出産・加齢・エストロゲン低下の女性排便機能に 及ぼす影響に関する研究

Effects of ovariectomy and estrogen replacement on the urethral continence reflex during sneezing in rats

- 橘田岳也・菅野由岐子・千葉博基・大内みふか・守屋仁彦・篠原信雄

要約 便失禁は高齢女性に見られることが多く、QOLや尊厳の低下につながる。しかしながら現在の医療・介護の現場において十分にその治療・ケアがなされているとは言い難い。その理由の一つに便失禁のメカニズムが十分に解明されていないことがあげられる。我々は以前より腹圧性尿失禁のメカニズムを解明するためにラットモデルを用いて神経学的、薬理学的作用機序についての検討を行ってきた。今回はこのモデルを肛門直腸機能の検討を行うためのモデルとした実験を施行した。加齢・エストロゲン低下・出産モデルを作成し、各々の平均直腸圧および最大直腸圧を測定し、障害による影響を確認した。加齢モデルにおいては有意な変化は確認できなかったが、出産モデルにおいては有意に最大直腸圧が低下していた。本実験系は未だ不明な点が多い便失禁の複雑な要素を解明し、その成因を解明することが可能であると考えられた。

Summary

Introduction Fecal incontinence is often seen in postmenopausal aged women. However, limited information is available regarding the hormone-dependent changes of rectal function. We therefore examined how aging, ovariectomy, and child birth affects the rectal continence mechanisms.

Methods In female nulliparous Sprague-Dawley rats (aged rat, ovariectomy rat and vaginal distention model rat), amplitudes of rectal responses during sneezing (maximum rectal pressure), rectal baseline pressure were measured under urethane anesthesia or awaking.

Results In aged rat model compared to young rat model, neither maximum rectal pressure nor baseline rectal pressure significantly changed. Maximum rectal pressure was significantly decreased in vaginal distention model rats, baseline rectal pressure was not significantly decreased.

Conclusion These results indicate that vaginal distention (mimicking child birth) significantly impairs the rectal function, but does not induce fecal incontinence during only aging process in our experimental system. These results provide further insights into the rectal continence mechanisms.

Key Words: fecal incontinence, aging, delivery, estrogen deficiency, rat

Takeya Kitta, Yukiko Kanno, Hiroki Chiba, Mifuka Ouchi, Kimihiko Moriya, Nobuo Shinohara 北海道大学 腎泌尿器外科学分野

Department of Urology, Hokkaido University Hospital

1. はじめに

女性、特に65歳以上の高齢女性における便失禁 は、7.5%の人が月に1回以上経験すると報告され る。便失禁は QOL や尊厳の低下につながるため、 高齢女性が健康で幸福な生活を送るために適切な 治療を受けることは重要である。しかし、そのメ カニズムは十分に解明されていない。便失禁の治 療法は、薬剤や骨盤底筋体操をはじめとする非観 血的治療と手術療法に分けられるが、現在使用さ れる薬剤はごく少数であり、その有効性は十分と は言えない。また、手術療法については、高齢女 性が罹患する疾患であるため合併症が多く存在す る点、非可逆的な治療である点からその適応につ いては慎重とならざるを得ない。我々は以前より 腹圧性尿失禁のメカニズムを解明するためにラッ トモデルを用いて神経学的、薬理学的作用機序に ついての検討を行ってきた120。現在はこのモデル を肛門直腸機能の検討を行うためのモデルとした 実験を行っている。

今回の研究目的は加齢・エストロゲン低下・出産等の便失禁のリスクファクターといわれる要素がどのように肛門直腸機能に影響を与えるかを明確にすることである(図1)。本分野に対する検討は過去にも散見するが、複数の要素の影響の便禁



図1. 女性を取り巻く便失禁リスク

制に対するリアルタイムモニタリングを行った報告はみられない。今回の目的のためにそれぞれに対応した病態モデルである加齢モデル、卵巣摘除モデル、膣壁拡張モデルを用いて、どのように肛門直腸機能に影響を与えるか確認する。本実験は未だ不明な点が多い便失禁の複雑な要素を解明し、その成因を解明しさらに適切な治療方針を提示することにある。

