

膀胱内圧に対するコリン作働薬の作用に 関する実験的研究

岡山大学医学部泌尿器科教室（主任：大村順一教授）

助 手 宮 本 恒 弘

EXPERIMENTAL STUDY ON REACTIONS OF THE CHOLINERGIC DRUG TO THE BLADDER PRESSURE

Tsunehiro MIYAMOTO

From the Department of Urology, Okayama University Medical School

(Director : Prof. J. Oomura)

This study, using the adult female dogs, was carried out to observe the effects of the cholinergic drugs to the bladder pressure by tracing the course after denervation. It was proved that bladder sensitivity to cholinergic drug increased after sections of pelvic nerves or hypogastric nerves.

Bilateral section of the pelvic nerves : After nerve section, the reaction of pilocarpine to the bladder pressure increased day after day until in 10 days when it reached to the maximal state. Subsequently the reaction showed a gradual decline for the period of 6 months with a final one being as same as the pre-operated state.

Bilateral section of the hypogastric nerves : One month after nerve section, reaction of pilocarpine to the bladder pressure became slightly stronger than normal but in 3 monthes the reaction returned to the previous state.

Bilateral section of the pelvic and hypogastric nerves : Reaction of pilocarpine traced the same course as reaction of bilateral pelvic nerve section.

Atropine depressed the bladder pressure raised by pilocarpine both in normal and in such bladder having hypersensitivity to pilocarpine.

緒 言

既に発表した如く¹⁾、人膀胱は膀胱支配神経の内、仙髄以下すなわち排尿反射弓に障碍があると Cannon の Law of Denervation²⁾ に従つてコリン作働薬に対して著明に感受性を増し、強い内圧上昇を来す。このように支配神経より遊離された膀胱平滑筋はコリン作働薬に対して興味ある反応を示すが、この事実は神経因性膀胱の診断および治療面に重大な意味を持つと共に、排尿機構解明への一つの方法として価値があるものと考え。実験的に膀胱内圧に

およぼすコリン作働薬の作用についての研究は現在迄多数見られるが、膀胱支配神経切断後コリン作働薬の膀胱内圧に対する影響についての観察は殆んどなされていない。そこで著者は犬を用いて膀胱支配神経を切断し、経過を追つてコリン作働薬に対する膀胱内圧の反応を観察し、すでに発表した臨床上の観察を実験的に証明しようと試みた。またこれに加えてコリン作働薬に対して感受性が高まっている状態におけるアトロピンの作用についても検討を試みた。

実 験 方 法

実験動物は 10kg 前後の雑種日本犬を用い、膀胱内へのネラトンカテーテル挿入の容易さより全て雌性を使用した。犬における膀胱支配神経の肉眼的解剖は佐藤²⁾、Torbey and Leadbetter³⁾ の詳細な報告があるが、著者はこれに従つて、犬をチオペンタールナトリウム（ラボナール）麻酔下に背臥位に固定、下腹正中切開にて骨盤神経叢の近くで骨盤神経、下腹神経を切断し、両側骨盤神経切断犬、両側下腹神経切断犬および両側骨盤神経両側下腹神経両者切断犬の 3 種の膀胱支配神経切断犬を作製した。

膀胱内圧測定は ルーイス氏膀胱内圧測定器⁴⁾、500ml イルリガートル、ネラトンカテーテルを連結させた図 1 の如き装置を使用した。先ず犬を背臥位に

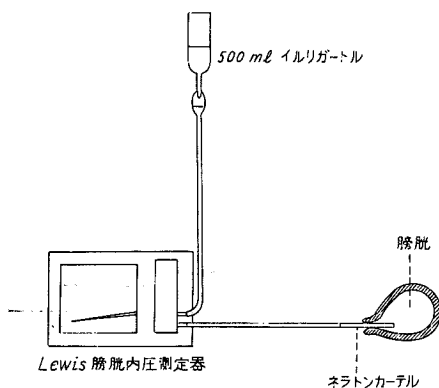


図 1 膀胱内圧測定装置。

固定し 0.5% チオペンタールナトリウム（ラボナール）12.5mg/kg の筋注を行い、次で同量のチオペンタールナトリウムの静注による全麻を施した。これは内圧測定中麻酔深度を出来るだけ一定に保つようにするためである。

