

研究論文

## 二種のラット頻尿（過活動膀胱および膀胱炎）モデルにおける排尿行動、 排尿動態の比較

伊藤勝昭・岩見暁人・飯田真志・桂 裕美・池田正浩

宮崎大学農学部獣医薬理学講座

(2009年11月26日 受理)

### Comparison of Voiding Behavior and Urodynamics in Two Rat Models of Frequent Micturition: Overactive Bladder Model and Cystitis Model

Katsuaki ITO, Akihito IWAMI, Masashi IIDA, Hiromi KATSURA and Masahiro IKEDA

Department of Veterinary Pharmacology, Faculty of Agriculture, University of Miyazaki

**Summary :** We compared the voiding behavior and the urodynamics in two models of rat frequent micturition, bladder outlet obstruction (BOO) and cyclophosphamide (CYP)-induced cystitis. The urethra of SD rats was partially ligated to make the BOO model. Other rats were injected with CYP (150 mg/kg, i.p.). Frequent micturition was observed 2 to 4 weeks after BOO operation or 48 hrs after injection of CYP. In cystometry experiments, where the bladder was infused with saline and the intravesical pressure was monitored under a conscious and restrained condition, either BOO or CYP-treated rats exhibited enhanced micturition reflex concomitant with occurrence of non-voiding contractions. Nociceptive responses accompanied each micturition in CYP-treated rats but not in BOO rats. CYP treatment increased the residual urine whereas BOO did not increase it. From the data it is concluded that the enhanced sensitivity to bladder filling contributes to the frequent micturition in both models. However, the existence of residual urine and bladder pain suggests that the mechanisms underlying the frequent micturition may be different between two models.

**Key words :** Bladder outlet obstruction, Cyclophosphamide-induced cystitis, Cystometry, Frequent micturition, Voiding behavior.

#### 緒言

高齢化社会が進行する中で排尿障害が大きな問題となりつつある。排尿障害の中でも頻尿は排尿回数が増大する煩わしさだけでなく、それに伴うことが多い疼痛、残尿感、失禁が生活の質 (QOL) を著しく損なう。2002年、WHOが音頭を取った国際学会 (International Continence Society) で蓄尿時に尿意切迫感が存在し、頻尿、失禁を伴うことが多い症状症候群を過活動膀胱 (overac-

tive bladder, OAB) という概念に統一し、早急にOABの治療対策を確立すべきと提言された (Ouslander 2004)。以来、一般にもこの用語が浸透してきている。アメリカではOAB患者は2,000万人を超し、その治療にかかる費用は160億ドルに達すると推定されている (Pathak & Aboseif 2005)。国内でもOAB患者は700~800万人と言われている (過活動膀胱診療ガイドライン 2005)。膀胱炎、膀胱ガン、尿路結石はOABの範疇には入

らないが、やはり高齢者に現れやすく、尿意切迫感、頻尿を伴う点でOABと共通している。このような頻尿は小動物でもよく見られ、老齢化した雄イヌに発症しやすい前立腺肥大による頻尿はOABに相当し、またネコの特発性膀胱炎による頻尿は症例が多く、ヒトの間質性膀胱炎に酷似している (Westropp & Buffington 2004)。

頻尿はタイプによって成立要因が異なり、したがってその治療に用いる薬物も異なる。これまで実験動物を用いたいくつかの頻尿モデルが作出され、それぞれのモデルにおいて頻尿に關与する神経および受容体の解明とそれらを標的とする薬物の開発が試みられてきた。それらの研究からオキシブチニン、タムスロシン、ナフトピジル、ソリフェナシン、トルテロジンなどの頻尿治療薬が登場した。頻尿にはOABと膀胱炎が多いため、OABの代表的モデルとしてラット尿道を部分閉塞 (bladder outlet obstruction, BOO) して頻尿を起こさせた動物および膀胱炎モデルとしてラットに抗ガン薬シクロホスファミド (cyclophosphamide, CYP) を投与して急性膀胱炎を起こさせた動物がもっともよく使われている。しかしこの二つのモデルで排尿行動がどう異なるかを精査して比較検討した報告はない。我々はこの二つの頻尿モデルを作成し、24時間排尿行動および膀胱内に持続的に生理食塩水を注入したときの膀胱反応を観察し、両モデルの相違を検討したので以下に報告する。

## 実験材料および方法

本研究における実験は事前に動物実験計画書を提出し、宮崎大学動物実験委員会の承認のもとに行った。

### 1. 動物

実験には5回経産した雌性SDラット (日本クレア, 35~40週齢) を用いた。比較的高齢の動物を用いた理由は、高齢化するにしたがって頻尿傾向となることを考慮し、なるべくそれに近い動物での発症を試みたためである。

