

女性過活動膀胱の特性とこれからの Strategy

窪田 泰江, 佐々木昌一, 小島 祥敬

早瀬 麻沙, 郡 健二郎

名古屋市立大学大学院医学研究科腎・泌尿器科学分野

OVER ACTIVE BLADDER IN FEMALE AND NEW STRATEGY

Yasue Kubota, Shoichi Sasaki, Yoshiyuki Kojima,

Masa Hayase and Kenjiro Kohri

The Department of Urology, Nagoya City University Graduate School of Medicine

In 2002, the International Continence Society (ICS) derived a consensus symptomatic definition of overactive bladder (OAB) as urinary urgency, with or without urge incontinence usually with urinary frequency and nocturia, in the absence of pathologic or metabolic factors that would explain these symptoms. OAB is a highly prevalent disorder that increases with age in both sexes and that has a profound impact on quality of life. Although the prevalence of OAB in men and women is similar in Japan, help-seeking in women has been reported to be lower than that in men. One reason is most women with OAB consider it not a serious disease, and another reason is they hesitate to consult a doctor, especially a urologist, because they feel ashamed. On the other hand, the pathophysiology of OAB remains poorly understood. We have demonstrated that Kit-positive interstitial cells in the suburothelial layer and smooth muscle layer played an important role in the mechanism for maintaining bladder function and pathophysiology of OAB. In addition, we showed the effects of Glivec, a c-Kit tyrosine kinase inhibitor, reduced spontaneous action potential in detrusor smooth muscle. Glivec may prove useful for the treatment of OAB in the future.

(Hinyokika Kyo 53 : 435-439, 2007)

Key words : Overactive bladder, Female, Urinary incontinence, c-kit, Interstitial cells of Cajal (ICC)

緒 言

2002年に国際禁制学会 (International Continence Society: ICS) は、過活動膀胱 (overactivebladder: OAB) の新しい定義を提唱し¹⁾, わが国においても2005年に過活動膀胱の診療ガイドラインが刊行された²⁾. OABの定義はこれまで urodynamics による評価をもとに概念づけられていたが, 2002年以降自覚症状に基づく新しい定義が提唱されたことにより, OABの啓蒙や患者の社会的 QOL 向上への関心なども相まって, 今日では OAB を有する患者, 殊に女性の医療機関受診率は増加している.

OAB に対する治療法としては抗コリン薬を中心とした薬物療法がその大半を占めるが, 無効例に対する治療法についての課題は十分に解決されていない. その理由として, OAB の病態のみならず, 膀胱そのものの生理学的機能が明らかになっていないことが考えられる.

本稿では, 前半で女性の OAB の特性について概説した後, 後半では, 私達が“未来の治療”の可能性を探るために取り組んでいる, 過活動膀胱の発症メカニズムと c-kit の役割に関する基礎的研究について紹介

した.

過活動膀胱の性差—女性過活動膀胱の特性と婦人泌尿器科の必要性—

OAB は尿意切迫感を必須とした症状症候群であり, 通常は頻尿と夜間頻尿を伴うものである. 切迫性尿失禁は必須ではない¹⁾. 2002年に日本排尿機能学会が行った疫学調査では, OAB の症状 (1日の排尿回数が8回以上かつ尿意切迫感が週1回以上ある症例) の有症状率は全体の12.4%と報告されている³⁾. 男女比としては, 男性が14.3%に対して, 女性は10.8%であった. 欧米の報告をみると, アメリカでは男性が16%, 女性が16.9%⁴⁾, ヨーロッパでは男性が15.6%, 女性が17.4%と⁵⁾, いずれも男性よりも女性のほうが有病率が若干高いもののほぼ同じであることが明らかとなっている. また Stewart らは, OAB の罹患率は男女ともほぼ同じであるが, 切迫性尿失禁を伴わない OAB (OAB wet) は男性に多く, 切迫性尿失禁を伴う OAB (OAB wet) は女性に多いと報告している⁴⁾. その原因としては, 男性の場合前立腺疾患に伴った OAB 症状が多いのに対して, 女性の場合尿道括約筋の脆弱性が考えられる.

