

アドレナリン α 1D受容体遮断は脊髄損傷ラットの外尿道括約筋機能を改善し、排尿効率を向上させる

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-03-15 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 石田, 泰一 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10098/10086

学位論文審査の結果の要旨

※ 整理番号		ふりがな 氏 名	いしだ ひろかず 石田 泰一
学位論文題目	α _{1D} -adrenoceptor blockade increases voiding efficiency by improving external urethral sphincter activity in rats with spinal cord injury (アドレナリンα _{1D} 受容体遮断は脊髓損傷ラットの外尿道括約筋機能を改善し、排尿効率を向上させる)		
審査委員	主査 青木 耕史 副査 佐野 正之 副査 横山 倚	印 印 印	
<p>仙髄より上位に障害がある核上型脊髓損傷に伴う神経因性膀胱は、排尿筋過活動と排尿筋外括約筋協調不全に伴う残尿量の増加、排尿量の低下による排尿効率低下を特徴とする。アドレナリンα₁受容体遮断薬（以下α₁ブロッカー）の投与が有効との臨床報告が散見されるがそのメカニズムに言及した報告はない。われわれは病態モデルを作成し、外尿道括約筋筋電図と膀胱内圧の同時測定を行い薬剤の有効性を解析した。</p> <p>8週齢SD系雌性ラットを用い、Th8レベルで脊髓を切断、4週後に膀胱頂部よりカテーテルを挿入し、また徐脳を行って無麻酔下に膀胱内圧測定を施行した。外尿道口近傍の会陰部よりステンレス線を外尿道括約筋内に留置し筋活動を測定した。α_{1A/D}ブロッカーのnaftopidil、α_{1D}ブロッカーのBMY7376、α_{1A}ブロッカーのsilodosinを静脈投与し、排尿量、残尿量、排尿効率などのパラメーターに対する影響を検討した。</p> <p>げっ歯類では、膀胱収縮に連動して尿道括約筋の律動的収縮が生じ尿は排出される。筋電図上のサイレントピリオドは尿道の弛緩を意味し、バーストピリオドは尿道のリズミカルな収縮と弛緩が繰り返され尿が排出される時間を示している。麻酔深度はバーストピリオドに影響するため、すべての実験は徐脳による非動化を行った。脊髓正常群と脊髓損傷群との比較では、バーストピリオドは脊髓損傷群で有意に短くなり、またサイレントピリオドも脊髓損傷群で有意に短縮していた。脊髓損傷に伴う排尿効率低下はバーストピリオド、サイレントピリオドの短縮が関与していることが示唆された。次に脊髓損傷群における各種薬剤の影響について検討した。naftopidil投与にて、残尿量は有意に低下し、排尿効率は有意な改善が認められた。外尿道括約筋筋電図でもバーストピリオドとサイレントピリオドの増加がみられた。BMY7376投与でも残尿量は減少傾向、1回排尿量の増加とともに排尿効率は増加した。しかし、silodosinでは各種パラメーターに変化は認められなかった。</p> <p>α_{1A/D}ブロッカーであるnaftopidil、α_{1D}ブロッカーであるBMY7378は、脊髓損傷に伴う神経因性膀胱に対し、外尿道括約筋のバーストピリオド・サイレントピリオドを増加させることで尿道弛緩を達成し排尿効率を改善させた考えられる。尿道に分布する横紋筋は仙髄オヌフ核から支配を受けるが、オヌフ核にはアドレナリンα_{1D}受容体が豊富で、外尿道括約筋機能に関与していると報告されている。α_{1D}ブロッカーはオヌフ核の運動ニューロンを介して括約筋筋電図のサイレントピリオドを増加させると考えられる。脊髓損傷に伴う神経因性膀胱に対してアドレナリンα_{1D}受容体の遮断が有用であると考えられた。この研究は脊髓損傷に伴う神経因性膀胱の病態と選択的薬剤による治療の可能性を初めて報告したもので、本学医学博士学位論文として十分価値あるものと認める。</p> <p style="text-align: right;">(平成28年11月14日)</p>			