

前立腺肥大症に伴う過活動膀胱に 関する臨床的・基礎的研究

秋野 裕信, 前川 正信, 長瀬 桂子
田中 一平, 中井 正治, 石田 泰一
大山 伸幸, 三輪 吉司, 横山 修
福井大学医学部泌尿器科学教室

THE PATHOPHYSIOLOGY UNDERLYING OVERACTIVE BLADDER SYNDROME POSSIBLY DUE TO BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Hironobu AKINO, Masanobu MAEGAWA, Keiko NAGASE,
Ipppei TANAKA, Masaharu NAKAI, Yasuhiro ISHIDA,
Nobuyuki OYAMA, Yoshiji MIWA and Osamu YOKOYAMA
The Department of Urology, University of Fukui

The pathophysiology in the development of overactive bladder syndrome (OAB) possibly due to benign prostatic hyperplasia (BPH) has not fully been understood. The clinical study in male outpatients aged over 50 years with lower urinary tract symptoms showed that the frequency of urgency was significantly associated with aging, bladder outlet obstruction (BOO) and benign prostatic enlargement (BPE). From the results of the experiments we did using rats, the mechanisms underlying the development of OAB were suggested as follows. The functional impairment of acetylcholine neuron in the central nervous system is induced by aging and decreases the bladder capacity. Non-voiding contractions of the bladder may have some bearing on OAB associated with BOO. The C-fiber in the urethra may be involved in the generation of the detrusor overactivity associated with BPE. These results showed that the pathophysiology of OAB related to BPH is quite complex, suggesting that a multidisciplinary approach is necessary for the treatment.

(Hinyokika Kiyo 54 : 449-452, 2008)

Key words : Overactive bladder syndrome, Benign prostatic hyperplasia, Pathophysiology

緒 言

過活動膀胱 (overactive bladder: OAB) は尿意切迫感を必須の症状とする症状症候群であり, 通常は頻尿と夜間頻尿を伴う¹⁾. そして, 前立腺肥大症患者の50~75%に OAB 症状を認め²⁾, 前立腺肥大症に伴う OAB に対する治療の第一選択は交感神経系 α_1 受容体遮断薬 (α_1 ブロッカー) であり, その有用性が実証されている³⁾. また, 前立腺肥大症患者に手術を施行した場合, OAB 症状が残存する頻度は約20%と報告されている⁴⁾. なぜ, 前立腺肥大症に伴う OAB に α_1 ブロッカーが有効なのか, なぜ, 手術で OAB 症状が消失しない患者が存在するのか, このような疑問を背景として前立腺肥大症に伴う OAB に関する臨床的, 基礎的研究について, 今までに当教室で行った研究の成果を中心に概説する.

臨床的研究

中高年男性の尿意切迫感と関連する因子について検

討した.

当院外来を受診した50歳以上の男性患者178名を対象とした. 前立腺肥大症以外の器質的下部尿路疾患, 神経因性膀胱ならびにその基礎疾患となりえる病態を有する患者は除外した. また, α_1 ブロッカーや抗コリン薬などの下部尿路症状改善薬の受診前1カ月以内における服用の既往, 抗アンドロゲン薬服用の既往を有する患者も除外した.

国際前立腺症状スコア (international prostate symptom score; IPSS) での尿意切迫感スコアを従属変数に, 年齢, 前立腺体積, 超音波計測膀胱重量を説明変数にして多変量解析を行った. 説明変数とした年齢, 前立腺体積, 超音波計測膀胱重量には基準値を設定し, 基準値未満に0点, 以上に1点を与え, 解析を行った. 基準値は年齢で70歳, 前立腺体積で30 ml, 超音波計測膀胱重量で35 g⁵⁾ に設定した.

