

Prostaglandin $F_{2\alpha}$ 誘導体 (ONO-995・CD) の 神経因性膀胱に対する作用 に関する実験的研究

東大阪市社会福祉事業団療育センター

中新井 邦 夫

星ヶ丘厚生年金病院泌尿器科

山 田 薫

大 園 誠 一 郎

小野薬品工業株式会社中央研究所

愛 下 秀 毅

柴 田 邦 治

森 村 武 士

AN EXPERIMENTAL STUDY OF THE DERIVATIVE (ONO-995・CD) OF PROSTAGLANDIN $F_{2\alpha}$ ON THE EFFECT ON NEUROGENIC BLADDER

Kunio NAKAARAI

*From The Center for Pedagogical Rehabilitation,
Higashi-Osaka Municipal Social Welfare Corporation*

Kaoru YAMADA and Seichiro OZONO

From the Department of Urology, Hoshigaoka Welfare Pension Hospital

Hideki AISHITA, Kuniharu SHIBATA and Takeshi MORIMURA

From Ono Pharmaceutical Co. Central Research Institute

The effect of ONO-995・CD that was a derivative of prostaglandin $F_{2\alpha}$, on the neurogenic bladder was experimentally studied on rabbits with spinal cord injuries.

Cystometrogram, EMG of the trigonal muscle of the urinary bladder, EMG of the bulbocavernosus muscle and electrical activity of the fourth sacral nerve or pelvic nerve were studied.

The most predominant effects were obtained on the group of lower motor neuron lesion. Increased rhythmical contraction as well as contraction pressure and increased frequency as well as amplitude of EMG of the trigonal muscle were most predominant changes produced by ONO-995・CD.

These results show that ONO-995・CD has a productive effect on voiding efficiency in neurogenic bladder. This effect was equally produced by oral use as well as intravenous use.

われわれはさきに prostaglandin $F_{2\alpha}$ の誘導体である 16-(3-trifluoromethyl phenoxy)- ω -tetranol-trans- Δ^2 -PGF $_{2\alpha}$ methyl ester (ONO-995) の膀胱尿管の排尿運動に及ぼす作用について報告した³⁾。膀胱の運動

性については、膀胱三角部の筋電図、膀胱内圧、膀胱頸部の水力学的抵抗などにより検討し、ONO-995 が膀胱利尿筋の律動的収縮運動を増加させ、膀胱壁の筋緊張が増加すると考えられること、同時に膀胱頸部の

抵抗が比較的に増加すること、尿管の運動について著明な促進効果が認められないことなどについて報告した。

その際、ONO-995 10 $\mu\text{g/kg}$ 静注後に、膀胱に認められる律動的収縮の増加および膀胱三角部の筋電図における律動的電氣的活動の増加について、この現象をさらに正確に究明するためには、神経切断動物、あるいは脊損動物についての実験が必要であることを指摘した。

今回、われわれは脊損家兎について 16-(3-trifluoromethyl phenoxy)- ω -tetranol-trans- Δ^2 -PGF $_{2\alpha}$ methyl ester β -cyclodextrin (ONO-995 $\cdot$ CD) の作用を検討したので、以下に報告する。

実験方法

膀胱に関して脊髄の上位および下位損傷をひき起こした雄性家兎 56 羽について、ONO-995 $\cdot$ CD 20, 50, 100 $\mu\text{g/kg}$ を手術後 4 日目から 1 日 2 回 10 日間投与した後に以下の実験を行なった。対象群には生食を投与した。なお本論文中的 ONO-995 $\cdot$ CD 使用量はすべて ONO-995 量に換算して示した。

家兎に脊髄損傷を作るにあたっては、先に報告した方法に従った²⁾。つまり脊髄上位損傷を作る目的では第 12 胸椎、脊髄下位損傷を作る目的には第 5 腰椎の椎弓切除術を行なって、その直下で脊髄を切断している。この手術の 4 日後から、投薬をして実験を行なった。家兎では、最初の脊髄損傷を作る手術後 2 週間で、それぞれの神経因性膀胱の型に入ることが知られているからである。

