学 位 論 文 の 要 旨

学位の種類	博　士	氏　　名	和田　直樹

学　位　論　文　題　目

Analysis of Bladder Vascular Resistance Before and After Prostatic Surgery in Patients with Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Obstruction

（前立腺肥大症患者における外科的治療前後の膀胱血管抵抗の解析）

共　著　者　名

松本成史、北雅史、渡邊成樹、柿崎秀宏

Neurourology and Urodynamics

平成２４年　掲載予定

研　究　目　的

前立腺肥大症に代表される下部尿路閉塞では膀胱の虚血性変化が生じることは古くから知られているが、多くは下部尿路閉塞モデルを用いた動物実験での検討であり、臨床的に膀胱の虚血を検討した報告は少ない。

前立腺肥大症患者の臨床的パラメーターと超音波検査から得られた膀胱の血管抵抗の関連を解析することで、前立腺肥大症患者における膀胱虚血について解析・検討した。

対　象　・　方　法

前立腺肥大症に対して外科的治療（経尿道的前立腺切除術：TURP）を施行する患者33名（平均年齢72歳）を対象とした。また年齢をマッチさせた下部尿路症状のない対照患者10名（平均年齢70歳）と若年正常対照者10名（平均年齢25歳）を設定した。膀胱の血管抵抗は造影経腹超音波によって膀胱側方の動脈を観察し、Resistive index（RI: Vmax-Vmin /Vmax）を計測し、左右の平均値を採用した。

前立腺肥大症患者では、下部尿路症状を国際前立腺症状スコア（IPSS）によってスコア化し、前立腺体積を経腹超音波で計測した。また尿流動態検査として、尿流測定と排尿圧尿流同時測定を施行した。尿流測定から最大尿流率（Qmax）を、排尿圧尿流同時測定から排尿筋過活動の有無、下部尿路閉塞の程度、最大尿流時排尿筋圧（PdeQmax）を評価し、またTURP術後3ヶ月目でIPSS、最大尿流率と膀胱RIを再度評価した。

前立腺肥大症患者と対照群とで膀胱RIを比較した。前立腺肥大症患者においては、先述の臨床的パラメーターの他に年齢、body mass indexや動脈硬化のリスク因子である高血圧、糖尿病、高脂血症の既往や喫煙歴が膀胱RIと関連するかを検討した。またTURP術前後での膀胱RIの変化と下部尿路症状との関連を検討した。

群間比較にはStudentの*t*検定を用い、相関関係にはSpearmanの相関係数を用いた。P<0.05をもって統計学的有意差有りと判定した。

成　　績

前立腺肥大症患者、年齢をマッチさせた下部尿路症状のない対照群および若年正常対照群の膀胱RIはそれぞれ0.56±0.09、0.44±0.04、0.40±0.10であり、対照群と比較し、前立腺肥大症患者の膀胱RIは有意に高値であった（P<0.01）。

前立腺肥大症患者における術前の膀胱RIは排尿圧尿流同時測定より得られたPdet Qmaxと有意な相関を認めた（r=0.41, P<0.05）が、その他の臨床的パラメーターとの間に有意な相関関係は認めなかった。しかし前立腺体積が60ml以上の患者（N=15）では、前立腺体積が60ml未満の患者（N=18）と比較して有意に膀胱RIが高値であり（0.60±0.08 vs 0.53±0.08、P<0.01）、また下部尿路閉塞が高度の患者（N=11）では、下部尿路閉塞が軽度および中等度の患者（N=22）と比較して有意に膀胱RIが高値であった（0.62±0.09 vs 0.53±0.08、P=0.017）。

TURP術後3ヶ月でIPSS（21.5±7.7 ⇒5.5±5.4、P<0.001）、最大尿流率（8.1±4.3ml/sec ⇒20.0±6.9ml/sec、P<0.001）は有意な改善を認めた。また術後の膀胱RIは術前と比較して有意な低下を示した（0.56±0.09 ⇒0.45±0.09、P<0.001）。

TURP術後に下部尿路症状の中でも尿意切迫感の残存している患者群（N=12）では、尿意切迫感が消失した患者群（N=21）と比較して、膀胱RIの変化量（術前RI－術後RI）が有意に低値であり（0.07±0.10 vs 0.14±0.09、P<0.05）、高血圧の有病率が有意に高かった（67% vs 24%、P=0.014）。

考　　案

前立腺肥大症患者における膀胱の血管抵抗上昇は前立腺体積や下部尿路閉塞と関連し、TURP後の膀胱血管抵抗の改善が術後の尿意切迫感の改善に寄与している。これらのことから外科的治療後の膀胱虚血の残存は術後の尿意切迫感の残存の一要因となっていることが示唆された。

前立腺肥大症に代表される下部尿路閉塞における膀胱の虚血状態は、実験動物を用いて確認されている一方、下部尿路閉塞とは無関係に膀胱虚血自体の下部尿路症状に対する影響も報告されている。前立腺肥大症患者では下部尿路症状のない対照

