慢性脊髄損傷ラットにみられる排尿障害に対するGABAとオピオイドの関与について

メタデータ	言語: jpn
	出版者:
	公開日: 2017-10-05
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者:
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15643

学位授与番号	医博甲第1472号
学位授与年月日	平成13年2月28日
氏　　名	三 田 絵 子
学位論文題目	慢性脊髄損傷ラットにみられる排尿障害に対するGABAとオピオイドの関与について
論文審査委員	主 査　教 授　並 木 幹 夫
	副 査　教 授　富 田 勝 郎
	教 授　吉 本 谷 博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

排尿は膀胱の収縮と尿道の弛緩という排尿筋外尿道括約筋協調運動でなされるが、排尿障害の一つとして、膀胱が収縮しても尿道が弛緩しない排尿筋外尿道括約筋協調不全(detrusor-sphincter dyssnergia, DSD) がある。これは、脳幹の排尿中枢と仙髄の排尿中枢との間の連絡が遮断された場合に起こるといわれており、仙髄より上位の脊髄に障害を有する二分脊椎症や核上型の脊髄損傷症例にみられる。DSD は膀胱機能の荒廃ばかりではなく上部尿路の機能障害をもひき起こすため、尿路管理は患者の生命予後を左右すると言われていた。従来より GABA やオピオイドが膀胱や尿道の機能に関与していると報告されているが、客観的に DSD に対する効果を検討した報告はない。

そこで、慢性脊髄損傷ラットモデルを作成し、$GABA_B$ 受容体作動薬であるバクロフェンと κ_1 オピオイド受容体作動薬である U-50488 を経静脈的に投与し、覚醒下において排尿機能に対する影響を客観的に検討し、以下の結果を得た。

1．バクロフェン投与では、いずれの用量においても膀胱容量に変化はみられなかったが、0.1, 1 mg/kg 投与において排尿収縮圧の有意な減少と 0.1mg/kg 投与において排尿効率の有意な増加がみられたことより、脊髄損傷後の DSD に対するバクロフェンの有効性が示された。

2．U-50488 投与では、1, 10 mg/kg 投与において膀胱容量と排尿収縮圧の有意な減少がみられた。また 0.01, 10 mg/kg 投与において排尿効率の有意な増加がみられ、特に 0.01 mg/kg 投与では膀胱容量の減少はみられなかった。したがって U-50488 は慢性脊髄損傷ラットの DSD に対し、膀胱容量を減少させずに排尿効率を増加させ、投与用量によっては排尿収縮圧を減少させ得ることが確認された。

3．κ_1 オピオイド受容体拮抗薬であるノルビナルトルフィミン(norbinaltorphimine) 前投与にて、U-50488 投与による排尿パラメーターの変化は全て拮抗された。

本論文は麻酔の影響を受けない覚醒下の慢性脊髄損傷ラットモデルを用いて排尿に対する客観的検討を加えた初めての研究であり、慢性脊髄損傷における DSD と GABA, オピオイドとの関連性を明らかにした。以上、本研究は、核上型慢性脊髄損傷後の排尿障害の治療に貢献する価値ある研究と高く評価された。