The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	尿閉の疾患モデルーエストロゲン大量投与マウス
Author(s)	黒田, 秀也
Citation	大阪大学, 1986, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35229
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【16】

氏名・（本籍）	黒田秀也（くろだ ひでや）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 7207 号
学位授与の日付	昭和61年3月25日
学位授与の要件	医学研究科 病理系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**尿閉の疾患モデル—エストロゲン大量投与マウス**
論文審査委員	（主査） 教授 松本 圭史 （副査） 教授 北村 幸彦 教授 園田 孝夫

論文内容の要旨

（目　的）

尿閉は前立腺肥大症の際に普通にみられる合併症である。しかし尿閉の病態生理に関してはまだ明らかでない点が多い。たとえば続発する尿路感染症，腎機能障害，膀胱の機能的，器質的変化などである。

ヒト前立腺肥大症の疾患モデルとしては，アンドロスタンダイオールとエストロゲンをビーグル犬に投与することにより作成した前立腺肥大症があるが，これは高価であるために用途が限られる。マウスやラットにエストロゲンを大量に投与すると膀胱の拡張をきたすことは以前から知られている。この方法は容易であり安価でもあるため，ヒトの尿閉の有用な実験モデルとして使用できる可能性がある。

私はエストロゲンを大量に投与したマウスに発生する尿閉の病態生理を定量的に解析し，その原因を調べるとともに，疾患モデルとしての確立を目的として以下の実験を行なった。

（方　法）

マウスはDSマウスを用い，エストロゲンとして17β－エストラダイオール（E_2）を，アンドロゲンとしてテストステロン・プロピオネート（TP）を皮下注射した。膀胱内に貯溜した尿量の測定は，マウスをネンブタール麻酔下で開腹したのち膀胱内の尿をツベルクリン注射器で吸引しその量を求めた。尿道通過抵抗の測定は，生食水を入れた点滴びんとマウスの膀胱とを点適用カテーテルでつなぎ，点滴びんを上下させて生食水が外尿道口より流出する際の最低の高度差を求めた。X線検査は，マウスの膀胱に直接接続したカテーテルからウログラフィンを注入し，軟線にて撮影した。最後にマウスの尿道の全長にわたり，半連続的な組織標本を作製して病理学的な検討を行なった。

（成　績）

1）E_2の膀胱内尿量に及ぼす影響とアンドロゲンによる拮抗作用：無処置去勢マウス膀胱内尿量は約0.02 mℓである。0.4 μg／g体重／dayのE_2を連日8週間投与すると，尿量は去勢オスで2.17 mℓ，去勢メスで1.90 mℓになり，約100倍に増加した。膀胱内尿量を週を追って調べると，8週間までE_2の総投与量に平行して増加していた。肉眼的に観察すると膀胱は著明に拡張し，全例に水腎症を合併した。次に去勢していないオスに同量のE_2を投与すると尿量は0.49 mℓで，去勢オスの場合の約4分の1であった。去勢オスに0.4 μg／g体重／dayのE_2と同時に，0.4および4.0 μg／g体重dayのTPを投与すると，尿量はおのおの1.30 mℓ，0.70 mℓであった。以上からE_2の作用はアンドロゲンにより抑制されることがわかったので，以後の実験はすべて去勢した動物を用いて行なった。

2）尿道通過抵抗：覚醒時に尿道通過抵抗を測定すると，オスではE_2処置群の方が対照群に対し有意に高かったが，メスでは差はなかった。屠殺後ではオス，メスともE_2処置群と対照群の間で差を検出しえなかった。

3）膀胱尿道造影：オスの尿閉マウスでは膀胱と近位尿道の著明な拡張をみたがメスでは膀胱の拡張のみで尿道の変化は認めなかった。

4）組織学的検討：オスの尿閉マウスの近位尿道の周囲で，凝固腺や精嚢線などの副性器の著明な肥大を認めた。またオス，メスともに尿閉マウスでは尿道間質の線維成分が増加していた。

（考　　按）

エストロゲン大量投与マウスに起こる尿閉の原因は，ヒトの前立腺肥大の場合と同様に肥大した副性器による近位尿道の圧迫によると考えられたこともあったが，外部より尿道を圧迫する副性器を持たないメスでも起こることや，オスのX線像においても圧排像はまったくみられず，反対に拡張像がみられることから，外部からの圧迫によるとは考えられない。

E_2投与を受けたオス，メス共通の病理組織所見として遠位尿道の線維化が認められたので，この線維化によって尿道が柔軟性を失うことが尿閉の原因ではないかと考えられた。男性の前立腺癌の患者に治療の目的でエストロゲン製剤を投与すると，遠位尿道の狭窄のために排尿障害をきたすことが報告されているが，ヒトでもマウスと同様の現象が起こっていると考えられる。また女性でも経口避妊薬の投与や乳癌のエストロゲン大量療法が行なわれており，このような患者で排尿障害の症状が出現した時にはエストロゲンの尿道に対する直接作用も疑わねばならないであろう。

（総　　括）

エストロゲン大量投与マウスの尿閉の定量的解析を行なった。この実験モデルはヒトの尿閉の病態生理の研究に有用であると考えられる。

論文の審査結果の要旨

ヒト尿閉は一般的な疾患でありながら，これまで適当なモデル動物を欠いていた。本研究は，エストロゲンを大量（0.4 μg／g体重／day）に投与したマウスに起こる尿路の変化を定量的に解析し，ヒト尿

閉の疾患モデルとしての応用を試みたものである。その結果エストロゲン大量投与マウスに起こる尿閉は，これまで考えられていたように外部の副性器による尿道の圧迫によるものではなく，尿道そのものに原因があることが明らかとなった。この方法によるマウス尿閉の誘発は容易であり，ヒト尿閉のモデル動物として有用であると考えられる。よって学位論文として価値あるものと認められる。