

〔泌尿紀要20巻10号〕
1974年10月

前立腺抽出物 (Robaveron) の排尿機能におよぼす 影響についての実験的研究 II

家兎における神経因性膀胱（脊損膀胱，脳膀胱）の作成について

星ヶ丘厚生年金病院泌尿器科

中 新 井 邦 夫

太 田 謙

佐 藤 義 基

日本商事医薬研究所（所長：藤本克郎）

清 水 世 安*

下 平 正 文**

EFFECT OF THE PROSTATIC EXTRACT (ROBAVERON) ON BLADDER FUNCTION: AN EXPERIMENTAL STUDY II

—INDUCTION OF NEUROGENIC BLADDER (CORD BLADDER,
BRAIN BLADDER) BY SURGICAL TREATMENTS ON THE RABBIT—

Kunio NAKAARAI, Ken OHTA and Yoshihiko SATO

From the Department of Urology, Hoshigaoka Welfare Pension Hospital

Yoan SHIMIZU (Pharmacological Division)

and Masafumi SHIMOHIRA (Biological Division)

From the Research Laboratory of Nippon Shoji Kaisha, Ltd.

(Chief: K. Fujimoto)

Experimental study of the neurogenic bladder was carried out on rabbits. Spinal rabbits (upper motor neuron type and lower motor neuron type) were induced by transection of the spinal cord. Brain bladders were also induced by injury to the superior colliculus or inferior colliculus.

It is not difficult to apply these operations to rabbits and survive them for long time; furthermore they are available as the model of clinical picture.

Pathological findings and pathological involvements of nerve fibers in detrusor muscle were reported here.

On the experiment of brain bladder, the following results were obtained. The injury of the superior colliculus caused reflex bladder and the injury of the rostral part of it caused uninhibited neurogenic bladder, moreover the superior colliculus played an important role in the inhibition of bladder contraction.

* 薬理研究部 ** 生物研究部

神経因性膀胱に対する前立腺抽出物（ロバペロン）の効果を検討するに当って、実験的に神経因性膀胱を作成した。実験は主として、脊髓損傷に起因する神経因性膀胱についておこなったが、脳膀胱も作成した。そのさい97羽の家兎について脊髓完全横断と一部脳膀胱を作成した。

この報告では、家兎について神経因性膀胱を作成した経験と、そのさい得られた所見を報告する。

ここで、実験に供した家兎はその半数に1羽当り連日7mlのロバペロンを筋注してあり、他の半数が非投与群となっている。

実験動物の選択

脊髓損傷を作成する動物の種類については、本邦では多くイヌが用いられ、外国ではネコが用いられることが多い。家兎が用いられることは比較的少ないが、田上（1969）は家兎を用いた脊損膀胱について実験的研究をおこなっている。そのさいに家兎を用いる理由として、イヌの排尿はヒトと異なり特有であること、ならびに家兎は無麻酔で膀胱内圧を測定できることをあげている。ただ家兎を用いる場合は、椎弓切除、脊髓横断、脳の破壊などが、いずれも侵襲が過大であると考えられている（田上、1969）。しかし、これらの侵襲そのものは後に述べるように、けっして家兎にとって過大な侵襲ではなく、浅い麻酔で単時間でおこなえる操作であり、術後管理もイヌに比しはるかに容易である。また田上のあげているように家兎では麻酔を要せずに膀胱内圧測定や、外括約筋筋電図などを測定できることは絶対的な利点である。また、これ以外に家兎についての手術や管理は1人の人間でできることであり、われわれの今回実験した97羽のような多数例をとり扱う場合には、とくに適している。さらに球海綿反射についてもヒトと同様のパターンが得られるし（中新井、1972）、次報で報告するように、脊髓上位損傷における膀胱の反射的収縮、mass reflexとしての膀胱収縮なども明らかに認められるので、ヒトの神経因性膀胱のモデルとして使用するのに、家兎は合理的で便利な動物である。

神経因性膀胱作成法

脊髓損傷の作成：

家兎に脊髓の完全横断を作成するための椎弓切除は1椎体でじゅうぶんであり、それ以上は必要ない。

麻酔は5%ネプロタル 0.5 ml/kg（ペントバルビタルナトリウムとして20 mg/kg）でじゅうぶんである。

脊髓の上位損傷を作成する目的では、第12胸椎の椎弓切除術をおこない、脊髓の下位損傷を作成する目的では第5腰椎の椎弓切除術をおこなった。目的とする椎弓のそれぞれ1椎体上下までの皮切を置き（Fig. 1）、まず棘突起を触れ（Fig. 2）、この棘突起をけずるようなつもりで、円刃刀で周囲の筋肉から棘突起を剝離し、その左右に横穴起の起始が見えるまで剝離する。円刃刀の把手の方で、さらに筋肉を剝離し、Fig. 3の部分まで進む。次いで小さなリュウエル匙で棘突起のみをはさみ取ってゆく。このとき棘突起のみをけずり取るようにして、横突起側をけずらないようにしないと出血する。棘突起の根部では、すこしずつ注意して椎弓をけずり取っていく。白く光る硬膜が露出するので（Fig. 4）、これをひらく。電気メスの細いもので、一気に脊髓を切断する。このとき同時に前後の脊髓動脈を切るので出血する。抗生物質を散布して直ちに大豆大のボーンワックスをつめて止血する。硬膜をそのままとして、先に切断した筋肉のみを縫合する。