年齢, 前立腺体積, 膀胱重量は IPSS での尿意切迫感スコアとおの独立して有意に関連する因子であった ($p < 0.05$). 膀胱重量は下部尿路閉塞 (bladder

outlet obstruction; BOO) を反映する因子であることから⁵⁾, 中高年男性における尿意切迫感, すなわち OAB は加齢, 前立腺腫大, BOO の3者から構成されると考えた。

これら3者がどのように OAB の発症に関与するのかに関して基礎的研究を行った。

基礎的研究

1. 加齢と下部尿路機能に関して

加齢の本質は酸化ストレスの蓄積と考えられており, 酸化ストレスは血管内皮の障害や脳障害をもたらすことが知られている。私たちは加齢に伴う脳内アセチルコリン投射系の機能低下に着目して, その下部尿路機能への影響について加齢ラットを用いて検討した。

対象は8週齢, 12, 24カ月齢の雌性 Wistar 系ラットで, ハロセン麻酔下に膀胱瘻を造設し, 覚醒下膀胱内圧測定を行い, 中枢性コリンエステラーゼ阻害薬, 塩酸ドネベジルによる膀胱容量の変化率を測定した。塩酸ドネベジルは経静脈的に投与し, 投与量は左中大脳動脈塞栓により作製した脳梗塞ラットにおいて最も膀胱容量を増加させた 5×10^{-5} mg/kg に設定した⁶⁾。

塩酸ドネベジル投与による膀胱容量の増大率は, 8週齢で-6%, 12カ月齢で40%, 24カ月齢で93%であり, 8週齢ラットと24カ月齢ラットとの間に有意差を認めた (Man-Whitney U-test, $p < 0.05$)。この結果は加齢に伴う脳内アセチルコリン投射系の機能低下が膀胱容量の低下に関与していることを間接的に示した結果だと考えられる。

2. 下部尿路閉塞 (BOO) と下部尿路機能

ラットに下部尿路閉塞を作製すると膀胱内圧曲線上的特徴的な所見として, 蓄尿期における排尿に至らない膀胱内圧の上昇, non-voiding contraction (NVC) を認める (Fig. 1)。NVC のような蓄尿期における膀

胱内圧の上昇は膀胱知覚神経の入力に関係することが報告されていることから, BOO を作製したラットにおける NVC 発現の亢進は膀胱知覚の亢進, OAB の発症に関与すると推察される。一方, NVC の発生には膀胱壁内の myofibroblast を中心とした膀胱自律収縮発生機構が中心的役割を演じ, その活動性を膀胱上皮から放出されるメディエータや中枢神経系からの遠心系入力調節していることが想定されている⁷⁾。組織バス内に膀胱片を懸垂した場合に認められる *in vitro* 自律収縮は膀胱壁における自律収縮発生機構の状態を反映するものと考えられ, ラットに BOO を作製した場合の *in vitro* 自律収縮に関連した研究を行った。

雌性 Wistar 系ラット (8週齢) に尿道外径 1.1 mm の尿道狭窄を作製し, 4週間後に膀胱を摘出し, 膀胱体部から一対の膀胱片を採取した。一方の膀胱片で膀胱粘膜を顕微鏡下に除去し, 膀胱粘膜が付着したままの全層片と粘膜除去片を 37°C Krebs 液の入った組織バス内に懸垂した。自律収縮発現後に ATP 依存型 K チャンネル開口薬, cromakalim を組織バス内に添加すると, 全層片, 粘膜除去片ともに自律収縮は消失するが, 自律収縮消失に必要な cromakalim 濃度は全層片で有意に高い結果であった。このことは膀胱粘膜から何らかの自律収縮促進因子が放出されることを示唆しており, この自律収縮促進因子の効果は BOO ラットで亢進していることが確認された。よって, BOO における NVC の亢進に膀胱粘膜からの自律収縮促進因子が関与していることが示唆された。このような自律収縮の調節メカニズムの解明が膀胱知覚の亢進状態の解明や治療法の開発に有用と推察される。

