

特別講演

座長

笹栗 俊之

九州大学大学院 医学研究院 臨床薬理学分野 教授

■日時 2018年11月17日(土) 16:40～17:40

■会場 九州大学医学部百年講堂 1階 大ホール

過活動膀胱治療薬の作用機序～膀胱求心性神経に対する抑制効果～

山口 脩

日本大学工学部生命応用化学

過活動膀胱 (Overactive Bladder; 以下 OAB と略) が尿意切迫感を必須症状とする症状症候群として定義されて以来、その治療薬の作用機序が見直されるようになってきた。抗コリン薬 (antimuscarinic agent) と β_3 受容体作動薬は OAB の治療に用いられる代表的な薬であるが、両薬剤とも OAB の主症状である尿意切迫感を良く改善する。尿意切迫感とは病的な膀胱知覚であるから、抗コリン薬や β_3 作動薬は膀胱知覚神経に対する抑制効果を持つことが注目されている。

抗コリン薬が OAB の治療に有効であることは、副交感神経 (コリン作動性神経) の活動が停止している蓄尿期に Ach が放出され、様々な部位のムスカリン受容体を活性化すると膀胱知覚神経が興奮する機構の存在を示唆している。Ach の放出については、蓄尿期における尿路上皮の伸展に伴い、尿路上皮細胞から Ach が放出されることが知られている。また、コリン作動性神経から Ach の微量な漏出があるとも言われている。一方、Ach が結合するムスカリン受容体は、排尿筋のみならず、膀胱尿路上皮や間質細胞にも発現している。抗コリン薬は、これらの部位のムスカリン受容体を遮断することにより、膀胱知覚神経の活動を抑えると考えられている。

β_3 受容体作動薬“ミラベグロン”は、日本で開発された世界初の OAB 治療薬である。 β_3 作動薬の主な作用は、排尿筋 (膀胱平滑筋) の弛緩である。膀胱知覚神経 ($A\delta$ 線維) 終末のメカノセンサーは蓄尿に伴う排尿筋の緊張を感知し、それを電気信号に変換し脳へ伝達することで、尿意が生み出されている。 β_3 作動薬による排尿筋の弛緩は、排尿筋緊張の減少による知覚神経の活動低下をもたらすので、一定の膀胱容量における尿意が減弱する。この結果、尿意が再び強くなるまでに更に多くの尿を膀胱にためることができる。これが、 β_3 作動薬による頻尿の改善効果である。

膀胱局所の自発収縮運動はマイクロモーションと呼ばれ、知覚神経を刺激し膀胱知覚の発生に重要な役割を持つ。OAB の患者ではマイクロモーションが活発になり、これに一致して尿意切迫感が発症すると報告されている。マイクロモーションは筋原性の自発収縮運動であるから、 β_3 作動薬によって容易に抑制することができ、尿意切迫感の改善に繋がる。なお、 β_3 受容体が発現している間質細胞は、自発収縮運動のペースメーカーと言われているので、この部位の β_3 受容体の活性化も関与しているかも知れない。さらに、尿路上皮の β_3 受容体が活性化されると、NO が放出され C 線維の活動を抑制する可能性が指摘されている。

以上の様に、 β_3 受容体作動薬も、排尿筋、間質細胞および尿路上皮に発現する β_3 受容体を活性化すると、その効果は全体として膀胱知覚神経の抑制となり、頻尿や尿意切迫感のような OAB の症状が改善すると推測されている。

〔山口 脩 先生のご略歴〕

学 歴・職 歴

昭和 44 年 東北大学理学部物理学科卒業後に、同大学医学部編入学、

昭和 48 年 医学部卒業、4 月に東北大学医学部泌尿器科教室に入局。

昭和 49 年から秋田大学泌尿器科助手、昭和 54 年から 56 年まで米国 Stanford 大学に留学。

昭和 59 年から福島医大泌尿器科に移り、講師、助教授を経て、平成 8 年福島医大泌尿器科教授に就任。

平成 23 年 3 月 福島医大退任後、日本大学工学部医療工学講座の特任教授に就任。

平成 28 年 4 月より日本大学工学部生命応用化学講座の上席研究員、現在に至る。

その他

平成 13 年 4 月～平成 17 年 3 月 日本泌尿器科学会理事

平成 14 年 10 月～平成 18 年 9 月 日本排尿機能学会理事長