

Title	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3 神経因性膀胱についての生理学および生化学的実験成績
Author(s)	中新井, 邦夫; 太田, 謙; 佐藤, 義基; 清水, 世安; 下平, 正文
Citation	泌尿器科紀要 (1974), 20(10): 645-664
Issue Date	1974-10
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2433/121720">http://hdl.handle.net/2433/121720</a>
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

# 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 III

神経因性膀胱についての生理学的および生化学的実験成績

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)

下 平 正 文\*

清 水 世 安\*\*

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

—RESULT OF PHYSIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL STUDY  
ON THE EXPERIMENTAL NEUROGENIC BLADDER—

Kunio NAKAARAI, Ken OHTA and Yoshihiko SATO

*From the Department of Urology, Hoshigaoka Welfare Pension Hospital*

Masafumi SHIMOHIRA (Biological Division)

and Yoan SHIMIZU (Pharmacological Division)

*From the Research Laboratory of Nippon Shoji Kaisha, Ltd.*

*(Chief: K. Fujimoto)*

Through the physiological and the biochemical study, the effects of prostatic extract (Robaveron) were investigated on the rabbits with experimental motor neuron lesion by the perfect transection of the spinal cord.

Experiments were carried out with two groups, in which one was transected the spinal cord at the level of the twelfth dorsal vertebra and another was transected at the level of the fifth lumbal vertebra after two weeks of operation. The pattern of neurogenic bladder was established within two weeks.

From the physiological experiments, it became clear that the sphincter was important as the factor for the lower urinary tract obstruction in the case of upper motor neuron lesion, whereas the bladder neck was more dominant than sphincter in the case of lower motor neuron lesion and that in the lower motor neuron lesion, the acceleration of the vas deferens motility was observed by the stimulation on the urinary bladder, and the regular low voltage contraction in the case of lower motor neuron lesion was the rhythmical contraction of the detrusor muscle itself, moreover it was not influenced by the electrical stimulation of

\* 生物研究部 \*\* 薬理研究部

hypogastric nerve.

Prostatic extract (Robaveron) increased the elasticity of detrusor muscle and the voiding pressure regardless of upper or lower motor neuron lesion, furthermore in the case of lower motor neuron lesion increased action potential to the rhythmical characteristic contraction of the urinary bladder.

On the biochemical study, Robaveron increased permeability of organic acid of TCA cycle member to the mitochondria membrane and result in the elevation of the respiration of TCA cycle. The potent activity of Robaveron was found in the experiment under succinate or oxalacetate, on the comparison of the both, succinate was more efficiently utilized than oxalacetate, while citrate was hardly utilized. Furthermore the respiration of urinary bladder under succinate especially decreased in the case of lower motor neuron lesion, and the decreasing respiration was recovered by injection of Robaveron.

From these physiological and biochemical experiments, it was concluded that the beneficial effect of Robaveron on the urinary bladder function was thoroughly myotropic and Robaveron was extensively useful for the improvement in the neurogenic bladder.

前立腺抽出物 (Robaveron) の排尿機能におよぼす影響について、正常成熟家兎で検討した成績は先に報告した (中新井・園田, 1972)。その成績を要約すると、ロバベロンは、膀胱壁の弾力性を増加させることにより、膀胱の収縮効率を増加させ、またこの効果が筋電図的には膀胱の電気的活動性が増加し、とくに排尿時には単位時間当りの電気的活動の増加が認められるというものである。

今回の報告では、脊髄損傷および脳損傷により作成した神経因性膀胱家兎について、前立腺抽出物の効果ならびに実験的神経因性膀胱について、基礎的事項を検討したので報告する。

### 実験方法

実験は生理学的実験と生化学的実験にわかれる。

神経因性膀胱を実験的に作成する方法については、前報に報告した方法 (中新井・ほか, 1974) に準じておこなった。

実験はロバベロン投与群と非投与群に分けておこない、ロバベロン投与群は手術日より、家兎1羽当りロバベロン 1 cc を連日実験当日まで筋注した。

各実験は手術 (前報) 後、2 週間目におこなった。この時期は前に報告したように神経因性膀胱の特徴的な各型が完成した時期に当る。

#### (A) 生理学的実験

実験で検討した事項および方法については先に報告したもの (中新井・園田, 1972) と本質的に同じである。すなわち、次の事項について検討した。

- (1) 膀胱固有の律動的収縮運動
- (2) 尿量の変化に伴う膀胱の固有の内圧の変化、特

に膀胱の収縮をきたす直前の膀胱内圧：反射性膀胱については、この変化そのものの記録であるが非反射性膀胱については、少ない尿量で、内圧が定常状態の場合を基礎圧値 (基圧値と略す) とし、膀胱内容 400 ml で内圧が最高値を呈する膀胱内圧をもって収縮圧値に充当した。

(3) 膀胱の収縮圧：反射性膀胱の場合は定義どおりの圧の値であるが、非反射性膀胱の場合は、(2) で述べた値を収縮圧に充当した。

(4) それぞれの運動状態を比較できる指標として、膀胱利尿筋の筋電図を膀胱三角部より双極誘導により誘導した。

(5) 膀胱頸部の圧と尿道膜様部の圧の比較：これは神経因性膀胱の排尿障害について、膀胱頸部の抵抗と外括約筋部分の抵抗とのどちらが、大きな意味をもつかを検討する目的で比較した。

(6) 球海綿筋の筋電図：この測定の意味についてはすでに述べているが (中新井・園田, 1972)、ここでは、それ以外に、上記 (5) の外括約筋部分での抵抗の実態を補足する意味がある。

実験方法は、先の正常成熟雄性家兎についての実験法と同じであるが、膀胱の筋電図は三角部のみから誘導し、それ以外に精管に極間距離 5 mm で、白金線を巻き、周囲を薄いゴム膜で被覆し、精管の筋電図を双極誘導でとるとともに、下腹神経を大動脈分岐部の下で見いだし、極間距離 5 mm で白金線を巻き、この双極電極を通じ下腹神経を電圧 5 V の矩形波で電気刺激した。この電気刺激の効果を膀胱および精管の筋電図で検討した。

膀胱頸部の圧力と外括約筋部の圧力の測定は、No.

3 のネラトンカテーテルの先端に薄いゴム膜でバルーンを作り、このカテーテルを尿道を通じて膀胱内に挿入し、膀胱内に確実に挿入されたことを確認したのち、1~2 ml の空気でバルーンをふくらませ、ネラトンカテーテルを電気圧力計のトランスジューサーに接続した。次いで徐々にこのカテーテルを抜去しつつ、膀胱頸部、尿道膜様部でバルーンに加わる圧力を測定した。家兎の個体により尿道の内径は必ずしも一定ではないし、バルーンはできる限り同一のものを用いたが、これを引いてくる速度でも圧力は影響を受けるし、そのほか、人工的産物がいりすぎるので、この圧力の絶対値の記載は意味がないと考え、膀胱頸部を通過するときにバルーンに加わる圧力と尿道膜様部を通過するときにバルーンに加わる圧力との比として表現することにした。したがって、この比が1より大であれば膀胱頸部の圧力が尿道膜様部の圧力を上回り、1以下であれば、後者の圧力が前者を上回ることになる。

測定はまず無麻酔で、尿道内に4号ネラトンカテーテルを挿入して膀胱内圧を測定するとともに、球海綿筋の筋電図を記録した。

次いで上記の方法に基づいて、膀胱頸部の圧力、尿道膜様部の圧力を測定した。その後5%ネンブタール0.5 ml/kg (ペントバルビタールナトリウムとして20 mg/kg) を静注して麻酔後、開腹し、膀胱利尿筋、精管の運動状態に対する実験をおこなった。

## (B) 生化学的実験

この実験では正常動物に対する実験と神経因性膀胱家兎に対する実験とにわかれる。

### (1) 正常動物に対する実験

ブタの前立腺およびラット肝の homogenates および mitochondria に対するロバベロン<sup>®</sup>の作用を TCA cycle member の有機酸の酸化酵素活性を指標として検討した。

#### (a) 実験材料

Wistar 系雄性ラット (体重300~350 gで比較的高齢動物) の肝臓および大阪食肉加工市場で屠殺した雄性ブタの新鮮前立腺体部を用いた。

#### (b) 顆粒の調製法

(i) ラット肝 mitochondria および homogenates の調製：各実験群ごとに2匹の動物を用い、断頭により放血致死せしめたのち、肝全葉を摘出し、常法に従いポッター・エレベジウム・ホモゲナイザーにより homogenates を調製した。これらはすべて、tris 0.05 M (pH 7.0) を含む 0.25 M sucrose 中で調製された。また mitochondria は、8,000 × g の沈殿分画

を同溶液で1回洗浄したのち、再浮遊して作った。

(ii) ブタ前立腺 homogenate の調製：2匹分の新鮮前立腺体部 (各実験ごとに入手) を上記と同要領で調製した。

#### (c) Warburg 検圧法

常法に従い20% KOH で CO<sub>2</sub> を補足した空気を気相とする反応系で37°C で測定した。

#### (2) 神経因性膀胱家兎に関する実験

実験的脊髄損傷を作成した雄性家兎の膀胱三角部、体部および大腿筋の組織呼吸に対するロバベロンの作用を、正常動物の場合と同様に TCA cycle member の有機酸の酸化酵素活性を指標として検討した。

#### (a) 組織の調整

上記のそれぞれの組織を -20°C のフリーザー中で凍結保存し、用に臨んでこれを使用した。

試料は1群5羽の家兎から分離した組織塊を混合し、それらをまず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、円形紙で注意深く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。

#### (b) Warburg 検圧法

このようにして調製した比較的恒量の組織片を manometer の主室中に入れ、基質として succinate, citrate および oxalacetate 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。この際の反応条件は側室中に0.1 M 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 (基質の終末濃度は0.01 M となる)、副室中には20%の KOH 0.2 ml を加えて一定とした。

## 生理学的実験の結果

生理学的実験は全例とも神経損傷作成後、14日目に実験をおこなった。

### (A) 脊髄上位損傷群：

Fig. 2 に示すように全例とも少ない尿量で反射的収縮が認められる。反射的収縮を引き起こす膀胱容量の閾値は、50 ml 前後から300 ml までの範囲内にあり、実験に供した21例中膀胱容量250 ml 以上で反射的収縮の認められたものは5例であり、他はすべて200 ml 以下の膀胱容量で反射的収縮が認められる。膀胱の最大収縮圧、排尿直前の膀胱内圧および収縮振幅について検討した結果は Table 1 に示した。無麻酔の状態では、膀胱の最大収縮圧の平均値は非投与群で

43.5 mmHg, ロバベロン投与群では 48.5 mmHg であった。排尿直前の膀胱内圧の平均値は非投与群で 16.1 mmHg, ロバベロン投与群では 12.9 mmHg で

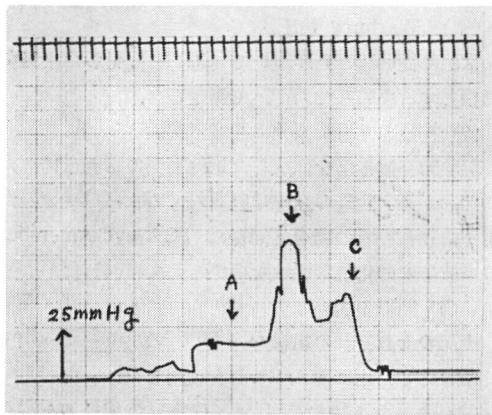


Fig. 1. Upper motor neuron lesion.

