

実験的神経因性膀胱（脊髓下位損傷）の排尿機能改善に 及ぼす各種薬剤の効果にかんする研究

星ヶ丘厚生年金病院泌尿器科

中 新 井 邦 夫

EFFECTS OF SOME DRUGS ON BLADDER FUNCTION OF EXPERIMENTAL NEUROGENIC BLADDER (LOWER MOTOR NEURON LESION RABBITS)

Kunio NAKAARAI

From the Department of Urology, Hoshigaoka Welfare Pension Hospital

The effects of three drugs that are generally used for the purpose of improvement of neurogenic bladder were investigated on the experimentally produced non-reflex spinal bladder in rabbits by means of lower motor neuron lesion.

The experimental drugs were DB (distigmine bromide), TTFD (tetra-hydrofurfuryl disulfide) and PE (prostatic extract).

Through the physiological and biochemical experiments, it was concluded that the beneficial effect of DB was mainly due to the neurotropic action, and the one of PE was thoroughly due to the myotropic action in consideration of the results on tissue respiration and ATP-ase activity of the bladder muscle. TTFD showed both myotropic and neurotropic action, suggesting its mechanism of action being just between DB and PE.

神経因性膀胱の治療に比較的繁用されると思われる薬剤について、実験的神経因性膀胱のうち、非反射性膀胱における排尿機能に及ぼす影響を検討したので以下に報告する。

実 験 方 法

1) 実験的神経因性膀胱の作成について

103羽の家兎について前報で報告した方法（中新井ら）により、第5腰椎の高さで脊髓を完全横断することで、脊髓下位損傷の非反射性膀胱を作成した。その手術当日より薬剤の投与を開始し、手術後14日目に実験をおこなった。家兎について、この方法で脊髓損傷を作成する場合、手術後14日目では、それぞれの損傷に相当する固定した、固有の反応の状態が膀胱について認められる事実もさきに報告した。

2) 薬剤とその投与について

実験に使用した薬剤は distigmine bromide (DB), thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide (TTFD) お

よび成熟雄性豚の前立腺抽出物の注射液（PE）である。投与方法は臨床的におこなわれる投与法にきわめて近いものとするために、TTFDは1羽当り 150 mg を使用した。すなわち、糖衣錠の糖衣を水で溶かし、乳鉢ですりつぶしたのち、精製蒸留水 5 ml 当り 150 mg を溶解し、胃ゾンデを用い毎日投与した。この群は24羽である。

DB は錠剤を乳鉢ですりつぶし、当初、精製蒸留水 5 ml 当り 5 mg を溶解し、1羽当り 5 ml を胃ゾンデを用いて毎日投与した。しかし、14羽のうち、12羽が1週目までに死亡したため、1羽当り 1.25 mg を精製蒸留水 5 ml に溶解して投与することに変更した。この群は22羽である。

PE は1アンプル 1 ml を連日筋注した。この群は22羽である。

そのほかに脊髓損傷のみで薬剤は全く投与しない群が21羽である。

各薬剤の投与は毎日1回、朝に投与し、その他の飼

料の制限はおこなわなかった。

3) 生理学的実験の方法

まず、無麻酔の状態で尿道内に4号のネラトンカテーテルを挿入し、膀胱の律動的収縮状態を検討した。その後、5%ネンブタール 0.5 ml/kg を静注して、麻酔後、開復し、(a) 三角部後面より一対の釣針電極を極間距離 5 mm で、三角部筋層を貫通して刺入し、膀胱三角部の筋電図を記録した。(b) 右尿管の尾側 1/3 の部分に小切開を加えて、その部分から細いビニールチューブを頭側に挿入し、電気内圧計に接続して尿管内圧を記録した。(c) 左尿管の尾側 1/3 の部分に極間距離 5 mm で釣針電極を巻きつけ、尿管の筋電図を管外的に記録した。(d) さらに尿道内に挿入した4号のネラトンカテーテルを電気内圧計に接続し、膀胱の律動的収縮を記録した。

4) 生化学的実験の方法

(a) 家兎の膀胱三角部および体部について succinate を基質とする組織呼吸を検討した。1群5羽の家兎から分離した組織塊を混合し、液化炭酸ガスで小板上で凍結し、これを片刃ナイフ(組織切片用)で厚さ約 1 mm の組織片とした。このようにして調製した試料は新鮮冷却 Krebs Ringer phosphate buffer (pH 7.0) 中に浮遊させ、洗浄したのち、円形濾紙で注意ぶかく2~3回ふき、なるべく含水量を一定になるようにしたのち、上皿天秤上で 300 mg ずつ秤量した。このようにして調整した比較的恒量の組織を Warburg manometer の主室中に入れ、基質として succinate を用い、常法のごとく酸素消費量を 37°C で20分間隔で測定した。このさいの反応条件は側室中に 0.1M の上記基質 0.25 ml、主室には総量 2.5 ml となるように Ringer 液を注入した(基質の終末濃度は 0.01M となる)。副室中には20%の KOH, 0.2 ml を加えて一定とした。