慣れれば皮膚切開から皮膚の縫合まで20分程度で終了する。

上記の位置で脊髓損傷を作成すると家兎では、下位損傷の場合、脊髓円錐の部分となる（Fig. 5）。この場合、ニッスル染色による脊髓病変の広がり、仙髄領域全体に破壊が及ぶとともに平均5髄節上まで病変が及ぶ（Fig. 6-A, B）。

また、上位損傷の場合は同様に平均4髄節上まで病変が及ぶ（Fig. 7）。

脳膀胱の作成：

脳卒中や脳外科手術後の脳損傷の場合に、膀胱内圧

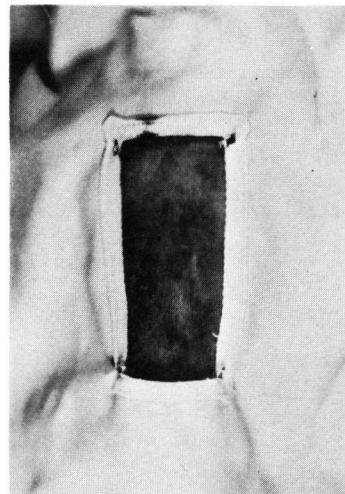


Fig. 1. Complete dressing for operation is indispensable.

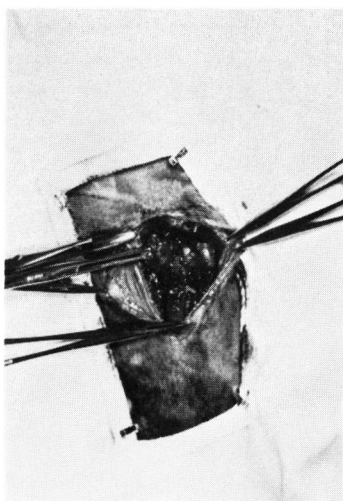


Fig. 2

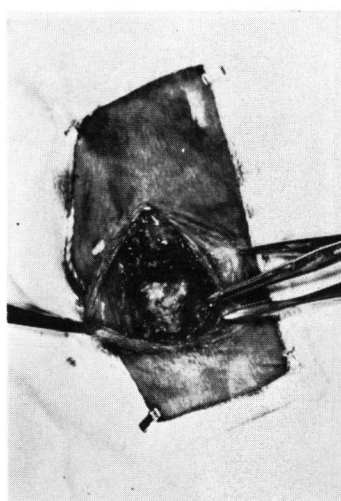


Fig. 4

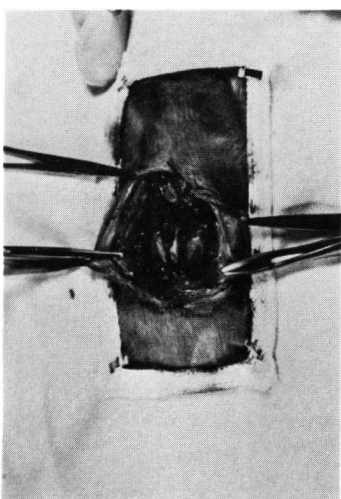


Fig. 3

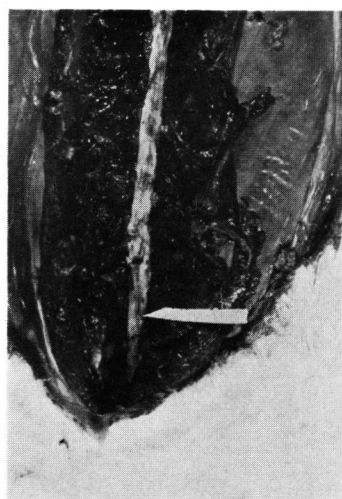


Fig. 5

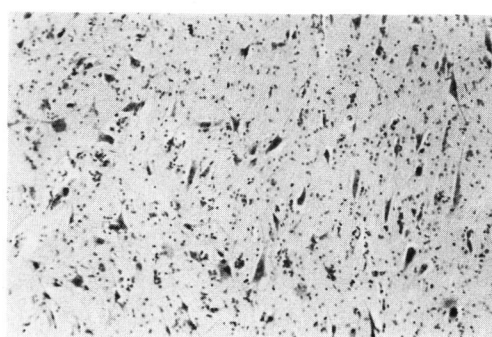
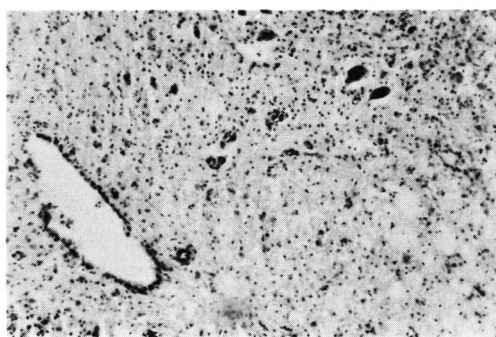