### 2. 部分的尿道閉塞モデル (Bladder outlet obstruction model, BOO model)

ラットを塩酸ケタミン (ノモペイン) およびメドミジン (ドミツール) 筋肉内注射で麻酔後、

下腹部を切開し、膀胱を露出した。尿道起始部周囲の結合組織、脂肪を除去し、尿道周囲にブレードシルク縫合糸 (4-0, 夏目製作所) を回らせた。外尿道口からポリエチレンチューブ (PE50, Clay Adams) を膀胱頸部まで挿入しチューブごと縫合糸で軽く結紮し、その後チューブを抜去した。対照群では、開腹だけを行い尿道を結紮しなかった (Sham群)。尿道狭窄後閉腹し、動物の覚醒を促すためアチパメゾール (アンチセダン) を筋肉内注射した。手術後動物は通常のケージ内で飼料、水を自由に摂取できる状態で飼育した。BOO手術2, 3, 4週目に動物を1匹ずつ代謝ケージ (夏目製作所, KN-646 [B-2]) に入れ、自由摂餌、自由飲水の条件で、24時間放置した。給水瓶には100 mLの水を入れて24時間後の残量から飲水量を計算した。代謝ケージの下に電子天秤を置き (A & D社, GF-200)、その上に置いたシャーレに尿が落下するようにし、尿重量をPowerLab (AD Instruments)のADコンバータを介してコンピュータに入力し、ソフトウェアChart (AD Instruments) で排尿を記録した。BOO2週目での排尿を観察した後、ラットを再び麻酔し、大腿静脈に静脈注射用のカニューレ (PE50のポリエチレンチューブの先端を細くしたもの) を挿入した。また膀胱頂部から膀胱内に膀胱内圧測定・生理食塩水注入用カニューレ (PE50のポリエチレンチューブ) を挿入し、膀胱壁にチューブを縫合糸 (夏目製作所, 針付き縫合糸5-0) で結紮して固定した。2本のカニューレは皮下を通して背部皮膚から体外に出し、先端にステンレス線 (直径0.51 mm) の栓をして血液、尿の漏出を防いだ。

### 3. シクロホスファミド (CYP) 膀胱炎モデル

上記BOOモデルと同じ手技で大腿静脈と膀胱内にカニューレを装着した後、生理食塩水に溶解したCYP (和光純薬) を150 mg/kg腹腔内注射した。対照群には生理食塩水を等量腹腔内注射した。CYPあるいは生理食塩水投与48時間後にBOOモデルと同じ要領で24時間排尿を観察した。別のラットではCYP投与48時間後に後述のシストメトリー実験を行った。

### 4. シストメトリー

膀胱内に生理食塩水を持続注入して膀胱内を生

理食塩水で充満すると、膀胱の伸展によって膀胱知覚神経が興奮し、その興奮が脊髄を介して脳幹部・橋の排尿中枢に入力し、遠心性に骨盤神経、陰部神経が興奮して排尿反射が起こる。膀胱内圧を測定しながら加圧による排尿反射を観察する実験がシストメトリー (cystometry) である。この実験ではカニューレ装着手術から48~72時間を経た後、動物をボールマンケージに入れ、無麻酔、拘束条件下で膀胱内にシリンジポンプを用いて生理食塩水を5 mL/hourの速度で持続注入した。膀胱カニューレは3方活栓に接続し、一方はひずみ・圧測定用増幅器 (ミネベアDSA-606B) に接続し、他方はシリンジポンプ (Harvard Type 11) に接続した。ケージの下には電子天秤を置き、落下する尿量を計測した。膀胱内圧、尿重量はPowerLabを介して、コンピューターに記録した。最初30分間膀胱反応が安定するのを待って、最低1時間膀胱内圧、尿量を計測した。シストメトリー実験中は給水、給餌を行わなかった。

膀胱収縮および排尿を観察しながら、排尿時に痛み反応すると思われる反応 (首を振る、腹部をよじる、ケージを噛む、四肢を突っ張る、体を回転するなど) を示すかを記録し、その疼痛反応の程度を-, ±, +, ++でスコア化した。

## 5. 膀胱重量, 残尿量測定

シストメトリー実験終了時、動物を安楽死させ、膀胱を摘出し、膀胱内の尿を除去した後膀胱重量を測定した。一部の実験では、シストメトリーで最後の排尿反射が起こった直後にラットを安楽殺し、膀胱内の残尿量を量った。

