The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Estradiol Administration After Trauma-Hemorrhage Improves Cardiovascular and Hepatocellular Functions in Male Animals
Author(s)	水島, 靖明
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43256
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

【67】

氏　　名	水島靖明（みずしまやすあき）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　16554　号
学位授与年月日	平成13年10月29日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Estradiol Administration After Trauma-Hemorrhage Improves Cardiovascular and Hepatocellular Functions in Male Animals （出血性ショック後の臓器障害に対する女性ホルモンの意義）
論文審査委員	（主査） 教授　杉本　壽 （副査） 教授　村田　雄二　　教授　真下　節

論文内容の要旨

【目的】

重篤な外傷に伴う出血性ショックでみられる免疫および臓器機能低下には性差が存在し、その要因として性ホルモンが深く関与していることが示唆されている。男性ホルモンであるテストステロンを阻害することにより出血性ショック後の臓器障害は軽減することが報告されているが、逆に女性ホルモンであるエストロゲンは虚血再灌流に対して保護作用があることも示されている。本研究は、出血性ショックに伴う臓器障害に対して、雄ラットにエストロゲンを投与し、その効果を検討したものである。

【方法】

雄性 Sprague-Dawley ラットに組織外傷として、正中開腹を施行後、平均血圧（MAP）が40mmHg になるまで10分間で急速瀉血した。その後、少量づつの脱血を行い、MAP を40mmHg で維持、さらなる血圧の下降がみられた時点で少量の Ringer's lactate（RL）を投与しさらに MAP を40mmHg に保った。出血量の40%の RL が投与された時点を出血の終了とし、出血量の 4 倍の RL を 1 時間で投与、蘇生をおこなった。蘇生終了15分前に17β-Estradiol（50μg/Kg）を皮下投与した。蘇生終了24時間後に、心収縮機能として収縮期上昇速度（$+dP/dt_{max}$、$\times 10^3$mmHg/sec)、また頚動脈より fiberoptic catheter を挿入し、色素希釈法を用い Cardiac Output（CO、ml/min/100g)、ICG Clearance 法を用い肝細胞機能〔最大除去率 V_{max}（mg/kg/min)、消失率 K_m（mg/kg)〕、また血中の IL-6 を ELISA 法にて測定した。統計処置は分散分析を用い、$p<0.05$を有意ありとした。

【成績】

	$+dP/dt_{max}$	CO	V_{max}	K_m	IL-6
SHAM	10.6±0.2	34.1±0.4	1.30±0.12	3.02±0.17	18± 7
EST-SHAM	10.7±0.2	33.9±0.8	1.29±0.08	3.11±0.32	18±10
HEM	8.3±0.2*	24.8±1.4*	0.35±0.05*	1.13±0.12*	124±50*
EST-HEM	10.6±0.2#	32.7±1.3#	1.02±0.08#	2.94±0.28#	33±12#

各群 7 ～ 8 例：*SHAM*：コントロール群、*EST*：17β-Estadiol 投与群、*HEM*：出血性ショック群、平均±標準誤差、*$P<0.05$ vs. *SHAM*；#$P<0.05$ vs. *HEM*

出血性ショック後には、著明な心収縮力、心拍出量および肝細胞機能の低下を認めた。また、血中IL-6は有意な増加を認めた。しかし、出血性ショック後に17β-Estradiolを投与することによりこれらの障害は有意に抑制され血中IL-6も低下した。また、非出血群では17β-Estradiolの投与は上記のパラメーターには影響を与えなかった。

【総括】

出血性ショックに伴い心収縮力、心拍出量、肝細胞機能は著しく低下し、IL－6は上昇した。それらの障害は女性ホルモンである17β-Estradiolを投与することにより有意に改善した。これらのことは雄ラットにエストロゲンを投与することにより、つまりテストステロンの存在下でも、エストロゲンレベルをあげることにより、出血性ショック後の臓器障害を軽減しうることを示し、出血性ショックに対して、エストロゲンの投与は有効な治療法となりうることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

最近、出血性ショックでみられる免疫および臓器機能低下には性差が存在することが報告され、特に男性ホルモンであるテストステロンを阻害することで臓器障害が軽減することなどより侵襲に対しての反応に性ホルモンが重要な役割を持つことが解明されてきている。エストロゲンは虚血保護作用の面より研究が行われているが、本研究は、出血性ショックに伴う臓器障害に対して雄ラットにエストロゲンを投与し、その効果を検討したものである。雄性Sprague-Dawleyラットを用い、組織外傷として正中開腹を施行後、平均動脈血圧が40mmHgになるよう脱血し出血性モデルを作成した。出血量の4倍のRinger's lactateを1時間かけ投与し蘇生を行い、蘇生終了15分前に17β-Estradiol（50μg/Kg）を皮下投与した。蘇生終了24時間後に心収縮である$+dP/dt_{max}$、心拍出量、肝細胞機能（最大除去率V_{max}、消失率K_m）、血中IL-6を測定した。その結果、出血性ショック後には著明な心収縮力、心拍出量および肝細胞機能の低下を認め、血中IL-6の有意な増加を認めた。しかし、出血性ショック後に17β-Estradiolを投与することによりこれらの障害は有意に改善し、血中IL-6も低下した。このことは、ショック後にエストロゲンを投与することにより、出血性ショック後の臓器障害が軽減しうることを示し、またショック後の後治療であり臨床にも応用できる結果である。したがってこの研究は、出血性ショックに対して、エストロゲン療法が有効な治療法となりうることを示唆する重要な研究であり、学位の授与に値すると考えられる。