Fig. 6-A, B. The lesion from the injury part to the fifth myelomere: Demyelination, neuronophagia, the atrophy of nerve cell and deep concentration nerve cell are observed. (Nissl's staining) A : $\times 40$, B : $\times 100$

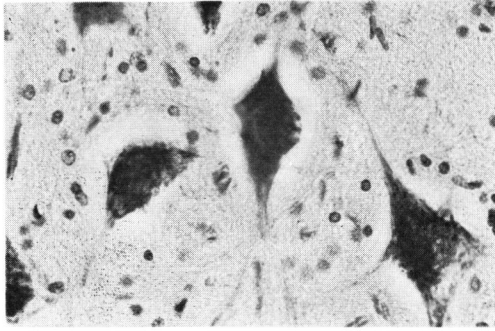


Fig. 7. The lesion from the injury part to the fourth myelomere: Retrograde degeneration (Tigrolysis) is observed. (Nissl's staining) $\times 400$

上の所見は一定のものではない。すなわち、無抑制型の収縮を示す場合と、著しい反射性収縮を示す場合がある。

そこで脳損傷によって膀胱の反射性収縮を引き起こそうと試みた。Tang (1955) によれば、transhypothalamic level より前の部分の脳は、総合的には排尿に対する抑制効果を現わす部分であり、supracollicularあるいはintercollicular transection との間の部分は膀胱に対する抑制作用を示す部分であるという。また supraspinal transection では膀胱内圧は変化せず、神経遮断がおこなわれていない動物または交感神経遮断をおこなった動物のそれと同じであるという。

脳幹を横断して家兎が長期間生存するかどうか不安であったのと、superior colliculus 自身が排尿にはなんの関係もないのが疑問であったので、中脳水



Fig. 8. The quadrigeminal bodies lies in the middle of the both rabbit's ears.

道より上の部分で、まず、四丘体を中心に破壊実験を試みることにした。

家兎の両耳の間、ちょうど耳の幅の中間の頭蓋骨に電気ドリルで小孔をあけ (Fig. 8), その部分を小リウエル匙で開大したのち、四丘体および小脳を確認しながら四丘体を中心に電気メスで superior colliculus, inferior colliculus, supracollicular とをそれぞれ破壊した。

この場合の出血はあまりなく、頭蓋骨の小孔にはボーンワックスを充填し、皮膚を縫合した。

手術後の経過と管理

脊髓損傷群：

脊髓上位損傷群、脊髓下位損傷群とも食餌および水は自由に与えてあった。食餌はほとんどすべての家兎が手術後1日目から摂取し、1週間目では脊髓上位損傷群はほとんど正常状態に近い量の食餌をとるのに対し、脊髓下位損傷群ではなお、食餌摂取量が少ない。図表に実験群の状態を示す (Fig. 9, 10, Table 1, 2)。体重については実験の全期間を通じてほぼ恒常である (Fig. 11, 12)。つまり家兎の状態は上記の方法で神経因性膀胱を作成してもきわめて安定した経過をとり、次報でみられるように、2週間目には膀胱はそれぞれの神経因性膀胱の型にはいる。この安定した状態は食餌摂取や全身状態からみて1週間目から2週間目に確立されるようである。

以下次報に至るまでの成績は、この点で、すべて手術後2週間目におこなっている。

この摂取量と体重増加についてはロバベロン投与群と非投与群の間に著明な相違はみられなかった。脊髓下位損傷群の家兎については術後経過中に下腹部を圧迫して1日2回ぐらい排尿させ、脊髓上位損傷群についてはそのまま放置して排尿するにまかせた。このほうが固定した神経因性膀胱の状態をみるのに有利であった。

膀胱の病的状態について

脊損膀胱における所見：

脊髓の上位損傷を作成した家兎では、生理的実験のさいに21例中4例に Fig. 13 のような尿管および腎盂の拡張が認められた。この場合、いずれも拡張は、尿管の膀胱への進入口から認められていて、臨床例における反射性膀胱の場合にしばしば認められる上部尿路の拡張性変化と類似する。脊髓の下位損傷を作成した家兎では16例中1例も認められなかった。

膀胱壁の状態は、とくに脊髓上位損傷群において、

Table 1. Volume of average diet in upper motor neuron lesion rabbit.

Upper motor neuron lesion rabbit							
Non treatment				Treatment with Robaveron			
No.	After operation 1 day	7 days	14 days	No.	After operation 1 day	7 days	14 days
1	30	135	150	1	0	19	65
2	137	173	155	2	3	142	101
3	2	157	140	3	2	195	220
4	4	104	218	4	3	227	214
5	30	227	78	5	2	5	222
6	14	157	219	6	152	216	8
7	6	114	195	7	116	8	190
8	60	183	278	8	50	82	168
9	3	8	182	9	45	123	240
10	115	4	100	10	0	19	196
11	3	166	170	11	72	23	18
12	11	97	36	12	103	187	111
13	2	130	212	13	56	158	109
14	9	151	149	14	47	123	170
15	2	184	187	15	87	151	155
16	2	166	182	16	7	21	21
Total	430	2156	2651	Total	745	1690	2208
Ave.	26.88	134.75	165.69	Ave.	46.56	105.63	138.0

