

平成24年2月

井上誠也 学位論文審査要旨

主 査 佐 藤 慶 祐
副主査 渡 邊 達 生
同 武 中 篤

主論文

Hydroxyfasudil ameliorates bladder dysfunction in male spontaneously hypertensive rat

(オスの自然発症高血圧ラットの排尿筋過活動に対する塩酸ファスジルの有効性)

(著者：井上誠也、齊藤源頭、武中篤)

平成24年 Urology 掲載予定

学 位 論 文 要 旨

Hydroxyfasudil ameliorates bladder dysfunction in male spontaneously hypertensive rat

(オスの自然発症高血圧ラットの排尿筋過活動に対する塩酸ファスジルの有効性)

過活動膀胱 (OAB) に対する第一選択薬は抗コリン薬であるが、しばしばその副作用により治療継続が困難な患者を経験する。Spontaneously hypertensive rat (SHR) は排尿筋過活動を呈し、OABの適切なモデルと考えられている。本研究ではSHRに塩酸ファスジルを投与し、排尿筋過活動の変化およびそのメカニズムについて検討した。

方 法

12週齢のSHRに連日6週間、全身血圧に影響を及ぼさず、膀胱血流のみを増加させる量の塩酸ファスジル (1 mg/kg) を腹腔内投与しこれをFas1群とした。コントロールに同週齢のWistarラットを用い、SHR群、Fas1群、Wistar群の3群で血圧測定後、代謝ケージにより1日排尿回数、1回排尿量および1日の総排尿量を測定した。続いてウレタン麻酔下 (1.0 g/kg 腹腔内投与) に膀胱機能検査 (最大排尿時圧 (Pdet)、1回排尿量、排尿間隔時間 (ICI)、膀胱コンプライアンス、非機能性排尿回数 (NVC)、残尿量) および膀胱血流測定を行った。非機能性排尿収縮は5 cmH₂O以上の排尿圧を認めるも、排尿に至らなかった膀胱収縮と定義した。ペントバルビタールの過量投与によりラットを屠殺した後、摘出膀胱中のNerve growth factor (NGF)濃度およびROCK activityをELISA法により測定した。

結 果

全身の平均血圧 (mmHg) はWistar群、SHR群およびFas1群でそれぞれ95.6±2.3、167.7±4.2、159.7±4.7とSHR群で有意に高かったが、Fas1群でも低下しなかった。代謝ケージでは1日排尿回数 (/日) は、Wistar群、SHR群およびFas1群でそれぞれ11.3±0.3、19.5±0.7、15.7±1.2、1回排尿量 (ml) は、1.50±0.11、0.55±0.05、0.94±0.18とSHR群で有意に少なかったが、塩酸ファスジル投与により改善した。排尿機能検査ではPdet (cmH₂O) はそれぞれ34.2±3.4、34.9±1.8、35.9±3.7で各群に有意差はなく、1回排尿量 (ml) は0.765±0.063、0.245±0.038、0.351±0.024と、代謝ケージにおける変化と同様であった。ICI (秒) は229.6±18.8、73.5±11.3、105.2±7.3とSHR有意に短縮していたが、Fas1群ではコントロールレベルまで改善した。NVC (/1回排尿) は0.200±0.200、1.833

±0.792、0.714±0.286でありSHR群で多い傾向はあるも有意差はなかった。

膀胱血流量 (ml/min/100g) はそれぞれ170.5±8.1、107.9±5.2、162.1±7.6とSHR群で低下していたが、薬剤投与にてコントロールレベルまで改善した。NGF濃度 (pg/mg) は14.8±2.2、29.0±3.1、19.2±1.6とSHR群で高値を認めたがFas1群では改善していた。一方、ROCK activity (ng/mg) は6.73±0.51、6.54±0.44、5.37±0.90と各群間に有意差を認めなかった。

考 察

SHR群はWistar群と比較し1日排尿回数の増加、1回排尿量および膀胱血流の低下を認め、NGF濃度は増加していた。塩酸ファスジルの投与により、これらの変化は全身の血圧を低下させることなくコントロールレベルまで改善した。また、NVCはSHRにおいてWistarよりも多い傾向があり、薬剤投与により改善傾向が認められた。一方、PdetおよびROCK activityはすべての群において変化を認めなかった。排尿筋の収縮は、Ca²⁺の細胞内濃度変化およびROCKを介した機序が知られている。ROCKに対し抑制作用をもつ塩酸ファスジルのSHRへの腸骨血管内投与において、排尿筋収縮を抑制し排尿筋過活動を抑制したとの報告がある。しかしながら、本研究ではPdetの低下は認められず、膀胱平滑筋への作用は認めなかった。理由として投与量が諸家の報告よりも少ないこと、また腹腔内投与では膀胱平滑筋への直接作用が得にくいことなどが推察された。一方、OAB患者において膀胱血流の低下が指摘されており、SHRはOABの適切なモデルと考えられている。本研究の排尿筋過活動の改善は、膀胱組織のROCK activityが各群間で有意差を認めなかったことから、血管平滑筋の弛緩による膀胱血流の増加が関与していると考えられる。NGFはSHRでは高値を示すことが知られており、過活動膀胱の有用なバイオマーカーと考えられている。本研究において塩酸ファスジルの投与することでNGFの有意な低下を認めた。

結 論

本研究において、塩酸ファスジルの血流増加を介したOABへの有効性が示唆された。