

BPH/OAB に対する α_1 受容体遮断薬の 作用機序の検討

松本 成史*, 植村 天受
近畿大学医学部泌尿器科

EXAMINATION OF THE MECHANISM OF AMELIORATING EFFECT OF ALPHA 1-BLOCKER ON STORAGE SYMPTOMS ASSOCIATED WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Seiji MATSUMOTO and Hirotsugu UEMURA
The Department of Urology, Kinki University School of Medicine

To investigate the mechanism of the ameliorating effect of α_1 -blocker on storage symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (BPH), we evaluated the effect of tamsulosin on the bladder blood flow in rats with bladder outlet obstruction (BOO). BOO was produced by ligation in the part around a proximal urethra and kept for 2 weeks. Tamsulosin was subcutaneously administered with an osmotic pump for 2 weeks immediately after the BOO operation. Bladder blood flow in the sham-operated rats, the control BOO rats and the tamsulosin-treated BOO rats was measured by the fluoro-microsphere method. Bladder blood flow was significantly reduced in BOO rats compared with sham-operated rats, and tamsulosin significantly increased the bladder blood flow in BOO rats. The present results suggest that the increase in bladder blood flow by tamsulosin contributes to the improvement of storage symptoms associated with BPH.

(Hinyokika Kiyo 54 : 453-456, 2008)

Key words : Benign prostatic hyperplasia (BPH), Bladder outlet obstruction (BOO), Overactive bladder (OAB), Alpha-1 blocker, Bladder blood flow

はじめに

前立腺肥大症 (benign prostatic hyperplasia; BPH) に伴う排尿障害の症状は、現在では下部尿路症状 (lower urinary tract symptoms; LUTS) として¹⁾、排尿症状 (尿勢低下, 尿線途絶, 腹圧排尿など)、蓄尿症状 (昼間・夜間頻尿, 尿意切迫感など) および排尿後症状 (残尿感, 排尿後尿滴下) に大別されており、最近では総称として BPH/LUTS と扱われている。また、BPH に伴う蓄尿症状は、BPH/LUTS の中で、過活動膀胱 (overactive bladder; OAB) として扱われ¹⁾、BPH/OAB と呼ばれている。

代表的な BPH に伴う排尿障害治療薬である α_1 受容体遮断薬は排尿症状のみならず蓄尿症状も改善することが報告されており²⁻⁴⁾、過活動膀胱診療ガイドライン⁵⁾でも BPH/OAB の第一選択は α_1 受容体遮断薬とされている。 α_1 受容体遮断薬の効果は、一般的に BPH の下部尿路閉塞 (bladder outlet obstruction; BOO) を改善することであり、BPH/OAB の病態やそれに対する詳細なメカニズムは明らかとなっていない

いのが現状である。

われわれは、従来より膀胱機能と膀胱血流の関係について、特に下部尿路閉塞 (bladder outlet obstruction; BOO) における変化について報告してきた⁶⁻¹³⁾。BPH/BOO では、膀胱血流が低下しており、閉塞膀胱の病態 (排尿筋過活動や収縮障害) には膀胱血流の変化が大きく関与している事が明らかとなっている (Fig. 1)。また、非選択的 α_1 受容体遮断薬であるドキサゾシンはラット閉塞膀胱の血流を改善し、結果として膀胱機能の改善に至ることが報告されている (Fig. 2)¹⁴⁾。実際にヒトでの検討例として、BPH/LUTS 症例に塩酸タムスロシンを投与し、膀胱および前立腺の血流について検討した結果、BOO と膀胱血流低下には関連が示唆され、 α_1 受容体遮断薬により膀胱血流の改善ならびに最大膀胱容量の増加が認められたという報告もある¹⁵⁾。これらの報告は、 α_1 受容体遮断薬の作用機序として膀胱血流の改善作用も関与している可能性を示唆しており、これらのエビデンスより、今回われわれは OAB 症状発症メカニズムの仮説の1つとして膀胱血流に着目し、代表的 α_1 受容体遮断薬である塩酸タムスロシンによる膀胱血流量の変化を測定し、BPH/OAB の改善メカニズムに膀胱血流の変化

