博士（医　学）　飴　田　　要

学位論文題名

高齢男子の膀胱排尿筋機能異常に関するウロダイナミクス的考察

学位論文内容の要旨

膀胱排尿筋は蓄尿と排尿という二つの重要な生体機能に大きく関わっている組織である。その機能はさまざまな修飾をうけ、特に高齢者においては下部尿路閉塞や老化との関連は密接であるが、殊、男性においては、加齢現象のひとつとされる前立腺肥大が排尿筋機能異常と複雑に絡み合っていることが最近徐々に明らかとなってきた。病理学的前立腺肥大と下部尿路閉塞は別個に考えるべき事象であり、閉塞や肥大の程度と患者の自覚症状(下部尿路症状)は必ずしも相関しない。いわゆる前立腺肥大症に対する手術治療成績を規定する因子も判然としない現状にあるが、その一方で、排尿障害・蓄尿障害を訴えて受診する高齢患者数は年々増加の一途を辿っている。

ウロダイナミクス（尿流動態学）とは、水力学的側面から下部尿路の機能や病態を把握しようとする比較的新しい学問であり、コンピューターの発展とともに、近年の泌尿器科領域でも著しい進歩を遂げつつある領域のひとつである。上述のような背景から、その診断治療の有力な武器となるウロダイナミクスの役割は確実に大きくなっているが、今回の研究は、特に高齢男性に的を絞り、ウロダイナミクスという臨床的手法を用い下部尿路機能異常を解析解明しようとするものであり、中でも膀胱排尿筋の機能異常に注目し、臨床像の詳細を明らかにすることを目的としたものである。

今回用いたウロダイナミクスは、膀胱の蓄尿機能評価のための膀胱内圧測定、下部尿路閉塞及び排尿筋収縮力評価のための pressure flow study（排尿圧尿流量同時測定）、micturitional urethral pressure profilometry、そして continuous occlusion test である。第１部では高齢男子の代表的疾患である前立腺肥大症を主軸とし、そのウロダイナミクス所見を種々の角度から検討した。さらに前立腺切除術の治療成績についての詳細な検討から治療予後規定因子を考察した。第２部では下部尿路症状という自覚所見に注目し、膀胱機能異常との関連を検討した。特に下部尿路に閉塞のない症例群の自覚症状と膀胱機能異常に関して詳細な検討を行い、加齢と膀胱機能の変化に関する考察を行った。最後に、高齢男子の排尿筋機能異常の特徴を捉え、そのウロダイナミクス的検索の意義を整理し、排尿筋機能異常の自然史に関する考察を行った。以下、結果を要約する。

第Ｉ部　前立腺肥大症と膀胱機能異常

（１）前立腺肥大症と蓄尿時膀胱内圧所見

経尿道的前立腺切除術（TURP）を行った前立腺肥大症 437 例の術前膀胱内圧検査所見を検討した結果、約 60％に蓄尿相における排尿筋の無抑制収縮(DI)を認めた。DI 陽性群は陰性群に比し、高齢傾向であり、かつ排尿障害・蓄尿障害とも高度であった。また、コリン作動薬に対する膀胱の除神経過敏反応を全体の 12.5%で認め、陽性例のほとんどは DI 陽性例であった。DI および除神経過敏反応の陽性率とも年齢とともに高まった。術後の蓄尿障害改善不良例の特徴は術前 DI を有する高齢者であった。また、術後の排尿障害は高齢で術前 DI や除神経過敏反応を有する排出障害のつよい症例で遷延する傾向にあった。

（2）前立腺性閉塞の有無と膀胱機能

TURP 前後に pressure flow study を施行し、閉塞の有無や排尿筋収縮力と自覚症状を中心とした臨床所見との関係を検討した結果、自覚症状は他覚所見に非特異的であった。自覚症状の程度は尿流率や閉塞の有無の指標とはならず、また、症状の背景には閉塞の有無に関わらない排尿筋収縮力の低下や DI などの膀胱機能異常が存在することが判明した。

（3）ウロダイナミクスと手術成績

TURP は pressure flow study 上閉塞が明らかでない症例に対しても有効であったが、術前に閉塞の不明瞭な症例群を DI の有無で 2 群に分別すると、DI を有する症例群で術後の症状改善率が有意に不良であった。

第 II 部　下部尿路症状を有する高齢者の膀胱機能

（1）下部尿路症状を有する高齢男性の排尿筋収縮能

排尿に際し膀胱排尿筋が収縮を開始してから終了するまでの持続時間(DCD)に注目し、58 症例において下部尿路症状（LUTS）や閉塞の有無との関連を検討した。その結果、下部尿路閉塞の指標のひとつである最大尿流時排尿筋圧と DCD の間には弱い相関を認めたが、排尿筋収縮力の弱い非閉塞群と収縮力の強い閉塞群との群間比較では有意差を認めなかった。特に LUTS の程度と DCD の間には何ら相関を認めず、多変量解析の結果、DCD は最大尿流時排尿筋圧,膀胱容量および収縮力の組み合わせにより最も良く表されることがわかった。

（2）閉塞のない高齢男性の膀胱機能異常

LUTS を有しながら、尿水力学的に前立腺肥大による下部尿路閉塞を認めない 193 症例の膀胱機能異常を検討した結果、最も多く認められた機能異常は DI であった(49％)。排尿筋収縮力の低下も高頻度に認められ(46％)、両者の合併が 12％にみられた。一方、17％の患者は下部尿路機能異常を全く認めなかった。LUTS は DI 有り群、収縮力低下群、DI 有りかつ収縮力低下群、正常群の 4 群間で全く有意差を認めなかった。DI を有する患者および排尿筋収縮力の弱い患者の割合は年齢とともに増加する傾向を示したが、LUTS に関しては一切加齢に伴う傾向を示さなかった。