検討した実験内容は、膀胱内圧、仙骨神経活動電位 (中新井, 1980)、膀胱三角部の筋電図、球海綿体筋の筋電図を利用して検討をすることとした。

(1) 無麻酔下の実験：経尿道的に No. 4 のネラトンカテーテルを挿入し、膀胱内圧の変化を記録し、第 4 仙骨孔に双極針電極を挿入し、第 4 仙骨神経の活動電位を記録した。さらに経皮的に球海綿体筋に双極針電極を刺入し、筋電図を記録した。

(2) 麻酔下の実験：以上の実験が終わった後に、ネンブタール 20 mg/kg の静注による麻酔下に開腹し、膀胱三角部の後面より、双極針電極を、三角部の全層を通して刺入し、三角部の筋電図を記録した。また直腸の内側で骨盤神経を見出し、骨盤神経の活動電位を、2 本の白金電極により記録した。

膀胱内圧および球海綿体筋の筋電図は、(1)の実験と同様に記録した。

すべての電極が所定の位置にセットされた後、腹廓

筋層と皮膚を閉鎖して記録を開始した。これは生理的な腹壁の緊張を維持する目的で行なったものである。

実験結果

(1) 脊髄下位損傷群について

(A) 対照群：ONO-995 $\cdot$ CD を投与していない群については、Fig. 1, 2 のように膀胱内圧曲線上の変動はなだかな上昇と下降を反復し、膀胱充満に伴って、内圧そのものは上昇しても、この変動の傾向は変わらなかった。膀胱三角部の筋電図でも、膀胱内圧の上昇部に一致して、少数の 100 μV 以下の電氣的活動が認められるにすぎなかった。球海綿体筋の筋電図、第 4 仙骨神経活動電位、および骨盤神経活動電位についても認めるべき電氣的活動の増加はなかった。この変化は脊髄下位損傷の無処置の群について、共通の変化であった。

(B) 一時的投与群について：これらの無処置の脊髄下位損傷群に ONO-995 $\cdot$ CD 20 $\mu\text{g/kg}$ を静注した。第 3 図は、Fig. 1 と同じ動物について、静注後 5 分の変化である。

膀胱内圧上の律動的収縮がいちじるしく増加するとともに、膀胱内圧上の基線の降下が著明であった。膀胱の最高収縮圧は、Fig. 1 の膀胱内圧の最高圧よりはむしろ低下しているが、この著明な律動的収縮は、むしろ、膀胱内圧上の基線の低下からもたらされているように考えられる。

膀胱三角部の筋電図では、明らかに、著明に電氣的活動と振巾が増加した。ところどころに群化した放電が認められた。振巾では、200 μV 前後の放電が認められた。

第 4 仙骨神経の活動電位も、三角部の電氣的活動に一致して、電氣的活動の増加が認められたが、振巾そのものの増加は、著明なものではなかった。この傾向は、外括約筋筋電図にも認められたが、尿道内にカテーテルを挿入してある条件のため、外括約筋における変化のみによるとは断定できなかった。

ONO-995 $\cdot$ CD 投与後の効果は、静注後 1 分前後経過した後から認められ、(Fig. 3)、5 分程度で効果は最大となり (Fig. 4)、10 分前後持続した。

(C) 経口投与群について：Fig. 5~7 は、50 $\mu\text{g/kg}$ の ONO-995 $\cdot$ CD を 1 日 2 回 10 日間投与した後に実験を行なった群の例である。