膀胱内に 5 号ネラトンカテーテルを挿入し膀胱内の尿を排除したのち、36°C 滅菌水をイルリガートルより徐々に 50 ml 注入、注入後活栓を閉じ、イルリガートルとの連結を断つ。このままで約 5 分間待ち内圧が一定値を示すようになれば測定を開始、次でピロカルピン又はアトロピンを静注、内圧の変化を連続的に記録した。ピロカルピンは 0.1% を 0.15 ml/kg、アトロピンは 0.05% を 0.1 ml/kg を使用した。

実験成績

1) 正常膀胱

正常膀胱ではピロカルピン静注後直ちに 1~3mmHg の内圧上昇を示し、そのまま約 10 分間持続、以後徐々に内圧は下降、注射前に復する（図 2） 例外的に全く内圧上昇を示めさないもの、又 10 mmHg も

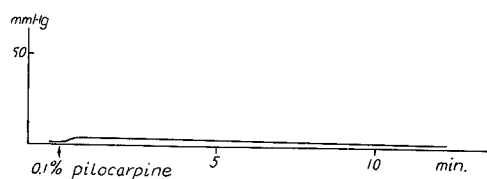


図 2 正常膀胱。

上昇するものもみられた。

2) 両側骨盤神経切断犬

両側骨盤神経切断 24 時間後においては、ピロカルピン静注によつて 5~10 mmHg の内圧上昇を示し、正常膀胱に比しピロカルピンに対してやや強く反応する

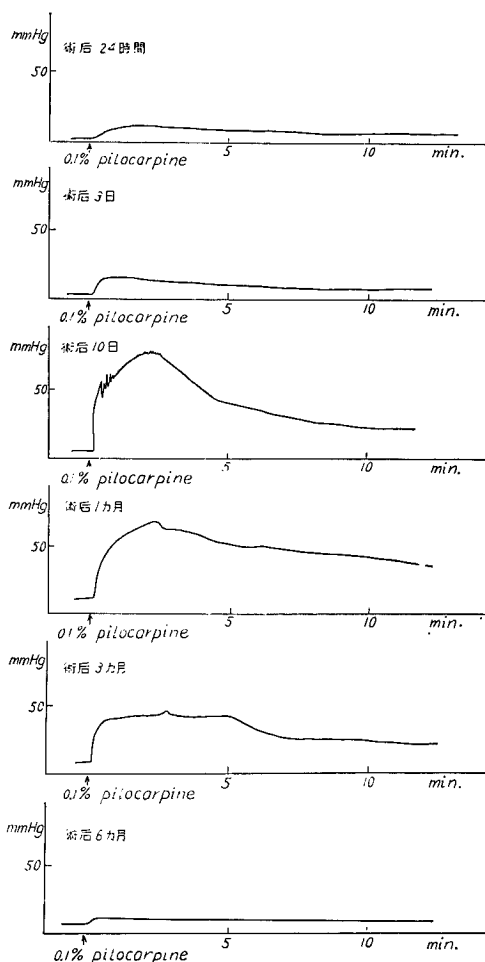


図 3 両側骨盤神経切断膀胱。

ようになる。術後 3 日目においては反応は更に強くなり 10~20 mmHg 上昇する。中には 50 mmHg も上昇する例もある。術後 10 日目においては反応は非常に強くなり、内圧は 50~75 mmHg の上昇を示すに至り、このような強い内圧上昇のためネラトンカテーテ

ル周囲より膀胱内容が漏出したり、時にはネラトンカテーテル及び膀胱内容が一度に脱出し充分な内圧の変化を測定することが困難となることがある。0.1%ピロカルピンを10倍に稀釈し同量を静注すると（このような微量では正常膀胱には全く内圧上昇を認めない）、5~10 mmHg の内圧上昇を認める。このよう