- A : Pressure of the bladder neck.  
 B : Pressure of the membranous urethra.  
 C : External orifice.

あった。収縮振幅の平均値は非投与群で 27.4 mmHg, ロバベロン投与群では 35.6 mmHg であった。つまり収縮振幅は, ロバベロン投与群においては, 非投与群に比べて 1.3 倍の収縮振幅となっている。

膀胱頸部圧と尿道膜様部圧との比について検討すると, 非投与群ではその値 0.50 に対してロバベロン投与群では 0.61 となっている。いずれもこの比は 1 以下の値となっており, 脊髄上位損傷の場合は, 膀胱頸部の抵抗よりも, 尿道膜様部での抵抗が著しく大きいことが認められる (Fig. 1).

内圧曲線の型については, ロバベロン投与群では, 著しい反射的収縮が認められる以前でも Fig. 2, 3 のように律動的収縮の頻度の増加する状態が認められる。また家兎の下肢の刺激により mass reflex としての膀胱収縮も認められる (Fig. 4).

筋電図所見では, 尿量の増加に伴い, また膀胱の収縮に先だてて球海綿筋に著しい収縮が認められ (Fig. 5), 排尿に伴って電氣的静止状態となり, さらに, 排

Table 1. Voiding pressure of upper motor neuron lesion rabbit on non or treatment.

	No.	Maximum pressure of the bladder contraction (mmHg)	Base pressure (mmHg)	Pressure amplitude (mmHg)	Pressure bladder neck / Pressure membranous urethra	
Upper motor neuron lesion	Non treatment	1	50.0	15.0	35.0	0.85
		2	72.5	22.5	50.0	0.83
		3	30.0	7.5	22.5	0.17
		4	35.0	7.5	27.5	0.70
		5	52.5	20.0	32.5	0.26
		6	55.0	20.0	35.0	0.39
		7	32.5	18.0	14.5	0.18
		8	35.0	20.0	15.0	0.83
		9	38.0	23.0	15.0	0.57
		10	34.0	7.5	26.5	0.25
	Ave.	43.5	16.1	17.4	0.50	
Upper motor neuron lesion	Treatment with Robaveron	1	52.5	25.0	27.5	1.03
		2	37.5	10.0	27.5	0.55
		3	42.5	7.5	35.0	0.29
		4	60.0	7.5	52.5	0.33
		5	56.0	17.5	38.5	0.68
		6	55.0	6.3	48.7	0.80
		7	35.0	6.3	28.7	0.73
		8	47.5	12.5	35.0	0.69
		9	29.0	14.0	15.0	0.27
		10	87.5	25.0	62.5	0.73
		11	30.5	10.0	20.5	0.60
Ave.	48.5	12.9	35.6	0.61		

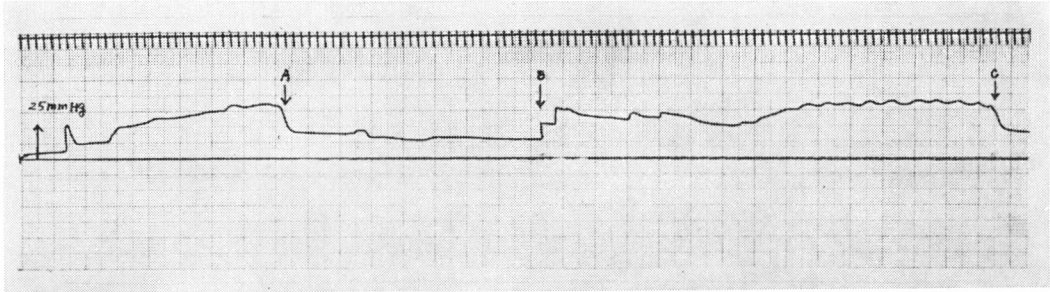


Fig. 2. Upper motor neuron lesion. Reflex contraction of the bladder by 50 ml of bladder urine.  
A, C : Catheter is propelled out. B : Reset of indwelling catheter.

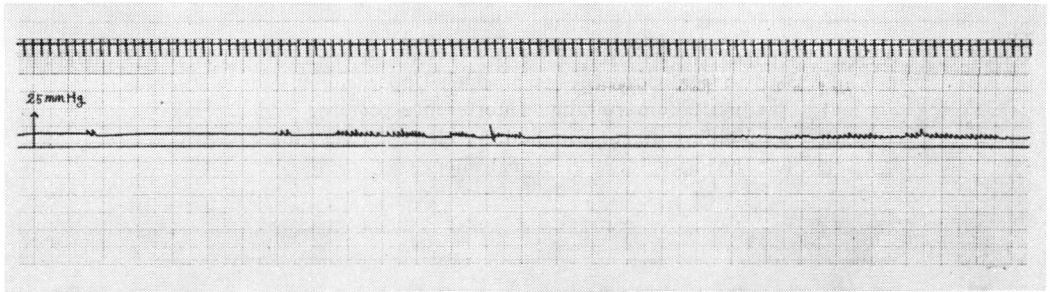


Fig. 3. Upper motor neuron lesion: Rhythmical contraction of the bladder is increased by Robaveron.  
Cystometry: 100 ml of bladder urine.

尿の終了に伴い、短時間持続する電気的活動が認められ、またその直後の膀胱内容量の少ない間は、ふたたび電気的静止状態になる (Fig. 6) という球海綿筋収縮の一般的特徴が維持されている。球海綿筋筋電図については、振幅およびスパイク発射の頻度とも、非投与群とロバペロン投与群の間に著明な差異は認められ

なかった。膀胱三角部の筋電図については、脊髓上位損傷群において膀胱の律動的収縮を示す筋電図が尿量の増加に伴い明らかに認められる。この筋電図のパターンについては先に報告しているが (中新井・ほか, 1974), 非投与群とロバペロン投与群の間にはこのパターンについての相違は認められない。しかし一つ一つのスパイク発射について検討していくと、ロバペロン投与群では、スパイク発射の振幅が、非投与群に比較して大きく、一般に高電位のスパイク発射が認められる。この所見は、尿量が比較的少なく、膀胱の律動的収縮と解釈される場合にも、排尿直前で、三角部

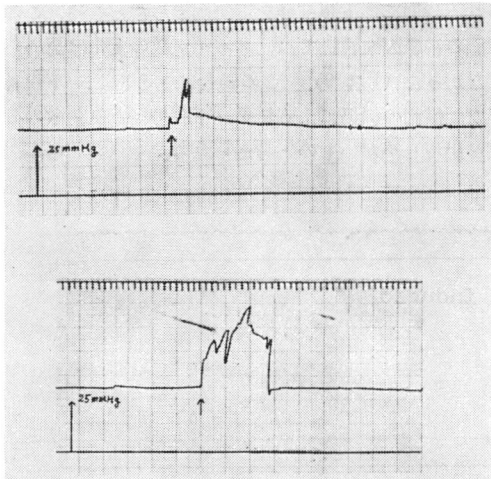


Fig. 4. Reflex contraction of the bladder induced by stimulation to the leg (mass reflex).

Table 2. Frequency of spike per sec. (EMG) on the trigone in upper motor neuron lesion rabbit.

	Frequency of spike per sec.					
	Before stimulation			After stimulation		
Electrical activity of the trigone	59	39	29	45	39	32
	39	33	33	33	39	42
	27			31	36	45
Ave.	37			38		
S.D.	±10.7			± 5.4		

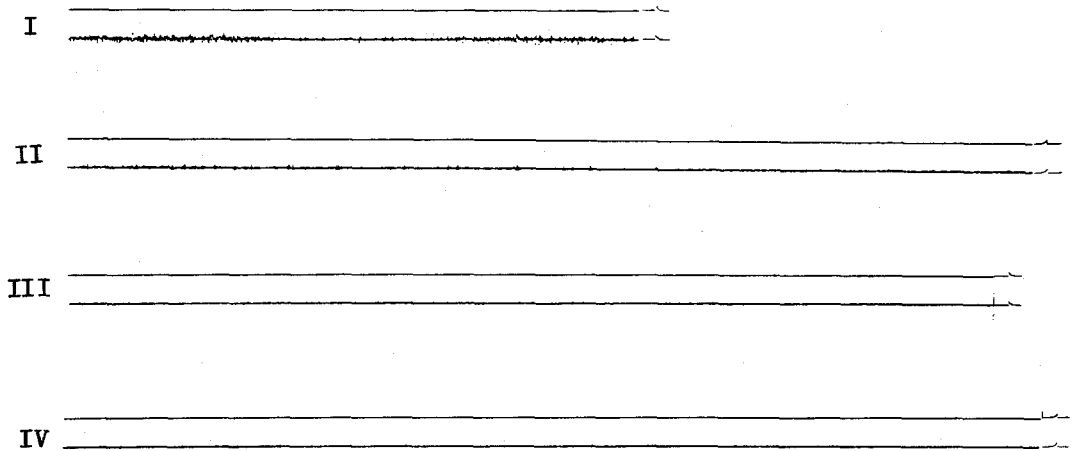


Fig. 5. EMG of the bulbocavernosus muscle: Upper motor neuron lesion.  
 I : Just before voiding: Interference pattern.  
 II : Voiding start: Diminishing electrical activity.  
 III, IV : During voiding electrical silence.

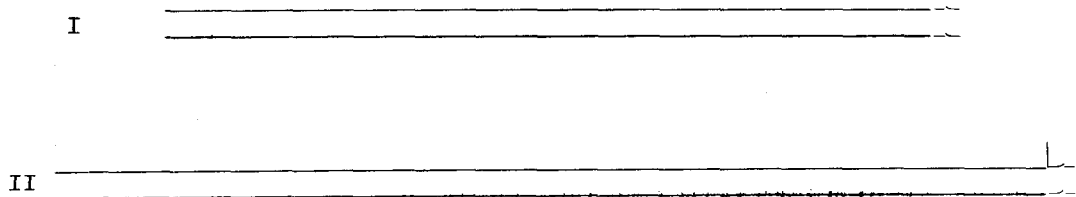


Fig. 6. EMG of the bulbocavernosus muscle: Upper motor neuron lesion.  
 I : During voiding.  
 II : During voiding to end of voiding reappearance of electrical activity with short duration.

