原 著

薬剤誘発性糖尿病ラットにおける 糖尿病発症早期の膀胱機能障害

五十嵐 匠¹⁾ 吉澤 剛¹⁾ 佐藤 克彦¹⁾ 平方 仁¹⁾
川田 望¹⁾ 高橋 悟¹⁾ 和田 義之²⁾ 國分眞一朗²⁾

¹⁾日本大学医学部泌尿器科学系泌尿器科学分野

²⁾日本大学医学部生体機能医学系生理学分野

Impaired Voiding Function in Drug-induced Diabetic Rats in the Early Phase of the Disease

Takumi IGARASHI¹⁾, Tsuyoshi YOSHIZAWA¹⁾, Katsuhiko SATO¹⁾,
Hitoshi HIRAKATA¹⁾, Nozomu KAWATA¹⁾, Satoru TAKAHASHI¹⁾,
Yoshiyuki WADA²⁾ and Shinichiro KOKUBUN²⁾

¹⁾Department of Urology, Division of Urology, Nihon University School of Medicine

²⁾Department of Biomedical Sciences, Division of Physiology, Nihon University School of Medicine

We prepared three groups of female rats; streptozotocin-induced diabetic rats (STZ group), rats with physiological polyuria due to free ingestion of 5% sucrose solution (PU group) and age-matched control rats (C group), and investigated the voiding dysfunction during the early phase of the diabetes mellitus, by comparing various parameters after 1 and 4 weeks of treatment. Parameters examined were total voided volume, tidal voided volume (TV), bladder capacity (BC), based pressure (BP), maximum voiding pressure (PP), bladder opening pressure (BOP) and postvoid residual volume (PVR). TV and BC at 1 and 4 weeks were increased significantly in the STZ and PU groups, compared with the C group, but there were no significant differences in either of these parameters between the STZ and PU groups. PP in the PU group increased significantly compared with that in the C group at both 1 and 4 weeks, although PP decreased significantly in the STZ group at 4 weeks, compared with the C group. BOP and PP of the STZ group at 1 week were decreased significantly compared with the PU group. A large PVR was only observed in the STZ group at 4 weeks, and BP was decreased significantly compared with both the control and PU groups. These results suggest that the function of the autonomic nerve system was impaired at ~1 week after the onset of diabetes mellitus, and that the inability to physiologically adapt to polyuria in the diabetic rats, due to the impaired autonomic function, induced voiding dysfunction during the early phase of the disease.

Key words: streptozotocin-induce diabetes, bladder dysfunction, polyuria, micturition function, bladder

Streptozotocin 誘発糖尿病, 膀胱機能障害, 多尿, 排尿機能, 膀胱

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2012; 71 (5): 322–328)

要旨 ラットを streptozotocin 誘発糖尿病群 (STZ 群), 5% 蔗糖溶液飲用による生理的多尿群 (PU 群) に分けて各群の 1 週目, 4 週目における膀胱機能を測定しコントロール群 (C 群) と比較検討することで糖尿病発症早期における排尿機能障害を検討した。STZ 群と PU 群は C 群と比較して 1, 4 週目とも 1 回排尿量と膀胱容量が有意に増加したが, STZ 群と PU 群間では有意差はなかった。PU 群の排尿時最大収縮圧 (PP) は尿量の増加に伴い 1, 4 週目とも C 群より有意に増加したが, STZ 群では 4 週目で逆に優位な低下を認めた。排尿閾値圧と PP は PU 群と比較し STZ 群では 1 週目ですでに有意に低下し, 4 週目で STZ 群のみ多量の残尿を認め, 基礎圧も PU 群と比較して有意な低下を認めた。この結果は, 膀胱を支配している自律神経の障害が糖尿病発症後 1 週間程度で

発生し, 多尿に対する生理的適応ができず早期の排出障害を引き起こすことを示唆した。

はじめに

糖尿病性神経障害による膀胱機能障害を有する患者は, 糖尿病患者数の増加 (予備軍も含め 3480 万人: 平成 21 年の厚生労働省調査結果) に伴い増加する傾向にある。膀胱機能障害は糖尿病患者の 40–70% に存在すると報告されており^{1,2)}, その症状は排尿困難, 残尿感等の排出障害や頻尿, 尿意切迫, 尿失禁などの蓄尿障害等多彩な症状を呈する³⁾。その一方で自覚症状のない無症候性の患者も多く存在する¹⁾。

