

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

超音波医学 (2014.11) 41(6):819-825.

【超音波を用いた腎・泌尿器領域の各臓器血流測定とその意義】膀胱血流と下部尿路機能

和田 直樹, 柿崎 秀宏

膀胱血流と下部尿路機能

和田 直樹 柿崎 秀宏

抄 録

最近、ドプラ超音波法を用いた臨床研究により、下部尿路閉塞 (bladder outlet obstruction: BOO) によって引き起こされる膀胱虚血が膀胱機能や下部尿路症状 (lower urinary tract symptoms: LUTS) に与える影響について報告されつつある。Belenky らは、BOO では内腸骨動脈領域の血管抵抗 (resistive index: RI) が高値であることを報告した。また、前立腺肥大症 (benign prostatic hyperplasia: BPH) に対する $\alpha 1$ 遮断薬や経尿道的前立腺切除術 (transurethral resection of the prostate: TURP) によって膀胱 RI が改善し、さらに TURP 後の排尿筋過活動の残存群において RI が高値であることが報告されている。造影超音波検査を用いて行った我々の臨床研究では、①膀胱 RI が前立腺腫大や BOO と相関すること、② TURP や 5 α 還元酵素阻害薬投与によって膀胱 RI は改善するが、これらの治療後の過活動膀胱の残存群では膀胱 RI の改善が乏しいこと、③これらの治療後の膀胱 RI の改善が乏しい群では BOO の改善が乏しく、高血圧などの動脈硬化のリスクとなる全身疾患の罹患率が高いこと、が示されている。超音波技術の進歩に伴い簡便かつ正確な膀胱虚血の測定が可能になれば、膀胱虚血が LUTS に与える長期的な影響や、薬物治療もしくは外科的治療介入による膀胱虚血と膀胱機能障害の可逆性について解明されることが期待される。

Bladder blood flow and lower urinary tract function

Naoki WADA, Hidehiro KAKIZAKI

Abstract

Recent clinical studies using color Doppler ultrasonography (CDUS) have revealed the influence of bladder ischemia caused by bladder outlet obstruction (BOO) on lower urinary tract function and lower urinary tract symptoms (LUTS). In 2003, Belenky et al. reported the increased vascular resistance of the internal iliac artery represented as the resistive index (RI) in patients with severe BOO. In 2007 and 2008, there were consecutive reports about bladder ischemia in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). Bladder RI was improved overall after medical therapy with alpha-blockers and surgical treatment of BPH (transurethral resection of the prostate: TURP). However, persistent detrusor overactivity after surgery was associated with persistently high bladder RI with subsequent reduced perfusion. We also studied bladder ischemia using CDUS in patients with BPH. Our studies showed that 1) bladder RI correlated with BOO grade and prostatic volume; 2) bladder RI was improved after relieving BOO by TURP or 5-alpha reductase inhibitor, but bladder RI after medical or surgical therapy was less improved in patients with persistent overactive bladder (OAB); and 3) less improvement of bladder RI after medical or surgical therapy was associated with remaining BOO or higher incidence of hypertension (an arterial sclerosis risk factor). Simple and more accurate measurement of bladder blood flow using ultrasonography would reveal the long-term impact of bladder ischemia on LUTS and the reversibility of lower urinary tract dysfunction and bladder ischemia after medical or surgical treatment.

Jpn J Med Ultrasonics 2014; 41 (6): 819-825

Keywords

bladder blood flow, Doppler, ultrasonography, overactive bladder, bladder outlet obstruction

1. 下部尿路機能

正常な下部尿路機能は、膀胱と尿道の協調運動により成り立っている。すなわち蓄尿期には膀胱が弛

緩し、尿道括約筋が収縮して尿禁制を維持する。排尿期には尿道が弛緩し、膀胱が収縮して、残尿のない良好な排尿が可能となる。種々の基礎疾患により下部尿路機能障害が生じると、様々な下部尿路症状

旭川医科大学腎泌尿器外科

Department of Renal and Urologic Surgery, Asahikawa Medical University, 1-1 Higashi 2-jo, 1-chome, Midorigaoka, Asahikawa, Hokkaido 078-8510, Japan

Received on March 18, 2014; Accepted on June 21, 2014 J-STAGE. Advanced published. date: September 2, 2014

