

## BPHとoveractive bladder とのかかわり

著者	横山 修, 秋野 裕信, 守山 典宏, 石田 泰一, 棚瀬 和弥, 塩山 力也, 松田 陽介, 前川 正信, 楠川 直也
雑誌名	排尿障害プラクティス
巻	11
号	2
ページ	151-156
発行年	2003
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10098/1219">http://hdl.handle.net/10098/1219</a>

## BPH と overactive bladder とのかかわり

横山 修 秋野 裕信 守山 典宏 石田 泰一 棚瀬 和弥  
塩山 力也 松田 陽介 前川 正信 楠川 直也  
福井医科大学泌尿器科

22

### はじめに

前立腺肥大症 (BPH) や尿道狭窄などの下部尿路閉塞 (Bladder Outlet Obstruction ; BOO) による排尿症状には, 尿道閉塞自体から生じた排尿困難と, 尿道閉塞から二次的に生じた膀胱機能の変化に関連した刺激症状とがある。後者は膀胱平滑筋の肥大やコラーゲン線維の増加のみならず, 下部尿路を制御する神経回路にも種々の変化を引き起こすことがわかってきている。本稿では BPH に伴う過活動膀胱 (overactive bladder ; OAB) の発生メカニズムに関する考察を行いたい。

### 膀胱平滑筋の変化

BOO の程度が軽度で, 閉塞期間が短い場合, 最初の膀胱平滑筋の変化は肥大であり<sup>1)</sup>, またラットなどの種によっては平滑筋細胞の増殖を伴う<sup>2)</sup>。

そのため平滑筋重量の増大を伴うが, その他, 平滑筋細胞膜のカルシウムに対する透過性亢進による細胞内遊離カルシウム濃度の増大<sup>3)</sup>, 平滑筋細胞膜の Na-K ポンプの活動性亢進<sup>4)</sup>も膀胱収縮圧を高めて尿の流速を保ち, さらには OAB の発生にも関与していると言われている。このような平滑筋の肥大は BOO に対する代償機転と考えられるが, この代償をもたらすトリガーとなるメカニズムはいったい何であろうか。

### 除神経とアドレナリン受容体

BOO による排尿時の高圧は膀胱壁の張力を増大させ, 膀胱血流障害をもたらす<sup>5,6)</sup>。虚血に対し一番脆弱な膀胱壁内神経 (骨盤神経節後線維) は容易に変性に陥り, 部分除神経 (partial denervation) の状態となる。除神経に伴って膀胱平滑筋はアセチルコリンに対し過大な反応を引き起こすようになるが (denervation supersensitivity)<sup>7,8)</sup>, 除神経後は平滑筋細胞は電気生理学的に同期しや

Osamu Yokoyama (教授), Hironobu Akino (助教授), Norihiro Moriyama, Hirokazu Ishida, Kazuya Tanase, Rikiya Shioyama, Yosuke Matsuta, Masanobu Maekawa, Naoya Kusukawa

すくなり、大きな収縮が生じるものと考えられる。これに対応して平滑筋細胞の肥大が生じると思われる。BOOに伴うOABはこのdenervation supersensitivityに起因するのではないかと推測されているが、他に種々の因子が関与している可能性もある。Hampelらは、ラットのBOOモデルにおいて、膀胱の総 $\alpha_1$ アドレナリン受容体mRNA量は閉塞後も変化しなかったが、 $\alpha_{1A}$ サブタイプmRNAは70%から23%に減少し、 $\alpha_{1D}$ mRNAは25%から75%に増加した<sup>9)</sup>と報告した。また $\alpha_1$ サブタイプ非選択性の $\alpha_1$ ブロッカーは膀胱刺激症状を改善するが、 $\alpha_{1A}$ に超選択性を有する薬剤は無効であった臨床試験の結果より、膀胱の刺激症状には $\alpha_{1D}$ 受容体が関与している可能性が示唆された。しかし、ヒトBPH症例より採取した膀胱平滑筋の解析を行ったNomiyaらは、BOOの有無にかかわらず $\alpha_1$ サブタイプmRNAの発現はきわめて低いこと、BOOがあっても $\alpha_1$ mRNAの有意な変化はみられないこと、塩酸フェニレフリンによる平滑筋の収縮もわずかでBOOの有無によらないことなどを報告して $\alpha_{1D}$ 受容体の刺激に対する関与は少ないのではないかと推測している<sup>10)</sup>。

