



Title	パーキンソン病モデル動物を用いた下部尿路機能障害に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	東郷, 未緒
Description	配架番号 : 2841
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15907号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92401
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	TOGO_Mio_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 東郷 未緒

学位論文題名

パーキンソン病モデル動物を用いた下部尿路機能障害に関する研究
(Study on the lower urinary tract dysfunction using animal models of Parkinson' s disease)

【背景と目的】下部尿路とは膀胱と尿道から構成され、排尿機能や生殖機能と密接に関わっている。下部尿路症状は国際禁制学会が規定した用語基準(Abrams et al., 2003)により、頻尿、尿意切迫感などの蓄尿症状、尿勢低下、排尿遅延などの排尿症状、残尿感などの排尿後症状の3つに大別される。蓄尿症状とは、膀胱に尿をためる段階で起こる症状であり、昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感（急に起こる抑えられない強い尿意）、尿失禁、尿意知覚の異常（尿意の亢進、低下、膀胱痛）などが挙げられる。排尿症状とは排尿時にみられる症状で、尿勢低下、尿線途絶、排尿遅延、腹圧排尿、終末滴下などがあり、重症例では尿が全く排出できない尿閉となる。排尿後症状は、排尿後も膀胱に尿が残っていると感じる残尿感や排尿後尿滴下がある。原因は加齢や出産、脳血管障害など多岐にわたり、下部尿路機能障害は生活の質を著しく低下させる。パーキンソン病は、中脳黒質のドパミン神経細胞の変性を主体とする進行性変成疾患である。4大症状として安静時振戦、筋強剛（筋固縮）、無動・寡動、姿勢反射障害を特徴とする。ドパミンの減少により運動症状及び非運動症状を呈する。運動症状には歩行障害、姿勢異常、嚥下障害、非運動症状には意欲の低下、認知機能障害、幻視、幻覚、妄想、覚醒障害や夜間不眠などの睡眠障害、心血管症状、消化器症状、排尿障害などの自律神経症状、中でも排尿障害は多くの患者で認められる。パーキンソン病患者の多くは頻尿、切迫性尿失禁、夜間頻尿などの蓄尿症状である。パーキンソン病における下部尿路症状の病態生理は十分に解明されておらず、頻尿や尿失禁などの下部尿路症状は患者の QOL (Quality of life) を著しく低下させる大きな要因となっている。パーキンソン病に対しては近年新たなメカニズムの薬剤が登場してきており、患者の運動症状を改善し QOL を上げることができている。しかしながら、多くの薬剤は治験段階から下部尿路への影響はほぼ確認がなされていない。また、パーキンソン病による蓄尿症状に対しては過活動膀胱治療薬である抗コリン薬を用いることが多かったがその効果は限定的であった。新規過活動膀胱治療薬である選択的β3受容体刺激薬に関しては、未だパーキンソン病による蓄尿症状に対する効果を示した報告はない。それらパーキンソン病、もしくは過活動膀胱に対する新規薬剤の下部尿路機能への効果を検討することにより、パーキンソン病患者の QOL を改善させることが可能と考えた。本研究では治療法が確立されていないパーキンソン病の下部尿路機能障害のメカニズムを検討した。

【対象と方法】雌性 Sprague-Dawley rats に対して 6-OHDA (6-hydroxydopamine) を頭蓋内黒質線条体に投与して4週間おき、パーキンソン病モデルラットを作成した。パーキンソン病モデルラットに対して、膀胱機能を調べるため下腹部を正中切開し、両側尿管を 6-0 絹糸で結紮して切断した。続いて膀胱瘻作成のため、膀胱を露出し 18G 針で膀胱頂部に穴を開け、膀胱頂部に PE50 サイズのポリエチレンチューブを挿入し 6-0 絹糸で結紮固定した。結紮部から脇漏れしないことを確認し、腹部を縫合した。続いて頸部静脈を露出し、PE10 サイズのポリエチレンチューブを挿入して 6-0 絹糸で結紮固定した。膀胱体外側のチューブは三方活栓を用いてシリンジポンプと PowerLab システムに接続し、生理食塩水を 3ml/h の速度で持続注入しながら膀胱内圧を測定した。