に最大収縮が認められる際に、同様に認められる変化である (Fig. 7, 8). しかし、単位時間当りの電気的活動の頻度は非投与群とロバベロン投与群の間に大きな相違は認められない。

脊髄上位損傷群で、膀胱内に尿量が少ない場合に膀胱に認められるスパイク発射はかなり不規則ではある

が (Table 2), 比較的定常状態のスパイク発射が認められる時期に、下腹神経を電気刺激したところ、この状態の神経因性膀胱では、スパイク数の変化は認められなかった (Fig. 9). この場合は主として、下腹神経支配髄節の損傷による結果、下腹神経電気刺激の効果が出現しがたいものと考えられる。

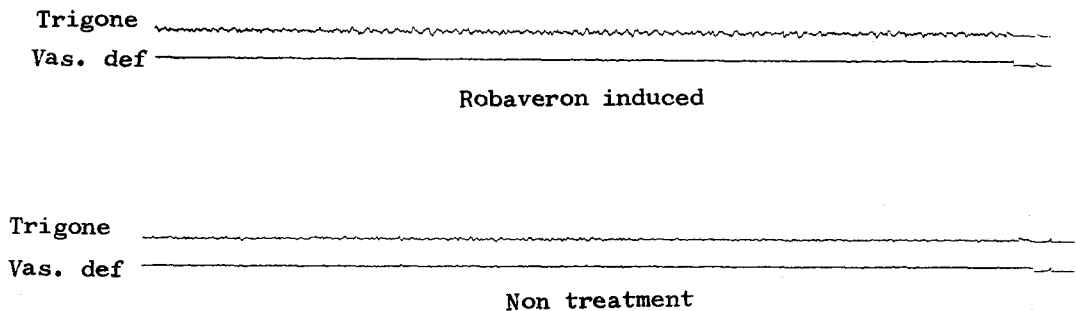


Fig. 7. Upper motor neuron lesion: Just before voiding (reflex voiding).  
 EMG of the trigonal muscle and vas deferens.

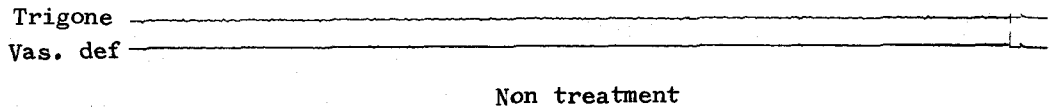
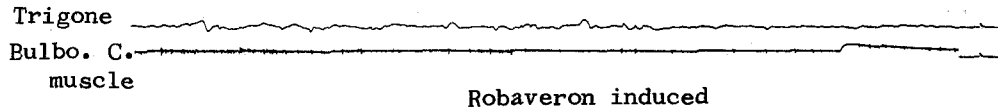


Fig. 8. Upper motor neuron lesion: Rhythmical contraction phase in small bladder urine. EMG of the trigonal muscle and vas deferens.

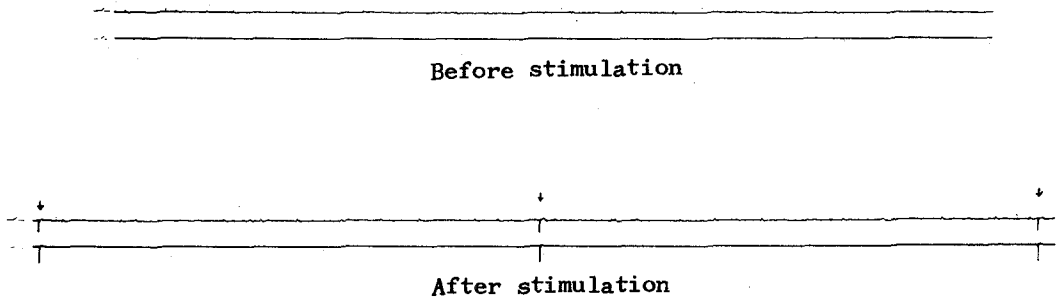


Fig. 9. Upper motor neuron lesion: Rhythmical contraction of the bladder wall and hypogastric nerve stimulation. EMG of the trigonal muscle above record. (↓): Indicate stimulation.

Table 3. Voiding pressure of lower motor neuron lesion rabbit on non or treatment.

	No.	Maximum pressure of the bladder contraction (mmHg)	Base pressure (mmHg)	Pressure amplitude (mmHg)	Pressure	
					bladder neck	membranous urethra
Lower motor neuron lesion	Non treatment	1	27.5	15.0	12.5	2.0
		2	15.0	12.5	2.5	4.3
		3	17.5	5.0	12.5	1.5
		4	35.0	10.0	25.0	0.7
		5	17.5	5.0	12.5	0.6
		6	20.0	12.5	7.5	1.7
		7	18.0	13.0	5.0	1.6
		8	20.0	10.5	9.5	0.6
		9	25.0	18.0	7.0	0.6
	Ave.	21.7	11.3	10.4	1.5	
Lower motor neuron lesion	Treatment with Robaveron	1	45.0	30.0	15.0	0.7
		2	20.0	12.0	8.0	1.6
		3	37.5	7.5	30.0	1.3
		4	23.8	10.0	13.8	1.6
		5	45.0	15.0	30.0	0.9
		6	22.5	15.0	7.5	1.6
		7	42.5	10.0	32.5	2.4
	Ave.	33.8	14.2	19.5	1.4	



（B） 脊髓下位損傷群：

16例の全例とも膀胱の反射的収縮は認められない。この場合の膀胱の最大収縮圧としたものは、膀胱内容400 ml のときの膀胱内圧の最大値をしるすこととし、基圧値とは、比較的少ない尿量で、膀胱内圧が増加する以前の内圧が定常状態のときの値をとることとした。Table 3 にこれらの値を示した。無麻酔の状態では、膀胱の最大収縮圧の平均値は、非投与群で 21.7 mmHg、ロバベロン投与群で 33.8 mmHg、基圧値の平均値は、非投与群で 11.3 mmHg、ロバベロン投与群で 14.2 mmHg、収縮振幅の平均値は、非投与群で 10.4 mmHg、ロバベロン投与群で 19.5 mmHg であった。つまり、収縮振幅は、ロバベロン投与群では、非投与群に比較して 1.9 倍の収縮振幅となっている。

膀胱頸部圧と尿道膜様部圧との比について検討する

と、非投与群では、その値が 1.5 に対して、ロバベロン投与群では、この値が 1.4 となっている。いずれもこの値は 1 以上の値となっており、脊髓下位損傷の場合は、尿道膜様部の抵抗よりも、膀胱頸部での抵抗のほうが大きな意味をもつことを示す成績となっている (Fig. 10)。

筋電図検査成績では、全例とも球海綿筋の筋電図は球海綿反射、膀胱の充満時、腹部圧迫による排尿中を含めて電氣的静止状態にある。この点については非投与群と、ロバベロン投与群については全く相違がない。

膀胱三角部の筋電図は全例とも著しく低電位ではあるが、律動的収縮と考えられる電氣的活動が全く消失しているわけではない (Fig. 11)。そして、骨盤神経の影響が遮断されたと考えられるこのような場合は、

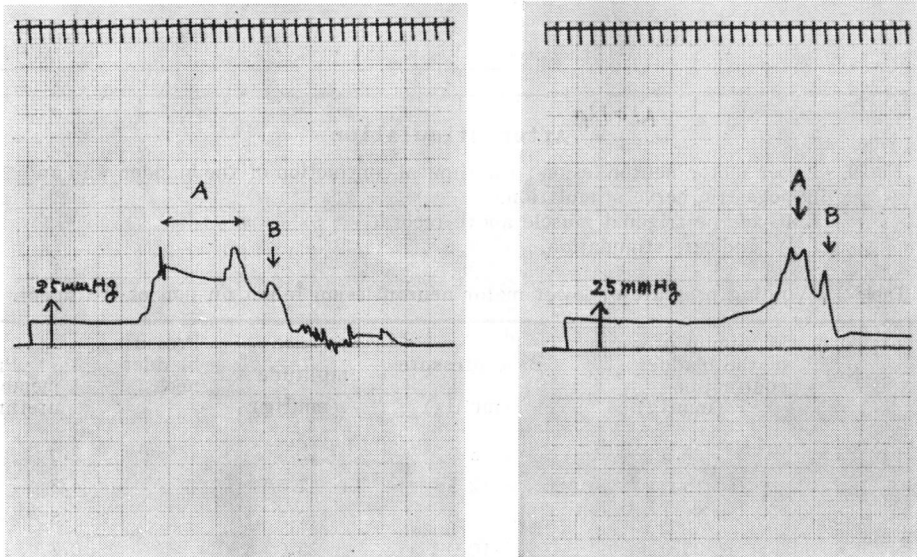


Fig. 10. Lower motor neuron lesion.  
A : Pressure of the bladder neck.  
B : Pressure of the membranous urethra.

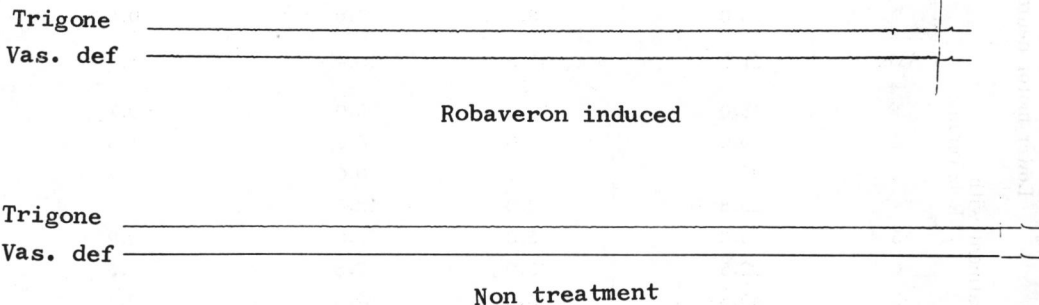


Fig. 11. Lower motor neuron lesion.  
EMG of the trigonal muscle and vas deferens.

その律動的な電氣的活動は、脊髄上位損傷の場合に比較して規則的でむしろ変動の少ない収縮である (Fig. 11, Table 4). またこの場合の律動的収縮は手圧による排尿および排尿中に電氣的活動がとくに増加するという事実はない (Fig. 12). そしてこの律動的収縮は下腹神経の電気刺激によっても、その活動性を変化して電氣的活動性が減少することはない (Fig. 13-A, B, Table 4).

