

# 腹圧性尿失禁の新たな中枢標的

宮里 実<sup>1,2</sup>, 芦刈 明日香<sup>2</sup>

腹圧性尿失禁 (SUI) は、中年女性にみられる一般的疾患で、生活の質を著しく損なう。一方で、臨床的に、あまり有効な薬剤はない。妊娠、出産に伴う女性特有の成因に起因し、尿道過可動と内因性括約筋不全の二つに大別される。腹圧性尿失禁の病態、創薬開発にあたって、直接的、間接的陰部神経損傷モデルが使用されている。私達は以前、脳梗塞ラットも尿禁制反射が減弱していることを報告した。SUI 評価法として、リークポイント圧測定や尿道マイクロチップ法があり、私たちは後者にくしゃみ刺激を利用する独自の評価方法を確立した。実際、中枢には SUI の標的が数多く存在することが明らかとなってきた。特に、ノルエピネフリン、セロトニン (5-HT) が標的で、陰部神経核 (オヌフ核) 周囲に存在する  $\alpha_1$  受容体、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>7</sub> が尿禁制反射を増強、 $\alpha_2$ 、5-HT<sub>1A</sub> が減弱することが明らかとなっている。さらに、脊髄オピオイド  $\mu$  受容体が尿禁制反射を増強することを、弱オピオイドであるトラマドールを用いて報告した。このように、脊髄には SUI の新たな創薬開発の標的となる受容体が数多く存在する。

キーワード：セロトニン、ノルエピネフリン、オピオイド

## 1. 緒言

腹圧性尿失禁 (SUI) は、中年女性にみられる一般的疾患であるが<sup>1)</sup>、治療としては手術療法が主体であり有効な薬剤はない。したがって、新たな薬剤開発が必要な領域の一つである。SUI の病態としては、尿道過可動と内因性括約筋不全の二つに大別されるが<sup>2)</sup>、後者が主といわれる<sup>3,4)</sup>。内因性括約筋不全には、尿禁制反射の障害が関与しており、末梢・中枢にはその反射に関与する多くの受容体が存在することが明らかとなっている。特に、中枢における受容体の可能性が注目されている。本総説では、中枢における SUI の新たな治療標的について解説する。

## 2. SUI の病態

### 1) SUI の病態

SUI の病態としては、尿道過可動と内因性括約筋不全の二つに大別される<sup>2)</sup>。尿道過可動の是正には、解剖学的異常を是正する尿道スリング手術が主体となるが、内因性括約筋不全の是正には骨盤底筋訓練といったバイオフィードバック以外に有効な手段はない。後者には尿禁制反射の障害が関与しているためである。内因性括約筋不全には、本来、薬物療法が適応となるところであるが、現状で有効な薬剤はあまりない。

### 2) 蓄尿に関与する末梢受容体 (図 1)

下腹神経 (交感神経) は  $\beta_3$  受容体を介して膀胱平滑筋を

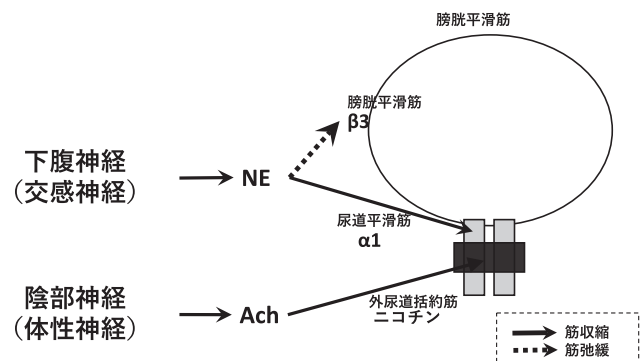


図 1 蓄尿に関与する末梢受容体

下腹神経 (交感神経) は  $\beta_3$  受容体を介して膀胱平滑筋を弛緩、 $\alpha_1$  受容体を介して尿道平滑筋を収縮させ、蓄尿を維持する。陰部神経はアセチルコリンニコチン受容体を介して外尿道括約筋を収縮させる。

弛緩させ<sup>5)</sup>、 $\alpha_1$  受容体を介して尿道平滑筋を収縮させ、蓄尿を維持する。陰部神経はアセチルコリンニコチン受容体を介して外尿道括約筋を収縮させる。

### 3) SUI に関する尿禁制反射 (動物実験による仮説)<sup>6)</sup>

#### (1) 膀胱知覚 (腹圧) 依存性の尿禁制反射 (図 2A)

咳などの腹圧がかかった際、骨盤神経を介した膀胱知覚経路が脊髄を經由して、下腹神経と陰部神経がそれぞれ支配する尿道平滑筋と外尿道括約筋/骨盤底筋を収縮させる<sup>7)</sup>。この反射は、腹壁を開放した状態で評価するとほぼ消失する。



