

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：13401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26670698

研究課題名(和文)メタボ時代の夜間頻尿対策：膀胱C線維遮断は夜間多尿を改善する？

研究課題名(英文) Does the bladder C fiber inhibition improve nocturnal polyuria in the metabolic syndrome era?

研究代表者

岡田 昌裕 (OKADA, MASAHIRO)

福井大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40572441

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：抗コリン薬は膀胱知覚C線維を抑制し夜間多尿を改善することを発見した。他の抗コリン薬やC線維を抑制する他剤ではどうか、交感神経が関与するかについて研究を実施した。腹腔内に15mlの生理食塩水を注入した利尿ラットに、ブロッカーを投与すると用量依存性に尿産生を抑制が認められ、C線維を介していることが解明された。また食塩感受性高血圧ラットを高食塩食で飼育すると高血圧と非活動期に多尿が認められた。心毒性を持つ抗癌剤を用いて心不全モデルを作成すると尿産生リズムが崩壊していた。臨床的には長時間作用型と短時間作用型抗コリン薬の夜間頻尿に及ぼす影響を治験データを基にサブ解析すると後者に抗利尿効果がみられた。

研究成果の概要(英文)：Antimuscarinics have the potential to decrease nocturnal urine volume via suppression of bladder afferent C-fibers. Can other antimuscarinics and α -adrenergic blocker decrease urine production?

Intravenous α -blocker naftopidil decreased the urine production in rats with diuresis. This effect was found to depend on its inhibitory influences on C-fibers. We examined influences of the sympathetic nervous hyperactivity on urine production and micturition reflex in Dahl salt-sensitive rats fed with high salt diet. These rats revealed hypertension and increase in urine production during inactive periods of the day. Urine-producing rhythm collapsed when a heart failure model was made using an anticancer agent adriamycin with heart toxicity. An antidiuretic effect was clinically seen in short-acting anticholinergics administered before sleeping when sub-analyzed the data of clinical trial. On the other hand, an antidiuretic effect was not found in long-acting anticholinergics.

研究分野：医歯薬学

キーワード：夜間頻尿 多尿 尿産生リズム 腎交感神経 心不全

1. 研究開始当初の背景

「メタボ時代の夜間頻尿対策：膀胱 C 線維遮断は夜間多尿を改善する？」

下部尿路症状の中で最も生活に支障を来すとされるのが夜間頻尿である。夜間頻尿は過活動膀胱、睡眠障害、夜間多尿が原因とされ、特に夜間多尿が存在するとその治療は難治となる。夜間2回以上トイレへ行く患者の実に7割以上が多尿である (Neurourol Urodyn 23:466,2004)。

当研究室はこれまで、抗コリン薬開発の第III相試験の結果を再解析することで、短時間作用型の薬剤が夜間尿量を減少させる可能性があることを発見した (Urology 82:515, 2013)。また夜間多尿患者に $\alpha 1$ 受容体遮断薬を投与すると夜間多尿が改善すること (World J Urol 29:233, 2011)、ラット利尿モデルに対し抗コリン薬を静脈内投与すると明らかに尿量を減少させることを報告した (BJU Int 112: 131, 2013)、ではいったいなぜ抗コリン薬や $\alpha 1$ 受容体遮断薬が尿量を減少させるのか。抗コリン薬には膀胱の求心性神経である C 線維を遮断して蓄尿症状を改善させる効果があることを始めて報告したが (J Urol 174: 2032, 2005)、この C 線維が仙髄排尿反射中枢を介して腎の血流あるいは尿細管レベルでの尿再吸収を促進している可能性もある。また下垂体レベルで抗利尿ホルモンの分泌を促進している可能性もある。さらに膀胱上皮細胞を通じて尿の再吸収が行われている可能性も否定できない。

2. 研究の目的

夜間多尿を改善し、尿産生の日内リズムを正常に戻すにはどうしたらよいのか。われわれは膀胱の知覚 C 線維を抑制することでそのリズムを回復することができることを発見した。ではなぜ膀胱知覚なのか。この疑問を解き明かすことを目的として、本研究を計画した。膀胱知覚 C 線維と尿量調節のメカニズムを解明することは今後の夜間多尿治療における治療ストラテジーを考える上でも価値ある研究と自負している。

3. 研究の方法

(1) 薬剤一時投与と持続投与の尿量産生に対する効果の差の解析

われわれは、これまでに短時間作用型抗コリン薬が夜間多尿を改善することを報告してきた。尿量減少は短時間作用型抗コリン薬、

1 受容体遮断薬だけの効果なのか。患者の服薬コンプライアンスを高めるため今日の薬剤は長時間作用型が主流であるが、短時間作用型のメリットがここにあるのかもしれない。よって、腹腔内に生食を注入した利尿ラットを用いた以下の実験を計画した。これまでの実験で、抗コリン薬の one-shot 静脈内投与は尿産生を抑制することを報告した。持続投与すると抗利尿効果は発揮されるのか。臨床的に長時間作用型抗コリン薬 (オキシブチニンテープ) と短時間作用型抗コリン