(b) さらに、家兎の三角部および体部について組織の ATPase 活性を検討した。各家兎を放血致死せしめたのち、膀胱三角部および体部を分離し、新鮮冷却生理食塩水で数回洗浄したのち、上皿天秤上で約 1 g を秤量し、Tris malate buffer (pH 7.6) 20 ml を加えたホモゲナイザーでホモジネートを作成した。各ホモジネート 1.8 ml に ATP 10 mM を加え、37°C で10分間インキュベートしたのち10% TCA にて反応停止後濾過し、それぞれの濾液 1 ml につき、Allen 法により遊離無機リン量を測定した。また、各ホモジネート 0.1 ml につき Lowry 法でホモジネートの中の蛋白量を測定し、蛋白量当りの遊離無機リン量を算出し、ATPase 活性を測定した。

実験結果

(A) 手術より実験までの家兎の状況について

この点については、家兎の体重の変化と食餌の摂取量を検討した。体重の変化は TTFD 群が最も少なく無投与群を上回る成績となっている (Fig. 1)。各群

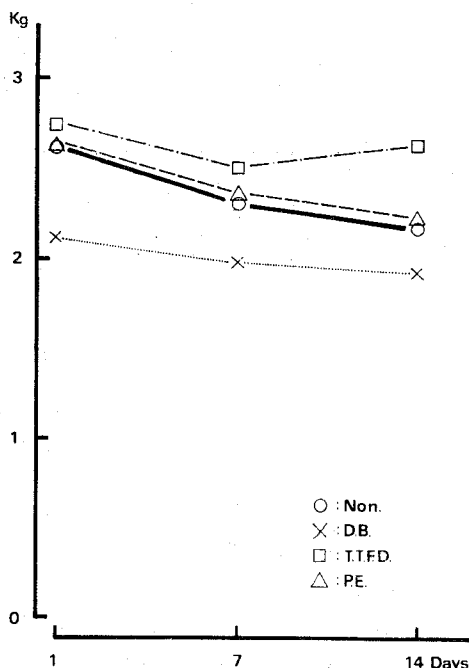


Fig. 1. 手術後の経過と体重の変動

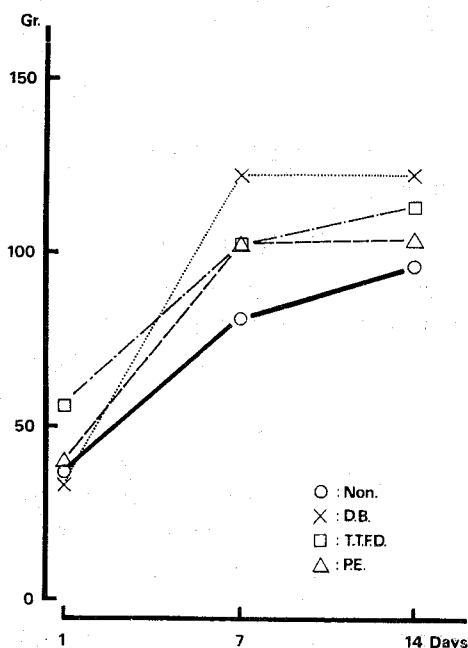


Fig. 2. 手術後の経過と食餌摂取量

とも実験実施時には、手術時に比べ体重の減少が認められるが、TTFD 群 4.0%, DB 群 9.4%, PE 群 16.0%, 次いで無投与群16.5%の体重減少となっている。一方、食餌摂取量では、DB 群、TTFD 群、PE 群の順に多く、無投与群が最も少ない食餌摂取量となっている (Fig. 2)。

(B) 生理学的実験の結果について

1) 膀胱の律動的収縮について

麻酔前の膀胱の律動的収縮は、無投与群では、膀胱内容が少ないときも増加したときも一様に律動的収縮

と考えられる波形が認めがたい。これに対して3種の薬剤投与群については、いずれも明らかに律動的収縮と考えるべき波形が認められる。しかし、その波形の出現の様相はやや異なるようである (Fig. 3~6)。膀胱内容が少ないときにも律動的収縮が認められる群は PE 群と DB 群であるのに対し、TTFD 群はこの状態ではあまり律動的収縮は認められず、膀胱内容が増加した場合に明らかに認められる。律動的収縮のうち DB 群に認められるものは特徴的であって、律動的収縮の一つ一つが鋭く、かつ一般的に頻度が多い。これ

