福井大学リポジトリ
UNIVERSITY OF FUKUI REPOSITORY

α1D-adrenoceptor blockade increases voiding efficiency by improving external urethral sphincter activity in rats with spinal cord injury

メタデータ	言語: English
	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）		

【研究の目的】

仙髄より上位に障害がある核上型脊髄損傷に伴う排尿障害（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し、これまでのところ有効な薬物療法は考案されていない。前立腺肥大症治療薬であるアドレナリン α_1 受容体遮断薬（以下 α_1 ブロッカー）の投与が有効との臨床報告は散見されるが、動物モデルでの検証、どの α_1 遮断薬が有効かなどの報告はない。われわれは核上型脊髄損傷の病態モデルを作成し、徐脳無麻酔下で外尿道括約筋筋電図と膀胱内圧の同時測定を行い、治療に対する薬剤の有効性につて解析した。

【方法】

8 週齢 SD 系雌性ラットを用い、ハロセン麻酔下に Th8 レベルで脊髄を切断した。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。また外尿道口近傍の会陰部より径 0.05mm のステンレス線を外尿道括約筋内に留置し筋電図を測定した。筋電図は AC pre-amplifier (Nihon Kohden)を用い解析した。静脈より、$\alpha_{1A/D}$ 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 を各濃度で投与し、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。脊髄正常群も徐脳し、同様に外尿道括約筋筋電図の変化、排尿パラメーターの変化を観察した。

【結果】

ラットのようなげっ歯類は、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。外尿道括約筋筋電図上ではバーストと表現される尿道の収縮拡張が繰り返されることになる。脊髄正常群と脊髄損傷群との間で外尿道括約筋筋電図を比較すると、バーストピリオドは脊髄正常群で 6.25 ± 0.70 秒、脊髄損傷群では 2.86 ± 0.61 秒と脊髄損傷群で有意に短くなり、また尿道拡張を示すサイレントピリオドは、脊髄正常群で 0.18 ± 0.03 秒に対し脊髄損傷群で 0.03 ± 0.01 秒（$p < 0.01$）と有意に短縮されていた。これにより、脊髄損傷に伴う神経因性膀胱は外尿道括約筋筋電図上バーストピリオド、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。次に脊髄損傷群における各種薬剤の影響について検討した。naftopidil 1mg、3mg/kg 投与にて、残尿量は薬剤投与前 1.96 ± 0.60 mL から 0.63 ± 0.31 mL、0.61 ± 0.29 mL（$p < 0.05$）と有意に低下した。排尿効率は薬剤投与前 33.2% ± 12.8%から naftopidil 1mg、3mg/kg 投与にて 55.8% ± 13.8% 、60.2% ± 12.1% （$p < 0.05$）と有意な改善が認められた。次に外尿道括約筋筋電図の変化ではバーストピリオドは薬剤投与前が 4.1 ± 2.9 秒であったが、0.1mg/kg で 8.3 ± 1.9 秒、1mg/kg で 10.6 ± 3.1 秒 、3 mg/kg で 10.3 ± 2.4 秒と有意に増加が認められた。またバーストピリオドは薬剤投与前を 100%とすると naftopidil 1mg、3mg/kg にて 420 ± 164%、425 ± 182%と有意に増加し、サイレントピリオドは 100%から 326 ± 99%、367 ± 114%と有意に増加を認めた。以上より脊髄損傷に伴う神経因性膀胱において naftopidil 投与が有用であると考えられた。

次にBMY7376 1mg/kg投与にて排尿効率は投与前41.9±11.8%から64.1±11.7%と有意に増加した。また残尿量に有意差は認められなかったが減少傾向にあり、1回排尿量は0.35±0.09mlから0.68±0.08mlと増加を認めた。また、バーストピリオドは薬剤投与前100%から181±35%と増加し、サイレントピリオドも有意差はなかったが増加傾向であった。silodosin 0.01、0.1、1mg/kgでは各種パラメーターに変化は認められなかった。

【考察】

麻酔深度はバーストピリオドに影響すると報告されているため、本実験では麻酔の影響を排除するため徐脳を行い非動化し実験を施行した。$\alpha_{1A/D}$ブロッカーであるnaftopidil、α_{1D}ブロッカーであるBMY7378は、脊髄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ことが考えられる。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。また、silodosinにて変化がなかったことから、脊髄損傷ラットの神経因性膀胱にたいしてアドレナリンα_{1D}受容体の遮断が有用であると考えられた。

【結語】

α_{1D}ブロッカーは脊髄損傷ラットにおける排尿筋括約筋協調不全に伴う尿道抵抗を低下させることで排尿効率を改善させることが示唆された。

備考　1　※印の欄は、記入しないこと。

2　学位論文の要旨は、和文により研究の目的、方法、結果、考察、結論等の順に記載し、2,000字程度でタイプ等で印字すること。

3　図表は、挿入しないこと。