* 現 : 恒進會病院泌尿器科

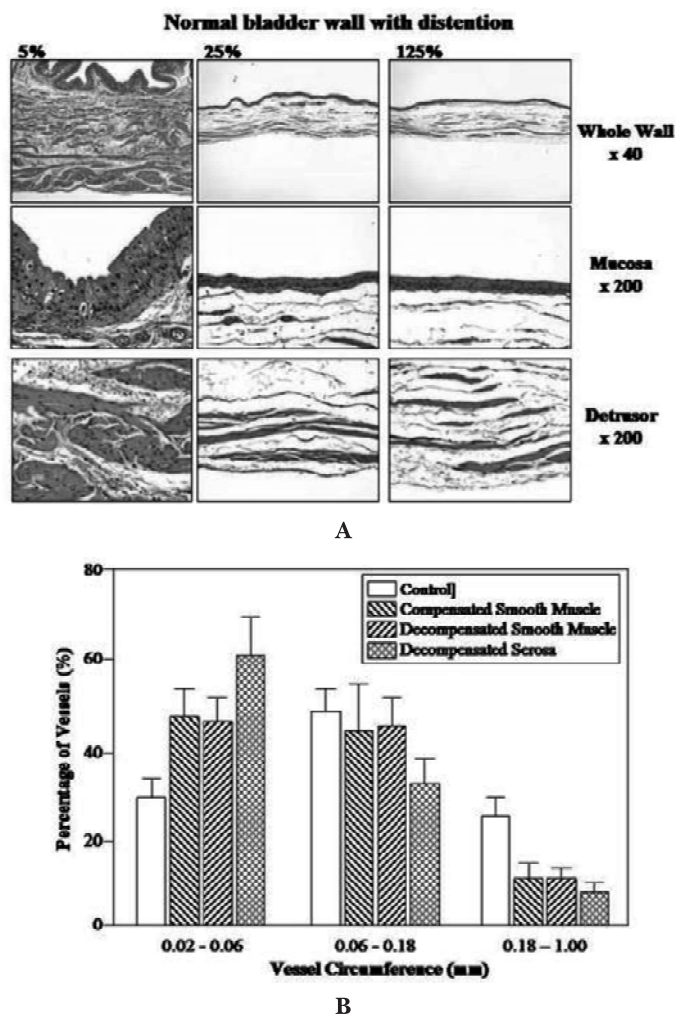


Fig. 1. A: The structural response to distention of the rabbit whole bladder in vitro (from Matsumoto S, et al.: J Urol **168**: 2677-2681, 2002 Ref 8). B: Vascular response of the rabbit bladder to chronic partial outlet obstruction (from Chichester P, et al.: Mol Cell Biochem **226**: 1-8, 2001 Ref 10).

が関与しているかどうかを検討した。

対象と方法

BOO の作製：雌性 Wistar 系ラットの外尿道口から膀胱内にポリエチレンカテーテル (PE-20) を挿入し、近位尿道を絹糸にて縛った後ポリエチレンカテーテルを抜去して BOO モデルを作製した。同時に塩酸タムスロシン (0.1 および 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) 溶液で満たした浸透圧ポンプを皮下に埋め込んだ。

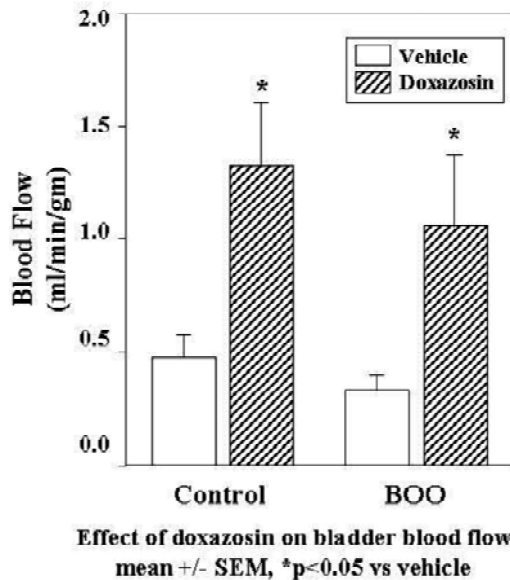
膀胱血流量の測定：BOO 手術後 2 週に蛍光マイクロスフェア法を用いて、膀胱血流量を計測した (Fig. 3)。