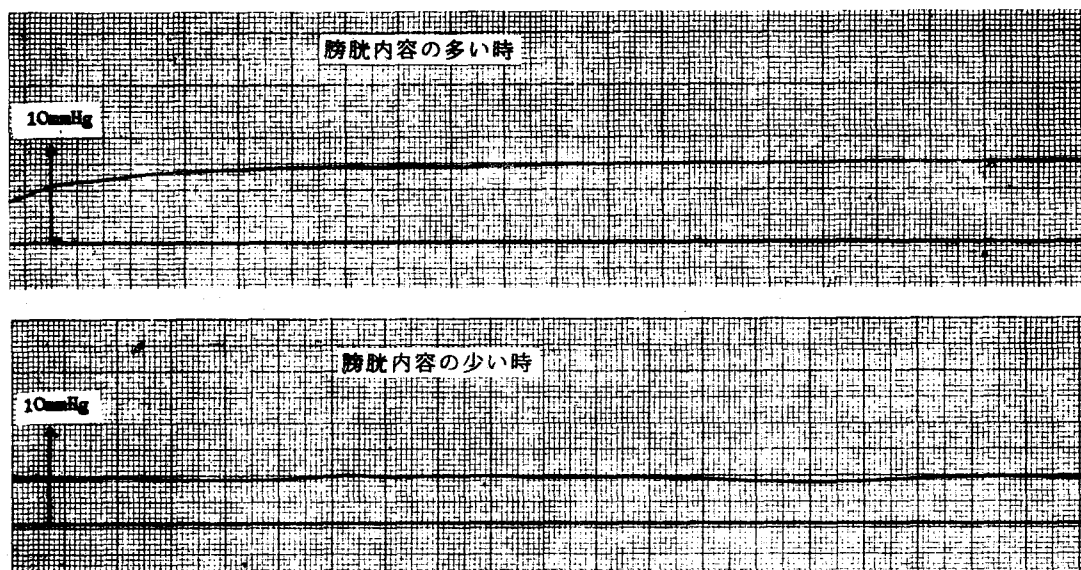


Fig. 3. 無麻酔下の膀胱の律動的収縮 (無投与群)

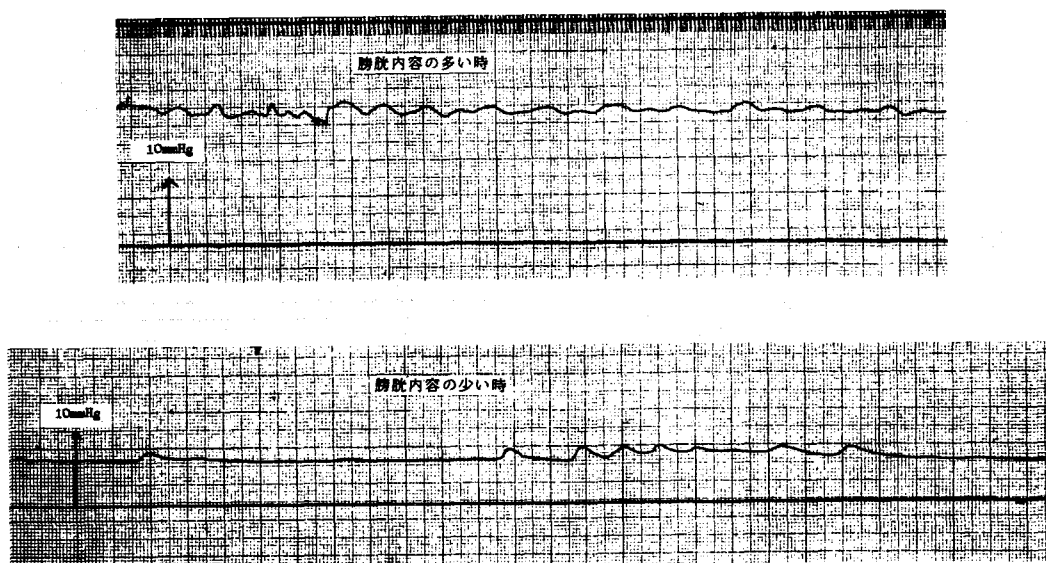


Fig. 4. 無麻酔下の膀胱の律動的収縮 (PE 投与群)

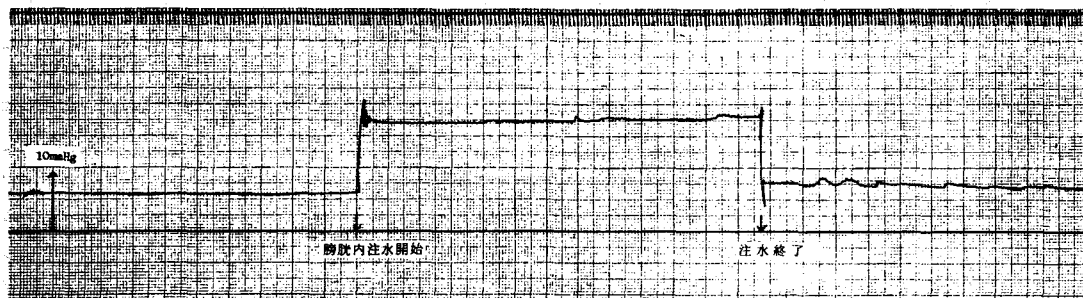


Fig. 5. 無麻酔下の膀胱の律動的収縮 (TTFD 投与群)

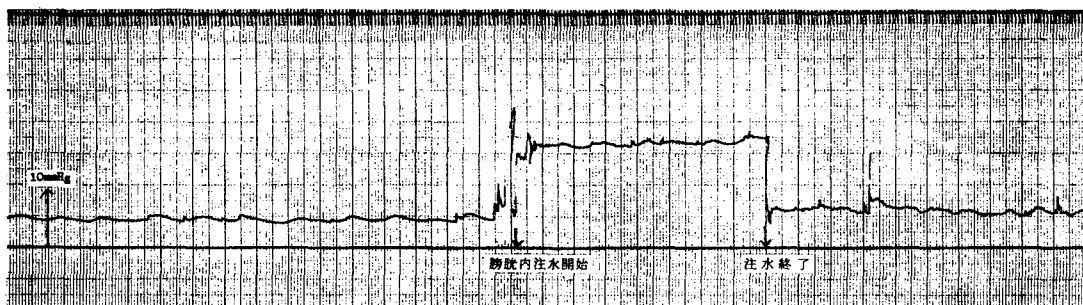


Fig. 6. 無麻酔下の膀胱の律動的収縮 (DB 投与群)