糖尿病性膀胱機能障害で, 尿閉など, 膀胱が過伸展するような状態が生じた場合, 排尿筋の不可逆的变化を生

じることがあるので、より早期に治療を開始することが望ましい。つまり、膀胱機能に影響を与える糖尿病性神経障害が、糖尿病罹患後どのくらいの期間で発症するかを把握する事は、治療の観点から非常に重要である。しかしながら、発生時期やその成立過程、病態生理学的なメカニズムには未だ不明瞭な点が多い。

糖尿病性神経障害による膀胱機能障害を解明するために、streptozotocin (以下 STZ) により糖尿病を誘発したラットを使用し、膀胱内圧測定等の膀胱機能の生理学的検討、膀胱および末梢神経の病理学的もしくは神経学的検討、薬剤投与による膀胱への影響の解析などが行われている⁴⁻¹⁸⁾。膀胱機能の測定方法においては、麻酔下で行われているものから^{4, 8-12, 16)}、麻酔後カテーテル挿入などの処置を行い覚醒させてから測定を行う方法^{14, 15)}、膀胱を取り出し *in vitro* で測定する方法など^{6, 13, 17, 18)}が報告されている。麻酔下の膀胱内圧測定実験については、使用した麻酔薬がシナプス伝導に影響を及ぼし、膀胱の収縮を抑制するという報告⁷⁾があり、麻酔の影響がなくより正確な膀胱内圧を測定するためには覚醒下での実験が好ましい。また、STZ 投与後膀胱内圧測定を行なうまでの期間は2週間から6ヶ月とさまざまであるが、そのほとんどは糖尿病誘発後8~12週目以降に行われており、それ以前の誘発後早期に膀胱内圧を測定しているものは報告数が少ない。膀胱機能の測定結果も測定時期や測定方法により多岐にわたる。

糖尿病罹患後早期の膀胱機能は前述のごとく報告数が少なく不明な点が多い。今回の実験では、糖尿病早期の膀胱機能を評価し、糖尿病特有の膀胱機能の変化が糖尿病発症早期から認められるかどうか、また認められるとすればどのように変化しているのかを検討するために実験を行った。

I. 実験方法

1. 実験動物

実験には7~11週齢の雌 Wistar ラット (体重 130~210 g) を使用した。ラットはコントロール群 (C 群)、STZ を投与した糖尿病群 (STZ 群)、水の代わりに 5% Sucrose 水溶液を飲用させ、生理的に尿量が増加した多尿群 (PU 群) の3群に分けて飼育した。なお、各群の実験前の体重には特に有意差は認められていない。

2. 各群におけるラットの作成方法

・C 群

ラットの腹腔内へ STZ の溶解液である 0.05M の citrate buffer (pH 4.5) を、STZ を投与する場合同様 1 ml/kg 単回投与し、実験に使用する STZ 群と同週齢のラットを使用した。溶解液投与後1週目のラットを C1w 群 (n = 5)、4週目のラットを C4w 群 (n = 4) とした。

・STZ 群

ラットを24時間絶食後、STZ を 0.05M の citrate buffer

(pH 4.5) に溶解し腹腔内に 60 mg/kg を単回投与した。実験直前に血清グルコース値を測定し、血清グルコース値が 250 mg/dl 以上を STZ 群として実験に使用した。STZ 投与後1週目のラットを STZ1w 群 (n = 6)、4週目のラットを STZ4w 群 (n = 5) とした。

・PU 群

ラットの飲用水として、5% Sucrose 水溶液を水の代わりに使用した。水溶液は自由飲水とし尿量を増加させた。5% Sucrose 水溶液の飲用開始後1週目を PU1w 群 (n = 5)、4週目を PU4w 群 (n = 5) とした。

