

## P-07-3

### ムスカリン性受容体のインビボ測定による 抗コリン薬の膀胱受容体選択性の検討

静岡県立大学・薬学部・薬剤学教室・COE Program in  
the 21st Century

○蓮池 直輝、丸山 修治、隠岐 知美、山田 静雄

【目的】 過活動膀胱治療薬の抗コリン薬、プロピペリン(Prop)やトルテロジン(Tol)はオキシブチニン(Oxy)に比ベ口渇の副作用発現が少ないことが知られている。Tol は、ヒト型ムスカリン性受容体(mAChR)発現細胞膜における *in vitro* 実験ではサブタイプ選択性を示さないが、*in vivo* 薬理実験においては唾液腺より膀胱に対し低濃度で抗コリン作用を示す。抗コリン薬の mAChR 結合親和性は、主に *in vitro* 実験により評価されるが、*in vitro* 実験の問題点として、*in vivo* での受容体の活性状態を反映していない可能性に加え、薬物動態学的な因子を欠如していることが挙げられる。本研究では、先に開発した *in vivo* mAChR 測定法(丸山ら、第78回日本薬理学会年会発表)により、抗コリン薬の経口投与後における mAChR 結合動態を検討した。【方法】 マウスに<sup>3</sup>H]QNB を尾静脈より投与し、10分後、直ちに顎下腺や膀胱などの各組織を摘出した。各組織のホモジネートを急速吸引ろ過して得られた顆粒画分における<sup>3</sup>H]QNB 結合(全結合)と、<sup>3</sup>H]QNB 静脈内投与30分前にアトロピン腹腔内投与したマウス各組織顆粒画分の<sup>3</sup>H]QNB 結合(非特異的結合)を測定し、両者の差を特異的結合と定義した。Oxy (30 mg/kg)、Prop (30 mg/kg)、Tol (1, 3 mg/kg)を前投与したラット各組織 *in vivo* <sup>3</sup>H]QNB 特異的結合抑制作用を受容体占有率で表すことにより、薬物の組織選択性を比較した。【結果】 Oxy、Prop 及び Tol の経口投与によって得られた各組織 mAChR 占有率を比較したところ、Oxy は Tol や Prop に比べ、顎下腺で一過性の高い受容体占有率が認められた。Prop は顎下腺に比べ膀胱において持続的な受容体占有が見られ、膀胱に対し選択性を示した。また Tol 3 mg/kg の経口投与による膀胱への選択性は認められなかったが、低用量の 1mg/kg では他の組織に比べ膀胱への選択性が増大した。さらに、この用量では Oxy や Prop に比べ顎下腺における受容体占有率は低かった。

【結語】 Prop 及び Tol は経口投与により膀胱の mAChR に対し選択性を示すことが明らかになった。

## P-07-4

### 抗コリン薬のヒト型受容体結合親和性の解析 によるヒト膀胱および唾液腺ムスカリン性受 容体サブタイプの同定

静岡県立大学・薬学部・薬剤学・COE Program in the 21st  
Century<sup>1)</sup>

浜松医科大学・医学部・泌尿器科<sup>2)</sup>

しお医院<sup>3)</sup>

山梨大学・医学部・泌尿器科<sup>4)</sup>

○丸山 修治<sup>1)</sup>、隠岐 知美<sup>1)</sup>、大塚 篤史<sup>2)</sup>、  
大園誠一郎<sup>2)</sup>、影山 慎二<sup>3)</sup>、三神 裕紀<sup>4)</sup>、  
武田 正之<sup>4)</sup>、山田 静雄<sup>1)</sup>

【目的】 現在、過活動膀胱に対しプロピペリンなどの抗コリン薬が第一選択薬として用いられているが、膀胱以外のムスカリン性受容体(mAChR)の遮断に基づく口渇や頻脈などの副作用が臨床上問題となることから、膀胱 mAChR サブタイプ選択的な薬物の開発が進められている。我々は、ヒト型受容体サブタイプ発現細胞(hM<sub>1</sub>~hM<sub>5</sub>)及びヒト組織における8種の抗コリン薬(オキシブチニン、DEOB、プロピペリン、DPr-P-4(N→O)、トルテロジン、5-HM、ソリフェナシン、ダリフェナシン)の mAChR サブタイプ結合親和性の解析により、ヒト膀胱及び耳下腺の受容体サブタイプの同定を試みた。【方法】 ヒト組織は、膀胱腫瘍(46から72歳の患者:男性6名、女性2名)および耳下腺腫瘍(63から72歳の患者:男性3名、女性2名)のために摘出した組織の正常部位を用いた。mAChR の測定は標識リガンドとして[N-methyl-<sup>3</sup>H]scopolamine (<sup>3</sup>H]NMS)を用いるラジオレセプターアッセイ法に従い、<sup>3</sup>H]NMS の最大結合部位数である(Bmax)および解離定数(Kd)を Scatchard 解析により求め、各薬物存在下での抑制曲線から抑制定数の負の対数(pKi)値を算出した。【結果】 8種の抗コリン薬はヒト hM<sub>1</sub>~hM<sub>5</sub> 受容体発現細胞膜及び膀胱と耳下腺における<sup>3</sup>H]NMS 結合を濃度依存的に抑制した。8種の抗コリン薬のうち、トルテロジンと5-HM は hM<sub>3</sub> に比べ hM<sub>2</sub> に高い親和性を示したが、他の6種の抗コリン薬は hM<sub>2</sub> に比べ hM<sub>3</sub> に高い選択性を示した。またヒト組織においては、トルテロジン、5-HM 及び DPr-P-4(N→O)で耳下腺に比べ膀胱において高い親和性を示した。抗コリン薬の各 mAChR サブタイプ及びヒト組織における pKi 値の差の平方和は、ヒト唾液腺では M<sub>3</sub> サブタイプで、膀胱では M<sub>1</sub> と M<sub>2</sub> サブタイプにおいて最低値を示した。【考察】 また過活動膀胱治療薬のヒト型 mAChR サブタイプとヒト組織受容体結合親和性の相関性から、膀胱では M<sub>1</sub> と M<sub>2</sub> サブタイプ、唾液腺では M<sub>3</sub> サブタイプが優位に存在することが示唆された。

