



Title	Lipopolysaccharide誘発間質性膀胱炎モデルラットに対する低出力体外衝撃波治療の有効性 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	日下部, 直久
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第15892号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/92052
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	KUSAKABE_Naohisa_abstract.pdf (論文内容の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 日下部 直久

学位論文題名

Lipopolysaccharide誘発間質性膀胱炎モデルラットに対する低出力体外衝撃波治療の有効性
(Effects of low-intensity extracorporeal shock wave therapy on lipopolysaccharide-induced cystitis in a rat model of interstitial cystitis)

【背景と目的】

間質性膀胱炎（IC: Interstitial cystitis）は膀胱壁の慢性炎症を引き起こす原因不明の難治性疾患である。膀胱周囲の疼痛や頻尿が特徴的な症状で、患者の生活に大きく影響を及ぼす。膀胱粘膜に特徴的なハンナー病変を有し、重症例では本邦では難病に指定されている。現状ではストレス緩和、内服治療、ジメチルスルホキシドの膀胱注入療法、膀胱水圧拡張術などが行われているが、いずれも根治性はなく効果の持続期間も長くないため、より有効な治療方法が必要とされている。本研究で検討する低出力体外衝撃波治療（LiESWT: low-intensity extracorporeal shock wave therapy）は、本邦では足底腱膜炎に対してのみ保険適用となっているが、狭心症や勃起不全など他の疾患に対しても有効であることが報告されている。さらに有害事象がほとんどないことも特徴として挙げられる。基礎研究の分野でも抗炎症作用や血管新生作用など様々な効果が報告されている。以上より、LiESWTは原因不明のICに対しても有効な治療となり得ると予想された。リポポリサッカライド（LPS: lipopolysaccharide）を腹腔内や膀胱内に注入して膀胱炎を誘発した動物モデルが、下腹部痛や頻尿を起し組織学的にもICと同様に膀胱への炎症細胞の浸潤や線維化の増加を示すことから、ICの動物モデルの1つとして使用されている。本研究ではLPSで膀胱炎を誘発した間質性膀胱炎モデルラットに対しLiESWTを行い、疼痛や膀胱機能の改善効果やメカニズムを検討した。本研究では最初に腹腔内にLPSを注入したラットで実験を行い、次に膀胱内にLPSを注入したラットで実験を行った。

【材料と方法】

（第一章 LPS 腹腔内投与）Sprague-Dawley（SD）ラットを sham 群、膀胱炎群（LPS 群、LPS10 mg/kg を腹腔内に投与）、膀胱炎誘発後の day3 に LiESWT を行った群（LiESWT 群）の 3 群に分類した。LiESWT は膀胱に向かって下腹部に照射した（0.12 mJ/mm²、300 shot、2 Hz）。day6 に疼痛評価（von Frey テスト）と 24 時間排尿記録を行い、day7 に urethane 麻酔下で膀胱内圧測定（CMG: cystometrogram）を行った後に膀胱を摘出して組織評価を行った。

（第二章 LPS 膀胱内投与）SD ラットを control 群、膀胱炎群（LPS 群、LPS1mg を 2 日連続で膀胱内注射）、膀胱炎誘発後の day3 と day4 に LiESWT を行った群（LiESWT 群）の 3 群に分類した。LiESWT は膀胱に向かって下腹部に照射した（0.12mJ/mm²、各回 300shot、2Hz）。day6 に疼痛評価（von Frey テスト）と 24 時間排尿記録を行い、day7 に urethane 麻酔下で膀胱内圧測定（CMG）を行った後に膀胱を摘出して組織評価を行った。さらに免疫組織学的検討として、膀胱の神経を評価するために S-100 染色も行った。

【結果】

（第一章 LPS 腹腔内投与）LPS 群では下腹部の疼痛閾値が sham 群よりも有意に低かった。しかし LiESWT 群では疼痛閾値の回復を認めなかった。排尿機能としては 24 時間排尿記録と CMG 共に 3 群間で有意な違いを認めなかった。組織学的には LPS 群で膀胱粘膜の軽度の肥厚を認めたが、それ以外に違いを認めなかった。

