

過伸展膀胱の denervation supersensitivity に関する実験的研究

金沢大学医学部泌尿器科学教室（主任：久住治男教授）

横 山 修
川 口 光 平
久 住 治 男

DENERVATION SUPERSENSITIVITY OF THE DETRUSOR MUSCLE DUE TO PROLONGED BLADDER OVERDISTENSION

Osamu YOKOYAMA, Kouhei KAWAGUCHI and Haruo HISAZUMI

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

(Director: Prof. H. Hisazumi)

The influence of prolonged bladder overdistension on the detrusor muscle was studied in female mongrel dogs. Two overdistending methods were employed, namely, constantly elevated hydrostatic pressure for one hour and bladder neck ligation for 48 hours. The cystometrogram and urinalysis at 2 weeks after release of overdistension were compared with the preoperative estimations.

Using the *in vitro* isometric technique, the contractibility of the detrusor muscle strip to acetylcholine was evaluated in the untreated control group and the two overdistended groups.

Prolonged bladder overdistension for one hour as well as 48 hours resulted in a high incidence of urinary tract infection. There was no correlation between the cystometric findings before and after overdistension. An increase in contraction response to acetylcholine was observed in both overdistended groups. Besides, a small contraction response to acetylcholine at a lower concentration was observed in the group overdistended for 48 hours.

It is suggested that the observed contraction response increase was probably due to axonal degeneration caused by a decrease in the blood supply to the overdistended bladder wall.

Key words: Prolonged bladder overdistension, Denervation supersensitivity

緒 言

排尿障害を有する患者には膀胱壁の肥厚や肉柱形成などさまざまな変化が観察される。これは排尿障害による膀胱の高圧状態や過伸展状態に対する膀胱壁の代償性反応として理解されているが、まだその本体はあきらかにされてはいない。膀胱の過伸展によって生ずる変化についての研究は、過伸展と血流分布についての研究や、過伸展後に生ずる形態学的変化の電顕的観

察などがおもにおこなわれているが、過伸展後に生ずる膀胱壁の変化として、自律神経系薬剤に対する生理学的な研究はほとんど見当たらない。また、動物を使った脊損膀胱の実験では、脊髄ショック期の尿閉状態にともなう膀胱の過伸展状態が生ずるが、神経損傷によって引き起こされる変化以外に、過伸展状態がおよぼす二次的な変化も考慮されなくてはならないと思われる。

われわれはこの観点から、雑種成犬を用いて一次的

な膀胱の過伸展状態を作成し、過伸展解除後の利尿筋の変化を *in vitro* における acetylcholine (以下Achと略す) に対する利尿筋切片の収縮反応を観ることで検討し、若干の知見を得たので報告する。

実験方法

実験材料には体重 7~10 kg の雌性雑種成犬を用い、塩酸 ketamine で麻酔し仰臥位に固定した後、double lumen catheter (Fig. 1) を用いて膀胱内圧を測定した。麻酔剤の追加には必要に応じて thiopental sodium を用いた。膀胱内圧測定には DISA 社製 transducer および日本光電社製 RH20 型記録計を使用し、恥骨の高さを 0 cm H₂O とした。catheter 周囲よりの尿漏れの時点をもって膀胱容量 (bladder capacity) とし、この時の圧を測定して最高排尿時圧 (maximal voiding pressure: M.V.P.) とした。膀胱過伸展は以下のごとく短時間群、長時間群の2群に分けて作成し、無処置群との3群についてそれぞれ検討した。

1) 短時間群

Fr. 9 の balloon catheter を膀胱内に留置し、一

端をY字管に連結した。Y字管は点滴セット、内圧計を接続し、生理的食塩水を用いて 120 cm H₂O の圧で1時間膀胱の過伸展をおこなった。このような短時間群を5頭作成した。

2) 長時間群

下腹部正中切開にて膀胱頸部に達し、膀胱頸部より2~3 cm だけ尿道を剥離したのち、糸付き silicon ring (Fig. 2) を用いて膀胱頸部を全周尿漏れのないように結紮し、完全尿閉状態を作成した。なお尿路感染を防止する目的で抗生剤の膀胱内注入、筋注など適宜おこなった。48時間後再開腹して silicon ring を取り出し尿閉状態を解除した。このようにして長時間群7頭を作成した。