患者群と比較して膀胱血管抵抗が強かったことも、膀胱虚血が下部尿路症状の発生の病態に関与していることを支持している。

下部尿路閉塞のある状態では、尿流を保つために高い排尿筋圧を要し、それに伴い膀胱壁の肥厚など形態学的な変化を認めるが、下部尿路閉塞を解除することで可逆的に改善することも知られている。今回の検討では、PdetQmaxと膀胱RIとの間に関連を認め、下部尿路閉塞の強い群でも膀胱RIは高値であり、そしてTURPによって膀胱RIは改善されていた。それらのことを併せて考えると、下部尿路閉塞に伴う膀胱壁の肥厚により壁内血管が圧迫され、結果として膀胱血管の抵抗を上昇させ、TURP後、壁内血管の圧迫が解除されることで膀胱血管抵抗の低下を示したのではないかと推察している。

過活動膀胱は尿意切迫感を主症状とする症状症候群であり、下部尿路閉塞のある患者にもよく認められるが、その病態は完全には解明されていない。過活動膀胱は下部尿路閉塞とは無関係な膀胱の機能異常によって生じることもあり、最近では動脈硬化の原因となる高血圧や糖尿病などの全身疾患も膀胱の形態学的異常を生じ、過活動膀胱の重要な発生因子として考えられている。検討結果では全体的にTURPによって膀胱RIは低下・改善し、尿意切迫感も改善していたが、膀胱RIの改善が乏しく、尿意切迫感の改善を認めない患者群も存在しており、その患者群では高血圧患者が有意に多かった。不可逆的な膀胱の形態異常や動脈硬化がすでに確立されてしまっている患者群では、TURPによる下部尿路閉塞の解除を行っても、膀胱の虚血が改善されず、尿意切迫感が改善しないのではないかと考えられた。

結　　論

前立腺肥大症患者の膀胱血管抵抗は、前立腺体積や下部尿路閉塞の強さと関係している。前立腺肥大症に対する外科的治療後に膀胱血管抵抗は低下、改善するが、その改善程度と術後の過活動膀胱残存との間に関連を認め、膀胱虚血が過活動膀胱の残存の重要な因子の一つであると考えられる。

引　用　文　献

1) Mitterberger M, Pallwein L, Gradl J et al. Persistent detrusor overactivity after transurethral resection of the prostate is associated with reduced perfusion of the urinary bladder. BJU Int 2007; 99: 831-35.

2) Gill HS, Monson FC, Wein AJ et al. The effects of short-term in-vivo ischemia on the contractile function of the rabbit urinary bladder. J Urol 1988; 139: 1350-54.

3) Lindner P, Mattiason A, Persson L et al. Reversibility of detrusor hypertrophy and hyperplasia after removal of infravesical outflow obstruction in the rat. J Urol 1988; 140: 642-46.

学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第　　号		
学位の種類	博士(医学)	氏　　名	和田　直樹

審査委員長　古川 博之 ㊞

審査委員　長谷部　直幸 ㊞

審査委員　柿崎　秀宏 ㊞

学位論文題目

Analysis of Bladder Vascular Resistance Before and After Prostatic Surgery in Patients with Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Obstruction
（前立腺肥大症患者における外科的治療前後の膀胱血流抵抗の解析）

申請者は、本研究において、前立腺肥大症に代表される下部尿路閉鎖と膀胱の虚血性変化の関連を検討する目的で、前立腺肥大症患者の臨床的パラメーターと超音波から得られた膀胱の血管抵抗の関連を解析・検討した。前立腺肥大症に対し外科的治療（経尿道的前立腺切除術：TURP）を施行する患者 33 名を対象として、年齢をマッチさせた下部尿路症状のない対象患者 10 名（平均年齢 70 歳）と若年正常対象患者（平均年齢 25 歳）を設定した。膀胱の血管抵抗は造影経腹超音波によって膀胱側方の動脈を観察し、Resistance Index（RI：Vmax-Vmin）を計測した。

結果として、前立腺肥大患者の膀胱 RI は有意に高値であった。また、前立腺肥大患者における術前の膀胱 RI は排尿圧尿流同時測定より得られた最大尿流時排尿筋圧と有意な相関を認めた。前立腺体積が 60ml 以上の患者では 60ml 未満の患者と比較して優位に膀胱 RI が高値であり、また、下部尿路閉塞が高度の患者では、軽度および中等度の患者と比較して、有意に膀胱 RI が高値であった。TURP 術後 3 ヶ月で国際前立腺症状スコア、

最大尿流率は有意な改善を認めた。また、術後の膀胱 RI は術前と比較して有意な低下を示した。TURP 術後に下部尿路症状の中でも尿意切迫感の残存している患者群では、尿路切迫感が消失した患者群と比較して、膀胱 RI の変化量（術前 RI-術後 RI）が有意に低値であり、高血圧の有病率が有意に高かった。
本研究では，前立腺肥大症患者の膀胱血管抵抗が前立腺体積や下部尿路閉塞の程度と相関していることを示しており、前立腺肥大症に対する外科的治療後に膀胱血管抵抗は低下・改善するが、その改善頻度と術後の過活動膀胱残存との間に関係を求め、膀胱虚血が過活動膀胱の残存の重要な因子であることを示しており、過活動性膀胱の病態究明にも、今後大きく寄与するものと期待される．

申請者に対して，各審査委員から論文内容，関連領域について試問がなされ，これに対して適切な回答が寄せられた．

本審査委員会では慎重な意見交換を行い，本論文は申請者自身の着眼および努力の積み重ねの結果であり，泌尿器科学分野において学術的にも充分に貢献したことを認め，学位を授与する価値があると結論した．