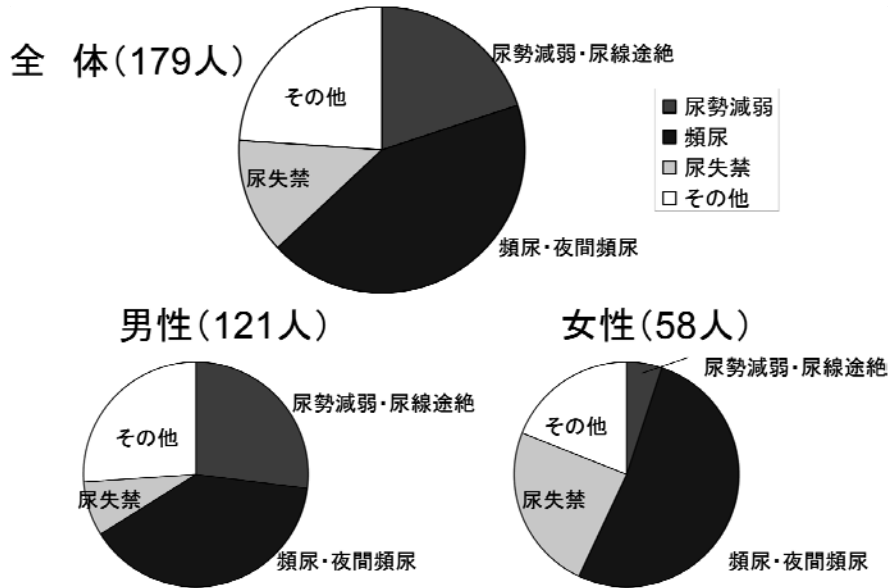


Fig. 1. Gender-specific differences of chief complain in patients with low urinary tract symptoms (Nagoya City University Hospital Outpatient Clinic, from October 2005 to march 2006).

2005年10月～2006年3月に名古屋市立大学病院泌尿器科外来に排尿に関する症状により来院した患者179人(男性121人, 女性58人)の主訴を男女別に検討した (Fig. 1). 男女とも頻尿および夜間頻尿を主訴に来院する患者が最も多かったが, 次に多い症状として, 男性は尿線減弱および尿線途絶などの排出症状であったのに対して, 女性は尿失禁であった. 頻尿, 夜間頻尿, 尿失禁を含めたいわゆる蓄尿症状を主訴に来院した患者は, 男性の場合47%, 女性の場合76%であり, 女性が排尿に関する症状を主訴に泌尿器科を受診する場合, 約3/4は蓄尿症状を主訴としていることがわかった.

次にこれらの患者を男女別に IPSS と QOL index を用いて評価した (Fig. 2). IPSS は男女ともに IPSS

total score は約14点であり, IPSS を排出症状と蓄尿症状を分けた場合, 男女ともに蓄尿症状が優位であった. また排出症状は男性に優位で, 蓄尿症状は女性に優位で, IPSS からみても女性のほうがより蓄尿症状優位であることがわかった. 一方 QOL index に関しては, 女性のほうが優位に高く, 女性の場合 QOL がより障害された段階で泌尿器科を受診することが明らかになった.

日本排尿機能学会の疫学調査によると, OAB における受診率は全体で22.7%であり, 男性の受診率が女性よりも高く, 例えば70歳代では男性36.4%, 女性7.7%である³⁾. 私達のデータで示したとおり, 女性は泌尿器科に, かなり QOL が障害された段階で受診することは, 有病率に比して女性の受診率が少ないこ