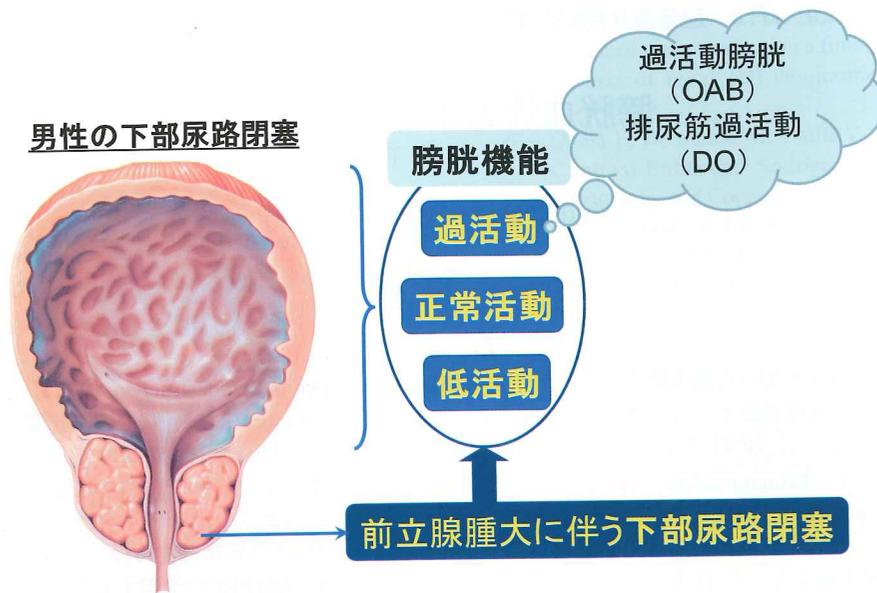


Fig. 1 前立腺腫大に伴う下部尿路閉塞による高圧排尿や膀胱虚血により、膀胱機能は二次的に障害を受ける。膀胱機能は、加齢や合併する神経疾患などによっても修飾される

(lower urinary tract symptoms: LUTS) を呈するようになる。例えば、排尿期の膀胱の収縮力が低下すれば尿勢低下などの排尿症状を呈し、また蓄尿期に尿道内圧の低下がみられると尿失禁を呈することとなる。

男性では加齢に伴ってしばしば前立腺が腫大し、下部尿路閉塞 (bladder outlet obstruction: BOO) を来すようになる。いわゆる前立腺肥大症 (benign prostatic hyperplasia: BPH) に伴う BOO では、膀胱出口部の抵抗が高まるために排尿症状を呈し、さらに二次的な膀胱機能障害を来すこともある (Fig. 1)。

2. 過活動膀胱と膀胱虚血

蓄尿期にみられる不随意的膀胱収縮を排尿筋過活動 (detrusor overactivity: DO) とよぶ。これは膀胱内圧測定を施行することで初めて診断が可能な現象である。一方、過活動膀胱 (overactive bladder: OAB) とは、急に起こる抑えることのできない強い尿意 (尿意切迫感) を主症状とする症状症候群である。DO と OAB は定義の上で異なるものとして認識されているが、OAB の本態は DO であると考えられている。

OAB や DO は、下部尿路機能を司る中枢神経および末梢神経の障害によって引き起こされるが、男性では BPH、女性では子宮脱などの骨盤臓器脱、また加齢に伴っても引き起こされる。本邦の過活動

膀胱診療ガイドライン¹⁾の中で、BPH に伴う OAB は、BOO によって膀胱虚血が引き起こされることが、その発症に関与することが記載されている。BOO による膀胱虚血が膀胱機能障害に関与することは、古くからモデル動物を用いた基礎研究によって明らかにされている。

最近の疫学的調査によれば、動脈硬化のリスク因子 (高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙) やメタボリック症候群と OAB 罹患率との間に関連を認めることが報告されており^{2,3)}、その背景には膀胱虚血の関与が推測されている。基礎研究においても、BOO を伴わない慢性膀胱虚血モデル動物の膀胱内圧測定で排尿間隔の短縮 (膀胱容量の低下) を認めており⁴⁾、膀胱虚血が膀胱蓄尿障害に関与していることが示唆されている。