Unit : g

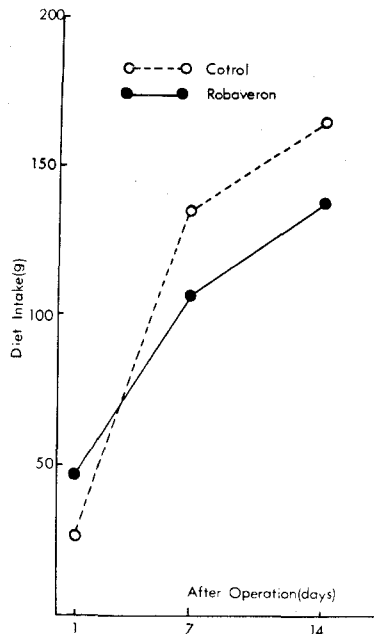


Fig. 9. The volume of average diet in upper motor neuron lesion rabbit.

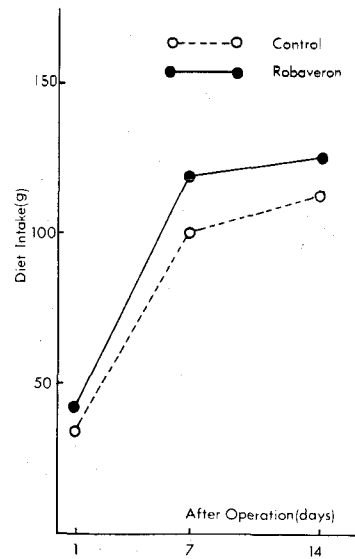


Fig. 10. The volume of average diet in lower motor neuron lesion rabbit.

Table 2. Volume of average diet in lower motor neuron lesion rabbit.

Lower motor neuron lesion rabbit							
Non treatment				Treatment with Robaveron			
No.	After operation 1 day	7 days	14 days	No.	After operation 1 day	7 days	14 days
1	12	—	—	1	0	190	196
2	48	52	136	2	0	46	176
3	41	92	123	3	9	103	12
4	12	50	—	4	74	158	15
5	3	—	—	5	2	—	—
6	64	78	150	6	87	72	187
7	70	75	110	7	126	140	108
8	18	100	151	8	0	75	67
9	89	180	186	9	89	97	167
10	6.5	95	54	10	34	172	136
11	0	98	74	11	30	105	130
12	14	132	178	12	75	125	212
13	0	59	39	13	10	127	165
14	0	123	122	14	45	—	—
15	72	115	65	15	0	127	140
16	102	160	138	16	55	180	112
Total	551.5	1409	1526	Total	636	1717	1823
Ave.	34.44	100.64	117.38	Ave.	39.75	122.64	130.21

Unit: g

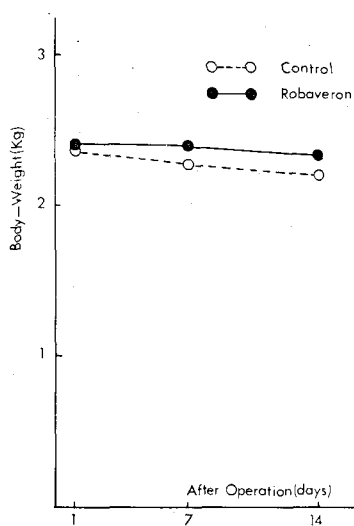


Fig. 11. The changing of body weight in upper motor neuron lesion rabbit.

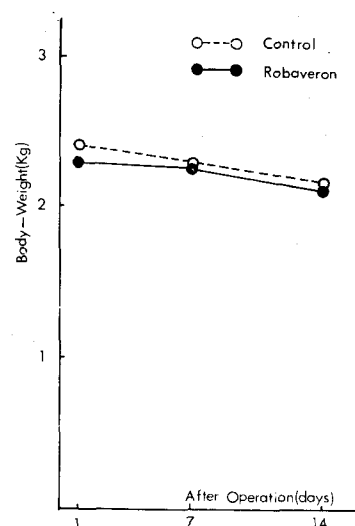


Fig. 12. The changing of body weight in lower motor neuron lesion rabbit.

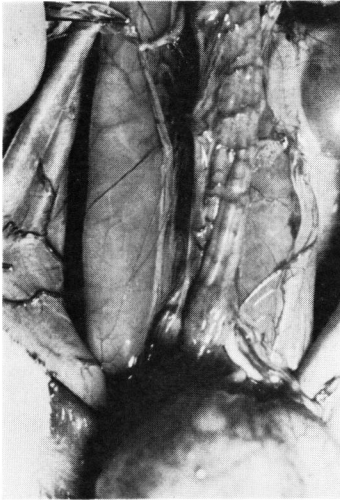


Fig. 13. Rabbit with neurogenic bladder of upper motor neuron type: dilatation of the left ureter and hydronephrosis.