Fig. 6 のように膀胱内に十分な尿量があるとき、著明な律動的収縮が認められるに至った。

膀胱内容が少ない場合には、この律動的収縮は著明ではなかったが、その場合でも、三角部の筋電図上の

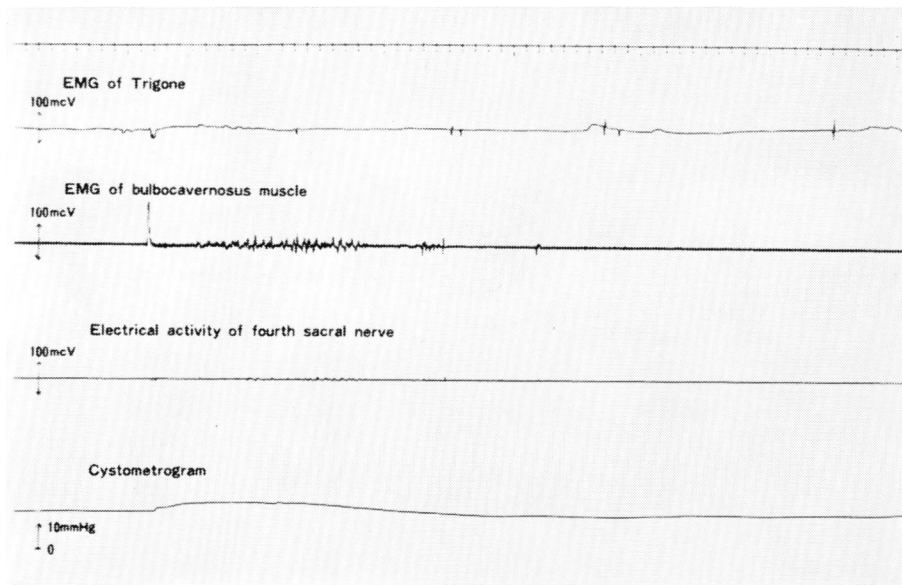


Fig. 1. EMG, electric nerve activity and cystometrogram in rabbit with experimental lower moter neuron lesion.

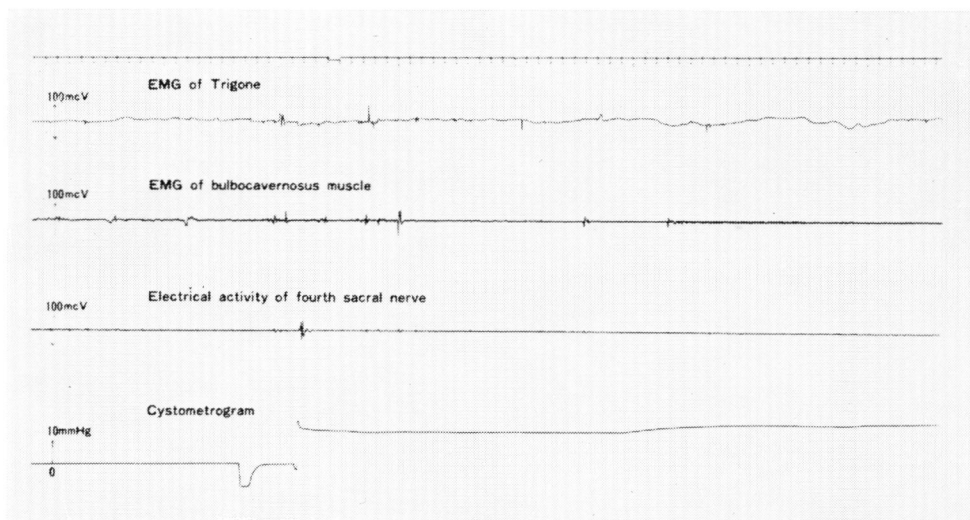


Fig. 2. EMG, electric nerve activity and cystometrogram in rabbit with experimental lower moter neuron lesion.