結果

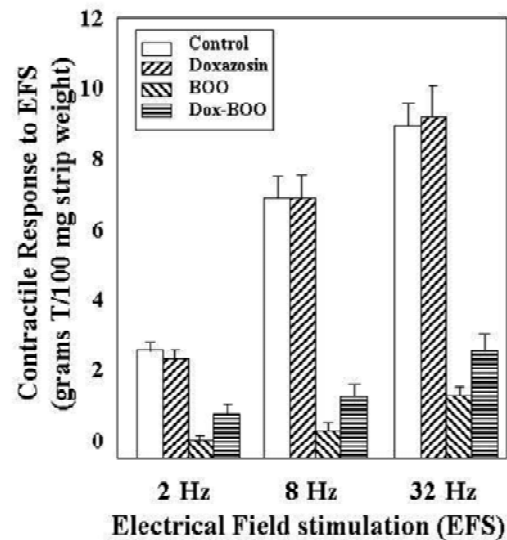
偽手術ラットと比較して、BOO ラットでは膀胱血流量の有意な低下が認められた。塩酸タムスロシン持続皮下投与 (1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, 2 週間) により、BOO ラットの膀胱血流量は有意に増加した (Fig. 4)。

考 察

BPH/OAB に対する α_1 受容体遮断薬の作用機序の検討として、 α_1 受容体遮断薬の本来の薬理作用である血管拡張作用で膀胱血流を改善させ、膀胱症状、特に OAB 症状の改善に寄与しているのではと言う臨床現場の疑問から、基礎研究に至った。代表的な BPH に対する α_1 受容体遮断薬である塩酸タムスロシンを用いて、ラット BOO モデルでの膀胱血流の変化を検討したところ、塩酸タムスロシンは α_{1A} 受容体遮断作用¹⁶⁾により膀胱動脈を拡張させ、BOO による膀胱血流の低下を改善させることが確認された。 α_1 受容体のサブタイプの問題もあり、すべての α_1 受容体遮断薬が本検討の結果に合致するとは言い難い。今回詳細な結果は示さなかったが、実際に本検討で用いた BOO モデルで排尿動態を観察すると、塩酸タムスロシン投与群では、排尿回数が減少しており、膀胱機能として OAB そのものも改善していた。以上のことよ



A



B

Fig. 2. Effect of doxazosin on rat urinary bladder function after partial outlet obstruction (Das AK, et al.: *Neurourol Urodyn* **21**: 160-166, 2002 Ref 14). A: Effect of doxazosin on bladder blood flow. B: Effect of doxazosin on the response of EFS.

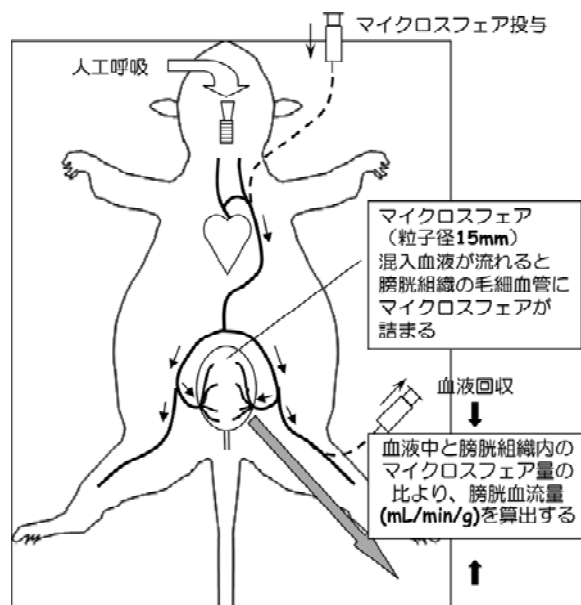


Fig. 3. Bladder blood flow measured using the fluorescent microsphere technique.