3. 膀胱内圧測定用カテーテルの留置方法

ラットの膀胱内圧をより生理的な状況で測定するために、実験前に測定用カテーテルを以下の方法であらかじめラットの体内へ留置した。

1) 直径 0.965 mm のポリエチレンカテーテル (PE-50, Becton Dickinson Co. Ltd., USA) を 100 cm の長さに切断し、カテーテルの一方の先端を火であぶり丸くし、その丸くした先端より 2 mm の部分に 1 mm の大きさの側孔を開けた。カテーテルはラットに留置する直前にカテーテル内を生理食塩水で満たした。

2) ラットをペントバルビタール (30 mg/kg) にて麻酔後、両耳の間の後頭部の皮膚を約 0.5 cm 切開した。その後ラットを仰臥位にして下腹部を約 1 cm 縦切開し膀胱を露出させた。露出させた膀胱の頂部を 5 mm 切開し、1) で作成したカテーテルの先端を丸くした側を膀胱内へ挿入した。挿入したカテーテルをタバコ縫合にて膀胱へ固定した。カテーテル留置後、生理食塩水をカテーテルより注入して、カテーテル挿入部から生食の漏れがないことを確認し、カテーテルをラットの背部の皮下へ埋め込み、下腹部と後頭部の創を閉創した。

4. 膀胱内圧の測定 (Fig. 1)

カテーテル留置3日後にエーテルにてラットを麻酔し、背部の皮下に埋め込んだカテーテルを体外へ引き出した。ラットを麻酔より覚醒させた3時間後、高さ 20 cm、幅 24 cm、奥行 20 cm のケージに入れた。ケージ外に固定した滑車に引き出したカテーテルを通した後、カテーテルの先端には3方活栓を接続し、その一方を圧トランスデューサーに、他方を自動注入装置 (TE331, テルモ社) に接続し膀胱内圧の測定を行った。自動注入装置には生理食塩水の入ったシリンジをセットし、1.2 ml/h の速度で生理食塩水の注入をおこなった。また、ケージの下には尿量を測定するための秤 (GX-200・エー・アンド・デイ社) を置き、1回排尿量を同時に測定できるようにした。測定した各種膀胱内圧および1回排尿量はコンピューターに出力した。残尿量を測定するために、排尿直後カテーテルと3方活栓との接続をはずし、シリンジにてカテーテルより尿を手動的に吸引した。また、1回排尿量と残尿量の和を膀胱容量とした。

Fig. 1 Cystometry

Three hours after regaining consciousness, the rat was placed in a specially designed cage. A balance (EK 120A, A&D Co., Ltd.) was placed under the cage to simultaneously determine micturition volume. 0.9% saline solution was infused at a rate of 1.2 ml/h. After a micturition had ceased, the infusion was stopped and the residual volume measured by aspiration from the catheter. The bladder pressure was recorded on computer.

Table 1 Body weight and blood glucose in STZ group, PU group and C group. Numbers show median $\pm$ quartile deviation

	C1w group	C4w group	PU1w group	PU4w group	STZ1w group	STZ4w group
Body weight (g)	150 $\pm$ 7.5	200 $\pm$ 7.5	165 $\pm$ 2.8*	198 $\pm$ 15.7	150 $\pm$ 0.0 †	160 $\pm$ 16.2* †
Blood glucose (mg/dl)	103 $\pm$ 4.0	102 $\pm$ 3.0	134 $\pm$ 25.2*	133 $\pm$ 18*	530 $\pm$ 62* †	600 $\pm$ 102* †

*Significantly different from control group $p < 0.05$

†Significantly different from polyuria group $p < 0.05$

Table 2 Micturition volume, residual volume and bladder capacity in STZ group, PU group and C group. Values are expressed in gram. Numbers show median $\pm$ quartile deviation

	C1w group	C4w group	PU1w group	PU4w group	STZ1w group	STZ4w group
Micturition volume (g)	0.23 $\pm$ 0.22	0.16 $\pm$ 0.10	0.74 $\pm$ 0.20*	0.38 $\pm$ 0.32*	0.70 $\pm$ 0.31*	0.68 $\pm$ 0.33*
Residual volume (g)	0	0	0	0	0.003 $\pm$ 0.003	0.3 $\pm$ 0.12* †
Bladder capacity (g)	0.23 $\pm$ 0.22	0.16 $\pm$ 0.10	0.74 $\pm$ 0.20*	0.38 $\pm$ 0.32*	0.70 $\pm$ 0.29*	0.95 $\pm$ 0.29*