臨床的に膀胱血流を測定する方法が確立されていない中で、ドプラ超音波法を中心に膀胱虚血と下部尿路機能異常、特に OAB や DO との関連に注目した様々な臨床研究が行われてきた。本稿では、これまで報告された臨床研究と我々の行った臨床研究の成果を紹介し、膀胱虚血と下部尿路機能障害における超音波検査の意義を考えたい。

3. 超音波を用いた膀胱虚血の評価

我々の知る限り、超音波による虚血評価と下部尿路機能異常との関連を報告したのは 2003 年の Belenky

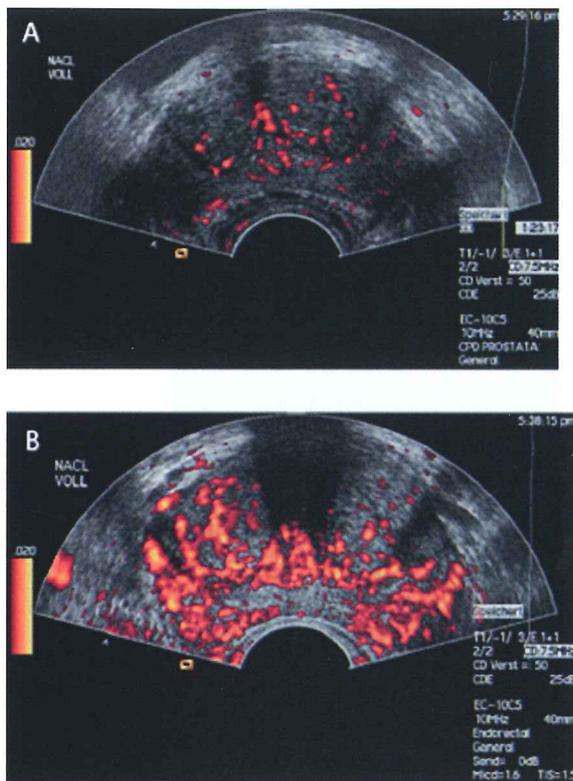


Fig. 2 経直腸式超音波による前立腺での血流の評価。α1遮断薬投与前 (A) と比較して、投与後 (B) に血流が改善している (文献6より引用)

らの報告が最初である⁵⁾。彼らは BPH 患者を対象に超音波を用いて内腸骨動脈の血管抵抗 (resistive index: RI) を測定し、BOO の診断に有用であることを報告している。高度の BOO が存在する患者群では他の群と比較し、RI が有意に高値であり、すなわち BOO では強い虚血状態であることが示唆された。

2007 年から 2008 年にかけて、インスブルック大学からドプラ超音波法を用いた膀胱虚血に関する研究が報告されている。BPH 患者に頻用されている α1 遮断薬は一般的には前立腺部尿道を弛緩させることで尿道抵抗を減弱させ、BOO を軽減し、排尿症状を改善させると考えられている。Pinggera らはドプラ超音波法を用いた検討から BPH 患者に対する α1 遮断薬が膀胱および前立腺の血流を増加させ (Fig. 2)、それが LUTS の改善に関与していることを報告しており、α1 遮断薬の新たな作用機序を示唆する興味深い内容となっている⁶⁾。また、彼らは同一の検査手法を用いて、男女ともに高齢者は若年者と比較して膀胱の虚血状態があることを報告し (Fig. 3)、高齢者の LUTS 発症に膀胱虚血が関与す

