

氏名	ひきた かつや 引田 克 弥
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第515号
学位授与年月日	平成17年 3月11日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Effect of estrogen replacement therapy on bladder circulation in old female rats (老年雌ラットに対するエストロゲン補充療法による膀胱循環の反応)
学位論文審査委員	(主査) 能勢隆之 (副査) 宮川征男 河合康明

## 学位論文の内容の要旨

排尿障害を有する閉経後女性に対するエストロゲン補充療法の有効性については、自覚的には改善するとの報告が多かったが、最近、ヒトでの排尿症状および尿流動態検査による検討では有意な変化が見られないとの報告もあり、まだまだ議論の対象である。また、エストロゲン補充療法が下部尿路の生理や形態にどのような影響を及ぼすかも興味深いことである。エストロゲン補充療法により膀胱の知覚や収縮力が増したとの結果や、短期間、高用量での補充療法により尿道の血流が増したとの結果が報告されている。

今回、比較的長期間のエストロゲン補充療法が膀胱血流量、膀胱血管数、膀胱重量、平滑筋量に及ぼす影響を、実験的に検討した。

### 方法

16ヶ月齢の雌ウイスターラットを用いた。20匹を4群に分け、グループ1はエストロゲン補充をしない群、グループ2は4週間、グループ3は8週間エストロゲン補充を行った群、グループ4はエストロゲン補充をしない sham 手術群とした。エストロゲン補充は sesame oil に溶解したエストラジオール 2.5mg を含有したシリコンチューブをラット皮下に埋め込みを行った。血流測定および膀胱摘出実験はグループ1、2、3、4でそれぞれ16、17、18、18ヶ月齢に行った。ウレタン麻酔下に膀胱が空の状態、頂部の血流量をレーザードップラーにて測定した。その後、膀胱を内尿道口の高さで切断し、取り出した。膀胱重量を測定後、膀胱を矢状断にて切断し、それぞれ hematoxylin and eosin (HE) 染色、Masson trichrome 染色、Elastica-van Gieson 染色を行い、膀胱血管数、平滑筋とコラーゲンの比を計測した。

## 結 果

血中エストラジオールはグループ 1 で  $19.3 \pm 8.4 \text{ pg/ml}$ 、グループ 2 で  $38.5 \pm 6.1 \text{ pg/ml}$ 、グループ 3 で  $48.8 \pm 9.1 \text{ pg/ml}$ 、グループ 4 で  $13.9 \pm 3.8 \text{ pg/ml}$  であり、エストロゲン補充群において有意に増加を認めた。4週間補充ラットより8週間補充ラットの方が有意に高値であった ( $p < 0.05$ )。

膀胱重量は、グループ 3 において有意に増加を認めた。膀胱血流量に関して、グループ 2 にて  $20.6 \pm 1.8 \text{ ml/min}$ 、グループ 3 にて  $23.4 \pm 1.5 \text{ ml/min}$  で、両者ともグループ 1、4 におけるよりも有意に増加していた ( $p < 0.05$ )。血管数に関しては各グループ間で有意差を認めなかった。

膀胱平滑筋とコラーゲンの比は、グループ 1 で  $1.45 \pm 0.39$ 、グループ 2 にて  $2.33 \pm 0.47$ 、グループ 3 にて  $3.11 \pm 0.48$ 、グループ 4 にて  $1.14 \pm 0.88$  であり、エストロゲン補充群において有意に増加を認めた ( $p < 0.05$ )。

## 考 察

これまでのヒトや動物の実験において、エストロゲンが下部尿路の機能に与える影響については様々なメカニズムが考えられている。膀胱、尿道の cell cycle activity の増加、尿道粘膜下と括約筋の血流量の増加、尿道括約筋の  $\alpha$  受容体の感受性の増加、尿道周囲組織の代謝への刺激などである。今回の 16 ヶ月齢雌ラットへのエストロゲン補充実験においては循環血流量の増加および膀胱平滑筋量の増加を認めた。

この結果はエストロゲン補充療法が、閉経後生じる膀胱機能の低下を改善する可能性があることを示唆するものと考えられた。

## 結 論

エストロゲン補充療法は、膀胱血流量を増し、膀胱平滑筋量を増加させ、排尿機能を改善することが示唆された。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

エストロゲン補充療法の排尿障害への有用性については議論のあるところである。本研究では 16 ヶ月齢雌ラットを用いて、エストロゲン補充療法が下部尿路に与える影響を検討し、膀胱血流量の有意の増加とともに、膀胱平滑筋量も有意に増すことを示した。この結果はエストロゲン補充療法が閉経後低下した膀胱機能を改善する可能性を示唆するものである。

本論文の内容は、閉経後女性の膀胱機能の低下に対するエストロゲン補充療法の有用性を示唆するものであり、明らかに学術の水準を高めたものと認めた。