## 6. データ処理

データは平均値 ± 標準誤差であらわした。対でない2群間の有意差はStudent's *t* testで検定した。多群間の比較は分散分析 (ANOVA) で群間に有意差が認められた場合にpost hoc testとして全群間比較を行うときはTukey-Kramerの方法、対照群との比較を行うときはDunnnettの方法で有意差を検定した。有意基準は $P < 0.05$ とした。

## 結果

### 1. 各モデルにおける24時間排尿行動

#### 1) BOO処置ラット

BOO手術を行った動物を手術後7日目ごとに動物を代謝ケージに入れ、無麻酔・無拘束条件下で24時間排尿を記録した。BOO群では尿道閉塞2週間より排尿回数が増加した (Fig. 1A)。特にBOO 4週間後では極端な頻尿となった。飲水量は

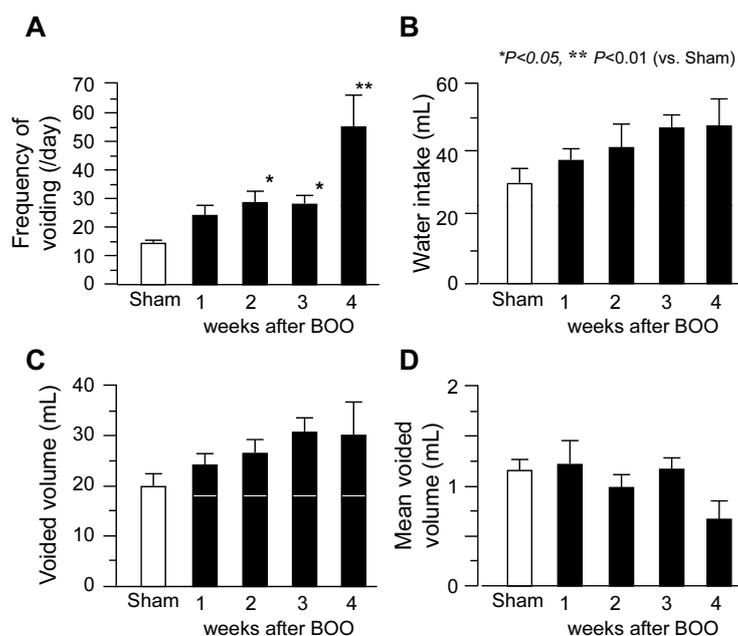
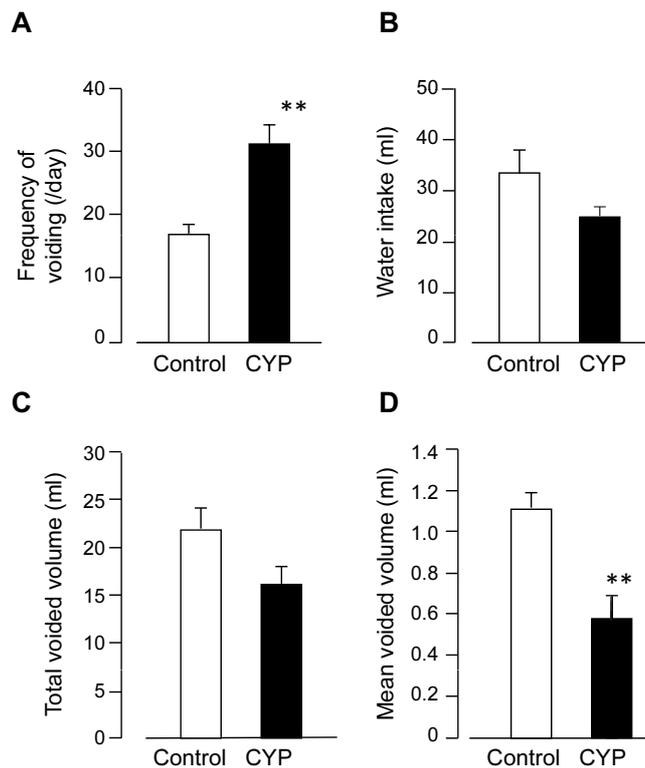


Fig. 1. Voiding behavior for 24 hours in bladder outlet obstruction (BOO) rats.

Measurement was started at 1, 2, 3 or 4 weeks after BOO. A: frequency of voiding for 24 hrs, B: water intake, C: total voided volume, D: mean voided volume. Open columns, control rats. Filled columns, BOO rats. Data are mean ± S.E. n=6-15. \*  $P < 0.05$  (vs. sham group).