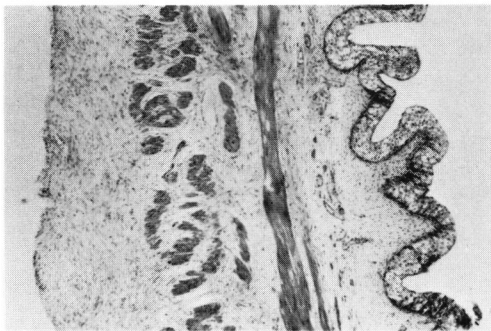


Fig. 14. Neurogenic bladder of upper motor neuron type: predominant proliferation of the connective tissue between muscle bundles. (H.E. staining) $\times 40$

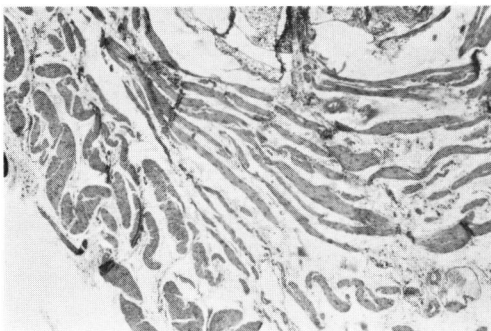


Fig. 15. Neurogenic bladder of lower motor neuron type: proliferation of the connective tissue is less predominant than neurogenic bladder of upper motor neuron type. (H.E. staining) $\times 40$

筋束の間に結合組織の増殖が著明であり、筋束が離断されるがごとき状態が認められる (Fig. 14)。脊髓下位損傷群の膀胱でもそのような変化が認められる (Fig. 15)。結合組織の増殖は脊髓の上位損傷群に著明であり、脊髓下位損傷群の膀胱では筋束はむしろ集団として保存されているようにみえる。このような事実は脊髓下位損傷型の膀胱について田上 (1969) および Kondo and Susset ら (1973) により指摘されている事実と同様である。しかし反射性膀胱において、このような変化がとくに強いということは、反射性膀胱における膀胱壁の肥厚が実は筋層の肥厚によるものではなく、筋束の間の結合組織の増殖が膀胱を萎縮に導いていく変化であり、弾力性を失った反射的収縮の状態を意味することになる。

カハールの鍍銀染色で膀胱壁内の神経線維を染色してみると (Fig. 16, 17-A, B)、脊髓上位損傷群では、膀胱筋層および粘膜下に一様に神経線維が認められ、筋層の神経線維は筋束をとり囲むかたちで認められる (Fig. 16)。これに対して、脊髓の下位損傷群では、筋層中に神経線維を認めがたいのに対して、粘膜下層には上位損傷の場合と同様に明瞭に神経線維が認められる (Fig. 17-A, B)。このような変化は、筋層内の神経線維の銀に対する親和性が失われたものと考えられる。このような点から、膀胱壁内の神経線維のうち、主として膀胱筋層に存在する部分と、主として粘膜下層に存在する部分とはその性質がことなる別々の群であると考えられる。これらの病理的变化については非投与群とロバベロン投与群の間に有意の差は認められなかった。

脳膀胱の所見について

1) Superior colliculus 損傷の群について：

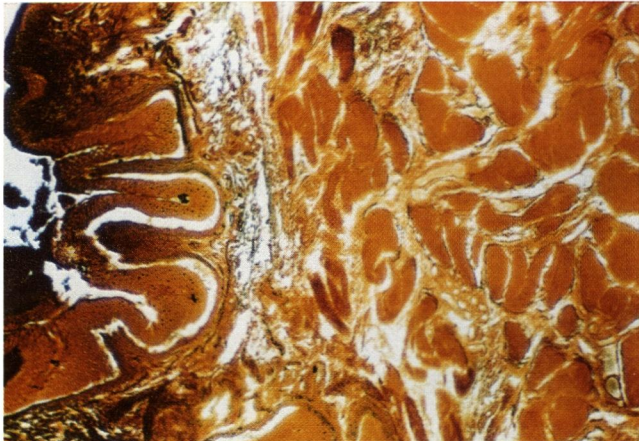
Superior colliculus を中脳水道の上で Fig. 18-A, B のように破壊した群では、膀胱内圧検査で著明な反射的収縮状態が認められた。Fig. 19 に示した例では膀胱注入量 5 ml で著しい反射的収縮が認められた。また、次報で報告するような方法で測定した膀胱頸部圧と外括約筋圧の比はいずれも 1 以下で、外括約筋部の圧が膀胱頸部圧を上回るといった結果となっている (Fig. 20)。