Table 1. 尿管の収縮振幅 (尿管収縮の最高値と収縮前値との差)

	単位: mmHg									
	静 止 時					拡 大 時				
無投与群	6.5	7.5	4.0	4.0	5.0	3.0	4.5	4.0	5.5	5.5
	5.5	4.5	2.5	4.0		5.5	5.0	3.0		
Ave. ± S.D.	4.8 ± 1.5					4.5 ± 1.1				
D. B. 群	1.0	5.5	1.5	2.0	13.5	2.5	3.5	5.0	3.0	4.5
	5.5	1.0	11.0	2.5	3.0	2.5	6.5	6.0	5.5	3.0
	2.5	14.0	5.5	6.5	2.5	5.5	6.0	6.0		
	13.0	10.0	3.0	11.0	8.5					
	7.5	6.0								
Ave. ± S.D.	6.2 ± 4.8					4.6 ± 1.5				
TTED群	6.5	2.5	2.5	10.5	8.5	2.0	2.5	4.5	13.5	6.5
	15.0	8.5	7.5	4.5	7.0	6.0	14.0	12.5	2.5	10.5
	5.5	7.5	15.5	2.5	4.5	2.5	12.0	2.5	2.0	2.5
	5.0	2.5	2.5	5.0	6.0	11.5	14.5	6.5	2.5	
	14.5	11.5	3.5	6.5	5.5					
Ave. ± S.D.	6.5 ± 3.8					6.9 ± 4.8				
P. E. 群	8.0	8.0	10.5	7.0	9.5	4.0	6.5	7.5	1.0	4.0
	6.0	7.5	3.5	1.0	2.0	7.5	3.5	2.5	5.0	2.5
	4.0	2.0	1.0	5.5	4.0	10.0	7.5	2.5	1.0	6.5
	2.5	4.5	6.5	5.0	4.0					
	7.0	5.5	6.5	10.0						
Ave. ± S.D.	5.5 ± 2.7					4.8 ± 2.7				

Table 2. 単位時間当りの尿管の収縮頻度

	単位: 回/分									
	静 止 時					拡 大 時				
無投与群	6.0	5.2	6.0	4.5	4.5	6.0	7.5	7.3	6.5	6.5
	6.0	5.6				7.5	6.5			
Ave. ± S.D.	5.4 ± 0.7					6.8 ± 0.6				
D. B. 群	6.0	6.0	5.2	6.0	5.2	6.0	6.0	6.0	5.2	6.0
	5.2	4.5	5.2	4.5	4.5	6.0	4.5	4.5		
	5.2									
Ave. ± S.D.	5.2 ± 0.6					5.5 ± 0.7				
TTED群	4.5	5.2	4.5	6.0	3.0	4.5	7.5	3.0	6.8	7.5
	3.8	4.5	3.8	6.0	2.2	4.5	3.0			
	4.5	5.2	3.8	6.0	2.2					
	5.2	4.5	3.8	4.5	5.2					
Ave. ± S.D.	4.4 ± 1.1					5.3 ± 2.0				
P. E. 群	4.5	3.8	4.5	4.5	5.2	3.8	4.5	6.0	5.2	7.5
	5.2	6.8	6.8	5.2	5.2	7.5	6.0	6.8	6.0	7.5
	4.5	3.8	4.5	5.2	4.5	5.2				
	5.2	6.8								
Ave. ± S.D.	5.1 ± 0.9					6.0 ± 1.3				

に対し、PE 群において認められるものは収縮がゆるやかであり、他の2群に比し、収縮圧が大きいことが認められる。

2) 尿管内圧上の変化について

膀胱内容が少ない場合と増加した場合とについて比較すると、無投与群に比べ投与群は、いずれの場合も尿管内圧は増加する。収縮振幅を収縮前の内圧値と収縮の最高値との差とし、この収縮振幅で各投与群を比較したものが Table 1 である。収縮振幅はいずれも投与群のほうが高く、膀胱内容が少ない状態では TTFD 群がもっとも高く、DB 群、PE 群の順に低くなっている。しかし、膀胱内容が増加した場合には TTFD 群、PE 群、DB 群の順に低くなっている。尿管の単位時間当りの収縮頻度を検討すると (Table 2)、無投与群がもっとも多く、膀胱内容が少ない場合には DB 群がそれに次ぎ、PE 群、TTFD 群の順に多い。膀胱内容が増加した状態でも無投与群がもっとも収縮頻度が多く、PE 群、DB 群、TTFD 群の順になっている。しかし、収縮の頻度はその実験時の尿量にもより、個体差が大きい点を考慮し、収縮振幅と収縮頻度との積で、単位時間当りの尿管の仕事量として表現した (Table 3)。膀胱内容が少ない場合の単位時間当りの仕事量は DB 群が最大であり、TTFD 群、PE 群、無投与群の順となっている。膀胱内容が増加した場合には、TTFD 群、無投与群、PE 群、DB 群の順となっている。