電氣的活動は、無処置群に比し、明らかに増加していることが認められた。膀胱内に尿量が十分あるときには、膀胱内圧は排尿収縮を思わせるような律動的収縮と、それに対応する三角部の筋電図における著明な電氣的活動の増加、および第4仙骨神経の活動電位の増加などが併せて認められる例も存在した。

(2) 脊髄上位損傷群について

(A) 対照群：ONO-995・CD を投与していない群に

ついて、Fig. 8 のように膀胱の反射的収縮性が明らかに認められた。膀胱内圧の律動的収縮に対応する膀胱三角部筋電図上の収縮と、明らかにそれらに対応する第4仙骨神経の活動電位が認められた。これらの膀胱の収縮時には、球海綿体筋は電氣的静止状態にあった。つまり反射的排尿のパターンがよく現わされている形となっていた。

(B) 経口投与群について：Fig.9 は、ONO-995・CD

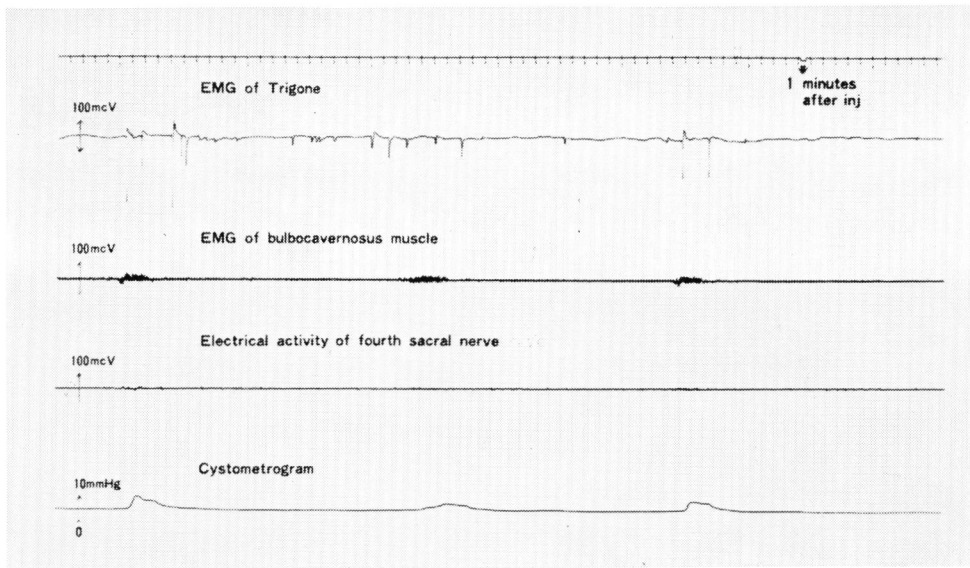


Fig. 3. Effect of ONO-995 • CD in rabbit with experimental lower motor neuron lesion. Fig. shows 1min. after i.v. injection of ONO-995 • CD (20 μ g/kg) • Dose of ONO-995 • CD was expressed as the amount of ONO-995 content.