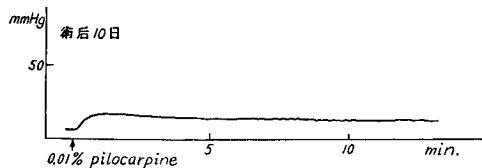


図4 両側骨盤神経切断膀胱。

に両側骨盤神経切断後10日目では、ピロカルピンに対して正常膀胱の10~20倍の感受性を獲得している。術後1カ月目になると10日目と同様強い反応を示すがやや感受性は低下し30~70 mmHg の上昇になり、3カ月目になると更に低下し30 mmHg 前後の上昇となる。6カ月目では3~5 mmHg の上昇を示すにすぎず、ほぼ術前すなわち正常膀胱の反応と同様となる。

3) 両側下腹神経切断犬

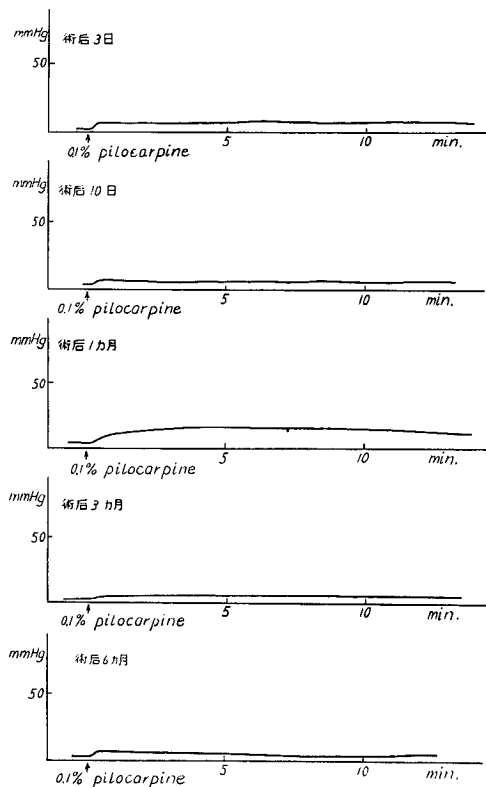


図5 両側下腹神経切断膀胱。

両側下腹神経切断にては、術後10日目までピロカルピンに対する反応は正常膀胱とあまり差は認められず、1カ月目に至り10 mmHg 前後の内圧上昇を認め、軽度感受性を高めている。3カ月目になると術前と同様1~3 mmHg の内圧上昇を認め、それ以後は変化が認められない。

4) 両側骨盤神経及び両側下腹神経切断犬

両側骨盤神経のみの切断犬と同様の経過を示し、特別な相違は認められない。

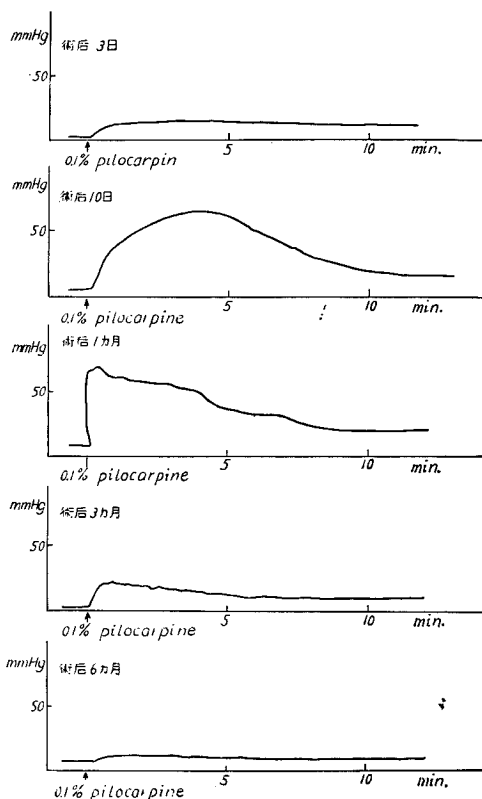


図6 両側骨盤神経両側下腹神経切断膀胱。

5) アトロピンの作用

以上述べた如く、膀胱支配神経切断後膀胱平滑筋がピロカルピンに対して高い感受性を獲得している場合、アトロピンがピロカルピンの膀胱内圧上昇作用を如何に抑制するかについて検討を加えた。正常膀胱においては、ピロカルピンによる内圧上昇はアトロピンの静注によつて直ちに下降し、内圧はピロカルピン投与前に復する。アトロピンを応用後にピロカルピンを静注すると内圧上昇は全く認められない。両側骨盤神経切断によつてピロカルピンに対して高い感受性を獲得している膀胱においてもアトロピンはピロカルピンの作用を強く抑制する。図7, 8はこれを示す。ピロカ