*Significantly different from control group $p < 0.05$

†Significantly different from polyuria group $p < 0.05$

5. 評価項目と統計方法

各群における体重、血糖、1回排尿量、残尿量、膀胱容量、膀胱内圧（基礎圧、排尿閾値圧、排尿時最大収縮圧）について評価を行った。結果の統計学的有意差はMann-WhitneyのU検定を用いて評価を行い、測定値は中央値 $\pm$ 四分位偏差で表記し $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。

II. 結 果

1. 体重、血糖 (Table 1)

C1w群と比較して、生理的に尿量を増加させたPU1w群では有意に体重の増加 ($p = 0.009$) と血糖の上昇 ($p = 0.009$) を認めた。またPU1w群とSTZ1w群の比較ではSTZ1w群で有意な体重の減少 ($p = 0.006$) と血糖の増加を認めた ($p = 0.006$)。C4w群とPU4w群の比較ではPU4w群で血糖の増加を認めた ($p = 0.01$)。PU4w群と

STZ4w群の比較ではSTZ4w群で有意な体重の減少 ($p = 0.01$) と血糖の増加を認めた ($p = 0.009$)。

2. 膀胱内圧測定時の1回排尿量、残尿量、膀胱容量 (Table 2)

・1回排尿量

C1w群と比較してPU1w群では有意に1回排尿量が増加していた ($p = 0.02$)。PU1w群とSTZ1w群の比較では有意差は認められなかった ($p = 0.58$)。C4wとPU4wの比較ではPU4wで1回排尿量の有意な増加を認めた ($p = 0.01$)。PU4wとSTZ4wの比較では有意差は認められなかった ($p = 0.11$)。

・残尿量

残尿量はC1w群、C4w群、PU1w群、PU4w群ともに認められなかった。また、STZ1w群の残尿は 0.003 ± 0.003 gであり、ほぼ残尿は認められなかった。しかしな

Table 3 Cystometric variables in STZ group, PU group and C group. Values are expressed in cmH₂O. Numbers show median $\pm$ quartile deviation

	C1w group	C4w group	PU1w group	PU4w group	STZ1w group	STZ4w group
Based pressure (cmH ₂ O)	11.48 $\pm$ 2.45	14.0 $\pm$ 2.0	9.44 $\pm$ 2.30	9.57 $\pm$ 4.50	10.0 $\pm$ 3.50	7.2 $\pm$ 1.50* †
Based opening pressure (cmH ₂ O)	11.14 $\pm$ 3.09	14.7 $\pm$ 2.0	14.9 $\pm$ 1.40	11.5 $\pm$ 6.0	10.59 $\pm$ 3.90* †	9.14 $\pm$ 0.90* †
Maximum voiding pressure (cmH ₂ O)	27.32 $\pm$ 5.06	29.7 $\pm$ 3.0	43.8 $\pm$ 8.0*	38.9 $\pm$ 10.80*	27.8 $\pm$ 10.80†	23.5 $\pm$ 8.70* †

*Significantly different from control group $p < 0.05$

†Significantly different from polyuria group $p < 0.05$

Fig. 2 Based pressure (BP) data in STZ group, PU group and group at 1 and 4 weeks. Boxes and bars in each panel indicate median and quartile deviation, respectively.

がら, STZ4w 群では 0.3 ± 0.12 g と多量の残尿を認めた.

・膀胱容量

各 C 群と比較して各 PU 群で有意に膀胱容量の増加を認めた (1w: $p = 0.0283$, 4w: $p = 0.0143$). PU 群と STZ 群の比較では 1w 群 ($p = 0.58$), 4w 群 ($p = 0.07$) 共に有意差は認められなかった.