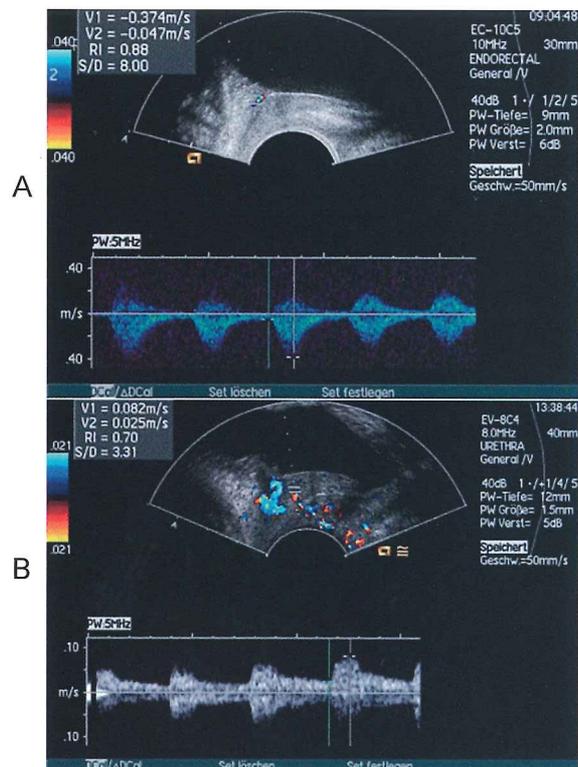


Fig. 3 経膈超音波による膀胱血流。高齢女性 (A) における膀胱血流と比較し、若年健康女性 (B) では膀胱血流が良好に描出される (文献7より引用)

ることを示唆している⁷⁾。

BPH 患者の外科的治療の gold standard として経尿道的前立腺切除術 (transurethral resection of the prostate: TURP) が行われている。BPH に合併する OAB や DO が TURP 術後に 60% から 70% で改善することがよく知られている。Mitterberger らは DO を有する BPH 患者に対して TURP を行い、その術前後で経直腸式超音波法による造影ドプラを用いて膀胱 RI を評価した⁸⁾。全体では TURP 後に膀胱 RI は低下し、BPH に伴った膀胱虚血が改善することが示された。一方、TURP 後に DO が残存した患者群では DO が改善した患者群と比較し、術後 RI が有意に高値であることを示している。すなわち DO 残存群では TURP による膀胱血流改善効果が不良であり、TURP 後の DO 改善には膀胱血流の改善が重要であると結論付けている。

我々も彼らの報告を参考にし、造影ドプラ超音波を用いて膀胱虚血の評価を行った。

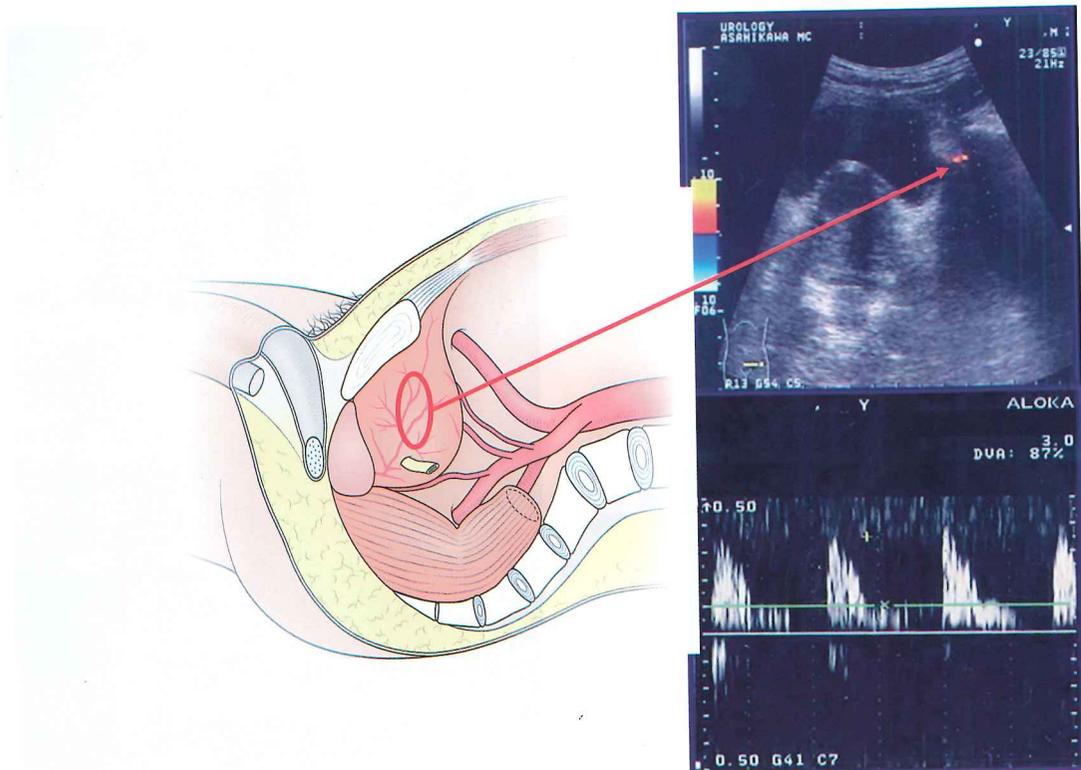


Fig. 4 経腹ドプラ超音波による膀胱血管の観察. 経腹超音波によって膀胱側方の動脈を同定し, その血管抵抗 (resistive index: RI) を測定する