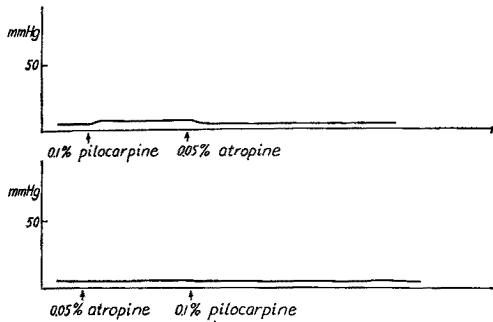


図7 正常膀胱.

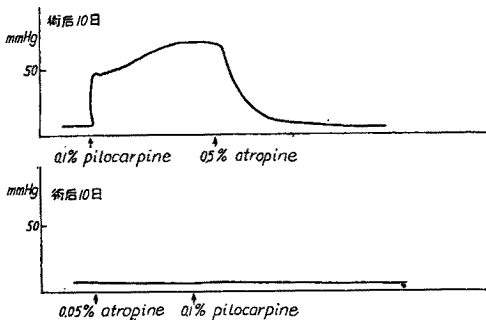


図8 両側骨盤神経切断膀胱.

ルビン静注によつて高い内圧上昇を示している時、アトロピンを静注すると直ちに急激な内圧下降を示し、逆にアトロピンを応用しておく、ピロカルピン静注を行つても内圧上昇は全く認められない。両側下腹神経切断後1ヵ月目においてもこれと同様ピロカルピンの作用はアトロピンによつて強く抑制される。

総括並びに考察

前論文において著者は臨床的にコリン作働薬に対する正常人及び各種排尿障碍患者の膀胱内圧の影響について発表した。各種膀胱支配神経障碍の中で仙髄以下に障碍(仙髄以下の脊損, Spina bifida, 子宮癌及び直腸癌根手術々後, 広範囲な膀胱, 前立腺周囲を剝離する手術々後)がある場合はコリン作働薬に強い反応を示す。すなわちCannonのLaw of Denervation⁶⁾に一致するものと考えた。このようにdenervateされた末梢臓器は自律神経薬およびその類似薬に対してHypersensitivityを獲得するという事実は1900年頃より生理学者間にて注目され多数の研究がみられる。しかしこの現象についての説明はコリンエステラーゼ, アミノオキシダーゼの濃度, 細胞膜の透過性, 筋萎縮,

受容器(Receptor)の露出等によると考えられているが今まだ充分でなく、最近Axelsson and Thesleff (1959)⁶⁾, Miledi (1960)⁷⁾の骨格筋の研究によるとend-plateのみでなく筋線維の全表面がアセチルコリンに対して感受性を持つようになるためと発表されている。