Effect of Tamsulosin on Bladder Blood Flow in BOO rats

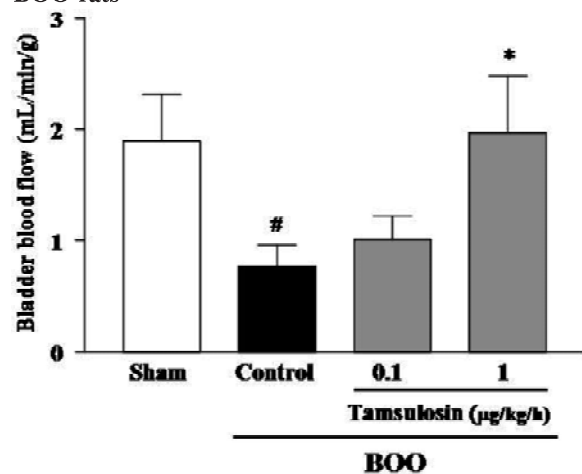


Fig. 4. Effect of tamsulosin on bladder blood flow measured using the fluorescent microsphere technique (Fig. 3) in BOO rats. #; p <0.05 vs sham group (Student's t -test). *; p <0.05 vs control group (Dunnett's multiple comparison test).

り、塩酸タムスロシンは膀胱血流改善作用によって、直接的・間接的に BPH/OAB を改善している可能性が考えられた。

文 献

- 1) Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al.: Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. 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) アステラス製薬株式会社 育薬研究所 市販後調査センター: 診療の実際から 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対するハルナール®の有効性・安全性に対する大規模調査. *新薬と臨* **55**: 403-426, 2006
- 3) 清水信貴, 松本成史, 花井 禎, ほか: IPSS に「夜間頻尿 QOL」を加えた独自の問診票の評価な

- らびにタムスロシンの夜間頻尿に対する効果の検討. 泌尿器外科 **20**: 1551-1558, 2007
- 4) Takahashi S, Tajima A, Matsushima H, et al.: Clinical efficacy of an α_1 A/D-adrenoceptor blocker (naftopidil) on overactive bladder symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* **13**: 15-20, 2006
- 5) 過活動膀胱診療ガイドライン—過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会. ブラックウェルパブリッシング 2005
- 6) 松本成史: 特集「LUTS の問題」LUTS の基礎的検討 (2)—下部尿路閉塞と膀胱血流について—. 排尿障害プラクティス **11**: 289-295, 2003
- 7) 松本成史: 下部尿路症状を科学する —膀胱血流の見地から—. *Current View on Urology* **1**: 2-3, 2007
- 8) Matsumoto S, Chichester P, Bratslavsky G, et al.: The functional and structural response to distention of the rabbit whole bladder in vitro. *J Urol* **168**: 2677-2681, 2002
- 9) Matsumoto S, Chichester P, Kogan BA, et al.: Structural and vascular response of normal and obstructed rabbit whole bladders to distension. *Urology* **62**: 1129-1133, 2003
- 10) Chichester P, Schroder A, Horan P, et al.: Vascular response of the rabbit bladder to chronic partial outlet obstruction. *Mol Cell Biochem* **226**: 1-8, 2001
- 11) Bratslavsky G, Kogan BA, Matsumoto S, et al.: Reperfusion injury of the rat bladder is worse than ischemia. *J Urol* **170**: 2086-2090, 2003
- 12) Matsumoto S, Hanai T, Yoshioka N, et al.: Edaravone protects against ischemia/reperfusion-induced functional and biochemical changes in rat urinary bladder. *Urology* **66**: 892-896, 2005
- 13) Matsumoto S, Hanai T, Shimizu N, et al.: Changes in smooth muscle cell phenotype and contractile function following ischemia-reperfusion injury in the rat urinary bladder. *Acta Urologica Japonica (Hinyokika Kiyo)* **54**: 179-184, 2008
- 14) Das AK, Leggett RE, Whitbeck C, et al.: Effect of doxazosin on rat urinary bladder function after partial outlet obstruction. *Neurourol Urodyn* **21**: 160-166, 2002
- 15) Pinggera GM, Mitterberger M, Pallwein L, et al.: α -blockers improve chronic ischaemia of the lower urinary tract in patients with lower urinary tract symptoms. *BJU Int* **101**: 319-324, 2008
- 16) Nakazawa M, Taguchi Y, Yang X-P, et al.: The functional α -adrenoceptor in dog caudal vesical arteries is mainly an α_{1A} subtype. *Auton Autacoid Pharmacol* **22**: 253-259, 2002

(Received on January 23, 2008)

(Accepted on January 29, 2008)