Table 3. 単位時間当りの尿管の仕事量

(収縮頻度平均×収縮振幅平均)

	静 止 時	拡 大 時
無 投 与 群	25.92	30.60
D. B. 群	32.24	25.30
TTFD 群	28.60	36.57
P. E. 群	28.05	28.80

3) 筋電図上の変化について (Fig. 7~11)

膀胱三角部の電氣的活動について、もっとも著明な電氣的活動の認められている群は PE 群と DB 群であり、この両者は、ほぼ同程度の電氣的活動が認められる。振幅もほぼ同程度である。TTFD 群では膀胱三角部の電氣的活動の頻度はむしろ少なく、無投与群と比較して大差がない。この点、膀胱内圧上の律動的収縮における所見と一致する。この膀胱三角部の筋電図の所見は尿管の筋電図の所見とやや異なる。すなわ

ち、PE 群では尿管の電氣的活動の頻度は決して少なくはないが低電位である。むしろ、無投与群のほうが振幅が大きい。尿管の電氣的活動については、DB 群が頻度、振幅とも大きく、TTFD 群がこれに次ぐ。膀胱三角部および尿管ともに電氣的活動が最大であるものは DB 群であるが、膀胱三角部については PE 群が同様の所見を示し、尿管については、TTFD 群が DE 群に次ぐ所見を示した。

(C) 生化学的実験の結果について

1) 膀胱壁の組織呼吸について

われわれはさきに実験的神経因性膀胱の組織呼吸について検討し、膀胱体部組織における succinate を基質とする呼吸活性の低下が特徴的であり、PE はこの低下した呼吸活性を回復させる事実を報告した (中新井ら, 1974)。今回、他の薬剤と比較検討した成績を Table 4 および Fig. 12~14 に示した。もっと

Table 4. 膀胱壁の succinate を基質とする呼吸活性 (120分後)

単位: $\mu\ell$

実 験 法	三 角 部	体 部
正 常 群	83.4	103.2
無投与群	85.2 (+ 2.2%)	85.6 (-17.1%)
D. B. 群	66.5 (-20.3%)	74.8 (-27.5%)
TTFD 群	77.6 (-7.0%)	98.4 (-4.7%)
P. E. 群	94.7 (+13.5%)	106.6 (+ 3.3%)

但し、() 内は正常群に対する変化率

Table 5. 膀胱壁の ATPase 活性

(蛋白当たり遊離無機磷量: $\mu\text{mol}/\text{時間}$)

	三 角 部	体 部
正 常 群	6.40 ± 0.28	3.12 ± 0.40
無投与群	2.05 ± 0.42 (32.0%)	1.29 ± 0.33 (41.3%)
D. B. 群	1.82 ± 0.22 (28.4%)	1.31 ± 0.29 (42.0%)
TTFD 群	1.98 ± 0.33 (30.2%)	1.25 ± 0.16 (40.1%)
P. E. 群	2.26 ± 0.51 (35.3%)	1.75 ± 0.34 (56.1%)

Ave. ± S.D.