## A. 腹圧上昇時(咳)

## B. くしゃみ時(脳幹反射)

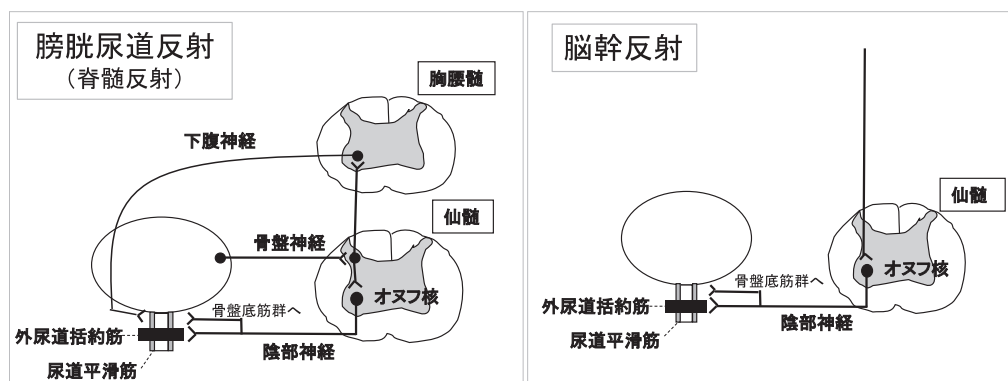


図2 SUIに関する尿禁制反射（動物実験による仮説）

(A) 膀胱知覚（腹圧）依存性の尿禁制反射。腹圧がかかった際、骨盤神経を介した膀胱知覚経路が脊髄を經由して、下腹神経と陰部神経がそれぞれ支配する尿道平滑筋と外尿道括約筋／骨盤底筋を収縮させて尿禁制を保つ。(B) くしゃみ誘発尿禁制反射。くしゃみによる腹圧上昇は脳幹を介して直接陰部神経を經由して外尿道括約筋を収縮させる。（文献6より一部改変）

## A. 3.5 Fr 尿道マイクロチップ

## B. くしゃみ誘発法

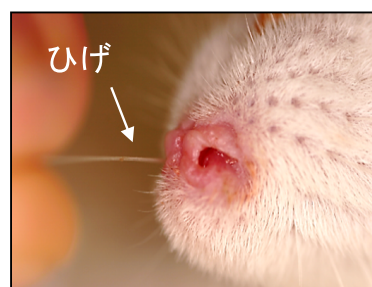
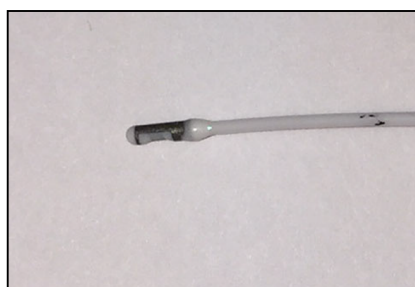


図3 SUI 評価方法（動物実験）尿道マイクロチップ法

(A) 3.5 Frの尿道マイクロチップ外尿道口から挿入、外尿道括約筋レベルに固定して尿道反射圧を測定する。(B) ラットのひげを利用して鼻腔を機械刺激してくしゃみを誘発する。

## (2) くしゃみ誘発尿禁制反射（図2B）

くしゃみによる腹圧上昇は脳幹を介して直接陰部神経を經由して外尿道括約筋を収縮させる<sup>8)</sup>。この反射は、前者の反射と比較して腹壁を開放しても起こり、くしゃみが起こる前に外尿道括約筋の収縮がすでに起こっていることが特徴である。

## 4) SUI 病態モデル

(1) 急性膣壁拡張（vaginal distension）<sup>9)</sup>

代表的なモデルで、膣壁をバルーンで急性拡張し、陰部神経を直接的あるいは血流障害により間接的に障害する。

(2) 陰部神経損傷<sup>10)</sup>、陰部神経焼灼

陰部神経の直接損傷による。

(3) 尿道剥離、尿道へのボツリヌス注入<sup>11)</sup>、恥骨－尿道韧带切断、膀胱後屈

インテグラル理論に基づく尿道の支持機構の破壊で尿道過可動のモデルである。

(4) 卵巣摘除<sup>12)</sup>

女性の閉経モデルで、エストロジェンが尿禁制反射に関与していることを利用している。

(5) 脳梗塞<sup>13)</sup>

中枢神経が障害される脳梗塞ラットで、尿道基線圧が低下し、薬物による尿禁制反射が減弱していることを報告した。脳梗塞に伴い、脳幹からのノルエピネフリン／セロトニンの下行路が障害されることが原因として考察されている。