膀胱三角部の筋電図が比較的低電位で見にくいのに対して、精管の筋電図は全例とも明瞭に認められ、下腹神経の電気刺激によって、その活動性が増加する

(Fig. 13-A, B, Table 4). また、膀胱に手圧を加えて排尿させるさいに、三角部にとくに電氣的活動が増加するという事実はないが、精管の運動性は膀胱内の注水量を増加させていった場合および膀胱に手圧を加えて排尿させる場合にも電氣的活動が増加する (Fig. 14).

このような膀胱三角部、精管の筋電図から得られた成績については非投与群とロバベロン投与群の間に差が認められない。しかし両群の間では、三角部の筋電図について、その振幅に明らかな相違が認められた (Fig. 11~14). すなわち、ロバベロン投与群では、振

Table 4. Frequency of spike per sec. (EMG) on the trigone and vas deferens in lower motor neuron lesion rabbit.

	1						2							
	Frequency of spike per sec.						Frequency of spike per sec.							
	Before stimulation			After stimulation			Before stimulation			After stimulation				
Electrical activity of the trigone	42	36	41	40	42	46	40	45	36	47	40	43		
				42	38	35				38	47	44		
Electrical activity of vas deferens	45	47	45	51	59	59	45	54	44	62	67	60		
Electrical activity of the trigone	Ave.		40.22						42.22					
	S.D.		± 3.42						± 3.93					

Before crede maneuver

Robaveron induced

On crede maneuver

Fig. 12. Lower motor neuron lesion: EMG of the trigonal muscle.

Trigone \_\_\_\_\_  
 Vas. def \_\_\_\_\_

Before stimulation

Trigone \_\_\_\_\_  
 Vas. def \_\_\_\_\_

After stimulation

Fig. 13-A. Lower motor neuron lesion: Rhythmical contraction of the bladder wall and hypogastric nerve stimulation. EMG of the trigonal muscle and vas deferens.

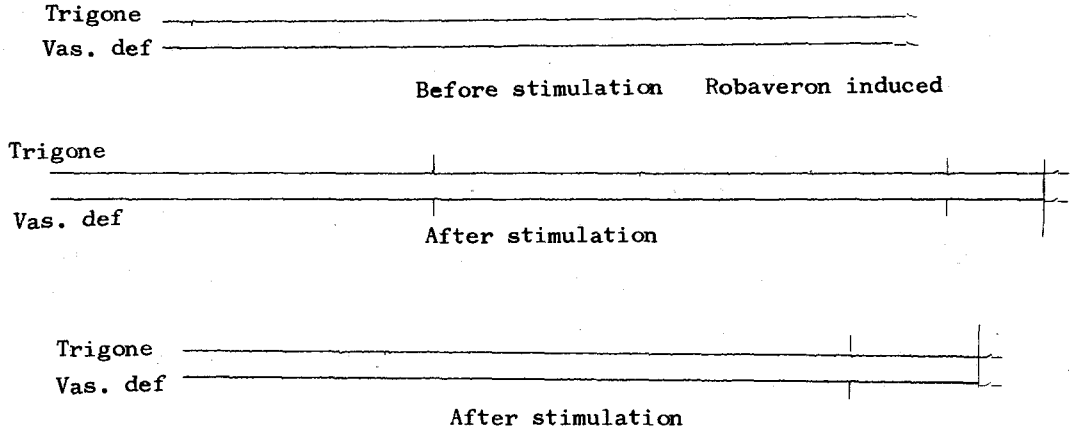


Fig. 13-B. Lower motor neuron lesion: EMG of the trigonal muscle and vas deferens.

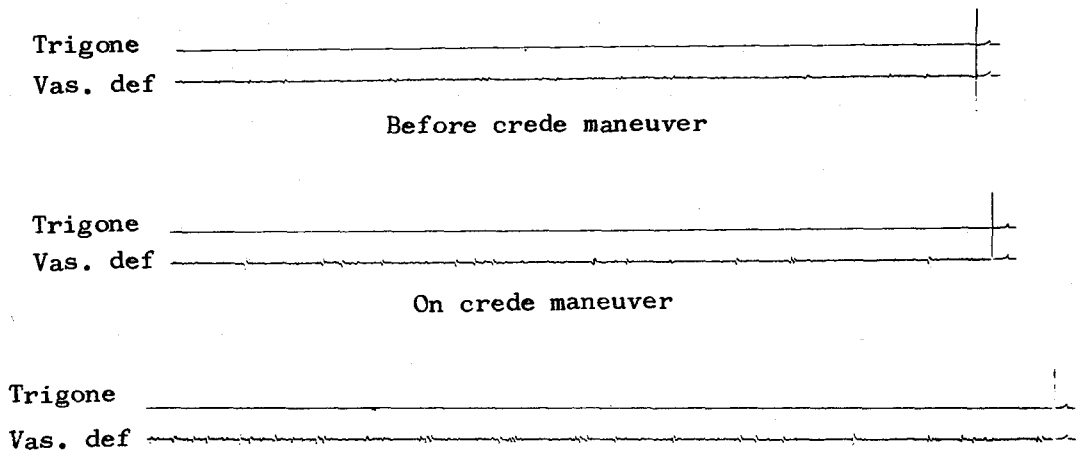


Fig. 14. Lower motor neuron lesion: EMG of the trigonal muscle and vas deferens Robaveron induced.

幅が大きく、非投与群に比して明らかに高電位のスパイクが認められる。しかし、単位時間当りの電気的活動の頻度については、脊髓上位損傷群の場合と同様に変化が認められなかった。

#### 生理学的実験に関する考察

上記の結果の中に神経因性膀胱そのもののパターンと考えられる成績が示されている。まずこれを整理すると、

(1) 神経因性膀胱の排尿障害に関して、膀胱頸部と尿道膜様部の圧力が、どの程度下部尿路を緊縮するかという点に関しては、脊髓上位損傷（反射性膀胱）の場合には、尿道膜様部、つまり外括約筋の緊縮作用が著しく、膀胱頸部の抵抗を上回る。しかし、脊髓の下位損傷の場合には、膀胱頸部の圧力が、尿道膜様部の

圧力を上回る。

(2) 脊髓下位損傷の場合に、膀胱壁の規則的な律動的収縮は著しく低電位である。また、下腹神経の電気刺激はこの律動的収縮活動に対して影響をもたない。一方、正常の場合は、下腹神経の電気刺激は膀胱に対して一過性の収縮効果のあとに著明な弛緩効果がみられることが古くから知られている (Elliott, 1907; Langley and Anderson, 1895, 1896; Sherrington, 1892; Stewart, 1899; Edmund and Roth, 1920)。また、膀胱壁の筋電図に認められる電気的活動も著明に抑制されることが知られている (中新井, 1972)。本研究の脊髓下位損傷の場合は、骨盤神経がすでに遮断されている。この場合にみられる不規則な律動的収縮が、下腹神経の電気刺激で影響されないことは、この律動的収縮が、膀胱壁固有のものであると考えられ

る。このような成績は膀胱内圧に関する研究で知られている成績と軌を一にするものと考えられる。すなわち、膀胱壁内神経叢、および膀胱壁内外の小神経細胞群がこの律動的活動の中心であるとするものである (Elliot, 1907; 佐藤ら, 1956)。この膀胱壁に固有の規則的な律動的活動の状態そのものと、排尿直前に膀胱壁に認められる電気的活動の増加とは全く別個のものである。後者の場合には骨盤神経内にもはっきり電気的活動の増加が認められ (中新井, 1972)、下腹神経の電気刺激により、その活動の抑制が認められる性質のものである。

この固有の膀胱壁の律動的収縮は、膀胱の筋緊張の状態そのものと密接に関係するものと考えられる。

また、脊髄の下位損傷の場合に、膀胱に加わる刺激で精管の運動性が亢進するという事実は、このような場合には、膀胱の刺激が排尿を引き起こすことなく、単に下腹神経さらには交感神経系の興奮を引き起こすということを示すものである。われわれは、29歳の二分脊椎の男子で膀胱充満時に射精するという例を経験しているが、このような臨床例をも理論的に説明しうるものと考えられる症例である。

以上の事実が、神経因性膀胱のパターンに関するものとして、この実験から得られている。このような成績の上に考察を進めたいと考える。

#### (I) ロバベロンの効果について

神経因性膀胱家兎に関するロバベロンの効果は本質的には、正常家兎の場合と異なることはない。すなわち、反射的収縮が認められる状態 (脊髄の上位損傷群) では膀胱の収縮圧値を上昇させ、基圧値を低下させる。この効果は著明な収縮振幅の増大となって現われており、非投与群に比し、1.3 倍の収縮振幅となっている。このことは反射的に認められる排尿が、非投与群に比してより強力であることを意味する。膀胱内圧上にみられるロバベロン投与群の律動的収縮頻度の増強効果は、筋電図的に認められるスパイク発射の振幅の増大によっても裏づけられるが、このような効果は現実に腹部を叩打して排尿している脊髄上位損傷の患者の排尿の場合、膀胱壁の伸展反射としての排尿 (pelvico-abdomino-perineal reflex 久留, 1965) を誘発する上にいっそう有力なものと考えられる。

脊髄の下位損傷群については、ロバベロン投与群で膀胱の最大収縮圧値の上昇とともに基圧値の上昇が認められる。この点、脊髄上位損傷群の場合に基圧値そのものの低下する結果があいまって収縮振幅の増加がもたらされたものとは異なり、最大収縮圧値が増加することがおもな原因となって収縮振幅が増加してい

る。この場合の収縮振幅の増加は非投与群に比し 1.9 倍となっている。この場合の意味は、筋電図的に裏づけられる。すなわち、骨盤神経から膀胱が遮断された後に残る膀胱固有の律動的収縮にみられる電気的活動の増強の結果であると考えられる。このことは、膀胱の筋力が維持される傾向を示すものであり、先に述べたように膀胱壁の緊張性が維持される状態と考えられる。中野 (1963) は神経切断のさいの膀胱内圧上の自律性収縮について研究し、この自律性収縮は膀胱に至る外来神経のすべてが遮断されなくとも認められるが、自律性収縮波の出現する例は排尿収縮曲線の出現しない例、および両側仙骨神経切断例に限られており、このさいの自律性収縮波の出現は切断によって起こった排尿異常に対して膀胱が自力で自然排尿に導こうとする働きであると考えている。さらにこの自律性収縮波は膀胱内圧を上昇させる働きを示しており、これによって排尿収縮を誘導する要素を有し、膀胱機能が好転する一つの条件として、自律性収縮波が内圧曲線に出現すると考えている。

このような点からも反射性収縮の認められない膀胱における筋電図上の電気的活動を増強することは、麻痺膀胱の機能維持上望ましいことである。ロバベロン投与群にみられるような内圧上の変化は、膀胱壁の極端な弛緩と極端な膀胱の拡大を防止するうえに望ましい変化であり、適当な膀胱壁の緊張性が維持されることが振幅値の増大となっているものと考えられる。