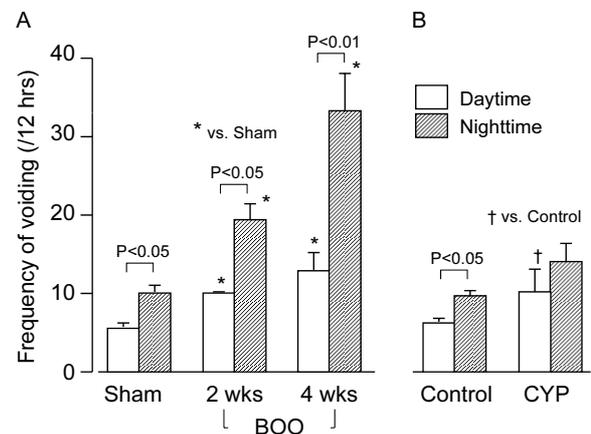
**Fig. 2.** Voiding behavior for 24 hours in cyclophosphamide (CYP)-induced cystitis rats.

Measurement was started at 48 hrs of CYP injection and continued for 24 hrs. A : frequency of voiding for 24 hrs, B : water intake, C : total voided volume, D : mean voided volume. Open columns, control rats. Filled columns, CYP-treated rats. Data are mean  $\pm$  S.E. n=8 for each group. \*\* P<0.01 (vs. control).

CYP群とは逆に週を追うごとに増加する傾向にあったが, Sham (対照) 群との間に有意差は認められなかった (Fig. 1B). 24時間総排尿量も有意ではないが後の週になるほど増える傾向にあった (Fig. 1C). 平均1回排尿量は排尿回数の増加と飲水量増加が相殺し合うため大きな変化は認められなかった (Fig. 1D). BOO手術を行って4週後半から死亡する動物が増えたためこれ以上の観察は行わなかった.

## 2) CYP処置ラット

CYPの効果を見た予備実験ではCYP投与24時間後では頻尿が起きていない動物があり, 72時間後では若干の動物が頻尿から回復してきたため48時間後にCYPの影響が最大になると判断した. CYP投与48時間後に動物を代謝ケージに入れ, 24時間排尿を記録した (Fig. 2). CYP投与群では排尿回数が有意に増加した (Fig. 2A). 飲水量はCYP群でやや減少傾向にはあったが, 対照群と有意差がなかった (Fig. 2B). CYP群では頻尿になっていたにも関わらず, 24時間総排尿量はむしろ減



**Fig. 3.** Voiding pattern in daytime and nighttime in bladder outlet obstruction (BOO) and cyclophosphamide (CYP)-induced cystitis rats.

Frequency of voiding during daytime (7 am to 7 pm) or nighttime (7 pm to 7 am) was counted. Open columns are frequency during daytime and hatched columns are that during nighttime. A, data from sham- and BOO-operated rats. B, data from control and CYP-treated rats. Data are mean  $\pm$  S.E.

少傾向 (対照群と有意差なし, Fig. 2C) を示し, これは飲水量が減る傾向にあったことを反映していると考えられる. したがって平均1回排尿量は有意に減少した (Fig. 2D).

BOO手術やCYP処置によって昼夜別の排尿行動がどう変化したかをまとめたのがFig. 3である. ラットは夜行性動物であるため夜間に排尿行動が多くFig. 3のデータはそのことを示している. BOO群では昼間 (午前7時~午後7時), 夜間 (午後7時~午前7時) いずれでも排尿回数が増加したが, 夜間排尿の増加がより顕著であった (Fig. 3A, BOO 4週後で見た場合, 昼間排尿回数は232%に増加, 夜間排尿回数は331%に増加). 一方, CYP群では昼間排尿は対照群と比べて有意に増加したが, 夜間排尿は有意な増加を示さなかった (Fig. 3B). その結果, CYP群では昼間と夜間で排尿回数の差がなくなった. ここに二つの頻尿モデルでの相違がある.

## 2. シストメトリーでのウロダイナミクス

Fig. 4は対照群, BOO処置4週群, CYP投与48時間後のラットでの典型的なシストメトリー記録である. いずれの動物でも膀胱が強く収縮し始めると排尿が起こった. BOO処置4週群およびCYP群で排尿収縮と排尿頻度は増加したが, 特徴的なことは頻尿を呈している動物では排尿を伴わない膀胱収縮 (図中矢印) が出現していることである. 我々は, この非排尿収縮は尿意切迫感を表すものと考えている.