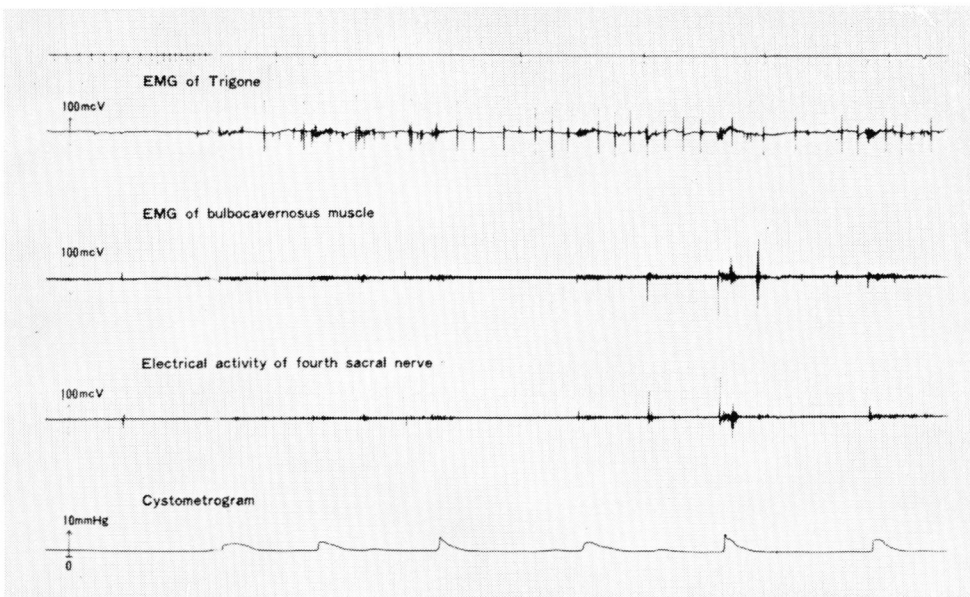


Fig. 4. Effect of ONO-995 • CD in rabbit with experimental lower motor neuron lesion. Fig. shows 5 min. after i.v. injection of ONO-995 • CD (20 μ g/kg) • Dose of ONO-995 • CD was expressed as the amount of ONO-995 content.

50 μ g/kg と10日間投与, Fig. 10 は 20 μ g/kg を10日間投与した後の記録である。

それぞれ脊髄上位損傷群に共通に認められる膀胱の反射的収縮の特徴が明らかに認められるのみであっ

て, 対照群と比較してみても, 膀胱の律動的収縮, 三角部の筋電図, 第4仙骨神経の活動電位, 骨盤神経の活動電位ともに認めるべき変化はなかった。

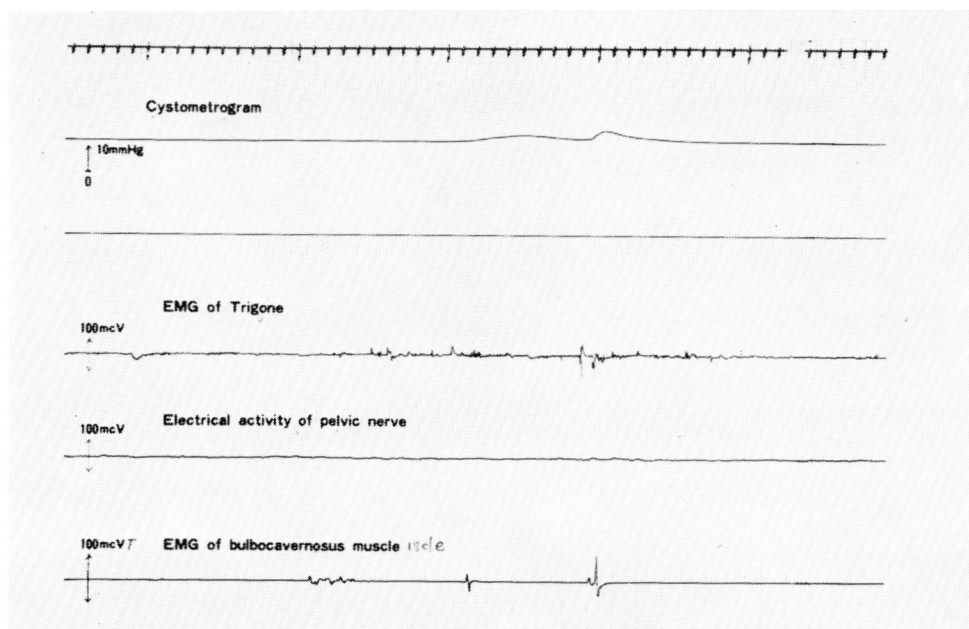


Fig. 5. Effect of ONO-995・CD in rabbit with experimental lower motor neuron lesion. ONO・CD of 50 μ g/kg was given p.o. twice daily for 10 consecutive days from day 4 to day 14 after operation. Dose of ONO-995・CD was expressed as the amount of ONO-995 content.