2) Superior colliculus の前で損傷した群について：

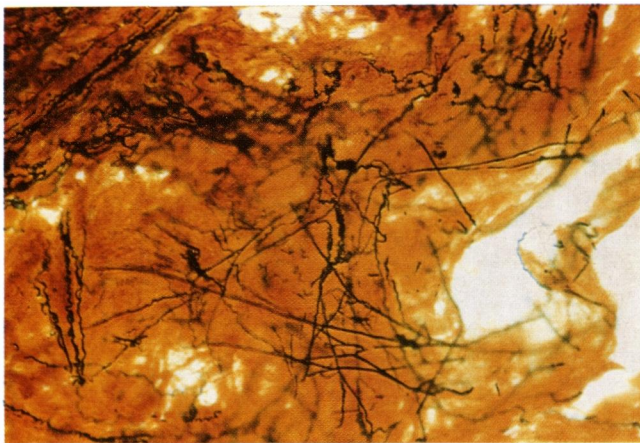
Fig. 21-A, B のように superior colliculus の前で損傷した場合は、いわゆる、無抑制型と考えられる膀胱内圧曲線が得られている。この場合は著明な反射的収縮が認められず 100 ml 前後の膀胱内容量で比較



Fig. 16. Neurogenic bladder of upper motor neuron type: nerve fiber is as surrounding the tunica muscularis of the detrusor muscle.
(Silver staining: Cajal) $\times 100$



A



B

Fig. 17-A, B. Neurogenic bladder of lower motor neuron type: nerve fiber is obscure in tunica muscularis, whereas clear in submucosa.
(Silver staining: Cajal) A : $\times 40$, B : $\times 400$

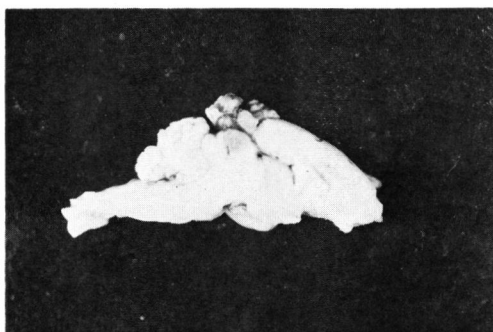


Fig. 18-A.



Fig. 18-B.

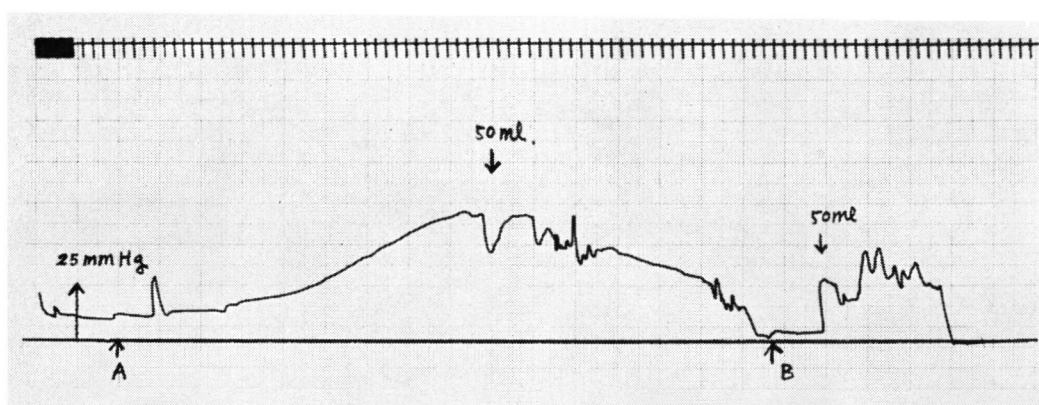


Fig. 19. A : Start saline drop infusion to the bladder.
B : Start again saline drip infusion to the bladder.

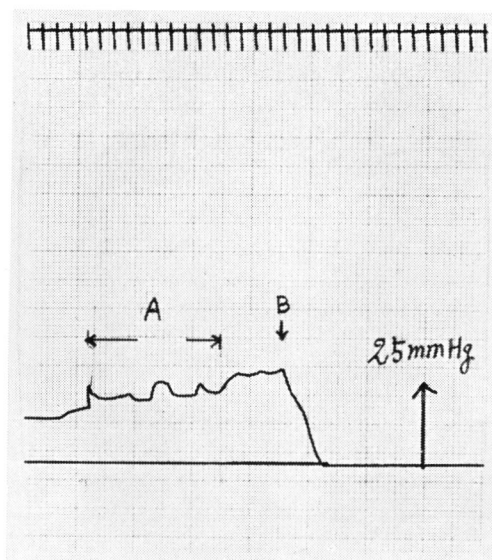


Fig. 20. A : Pressure of the bladder neck.
B : Pressure of the membranous urethra.
 $A/B=0.85$