上述のロバベロンの効果は、実験成績にみる限り筋原性の効果であると考えられる。脊髄の上位損傷と下位損傷とを問わず、ロバベロンの効果は、この場合、膀胱三角部の筋電図でみる限り、振幅が増大する形であらわれている。すなわち筋電図上の電位が高電位となる形で効果が認められ、単位時間当りのスパイク数が増加する変化ではないという事実からロバベロンの効果が筋原性であると推定される。このことは、後に記す生化学的実験の成績からもいっそう明らかに裏づけされる。

#### (II) 下部尿路の抵抗との関係

脊髄の上位損傷群では膀胱頸部圧と尿道膜様部圧の比は、1 以下であり、排尿障害として外括約筋部の抵抗のほうが大きい。そして、非投与群の 0.50 に対してロバベロン投与群では 0.61 となっている。これは外括約筋部全体としての抵抗が、対照群よりやや強いことを示すものであり、筋力増強の効果が膀胱利尿筋のみならず、横紋筋にも及ぶものと考えられる。しかしその差はあまり大きなものではない。また、球海綿筋筋

電図では振幅の増大やスパイク頻度の増加などの変化はとくに認められなかった。

脊髄下位損傷群における変化としては、膀胱頸部圧と尿道膜様部圧との比は1より大きく、この場合の排尿障害の因子としては、膀胱頸部圧のほうが外括約筋部の圧よりも意義が大きいと考えられる。しかし、非投与群とロバペロン投与群の間には大きな相違は認められなかった。また、球海綿筋筋電図は電氣的に静止状態である。これらの点から、ロバペロンを神経因性膀胱に使用するさい、とくに外括約筋抵抗を増加させて排尿障害を加重することは少ないものと考えられる。

生化学的実験の結果および考察

(A) 正常動物に関する実験結果

(1) ラット肝 homogenates に対する作用

(a) Succinate を基質とする呼吸

次に掲げる反応系を用いて測定した。

反応系：主室、2% homogenates 2.6 ml (2.91 mg protein)。側室、基質、0.15 M succinate 0.2 ml, ロバペロン 0.2 ml, A 剤 (allergy free の 8 種の植物からの花粉製剤) 400 mg/5 ml 溶液 0.2 ml, B 剤 (オオウメガサソウエキスをはじめ 3 種の植物性エキスと他の 5 種類の配合成分からなる) 275 mg/5 ml 溶液 0.2 ml。副室、20% KOH 0.2 ml。

得られた成績は Fig. 15 に示されている。すなわちこの条件下では、自室呼吸 (endogenous) は 20~30  $\mu$ l でごくわずかである。一方、succinate が基質として添加されるときは、約60分でおおむね 200  $\mu$ l の酸素消費量であられるが、ラット肝-homogenates では succinate はそれ以上代謝されないようである。顆粒膜における透過性の制御が示唆される。

さらにロバペロンおよびA 剤の添加によっても自家呼吸にはほとんど影響を与えない。換言すれば、これら両製剤は、この濃度では少なくとも homogenates の酸化基質としては利用されないことを示す。

しかるに両製剤が succinate と併用されるばあいは、その呼吸量は顕著に増大する。この事実は、両製剤による succinate の利用が著しく亢進されること……顆粒膜の succinate 透過性の制御が緩解されたことを示す。

具体的には、A 剤の添加によって succinate の代謝は120分まで上昇し、累積 O<sub>2</sub>-uptake は 310  $\mu$ l に至る。このようにして succinate の酸化は60分間継続延長し、O<sub>2</sub>-uptake が約 110  $\mu$ l だけ増加したことになる。

他面、ロバペロンの添加では succinate の利用はさらに増強され、160分に至ってもなお、直線的に進行し、呼吸増大量は 180  $\mu$ l をさらに超過してゆく。

以上のことからロバペロンの succinate 利用に対

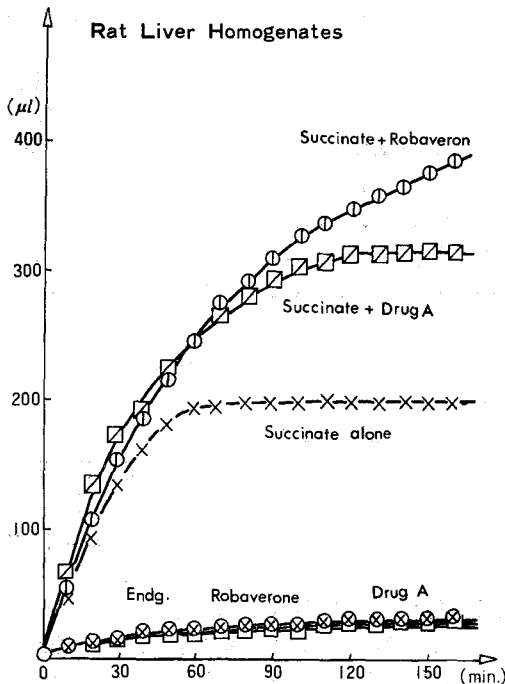


Fig. 15

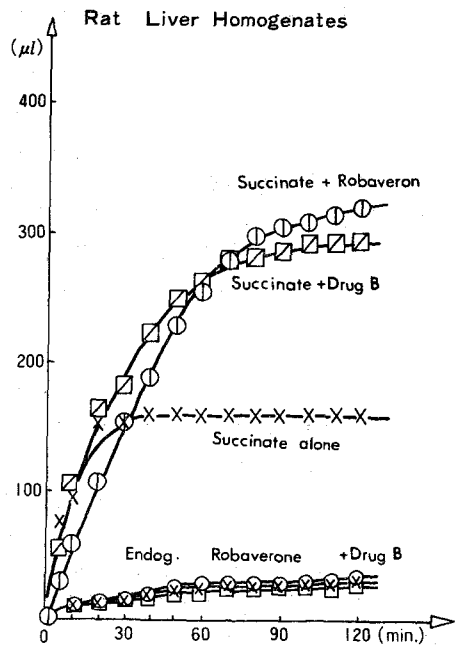


Fig. 16

する効果はA剤のそれよりはるかにすぐれていることが判明した。

また、同様の促進効果はロバベロンとB剤の間で比較された (Fig. 16)。

この図からもわかるように、ロバベロンの基質透過促進効果はB剤のそれよりもすぐれていることがうかがわれる。

(b) Citrate を基質とする呼吸

ラット肝 homogenates の citrate の酸化能は微小である。この基質の膜透過の困難性については過去種々検討されてきた。

Fig. 17 および Fig. 18 にその若干例を示す。すなわち、succinate と同濃度の citrate が添加されても自家呼吸はほとんど上昇せず、反応60~90分後でもわずかに 20~30  $\mu$ l 程度であり、顆粒膜に強い透過制御の存在することがわかった。このような条件下では添加されたロバベロン、A剤およびB剤の3製剤ともに基質の利用に対してはかえって抑制的 (有意の差は不明) にはたらく傾向が認められた (Fig. 17, 18)。これは succinate の場合と全く趣を異にする現象である。ロバベロンも顆粒膜透過性の悪い基質に対しては

透過促進性のないことが判明した。

(2) ラット肝 mitochondria に対する作用

蛋白濃度 1.17 mg を含有する mitochondria サスペンションに対する succinate の酸化におよぼすロバベロンとB剤の影響が Fig. 19 に比較されている。

Succinate の酸化は、homogenates の場合と同様に 200  $\mu$ l をやや越えたところに限界が観察されるが、代謝の速度がややおくれ (約60分間) ている。これは用いた蛋白量が1/4以下であることと mitochondria が顆粒体として純化されたためであるかもしれない。とにかく homogenates に比較して若干の活性の減少が認められた。

B剤の添加では、homogenates の場合とは逆にかえって succinate 利用を抑制する傾向にある (約 40 ml)。この理由は明らかでない。endogenous mitochondria に対して若干の抑制作用があらわれている点から、あるいは、succinate の mitochondria の膜透過性に障害を与えたのかもしれない。

一方、ロバベロン添加では succinate 単独の場合よりは反応当初の  $QO_2$  活性は低いが、反応は直線的に進行し、succinate の利用を単分子反応的 kinetics で触媒する作用のあることが認められて、B剤よりもすぐれた基質利用の特性を発揮している。

(3) ブタ前立腺 homogenates に対する作用

一般に、ブタに限らず、哺乳類全般的に前立腺の

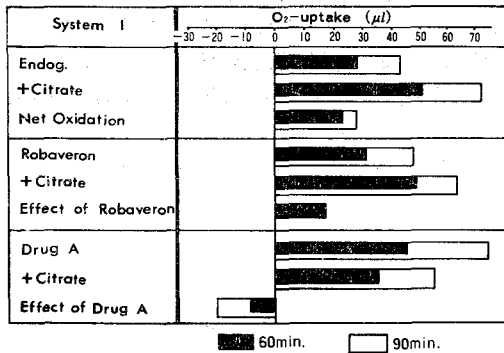


Fig. 17

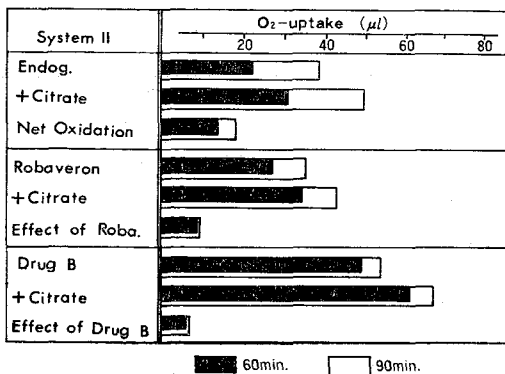


Fig. 18

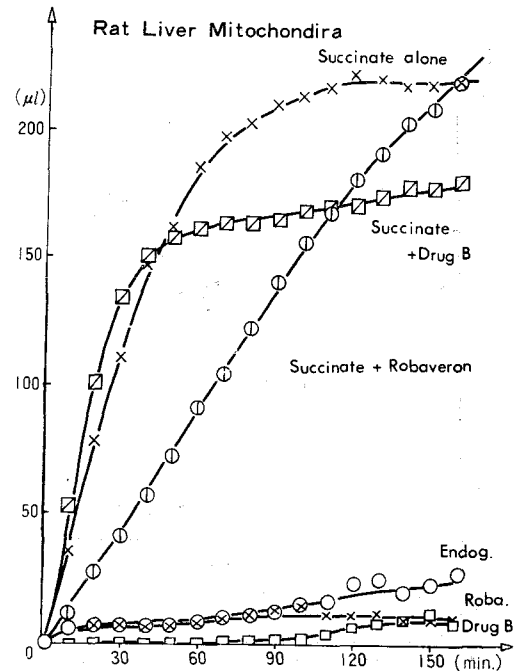


Fig. 19

Table 5. Influence of Robaveron on the respiratory activity in swine prostate homogenates.