また、尿道機能を調べるため、下腹部を正中切開し、両側尿管を 6-0 絹糸で結紮して切断した。続いて頸部静脈を露出し、PE10 サイズのポリエチレンチューブを挿入して 6-0 絹糸で結紮固定した。尿道に Millar Mikro-Tip® シングル圧力カテーテルを挿入し、尿道内圧が一番高いところを確認して固定した。PowerLab システムに接続して生理食塩水を 3ml/h の速度で持続注入しながら尿道内圧を測定した。1 章では膀胱に作用する過活動膀胱治療薬ビベグロンを静脈投与して膀胱機能及び尿道機能への影響を確認した。2 章では中枢作用による抗パーキンソン病薬ラサギリンを静脈投与して膀胱機能及び尿道機能への影響を確認した。膀胱機能のパラメーターは ICI (Inter contraction interval) と VP (Voiding pressure)、尿道機能のパラメーターは尿道内圧とした。

【結果】 1 章では膀胱内圧測定においてビベグロン 3mg/kg 投与したところ、生理食塩水投与時と比較して ICI の有意な延長を認めたが、0.3mg/kg、1mg/kg 投与時は有意な差を認めなかった。また、VP はビベグロン 3mg/kg 投与時に生理食塩水投与時と比較して有意な低下を認めた。尿道内圧測定においては生理食塩水投与時と比較して全ての濃度で尿道機能への影響を認めなかった。2 章では膀胱内圧測定においてラサギリン 0.1mg/kg と 0.5mg/kg 投与したところ、ICI の有意な延長を認めたが、0.01mg/kg 投与時は有意な差を認めなかった。また、生理食塩水投与時と比較して全ての濃度で VP への影響は認めなかった。尿道内圧測定においては生理食塩水投与時と比較して全ての濃度で尿道機能に影響は認めなかった。

【考察】 本研究はパーキンソン病モデルラットに対し、過活動膀胱治療薬ビベグロン及びパーキンソン病治療薬ラサギリンが排尿症状へ及ぼす影響について調べたものである。パーキンソン病における下部尿路症状の病態生理は十分に解明されておらず、頻尿や尿失禁などの下部尿路症状は患者の QOL を著しく低下させる大きな要因となっている。パーキンソン病患者の過活動膀胱症状に対しては長年抗コリン剤が使用されてきたが、口渇や便秘、認知機能の低下も指摘されており、高齢者への使用は慎重に検討する必要がある。ビベグロンは臨床試験において優れた有効性と安全性が認められ従来の過活動膀胱治療薬の欠点をカバーした優れた薬剤ではあるが、本邦におけるパーキンソン病ガイドラインにおいてはエビデンス不足から $\beta 3$ アドレナリン受容体作動薬に関する記載はない。本研究の結果はビベグロンがパーキンソン病モデルラットの排尿間隔を延長させることを示した。また、ラサギリンにおいては、ドーパミンが MAO-B によって分解されることから、MAO-B の作用を阻害することによりドーパミンの分解を抑制し、パーキンソン病の症状を改善する。しかし、排尿にどのように作用するかは解明されていない。今回の研究によりパーキンソン病モデルラットにラサギリンを投与することにより下部尿路症状が有意に改善する可能性が示された。

【結論】 それぞれ作用機序は異なるものの、頻尿症状が改善することを示した。パーキンソン病治療薬は運動症状が改善することが広く知られているが、非運動症状である排尿症状への効果を調べた研究はほとんどなく、今回の結果によりモノアミン酸化酵素 B 阻害剤が排尿症状を改善することを裏付けるデータとなった。