## 神経成長因子の関与

BOOモデルにおいては膀胱平滑筋からの神経成長因子(NGF)の分泌が亢進し、また骨盤神経節細胞や仙髄後根神経節細胞が肥大することが知られている<sup>11)</sup>。NGFはneurotrophin 1とも呼ばれ、BOOに限らず各種膀胱疾患で増加してくるが、膀胱の伸展でも増加するとされている。この蛋白はパニロイド受容体(VR1)の発現を増加させ、C線維求心性神経終末を感作し、また膀胱炎症時の疼痛の原因にもなるとされている<sup>12)</sup>。

平滑筋細胞の除神経によりNGFの濃度が変化すると報告もあり、BOOに伴う膀胱壁の除神経がNGF放出のトリガーになっている可能性がある。膀胱内にNGFを注入すると有髄神経、無髄神経にかかわらず感作されて膀胱の圧上昇に反応するようになるが、この反応はWistar系ラットでみられ、Sprague-Dawleyラットでは認められないとされ<sup>13)</sup>、またカブサイシン前投与によっても影響されない。したがって膀胱壁内に増加したNGFにより排尿反射は亢進しOABをもたらす可能性がある<sup>14)</sup>。NGFに対する抗体が神経の可塑的变化を抑制し、しいてはOABを抑えることも可能であろうといわれている<sup>15)</sup>。NGFは求心性神経に影響するばかりでなく、脊髄を介した排尿反射経路の可塑的变化をもたらすため、BOOを解除した後でも可塑的变化が残りOABが残存するのではないかと考えられている。しかしながらBOOにみられるOABをC線維求心性経路の変化のみで説明するには多少の無理もある。BOOにみられるOABに対してcapsaicinの効果が見られないこと、C線維のような細径無髄神経に親和性の高い塩酸リドカインを膀胱内に注入しても膀胱容量の増大効果はわずかであることより<sup>15)</sup>、NGF以外の因子も関与する可能性がある。

## ATPとプロスタグランジン

尿路上皮細胞は知覚ニューロンのような性格を有しており、各種の受容体やイオンチャンネルが存在し、またneurotransmitterのような刺激を仲介するmediatorを放出して膀胱機能に大きな影響を及ぼしている可能性が報告されている(図1)。ATP(アデノシン3リン酸)、NO(一酸化窒素)、さらにはプロスタグランジン(PG)も尿路上皮より放出される重要なmediatorと考えられ

