

氏名	もり ざね しゅう いち 森 實 修 一
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第537号
学位授与年月日	平成18年 3月10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	Effects of testosterone replacement on lower urinary tract functions in elderly male rats (老齡雄ラットに対するテストステロン補充の下部尿路機能への影響)
学位論文審査委員	(主査) 井藤久雄 (副査) 村協義和 宮川征男

学位論文の内容の要旨

老齡に伴い、頻尿、残尿など下部尿路症状が出現するが、PADAM (partial androgen deficiency in aging male) に代表されるような血中テストステロン値の低下が関与している可能性が一要因として推測される。

そこで本研究では19ヶ月齢の老年雄ラットを用い、テストステロンを補充し、下部尿路に及ぼす効果を検討した。本実験においてテストステロンを4週間補充し、膀胱重量、前立腺重量の増減を測定、voiding behavior study および urodynamic study を行い、加えて膀胱平滑筋/コラーゲン比について検討した。

方法

19ヶ月齢の雄ウイスターラットを用い、12匹を2群に分けた。グループ1(コントロール群)はテストステロン補充を行わない群、グループ2(テストステロン補充群)では120mgのテストステロンを含んだシラステイックチューブをラット皮下に移植し、4週間テストステロン補充を行い、20ヶ月齢に実験を施行した群とした。メタボリックケージにて24時間 voiding behavior を測定した後、ウレタン麻酔下に膀胱頂部から膀胱内へ24Gカテーテルを留置し、生理食塩水を0.4ml/minで注入し膀胱内圧、1回排尿量、排尿圧、残尿量を測定後、膀胱および前立腺を摘出した。前立腺重量、膀胱重量を測定後、膀胱を矢状断にて切断し、HE染色、Elastica-van Gieson 染色を行い、平滑筋/コラーゲン比を計測した。

結果

血漿テストステロン値はグループ1で 0.83 ± 0.41 ng/ml、グループ2にて 2.61 ± 0.69 ng/mlとテストステロン補充群において有意に増加を認めた($p < 0.05$)。前立腺重量はグループ2において有意に増加して

いたが($p < 0.05$)、膀胱重量は両群間で差はなかった。膀胱平滑筋とコラーゲンの比に関しては、グループ 1 で 2.59 ± 0.36 、グループ 2 にて 3.59 ± 0.13 であり、テストステロン補充群において有意に増加していた($p < 0.05$)。

voiding behavior study では、1日排尿回数はグループ 1 で 15.5 ± 1.9 回、グループ 2 にて 18.8 ± 1.5 回であり、テストステロン補充群において有意に増加していた($p < 0.05$)。

urodynamic study では、膀胱容量はグループ 1 では 0.65 ± 0.05 ml、グループ 2 では 1.03 ± 0.06 ml であり、テストステロン補充群において有意に増大していた($p < 0.05$)。最大排尿筋圧が有意に高く($p < 0.05$)、残尿量もグループ 1 では 0.24 ± 0.03 ml、グループ 2 では 0.66 ± 0.10 ml であり、テストステロン補充群において有意に多かった($p < 0.05$)。

なお、体重と一日尿量には両群間で差はなかった。

考 察

男性および女性ホルモンのレセプターは膀胱や尿道の平滑筋、近位尿道の横紋筋あるいはニューロンに共存しており、老化によるテストステロン低下は下部尿路系の機能に影響を及ぼすことが示されている。また、テストステロン補充療法の前立腺に及ぼす影響に関しては、一定の見解が得られていない。

高齢雄ラットにテストステロンを補充した今回の実験において、血清テストステロン値は有意に上昇し、形態学的には膀胱平滑筋/コラーゲン比と膀胱重量の有意な増加が確認された。これはテストステロン補充により膀胱平滑筋量が増加したためと考えられる。膀胱平滑筋量の増加は、通常、膀胱容量の増加、1回排尿量の増加、残尿量の減少となり、排尿回数の減少に至ると推測される。しかし、本研究ではこれとは逆に、1回排尿量は減少、残尿量は増加して、排尿回数が増加した。膀胱平滑筋量の増加と排尿動態のこの相反する結果は、高齢雄ラットに対するテストステロン補充が、膀胱平滑筋量の増加とともに、前立腺重量が増加して、尿道抵抗の上昇を引き起こしたためだと推測される。高齢雄ラットではテストステロンを補充することで、下部尿路症状の改善は見込めないものと考えられた。

結 論

テストステロン補充を行うことにより、膀胱平滑筋量の増加、前立腺重量の増加による尿道抵抗の上昇によって、膀胱容量の増加、1回排尿量の減少、残尿量の増加、排尿回数の増加を認め、ラットモデルでは下部尿路症状の改善は見込めないものと見なされた。

審 査 結 果 の 要 旨

高齢化に伴って下部尿路系機能の低下が生じるが、その際、テストステロン補充療法の効果については不明な点が多い。そこで、本研究では月齢 19 ヶ月老齢雄ラットにテストステロン補充療法を行い、下部尿路系への影響を検討している。その結果、膀胱平滑筋量と膀胱容量増加が確認されたが、前立腺重量の増加による尿道抵抗の上昇によって、1回排尿量の減少、残尿量の増加、排尿回数の増加が惹起され、ラットモデルでは下部尿路症状の改善は見込めないことを示した。本論文の内容はテストステロン

補充療法の下部尿路系機能への影響を解明して、泌尿器学分野において多くの示唆に富む知見を提供しており、明らかに学術水準を高めたものと認める。