但し、() 内は正常群に対する比率

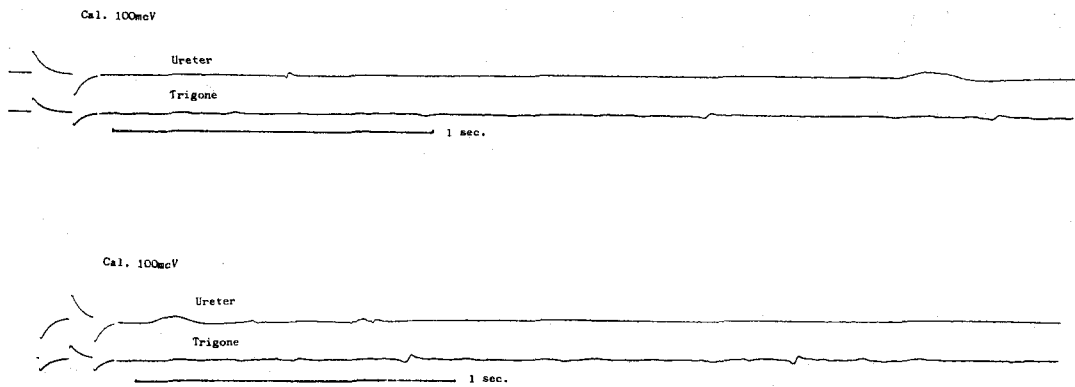


Fig. 7. 膀胱三角部と尿管の筋電図（無投与群）

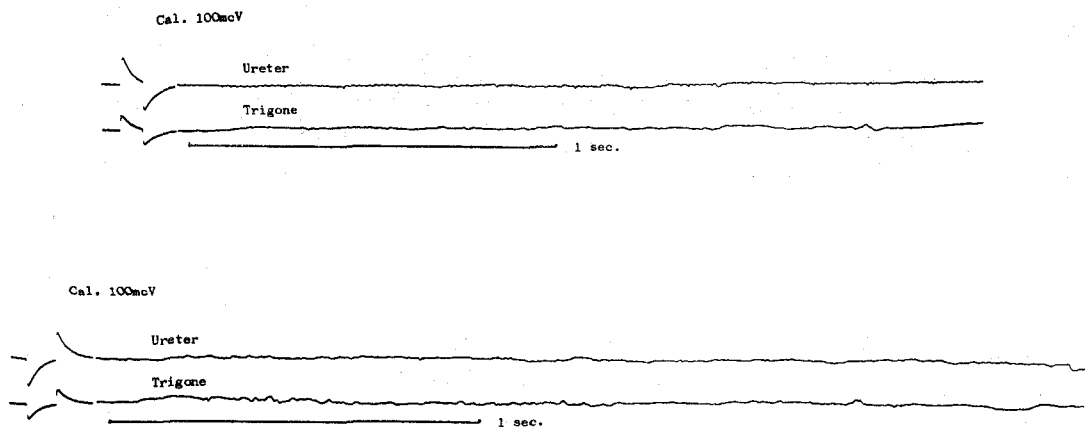


Fig. 8. 膀胱三角部と尿管の筋電図（PE 投与群）

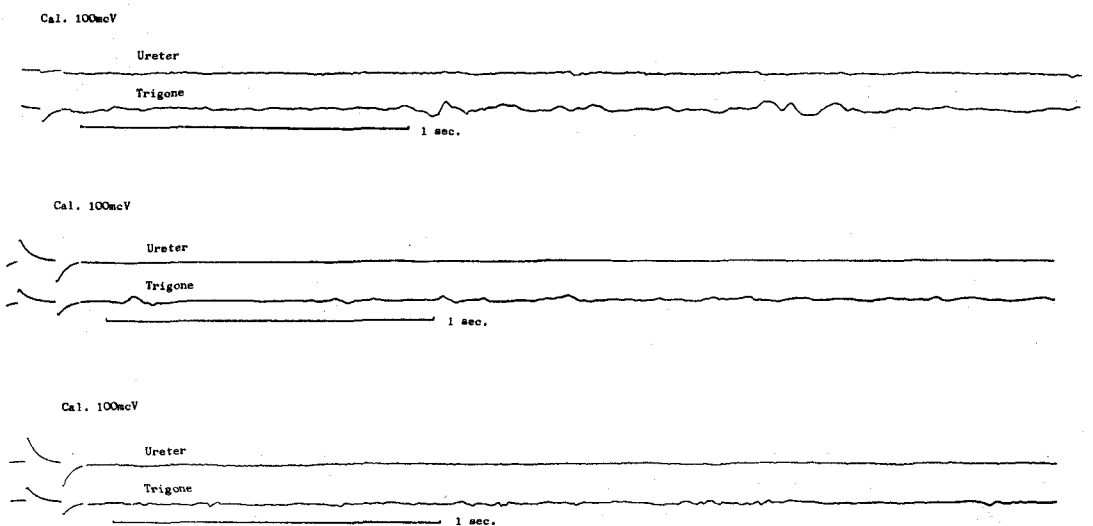


Fig. 9. 膀胱三角部と尿管の筋電図（DB 投与群）

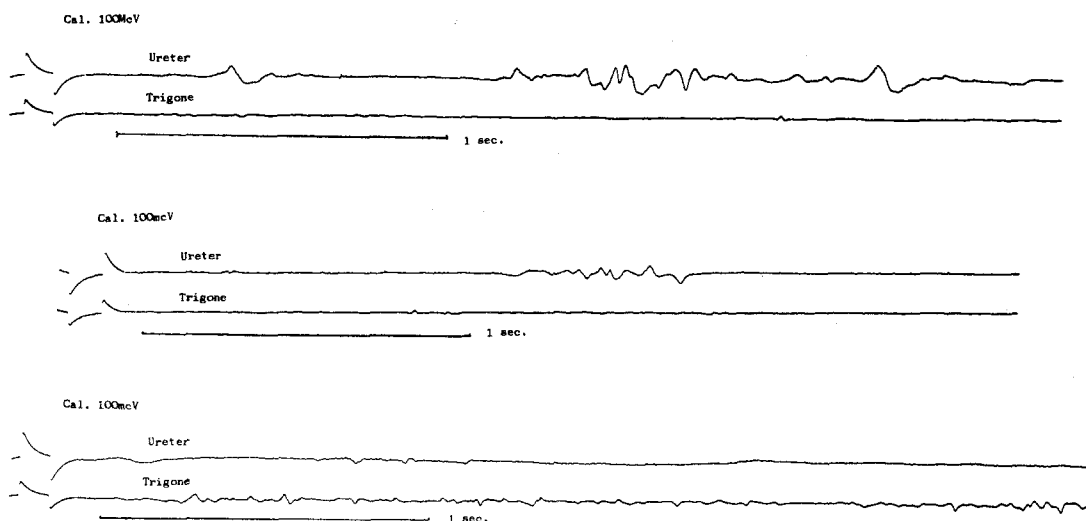


Fig. 10. 膀胱三角部と尿管の筋電図 (PE 投与群)

