

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23650317

研究課題名(和文) 前立腺全摘術後の性機能・尿失禁リハビリテーション

研究課題名(英文) Effects of Phosphodiesterase type 5 inhibitor on sexual and urinary functions after radical prostatectomy

研究代表者

荒井 陽一 (ARAI, Yoichi)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：50193058

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：前立腺全摘術後の性機能障害と尿失禁に対してPDE5阻害剤が有効であるかを検討した。術後に悪化した性機能と尿禁制は経時的に回復するが、PDE5阻害剤内服群は非内服群に比べて性機能と尿禁制の回復が良好であり、術後早期から内服するほうが良いことが示唆された。しかしながら、術直後からの内服では一過性の尿失禁悪化を認めた。基礎実験で、PDE5阻害剤は従来報告されている組織保護作用とは別に尿道括約筋を弛緩する作用を持ち、尿失禁を防ぐ反射機構が減弱することが解った。PDE5阻害剤は性機能・尿禁制の回復に貢献し、早期内服が勧められるが、術直後からの内服で一過性に尿失禁悪化が起こることが判明した。

研究成果の概要(英文)：The effects of phosphodiesterase type 5 inhibitor (PDE5i) on recovery of sexual and urinary function (SUF) after radical prostatectomy were evaluated. Scores of SUF initially deteriorated to the lowest values soon after surgery and gradually improved thereafter. Patients taking PDE5i from a median of 3 months after surgery showed better recovery of SUF compared with patients taking no medication. What is interesting in the study was that the postoperative temporary deterioration in urinary continence was prominent in patients taking PDE5i immediately (the next day) after the surgery. Our basic research has revealed that PDE5i, tadalafil, dose-dependently attenuated the urethral continence reflex by relaxing the external urethral sphincter. So we concluded that PDE5i could contribute to recovery of SUF after radical prostatectomy. However, the likelihood of a temporary deterioration in urinary incontinence when PDE5i is administered immediately after surgery must be kept in mind.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・リハビリテーション医学・福祉工学

キーワード：前立腺全摘術 リハビリテーション PDE5阻害剤 尿失禁 勃起障害 性機能障害

1. 研究開始当初の背景

前立腺全摘除術後の2大合併症に勃起障害と尿失禁がある。‘命さえ助かればよい’という考えはひと昔前の話で、現代では癌の根治に加えて QOL 保持が求められている。前立腺癌特異抗原検査の普及により性機能を大切に考える 40~50 代の若い前立腺癌症例が見つかるようになり、それに伴い勃起障害・尿失禁からの早期回復のニーズは高まりつつあり、現在われわれ泌尿器科医はこれら術後合併症をいかに減らすかという課題に直面している。勃起に関わる海綿体神経を温存する神経温存術式は、1990 年代後半に米国で初めて提唱され、それ以来何度も改良が加えられて成績が少しずつ向上し現在に至る。しかしながら、最近の長期成績の研究から、残念ながら神経温存手術による機能温存には一定の限界があることがわかってきた。そこで、術後の陰茎リハビリテーションという概念が近年非常に注目されている。陰茎リハビリテーションは、前立腺全摘除術後の勃起機能を最大限に回復させるため、何らかの薬剤やデバイスを使用することと定義され、陰茎の酸素化を術後早期から行うことで、手術侵襲や術後の低酸素状態により引き起こされる陰茎海綿体の線維化を防止しようとする試みである。

Phosphodiesterase type5 inhibitor (PDE5i)は動物基礎実験で組織の線維化を防ぐ組織保護作用や陰茎海綿体細胞のアポトーシス抑制効果をもつことが報告されており、内服という利便性から性機能回復の陰茎リハビリテーションとして最も期待される方法の一つである。実臨床での PDE5i の効果についていくつかのランダム化研究が報告されているものの見解は定まっておらず、いまだ論議の的となっている。一方で、PDE5i の尿失禁回復への促進効果については、さらにエビデンスがない。

2. 研究の目的

そこで今回は、前立腺全摘除術後の勃起障害および尿失禁からの回復リハビリテーションとしての PDE5i の有効性を明らかにする。また、これまで研究されていなかった PDE5i の尿道に対する作用をラットを用いた基礎実験で調べる

3. 研究の方法

本研究では、これまでの当施設の臨床データの解析と動物実験の結果の両方から PDE5i の効果を評価した。

(1) 臨床における PDE5i の効果 : Retrospective 調査

2001 年から 10 年間に当院で行われた恥骨後式前立腺全摘除術症例のうち、両側神経温存術を施行した 152 例を対象とした。2008 年までは患者の希望に応じて PDE5i による陰茎リハビリテーションを行っており、全例を術後フォロー中に

PDE5i を用いた陰茎リハビリテーションを希望した症例群 (PDE5i 内服群) と希望しなかった症例群 (非内服群) に二分し、性機能と尿禁制の経時的な変化を群間で比較した。さらに、術後の PDE5i 開始時期によりその回復効果に違いがあるかを調べるために、PDE5i 内服群を内服開始の中央値である 3 カ月で 2 つのサブグループに分け、術後 3 カ月以内に PDE5 阻害剤内服を開始した症例群 (早期内服群) と、3 カ月以降に PDE5 阻害剤を群 (3 カ月以降群) の性機能および尿禁制の経過を調べ比較した。

