP の低下を示すもの（4頭）。

通過障害の期間と各型との関係では、I型の多くの犬は短期群であり、II型のすべての犬は長期（6カ月）群であり、IV型では明らかな関係は認められなかった。

膀胱壁張力は術前の値に比して、I型では変化なく、II型とIII型では明らかな増加を、IV型ではやや減少を示した。acetylcholine に対する収縮性は、対照群に比してI型ではほとんど差がなく、II型ではやや低い反応性を、III型では明らかに高い反応性を、IV型では明らかに低い反応性を示した。

これらの成績より、膀胱頸部通過障害による膀胱機能の変化は一部に神経性因子の関与を伴っている可能性を示唆していると考えられた。

本論文の要旨は第30回泌尿器科中部総会において発表した。なお本研究の一部は昭和54年度文部省科学研究費によるもので、記して謝意を表する。

文 献

- 1) Leppänen, M.K.: A cystometric study of the function of the urinary bladder in prostatic patients. *Urol. int.*, **14**: 226~238, 1962.
- 2) 宮崎 重：排尿の水力学的観察. 日泌尿会誌, **63**: 727~729, 1972.
- 3) Jake, G. and Hoffstadter, F.: Changes in the bladder wall muscle associated with benign prostatic enlargement. *Urol. Res.*, **5**: 149~152, 1977.
- 4) Andersen, J.T.: Detrusor hyperreflexia in benign infravesical obstruction. *J. Urol.*, **115**: 532~534, 1976.
- 5) Arbuckle, L.D. and Paguin, A.J.: Experimental bladder neck obstruction. I. Incidence of vesicoureteral reflux, upper tract dilatation, and urinary infection in rabbits. *Invest. Urol.*, **1**: 173~189, 1963.
- 6) Brent, L. and Stephens, F.D.: The response of smooth muscle cells in the rabbit urinary bladder to outflow obstruction. *Invest. Urol.*, **12**: 494~502, 1975.
- 7) Mayo, M.E. and Hinman, F.: Structure and function of the rabbit bladder altered by chronic obstruction or cystitis. *Invest. Urol.*, **14**: 6~9, 1976.
- 8) Brent, L. and Stephens, F.D.: A quantitative study of smooth muscle cells in reflux, obstruction and triad bladder. A preliminary report. *Invest. Urol.*, **12**: 563~568, 1975.
- 9) 村山和夫：尿道の自律神経支配に関する薬理学的研究. 日泌尿会誌, **71**: 33~50, 1980.
- 10) Hinman, F., Boyarsky, S., Pierce, J.M. and Zinner, N.R.: Hydrodynamics of Micturition. p.105, Charles C. Thomas. U.S.A. 1971.
- 11) Hinman, F., J.R. and Miller, E.R.: Mural tension in vesical disorders and ureteral reflux. *J. Urol.*, **91**: 33~40, 1964.
- 12) Malin, J.M. and Boyarsky, S.: The effects of cholinergic and adrenergic drug stimulation of detrusor muscle. *Invest. Urol.*, **8**: 286~291, 1970.
- 13) Caine, M., Raz, S. and Zeigler, M.: Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *Brit. J. Urol.*, **47**: 193~202, 1975.
- 14) 勝見哲郎・中島慎一・長野賢一・田近栄司・奥村良二・川口光平・高野 学・村山和夫・黒田恭一：過去10年間に於ける膀胱頸部硬化症の臨床的観察. 泌尿紀要, **26**: 1093~1100, 1980.
- 15) Okada, K. and Okamoto, E.: Myenteric plexus in hypertrophied intestine. *J. Neuro-visceral Reta.*, **32**: 75~89, 1971.
- 16) 大室 備・岡田 正・桑田圭司・岡本英三・曲直部寿夫：イレウスと壁内神経. chE 活性と組織化学的検索を中心として. 日平滑筋誌, **8**: 265~266, 1972.

（1981年1月8日受付）