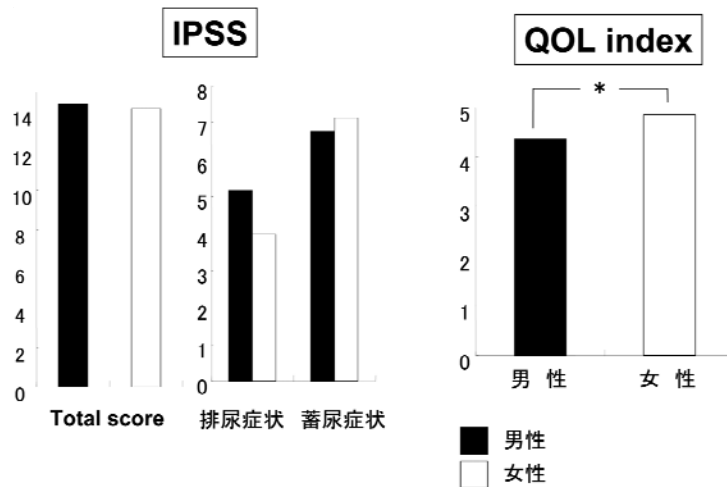


Fig. 2. Gender-specific differences of IPSS and QOL index in patients with low urinary tract symptoms (Nagoya City University Hospital Outpatient Clinic, from October 2005 to march 2006).

とと同様のことを意味するものと考えられる。患者は病院(特に泌尿器科)を受診しない理由は、QOLが低下しているにもかかわらず、歳だから病気ではないと考えていることが考えられ、私達泌尿器科医の患者へのさらなる啓蒙活動が必要であろう。

また男性では受診した患者の86.5%が泌尿器科を受診していたのに対して、女性では60.0%で、内科や婦人科に残りの40%が受診していることが明らかになっている³⁾。私達泌尿器科領域の中に“女性(婦人)泌尿器科”という専門分野をさらに確立させる必要がある一方で、内科や婦人科との連携を強化して診療にあたる必要性があると考えられた。

過活動膀胱の発症メカニズムに関する基礎的研究と未来の治療—OAB in the future—

1. OABにおける膀胱興奮性の発生機序とKit陽性細胞の役割

OABの多くは原因が特定できない特発性OABであり、さまざまな病因が複雑に関与していると考えられている。特発性OABのメカニズムを構成する因子としては神経原性因子と筋原性因子が考えられている。

神経原性因子は膀胱の知覚神経の興奮性の亢進であり、C線維を介した反射経路がOABを引き起こすと考えられている。近年尿路上皮と知覚神経(C線維)の関与が注目されている。尿路上皮細胞から一酸化窒素(NO)、アデノシン三リン酸(ATP)、プロスタグランジン(PG)のようなchemical mediatorを放出して、知覚神経終末の受容体に結合し興奮性に影響を与え、それが膀胱機能に影響を及ぼしていると報告されている⁶⁾。

一方、筋原性因子として、膀胱平滑筋の筋細胞自身の興奮性が高まったり、筋細胞間のcouplingが増強したりすることが報告されている⁷⁾。その結果、わずかな刺激に対して、容易に不随意収縮を引き起こし、これがOABを発症させるという考え方である。

正常ヒト排尿筋標本からはほぼ一定の振幅、頻度で張力の変化がみられるがOAB患者の平滑筋標本は、筋原性自動運動が亢進し連合した大きな収縮が観察される。私達は平滑筋の間質に存在するinterstitial cells of Cajal (ICC)様細胞群が、膀胱平滑筋の収縮を調節しており、ICCの質的、量的な変化が、膀胱の自発活動亢進に関与し、本来局所的に起こる自発興奮が膀胱全体に拡がるため不随意な収縮が生じOABが発症するのではないかと考えている。

消化管蠕動運動はICCにより生じると考えられている⁸⁾。ICCは平滑筋とギャップ結合し、その電気活動は2層の平滑筋(縦走筋と輪走筋)に伝播され、消化活動をしている。またICCの欠損と消化管運動障