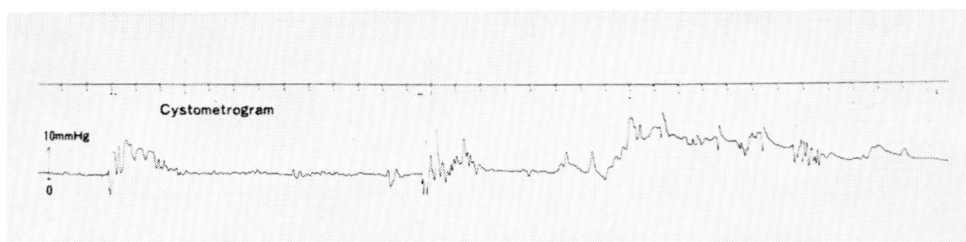


Fig. 6. Effect of ONO-995・CD in rabbit with experimental lower motor neuron lesion. See legend of Fig. 5.

考 察

(1) ONO-995・CD の膀胱利尿筋に対する作用について：上記の実験結果のうち、もっとも特徴的な変化は、脊髄下位損傷群に認められている。その内容は、膀胱固有の律動的収縮の頻度の増加と、その収縮振巾の増加、膀胱三角部の筋電図上の電気的活動の頻度の増加および振巾の増加である。さらに膀胱内圧上の収縮振巾の増加が、膀胱内圧の基礎圧の低下からもたらされていることは、興味ある事実である。

このことは、この薬剤の作用が、膀胱利尿筋自身に対する作用と、膀胱壁内神経叢に対する作用をともに有することを示すものであると考えられる。

従来、PGF_{2α}の作用は、膀胱壁の緊張性を増し、膀胱壁の血管の拡張をもたらし、この血管床を還流するに要する圧力を低下させる。そしてこの作用は、神経を介するものではなくて、膀胱壁および血管に対する直接作用であろうと考えられている^{5)が}、膀胱利尿筋の活動性の増加^{6)が}、神経切断動物において、われわれの成績のように認められるので、単なる血管拡張によって膀胱壁にもたらされる二次的効果だけとは考えられない。

さらに、膀胱内圧上の基礎圧の低下によって収縮振巾の増加^{6)が}認められることは、膀胱壁の弾力性の増加、収縮性の復元とも考えるべきものであって、単なる膀胱壁の緊張の亢進などと簡単に考えられない事実

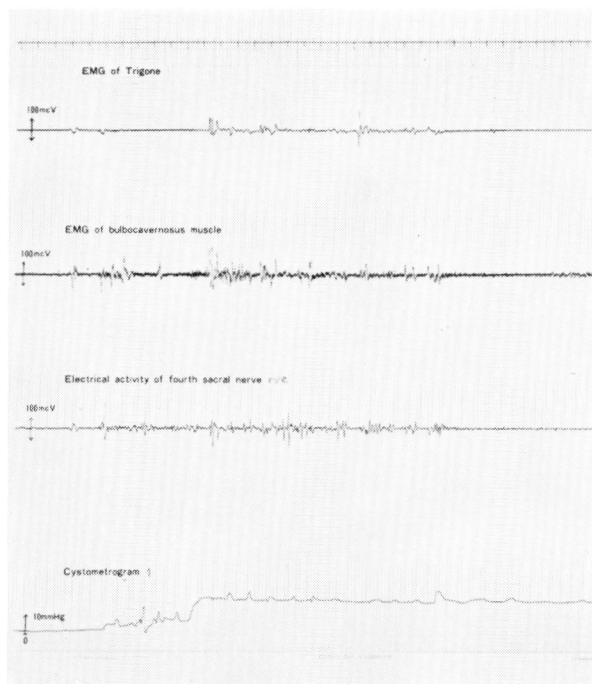


Fig. 7. Effect of ONO-995 CD in rabbit with experimental lower motor neuron lesion
See legend of Fig. 5.