泌尿器科学領域に於ては、これらの現象についてはあまり注目が払われておらず、最近Lapides等(1962)⁸⁾は神経因性膀胱の研究中この現象を再発見したと言っているほどである。神経因性膀胱の診断及び治療に重大な意義を持つているこの現象について先に述べた実験成績を総括しながら考察を行つてみたいと思う。両側骨盤神経を切断するとピロカルピンに対する感受性は日を追つて高まり、10日目頃最高に達しその感受性は非常に強く正常膀胱の10~20倍である。それ以後は徐々に感受性は低下し6ヵ月後にはほぼ正常膀胱に近い状態となる。このような感受性の変化過程は診断および治療面においても非常に興味ある点であるが、この原因についてはLaw of Denervationの原因が充分解明されていないため充分な説明は困難である。Simeone⁹⁾は瞬膜の研究で一度獲得した感受性の漸減は神経再生によると言っているが、Torbey and Leadbetter³⁾は犬を用いて骨盤神経を切断、18ヵ月後骨盤神経を刺戟、又骨格筋への神経を切断後第2,3仙髄神経根を刺戟しても膀胱収縮は全く起らないと言つており、一度高まつた感受性の漸減は神経再生によるものとは考えられない。著者は神経が切断されると膀胱平滑筋にある異常代謝が起り、10日目頃最高となり以後漸減するものと想像している。先の論文にて述べた如く、人膀胱ではコリン作働薬に対する感受性は長年月持続されるに反し、犬膀胱では約半年ではほぼ正常の感受性に復すると言ふことは人膀胱と犬膀胱とはかなりその性質を異にしている一つの証拠として意味がある。

両側下腹神経切断を行うと術後1ヵ月目に軽度感受性が高まるが、両側骨盤神経切断の場合とは比較にならぬほど軽度である。骨盤神経切断では10日目頃最高の感受性になり、下腹神

経切断では1カ月目頃最高の感受性となつている。この点も興味のある所である。下腹神経は福山¹⁰⁾によると第1~3腰髄神経前後根に由来する交感神経及び知覚神経にて構成されるといつている。膀胱の収縮、弛緩を副交感神経、交感神経の拮抗作用があると考えれば、下腹神経切断後は下腹神経中の交感神経を切断するため膀胱弛緩作用が減じコリン作働薬に対して強い収縮を示すことが考えられるが、その理由よりすれば当然神経切断直後より強い反応を示さなければならない。しかし下腹神経は膀胱の運動にはほとんど関与していないというのが現在多くの学者によつて支持されている所であり、やはり下腹神経切断によつても膀胱平滑筋になんらかの異常代謝が起つたと考えるべきであろう。Lapides⁹⁾は人膀胱において知覚神経障害にても末梢はコリン作働薬に対して感受性を高めると言つており、その一つの実験的証明となるかもしれない。しかし福山¹⁰⁾によると膀胱知覚神経は主として骨盤神経中を経由すると述べており Lapides の説を充分証明するものとはならないと考える。

両側骨盤神経及び両側下腹神経切断犬では両側骨盤神経切断と同様の経過を示す。これは骨盤神経切断犬と両側下腹神経切断犬とは比較にならないほどピロカルピンに対する感受性の相違があるためで、当然の事と考えられる。

アトロピンがピロカルピン等のコリン作働薬の膀胱内圧上昇作用を抑制することはよく知られている。小川 (1940)¹¹⁾、桜井 (1958)¹²⁾によると、ピロカルピンによる膀胱内圧上昇中アトロピンを応用すると直ちに内圧は下降する。またアトロピン応用後ピロカルピンを使用しても内圧上昇は全くないと述べているが著者も同様実験を行い全く同じ結果を得た。更に両側骨盤神経切断後及び両側下腹神経切断後、ピロカルピンに対する感受性が高まつている時にピロカルピン及びアトロピンを併用し同様の結果が得られた。すなわち骨盤神経切断後10日目ピロカルピンに対する非常に高い感受性のためピロカルピン投与によつて高い内圧上昇を示している時にアトロピンを静注すると内圧は急激に下降

し、また逆にアトロピンを応用後ピロカルピンを静注しても全く内圧上昇を示さない。両側下腹神経切断後1カ月目頃、軽度の感受性を高めている時、同様な実験を行い同結果が得られた。このようにアトロピンは膀胱支配神経切断後、ピロカルピンに対して感受性を高めている膀胱においても正常膀胱と同様に強くピロカルピンの内圧上昇作用を抑制する。

結 語

雌性雑種 日本犬を用いて両側骨盤神経切断犬、両側下腹神経切断犬、両側骨盤神経および両側下腹神経切断犬の3種の膀胱支配神経切断犬を作製し、日時の経過をおつてピロカルピンの膀胱内圧に対する作用およびピロカルピンの内圧上昇作用に対するアトロピンの作用について観察し次の如き結果を得た。