以上の結果より、高齢男性の排尿筋機能異常は多様性を有し、併存する前立腺肥大に伴う種々の程度の下部尿路閉塞や老化による修飾を受けることが明らかとなった。また、背景にある各膀胱機能異常の罹患率は加齢に伴い上昇する傾向にあることがわかった。ウロダイナミクスにより前立腺肥大症に対する手術予後を詳細に予測することが可能であった。特に重要な機能異常は DI と考えられ、DI は閉塞に随伴し、年齢と相関し、背景に神経因性膀胱を疑い、そして、手術成績不良例を予測可能であった。閉塞と膀胱機能異常、老化などが複雑

に関連している一方で、これらに関係なく下部尿路の症状は類似しており、鑑別が困難であることが判明した。患者の下部尿路機能をより正確に把握し、より適切な治療指針を打ち出す上で、高齢男性におけるウロダイナミクスの意義はきわめて大きいものと考えられた。

学位論文審査の要旨

主　査　　教　授　　小　柳　知　彦

副　査　　教　授　　田　代　邦　雄

副　査　　教　授　　眞　野　行　生

学　位　論　文　題　名

高齢男子の膀胱排尿筋機能異常に関するウロダイナミクス的考察

学位論文内容について、まず申請者より以下の如く説明があった。

ウロダイナミクス（尿流動態学）とは、水力学的側面から下部尿路の機能や病態を把握しようとする比較的新しい学問であるが、今回の研究は、特に高齢男性の膀胱排尿筋の機能異常に的を絞り、ウロダイナミクスという臨床的手法を用い、臨床像の詳細を明らかにすることを目的としたものである。用いたウロダイナミクスは、膀胱の蓄尿機能評価のための膀胱内圧測定、下部尿路閉塞及び排尿筋収縮力評価のための pressure flow study（排尿圧尿流量同時測定）、micturitional urethral pressure profilometry、そして continuous occlusion test である。第１部では高齢男子の代表的疾患である前立腺肥大症を主軸とし、そのウロダイナミクス所見を種々の角度から検討し、治療成績についての詳細な検討から治療予後規定因子を考察した。まず、経尿道的前立腺切除術（TURP）を行った前立腺肥大症 437 例の術前膀胱内圧検査所見を検討した結果、約 60％に蓄尿相における排尿筋の無抑制収縮(DI)を認めた。DI 陽性群は陰性群に比し、高齢傾向であり、かつ排尿障害・蓄尿障害とも高度であった。また、コリン作動薬に対する膀胱の除神経過敏反応を全体の 12.5%で認めた。DI および除神経過敏反応の陽性率とも年齢とともに高まった。術後の排尿障害は高齢で術前 DI や除神経過敏反応を有する排出障害のつよい症例で遷延する傾向にあった。次に、TURP 前後に pressure flow study を施行し、閉塞の有無や排尿筋収縮力と自覚症状を中心とした臨床所見との関係を検討した。その結果、自覚症状は他覚所見に非特異的であった。自覚症状の程度は尿流率や閉塞の有無の指標とはならず、また、症状の背景には閉塞の有無に関わらない排尿筋収縮力の低下や DI などの膀胱機能異常が存在することが判明した。手術成績に関する検討では、術前に閉塞の不明瞭な DI 群が成績不良であることが判明した。第２部では下部尿路症状という自覚所見に注目し、膀胱機能異常との関連を検討した。まず、排尿に際し膀胱排尿筋が収縮を開始してから収縮を終了するまでの持続時間(DCD)に注目した。その結果、症状の程度と DCD の間には何ら相関を認めなかった。他覚的にも有用なものではなかった。次に LUTS を有しながら、尿水力学的に前立腺肥大による下部尿路閉塞を認めない症例の膀胱機能異常を検討した。最も多く認められたものは DI であった(49％)。排尿筋収縮力の低

下も高頻度に認められ(46%)、両者の合併が12%にみられた。一方、17%の患者は下部尿路機能異常を全く認めなかった。LUTS は 4 群間で全く有意差を認めなかった。DI を有する患者および排尿筋収縮力の弱い患者の割合は年齢とともに増加する傾向を示したが、LUTS に関しては一切加齢に伴う傾向を示さなかった。以上の結果より、高齢男性の排尿筋機能異常は多様性を有し、併存する前立腺肥大に伴う種々の程度の下部尿路閉塞や老化による修飾を受けることが明らかとなった。また、背景にある各膀胱機能異常の罹患率は加齢に伴い増加する傾向にあることがわかった。ウロダイナミクスにより前立腺肥大症に対する手術予後を詳細に予測することが可能であった。一方で、背景の病態によらず下部尿路症状は類似しており、鑑別が困難であることが判明した。患者の下部尿路機能をより正確に把握し、より適切な治療指針を打ち出す上で、ウロダイナミクスの意義はきわめて大きいものと考えられた。

引き続いて、ウロダイナミクスの方法論や定義に関すること、前期後期高齢者の機能異常と治療成績について質疑が成された。次いで、加齢に伴う下部尿路機能異常の自然史に関する質疑があり、高齢女性の下部尿路機能の変化や特徴についての質疑に続いた。全身の神経学的評価においても高齢者はいわゆる老化による種々の変化が認められる旨、副査よりコメントがあり、正常な老化と神経学的な異常の線引きが難しいこと、例えば DI に関しても、本当に DI なのか、神経因性膀胱に伴う排尿筋過反射なのか、診断が難しい場合がある点が強調された。

これら一連の研究は米国泌尿器科学会、国際禁制学会をはじめとする関連の国際学会で発表され、高い評価を受けた。既に関連の一流雑誌にも掲載されており、今後のさらなる発展が期待されている。

審査委員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。