害との関係が報告されている⁹⁾。さらにICCは細胞膜にc-Kit(膜結合型チロシンキナーゼ)を発現しており、その抗体で標識が可能であることが知られている。膀胱平滑筋においてもKit陽性のICC様の細胞が発見されている¹⁰⁾。またOAB患者の膀胱でKit陽性のICC様細胞数が増加していることがわかっている¹¹⁾。

私達はモルモットを用いて尿流出路閉塞(bladder outlet obstruction: BOO)モデルを作成し、膀胱における興奮性の発生機序にKit陽性細胞がかかわっているか検討中である。最近Kit陽性細胞は粘膜下層において神経末端と密接しており、神経とのシグナル伝達に関与していることも報告されている^{11,12)}。

2. c-Kitチロシンキナーゼ阻害薬のOAB治療の可能性

c-Kitチロシンキナーゼ阻害薬(商品名Glivec[®])は現在、主に白血病や消化管間葉系腫瘍の治療薬として使用されており、KitのATP結合部位への競合的阻害によりc-Kitチロシンキナーゼの活性を阻害する¹³⁾。上述したとおり、ICCの特異的マーカーとして、c-Kitが認められているが、Kit陽性細胞の質的・量的変化により、過活動膀胱でみられる平滑筋自動運動が亢進していると仮定すると、Glivecはこれを抑制すると考えられる。そこで、モルモット膀胱平滑筋より記録される活動電位、自発収縮に対するc-Kitチロシンキナーゼ阻害薬、Glivecの効果を検討した^{14,15)}。まずwhole organ bath study(全膀胱を用いた膀胱内圧測定法)により膀胱の自動運動に対する効果を検討したところ、Glivecは濃度依存的に自発膀胱内圧変化の振幅を減少させた。

私達は、細胞内電位記録法を用い、膀胱平滑筋から二つのタイプ(連続型とバースト型)の自発活動電位発生を記録した。低濃度Glivec(10 μ M)は、バースト型の活動電位を連続型に変化させたが、連続型の活動電位には影響を与えなかった。高濃度Glivec(50 μ M)は、膜を約5mV脱分極させ、活動電位発生を抑制した。さらにGlivecは、CCh(ムスカリン受容体作動薬)や α 、 β -mATP(P2受容体作動薬)に対する平滑筋細胞の興奮反応を抑制した。

過活動膀胱発症におけるKit陽性細胞の役割については、今後もさらなる検討が必要だが、この細胞の質的、量的変化はc-Kitを介した異常なシグナル伝達を生じさせ、平滑筋においてバースト型活動電位の発生が増加する可能性がある。このことが個々の平滑筋束でより大きな自動運動を発生させ、結果的に膀胱平滑筋の自動運動が亢進することによりOABを発症させると考えられる(Fig. 3)。c-Kitチロシンキナーゼ阻害薬はこの過程を阻害する薬剤である。ごく最近になってヒト膀胱の自発収縮に対してGlivecが抑制的