1) 両側骨盤神経を切断するとピロカルピンに対する感受性は日を追つて高くなり、10日目頃には最高に達し正常膀胱の10~20倍の感受性を獲得する。10日目以後感受性は徐々に下降し、術後半年目には正常膀胱とほぼ同様に復する。

2) 両側下腹神経を切断するとピロカルピンに対する感受性は1カ月目軽度に高まる。以後漸減、3カ月目に正常膀胱と同様となる。

3) 両側骨盤神経および両側下腹神経を切断すると両側骨盤神経のみの切断と同様の経過を示す。

4) アトロピンは正常膀胱における同様、膀胱支配神経切断後ピロカルピンに感受性を高めている膀胱においてもピロカルピンの膀胱内圧上昇作用を強く抑制する。

稿を終るに当り御指導、御校閲をいただいた大村教授に深謝し、御援助いただいた鳥越講師に感謝する。

尚本論文の要旨は昭和38年10月第28回東部連合地方会及び昭和38年11月第15回西日本連合地方会において発表した。

文 献

- 1) 宮本恒弘・日泌尿会誌55巻12号掲載予定。
- 2) 佐藤沢也：福島医誌，7：367，1957。
- 3) Torbey, K. and Leadbetter, W. F. : J.

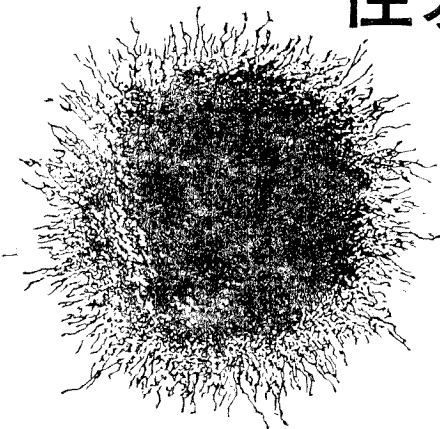
- Urol., 90 : 395, 1963.
- 4) Lewis, L. G. : J. Urol., 41 : 638, 1939.
- 5) Cannon, W. B. : Am. J. M. S., 198 : 737, 1939.
- 6) Axelsson, J. and Thesleff, S. : J. Physiol., 147 : 178, 1959.
- 7) Miledi, R. : J. Physiol., 151 : 1, 1960.
- 8) Lapidès, J., Friend, C. R., Ajemian, E. P. and Reus, W. F. : J. Urol., 88 : 245, 1962.
- 9) Simeone, F. A. : Am. J. Physiol., 120 : 466, 1937.
- 10) 福山右門 : 解剖学雑誌, 29 : 附 2, 1954.
- 11) 小川敏夫 : 日泌尿会誌, 29 : 1027, 1940.
- 12) 桜井博 : 福岡医誌, 49 : 2625, 1958.
- (1964年4月22日受付)

住友の外用水虫薬

非水銀性・強力抗白癬菌剤

セパリン 液・軟膏
パウダー

(主剤：ナフチル・メチル・ナフチル・チオノカルバメート)
《品名ナフチオメート・N》



健保採用 (38.1)

セパリン 液 (2%)
1 ml = 8円50

1. 外用で白癬菌にだけ特異的に強力に作用する非水銀性の新合成品
2. 非常に有効率が高く、比較的短期間に奏効
3. 有機性水銀製剤のような副作用がない

- セパリン液は、浸透性にすぐれ角質増殖型の肥厚性白癬症に特に有効 (10ml, 250ml / (10ml × 25), 250ml)
- セパリン軟膏は、持続性 強力殺菌消毒剤ヒビテン* 塩酸塩を配伍してあり、ビラン型や 二次感染症に奏効 (7g, 250g (10g × 25), 250g)
- セパリン・パウダーも、ヒビテンを含む散布剤で、アブラ性や作業靴などでむれる場合に好適 (15g)
(*英国I. C. I. 社登録商標)



大阪市東区道修町2丁目40

住友化学工業株式会社 医薬事業部

販売元

稲畑産業株式会社