3) 無処置群

無処置の7頭を用いて、短時間群、長時間群に対する control とした。

短時間群、長時間群とも2週間を経過した時点で尿検査のための検尿をおこない、ついで膀胱内圧を測定し、その後膀胱利尿筋の Ach に対する反応を見る目的で、膀胱を摘出した。摘出した膀胱の頂部より長軸が内尿道口に向くような 10×3 mm の利尿筋切片を

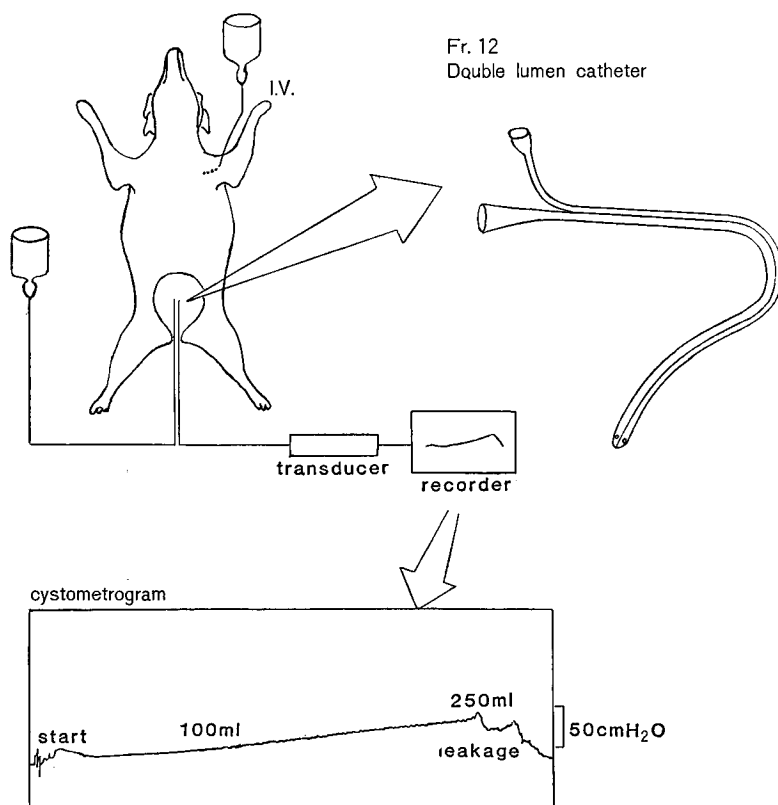


Fig. 1. Diagram of the experimental model and cystometrography

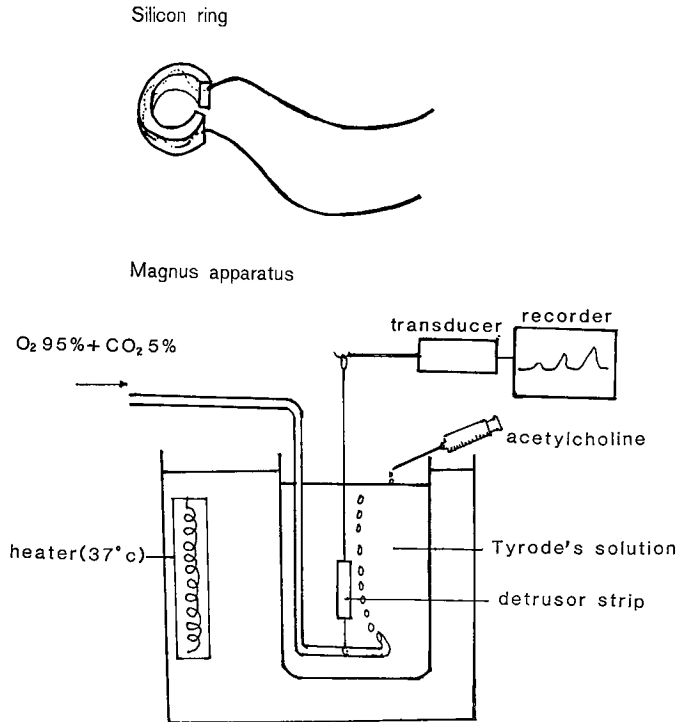


Fig. 2. Diagram of silicon ring and Magnus apparatus

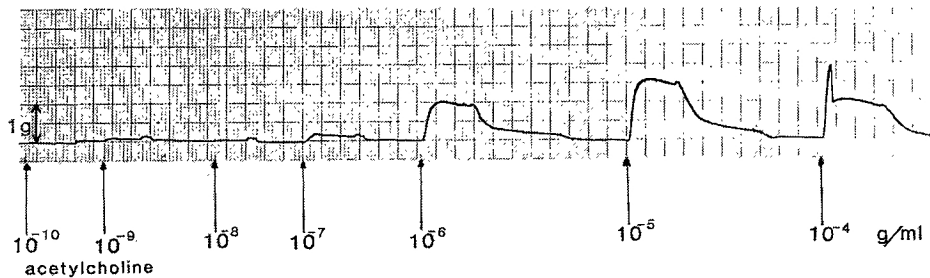


Fig. 3. Contraction response induced by Ach in a bladder strip of the control group

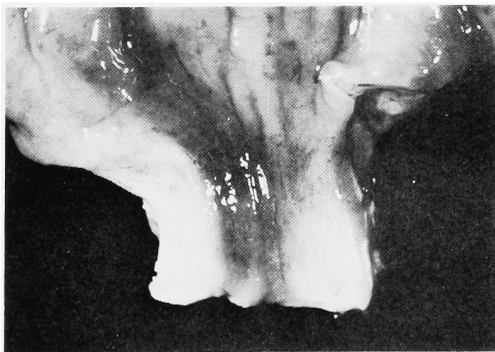