3. 前立腺腫大と下部尿路機能

前立腺腫大自体が BOO と無関係に下部尿路機能に及ぼす影響を実験で検討することは困難である。私たちは前立腺部尿道およびその近傍の前立腺に知覚神経 C 線維が分布していることに着目し, 前立腺腫大が尿

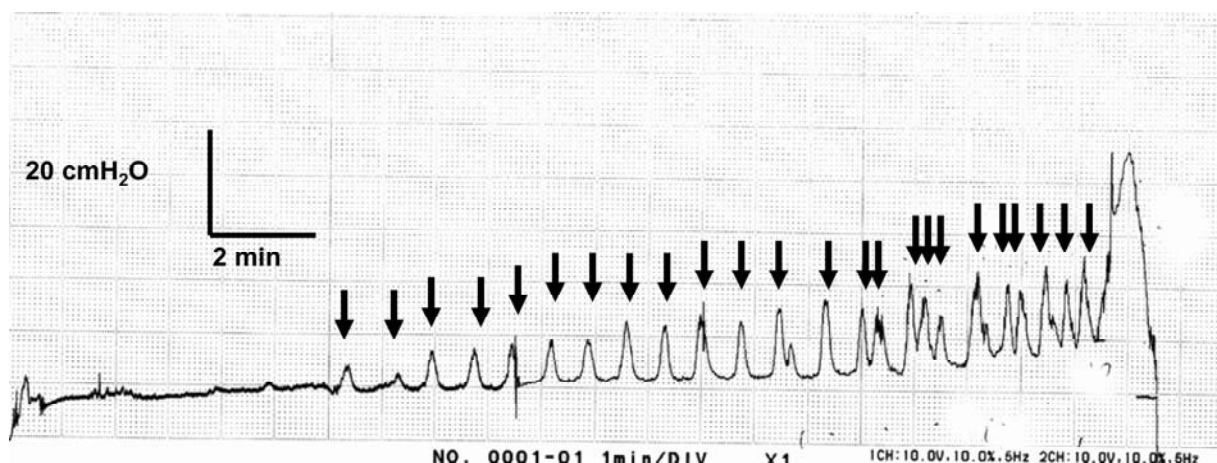


Fig. 1. Cystometrogram in a rat with bladder outlet obstruction by urethral stricture. There were multiple non-voiding contractions (arrows) during the filling phase of the bladder.

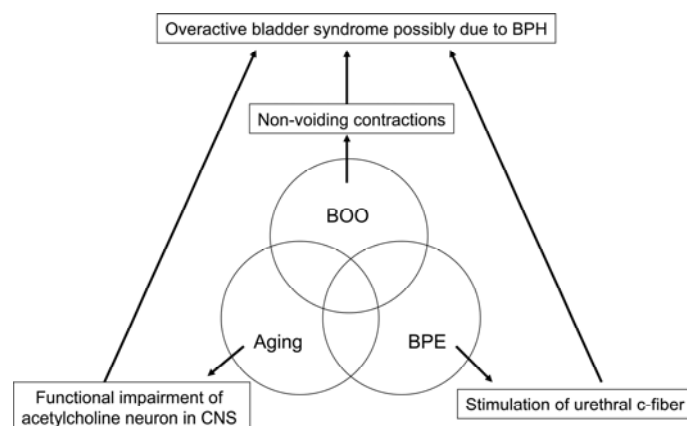


Fig. 2. Schematic illustration of the proposed mechanisms underlying overactive bladder syndrome possibly due to benign prostatic hyperplasia (BPH).