4. 前立腺肥大症に対する外科的・内科的治療後の膀胱虚血の変化

Mitterberger らの報告に準じて⁸⁾, 超音波造影剤 (Levovist[®]) を用いたドプラ超音波を施行した. 我々は侵襲性のより低い経腹超音波法を用いて膀胱左右側方の動脈を観察し, その平均 RI を計測することとした (Fig. 4). RI が高値であれば, 血管抵抗が高く, 膀胱の虚血状態が強いと解釈した. 予備研究として, 16 名の患者で膀胱が空虚な状態と強い尿意を生じるまで蓄尿された状態で膀胱 RI を測定して比較したところ, 膀胱空虚時において有意に RI が低かった (0.58 ± 0.06 vs 0.60 ± 0.05 , $P = 0.02$). この結果を踏まえ, 以後は測定条件として, 尿意を感じない程度の蓄尿状態 (100 - 150 ml 程度) で測定することとした.

4.1 TURP 前後の膀胱虚血⁹⁾

【対象と方法】

$\alpha 1$ 遮断薬による効果が臨床的に不十分であるため TURP を施行した 33 名を対象とした. 術前および術後 3 ヶ月で国際前立腺症状スコア (IPSS) を用いて自覚症状の改善の確認を行い,

造影ドプラ超音波で膀胱 RI を測定した. さらに, 術前には膀胱内圧測定で DO の有無を確認し, 内圧尿流測定で BOO の程度を判定した.

【結果】

対象患者の術前膀胱 RI は 0.56 ± 0.09 であり, age-matched の LUTS のない対照患者 (10 名: 0.44 ± 0.04) や若年者 (10 名: 0.40 ± 0.10) と比較し有意に高値であった (Fig. 5). 術前の膀胱 RI は, 前立腺体積 (prostatic volume: PV) が 60 ml 以上の患者群で 60 ml 未満の患者群に比べ有意に高値であった (0.60 ± 0.08 vs 0.53 ± 0.08 , $P = 0.008$). また, 内圧尿流測定で判定された BOO が高度の患者群では, BOO が軽度から中等度の患者群と比較し膀胱 RI が有意に高値であった (0.62 ± 0.09 vs 0.53 ± 0.08 , $P = 0.017$) (Fig. 6). TURP 後 3 ヶ月で, 膀胱 RI は有意に改善した ($0.56 \pm 0.09 \Rightarrow 0.45 \pm 0.09$, $P < 0.001$). 術後の OAB 消失群 (21 名) と OAB 残存群 (12 名) とで膀胱 RI の改善度を比較すると, OAB 消失群で有意に RI の改善度が大きかった (OAB 消失群 vs OAB 残存群: 0.14 ± 0.09 vs 0.07 ± 0.10 , $P < 0.05$).