Substrate		O <sub>2</sub> -uptake															
		Fumarate			Pyruvate			-Keto Glutarate			Citrate						
Reaction		+	-	△	+	-	△	+	-	△	+	-	△				
Time (min)	30	-	2.3	-2.6	+0.3	-	2.6	-2.6	0	+	0.9	-2.6	+3.5	-	3.6	-2.6	-1.0
	60	-	7.8	-6.8	-1.0	-	9.4	-6.8	-2.6	+	0.9	-6.8	+7.7	-	7.3	-6.8	-0.5
	90	-	10.1	-8.5	-1.6	-	11.9	-8.5	-3.4	+	1.7	-8.5	+6.8	-	9.5	-8.5	-1.0

TCA cycle 酵素活性は低いとされ、先人もこの種の研究では slice を用い呼吸活性を測定している。われわれは、ラット肝の顆粒における TCA cycle 酸化活性と対比する目的でブタ前立腺においても homogenates を用いることにした。

Succinate, oxalacetate 以外の基質では Table 5 に示すようにほとんど活性の上昇が認められない。

(a) Succinate を基質とする呼吸

Fig. 20 に示すごとく前立腺においては succinate はほとんど直線的に強く酸化・代謝される。すなわちこの基質の膜透過性に対する制御が広く開放されていることが判明した。

このような低い制御下にある基質の利用に関しては、ロバベロンも B 剤も全く無影響である。

(b) Oxalacetate を基質とする呼吸

相対活性は succinate に比較してはるかに低い

が、顆粒膜のこの基質に対する透過制御機構はラット肝 homogenates における succinate の場合に類似した傾向にあるようである。

Fig. 21 に示すごとく、endogenous にはほとんど影響の認められないロバベロンの oxalacetate 酸化系への参画はその呼吸活性を有意に上昇せしめる。

すなわち、ロバベロンの添加は、ある程度の透過性制御を受けている基質に対してその透過亢進効果を発揮するにはたらく点ではラット肝 homogenates での succinate に対するロバベロンの作用と同一傾向を示している。

(B) 正常動物に関する生化学的実験の考察

以上の実験は、ブタ前立腺およびラット肝の homogenates および mitochondria の呼吸能を TCA cycle member の酸化酵素活性を指標として、検討するとともに、ロバベロンおよび他の数種の前立腺治療

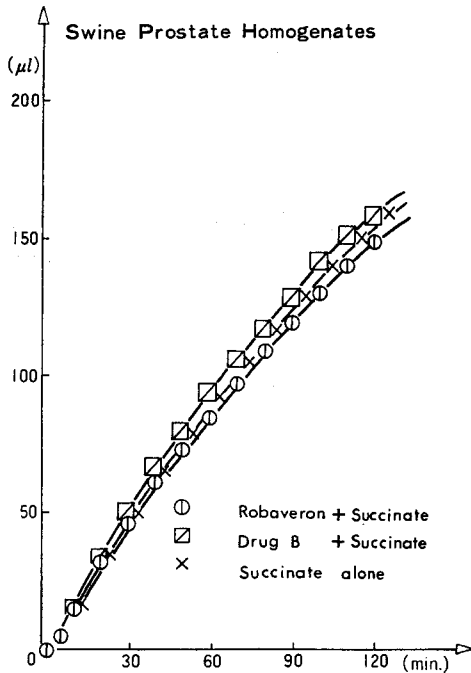


Fig. 20

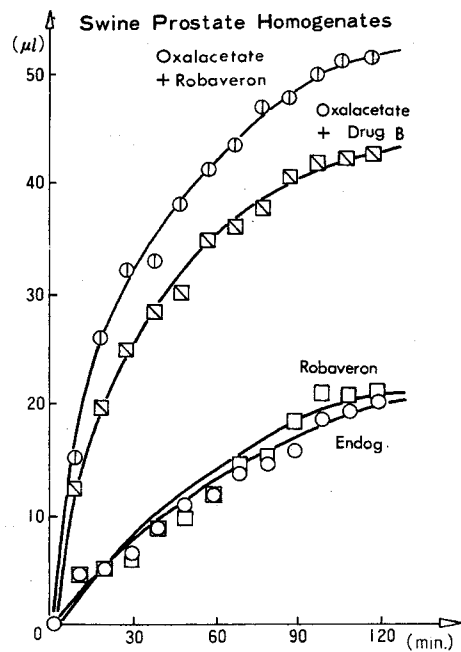


Fig. 21

Table 6. Influence of motor neuron lesion on the tissue respiratory activity of bladder and leg muscle (after 14 days operation).

	Bladder						Leg Muscle		
	Trigone			Body					
	Suc.	Cit.	Oxal.	Suc.	Cit.	Oxal.	Suc.	Cit.	Oxal.
Normal rabbit	71.1	2.7	31.8	108	4.5	36.1	71.0	7.1	43.7
Upper motor neuron lesion rabbit	70.0	0.4	34.2	79.8	2.6	38.4	68.3	0	33.9
Lower motor neuron lesion rabbit	71.7	2.9	40.3	77.7	4.6	36.7	91.4	4.0	46.8

Data : Indicate O<sub>2</sub> uptake/300 mg tissue at 120 min.

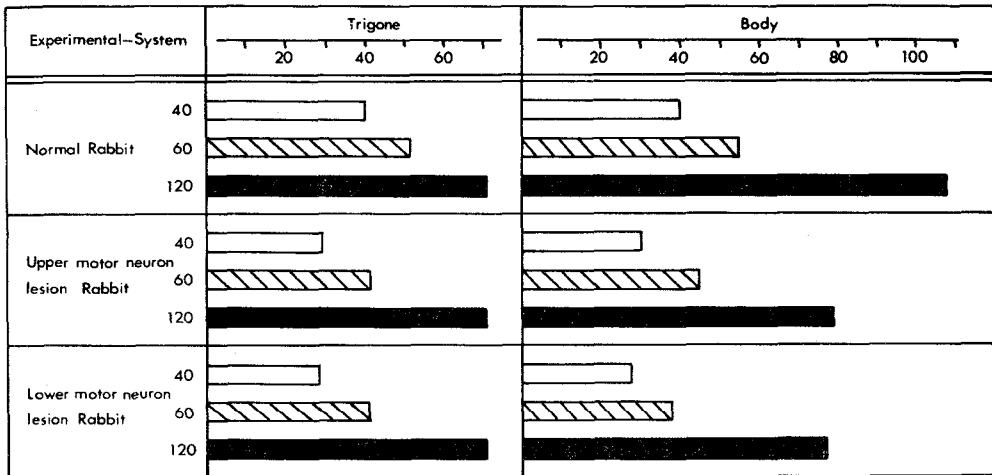


Fig. 22. Time course changing of respiration activity on trigone and body in bladder.

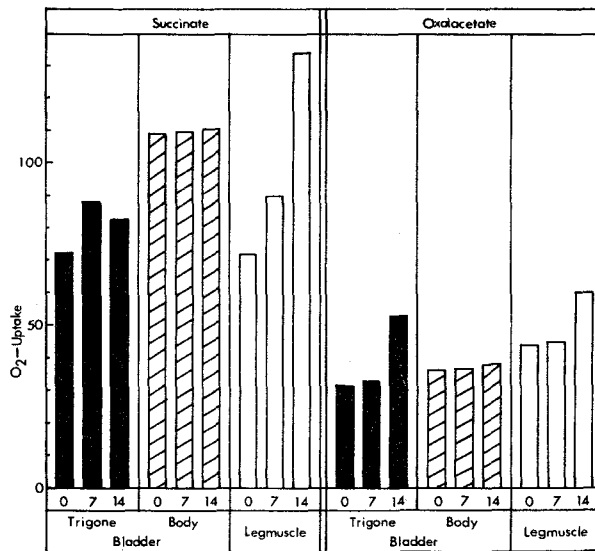


Fig. 23. Influence of the periods of Robaveron administration on tissue respiration. Note : Number (0, 7, 14) indicates the days after Robaveron administration.



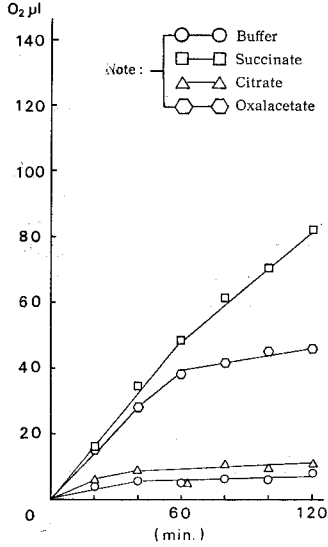


Fig. 24-A. *In vivo* respiration of trigonal tissue in upper motor neuron lesion rabbit.

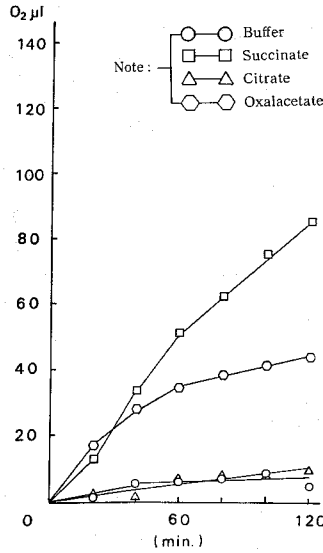


Fig. 24-B. *In vivo* respiration of body tissue in upper motor neuron lesion rabbit.

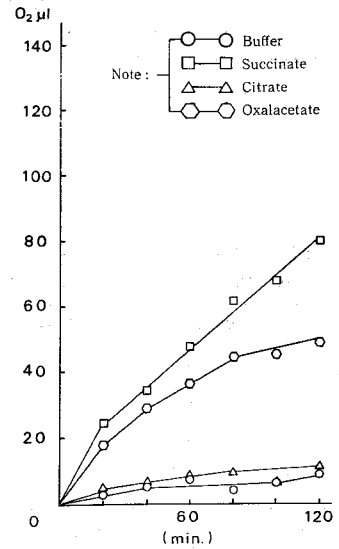


Fig. 24-C. *In vivo* respiration of trigonal tissue in lower motor neuron lesion rabbit.