道知覚に何らかの影響を及ぼすものと想定して, 尿道知覚と下部尿路機能の関連について検討した。

尿道と膀胱を別々のコンパートメントに区画し, 尿道内に prostaglandin E2 (PGE2) を灌流して, 尿道知覚神経を亢進させた時の等容性膀胱収縮について検討した。尿道内に PGE2 溶液を灌流すると排尿反射の亢進が見られ, PGE2 による尿道知覚神経の刺激は排尿反射を惹起することが示された。そして, 同様の実験を resiniferatoxin 投与により C 線維を脱感作させたラットに行った場合には, この排尿反射の亢進を認めなかったことから, この排尿反射亢進は尿道に分布する C 線維を介する反応であると推察した。また, PGE2 尿道灌流による排尿反射亢進は α_1 ブロッカーの投与により抑制されることを確認した⁸⁾。これらのことから尿道の知覚神経 C 線維への入力亢進は排尿反射を亢進させ, 交感神経系がその作用を助長していることが明らかとなった。前立腺腫大が尿道知覚を亢進させることを証明してはいないが, このメカニズムによる排尿反射亢進も BPH に伴う OAB の発症に関与するものと考えている。

考 察

今回検討した前立腺肥大症に伴う OAB 発症機序に関連する事項を Fig. 2 に示した。

今回の研究の発端になった, なぜ前立腺肥大症に伴う OAB に α_1 ブロッカーが有効なのか, なぜ手術で OAB 症状が消失しない患者が存在するのか, といった疑問点に対しては次のような説明が今回の研究の結果から可能であろう。

α_1 ブロッカーは尿道からの C 線維を介する知覚入力を抑制することにより排尿反射の亢進を抑制して, 前立腺肥大症に伴う OAB を改善することが示唆された。そして, 臨床的研究から加齢が前立腺腫大や下部尿路閉塞とは独立した OAB 発症の危険因子であったことから, OAB 発症に加齢が密接に関係している患

者では前立腺肥大症に対する手術を施行しても治癒は困難と考えられる。加齢の要因が強く, 術後も OAB の改善が困難であろう患者を術前に見極めることは困難であるが, 術前に α_1 ブロッカーで OAB 症状が改善する患者では, 前立腺局所における変化が OAB 発症に関連していると考えられるため手術は有効であろう。

最後に, 今回の研究結果は加齢による中枢神経系の変化や BOO に伴う膀胱自律収縮亢進が中高年男性の OAB 発症に関与していることを示唆しており, これらの方面での治療法の開発がより確かな OAB 治療を追及するうえで重要であると考えられた。

文 献

- 1) Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al.: The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardization Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* **21**: 167-178, 2002
- 2) Bates CP, Whiteside CG and Turner-Warwick R: Synchronous cine/pressure/flow/cysto/ urethrography with special reference to stress and urge incontinence. *Br J Urol* **42**: 714-723, 1970
- 3) 武田正之: 前立腺肥大症に合併する過活動膀胱の治療. 過活動膀胱診療ガイドライン. 日本泌尿器科学会, 過活動膀胱ガイドライン作成委員会編. 第 1 版, pp 48-51, Blackwell Publishing, 東京, 2005
- 4) Gormley EA, Griffiths DJ, McCracken PN, et al.: Effect of transurethral resection of the prostate on detrusor instability and urge incontinence in elderly males. *Neurourol Urodyn* **12**: 445-453, 1993
- 5) Kojima M, Inui E, Ochiai A, et al.: Noninvasive quantitative estimation of infravesical obstruction using ultrasonic measurement of bladder weight. *J Urol* **157**: 476-479, 1997
- 6) Nakai M, Akino H, Kaneda T, et al.: Acetylcholinesterase inhibitor acting on the brain

- improves detrusor overactivity caused by cerebral infarction in rats. *Neuroscience* **142**: 475-480, 2006
- 7) Lagou M, Drake MJ and Gillespie JI: Volume-induced effects on the isolated bladder: a possible local reflex. *BJU Int* **94**: 1356-1365, 2004
- 8) Yokoyama O, Yusup A, Oyama N, et al.: Improvement in bladder storage function by tamsulosin depends on suppression of C-fiber urethral afferent activity in rats. *J Urol* **177**: 771-775, 2007
- (Received on January 23, 2008)
(Accepted on January 29, 2008)