シストメトリー実験での1時間当たりの非排尿収縮頻度, 排尿収縮頻度, 排尿収縮最大振幅の各パラメータについてまとめたのがFig. 5である. BOOについては手術後1, 3週のデータは省いてある. BOOモデルの場合, 3週目から非排尿収縮が有意に増加し, 4週後では頻発するようになった. 排尿収縮頻度はBOO手術2週後より有意に増加し, 週を追うごとに増大した. CYP群でも非排尿収縮, 排尿収縮が有意に増大した. 排尿収縮の最大振幅は各群間に有意差が認められなかった.

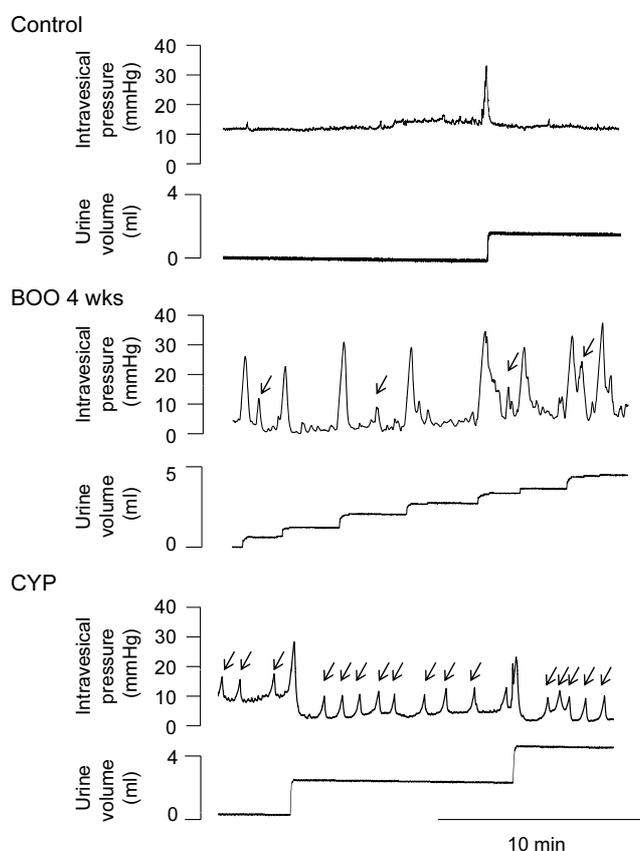
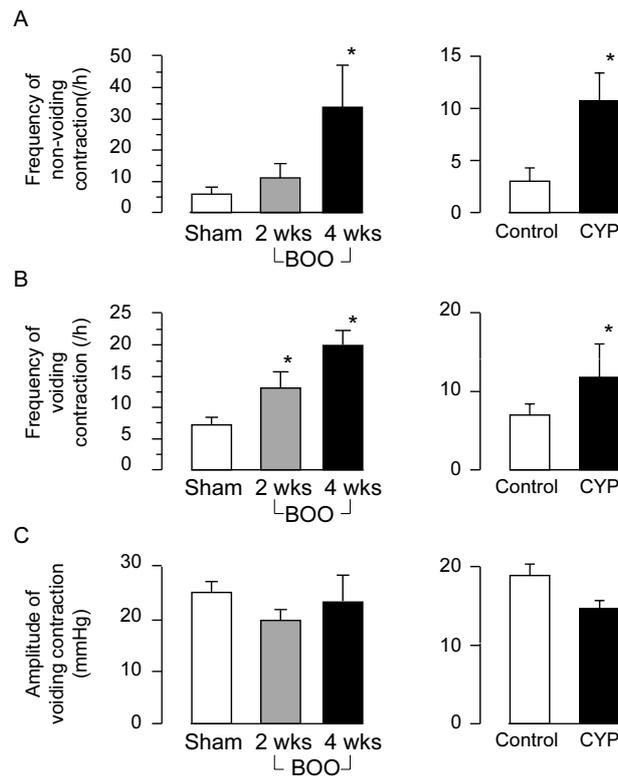


Fig. 4. Typical cystometry records from control, cyclophosphamide (CYP)-treated or bladder outlet obstructed (BOO) rats. In each group, the upper panel is cystometrogram and the lower panel is voiding. An arrow indicates a non-voiding contraction.



**Fig. 5.** Micturition parameters obtained from cystometry experiments with control, bladder outlet obstructed (BOO) or cyclophosphamide (CYP)-treated rats. Left columns, BOO experiment. Right columns, CYP experiment. \* Significantly different from control (or sham) ( $P < 0.05$ ). Dunnett's test or unpaired t-test was performed for BOO or CYP experiment, respectively.