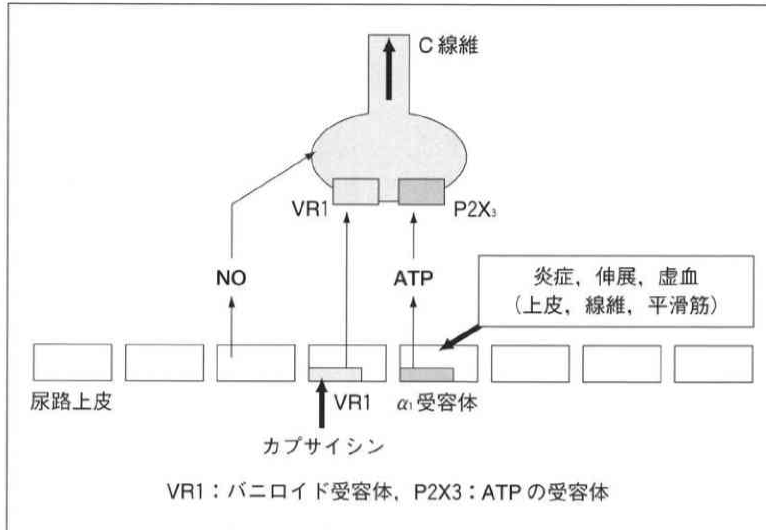


図1 尿路上皮より放出される mediator は神経自由終末に到達し、求心性入力となって膀胱機能を調節している

ている。膀胱上皮細胞に分布している C 線維には ATP に対する P2X3 受容体が分布しており、膀胱の伸展刺激に対する反応に貢献している。P2X3 のノックアウトマウスでは、ATP やホルマリンの痛みに対する反応が低下しているが、膀胱伸展刺激に対する反応性の減弱とともに膀胱容量の増大、排尿回数の減少もみられる<sup>16)</sup>。P2X3 のノックアウトマウスでは、尿路上皮自体から膀胱伸展刺激に反応して放出される ATP の量に変化はないが、膀胱伸展に伴う求心性入力が大きく減少していたと報告されている<sup>17)</sup>。P2X3 受容体に選択性の高い薬剤を用いた研究により膀胱からの求心性入力のかなりの部分を ATP が担っていることも解明されている。したがって P2X3 受容体は末梢における痛覚刺激に対する反応や排尿反射に本質的に関与しており、選択的 P2X3 受容体遮断剤は過活動膀胱の治療薬になり得る可能性が示唆された。また、BPH 症例から採取した膀胱上皮細胞では、正常の膀胱上皮細胞に比べ

伸展刺激に対する ATP の放出量が多く、その放出が  $\alpha_1$  ブロッカーで抑制されたという報告がなされている<sup>18)</sup>。BPH に伴う膀胱刺激症状が  $\alpha_1$  ブロッカーによって軽減されることはよく経験される場所であるが、そのメカニズムとして、 $\alpha_1$  ブロッカーが膀胱上皮からの ATP 放出を抑制することによる可能性も示唆される。ATP はまた膀胱平滑筋細胞膜上の P2X 受容体を介し膀胱収縮も担っている。ヒト膀胱の通常の収縮に関してはそれほどの関与は認められないが、神経因性膀胱、加齢、BOO では ATP を介する収縮が増大し、これが OAB の発生の原因になっている可能性も示唆されている<sup>19,20)</sup>。

Cyclooxygenase-2 (COX-2) はアラキドン酸カスケードの key enzyme であり、PG を合成して種々の生理機能に貢献している。実験的 BOO においても膀胱壁に発現の増加を認めると報告されている<sup>21)</sup>。われわれも PG の膀胱機能に影響を及ぼす modulator としての機能に注目し、排尿

への影響を検討してきた<sup>22)</sup>。その結果、PGE<sub>2</sub>自身は発痛作用や炎症を起こす作用はないが、膀胱の炎症、伸展、虚血といった刺激に反応して上皮や平滑筋より放出され、EP受容体を介して平滑筋を収縮させて膀胱高圧に導くと考えられた。特に前立腺肥大症や脊髄疾患で膀胱高圧状態が持続している症例では尿中PGE<sub>2</sub>の増加がみられたが、OAB発生との相関は明らかではなかった。

## 神経可塑性について

前述したようにBOOに伴って、膀胱壁の変化に限らず、骨盤神経節細胞や仙髄後根神経節細胞の肥大、NGFその他のmediatorを介した脊髄排尿反射経路の可塑的变化が惹起されると思われる。ヒトBOO症例においてはcapsaicin感受性神経を介した脊髄反射経路の亢進がIce-water testにより証明されている<sup>23)</sup>。また神経損傷後の軸索のsproutingに関与するGAP-43発現が脊髄において増加しているという報告<sup>24)</sup>もこれを裏付けるものと考えられる。またGuらはBOOラットの脳室内に $\alpha_1$ アドレナリン受容体サブタイプのリガンドを投与した結果、 $\alpha_{1A}$ ブロッカーはコントロールに比べBOOラットの膀胱容量を有意に増加させたと報告している<sup>25)</sup>。したがってBOOに起因する神経可塑的变化は脊髄レベルに留まらず、脊髄よりさらに上の脳のレベルにまで及んでいると思われる。