## 5) SUI 評価方法（動物実験）

## (1) リークポイント圧法

くしゃみ、立位<sup>7)</sup>、クレデ法で腹圧をかけた際に尿が漏れる最小の膀胱内圧のこと。

## (2) 尿道マイクロチップ法（図3）

3.5 Frの尿道マイクロチップを外尿道括約筋レベルに挿入して測定する方法で、刺激方法にはくしゃみ<sup>8)</sup>、クレデ法、電気刺激などがある。

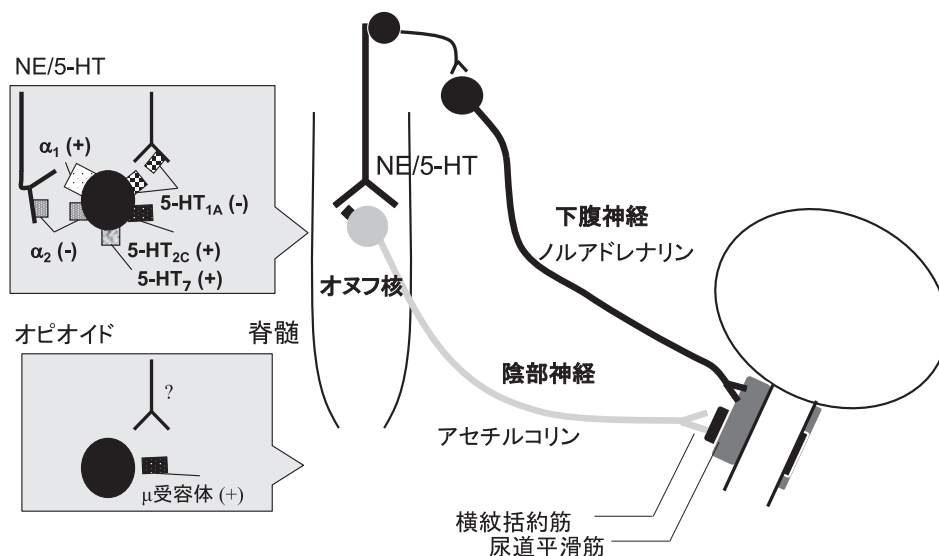


図4 腹圧性尿失禁の脊髄標的

脳幹（青斑核／縫線核）からのノルエピネフリン（NE）とセロトニン（5-HT）の線維は交感神経核とオヌフ（陰部神経核）に投射する。オヌフ核にはNEと5-HTの受容体が存在する。 $\alpha_1$ と5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>7</sub>は尿禁制反射を増強、 $\alpha_2$ と5-HT<sub>1A</sub>は減弱する。オピオイド $\mu$ 受容体も脊髄前角に存在することが示唆されており（data not shown）、尿禁制反射を増強する。

### (3) 尿道還流圧測定法<sup>14)</sup>

外尿道口からカテーテルを挿入，尿道に還流液を循環させて記録する。

## 3. SUIの新たな中枢標的（図4）

### 1) ノルエピネフリン／セロトニン受容体

ラットにくしゃみをさせて尿禁制反射を評価する方法で，脊髄オヌフ核周囲にノルエピネフリン，セロトニン受容体（5-HT）が存在し，尿禁制反射を増強，または減弱させることが報告されている。

#### (1) ノルエピネフリン受容体サブタイプ

脊髄 $\alpha_1$ 受容体は尿禁制反射を増強<sup>15)</sup>， $\alpha_2$ 受容体は減弱する<sup>16,17)</sup>。

#### (2) セロトニン受容体サブタイプ

5-HT<sub>2C</sub><sup>18,19)</sup>，5-HT<sub>7</sub>受容体<sup>19)</sup>は尿禁制反射を増強，5-HT<sub>1A</sub>受容体は減弱する<sup>18)</sup>。

#### 2) バソプレッシン受容体<sup>20)</sup>

オヌフ核周囲にバソプレッシン受容体が存在し，尿禁制反射を増強する。

#### 3) オピオイド受容体<sup>21)</sup>

弱オピオイドであるトラマドールを用いた研究で，オピオイド $\mu$ 受容体は尿禁制反射を増強する。

## 4. 結語

脊髄にはSUIの新たな創薬開発の標的となる受容体が数多く存在する。受容体の選択性を高めること，効率のよいdrug delivery systemの開発が今後の課題である。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