### 3. 膀胱重量, 残尿量の変化

一定時間シストメトリーを行った後で排尿が終わった直後に動物を屠殺し, 膀胱を摘出し, 膀胱重量 (Table 1) および膀胱内残尿量 (Table 2) を測定した。

BOO群では週を追うごとに膀胱重量が有意に増加した。体重はBOOの影響を受けなかった (Sham群  $389 \pm 11$  g, BOO 2週群  $395 \pm 12$  g, BOO 4週群  $406 \pm 6$  g)。一方, CYPも膀胱重量を有意に増加したが, その程度はBOO 4週群での増加に比べると小さかった ( $P < 0.001$ )。体重はCYP群と対照群の間に有意差が認められなかった (Control群  $388 \pm 9$  g, CYP群  $398 \pm 7$  g)。

シストメトリー実験においてCYP処置ラットでは排尿の前後に痛みに対応すると思われる行動noxious responseが観察された。さらに非排尿収縮のときも弱いながら痛み反応が認められた。BOO処置ラットでは動物によって排尿時に若干の身動きがあったが, 無処置のラットでも同様の行動があったためこれは痛みに対応した行動では

**Table 1.** Changes in bladder weight following bladder outlet obstruction (BOO) and cyclophosphamide (CYP) treatment in rats

Experiment	Treatment	Bladder weight (mg)	n
BOO	Control (Sham)	$249.3 \pm 11.5$	23
	BOO 2 weeks	$297.7 \pm 14.2$	11
	BOO 4 weeks	$374.2 \pm 8.9^{**} \dagger$	49
CYP	Control	$251.3 \pm 15.8$	24
	CYP	$287.0 \pm 8.9^*$	35

\* Significantly different from control group ( $P < 0.05$ ). \*\* Significantly different from control group ( $P < 0.01$ ).  $\dagger$  Significantly different from BOO 2 weeks group ( $P < 0.001$ ). Tukey-Kramer's test was performed for BOO experiment. Unpaired t-test was performed for CYP experiment.

**Table 2.** Residual urine volume and noxious response in control, BOO- or CYP-treated rats

Experiment	Treatment	Residual urine (mL)	Noxious response	n
BOO	Control (Sham)	$0.184 \pm 0.035$	$\pm$	5
	BOO 2 weeks	$0.305 \pm 0.070$	$\pm$	11
	BOO 4 weeks	$0.332 \pm 0.071$	$\pm$	8
CYP	Control	$0.175 \pm 0.033$	$\pm$	5
	CYP	$0.425 \pm 0.010^*$	++	6

\* Significantly different from CYP control group ( $P < 0.05$ , unpaired t-test)

ないと思われる (Table 2).

最後の排尿が終わった時点での膀胱内残尿は BOO 4 週群では増加の傾向にあったが、有意差は認められなかった。一方、CYP群では残尿量が有意に増加した (Table 2).

## 考 察

過活動膀胱 (OAB) と膀胱炎はカテゴリーとしては別であるが、いずれも尿意切迫感が常在し、頻尿傾向を示す。OABは高齢化だけでも起こることがあるが、最も多いのは前立腺肥大により尿道が狭窄された場合である。その他に、中枢神経障害 (脳卒中、パーキンソン病、認知症、脊髄損傷など)、骨盤底脆弱化によっても起こる (過活動膀胱診療ガイドライン)。OABの動物実験モデルは各種あるが、ラット、マウスなどの実験動物は前立腺が尿道を挟む構造になっていないため、ホルモンなどで前立腺を肥大させてもOABとはならず、したがってラットなどでOABを起こすには尿道を人為的に狭窄し、頻尿にする方法が主流である。一方、ヒトの膀胱炎は非感染性であることが多く、非感染性膀胱炎では膀胱壁の間質に炎症が認められるため間質性膀胱炎と呼ばれるが、その成立機序は不明な点が多い。CYPは骨髄腫、悪性リンパ腫、乳癌、白血病、肺癌など適応疾患が多い抗ガン薬であるが、副作用として膀胱炎の発現頻度が高い。CYPは肝臓で代謝されると acrolein という物質に変化し、acroleinが腎から尿に排泄されて膀胱に貯留したとき、膀胱粘膜を傷害して膀胱炎を起こす (Korkmaz *et al.* 2007)。CYPによる膀胱炎はヒトの間質性膀胱炎と類似しており、その頻尿に有効な薬剤も共通しているため膀胱炎モデルとして多用されている。

本研究はヒトおよび動物で重要な二つの排尿障害 - OABと膀胱炎 のモデルとして下部尿路閉塞 (BOO) とCYP膀胱炎をラットで起こさせ、同一条件下で二つの病態を比較検討したものである。二つのモデル (BOOおよびCYP) を比較すると、共通点としては、1) 頻尿を起こす、2) 膀胱重量が増加する、3) 非排尿収縮の増加 (シストメトリー実験) が挙げられる。相違点としては、1) BOO頻尿は昼間、夜間ともに見られるが、どちらかと言えば夜間頻尿が強い。CYP頻尿は昼間頻尿が著明である。2) CYP処置では残尿が増