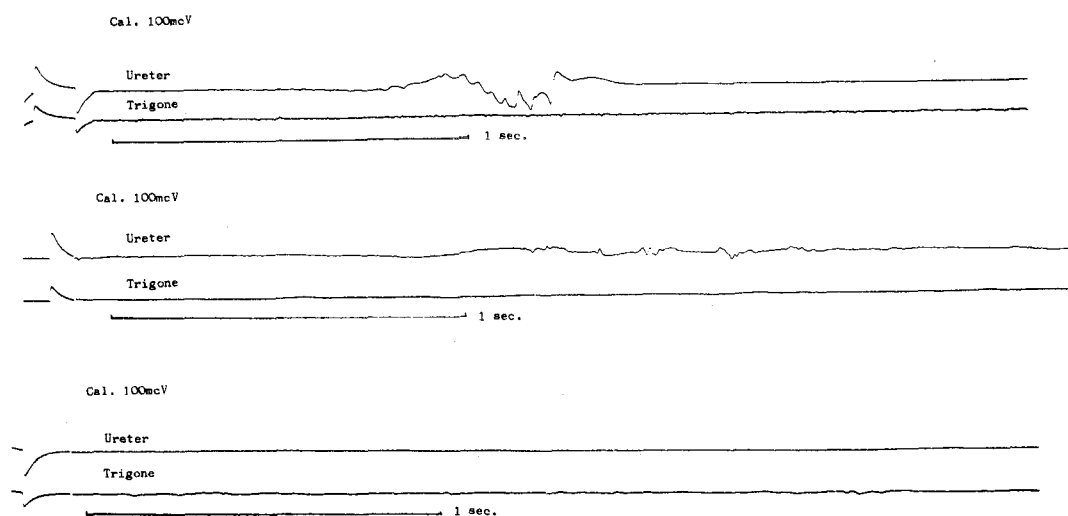


Fig. 11. 膀胱三角部と尿管の筋電図 (TTFD 投与群)

も特徴的な変化はやはり膀胱体部に認められている。同様の变化は体部ほど明らかではないが三角部にも認められている。すなわち、PE 群では正常群を上回る呼吸活性の促進が認められているのに対し、TTFD 群では呼吸活性の著明な促進は認められず、DB 群ではこの活性はむしろ低下することが認められた。

2) 膀胱壁の ATPase 活性について

実験的神経因性膀胱の ATPase 活性は Table 5 ならびに Fig. 15 に示すように無投与群および各薬剤投与群とも正常に比し、著明な低下が認められる。この低下は PE 群ではもっとも少なく、TTFD 群と DB 群では大きな差が認められず低下した状態であった。

考 察

1) 生理学的実験に対する考察

反射性収縮の全く認められない脊髓下位損傷の神経因性膀胱では、自律性収縮波は重要な意味をもっている。中野 (1963) の指摘するように自律性収縮波の出現は神経の切断によって起こった排尿異常に対し、膀胱が自力で自然排尿に導こうとするはたらきであると考えられるし、臨床的にも膀胱機能が好転する一つの条件と考えられているようである。ここに検討した薬剤はそれぞれ実験的神経因性膀胱について無投与群と比較して自律性収縮を増強させる効果を示している。

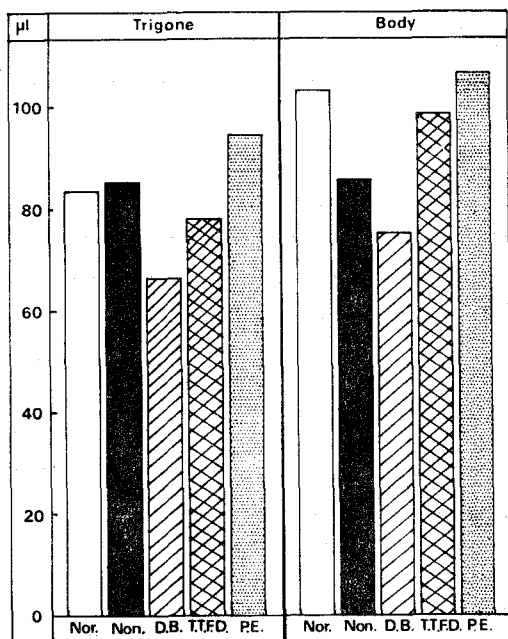


Fig. 12. 膀胱壁の succinate を基質とする呼吸 (120分後)

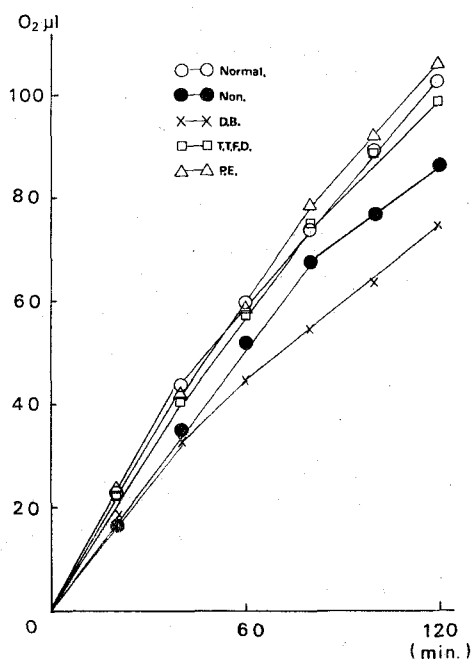


Fig. 14. 膀胱壁の succinate を基質とする呼吸 (膀胱体部)