上記サブグループ解析の結果から早期群の成績が良い傾向があり、早期の投与の有効性が示唆されたため (後述)、同意の得られた症例には PDE5 阻害剤投与を術直後、すなわち手術翌日から内服開始するプログラムを提供できるようにした (超早期群)。2008 年 6 月以降に両側神経温存前立腺全摘除を受けた 51 症例のうち超早期群プログラムに参加した 46 例の、術前・術後の性機能および尿禁制を調べ、PDE5 超早期内服の効果、早期群、3 カ月以降群および非内服群と比較した。

性機能および排尿機能の評価は自己記入式アンケート調査票 Extended Prostate Cancer Index Composite (EPIC)15 あるいは University of California Los Angeles Prostate Cancer Index (UCLA-PCI)16 を用いて術前、術後 1 ヶ月、3、6、12、18、24、36 ヶ月後に行いった。性機能に関しては性機能スコア (100 点満点で高い点数ほど性機能が良い)、尿禁制に関しては質問票からパッドをまったく使用しない症例の割合 (パッドなし率 (%)) を計算した。経過中に少なくとも 3 回以上アンケートを返送した症例を解析対象とした。

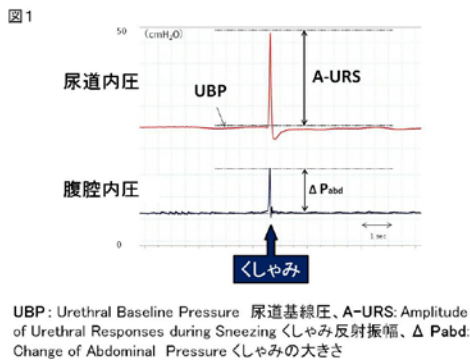
(2) 尿道括約筋機能に対する PDE5 阻害剤の作用の解明

実験はすべて「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」(2006 年 6 月 1 日日本学術会議) に沿って計画され、本学動物実験委員会の承認を受け行った (22 医動-235、2011 医動-110、2012 医動-245)。

35 匹の Sparague-Dawley (SD) ラットを用い、PDE5 阻害剤 (tadalafil ; シアリス®) 経静脈投与前後で、①尿道基線圧 (urethral baseline pressure : UBP)、②くしゃみ反射振幅 * (amplitude of urethral responses during sneezing : A-URS) ③くしゃみ時の腹圧変化 (Δ Pabd) を比較した。

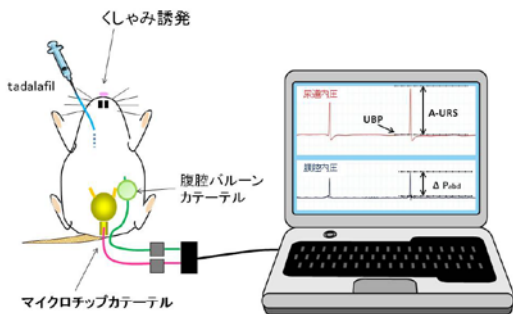
くしゃみは、ラットのひげでやさしく鼻腔を刺激することで誘発した、UBP と A-URS は中部尿道に留置した圧センサー付き 3.5 Fr マイクロチップカテーテル

(SPR-524, Millar Instruments, Houston, TX) にて測定した。UBP はくしゃみが出現する直前の尿道圧の平均値 (cmH₂O)、A-URS はくしゃみ時の UBP からの最大尿道圧までの増幅 (cmH₂O) と定義した。経肛門直腸的に挿入したバルーンカテーテルで腹腔内圧 (pressure of abdomen ; Pabd) を測定し、その基線圧からくしゃみ時の圧上昇分 (ΔPabd) をくしゃみの大きさとして評価した (図 1)。



Tadalafil は 0.02、0.2、0.6、6.0 mg/kg および vehicle を用いて各濃度 7 匹のラットを用いて、経静脈的投与前後に、それぞれくしゃみを少なくとも 20 回以上誘発し、UBP、A-URS、ΔPabd を測定し濃度による効果の違いを比較した (図 2)。

図2 実験のシエーマ



* : くしゃみ誘発尿禁制反射

腹圧性尿失禁を防止するためには、内尿道括約筋機能と尿道支持機構により保たれる平時の尿禁制機構に加えて、くしゃみなどの急激な腹圧上昇時に対応する積極的な尿道閉鎖機構が必要であり、その一つがくしゃみ誘発尿禁制反射である。くしゃみ誘発尿禁制反射は、体性神経である陰部神経に支配される外尿道括約筋および骨盤底筋が、くしゃみによる腹圧上昇の直前に反射的に収縮し、尿道内圧を上昇させて尿漏れを防ぐ尿失禁防止機構である。