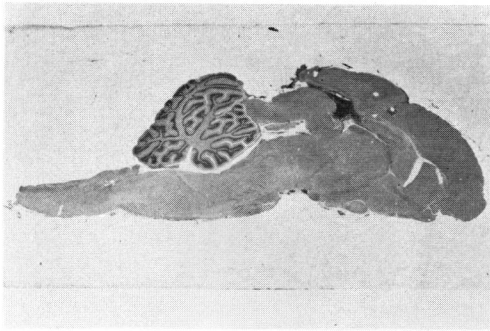


Fig. 21-A

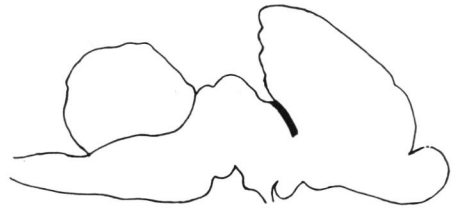


Fig. 21-B

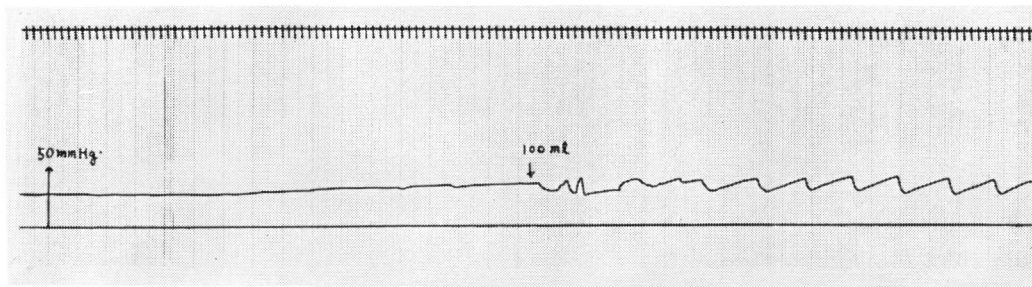


Fig. 22

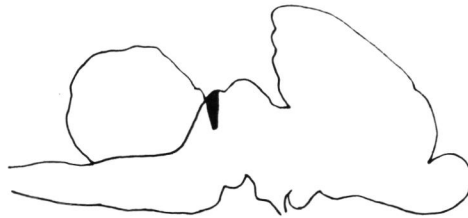


Fig. 23

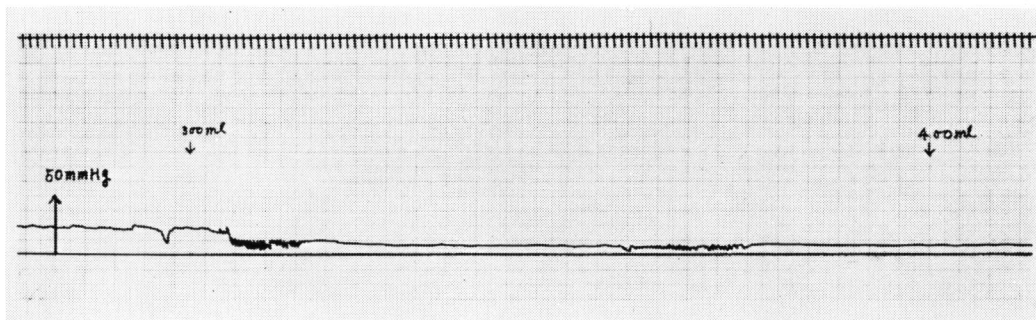


Fig. 24

的低い内圧の収縮が反復して認められている (Fig. 22).

3) Inferior colliculus の後方損傷群について：

Fig. 23 のように inferior colliculus の後方の損傷では、Fig. 24 のように反射的収縮は認められず、膀胱内圧は多量の内容でも低い圧力で保たれ、律動的な収縮が内圧上に認められる (Fig. 24). また、この場合の膀胱頸部の圧は尿道外括約筋部の圧よりも一般に高いが、Fig. 25 に示すように外括約筋部の内圧は著しく変動し、外括約筋の収縮を示す所見と解せられる。またこの例で興味があった事実は膀胱三角部の筋電図的な活動が、著しく低電位で、尿量の増加に伴って電気的な活動の増加がないにもかかわらず、精管の活動はじゅうぶん認められ、尿量の増加に伴って、逆に精管活動の増加が認められた (Fig. 26).

4) 四丘体を中心とする脳膀胱についての考察：

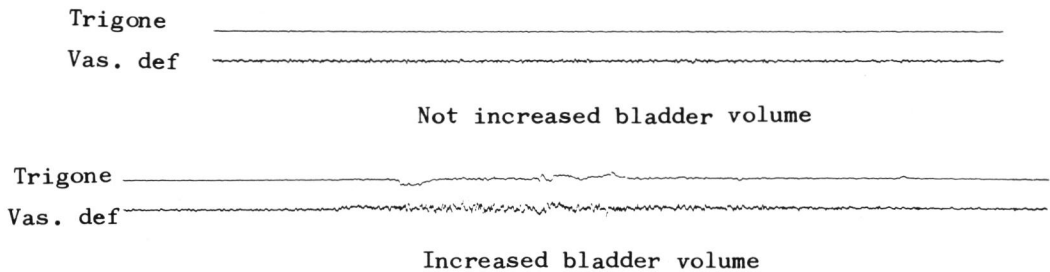


Fig. 26. EMG of the trigonal muscle and vas deferens.
Brain bladder: inferior colliculus lesion.