2. 実験方法

Sprague-Dawley 雌性ラットを用いた。便失禁モ デルは腹壁を用手的に圧迫することで生じさせる 腹圧上昇モデルと、ラット自身のひげを鼻腔内に 挿入することで引き起こすくしゃみ誘発モデルを 使用する。測定の際に行うリアルタイムモニタリ ングは、圧トランスデューサーを直腸に挿入して 各々のモデルにおける直腸基礎圧及び最大直腸圧 を測定する(図2)。具体的には、軽度の麻酔下あ るいは覚醒下のラットに対して圧トランスデュー サーを用いて経時的に圧変化をとらえる。これら の手技を用いて健常モデル及び以下の病態モデル の単一及び複合モデルを作成し、肛門直腸機能に 対する影響を検討する。なお、ラットは閉経を来 さないために加齢モデルと卵巣摘除モデルは加齢 とエストロゲン低下という別々の要素を検討する ことが可能である。

病態モデルの作成

- ・加齢モデル:月齢12ヶ月以上の個体を使用する (対照群としては月齢3ヶ月の個体とする)
- ・出産モデル(膣壁拡張モデル): 先端を加工した フォーリーカテーテルを麻酔下に腟内でバルー ンをふくらませて 4 時間とどめ、4 日後に測定 を行う。
- ・卵巣摘除モデル:麻酔下に両側卵巣を摘除する (対照群は麻酔下に開腹し卵巣を同定して閉創し たものとする)

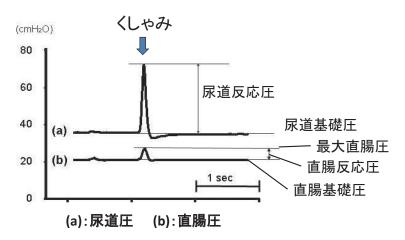


図2. くしゃみ反射に伴う尿動圧、腹圧の変化

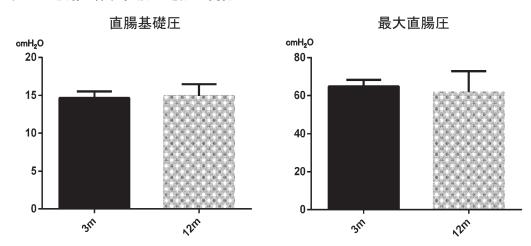


図3. 加齢モデルにおける直腸基礎圧、最大直腸圧 加齢モデル(12m)と対照群(3m)における直腸基礎圧、最大直腸圧を示す。二群間に有意差は見られない。

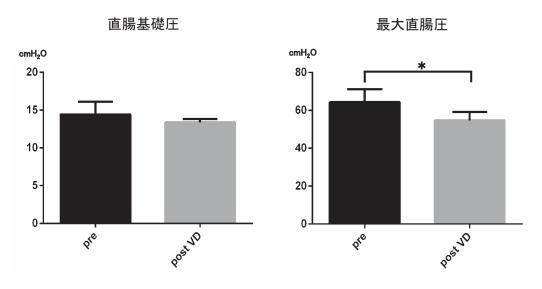


図4. 出産モデルにおける直腸基礎圧、最大直腸圧 出産(VD)モデル前後における直腸基礎圧、最大直腸圧を示す。VDにより、最大直腸圧の有意な低下 が確認できる。* < 0.05

なお、すべての実験は北海道大学動物実験委員会の承認を得て、「北海道大学における実験動物に関する指針」に準拠し、動物の不安や苦痛を極力軽減するように努めて施行する。また、データはMean ± S.E. とし、群間検討は対応のないあるいは対応のある t 検定を用い、p < 0.05 を有意差とみなした。

3. 結果

各病態モデルに対する直腸圧の平均基礎圧および最大圧を検討した。

- ・加齢モデル (**図3**): 直腸基礎圧は 14.7 ± 0.4 cmH2O に対して対照群は 14.9 ± 0.7 cmH2O であった。最大直腸圧については 64.9 ± 1.6 cmH2O に対して対照群は 61.8 ± 4.9 cmH2O であった。有意な差は確認されなかった。
- ・出産モデル(膣壁拡張モデル)(**図 4**): 直腸基 礎圧は 14.4 ± 0.8 cmH2O に対して対照群(膣壁 拡張前)は 13.4 ± 0.2 cmH2O であった。最大直 腸圧については 54.7 ± 2.2 cmH2O と、対照群 64.3 ± 3.5 cmH2O に対して、有意に出産モデル における最大直腸圧の低下を確認した。
- ・卵巣摘除モデルについては、現在検討中である。