Fig. 4. Photograph of a resected bladder at 2 weeks after release of bladder neck ligation. There is no evidence of bladder neck obstruction.

作成し、粘膜と漿膜を除去した。切片は、村山¹⁾の方法に準じて Magnus 法 (Fig. 2) を用い、Tyrode 液中で 10^{-10} から 10^{-4} g/ml の Ach 濃度における反応を観察した。Fig. 3 は無処置群の Ach に対する収縮反応を記録したものである。長時間群では、膀胱頸部結紮解除後に慢性狭窄がおこることが懸念されたが、silicon ring を用いると、全例とも狭窄を思わせる所見はみられなかった (Fig. 4)。

結 果

Fig. 5 は 1 時間の過伸展をおこなった短時間群における膀胱容量と膀胱内圧を過伸展前後で比較したものであるが、ともに一定の傾向は認められなかった。

Short time(1hr) group

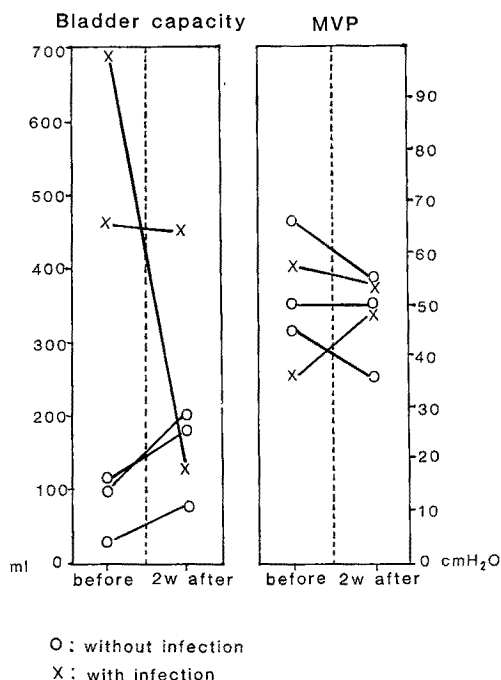


Fig. 5. Short overdistension (1hr) group. Changes of bladder capacity and maximal voiding pressure before and after prolonged bladder overdistension for one hour