加するが、BOO処置では増加しない、3) CYP群では排尿時に疼痛反応が認められるが、BOO群では認められない、4) 膀胱の肥大はBOO群の方がCYP群より大きい、がある。BOO頻尿も手術後4週になると排尿頻度が跳ね上がり、死亡する動物が出てくることから初期と後期では病態のメカニズムが変わってきている可能性がある。

排尿反射には末梢および中枢で多くの神経、神経伝達物質およびその受容体が関与する。膀胱の伸展を中枢に伝える知覚神経には A $\delta$  線維とC線維とがあり、健常時は A $\delta$  線維が求心性情報を担っている。しかし膀胱に炎症があると炎症メディエーターとして神経成長因子 (NGF) が放出され、NGFがC線維を活性化して、C線維が膀胱伸展情報を中枢に伝える役割を発揮するようになるため排尿反射が亢進するとされている (Chuang *et al.* 2001; Guerios *et al.*, 2006)。炎症部位では膀胱上皮 (および知覚神経) からATPの放出が増え (Smith *et al.* 2005)、間質液のH<sup>+</sup>濃度が上昇している。C線維にはATPの受容体サブタイプであるP2X3やパニロイド受容体であるTRPV1 (H<sup>+</sup>で活性化されやすい) が多く、これらの受容体の役割に注目が集まっている。我々はCYP膀胱炎ラットの頻尿に対してP2X3拮抗薬が抑制効果を示すことを報告した (Ito *et al.*, 2008)。これより膀胱炎にはP2X3が関与している可能性が考えられる。一方、我々はBOO 2, 3 週のラットではP2X3拮抗薬が抑制効果を示すが、4 週になると効果がないことを観察した (Iida *et al.* 2009)。またBOO 3 週までについてもCYP頻尿と比較すると効果が小さかった。これらの薬物感受性の相違は二つのモデルで頻尿に関わる神経伝達物質と受容体が異なることを明瞭に示している。BOOモデルでも今回のデータでBOO 4 週目になると排尿回数が3 週目の2 倍近くに急増したことは尿道狭窄後の時間経過によって頻尿に関わる神経伝達物質、受容体が変わっていることを示唆する。また前述のようにOABの原因はすべてBOOではないので、今回のOABのプロファイルがすべてのOABに当てはまるものでないことには留意する必要がある。

今回のシストメトリー実験でCYPラットは排尿収縮時あるいは非排尿収縮時に疼痛に反応すると考えられる行動が観察された。BOOラットではこのような行動は認められなかった。膀胱炎のと

きは排尿痛が起こることが知られており、今回の結果は膀胱炎の臨床症状と一致する。P2X3やTRPV1は痛みに関係する受容体として報告されている (Cockayne *et al.* 2000; Birder *et al.* 2002)。前段で述べたようにP2X3拮抗薬がCYP頻尿を抑制することからCYPラットで起こる排尿痛にはP2X3が関与する可能性がある。この可能性は今後、このモデルでの排尿痛をP2X3拮抗薬やTRPV1拮抗薬が抑制するかどうかの実験で検証する必要がある。24時間排尿観察実験でBOOラットでは昼夜いずれも頻尿となったが、CYPラットでは日間頻尿となった。この相違は排尿痛の有無と関係するかもしれないが、現段階ではあくまで想像に過ぎない。この条件で疼痛反応行動が昼夜別にどのように現れるかを観察すれば推論を立てる材料となるかもしれない。興味深いことは排尿痛を示すCYPラットでは残尿が増加するのに対して排尿に痛みを伴わないBOOラットでは残尿が増えないことである。排尿は排尿筋の収縮と尿道筋の弛緩によって起こり、これらの平滑筋は自律神経で支配されているため不随意的な運動であるが、尿道の下部にある外尿道括約筋は横紋筋で運動神経 (陰部神経) によって支配されるため排尿するかしないかは随意的な行為となる。確たる証拠はないが、我々は排尿時に痛みが発生すると排尿を中断させるような意志が働くのではないかと想像している。そのためCYPラットでは残尿が増加するのではないかと推測する。前述の排尿時疼痛反応に対するP2X3拮抗薬やTRPV1拮抗薬の効果を見るとき残尿がどのように変化するかを観察することでこの仮説の妥当性をさらに確かなものにするができるであろう。