剤が基質の透過性にどのような影響を与えるかを検討したものである。ラット肝の homogenates および mitochondria とロバベロン添加により, succinate を利用する呼吸は著明に促進される。つまり顆粒膜の succinate 透過性が亢進される。このような顆粒膜の透過性の亢進は, oxalacetate についてもロバベロン添加の場合に認められる。

このような事実は, TCA cycle に関する有機酸の利用, つまりは組織呼吸の維持にロバベロンが有力な補助的役割を有することを示すものである。今林 (1962) は, 膀胱運動に対するおもな代謝系は, 解糖系と TCA cycle 系にあると考えており, succinic dehydrogenase (SDH) に関する成績では, 遠藤 (1968) は, 両側骨盤神経切断後 2, 4 週目の膀胱では SDH 活性は低下せず, とはするものの緒方ら (1968) は SDH 活性の軽度低下, 田上 (1969) は SDH 活性の低下を認めている。このような点で TCA cycle 系の代謝, とくに succinate の顆粒膜透過性を亢進するうに役立つロバベロンは, 神経因性膀胱の機能維持に重要な薬剤と考えて, 次の実験をおこなった。

(C) 神経因性膀胱家兎に関する実験結果

(1) 正常家兎組織片の呼吸活性の特性

膀胱三角部, 体部および大腿筋 300 mg を用いて, それぞれ, succinate, citrate, oxalacetate に対して測定された呼吸活性は Table 6 に要約されている。

一般に, 膜系生体材料を用いる TCA cycle member の酸素消費量は反応 30~40 分後に偏曲点を示す放

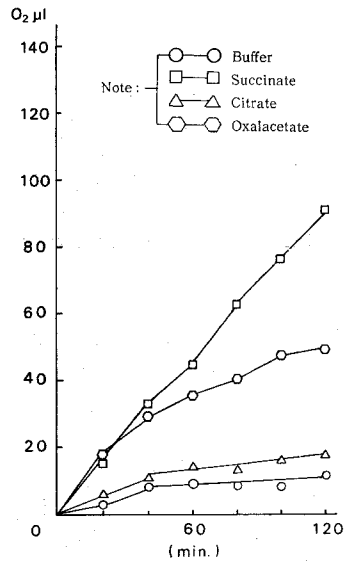


Fig. 24-D. *In vivo* respiration of body tissue in lower motor neuron lesion rabbit.

物線形曲線で追跡されうが, ここでは 120 分後における O<sub>2</sub>-uptake で比較することにした。

すなわち, 用いた 3 種の基質のうちで, succinate は最も利用されやすく, oxalacetate がこれに次ぎ, citrate はほとんど利用されないという結果が得られた。この事実は基質の組織切片に対する透過性が関係するものである。

この実験で, 利用されやすい succinate に対する呼吸活性は, 膀胱体部で最も高く, 膀胱三角部は大腿

筋のそれとほぼ同等の活性を示していた。

(2) 脊髄損傷家兎組織片の呼吸活性

正常健康家兎と脊髄の上位および下位損傷 2 週間目

の家兎から摘出した各組織の呼吸活性の比較は、同様に Table 6 に示されている。

これによれば、succinate に対する呼吸活性は膀胱

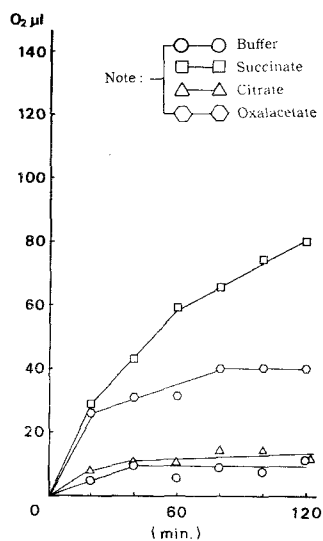


Fig. 25-A. *In vivo* respiration of trigonal tissue in normal rabbit.

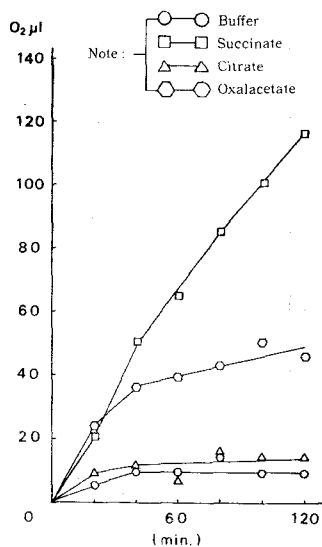


Fig. 25-B. *In vivo* respiration of body tissue in normal rabbit.

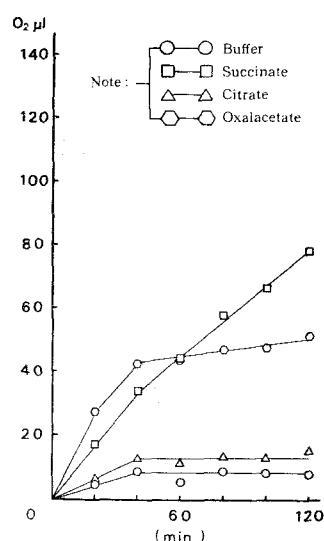


Fig. 25-C. *In vivo* respiration of leg muscle in normal rabbit.

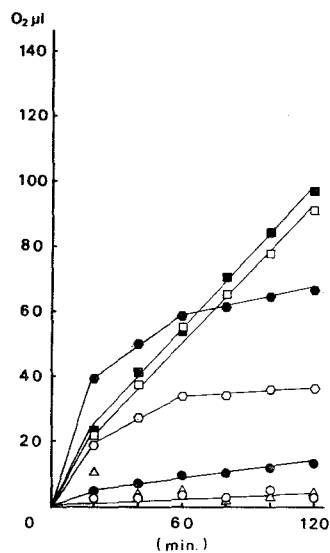


Fig. 25-D. *In vivo* effect of Robaveron on the respiration of trigonal tissue in normal rabbit.

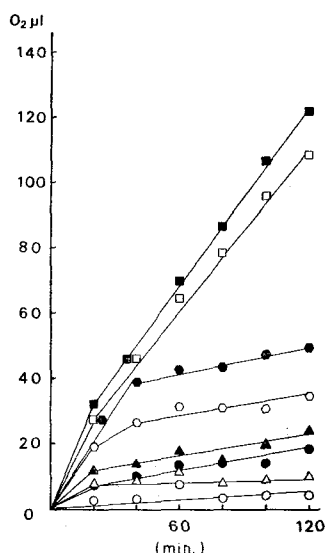


Fig. 25-E. *In vivo* effect of Robaveron on the respiration of body tissue in normal rabbit.

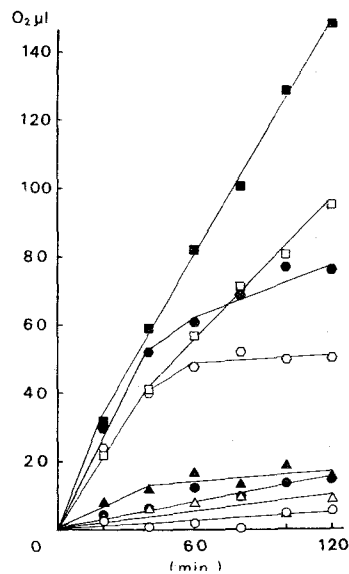


Fig. 25-F. *In vivo* effect of Robaveron on the respiration of leg muscle tissue in normal rabbit.

Note: Robaveron (1W) — Buffer (open circle), Succinate (open square), Citrate (open triangle), Oxalacetate (open diamond), Robaveron (1W) (solid circle, solid square, solid triangle, solid diamond), Robaveron (2W) (solid circle, solid square, solid triangle, solid diamond)

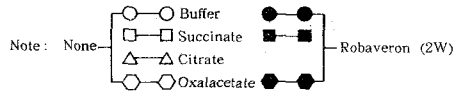
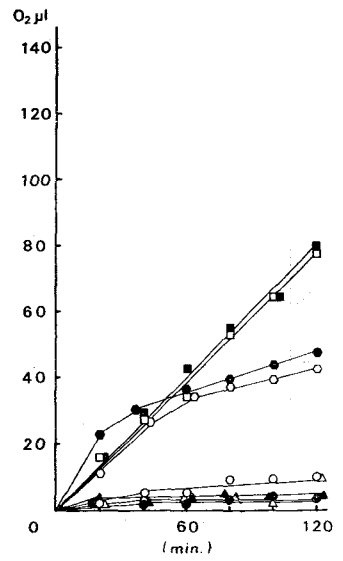
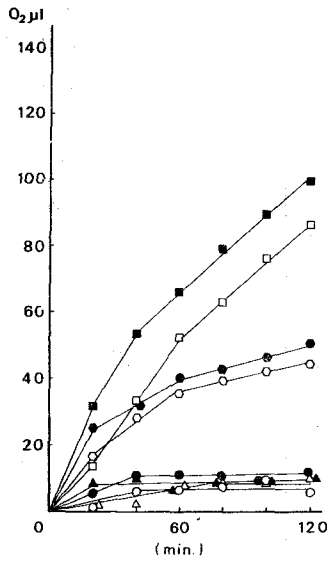
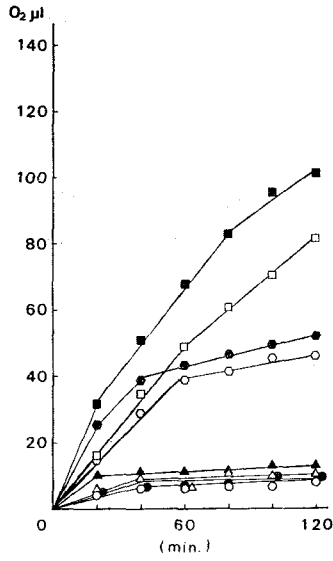


Fig. 26-A. *In vivo* effect of Robaveron on the respiration of trigonal tissue in upper motor neuron lesion rabbit.

Fig. 26-B. *In vivo* effect of Robaveron on the respiration of body tissue in upper motor neuron lesion rabbit.

Fig. 26-C. *In vivo* effect of Robaveron on the respiration of leg muscle tissue in upper motor neuron lesion rabbit.