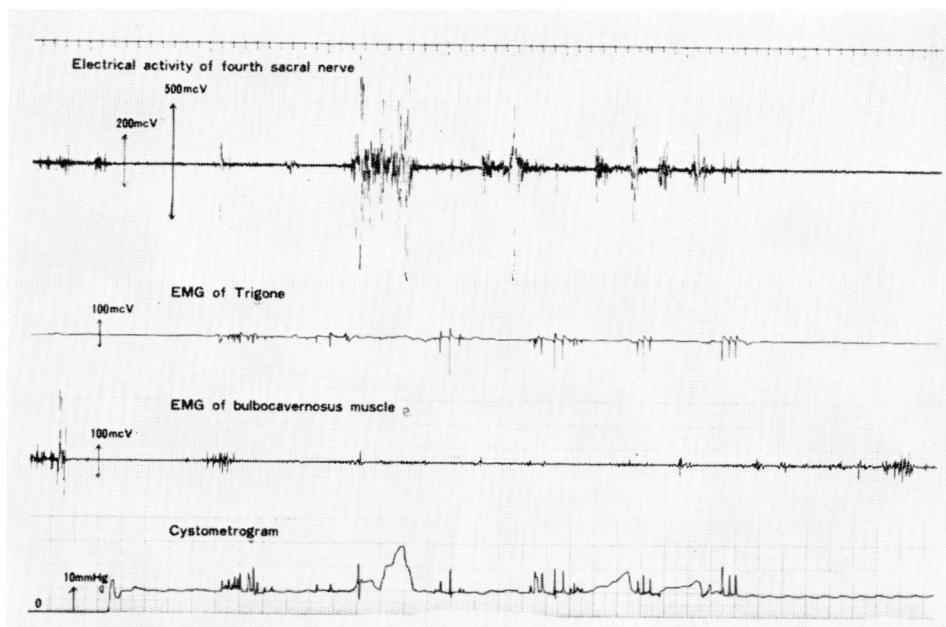


Fig. 8. EMG, electric nerve activity and cystometrogram in rabbit with experimental upper motor neuron lesion.

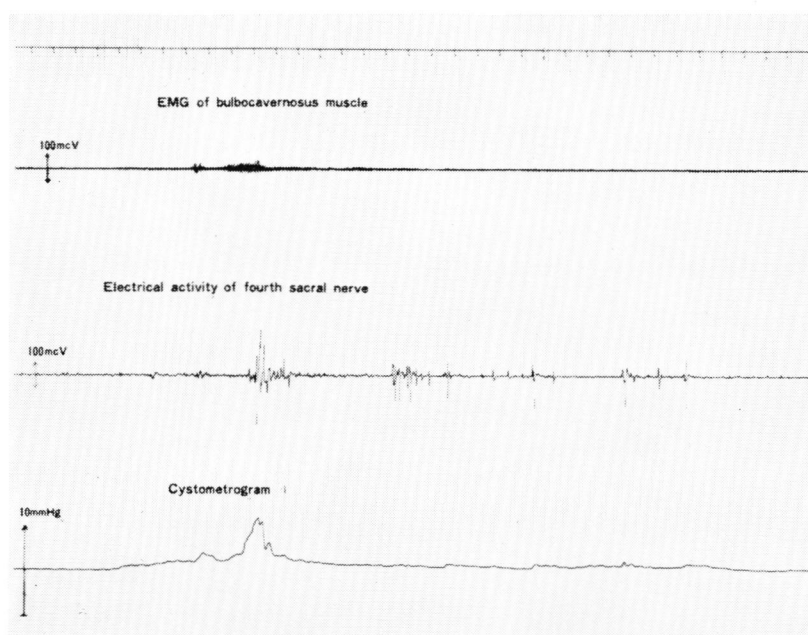


Fig. 9. Effect of ONO-995 • CD in rabbit with experimental upper motor neuron lesion. ONO-995 • CD of $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ was given p.o. twice daily for 10 consecutive days from day 4 to day 14 after operation. Dose of ONO-995 • CD was expressed as the amount of ONO-995 content.