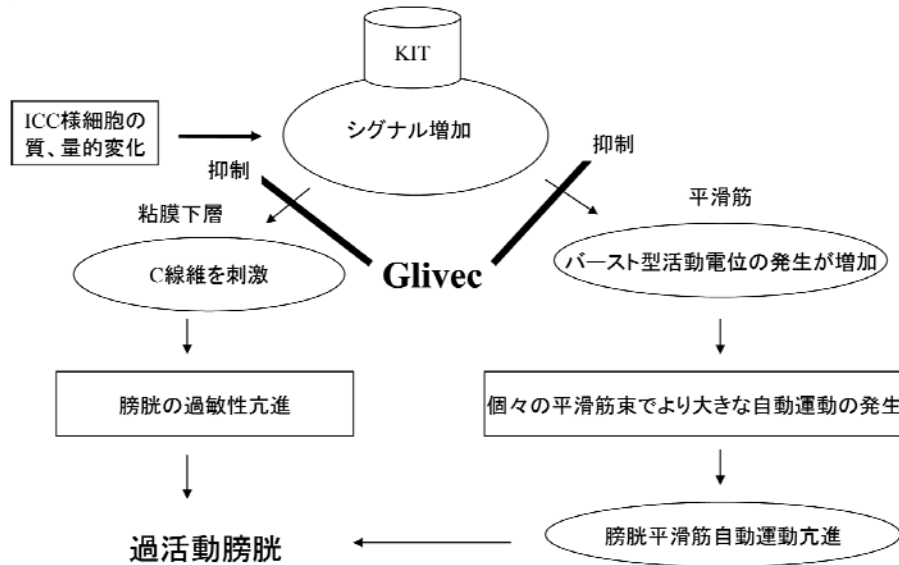


Fig. 3. Model for the role of KIT in overactive bladder and the possibility of Glivec as a new drug for overactive bladder.

に働くという、私達の結果を裏付ける報告がなされており¹⁶⁾、今後 OAB の治療に臨床応用できることが示唆された。

結 語

女性の OAB の特性と、OAB に関するこれからの病態解明と治療の strategy について概説した。超高齢化社会を向かえるにあたって、OAB のような QOL 疾患は今後さらに増加するものと思われる。特に女性に対して OAB の啓蒙を積極的に行い、泌尿器科に対する“敷居”を如何に低くするか、そして OAB の病態を解明し如何に効率的かつ有効な治療を開発するか、このことがまさに“Female Urology in the future”を意味するものであろう。

参 考 文 献

- 1) Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al.: The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* **21**: 167-178, 2002
- 2) 山口 脩, 西澤 理, 武田正之, ほか: 過活動膀胱診療ガイドライン. Blackwell Publishin. 2005
- 3) 本間之夫, 柿崎秀宏, 後藤百万, ほか; 排尿に関する疫学的研究. *日排尿機能会誌* **14**: 266-277, 2003
- 4) Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, et al.: Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* **2**: 327-336, 2003
- 5) Milsom I, Abrams P, Cardozo L, et al.: How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? a population-based prevalence study. *BJU Int* **8**: 760-766, 2001
- 6) Steers WD: Pathophysiology of overactive bladder and urge urinary incontinence. *Rev Urol* **4**: S7-S18, 2002
- 7) Andersson KE and Arner A: Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* **84**: 935-986, 2004
- 8) Barajas-Lopez C, Berezin I, Daniel EE, et al.: Pacemaker activity recorded in interstitial cells of Cajal of the gastrointestinal tract. *Am J Physiol* **257**: C830-835, 1989
- 9) Maeda H, Yamagata A, Nishikawa S, et al.: Requirement of c-kit for development of intestinal pacemaker system. *Development* **116**: 369-375, 1992
- 10) McCloskey KD and Gurney AM: Kit positive cells in the guinea pig bladder. *J Urol* **168**: 832-836, 2002
- 11) Brading AF and McCloskey KD: Mechanisms of Disease: specialized interstitial cells of the urinary tract—an assessment of current knowledge. *Nat Clin Pract Urol* **2**: 546-554, 2005
- 12) Davidson RA and McCloskey KD: Morphology and localization of interstitial cells in the guinea pig bladder: structural relationships with smooth muscle and neurons. *J Urol* **173**: 1385-1390, 2005
- 13) Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al.: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* **347**: 472-480, 2002
- 14) Kubota Y, Biers SM, Kohri K, et al.: Effects of imatinib mesylate (Glivec) as a c-kit tyrosine kinase inhibitor in the guinea-pig urinary bladder. *Neurourol Urodyn* **25**: 205-210, 2006
- 15) Kubota Y, Kajioka S, Biers SM, et al.: Investigation of the effect of the c-kit inhibitor Glivec on isolated guinea-pig detrusor preparations. *Auton Neurosci* **115**: 64-73, 2004

- 16) Biers SM, Reynard JM, Doore T, et al.: The functional effects of a c-kit tyrosine inhibitor on guinea-pig and human detrusor. *BJU Int* **97**: 612-616, 2006
(Received on February 22, 2007)
(Accepted on March 1, 2007)