脳を横断する実験 (Fig. 27) では superior colliculus の上で横断するとき (supracollicular transsection), 反射的排尿が認められ、inferior colliculus の下で横断するとき、排尿反射に対して抑制的影響が現われることが知られている (Langworthy and Kolb, 1933). また、先に記したように Tang (1955) の成績もある。また中脳水道周囲の灰白質や中脳の

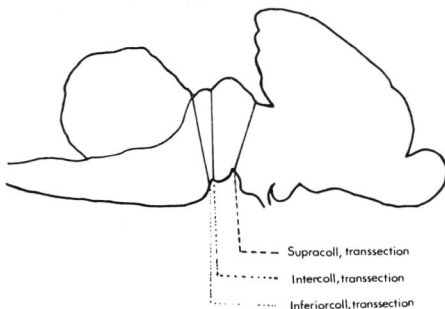


Fig. 27

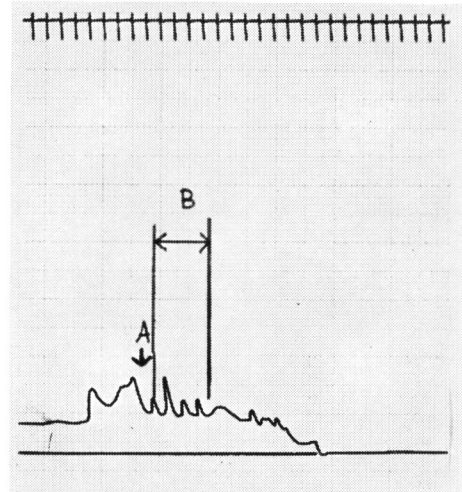


Fig. 25. A : Pressure of the bladder neck
B : Pressure of the membranous urethra.

電気刺激で膀胱収縮が促進されるという成績がある (Bors and Comarr, 1971). このような点を考えると四丘体自身も排尿について重要な役割をもつのではないかと考えられ、われわれの成績でも superior colliculus は膀胱の収縮の抑制に重要な部分であると考えられる。また inferior colliculus 後半の損傷の場合に膀胱収縮が抑制されるが、そのさい、精管の運動が亢進することは、あたかも次報で報告する骨盤神経が遮断され、下腹神経が活動性である脊髓下位損傷の場合の神経因性膀胱の場合に類似している。その点を考えると、Gione (1965) が報告しているように排尿に関する supraspinal の促進、抑制の効果はそれぞれ骨盤神経および下腹神経によって別々に伝えられるという考え方のほうがよいのではないかと考えられる。

結 語

われわれのおこなった家兎についての脊髓完全横断および脳損傷による神経因性膀胱の作成法を述べた。

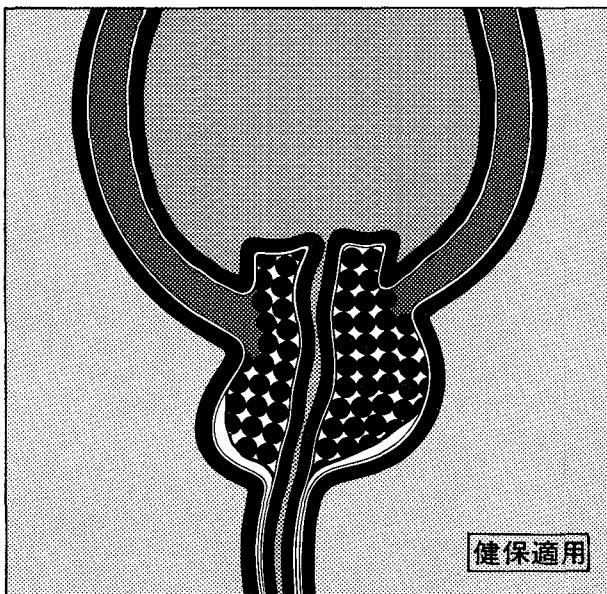
家兎について、これらの手術をおこない、長期間管理するのは困難なことではなく、臨床例のモデルとしても適当である。この実験について得た病理学的所見および膀胱壁の神経線維の状態について報告した。また脳膀胱については、superior colliculus を損傷することで、反射性膀胱が得られること、それより前の損傷では、無抑制収縮が認められる膀胱状態が得られることを報告し、superior colliculus 自身が、膀胱収縮の抑制に重要な役割をもつことを報告した。

文 献

- 1) Bros, E. and Comarr, A.E.: Neurological Urology, S. Kager, Basel・München・Paris・New York, 1971.
- 2) Gione, R. and Setekleiv: Acta Physiol. Scand., **59**: 337, 1963.
- 3) Kondo A, and Susset, J.G.: Acta Urol. Jap., **91**: 683, 1973.
- 4) 中新井邦夫：泌尿紀要，**18**：353，1972.
- 5) 田上恭一郎：泌尿紀要，**15**：321，1969.
- 6) Tang, P.C.: Neurophysiol., **18**: 583, 1955.

(1974年8月31日迅速掲載受付)

ROBAVERON®



前立腺肥大症に伴う排尿障害の
治療に！

ロバベロン

前立腺肥大症治療剤

ロバベロンは性ホルモンおよび蛋白質を含まない成熟豚前立腺抽出物の水溶性注射剤です。

適 応 症 前立腺肥大症による排尿困難、頻尿、尿線細少、排尿痛、残尿および残尿感。

包 装 1 ml×10アンプル

使用上の注意 説明書を参照下さい。

輸入発売元



日本商事株式会社
大阪市東区石町2丁目30番地

製 造 元

ロバファルム社
(スイス・バーゼル)