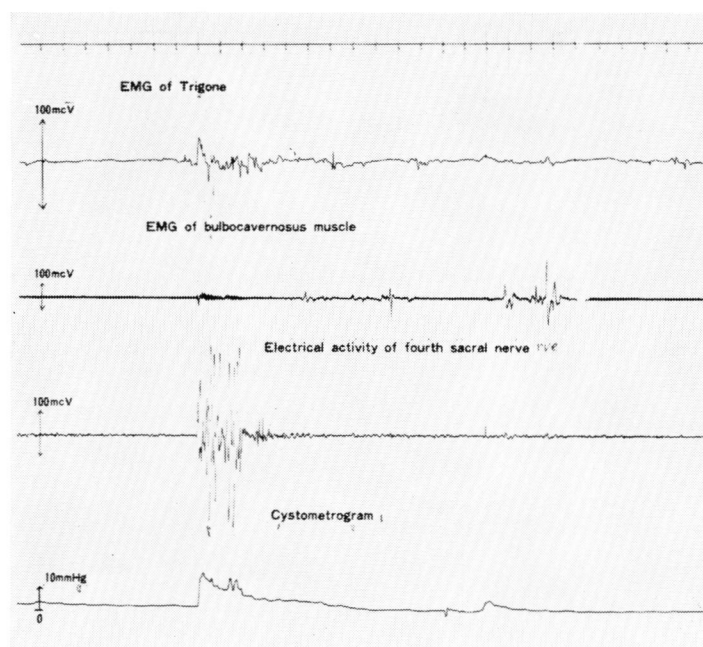


Fig. 10. Effect of ONO-995 • CD in rabbit with experimental upper motor neuron lesion. ONO-995 • CD of $20 \mu\text{g}/\text{kg}$ was given p.o. twice daily for 10 consecutive days from day 4 to day 14 after operation. Dose of ONO-995 • CD was expressed as the amount of ONO-995 content.

である。

(2) 臨床的神経因性膀胱の治療との関係について：われわれの動物実験成績では、PGF_{2α} 誘導体の ONO-995・CD が特異的に効果をあらわす場合は、脊髄下位損傷および末梢神経損傷の場合であると考えられる。臨床的な神経因性膀胱の治療を考えてみると、脊髄上位損傷の場合の膀胱の反射的収縮は、長期間持続すると膀胱壁の肥厚、硬化をきたし、上部尿路の拡張を二次的に引き起すので、膀胱の過度の反射的収縮性は、仙骨神経ブロックなどで除く必要がある⁴⁾から、一般的には、脊髄下位損傷、末梢神経損傷の場合の排尿効率をどのようにして改善するかということが重要な問題となる。

その点、ONO-995・CD は、この場合に利尿筋の収縮性を維持して排尿効率を改善することに、大きな期待を持たせる薬剤といえる。

また、静注で得られるのとはほぼ同様の効果が経口投与により得られることは、临床上、一層便利に使用しうるることとなる。

従来、PGF_{2α} の膀胱内注入¹⁾で得られていた排尿効率改善の効果が、経口的投与により得られることになる臨床上的意味は大きいものと考えられる。

結 語

prostaglandin F_{2α} の誘導体である ONO-995・CD

について、脊損家兔に経口投与して、その効果を検討した。膀胱内圧、膀胱三角部筋電図、第4仙骨神経活動電位、骨盤神経活動電位、球海綿体筋筋電図について検討した。

効果は脊髄下位損傷群について、もっとも特徴的に認められた。この場合、膀胱の律動的収縮数の増加、収縮圧の増加、膀胱三角部筋電図の電気的活動の頻度および振幅の増加が特徴的变化であり、この事実は排尿効率の有効な改善に役立つものと考えた。

さらにこの事実は、ONO-995・CD が、膀胱利尿筋自身および膀胱壁内神経叢に対する作用を併せ有することによってもたらされると考えた。

文 献

- 1) 遠藤博志：現代医療，9：175，1977.
- 2) 中新井邦夫・太田 謙・佐藤義基・清水世安・下平正文：泌尿紀要，20：633，1974.
- 3) 中新井邦夫・山田 薫・青山秀雄・大園誠一郎：泌尿紀要，24：727，1978.
- 4) 中新井邦夫：脊髄損傷ハンドブック，尿路合併症．南江堂，東京，1980.
- 5) Taira, N.: Europ. J. Pharmacol., 29: 30, 1974
(1981年1月9日受付)