Long time(48hrs) group

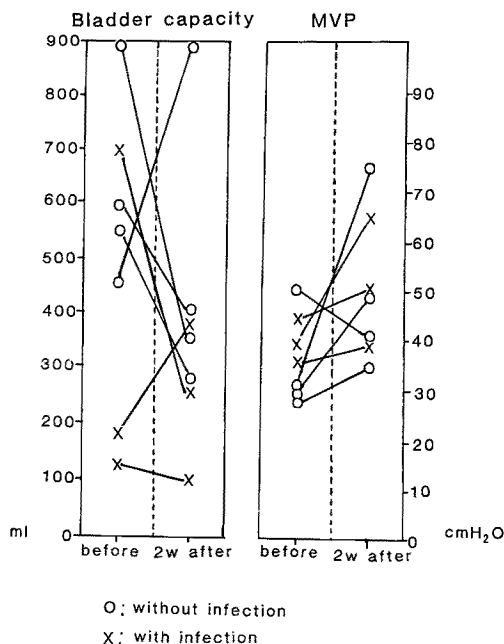


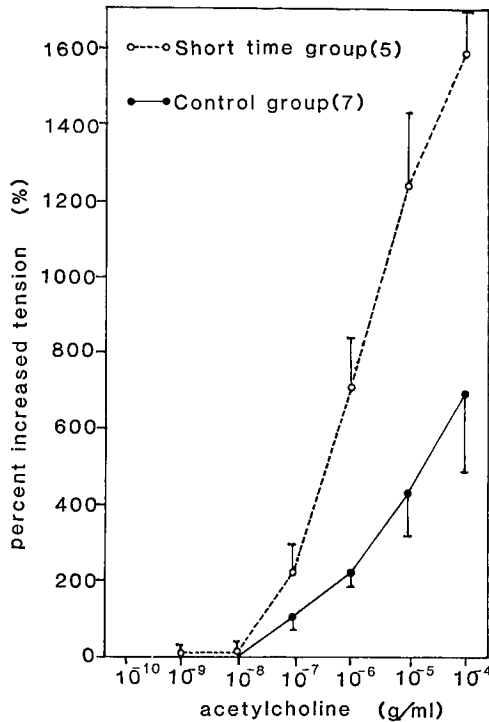
Fig. 6. Long overdistension (48 hrs) group. Changes of bladder capacity and maximal voiding pressure before and after prolonged bladder overdistension for 48 hours

考 察

Fig. 6 は48時間の過伸展をおこなった長時間群における膀胱容量と膀胱内圧の変化を示したものであるが短時間群と同様に一定の傾向は見出しなかった。尿路感染は短時間群5頭中2頭、長時間群7頭中3頭に認められた。感染の認められなかった7頭中6頭は膀胱容量の増加を、感染の認められた5頭中4頭は膀胱容量の減少を認めた。Fig. 7 に無処置群と短時間群における利尿筋切片のAchに対するdose-response curveを示したが、短時間群は無処置群に比較して有意に強い反応が認められ、とくにAch 10^{-6} g/ml以上の高濃度域で著明であった。いっぽう、Fig. 8は無処置群と長時間群のdose-response curveであるが、短時間群と同様に、Ach 10^{-6} g/ml以上の高濃度域で有意に強い反応が認められた。短時間群に比較すると反応の程度は低い、短時間群で収縮反応を示さなかった 10^{-8} g/ml以下の低濃度域においても、長時間群では収縮反応が認められた。この低濃度域での反応は、長時間群7頭中6頭に少なからず認められており、Ach濃度 10^{-8} 、 10^{-9} 、 10^{-10} g/mlの順に反応性が高かった。

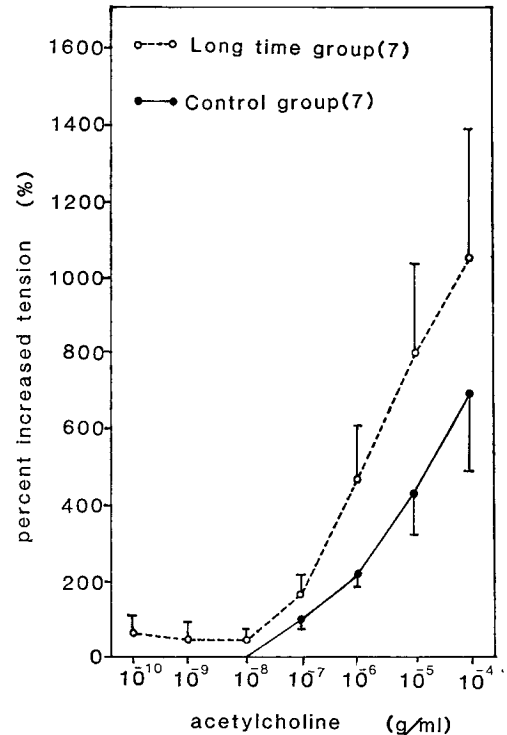
膀胱を過伸展状態におくことで臨床的な治療を目指したのは、Helmstein²⁾が最初で、彼は膀胱癌の治療法のひとつとして、hydrostatic pressure therapyを提唱した。その後Dunnら³⁾により、detrusor instabilityを示す症例にも効果があるとされて以来、その有効例に関する報告には枚挙にいとまがない。また岩坪ら⁴⁾は、新鮮脊髄損傷患者の急性期に、1日3回の無菌的間歇導尿をおこない、意識的に膀胱壁過伸展状態を作成することで膀胱の弛緩を得て、自己導尿に適した状態にすることができたと述べている。いっぽう、過伸展膀胱における形態学的変化、病態生理学的変化に関してもさまざまな報告があるが、まだ意見の一致をみていない点が多い。

