

30amF-495

一酸化窒素に着目したシクロホスファミド投与による膀胱炎発症機序の解明
○堀田 祐志¹, 服部 由香¹, 高畑 裕¹, 前田 康博¹, 木村 和哲^{1,2,3}(¹名市大院薬,
²名市大院医, ³名市大病院薬)

【背景・目的】シクロホスファミド (CP) 投与時の副作用の一つとして出血性膀胱炎が知られている。この膀胱炎発症の分子メカニズムはまだ不明な点が多く、特に一酸化窒素 (NO) との関係については詳細に検討されていない。そこで、本研究は NO に着目し CP 誘発性膀胱炎モデルラットを用いて膀胱炎発症のメカニズムを明らかにすることを目的とする。

【方法】本研究には雌性の SD ラット (200-250 g) を使用した。ラットは 3 群 (① Control 群、②CP 群、③CP+NO 産生低下群) に分けた。CP 群は CP を腹腔内投与 (150 mg/kg) にて作成した。Control 群には、生理食塩水を同量、腹腔内投与した。NO 産生低下群には、NO 合成酵素の阻害剤である L-NAME を CP 投与の 15 分前と投与後 3 時間後の 2 回腹腔内投与 (各 15 mg/kg) した。各ラットに対し、CP もしくは生理食塩水の腹腔内投与 1 日後に膀胱機能 (排尿間隔・排尿時膀胱内圧) を測定した。測定後、膀胱を摘出し HE 染色を行った。

【結果】CP 群の排尿間隔は、Control 群に比べ有意に短縮し頻尿症状が見られた。一方、CP+NO 産生低下群では、CP 群に比べ有意に排尿間隔が延長され Control 群と同程度まで改善した。排尿時膀胱内圧は 3 群間に差は認められなかった。HE 染色による膀胱所見では、CP 群で発赤、浮腫ならびに膀胱粘膜の脱落が認められた。CP+NO 産生低下群の膀胱では、それらの所見は認められず膀胱組織の明らかな改善が見られた。

【考察】NO 合成酵素の阻害剤である L-NAME 投与により CP 誘発性の膀胱炎症状に改善が見られた。このことから CP 投与による膀胱炎発症は、NO 産生増加とそれに伴う組織障害が原因の一つとして考えられる。