

10) 下部尿路閉塞による膀胱機能変化に対する PDE5 阻害剤の有用性およびその機序

研究代表者 松本 成史

【目的】

近年の高齢化に伴い前立腺肥大症 (Benign prostatic hyperplasia; BPH) を代表とする下部尿路閉塞 (Bladder outlet obstruction; BOO) 疾患を有する患者は増加の一途である。BOO により膀胱線維化を来し、排尿効率やコンプライアンスの低下を認め、膀胱機能が低下し、不可逆的な状態に至ることは良く知られているが、膀胱線維化の機序や過程は、未だ十分に解明されていない。われわれは、BOO による膀胱機能変化にかかわる様々な因子として、特に膀胱機能と膀胱血流の関係を検討してきた。勃起不全 (Erectile Dysfunction; ED) 治療薬である PDE5 阻害剤が BPH を有する ED 患者で下部尿路症状 (lower urinary tract symptoms: LUTS) を改善するという報告が散見される。これらの裏づけとして ED、LUTS の発生機序として加齢や動脈硬化等による血流低下による NO pathway の障害が挙げられ、PDE5 阻害剤はこれらを改善するというものである。しかし、実験的に PDE5 阻害剤が膀胱機能にどの程度関与しているかは証明されていない。今回、ラットを用いて、BOO による膀胱機能障害において、PDE5 阻害剤は膀胱機能障害を保護・改善する可能性があるか否かを検討した。

【方法】

12 週齢雌 SD ラットに BOO ラット (尿道を loose

に結紮するモデル) を作成し、PDE5 阻害剤である vardenafil を慢性投与した。4 週間の BOO モデルを採用し、実験終了時に膀胱を摘出し、膀胱重量を測定後、マグヌス法により膀胱切片を経壁電気刺激、および薬物刺激 (Carbachol、KCl) に対する等尺性収縮力で膀胱平滑筋残存機能を測定した。また同様の方法で、正常膀胱に対する vardenafil の反応も測定した。

【結果】

4 週間の BOO により、全ての刺激に対する収縮力の低下を認めた。vardenafil 高容量群において、体重は減少傾向、膀胱重量は増加傾向を認めた。また、経壁電気刺激、各種薬物に対する等尺性収縮力において膀胱機能の低下の抑制を認め、特に carbachol では有意差を認め ( $p < 0.05$ )、膀胱機能保護効果を有することが示された (図 1)。また、正常膀胱では自然水飲水群と比較して、vardenafil 高容量群において、正常膀胱の膀胱機能も増強する可能性が示された (図 2)。

【考察・結語】

PDE5 は陰茎海綿体だけではなく膀胱平滑筋細胞にも発現していることが病理学的検討から明らかにされており、ラット BOO モデルに高用量の PDE5 阻害

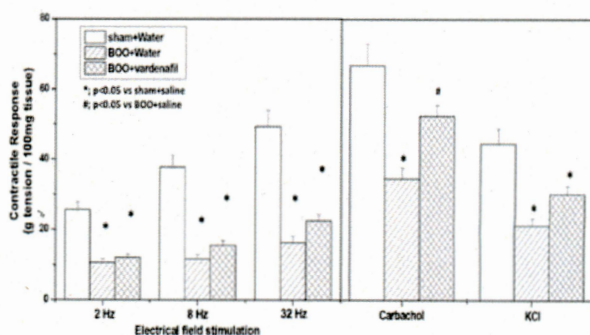


図 1 4 週間 BOO モデルに対する vardenafil の効果

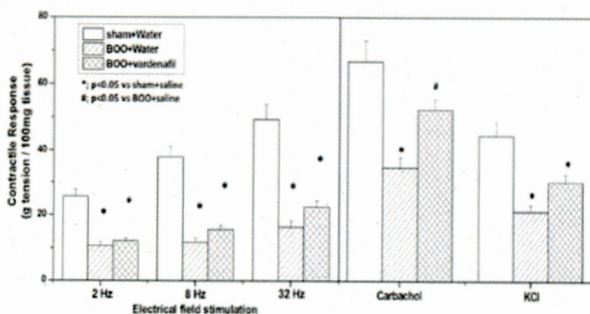


図 2 正常膀胱に対する vardenafil の効果

薬を慢性投与すると、膀胱収縮力の低下が抑制され、また正常膀胱では膀胱機能の有意な増強が認められたことより、NO pathway の改善により膀胱血流増加が認められ、膀胱平滑筋の強化が示唆された。近年、PDE5 阻害剤は、ED 治療薬としてだけでなく、全身的血管改善薬としても効果的と言われており、膀胱機能に対しても改善薬ならびに機能増強薬の可能性も有すると考えられ、排尿障害改善薬としての可能性も有すると考えられた。

本研究は、従来からの一連のテーマとして実施し、以下に掲載された。

- ・ Matsumoto S, et al. Effects of chronic treatment with vardenafil, a phosphodiesterase 5 inhibitor, on female rat bladder in a partial bladder outlet obstruction model. BJU Int. 103: 987-990, 2009
- ・ Matsumoto S, et al. Chronic treatment with a PDE5 inhibitor increases contractile force of normal bladder in rats. Int Urol Nephrol. 42:53-56,2010

また、これらのデータおよびその他の関連研究内容を踏まえて、Review Article : Causative significance of bladder blood flow in lower urinary tract symptoms として、Int J Urol. に accept された (In press)。

#### 【謝 辞】

平成 22 年度「独創性のある生命科学研究」に採択して頂き、このような研究機会を与えて頂きましたこと、この場をお借りして御礼申し上げます。本研究を遂行するにあたり、ご指導頂きました旭川医科大学腎泌尿器外科学講座教授 柿崎秀宏先生に深謝申し上げます。