nexusに関する概念はDewey⁵⁾により、小腸平滑筋細胞間に存在し、興奮伝達に働くものとして提唱されたが、Daviesら⁶⁾は、膀胱平滑筋にもnexusが存在し、膀胱のoutflowを閉塞して急速に膀胱壁を伸展させると、平滑筋自体はintactであるが、nexusが破壊され、その結果として興奮伝達の障害がおこって膀胱は弛緩した状態になると述べている。他



values plotted represent the mean $\pm$ S.D.

Fig. 7. Dose-response curve of the contraction of isolated detrusor preparations with Ach



values plotted represent the mean $\pm$ S.D.

Fig. 8. Dose-response curve of the contractions of isolated detrusor preparations with Ach

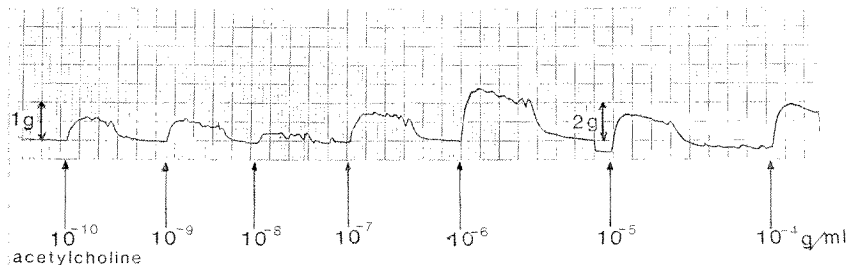


Fig. 9. Contraction response induced by Ach in a bladder strip of the 48-hrs overdilation group

方, Gosling ら⁷⁾は尿道 catheter を用い, 膀胱を過伸展させたが, 平滑筋細胞間の junction, コリン作働性神経系にはなんら変化を見出しえなかったと述べている. 1979年 Sehn⁸⁾は6時間の過伸展をおこなった rat 膀胱の電顕的観察をおこない, 24 時間後より平滑筋細胞間に存在する axon の変性が出現し, 2 週間後にその変性は peak に達するとしている. また, 38日後には神経の再生機転が始まり, 2 カ月後には axon のほとんどが正常例と変わらない程度にまで回復したと述べている. 今回われわれのおこなった

実験は膀胱平滑筋支配神経を形態学的に観察したものではないが, 短時間群, 長時間群ともに Ach に対する反応性の増加を認め, さらに長時間群に低濃度域での過敏反応が認められたということより, 除神経後におこる過大反応と同一のものと考えられ, nexus の破壊にともなうものとするよりも, Sehn の述べるごとく過伸展により神経軸索の変性が生じ, その結果として Ach に対する過大反応, すなわち Cannon⁹⁾が a law of denervation の中で述べている denervation supersensitivity が生じたものと推測でき