## P-13-5

### α遮断薬内服で安定している前立腺肥大症 患者の健康食品の使用状況

しお医院<sup>1)</sup>

静岡県立大学薬学部薬剤学<sup>2)</sup>

浜松医大泌尿器科<sup>3)</sup>

○影山 慎二<sup>1)</sup>、丸山 修治<sup>2)</sup>、高木由希子<sup>2)</sup>、  
隠岐 知美<sup>2)</sup>、鈴木真由美<sup>2)</sup>、山田 静雄<sup>2)</sup>、  
永田 仁夫<sup>3)</sup>、鶴 信雄<sup>3)</sup>、塩 暢夫<sup>1)</sup>、  
大園誠一郎<sup>3)</sup>

【目的】食品・商品などの販売において、消費者の意識・動向調査のパイロット地域として、静岡県は信頼度の高い地域である。α遮断薬の使用により長期間内服療法を続けている患者も少なくない。これらの前立腺肥大症患者が、現状で満足しているのか、代替医療（サプリメント）に関する健康食品の使用（併用）状況について調査し、あわせて治療を受けていない人々のそれと比較を試みた。【方法】静岡市の中心部に存在する当院で、一年間以上α遮断薬の継続的内服により排尿状態の安定している前立腺肥大症患者 160 名（治療群）を対象とした。IPSS、QOL、Qmax、残尿量、前立腺容量から重症度判定を行い、あわせて健康食品の使用状況（種類と月当りの費用）を調査し、前立腺肥大症の重症度との関連について検討した。IPSS、QOL および健康食品の使用については、対照として同年代の排尿に関する市民公開講座に参加し、治療を行っていない 131 人の男性（未治療群）を比較検討した【結果】治療群の健康食品併用率は 58% で、未治療群のそれは 51% であった。食品の種類ではビタミン剤が 20% で多く、ノコギリヤシ、アガリクス、プロポリス、青汁などが 5% 程度と続き、その種類は 34 にのぼった。3 種類併用している患者も 3% みられた。健康食品使用群と使用のない群での Qmax、IPSS、QOL、前立腺容量、残尿量に有意な差はみられなかった。治療群と未治療群での IPSS、QOL の差には有意な差が見られた。未治療群で約半数の人に、健康食品の使用が見られたことは、われわれ医療者が初診時に、健康食品の存在・種類・内容を念頭において診察する必要があると考えられる

## P-13-6

### 前立腺肥大症患者において、血中テストステロン濃度は排尿症状と関連があるか？

帝京大学・医学部・泌尿器科

○岡田 弘、西尾浩二郎、斉藤 恵介、吉井 隆、  
芦沢 好夫、磯谷 周治、栗原 浩司、上山 裕、  
丸山 修、井出 久満、武藤 智、堀江 重郎

【目的】血中総テストステロンならびにフリーテストステロン濃度と、排尿症状との相関関係については、有とするものと無とするものが相半ばしており、最終的な結論に達していないのが現状である。そこで、両者の関係を明らかにするために、以下の横断的検討を行った。【対象】2004 年 10 月から 2005 年 3 月までに、当院泌尿器科排尿機能外来を受診した、未治療前立腺肥大症患者 102 名。【方法】I-PSS、QOL スコア、BII、Qmax、PVR と、血中テストステロン（総テストステロンならびにフリーテストステロン）濃度を測定し、それぞれの相関関係を spearman 順位相関で検討した。

【結果】1. I-PSS 各項目、QOL スコア、BII 各項目は、それぞれの間で有意な相関関係を認めた。2. 年齢と I-PSS-7、Qmax、PVR' の間には有意な相関関係を認めた。3. 血中テストステロン濃度と I-PSS 各項目、QOL スコア、BII 各項目、Qmax、PRV は、いずれも有意な相関を認めなかった。【考察】横断的検討では、前立腺肥大症患者の血中テストステロン濃度と、排尿障害パラメータに相関関係は認めなかったが、今後テストステロン濃度の変動前後での排尿障害パラメータの変動を解析する必要があると考えられた。