(第二章 LPS 膀胱内投与) LPS 群では下腹部の疼痛閾値が control 群よりも有意に低かった。排尿機能としては、LPS 群で 24 時間排尿記録の平均 1 回排尿量が有意に増加し、CMG では膀胱収縮時の振幅が有意に低下しており、LPS 群が低活動膀胱様の状態となった。免疫組織化学的検査では、LPS 群では粘膜下層の炎症性変化、線維化面積の有意な増加を認め、筋層の S-100 染色陽性領域の有意な減少が認められた。LiESWT 群では、下腹部の疼痛閾値が LPS 群と比較して有意に高く、CMG では膀胱の収縮力が有意に上昇した。免疫組織化学的には、LPS 群と比較して膀胱の炎症や線維化は改善し、S-100 染色陽性領域は増加していた。

【考察】

(第一章 LPS 腹腔内投与) LPS を腹腔内に投与した膀胱炎モデルでは、下腹部の疼痛閾値の低下が確認されたが、膀胱機能に変化は見られなかった。組織学的に膀胱粘膜の軽度肥厚を認めたが炎症細胞浸潤などの痛みの原因となるような変化を認めなかったため、疼痛の原因が膀胱由来とは考えづらかった。むしろ腹腔内に LPS の影響が生じ、その結果として疼痛が生じた可能性がある。LiESWT 群と LPS 群の比較では、下腹部の疼痛や膀胱機能に変化は認められなかった。本研究の主目的は LiESWT の効果を検討することであり、LPS を腹腔内に投与したモデルは膀胱由来の疼痛や膀胱機能の変化を認めなかったことから、モデルとしては使用できないと判断した。

(第二章 LPS 膀胱内投与) LPS を膀胱内に投与した膀胱炎モデルでは既報と同様に膀胱周囲の疼痛閾値の低下を認め、IC 患者に特徴的な下腹部痛と似た症状を呈していた。組織学的にも炎症細胞浸潤の増加や線維化面積の増加を認め、炎症が原因で疼痛が生じたと予想された。その一方で膀胱機能としては膀胱収縮力の低下や排尿間隔の延長、平均 1 回排尿量の増加を認め、低活動膀胱様の状態となり既報と異なる結果も認めた。この変化の原因として神経が影響していると予想し、膀胱に対して S-100 抗体を使用して免疫染色を行うと、LPS 群で S-100 染色陽性範囲が有意に減少しており、神経の損傷が疑われた。本モデルは膀胱の神経が強く傷害を受けたことにより、低活動膀胱様の状態になったと予想された。このモデルに対して LiESWT で治療を行うと、膀胱周囲の疼痛閾値が有意に改善し、膀胱機能も control 群と同等まで回復していた。組織学的には膀胱への炎症細胞浸潤が低下し線維化範囲が改善しており、既報と同様に LiESWT により膀胱の炎症が改善したと考えられた。膀胱周囲の疼痛の改善も、炎症の改善により生じたと予想された。膀胱機能の回復については、低活動膀胱動物モデルに対して LiESWT を行うと、排尿筋の回復や血流を増加させて膀胱収縮力が増強することが報告されている。本実験ではそれに加えて S-100 染色陽性範囲が増加したことから、神経の回復により膀胱機能が改善したと予想された。既報では LiESWT により神経性一酸化窒素合成酵素 (nNOS: neuronal nitric oxide synthase) や脳由来神経栄養因子 (BDNF: brain-derived neurotrophic factor) が増加することが報告されており、本研究における神経の回復も nNOS や BDNF が関係している可能性が示唆された。

【結論】

LiESWT は炎症の改善や神経を回復させることにより、LPS 誘発膀胱炎モデルラットの膀胱周囲の疼痛や膀胱機能が改善させる可能性が考えられた。本研究により、LiESWT が IC に対する新たな治療方法となり得る可能性が示唆された。