薬 (プロピペリン) の夜間頻尿に及ぼす影響を臨床治験のデータを基にサブ解析した。

(2) 夜間多尿患者に $\alpha 1$ 受容体遮断薬である naftopidil を投与すると夜間多尿が改善し、これは睡眠障害の有無によらないことを報告した (World J Urol 29:233, 2011) が、なぜ $\alpha 1$ 受容体遮断薬が有効なのか、やはり膀胱知覚 C 線維を介するのか検討した。また、抗コリン薬は血漿中濃度が高濃度になるとアドレナリン受容体拮抗作用が出現することが報告されている (World J Urol 29:149, 2011)。naftopidil を用いて、腹腔内に生食を注入した利尿ラットに抗利尿効果が発揮されるか検討した。

(3) 脊髄上行性経路を介するのか

短時間作用型抗コリン薬は膀胱 C 線維を介して尿量を調節していることが解明されたが (BJU Int. 2013, 112: 131)、それが脊髄上行性経路を介するものなのか、脊髄損傷ラットを用いて尿量減少効果の評価を行う。

(4) 尿量調節に腎交感神経は関与するのか

交感神経の緊張状態である高血圧には夜間多尿が存在する。これを動物モデルで再現するために、食塩感受性高血圧ラットを高食塩食で飼育し、非活動時に尿量増加があるか否かを検討する。

(5) ヒトは加齢とともに心筋由来のナトリウム利尿ペプチドの増加を来し、そこに高血圧、心肥大が加わるとさらにペプチドの分泌は高まる (Hypertens Res 2002; 25: 669)。このペプチドの分泌は夜間多尿をもたらす。そこでナトリウム利尿ペプチドの分泌が亢進している病態モデル (心不全モデル) を用いた実験を計画した。

ADM 総量 15mg/kg を2週間で6回に等量分割して腹腔内投与し、さらに6週間生理食塩水を経口投与して心不全ラットを作成する。ADM の溶媒のみを投与し6週間生理食塩水を経口投与した群を vehicle 群とする。2群のラットの尿産生日内リズムを測定して、そのリズムが崩壊していることを確かめる。

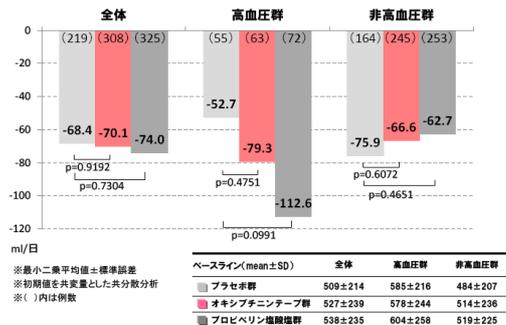
4. 研究成果

(1) 臨床的に長時間作用型抗コリン薬 (オキシブチニンテープ) と短時間作用型抗コリン薬 (プロピペリン) の夜間頻尿に及ぼす影響を臨床治験のデータを基にサブ解析した。長時間作用型抗コリン薬 (オキシブチニンテープ) は1回排尿量を有意に増加させたが、抗利尿効果はみられなかった。一方、短時間作用型抗コリン薬 (プロピペリン) を高血圧患者に投与する1回排尿量を有意に増加しなかったが、抗利尿効果がみられた。非高血圧患者においては有意でなかった。

(2) 腹腔内に 15ml の生理食塩水を注入したラットには2時間後にピークを有する尿産生リズムが認められるが、ブロッカーの naftopidil を静脈内投与することで用量依

存性に尿産生を抑制することが解明された。またこの効果は、あらかじめレジニフェラトキシン (RTX) でC線維を脱感作しておくとも認められなかった。すなわち、naftopidilの抗利尿効果は膀胱知覚C線維を遮断すること起因することが示唆された。(図1)

1日あたりの夜間尿量変化量



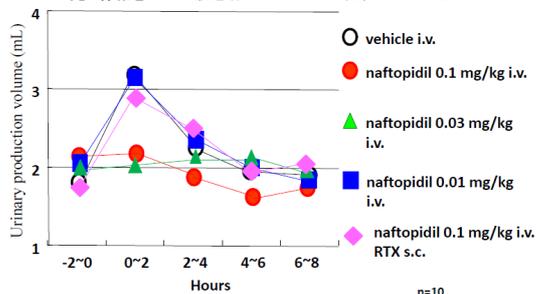
(図3)

(3) 抗コリン薬の抗利尿効果が脊髄上行性経路を介しているか、脊髄損傷ラットを用いて尿量減少効果の評価を行った。腹腔内に生理

食塩水を15ml注入して利尿期を観察したが、正常ラットのような利尿が観察されなかった。したがって腹膜の再吸収機能が脊髄損傷により障害されていると判断し、以降の検討は断念した。