本研究で二つの主要な頻尿疾患のモデルを使ってそれぞれ排尿行動および排尿動態を特徴づけることができた。今回の結果の現象的な相違はそれぞれの病態に関わる神経伝達物質、受容体の役割に遡及していくヒントを与えるものである。

## 要 約

2種の頻尿モデル (過活動膀胱および膀胱炎) をラットで作成し、24時間排尿行動および膀胱内への注水による排尿反射の動態 (シストメトリー) を比較した。過活動膀胱モデルとして尿道上部を部分的に狭窄 (BOO) すると狭窄2-4週後に頻

尿が認められた。ラットにシクロホスファミド (CYP) を腹腔内注射して膀胱炎を起こさせると48時間後に頻尿となった。シストメトリー実験では両モデルとも膀胱の伸展に対する排尿反射が亢進していた。この実験でCYPラットでは排尿に伴って疼痛に反応する行動が観察され、残尿が増加していた。BOOラットでは疼痛反応および残尿増加は認められなかった。以上の結果から、両モデルとも膀胱の充満に対する感受性が亢進していることが頻尿の原因となっていることが示された。しかし両モデルの頻尿を起こすメカニズムは異なることが示唆された。

キーワード：シクロホスファミド膀胱炎、シストメトリー、排尿行動、頻尿、部分的尿道閉塞

## 謝 辞

本研究には平成21年度日本学術振興会科学研究費 (基盤研究C) の援助を受けた。

## 引用文献

- 日本排尿機能学会過活動膀胱ガイドライン作成委員会 過活動膀胱診療ガイドライン (2005) Blackwell Publishing, pp. 2-5.
- Birder, L. A., Y. Nakamura, S. Kiss, M. L. Nealen, S. Barrick, A. J. Kanai, E. Wang, G. Ruiz, W. C. De Groat, G. Apodaca, S. Watkins, M. J. Caterina (2002) Altered urinary bladder function in mice lacking the vanilloid receptor TRPV1. *Nat. Neurosci.* **5**, 856-860.
- Chuang, Y.-C., M. O. Fraser, Y. Yu, M. B. Chancellor, W. C. de Groat, N. Yoshimura (2001) The role of bladder afferent pathways in bladder hyperactivity induced by the intravesical administration of nerve growth factor. *J. Urol.* **165**, 975-979.
- Cockayne, D. A., S. G. Hamilton, Q.-M. Zhu, P. M. Dunn, Y. Zhong, S. Novakovic, A. B. Malmberg, G. Cain, A. Berson, L. Kassotakis, L. Hedley, W. G. Lachnit, G. Burnstock, S. B. McMahon, A. P. D. W. Ford (2000) Urinary bladder hyporeflexia and reduced pain-related behaviour in P2X3-deficient mice. *Nature* **407**, 1011-1015.
- Guerios, S. D., Z.-Y. Wang, D. E. Bjorling (2006) Nerve growth factor mediates peripheral mechanical hypersensitivity that accompanies experimental cystitis in mice. *Neurosci. Lett.* **392**, 193-197.

- Iida, M., A. Iwami, H. Katsura, M. Ikeda, K. Ito (2009) Differential effects of P2X receptor antagonists on urodynamics and residual urine in rat frequent urination models.. *Jpn. J. Pharmacol.* **109**, Suppl. 1, 143P.
- Ito, K., A. Iwami, H. Katsura, M. Ikeda (2008) Therapeutic effects of the putative P2X3/P2X2/3 antagonist A-317491 on cyclophosphamide-induced cystitis in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **377**, 483-490.
- Korkmaz, A., T. Topal, S. Oter (2007) Pathophysiological aspects of cyclophosphamide and ifosfamide induced hemorrhagic cystitis ; implication of reactive oxygen and nitrogen species as well as PARP activation. *Cell Biol. Toxicol.* **23**, 303-312.
- Ouslander, J. G. (2004) Management of overactive bladder. *New Eng. J. Med.* **350**, 786-799.
- Pathak, A.S., S.R. Aboseif (2005) Overactive bladder: drug therapy versus nerve stimulation. *Nature Clin. Pract.* **2**, 310-311.
- Smith, C. P., V. M. Vemulakonda, S. Kiss, T. B. Boone, G.T. Somogyi (2005) Enhanced ATP release from rat bladder urothelium during chronic bladder inflammation: Effect of botulinum toxin A. *Neurochem. Int.* **47**, 291-297.
- Westropp, J. L., C. A. T. Buffington (2004) Feline idiopathic cystitis: current understanding of pathophysiology and management. *Vet. Clin. Small Ani.* **34**, 1043-1055.