表1 SUIの新たな脊髄標的受容体と薬剤

	薬効	
duloxetine <sup>16)</sup>	NE/5-HT 再取り込み阻害薬	
nisoxetine <sup>15)</sup>	NE 再取り込み阻害薬	
floxetine <sup>18)</sup>	5-HT 再取り込み阻害薬	
	アゴニスト	アンタゴニスト
$\alpha_1$ <sup>15-16)</sup>	phenylephrine	terazosin
$\alpha_2$ <sup>16-17)</sup>		idazoxan
5-HT <sub>1A</sub> <sup>18)</sup>	8-OH-DPAT	WAY-100635
5-HT <sub>2C</sub> <sup>18-19)</sup>	mCPP, CP-809101	RS-102221, SB-242084
5-HT <sub>7</sub> <sup>19)</sup>	LP44	SB-26997
vasopressin <sup>20)</sup>	Arg8-vasopressin	VPA
オピオイド $\mu$ <sup>21)</sup>	tramadol	cyprodime

SUI：腹圧性尿失禁，NE：norepinephrine，5-HT：serotonin，8-OH-DPAT：8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)-tetralin，mCPP：meta-chlorophenylpiperazine，VPA：HO-Phaa-d-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Arg-Pro-Arg-NH<sub>2</sub>。

## 文 献

- Hannestad YS, et al. J Clin Epidemiol. 2000;53:1150-1157.
- Kayigil OS, et al. J Urol. 1999;162:1365-1366.
- Delancey JO. Neurourol Urodyn. 2010;29 Suppl. 1:S13-S17.
- DeLancey JO, et al. J Urol. 2008;79:2286-2290;discussion. 2290.
- Nomiya M, et al. J Urol. 2003;170:649-653.
- Yoshimura N, et al. Int J Urol. 2012;19:524-537.
- Conway DA, et al. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2005;16:359-363.
- Kamo I, et al. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2003;285:R356-R365.
- Damaser MS, et al. J Appl Physiol (1985). 2005;98:1884-1890.
- Peng CW, et al. Neurourol Urodyn. 2006;25:388-396.
- Takahashi S, et al. J Urol. 2006;176:819-823.

- 12) Kitta T, et al. *Neurourol Urodyn*. 2016;35:122-127.
- 13) Miyazato M, et al. *J Urol*. 2015;194:842-847.
- 14) Rodriguez LV, et al. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;288:R1332-R1338.
- 15) Kaiho Y, et al. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;292: F639-F646.
- 16) Miyazato M, et al. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;295: F264-F271.
- 17) Kitta T, et al. *J Urol*. 2010;184:762-768.
- 18) Miyazato M, et al. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;297: F1024-F1031.
- 19) Suzuki T, et al. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018;315: F79-F85.
- 20) Ueno H, et al. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011;300: F976-F982.
- 21) Ashikari A, et al. *Neurourol Urodyn*. 2018;37:1605-1611.

---

## Therapeutic new targets for stress urinary incontinence in the central nervous system

Minoru Miyazato<sup>1,2</sup>, Asuka Ashikari<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Systems Physiology, <sup>2</sup>Department of Urology, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus

**Abstract.** Stress urinary incontinence (SUI) is a common and bothersome problem among middle-aged women. However, there are few useful drugs for SUI. Urethral hypermobility and intrinsic sphincter deficiency are two main causes of SUI. Various animal models of SUI, such as vaginal distention, pudendal nerve injury, or ovariectomy, have been developed to study the pathophysiology of SUI. In addition, we have previously reported that cerebral infarction rats also induce SUI. Leak point pressure measurements are the most commonly used methods to evaluate the urethral dysfunction in SUI animal models. Originally, we have developed microtransducer-tipped catheter measurements of urethral activity during sneezing. Previous or our basic research has clarified potential strategies for pharmacotherapy of SUI in the central nervous system. Therapeutic targets include adrenergic and serotonergic (5-HT) receptors in the spinal cord, which stimulate pudendal nerve innervating the external urethral sphincter and/or sympathetic nerve innervating urethral smooth muscle. Activation of  $\alpha_1$ -adrenoceptors, 5-HT<sub>2C</sub>, or 5-HT<sub>7</sub> receptors enhances the reflex at the spinal cord level whereas pre- or postsynaptic  $\alpha_2$ -adrenoceptors and/or 5-HT<sub>1A</sub> receptors inhibit the reflex. We have recently reported that stimulation of the spinal  $\mu$ -opioid receptors by tramadol also enhances the reflex. Thus, we review the recent advances in basic SUI research and potential targets for pharmacotherapy of SUI in the central nervous system.

---