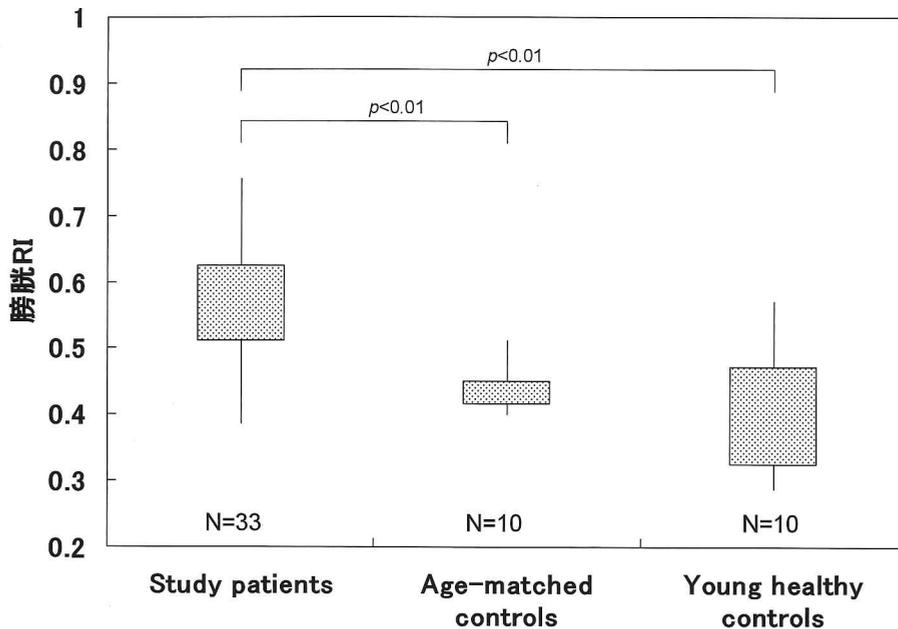


Fig. 5 BPH (study patients) 群では, age-matched のコントロール群や若年健常者群と比較して膀胱 RI が高値である

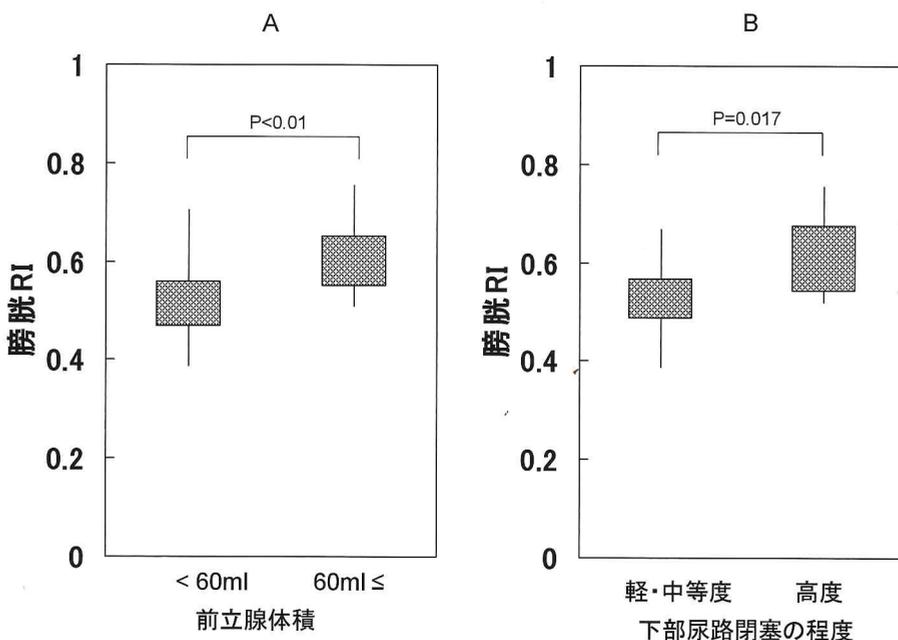


Fig. 6 BPH 患者でも前立腺体積が 60 ml 以上の群や高度の下部尿路閉塞のある群ではより膀胱 RI が高値である

その他の臨床パラメーターの比較では, OAB 残存群で高血圧の罹患率が有意に多かった (67% vs 24%) (Table 1: 左欄).

4.2 デュタステリド追加投与前後の膀胱虚血¹⁰⁾

5 α 還元酵素阻害薬であるデュタステリドは, 本邦では 2009 年に承認された前立腺縮小作用を持つ BPH 治療薬である. α 1 遮断薬が機能的な BOO を軽減するのにに対し, デュタステリドは前立腺を縮小

させることで機能的な BOO を軽減する薬剤である. BOO に対する改善効果は, 外科的治療である TURP が圧倒的に高いが, デュタステリドによっても BOO が改善することは確認されている¹¹⁾. TURP 同様に BOO を改善するのであれば, 膀胱虚血の改善も予測される.