る。denervation supersensitivity とは臓器がその支配神経を絶たれた場合、薬剤に対する感受性が增大することであり、泌尿器科領域に限れば、精管、尿道、膀胱に存在が知られている。しかしながら、膀胱利尿筋にみられる denervation supersensitivity に関しては、膀胱支配神経の障害後におこるいわゆる neurogenic bladder の病態生理学的研究がほとんどであり¹⁰⁻¹³⁾、われわれのように神経学的異常を認めない膀胱を過伸展することによって、denervation supersensitivity を認めたという報告は見当たらない。過伸展による神経変性のメカニズムはあきらかにされていないが、Sehn⁸⁾ は軸索に対する血流障害が軸索膜に結合した Na-pump を阻害し、その結果、軸索の腫大をもたらす、さらに axonal transport も障害されて神経変性は進行すると述べている。Finkbeiner¹⁴⁾ は、10~25 cm H₂O の圧力で伸展させた犬膀胱壁の血流量を ⁸⁵Kr (radioactive krypton) を用いて測定し、2時間の伸展で20~30%の血流減少をみたと報告している。Nemeth¹⁵⁾ も ¹⁵¹Ce, ⁸⁵Sr, ⁵¹Cr を用いた実験で、20 cm H₂O で伸展させた犬膀胱では26%の血流減少をみたと述べている。このような圧でも膀胱壁の血流量は減少しているわけであり、われわれのように 120 cm H₂O で過伸展した場合や、48時間の完全尿閉状態にした場合には、かなりの血流減少があると思われ、神経変性の原因になりうると予想される。

Lapides¹⁰⁾ や Harris¹⁶⁾ は、pure sensory denervation においても bethanechol chloride に対し過大反応を示すと報告している。彼らはその機序については不明としているが、知覚神経が障害された場合、過伸展状態が存在するのは確かであり、したがって、denervation がおこってその結果として過大反応がみられるものと理解できる。また、detrusor instability の治療としておこなわれる overdistension therapy の後にみられる一過性の膀胱の弛緩や再発例の多いことなども膀胱支配神経の変性と再生で説明可能であると考えられる。さらに、実験的に動物に作成した神経因性膀胱の過伸展による変化を常に考慮する必要があると考えられる。

下部尿路に器質的通過障害を有する患者の排尿時の膀胱内圧に関し、宮崎¹⁷⁾ は排尿障害の進行につれ徐々にその上昇を認め、残尿率20~50%の間において非常に高い膀胱内圧を示すと述べている。膀胱壁にかかる張力 (wall tension) は Laplace の定理に従い、膀胱内圧、膀胱容量に相関して増加する¹⁸⁾ ので、排尿障害の進行につれ、排尿のたびごとに膀胱壁張力の

増加が生じ、それが長期に反復されることによって累積された形で膀胱壁に変化をおこすものと考えられる。われわれの実験は、短期間に極度の膀胱過伸展を作成することで膀胱壁に過大な張力をもたらし、その後の変化を検討したものであるが、臨床的に排尿障害があつて、膀胱壁張力の増大が繰り返される時にみられる膀胱壁の変化の一面を解明しうるものと考えられることも可能である。この意味から下部尿路の器質的通過障害症例によく観察される detrusor hyperreflexia も、われわれの観察した denervation supersensitivity の発現機序となんらかの関連性を有する可能性があるかと推測される。

今後は、過伸展後におこる変化を経時的に観察するとともに、形態学的変化も合わせて追求する予定である。さらに、denervation supersensitivity と detrusor hyperreflexia との関連についても検討する予定である。

今回のわれわれの実験では、過伸展状態の膀胱に高頻度に尿路感染を合併するという結果が得られたが、臨床的にもこのようなことはよく経験されるところである。Arbuckle¹⁹⁾ は rabbit を用いて実験的に膀胱頸部の通過障害を作成し、短時間の通過障害でも有意に感染の増加を認めたと報告している。Davies²⁰⁾ は過伸展状態の膀胱に *E. coli* の混入液を注入し、正常内圧の膀胱を control として経時的に尿路感染の有無を観察した結果、過伸展群が有意に合併率が高かったと述べている。われわれの実験は感染防止の目的で、抗生剤を使用したのが、42% (短時間群5頭中2頭、長時間群7頭中3頭) に尿路感染の合併をみており、過伸展状態が局所の感染防禦機能を障害することが推測された。この機序に関し、Lapides²¹⁾ は膀胱内圧を持続的に高い状態、あるいは急速に過伸展状態になると、膀胱壁の血流はいちじるしく減少するばかりでなく、毛細血管内腔の閉塞をもたらす、膀胱壁の感染防禦に働くはずの血流成分の不足をきたすことが、尿路感染の原因になると述べている。今後膀胱壁の血流と尿路感染の関連性を追跡する必要があると思われる。