## 尿道の易刺激性

われわれはこれまでに、肥大した前立腺により伸展され、易刺激性の亢進した尿道もBOOに伴うOABに関与するとの報告を行ってきた<sup>26)</sup>。神経疾患の既往なくBPHによりOABを認める症

例、および神経疾患によりOABとなっている症例に対し、局所麻酔薬リドカインにより尿道粘膜麻酔を施行したところ、前者では著明な膀胱容量の増加が認められたのに対し、後者では逆に膀胱容量の低下がみられた<sup>26)</sup>。雌性ラットの尿道内をリドカインで還流すると排尿反射が抑制されることも報告した<sup>27)</sup>。また肥大した前立腺腫重量と膀胱コンプライアンスとの相関について検討した結果、前立腺重量が大きくなるに従ってコンプライアンスが悪くなる、すなわち膀胱容量が小さくなる傾向がみられた<sup>28)</sup>。尿道には壁の伸展に反応するA $\delta$ 線維、痛み刺激に反応するC線維、さらには尿の流れに反応するA $\beta$ 線維が分布している。尿の通過に伴い骨盤神経あるいは陰部神経が刺激され、それが脊髄の反射弓、さらには橋の排尿中枢を介する反射弓を介して骨盤神経の遠心性入力を増加させ排尿が持続するといわれている。以上の結果は前立腺肥大に伴う尿道の易刺激性が膀胱の不随意収縮、すなわちOABのトリガーになっている可能性を示唆するものであると思われる。

## おわりに

BPHに伴うOABの発生に関しては以上のように実にさまざまなメカニズムが考えられている。しかしその根底にある現象はBOOに伴う膀胱壁の伸展と高圧、尿道の易刺激性ではないかと思われる。膀胱壁の伸展と高圧は壁張力を増大させて膀胱血流障害を招き、除神経、各種mediatorの放出、求心性神経の感作、脊髄・それより上位の脳における可塑的变化、膀胱平滑筋の肥大・増殖をもたらす。また、尿道に降りてきた尿が尿道からの求心性神経を介して尿道膀胱反射を助長させ膀胱不随意収縮をもたらすのではないか。いずれ