【対象と方法】

3 ヶ月以上 α 1 遮断薬を単独投与されたにもか

Table 1 TURP もしくはデュタステリドによる OAB 消失群と OAB 残存群での臨床的特徴の比較

TURP による治療		OAB 残存群 vs OAB 消失群	デュタステリドによる治療	
OAB 残存	OAB 消失		OAB 残存	OAB 消失
0.07 ± 0.10	0.14** ± 0.09	膀胱 RI 改善度	0.05 ± 0.09	0.10** ± 0.04
67.8 ± 7.6	73.5 ± 6.4	年齢 (歳)	73.8 ± 5.6	73.2 ± 7.3
52 ± 30	55 ± 22	治療前前立腺体積 (ml)	71 ± 28	61 ± 30
24 ± 16	26 ± 14	切除重量 (g) or 治療後前立腺体積 (ml)	51 ± 28	42 ± 28
21.5 ± 7.5	21.4 ± 8.0	治療前 IPSS	20.9 ± 7.1	14.6* ± 7.4
8.7 ± 6.4	3.6* ± 3.9	治療後 IPSS	15.8 ± 7.0	8.8* ± 5.6
3.5 ± 1.2	4.2 ± 1.2	治療前閉塞度	3.4 ± 1.4	2.7 ± 1.5
NA	NA	治療後閉塞度	2.3 ± 1.3	1.6** ± 1.1
		罹患率		
67%	24%**	高血圧	55%	30%
33%	19%	高脂血症	25%	10%
42%	19%	糖尿病	15%	20%

IPSS (国際前立腺症状スコア) : 7つの下部尿路症状を点数化. 最高 35 点で評価し, 高いほど症状が強いことを意味する.
 閉塞度 : 内圧尿流検査で判定される下部尿路閉塞の程度 (Schäfer grade).
 0 ~ 6 段階で評価され, 6 が最も閉塞が高度であることを意味する.
 NA: no available
 * P < 0.05 ** P < 0.01 : OAB 残存群 vs OAB 消失群

かわらず, 自覚症状の改善が不十分かつ前立腺体積 (PV) が 30 ml 以上の BPH 患者 30 名を対象とした. 対象患者にはデュタステリド 0.5 mg を追加投与し, 追加投与後 24 週で自覚症状の変化, PV の縮小, 内圧尿流測定で BOO の改善を確認した. また, デュタステリド追加投与前後で造影ドプラ超音波を用いて膀胱 RI を測定した.

【結果】

デュタステリド追加投与前の膀胱 RI は, PV 60 ml を cut off 値とすると, 60 ml 以上の患者群では 60 ml 未満の患者群に比べ有意に高値であった (0.57 ± 0.05 vs 0.51 ± 0.08, P < 0.05). デュタステリド追加投与後, 自覚症状は有意に改善し, PV は有意に縮小, 内圧尿流測定における BOO は有意に改善した. また, デュタステリド投与により膀胱 RI も有意に改善した (0.55 ± 0.07 ⇒ 0.49 ± 0.06, P < 0.001). 10 名 (33%) でデュタステリド追加投与後に OAB は完全に消失しており, 他の 20 名 (67%) では改善を認めるものの OAB の残存を認めた. OAB 消失群と OAB 残存群とで膀胱 RI の改善度を比較すると, OAB 消失群で有意に RI の改

善度が大きかった (OAB 消失群 vs OAB 残存群 = 0.10 ± 0.04 vs 0.05 ± 0.09, P < 0.05). その他の臨床パラメーターの比較では, OAB 残存群ではデュタステリド投与後の BOO の程度が有意に強かった (2.3 ± 1.3 vs 1.6 ± 1.1, P < 0.05). OAB 残存群では高血圧 (55% vs 30%) や高脂血症 (25% vs 10%) の罹患率は多かったが, 有意ではなかった (Table 1 : 右欄).

【考察】

同一手法を用いた 2 つの自験例での検討結果から, TURP による外科的もしくはデュタステリドによる内科的治療後の OAB の改善には, 膀胱虚血の改善が重要な因子として考えられた. TURP とデュタステリド投与による変化として共通であることは BOO の軽減であり, その軽減が全体として膀胱虚血の改善に関与していると考えられた. 実際, BOO に対する改善効果が圧倒的に高い TURP 後の RI 改善の程度 (平均 0.11) の方がデュタステリド (平均 0.06) に比べ良好であったことからそのことが推察される. 一般的に TURP 後に BOO が残存することは少ないと考えられている. TURP 後に OAB 症状

が残存した患者,すなわち RI の改善に乏しかった患者では,膀胱の虚血を引き起こし得る病態が BOO とは別個に存在していたことが考えられる. TURP 後に OAB 症状が残存した患者群では,高血圧の合併頻度が有意に高かったことから,BOO とは別個に膀胱虚血を引き起こす病態として,全身の動脈硬化の存在があると推測された.

