

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1327 号	氏 名	原 寛 彰
論文審査担当者	主 査 田 中 直 樹 副 査 梅 村 武 司・栗 田 浩・齊 藤 源 顕		

(論文審査の結果の要旨)

過活動膀胱 (OAB) 症状に対しては、ムスカリン受容体拮抗薬 (以下、抗コリン薬) や β_3 アドレナリン受容体作動薬 (以下、 β_3 作動薬) を中心とした薬物治療が行われる。しかし、各薬剤の増量や長期投与には、副作用などにより制限が生じる場合がある。そこで、低用量での抗コリン薬と β_3 作動薬の併用療法は、副作用を低減させるとともに長期間の治療が可能と考える。2 型糖尿病患者の約 20% が OAB 症状を有しているとの報告がある。また、薬物治療に抵抗性を呈するため、治療に難渋する症例が多い。実臨床において、寒冷刺激 (冷えストレス) によって糖尿病患者の OAB 症状が増悪することをしばしば経験する。糖尿病患者の OAB 症状に対して、低用量での抗コリン薬と β_3 作動薬との併用療法は、非常に有効であると考えられる。本研究では、2 型糖尿病モデルラット (Goto-Kakizaki: GK ラット) を用いて、抗コリン薬と β_3 作動薬との併用療法は、冷えストレスに起因する排尿筋過活動を緩和できるかを検討した。

10 週齢の雌 GK ラットを高脂肪飼料で 4 週間飼育した後、膀胱内圧測定を実施した。まず、室温 ($27 \pm 2^\circ\text{C}$) 下で測定を開始して投薬前の膀胱機能を記録し、対照薬、抗コリン薬 (0.1、または、1.0mg/kg ソリフェナシン)、 β_3 作動薬 (0.1、または、1.0mg/kg ミラベグロン)、あるいは、ソリフェナシンとミラベグロンの併用薬 (それぞれ 0.1 mg/kg 併用と 1.0 mg/kg 併用) を腹腔内投与した (各 n=6)。投与 10 分後に室温下で測定を再開して投薬後の膀胱機能を記録した後、ラットを低温 ($4 \pm 2^\circ\text{C}$) に速やかに移して膀胱機能の測定を継続した。膀胱内圧測定後に膀胱を摘出して M_3 ムスカリン受容体および β_3 アドレナリン受容体の発現を解析した。

その結果、原は次の結論を得た。

1. 低温下へ移行後、対照薬投与群、ソリフェナシン単剤投与群、ミラベグロン単剤投与群、または、低用量ソリフェナシンとミラベグロン併用投与群では、排尿間隔時間の短縮、および、膀胱容量の減少を呈する排尿筋過活動を示した。
2. 高用量でのソリフェナシンとミラベグロンを併用投与した GK ラットは、低温下へ移行後、排尿間隔時間の短縮、および、膀胱容量の減少は、対照薬投与群と低用量併用薬投与群より抑制されており、排尿筋過活動の一部抑制を示した。
3. 膀胱内の尿路上皮層、平滑筋層、求心神経細胞において、 M_3 ムスカリン受容体、 β_3 アドレナリン受容体の発現を示した。
4. GK ラットの膀胱内において、 M_3 ムスカリン受容体は、 β_3 アドレナリン受容体よりも高い発現量を示した。

これらの結果から、2 型糖尿病モデルラットの冷えストレスに起因する排尿筋過活動は、単剤でのソリフェナシンとミラベグロンで抑制されないが、それらを併用することによって効果的に抑制できることを明らかにした。抗コリン薬と β_3 作動薬との併用療法は、副作用を低減するとともに長期間の治療が可能である有効な治療になると結論を得た。よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文としての価値があるものと認めた。