結 語

雌性雑種成犬の膀胱に、短時間 (1時間)、長時間 (48時間) の過伸展状態を作成し、解除後2週間での膀胱容量、膀胱内圧の変化および利尿筋切片の Ach に対する収縮反応の変化を調べ、それについて考察を加えた。膀胱容量、膀胱内圧に関しては感染の影響もあり一定の傾向は見出しえなかったが、非感染群は7頭中6頭に膀胱容量の増加を、感染群は5頭中4頭に

膀胱容量の減少を認めた。感染は膀胱過伸展の両群において42%に認められた。Ach に対する収縮反応については、短時間群、長時間群とも無処置群に比してあきらかに大きな収縮反応を示し、さらに長時間群では、Ach 10^{-8} g/ml 以下の低濃度域でも収縮反応がみられた。この結果は、1979年 Sehn が報告している過伸展より生ずる神経軸索の変性を裏づけるものと推測され、われわれの観察した結果は denervation supersensitivity を示すものと考えられた。

本論文の要旨は第17回日本バロプレジア医学会において発表した。

文 献

- 1) 村山和夫・長野賢一・川口光平・高野 学・勝見哲郎・黒田恭一：実験的膀胱頸部通過障害。泌尿紀要 27：659～667, 1981
- 2) Helmstein K: Hydrostatic pressure therapy. A new approach of the treatment of carcinoma of bladder. Opusc Med 9: 328～332, 1966
- 3) Dunn M, Smith JC and Ardran GM: Prolonged bladder distension as a treatment of urgency and urge incontinence of urine. Brit J Urol 46: 645～652, 1974
- 4) 岩坪暎二・小嶺信一郎・山下博志・岩川愛一郎・倉本 博：脊損者にたいする自己導尿法の検討。カテーテルセットの開発と無菌的操作の可能性について。日泌尿会誌 73: 732～739, 1982
- 5) Dewey MM: Intercellular connection between smooth muscle cells.: the Nexus. Science 137: 670～672, 1962
- 6) Davies RWL, Clark AE, Prout WG, Shuttleworth KED and Tighe JR: The effects of stretching the rabbit bladder. Invest Urol 8: 145～152, 1970
- 7) Gosling JA, Dixon JS and Dunn M: The structure of the rabbit urinary bladder after experimental distension. Invest Urol 14: 386～389, 1977
- 8) Sehn JT: The ultrastructural effect of distension on the neuromuscular apparatus of the urinary bladder. Invest Urol 16: 369～375, 1979
- 9) Cannon WB: A law of denervation. Am J Med Sci 198: 737～750, 1939
- 10) Lapides J, Friend CR, Ajemian EP and Reus WF: A new test for neurogenic bladder. J Urol 88: 245～247, 1962
- 11) Glahn BE: Neurogenic bladder diagnosed pharmacologically on the basis of denervation supersensitivity. Scand J Nephrol 4: 13～24, 1970
- 12) Elmer M: Action of drugs on the innervated and denervated urinary bladder of the rat. Acta Physiol Scand 91: 289～297, 1974
- 13) 村山和夫・川口光平・勝見哲郎：除神経によるラット膀胱の acetylcholine および prostaglandin に対する supersensitivity について。日本泌尿会誌 73: 1123～1131, 1981
- 14) Finkbeiner A and Lapides J: Effect of distension on blood flow in dog's urinary bladder. Invest Urol 12: 210～212, 1974
- 15) Nemeth CJ, Khan RM, Kirchner P and Adam AR: Changes in canine bladder perfusion with distension. Invest Urol 15: 149～150, 1977
- 16) Harris JD and Benson GS: Positive bethanechol chloride supersensitivity test in hereditary sensory neuropathy. J Urol 124: 923～924, 1980
- 17) 宮崎 重：排尿の水力学的観察。日泌尿会誌 63: 727～729, 1972
- 18) Anikwe RM: Bladder wall tension in benign prostatic hypertrophy. Invest Urol 14: 452～454, 1977
- 19) Arbuckle LD and Paguin AJ: Experimental bladder neck obstruction. I. Incidence of vesicoureteral reflux, upper tract dilation and urinary infection in rabbits. Invest Urol 1: 173～189, 1963
- 20) Davies RWL and Hinman F: Structural and functional elimination after overdistension of the rabbit bladder. Invest Urol 9: 136～142, 1971
- 21) Lapides JMD: Mechanism of urinary tract infection. Urology 14: 217～225, 1979

(1983年7月1日受付)