3. 膀胱内圧測定 (Table 3)

・基礎圧 (BP) (Fig. 2)

各 C 群と各 PU 群の基礎圧に有意差は認められなかった. PU1w 群と STZ1w 群の比較でも有意差は認められなかった ($p = 0.71$). PU4w 群と比較して STZ4w 群で有意に基礎圧の低下を認めた ($p = 0.02$). また, その値は C4w 群に対しても有意に低下していた ($p = 0.01$).

・排尿閾値圧 (BOP) (Fig. 3)

各 C 群と各 PU 群では排尿域値圧に有意差は認められなかった. PU1w 群と STZ1w 群の比較では STZ1w 群で有意な低下を認めた ($p = 0.01$). PU4w 群と STZ4w 群の比較でも STZ4w 群において有意な低下を認めた ($p = 0.04$). これらの各 STZ 群における低下は対応する C 群に対しても有意差を認めた (1w: $p = 0.04$, 4w: $p = 0.01$).

・排尿時最大収縮圧 (PP) (Fig. 4)

PU 群と C 群との比較ではそれぞれの PU 群で有意に排尿時最大収縮圧の上昇を認めた (1w: $p = 0.009$, 4w: $p = 0.01$). STZ 群と PU 群の比較では, 各群ともに STZ 群で有意な低下を認め (1w: $p = 0.01$, 4w: $p = 0.009$), かつ STZ4w 群では C4w 群に対しても有意な低下を認めた ($p = 0.04$).

III. 考 察

STZ により誘発された糖尿病ラットは膀胱機能障害の実験モデルとしてよく使用されている. このモデルは STZ 投与後 24 時間で高血糖となり糖尿病が誘発される. 糖尿病誘発後のラットは, 高浸透圧利尿・脱水・ケトアシドーシスを起こしている可能性がある. しかしながら, 末梢神経障害による膀胱機能障害にこれらのことが関与している可能性は低く, 今回の実験では特に検討はしていない. ラットが糖尿病を誘発してから実験を行うまでの期間は 2 週間から 6 ヶ月までとさまざまな報告⁴⁻¹⁸⁾ があるが, 今回われわれはいままで報告が少なかった STZ による糖尿病誘発後 1 週目および 4 週目の

Fig. 3 Bladder opening pressure (BOP) in STZ group, PU group and C group at 1 and 4 weeks. Boxes and bars in each panel indicate median and quartile deviation, respectively.

Fig. 4 Maximum voiding pressure (PP) in STZ group, PU group and C group at 1 and 4 weeks. Boxes and bars in each panel indicate median and quartile deviation, respectively.

ラットの膀胱機能を検討した。

今回の実験結果では、糖尿病誘発後1週目のラットではこれまでの報告⁴⁻¹⁸⁾と同様に同週齢のC群と比較して高血糖と体重の減少を認めた。C1w群と生理的に尿量を増加させたPU1w群の比較では、PU1w群において1回排尿量の増加や膀胱容量の増加を認めた。膀胱内圧測定ではPU1w群において排尿時最大収縮圧の有意な上昇を認めた。その一方、PU1w群とSTZ1w群の比較では、1回排尿量や膀胱容量には有意差は認められなかったが、膀胱内圧測定では有意な排尿閾値圧と排尿時最大収

縮圧の低下を認め、STZ群ではすでに何かしらの膀胱機能障害が疑われた。なお、この1週目の時点では各群ともに残尿は認めていない。

糖尿病誘発後4週目のラットでは、1週目と同様にC群と比較して高血糖と体重の減少を認めた。C4w群と生理的多尿群であるPU4w群の比較では1週目と同様に生理的多尿群において1回排尿量と膀胱容量の増加、排尿時最大収縮圧の上昇を認めた。PU4w群とSTZ4w群の比較では1回排尿量や膀胱容量に有意差はないもののSTZ4w群において多量の残尿を認めた。特にSTZ4w群