(4) 食塩感受性高血圧ラットを高食塩食で飼育すると著明な高血圧が持続的に認められるようになる。それとともに非活動期、すなわち昼間の睡眠時に多尿と排尿回数の増加が認められるようになる。一方、食塩抵抗性ラットでは高食塩食で飼育しても高血圧はみられず、また夜間尿量の増加は軽度であった。この動物モデルについてはすでに論文化された(Life Sci. 141:8, 2015)。(図2)

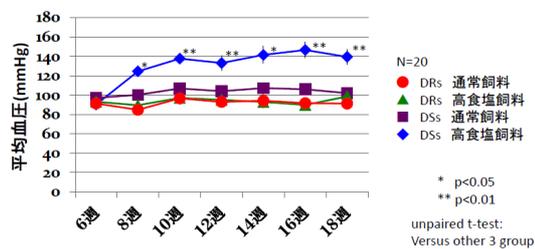
Naftopidilは0.03 mg/kg以上の用量で尿産生を抑制した。あらかじめ膀胱知覚C線維をRTXで脱感作しておくこの効果はみられなかった



(図2)

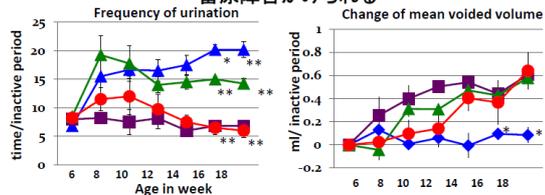
(5) adriamycin (ADM)総量 15mg/kgを2週間で6回に等量分割して腹腔内投与し、さらに6週間生理食塩水を経口投与して心不全ラットを作成した。また、ADMの溶媒のみを投与し6週間生理食塩水を経口投与した群をvehicle群とした。2群のラットの尿産生日内リズムを測定して、そのリズムが崩壊していることが確かめられた。(図3、図4)

食塩感受性高血圧ラットの平均血圧の変化



(図3)

食塩感受性高血圧ラットには非活動期の尿量増加と蓄尿障害がみられる



(図4)

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計2件)

Kurokawa T, Zha X, Ito H, Aoki Y, Akino H, Kobayashi M, Yokoyama O. Underlying mechanisms of urine storage dysfunction in rats with salt-loading hypertension. Life Sci. 2015, 141:8-12 査読有. DOI:10.1016/j.lfs.2015.09.010

Yokoyama O, Yamaguchi A, Yoshida M, Yamanishi T, Ishizuka O, Seki N, Takahashi S, Yamaguchi O, Higo N, Minami H, Masegi Y. Once-daily oxybutynin patch improves nocturia and sleep quality in Japanese patients with overactive bladder: Post-hoc analysis of a phase III randomized clinical trial. Int J Urol. 2015, 22:684-688 査読有. DOI:10.1111/iju.12755

[学会発表](計4件)

Aoki Y, Yokoi S, Okada M, Matsuta Y, Matsumoto C, Kusaka Y, Yokoyama O. Natural History of Nocturia Among Japanese Men and Women During the 5-Year Period from 2003 to 2007, ICS2014, 2014.10.22, Rio de Janeiro (Brasil)

青木 芳隆, 松本 智恵子, 岡田 昌裕, 松田 陽介, 伊藤 秀明, 大山 伸幸, 秋野 裕信, 日下 幸則, 横山 修: 夜間頻尿の変動パターンからみた、経過観察という治療方針の可能性 - 住民健康診査受診者における縦断解析結果 -, 第21回日本排尿機能学会, 2014.9.18, 岡山県岡山市(岡山コン

ベンションセンター)

青木 芳隆, 岡田 昌裕, 松田 陽介, 松本 智恵子, 日下 幸則, 横山 修: 住民健診受診者を対象とした縦断的解析からわかった夜間頻尿の変動について, 第102回日本泌尿器科学会総会, 2014.4.27, 兵庫県神戸市(神戸国際会議場、他)

関 雅也, 山内 寛喜, 岡田 昌裕, 青木 芳隆, 横山 修: 慢性疾患にて一般医家通院中の60,034名における lower urinary tract symptoms(LUTS) 治療率と生活習慣病の相関に関する検討, 第102回日本泌尿器科学会総会, 2014.4.24, 兵庫県神戸市(神戸国際会議場、他)

[その他]

ホームページ等

<http://t-profile.ad.u-fukui.ac.jp/search/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

岡田 昌裕 (OKADA, MASAHIRO)
福井大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 40572441

(2)研究分担者

横山 修 (YOKOYAMA, OSAMU)
福井大学・医学部・教授
研究者番号: 90242552

青木 芳隆 (AOKI, YOSHITAKA)
福井大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 30273006

横井 聡始 (YOKOI, SATOSHI)
福井大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 90722546

関 雅也 (SEKI, MASAYA)
福井大学・医学部附属病院・医員
研究者番号: 70572444