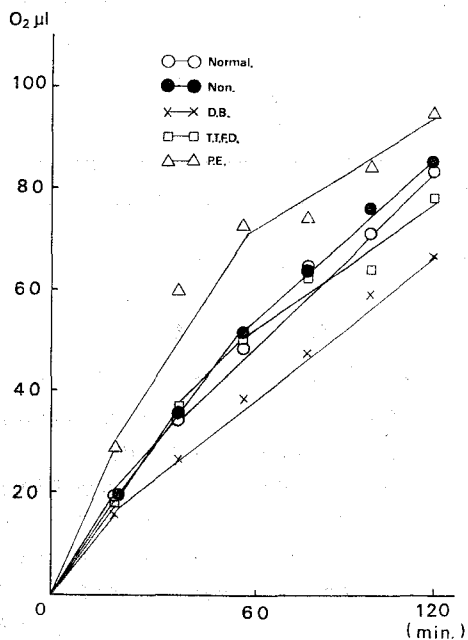


Fig. 13. 膀胱壁の succinate を基質とする呼吸 (膀胱三角部)



Fig. 15. 膀胱壁の ATPase 活性 (受傷後14日目)

これらの事実はそれぞれの薬剤について、すでに指摘されている (Mermon, 1962; 千葉ら, 1967; 宮本, 1968; 中新井ら, 1974). この効果は今回の実験では DB 群と PE 群においてももっとも著明であり, TTFD 群では膀胱内容が増加した場合にはじめて明らかなものとなっている. この変化はまた膀胱三角部の筋電図所見によってもうらづけられている. ただし DB 群の場合, 単位時間当りの電氣的活動の頻度の増加が特徴的であると考えられるのに対し, PE 群の場合は電氣的活動の電位の増加が特徴的な変化と考えられる.

他方, 尿管の収縮について検討した結果, 内圧上の成績では単位時間当りの尿管の仕事量は DB 群と TTFD 群がすぐれ, PE 群はこれにつぐ成績となっている. 筋電図的にもこの成績はうらづけられ, DB 群と TTFD 群における変化は相似ていて単位時間当りの電氣的活動の頻度および電位が増加する形に特徴があると考えられる. 一方, PE 群については尿管筋電図上の特徴的な変化を認めない結果となっている.

2) 生化学的実験に対する考察

神経因性膀胱の組織化学的研究から膀胱壁の SDH および ATPase 活性の低下が指摘されている (遠藤, 1968; 緒方, 1968; 田上, 1969). また, 神経因性膀胱の膀胱壁, とくに体部で succinate を基質とする呼吸活性が低下するという成績もある (中新井ほか, 1974). これらの点で三種の薬剤の succinate を基質とする呼吸活性および ATPase 活性におよぼす影響を検討した結果, PE 群がもっとも好結果を示すことが認められたことになる. DB 群については succinate を基質とする呼吸活性を促進するという効果は認められなかった. また膀胱壁の ATPase 活性の低下は明らかに認められたが, 三種薬剤投与群のうち PE 群はこの低下が最低にとどまり, TTFD 群および DB 群を上回る成績を示した結果となっている. これらの相異はもっぱら, これら薬剤の作用機転の相異に基づくものと考えられる.

生理学的実験成績と生化学的実験成績を通して, 3

種の薬剤はそれぞれの作用機序に基づき膀胱, 尿管の機能の維持に特徴的な結果が認められたことになる. より神経原的效果を示す位置に DB 群があり, より筋原的效果を示す位置に PE 群があり, TTFD 群はある意味で両者の中間的位置にあるかのごとき成績を示した. 以上のことから神経因性膀胱の排尿機能の改善には, それぞれの特徴を利用した使用法が必要であると考えられる.

結 語

家兎に脊髄下位損傷を作り, 非反射型の神経因性膀胱を作成し, この神経因性膀胱の排尿機能の改善に対して一般に用いられる薬剤がいかなる効果を有するかを実験的に検討した. 薬剤としては TTFD, DB, PE について検討した.

生理学的検討と生化学的検討をおこなった. 両実験成績を通じて, もっぱら神経原性と考えられる効果について, DB の効果が特徴的であり, 膀胱壁の組織呼吸や ATPase 活性を含めた筋原的效果については, PE の効果が特徴的であり, TTFD は両特徴をかね備えた中間的な位置にあるかのごとき結果を得た.

文 献

- 1) 千葉隆一・今林健一・五十嵐邦夫・指出昌秀・松村 聡・佐竹佑之: 新薬と臨床, **16**: 1368, 1967.
- 2) 遠藤博志: 第56回日本泌尿器科学会総会, 1968.
- 3) Mermon, R.: Zsch. Urol., **55**: 271, 1962.
- 4) 宮本恒弘: 皮と泌, **30**: 912, 1968.
- 5) 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.
- 6) 中新井邦夫・太田 謙・佐藤義基・下平正文・清水世安: 泌尿紀要, **20**: 645, 1974.
- 7) 中野修道: 日泌尿会誌, **54**: 858, 1963.
- 8) 緒方二郎: 皮と泌, **30**: 306, 1968.
- 9) 田上恭一郎: 泌尿紀要, **15**: 321, 1969.

(1975年10月迅速掲載受付)