

学位論文題名

正常ネコおよび仙髄神経根切断ネコにおける  
外尿道括約筋の検討

第2報：下腹神経刺激に対する外尿道括約筋の反応

学位論文内容の要旨

I 研究目的

外尿道括約筋の神経支配に関してこれまで種々の議論がなされてきている。Elbadawiらは組織化学的および電顕的検討から、雄ネコ外尿道括約筋は体性神経のみならず自律神経である交感及び副交感神経の三重支配を受けていることを報告している。臨床的にも下部尿路機能異常を有する神経因性膀胱患者の外尿道括約筋は機能的には体性神経よりも自律神経支配が優位となることが指摘されている。本研究では正常ネコおよび核下型神経因性膀胱モデルとしての仙髄神経根切断ネコを対象として、交感神経である下腹神経刺激に対する外尿道括約筋の反応を検討し、外尿道括約筋への交感神経支配の機能的側面を明らかにすることを目的とした。

II 対象および方法

41頭の雄ネコを対象とした。このうち28頭は正常ネコ急性実験として用い、残りの13頭に対しては仙髄神経根切断術を行い、短期（術後1-3週、4頭）および長期（術後10-24週、9頭）の生存期間の後に実験を行った。

1. 実験方法

塩酸ケタミンおよび $\alpha$ -chloraloseを用いてネコを麻酔し、気管カニューレを挿入して人工呼吸を行った。腹部を正中切開して膀胱および近位尿道を露出し、近位尿道に小切開を加えて2本の5Frシリコンカテーテルをそれぞれ膀胱および尿道に挿入し、内腔の連続を断った。次いで両側の下腹神経を剥離し、更に恥骨上より会陰部に向けて正中切開を加え、リユールにて恥骨を除去して外尿道括約筋を露出した。外尿道括約筋筋電図の記録に際しては、先端直径が25-30 $\mu$ m、先端約100 $\mu$ mを除いて他は絶縁したタングステン電極を作成し、直視下に1

mmの間隔を置いて2本の記録電極を外尿道括約筋に刺入し、増幅器に連結して双極誘導にて導出した。下腹神経の電気刺激にあたっては、下腸間膜動脈神経節より0.5cm下方で両側の下腹神経を切断し、双極銀線電極を用いて下腹神経の遠位端を刺激した(パルス幅0.3msec, 周波数1-20Hz, 強度1-30V)。外尿道括約筋に記録される活動電位に対する種々の遮断薬の効果を検討するため、 $\alpha_1$ および $\beta$ 受容体遮断薬としてそれぞれ塩酸プラゾシン0.2mg/kg, 塩酸プロプラノロール1mg/kg, ムスカリン受容体遮断薬として硫酸アトロピン0.5mg/kg, 自律神経節遮断薬として臭化ヘキサメソニウム $2\text{ mg}/\text{min}$  (10-25mg), 神経筋接合部遮断薬として臭化パンクロニウム0.1-0.3mg/kgを用いた。

## 2. 仙髄神経根切断ネコ作成法

ペントバルビタールを腹腔内投与してネコを麻酔し、腹臥位にて第5腰椎から尾骨まで椎弓切除を行い、手術用顕微鏡下に硬膜を開いた後、第7腰髄から第1尾髄までの神経根を両側切断した。その後7-0絹糸にて硬膜を閉じ、筋層および皮膚を縫合した。術後は全例自排尿不可能となり、1日2回の手圧排尿により尿路管理を行い、生存期間中、尿路感染は観察されなかった。

測定値は平均値 $\pm$ 標準誤差をもって表し、統計的有意差検定にはt検定を用いた。

# III 結 果

## 1. 下腹神経刺激による誘発筋電図

1 Hzの頻度で下腹神経刺激を行い、外尿道括約筋の反応を検討した。正常ネコ(以下N群)および術後長期の仙髄神経根切断ネコ(以下LR群)において外尿道括約筋に誘発電位が記録されたが、術後短期の仙髄神経根切断ネコではいわゆるfibrillationとしての自発性外尿道括約筋活動電位の頻度が高く、誘発電位は同定不能であった。N群では誘発電位は主として外尿道括約筋近位側の1時から2時および10時から11時方向のみで記録されたのに対し、LR群では外尿道括約筋のどの部位からも誘発電位が記録された。誘発電位の刺激閾値および潜時はN群, LR群でそれぞれ $3.0\pm 0.2\text{ V}$ ,  $2.9\pm 0.3\text{ V}$ ,  $81.7\pm 5.7\text{ msec}$ ,  $71.5\pm 10.5\text{ msec}$ と両群で有意差を認めなかったが、誘発電位の大きさは $18.4\pm 2.4\ \mu\text{ V}$ ,  $110\pm 11.8\ \mu\text{ V}$ とLR群で有意に大きかった。(p < 0.001)。N群における誘発電位は陰部神経を介する通常の外尿道括約筋活動電位(50-300  $\mu\text{ V}$ )に比し、小さい電位であった。誘発電位に対する各遮断薬の効果はN群, LR群とも同様であった。すなわち誘発電位はプラゾシンおよびアトロピンに抵抗性で、ヘキサメソニウムおよびパンクロニウム投与により消失した。