では、基礎圧、排尿閾値圧、排尿時最大収縮圧のすべてがC4w群に対しても有意に低下しており、明らかな排尿障害の存在を示唆した。

ラットの糖尿病性膀胱機能障害の成因については、膀胱ムスカリン受容体の変化が生じているためと報告しているものや^{4, 12)}膀胱への自律神経の伝導速度の低下から自律神経障害が原因としているもの⁵⁾や、これとは逆に膀胱機能障害は神経障害ではなく膀胱平滑筋や含有コラーゲン量などの膀胱自体の変化によるとするもの^{15, 18)}、早期では膀胱機能障害自体が認められないとするもの¹⁷⁾など一致した見解が得られていない。佐藤ら¹⁹⁾はSTZにより誘発された糖尿病ラットにおける膀胱NGF濃度の測定を行っている。彼らの報告では、糖尿病ラットの膀胱NGF濃度は1週目で急激に増加し、その後速やかに低下するが高値を持続する。一方で、比較対象としているシュクロースを飲用させた多尿ラットでも同様にNGFの上昇を認めるが、その上昇の程度は緩徐である。糖尿病ラット、多尿ラットは共に1日尿量が糖尿病誘発後およびシュクロース飲用後急激に増加するが、多尿群の場合のNGF上昇は、多尿に対する生理的な対応として急激な膀胱平滑筋の伸展や、膀胱重量の増加に伴って上昇している。一方、糖尿病群では多尿に対する生理的な対応としてのNGF上昇もあるが、膀胱NGF濃度が生理的範囲を超えた上昇を示すことより、別の機序もNGF上昇に関与していると考えられるとしている。

膀胱は蓄尿と排尿を行う臓器であり、蓄尿時には膀胱内圧は一定に保たれている。これは膀胱平滑筋や膀胱の支配神経の働きによるもので、膀胱内圧測定では基礎圧の部分にあたる。尿量が最大尿意に達すると排尿筋の収縮がおこり膀胱内圧が上昇する。この排尿開始前の膀胱内圧が排尿閾値圧であり、膀胱の知覚神経により尿の貯留が感知され、排尿の反射が起こり排尿に至る。

今回の実験では、1週目において生理的に多尿となったPU1w群では排尿時最大収縮圧の上昇を認めた。この変化は、増加した多量の尿を膀胱より排出するための反応であると推察される。その一方で、STZ1w群では生理的多尿群と同様に尿量が増加しているにもかかわらずPU1w群より優位に低値であった。このことは糖尿病誘発後1週目の時点ですでに膀胱の運動神経障害が生じているものと推測される。かつ、STZ1w群で排尿閾値圧はc1w群に対しても低下を認め、知覚神経の障害も同時に発生していると推測される。これは糖尿病による膀胱機能障害が自律神経に起因していると報告しているNadelhaftら⁵⁾の報告や佐藤らが報告した糖尿病誘発後1週目に膀胱のNGF濃度の上昇は自律神経の修復のために上昇していると考えれば、今回の結果はこれらの報告を支持するものである。また、糖尿病誘発後4週後のSTZ4w群では多量の残尿、基礎圧、排尿閾値圧、排尿時最大収縮圧の低下が顕著となり膀胱機能障害がさらに進

行した状態となっている。

人間における糖尿病性膀胱機能障害は、自律神経の知覚障害により膀胱知覚障害をきたし、さらに運動遠心路の障害により排尿筋の収縮力が低下する。このことにより膀胱容量の増大や残尿が生じる。臨床上経験する糖尿病性膀胱機能障害は低活動膀胱のことが多く、今回のラットによる実験でも人間と同様に低活動膀胱を認めた。また、この膀胱機能障害は実験結果よりかなり早期より発症している事が示唆され、人間と同様にラットの糖尿病性膀胱機能障害も知覚、運動障害が同時に発症しているものと推測された。

結 語

糖尿病誘発後1週目という非常に早期のラットに対して膀胱内圧測定を行ない、同時期より膀胱機能障害を認めた。臨床で経験する糖尿病性膀胱機能障害は、糖尿病が進行しており、膀胱機能障害も重度で治療に苦慮することが多い。糖尿病発症後、自覚症状のない時期に膀胱機能障害を診断し、それに対応した治療が行えればこの問題は解決されるはずである。今回の実験では早期の膀胱内圧測定で膀胱の機能に異常を認めており、糖尿病発症早期の無自覚な糖尿病患者の膀胱機能障害の診断には、膀胱内圧測定が有用であることが示唆された。