デュタステリド投与前後においても,膀胱 RI の改善と OAB の改善に関連を認めた.デュタステリド投与後の RI の改善が小さく,OAB が残存した群では,高血圧や高脂血症の合併頻度が多い傾向にはあったものの,それらの因子よりも BOO の残存そのものが膀胱虚血の改善が不十分となった主因と考えられた.

我々の2つの検討結果から,BOO に伴う OAB においては第一に BOO の改善が重要であり,それに伴い膀胱虚血の改善が期待されるが,背景に動脈硬化のリスク因子などの病態が存在する場合には膀胱・骨盤内の虚血改善が不十分となり,LUTS, OAB の改善が不十分となることが示唆された.

5. 膀胱血流測定における超音波検査

過去の報告や我々の研究から,臨床的に,特に BPH 患者における超音波を用いた膀胱虚血の評価はある程度可能である.また,膀胱虚血が薬物治療や外科的治療によって改善し,その改善と OAB や DO との間に関連があることも臨床的に示された.しかし,今までの超音波を用いた膀胱虚血に関する臨床研究は,BPH に伴う閉塞患者や高齢者など明らかな下部尿路機能障害を有する患者を対象としており,日常臨床にどのように応用するかが今後の課題である.

超音波検査を用いた前立腺体積の測定や膀胱壁肥厚の計測は,BPH や下部尿路機能障害のスクリーニングとして日常よく行われている.超音波技術の進歩に伴い,日常臨床の中で超音波による簡便かつ正確な膀胱虚血の測定が可能になれば,今後は膀胱

虚血が LUTS に与える長期的な影響や,薬物治療もしくは外科的治療介入による膀胱虚血と膀胱機能障害の可逆性について解明されるようになることが期待される.

文 献

- 1) 日本排尿機能学会 過活動膀胱ガイドライン作成委員会編. 過活動膀胱診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 2005.
- 2) Joseph MA, Harlow SD, Wei JT, et al. Risk factors for lower urinary tract symptoms in a population-based sample of African-American men. *Am J Epidemiol* 2003;157(10):906-14.
- 3) Ponholzer A, Temml C, Wehrberger, et al. The association between vascular risk factors and lower urinary tract symptoms in both sexes. *Eur Urol* 2006;50:581-6.
- 4) Nomiya M, Sagawa K, Yazaki J, et al. Increased bladder activity is associated with elevated oxidative stress markers and proinflammatory cytokines in a rat model of atherosclerosis-induced chronic bladder ischemia. *Neurourol Urodyn* 2012;31(1):185-9.
- 5) Belenky A, Abarbanel Y, Cohen M, et al. Detrusor resistive index evaluated by Doppler ultrasonography as a potential indicator of bladder outlet obstruction. *Urology* 2003;62:647-50.
- 6) Pinggera GM, Mitterberger M, Pallwein L, et al. α -blockers improve chronic ischaemia of the lower urinary tract in patients with lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2007;101:319-24.
- 7) Pinggera GM, Mitterberger M, Steiner E, et al. Association of lower urinary tract symptoms and chronic ischaemia of the lower urinary tract in elderly women and men: assessment using colour Doppler ultrasonography. *BJU Int* 2008;102:470-4.
- 8) 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;99:831-5.
- 9) Wada N, Watanabe M, Kita M, et al. Analysis of bladder vascular resistance before and after prostatic surgery in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Neurourol Urodyn* 2012; 31: 659-63.
- 10) Wada N, Matsumoto S, Kita M, et al. Improvement of overactive bladder symptoms and bladder ischemia with dutasteride in patients with benign prostatic enlargement. LUTS in press.
- 11) Wada N, Kita M, Hashizume K, et al. Urodynamic effects of dutasteride add-on therapy to alpha-adrenergic antagonist for patients with benign prostatic enlargement: prospective pressure-flow study. *Neurourol Urodyn* 2013;32:1123-7.