## 2. 下腹神経頻回刺激に対する外尿道括約筋の反応

10-20Hzの周波数で5-10秒間下腹神経に刺激を加え、外尿道括約筋の反応を検討した。N群において膀胱を空虚とし、下腹神経に刺激を加えると、0.7-1.6秒の潜時において外尿道括約筋にburst様の活動電位が出現した。刺激前後各1分間の外尿道括約筋活動電位の平均頻度はそれぞれ $2.4 \pm 0.8$ ,  $24.3 \pm 7.5$  spikes/secで、刺激後は約10倍の頻度を呈した。この増強効果はプラゾシンにより抑制され、また膀胱を充満させ、膀胱-尿道弛緩反射により外尿道括約筋が弛緩した状態下ではこの増強効果は認められなかった。プラゾシン投与後、尿道内に順行性に生理食塩水(0.5-1.0ml)を注入し、尿道-尿道収縮反射により外尿道括約筋の活動電位の頻度を増加させておき、その時点で下腹神経刺激を加えると、外尿道括約筋活動は0.7-1.5秒の潜時において抑制され、この抑制効果はプロプラノロール投与により消失した。LR群においても下腹神経刺激により外尿道括約筋にburst様の誘発電位が記録されたが、その潜時および誘発電位に対する各遮断薬の効果は1Hzで刺激した時のそれらと同一であった。

## IV 考 察

下腹神経刺激(1Hz)により外尿道括約筋に記録される誘発電位は正常群、慢性仙髄神経根切断群とも $\alpha$ 受容体遮断薬およびムスカリン受容体遮断薬に抵抗性で、自律神経節遮断薬および神経筋接合部遮断薬により消失した。また慢性仙髄神経根切断群では正常群と異なり誘発電位は外尿道括約筋のどの部位からも記録され、その大きさも正常群より有意に大きかった。以上の結果から、外尿道括約筋に記録される誘発電位は交感神経節後線維が直接外尿道括約筋に作用するためではなく、下腹神経内の交感神経節前線維から下部尿路に分布する副交感神経節後ニューロンへのシナプスを介しており、副交感神経節後線維終末から放出されるアセチルコリンが外尿道括約筋運動終板のニコチン受容体に作用することにより発現することが示唆され、また慢性仙髄神経根切断群では体性神経を除神経された外尿道括約筋運動終板のニコチン受容体と副交感神経節後線維との間により機能的な関係が形成されることが示唆された。

下腹神経単発刺激により正常ネコの外尿道括約筋に記録される誘発電位は陰部神経を遠心路とする外尿道括約筋の活動電位に比し微小であることから、正常の外尿道括約筋の活動は主として体性神経により調節されていると考えられるが、正常群における下腹神経頻回刺激の結果から、交感神経は尿道平滑筋の収縮あるいは弛緩を介して尿道からの求心性出力を変化させ、ひいては外尿道括約筋の活動性にも影響を与え得ることが示唆された。

## V 結 語

正常ネコおよび仙髄神経根切断ネコを対象として、下腹神経刺激に対する外尿道括約筋の反応を検討した。交感神経はその節前線維から副交感神経節後ニューロンへのシナプスを介して外尿道括約筋に作用することが示唆され、慢性仙髄神経根切断ネコにおいては外尿道括約筋は機能的に自律神経支配へと変化することが示された。また交感神経は尿道平滑筋への作用を介して尿道からの求心性出力を変化させ、外尿道括約筋の活動性に影響を与え得ることが示唆された。

## 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 小 柳 知 彦  
副 査 教 授 金 田 清 志  
副 査 教 授 加 藤 正 道

目的：外尿道括約筋の神経支配に関してこれまで種々の議論がなされてきている。Elbadawiらは電頭を用いた一連の形態学的検討から雄ネコ外尿道括約筋は体性神経のみならず、交感神経および副交感神経の三重支配を受けていることを報告している。本研究は正常ネコおよび核下型神経因性膀胱モデルとしての仙髄神経根切断ネコを対象として、交感神経である下腹神経刺激に対する外尿道括約筋の反応を検討し、外尿道括約筋への交感神経支配の機能的側面を明らかにすることを目的としたものである。