文 献

- 1) 服部孝道, 安田耕作, 北 耕平, 他. 糖尿病における排尿障害 自覚症状のない症例における検討. 自律神経, 1988; 25: 418-421.
- 2) 姫井 孟, 内田耕三郎, 大橋輝久, 他. 糖尿病性神経因性膀胱の排尿動態検査指標について. 自律神経, 1992; 29: 370-374.
- 3) 服部孝道, 安田耕作, 北 耕平, 他. 糖尿病における排尿障害 自覚症状を有するものにおける検討. 自律神経, 1987; 24: 566-570.
- 4) 北島正一. 実験的糖尿病ラットの下部尿路機能に関する研究. 日泌尿会誌, 1996; 87: 12-26.
- 5) Nadelhaft I, Vera PL. Reduced urinary bladder afferent conduction velocities in streptozotocin diabetic rats. *Neuroscience Letters* 1992; 135: 276-278.
- 6) Eika B, Levin RM, Longhurst PA. Comparison of Urinary Bladder Function in rats with Hereditary Diabetes Insipidus Streptozotocin-induced Diabetes Mellitus, and nondiabetic osmotic diuresis. *J Urol* 1994; 151: 496-502.
- 7) Yaksh TL, Durant PAC, Brent CR. Micturition in rats: a chronic model for study of bladder function and effect of anesthetics. *Am J Physiol* 1986; 251: R1177-1185.
- 8) Kudlacz EM, Chun KA, Saku KA, et al. Diabetes and Diuretic-induced Alterations in Function of Rat Urinary Bladder. *Diabetes* 1988; 37: 949-955.
- 9) Steers WD, Mackway AM, Ciambotti J, et al. Effect of Streptozotocin-induced Diabetes on Bladder Function in the Rat. *J Urol* 1990; 143: 1032-1036.
- 10) Daneshgari F, Liu G, Imrey PB. Time Dependent Changes in Diabetic Cystopathy include Compensated and Decompensated bladder Function. *J Urol* 2006; 176: 380-386.
- 11) Wang CC, Nagatomi J, Toosi KK, et al. Diabetes induced Alter-

- ations in the Biomechanical properties of the Urinary Bladder Wall in Rats. *Urology* 2009; **73**: 911–915.
- 12) Malmgren A, Andersson PO, Uvelius B. Bladder Function in rats with short-and long-term diabetes; effects of age and muscarinic blockade. *J Urol* 1989; **142**: 1608–1614.
- 13) Longhurst PA, Belis JA. Abnormalities of rat bladder contractility in streptozotocin-induced diabetes mellitus. *J Pharmacol* 1986; **238**: 773–777.
- 14) Curley RM, Wagner CH, Murty VN, et al. Comparison of Computerized Cystometry micturition and Contractile Responses of the diabetic Rat Bladder. *Pharmacology* 1994; **49**: 61–68.
- 15) Andersson PO, Malmgren A, Uvelius B. Cystometrical and in vitro evaluation of urinary bladder function in rats with streptozotocin-induced diabetes. *J Urol* 1988; **139**: 1359–1362.
- 16) Santicioli P, Gamse R, Maggi CA, et al. Cystometric changes in the early phase of streptozotocin-induced diabetes in rat: evidence for sensory changes not correlated to diabetic neuropathy. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1987; **335**: 580–587.
- 17) Moss HE, Lincoln J, Burnstock G. A Study of bladder dysfunction during streptozotocin-induced diabetes in the rat using in vitro whole bladder preparation. *J Urol* 1987; **138**: 1279–1284.
- 18) Pitre DA, Ma T, Wallace LJ. Time-dependent urinary bladder remodeling in the streptozotocin-induced diabetic rat model. *Acta Diabetol* 2002; **39**: 23–27.
- 19) 佐藤克彦, 和田義之, 風間宏美, 他. 薬剤誘発性糖尿病多尿と生理的多尿での排尿機能再構築における膀胱組織内神経成長因子の役割. 日大医誌, 2002; **61**: 447–455.
-