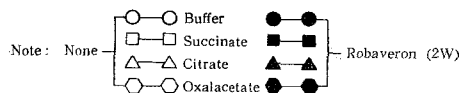
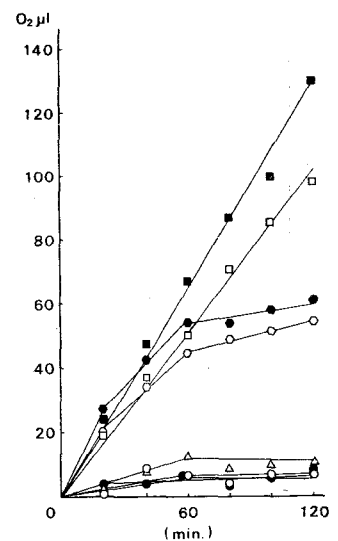
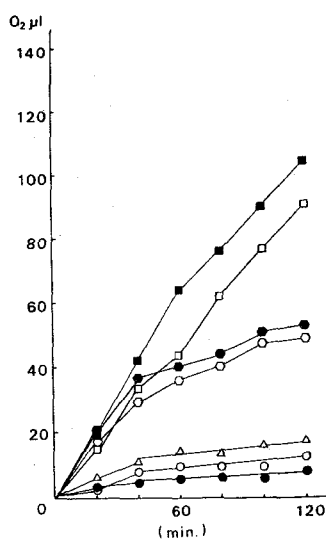
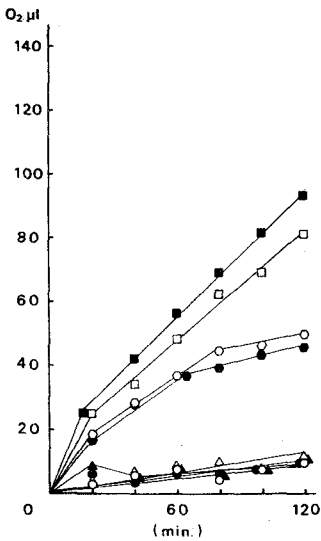


Fig. 26-D. *In vivo* effect of Robaveron on the respiration of trigonal tissue in lower motor neuron lesion rabbit.

Fig. 26-E. *In vivo* effect of Robaveron on the respiration of body tissue in lower motor neuron lesion rabbit.

Fig. 26-F. *In vivo* effect of Robaveron on the respiration of leg muscle tissue in lower motor neuron lesion rabbit.

三角部では脊髄損傷の状態とは無関係にはほぼ一定に保持されているが、他面、体部では、脊髄上位および下位損傷群とも約25%の低下があらわれている。

膀胱体部に示された succinate に対するこのような活性低下は oxalacetate のような比較的利用度の低い基質ではあまり明瞭ではなかった。一方、大腿筋では逆に脊髄下位損傷の場合 succinate に対する呼吸活性の上昇が認められていたが、この現象は特異性に富むものとは考えられない。

脊髄損傷による膀胱体部の succinate に対するこのような酵素活性の低下は、脊髄損傷機序と関連性があるように思われたので、とくに三角部と体部の呼吸活性の経時的変化について Fig. 22 に比較した。

この図と後述の各組織ごとの呼吸活性曲線のうち、Fig. 24-A~D, Fig. 25-A, B との比較から判明するように、正常家兎と脊髄損傷家兎間では呼吸曲線の形状には差は認められず、脊髄損傷群では一般に活性の絶対力価が低いように観察された。これは、この組織当りの酵素量が少なくなったためか、基質の透過性の障害あるいは SDH 活性そのものの低下に起因するかは不明であるが、いずれにせよ大腿筋では認められなかった現象としてとくに注目すべき事実であろう。

(3) 正常家兎組織呼吸に対するロバベロン投与の影響

脊髄損傷家兎での組織呼吸活性におよぼすロバベロンの効果を推定するさい、本剤の正常家兎に対する影響をあらかじめ検討することは、脊髄損傷家兎で得られた呼吸活性の成績について正しい解釈を得るために必要なことである。

ロバベロン無投与、1週および2週連続投与後における各実験群での呼吸活性の変化を追跡して、これを Fig. 23 に比較した。

比較の対象となった2つの基質、succinate と oxalacetate に対する呼吸活性は、succinate については、膀胱三角部で1週後に125%、2週目で110%と軽度ながら上昇を示していた。大腿筋ではその傾向がさらに著しく、2週目では188%と大幅に呼吸促進作用を現わしていた。

これに反して膀胱体部ではロバベロンの投与効果は

ほとんどあらわれていなかった。

また、上述のような傾向は oxalacetate を基質とする場合にも全く平行的にあらわれ、本剤の2週間処理で、三角部167%、大腿筋141%という成績が示された。

このように膀胱体部におけるロバベロンの無影響は脊髄損傷によってこの組織の succinate に対する呼吸活性が低下するという事実 (Table 6) とあわせて後述の脊髄損傷家兎治療のさい、呼吸活性上昇作用を解析するうえで重要なてがかりを示唆している。

(4) 正常家兎群での各組織片における3種基質の呼吸活性の経時的反応

この経時的反応については Fig. 25-A~F に一括して示した。これらの図は正常家兎における各組織片の呼吸能活性とロバベロン投与による活性化動態に関して記載した前記の特性を経時的に表現しているものである。

2. 脊髄損傷家兎群に対するロバベロンの効果

脊髄上位損傷群での三角部、体部および大腿筋 (Fig. 26-A~C) については、これらの図からもわかるように、citrate を除く他の2つの基質に対してはロバベロン投与群で呼吸活性上昇が認められ、とくに体部および三角部においてはその傾向が大きかった。

直線的に反応が進行する初期段階 (40分目) におけるロバベロン投与による活性上昇率を各組織ごとに succinate および oxalacetate について計算して Table 7 に示した。これによれば、succinate 酸化に対する膀胱三角部および体部の呼吸活性がロバベロン投与によって最も促進されていることがわかった。

同様に、脊髄下位損傷群に対して検討したロバベロンの作用は Fig. 26-D~F に要約されている。40分目において算出されたロバベロンの呼吸促進率からみると、大腿筋においては両基質に対してともに151%という高い値が得られた。

(D) 神経因性膀胱家兎に関する生化学的実験の考察

神経因性膀胱の特徴的变化として、succinate に関して特異的な変化が得られたことになる。とくに膀胱

Table 7. The raising ratio of activity in each tissue on Robaveron administration (Upper motor neuron lesion: 40 min).

System	Succinate			Oxalacetate		
	Trigone	Body	Leg Muscle	Trigone	Body	Leg Muscle
Non treatment	29.2	30.1	23.1	23.5	24.8	23.0
Treatment with Robaveron	42.3 (1.44)	43.3 (1.43)	27.6 (1.19)	30.2 (1.28)	24.2 (0.97)	29.6 (1.28)

体部での succinate を基質とする呼吸活性の低下が著明である。このことは従来から報告されているように膀胱壁における SDH 活性の低下と関係する変化とも考えられる。しかし、このように低下した呼吸能が、ロバベロン投与によりほぼ正常まで回復しうることは今まで検討してきた成績から考えて、顆粒膜の TCA cycle 基質の透過性の低下とも関係する変化であることを推定させる。このようなことから、神経因性膀胱の場合の利尿筋の代謝の改善にロバベロンはむしろ早期から用いるべきではないかと考えられる。

### 全実験結果に対する考察

生理学的、生化学的実験全体について考察すると、神経因性膀胱に対する前立腺抽出物、ロバベロンの効果は、もっぱら筋原性の効果であると考えられる。その効果の根本は、筋肉組織の呼吸を維持し、または促進する効果にあると考えられ、TCA cycle member の有機酸の mitochondria 膜に対する透過性を亢進させる作用をもつ。これらの効果が膀胱内圧測定上の収縮振幅の増大や律動的収縮運動の亢進などとして現われるものと考えられる。筋電図的には、スパイクの振幅の増大、すなわち膀胱壁の電気的活動における電位の増大として認められている変化であった。

このような事実は、ロバベロンが神経因性膀胱の筋緊張の維持や、排尿収縮に有利であるのみならず、脊髄上位損傷のさいの膀胱の萎縮や縮小、脊髄下位損傷のさいの膀胱の拡大や壁の菲薄化などの変化を防ぐためにも役に立つ薬剤と考えられる。

これらの効果は単に脊髄損傷に起因する神経因性膀胱に有用であるばかりでなく、広く神経因性膀胱一般、たとえば脳卒中後の膀胱麻痺や直腸癌や子宮癌手術後の膀胱麻痺にも有用である性質のものとする。

### 結 語

脊髄の完全横断をおこなった実験的脊髄損傷家兎について、生理学的および生化学的実験により、前立腺抽出物、ロバベロンの効果を検討した。

実験は第12胸椎レベルでの脊髄完全横断と第5腰椎レベルでの脊髄完全横断の2群について、受傷後2週間目でおこなった。神経因性膀胱についての型の完成は、この2週間で確立していた。

生理学的実験では、脊髄上位損傷の場合は、下部尿路の通過障害の因子として外括約筋部が重要であり、脊髄下位損傷の場合は、同様の因子として膀胱頸部がより重要であること、脊髄下位損傷の場合は、膀胱の

刺激に対して精管の運動亢進が認められること、さらに脊髄下位損傷における膀胱にみられる規則的な低電位の収縮が、膀胱壁固有の律動的収縮であって下腹神経の電気刺激で変化しないことが判明した。

また、前立腺抽出物、ロバベロンは脊髄の上位損傷と下位損傷とを問わず、膀胱壁の弾力性を増し、収縮圧を増加するし、脊髄下位損傷の場合に認められる膀胱固有の律動的収縮についても活動電位を増加させることを報告した。

生化学的実験では、ロバベロンが TCA cycle member の有機酸の mitochondria 膜の透化性を亢進し、TCA cycle 系の呼吸活性を増加させること、また、膀胱壁筋肉では succinate oxalacetate の順に利用がすぐれ、citrate は最も利用が悪いこと、さらに脊髄損傷の場合の膀胱ではとくに膀胱体部における succinate を基質とする呼吸が低下すること、ならびにその呼吸活性の低下がロバベロンの投与によって修復される事実を報告した。

これら生理学的、生化学的実験を通じ、ロバベロンの排尿効率改善の効果が、もっぱら筋原性のものであり、神経因性膀胱一般の場合の排尿機能改善にとくに有用である事実を報告した。

### 文 献

- 1) Edword, C. W. and Roth, G. B.: J. Pharm. Exp. Therap., **15**: 189 1920.
- 2) Elliot, T. R.: J. Physiol., **35**: 367, 1907.
- 3) 遠藤博志: 第56回日本泌尿器科学会総会, 1968.
- 4) 今林健一: 臨床皮泌, **16**: 1067, 1962.
- 5) Kuru, M.: Physiol. Reviews, **45**: 425, 1965.
- 6) Langley, J. N. and Anderson, H. K.: J. Physiol., **19**: 71, 1895.
- 7) Langley, J. N. and Anderson, H. K.: J. Physiol., **20**: 372, 1896.
- 8) 中野修道: 日泌尿会誌, **54**: 858, 1963.
- 9) 中新井邦夫: 泌尿紀要, **18**: 353, 1972.
- 10) 中新井邦夫・園田孝夫: 泌尿紀要, **18**: 501, 1972.
- 11) 緒方二郎: 皮と泌, **30**: 306, 1968.
- 12) Stewart, C.: Amer. J. Physiol., **2**: 182, 1899
- 13) 佐藤沢也・斉藤武志: 日本内科学誌, **45**: 304, 1959.
- 14) 田上恭一郎: 泌尿紀要, **15**: 321, 1969.

(1974年8月31日迅速掲載受付)