4. 考察

便失禁は、International Urogynecological Association によると、「腸管を調整する能力が失われた結果として、ガスや便を肛門から漏らしてしまうことである。これは、ガスの調節が難しい程度から液体または固形便の調節が難しい程度までの幅があり、10人に1人に見られる一般的な問題である。トイレに間に合わなかったり(切迫性失禁)や、下着を汚したり、気づかずに漏れてしまう(受動的失禁)タイプのものがある。」とされており、ホームページ上では、生活指導から外科的治療まで多くの対処法が患者向けの資料として公開されている。この中には、便失禁のリスクの項目が記載されており、今回の検討項目である、加齢・エストロゲン低下・出産をはじめ、尿失禁患者もリスクとしてあげられている(表1)。実際に今回使用したモデ

ルに対して我々のグループは以前から尿失禁モデルとして検討してきたており、その発生メカニズムの類似性を示唆する¹²⁾。

表 1

1.	出産後
2.	括約筋障害・感染の既往
3.	炎症性腸炎
4.	大腸(腸管の一部)や肛門の手術歴
5.	骨盤部に対する放射線治療
6.	直腸脱、骨盤臟器脱
7.	神経疾患(多発性硬化症等)
8.	記憶障害や記憶に問題
9.	生来の括約筋障害
10.	虚弱な高齢者
11.	尿失禁患者

今回選択した直腸圧測定法は軽度の麻酔下ある いは覚醒下にて行った。Tieppoら3は、麻酔下に 測定した結果を報告しているが、我々は Kido ら⁴ の報告に習い、麻酔を使用しても軽度にとどめた 状態での測定を行った。今回の結果における平均 基礎圧および最大圧は既報に近いものであった。 検討したモデルのうち、12wの加齢ラットモデル において、若年ラットとのあいだに直腸圧に差は 見られなかった。ヒトの報告では、Matheson ら⁵⁾ は肛門最大静止圧、肛門最大随意圧ともに女性は 男性よりも低く、しかも70歳以上で急激に低下し たと報告している。加齢は多くの要素を含む変化 であるが、我々のモデルは閉経等のホルモンの影 響が少ない状況での加齢変化である点から、加齢 だけでは肛門直腸機能の変化は少ない可能性が示 唆された。しかし、加齢モデルそのものの問題点 もあるため、今後は他の加齢モデルの使用した再 検討が必要であると考えられる。また、出産モデ ルにおいては、直腸基礎圧に変化は見られなかっ たものの、最大直腸圧については対照群に比べて、 有意な低下を確認した。我々は先に述べたように 本モデルを尿失禁モデルとしても使用しているた め、出産直後の一次的な障害として尿失禁のみで なく肛門直腸機能が低下していることが確認され た。

現時点では、すべてのモデルにおける肛門直腸

機能測定が完了しておらず、今後は現在進行中の 卵巣摘除モデルを完成させ、さらに合併モデルと して、①加齢モデル、②卵巣摘除モデル、③膣壁 拡張モデルに対して、①+②、①+③、②+③、 ①+②+③とヒトを用いた臨床研究では困難な実 験系に対して検討を行う予定である。さらに、有 効性が確認された薬剤が少ない本疾患に対して、 尿失禁に有効な既存の薬剤(セロトニン・ノルア ドレナリン再取り込み阻害薬等)の薬剤投与によ る変化を確認していく予定である。

5. 結論

本研究は未だ不明な点が多い便失禁の複雑な要素を解明し、その成因を解明することが可能であると考えられる。

[文献]

- 1) Kitta T, Haworth-Ward DJ, Miyazato M, et al: Effects of ovariectomy and estrogen replacement on the urethral continence reflex during sneezing in rats. J Urol. 2011:186:1517-1523.
- 2) Kitta T, Yoshikawa S, Kawamorita N, de Groat WC, Nonomura K, Yoshimura N: The effect of ovariectomy on urethral continence mechanisms during sneeze reflex in middle-aged versus young adult rats. Neurourol Urodyn. 2016:35:122-127.
- 3) Tieppo J, Kretzmann Filho NA, Seleme M, Fillmann HS, Berghmans B, Possa Marroni N: Anal pressure in experimental diabetes. Int J Colorectal Dis. 2009:24:1395-1399.
- 4) Kido H, Yasukawa H, Hirota T, Shindo A, Naruse T: Decrease in rat internal anal pressure with the use of a topical ointment containing a killed E. coli culture suspension. Int I Colorectal Dis. 2007:22:271-276.
- 5) Matheson DM, Keighley MR: Manometric evaluation of rectal prolapse and faecal incontinence. Gut. 1981:22:126-129.