対象と方法：41頭の雄ネコを対象とし、このうち28頭は正常ネコ急性実験として用い、他の13頭に対して後述の仙髄神経根切断術を行い、短期（術後1-3週、4頭）および長期（術後10-24週、9頭）の生存期間の後に実験を行った。塩酸ケタミンおよび $\alpha$ -chloraloseを用いてネコを麻酔後、腹部を正中切開して膀胱および尿道を露出し、近位尿道に小切開を加えて2本の5Frシリコンカテーテルを膀胱および尿道に挿入し、内腔の連続を断った。次いでリユールにて恥骨を除去して外尿道括約筋を露出した。外尿道括約筋筋電図の記録に際しては直視下に1mmの間隔をおいて2本の記録電極（先端直径が25-30 $\mu$ mのタングステン電極）を外尿道括約筋に刺入し、双極誘導にて導出した。下腹神経の電気刺激にあたっては、下腸間膜動脈神経節より0.5cm下方で両側の下腹神経を切断し、その遠位端を刺激した（パルス幅0.3msec、周波数1-20Hz、強度1-30V）。仙髄神経根切断術はペントバルビタール麻酔下に第5腰椎から尾骨まで椎弓切

除を行い、手術用顕微鏡下に硬膜を開き、第7腰椎から第1尾髄までの神経根を両側切断し、その後、硬膜、筋層および皮膚を縫合した。術後は全例自排尿が不可能となり、1日2回の手圧排尿により尿路管理を行った。

結果：1) 1 Hzの下腹神経刺激により正常ネコ（以下N群）および術後長期の慢性仙髄神経根切断ネコ（以下LR群）において外尿道括約筋に誘発電位が記録されたが、術後短期の仙髄神経根切断ネコでは所謂 fibrillation としての自発性外尿道括約筋活動電位の頻度が高く、誘発電位は同定不能であった。N群では誘発電位は外尿道括約筋の一部でしか記録されなかったが、LR群では外尿道括約筋のどの部位からも誘発電位が記録された。誘発電位の刺激閾値および潜時はN群、LR群で有意差を認めなかったが、誘発電位の大きさはLR群で有意に大きかった。両群とも誘発電位は、 $\alpha 1$  受容体遮断薬（塩酸プラゾシン0.2mg/kg）およびムスカリン受容体遮断薬（硫酸アトロピン0.5mg/kg）に抵抗性で、自律神経節遮断薬（臭化ヘキサメソニウム2mg/min, 10-25mg）および神経節接合部遮断薬（臭化パンクロニウム0.1-0.3mg/kg）投与により消失した。

2) N群において膀胱を空虚とし、下腹神経に頻回刺激（10-20Hz, 5-10秒間）を加えると、0.7-1.6秒の潜時において外尿道括約筋に burst 様の活動電位が出現し、外尿道括約筋活動の増強が認められた。プラゾシン投与後にはこの増強効果は認められず、また膀胱を充満させ膀胱-尿道弛緩反射により外尿道括約筋が弛緩した状態下ではこの増強効果は認められなかった。プラゾシン投与後、尿道内に生理食塩水を注入し、尿道-尿道収縮反射により外尿道括約筋活動を増強させておき、その時点で下腹神経に頻回刺激を加えると、外尿道括約筋活動は0.7-1.5秒の潜時において抑制され、この抑制効果はプロプラノロール投与により消失した。LR群においても頻回刺激により外尿道括約筋に burst 様の誘発電位が記録されたが、その潜時および誘発電位に対する各遮断薬の効果は1 Hzで刺激した時のそれらと同一であった。

考察：1 Hzの下腹神経刺激により外尿道括約筋に記録される誘発電位に対する各遮断薬の効果から、誘発電位は下腹神経内の交感神経節前線維から副交感神経節後ニューロンへのシナプスを介しており、副交感神経節後線維終末から放出されるアセチルコリンが外尿道括約筋運動終板のニコチン受容体に作用することにより発現することが示唆された。また慢性仙髄神経根切断群では誘発電位は外尿道括約筋のどの部位からも記録され、その大きさも正常群に比し有意に大きいことから、慢性仙髄神経根切断群では体性神経を除神経された外尿道括約筋運動終板のニコチン受容体と副交感神経節後線維との間により機能的な関係が形成されることが推測された。正常群における下腹神経頻回刺激の結果から、交感神経は尿道平滑筋の収縮あるいは弛緩を介して尿道

からの求心性出力を変化させ、ひいては外尿道括約筋活動に影響を与え得ることが示唆された。以上、本研究は外尿道括約筋機能への自律神経、殊に交感神経の関与とその様式を詳細な実験により明らかにしたものでその学術的意義は高く学位授与に値するものと判定された。