にせよ数多くの因子が関与しているのは事実で、そこには新しい治療法の可能性も存在する。この領域は非常に興味深い研究課題であると思われる。

●文 献●

- 1) Levin RM, Monson FC, Haugaard N et al : Genetic and cellular characteristics of bladder outlet obstruction. *Urol Clin North Am* **22** : 262-283, 1995
- 2) Saito M, Longhurst PA, Murphy M et al : 3 H-Thymidine uptake by the rat urinary bladder after outflow obstruction. *Neurourol Urodyn* **13** : 63-69, 1994
- 3) Saito M, Hypolite JA, Wein AJ et al : Effect of partial outflow obstruction on rat detrusor contractility and intracellular free calcium concentration. *Neurourol Urodyn* **13** : 297-305, 1994
- 4) Seki N, Karim OMA, Mostwin JL : The effect of experimental urethral obstruction and its reversal on changes in passive electrical properties of detrusor muscle. *J Urol* **148** : 1957-1961, 1992
- 5) 横山 修 : 膀胱血流障害による膀胱壁内神経の変性に関する実験的研究. *日泌尿会誌* **79** : 436-444, 1988
- 6) Schroder A, Chichester P, Kogan BA et al : Effect of chronic bladder outlet obstruction on the blood flow of the rabbit urinary bladder. *J Urol* **165** : 640-642, 2001
- 7) Speckmann MJ, Brading AF, Gilpin CJ et al : Bladder outflow obstruction—a cause of denervation supersensitivity. *J Urol* **138** : 1461-1466, 1987
- 8) Yokoyama O, Nagano K, Kawaguchi K et al : The response of the detrusor muscle to acetylcholine in patients with infravesical obstruction. *Urol Res* **19** : 117-121, 1991
- 9) Hampel C, Dolber PC, Smith MP et al : Modulation of bladder  $\alpha_1$ -adrenergic receptor subtype expression by bladder outlet obstruction. *J Urol* **167** : 1513-1521, 2002
- 10) Nomiya M, Shishido K, Uchida H et al : A quantitative analysis of mRNA expression of  $\alpha_1$ - and  $\beta$ -adrenoceptor subtypes and their functional roles in human normal and obstructed bladders. *Neurourol Urodyn* **21** : 299-230, 2002
- 11) Steers WD, Ciambotti J, Etzel B et al : Alterations in afferent pathways from the urinary bladder of the rat in response to partial urethral obstruction. *J Comp Neurol* **310** : 401-410, 1991
- 12) Winston J, Toma H, Shenoy M et al : Nerve growth factor regulates VR-1 mRNA levels in cultures of adult dorsal root ganglion neurons. *Pain* **89** : 181-186, 2001
- 13) Chuang YC, Fraser MO, Yu Y et al : The role of bladder afferent pathways in bladder hyperactivity induced by the intravesical administration of nerve growth factor. *J Urol* **165** : 975-979, 2001
- 14) Steers WD, Kolbeck S, Creedon D et al : Nerve growth factor in the urinary bladder of the adult regulates neuronal form and function. *J Clin Invest* **88** : 1709-1715, 1991
- 15) Yokoyama O, Komatsu K, Kodama K et al : Diagnostic value of intravesical lidocaine for overactive bladder. *J Urol* **164** : 340-343, 2000
- 16) Cockayne DA, Hamilton SG, Zhu QM et al : Urinary bladder hyporeflexia and reduced pain-reduced behaviour in P2X3-deficient mice. *Nature* **407** : 1011-1015, 2000
- 17) Vlaskovska M, Kasakov L, Rong W et al : P2X3 knockout mice reveal a major sensory role for urothelially released ATP. *J Neurosci* **21** : 5670-5677, 2001
- 18) Sun Y, Malossi J, Jacobs SC et al : Effect of doxazosin on stretch-activated ATP release in bladder urothelial cells obtained from BPH patients. *J Urol* **167** (suppl) : 218 (Abst. 878), 2002
- 19) Sjögren C, Andersson K-E, Husted S et al : Atropine resistance of transmurally stimulated isolated human bladder muscle. *J Urol* **128** : 1368-1371, 1982
- 20) Bayliss M, Wu C, Newgreen D et al : A quantitative study of atropine-resistant contractile responses in human detrusor smooth muscle, from stable, unstable and obstructed bladder. *J*

- 
- Urol **162** : 1833-1839, 1999
- 21) Park JM, Yang T, Arend LJ et al : Cyclooxygenase-2 is expressed in bladder during fetal development and stimulated by outlet obstruction. *Am J Physiol* **273** : F 538-F 544, 1997
  - 22) 横山 修, 平鍋恵理, 春日洋子ほか : 神経因性膀胱症例における Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) の膀胱機能に対する影響について. *日神勝会誌* **12** : 87, 2001
  - 23) Chai T, Gray M, Steers WD : The incidence of a positive ice water test in bladder outlet obstructed patients : Evidence for bladder neuroplasticity. *J Urol* **160** : 34-38, 1998
  - 24) Steers WD, Tuttle JB : Neurogenic inflammation and nerve growth factor : Possible roles in interstitial cystitis. In Sant GR (ed) : *Interstitial Cystitis*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 67-75, 1997
  - 25) Gu BJ, Ishizuka O, Igawa Y et al : Role of supraspinal alpha 1-adrenoceptors for voiding in conscious rats with and without bladder outlet obstruction. *J Urol* **167** : 1887-1891, 2002
  - 26) Yokoyama O, Nagano K, Kawaguchi K et al : The influence of prostatic urethral anesthesia in overactive detrusor in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* **151**, 1554-1556, 1994
  - 27) Jung SY, Fraser MO, Ozawa H et al : Urethral afferent nerve activity affects the micturition reflex; implication for the relationship between stress incontinence and detrusor instability. *J Urol* **162** : 204-212, 1999
  - 28) Yokoyama O, Mita E, Ishiura Y et al : Bladder compliance in patients with benign prostatic hyperplasia. *Neurourol Urodyn* **16** : 19-27, 1997