4. 研究成果

(1) 臨床における PDE5i の効果 : Retrospective 調査

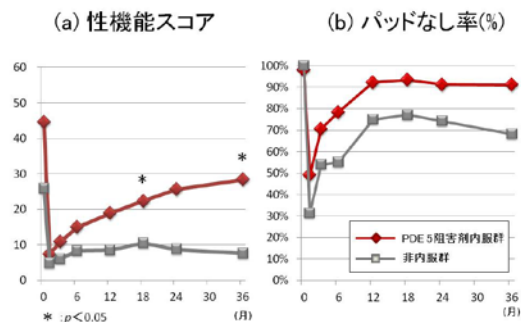
① PDE5i 内服群と非内服群の比較

性機能について : PDE5i 内服群 57 例と非内服群 45 例が対象となった。陰茎リハ

ビリテーションを希望した PDE5i 内服群 57 症例において、手術から内服開始までの期間は中央値 92 日 (27—372 日)、内服継続期間は平均 14.9 カ月であった。

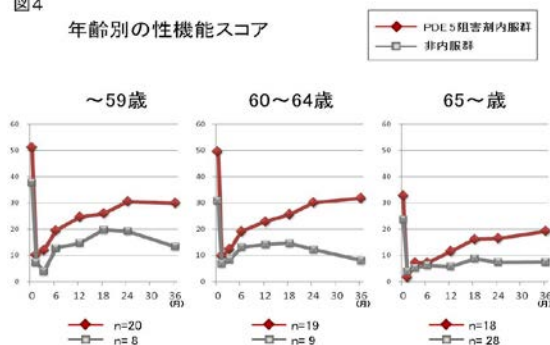
PDE5 阻害剤内服群と非内服群ともに性機能スコアは術後 1 ヶ月に最低値を示すが、PDE5 阻害剤内服群ではその後徐々に性機能スコアが回復するのに対して、非内服群ではスコアの回復を認めなかった (図 3 a)。PDE5 阻害剤内服群の平均年

図3 PDE5阻害剤内服群 (n=57) と非内服群 (n=45) の比較



齢は 62.0 歳と非内服群の 66.7 歳に比して若いかったので、年齢差による影響を否定するために、これらの症例を年齢別に分けて性機能スコアを各々評価したところ、どの年齢においても、PDE5 阻害剤内服群の性機能スコアは回復傾向を示すのに対して非内服群は時間経過とともに性機能スコアが低下しているのが解ることがわかった (図 4)。この時期は患者の

図4 年齢別の性機能スコア



希望に応じて PDE5 阻害剤を開始していたため、結果として PDE5 阻害剤内服群は非内服群よりも性機能に関心がある集団であり、術前から性機能スコアが非内服群よりも高い値になっているなど、データに若干のバイアスがかかっていることは否定できないが、これらの結果からわれわれは PDE5 阻害剤を用いた陰茎リハビリテーションは有効と考えている。

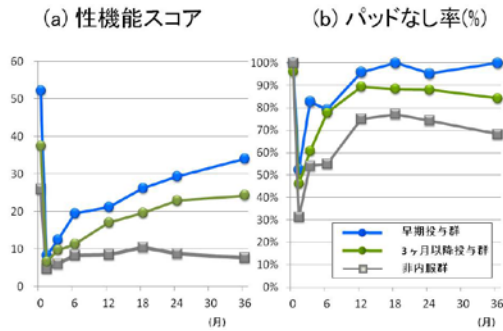
尿失禁について : 性機能の回復のために行った PDE5i 内服だが、パッドなし率を調べてみると、尿禁制の回復にも有効であることが示唆された。パッドなし率は術後にもっとも悪化し、徐々に回復し

てくるが、PDE5i 内服群が良好な回復であった (図 3b)

② 早期群と 3 カ月以降群の比較

PDE5i 内服群のサブグループである早期群 28 例と 3 カ月以降群 29 例を比較した。結果は 2 群間に統計学的有意差を認めなかったが、早期群では 3 カ月以降群に比して、術後の性機能スコアおよびパッドなし率の改善が良好な傾向であった (図 5)

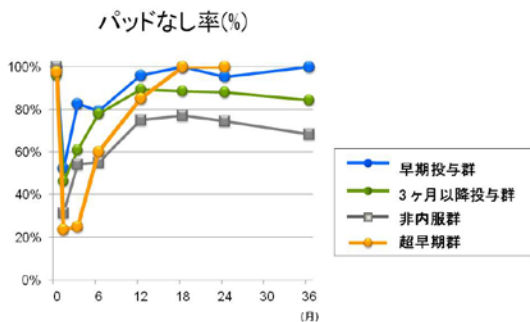
図5 早期群 (n=28) と3カ月以降群 (n=29) の比較



③ 超早期群の試み

サブグループ解析から早期の内服が有効であることが示唆されたために行った超早期群 46 例のうちアンケートが 3 時点以上でもどってきた 41 例の結果を示す。性機能に関しては、超早期群では早期群よりさらなる良い成績が期待されていたが、結果として両群間に有意差はなかった。内服希望で PDE5i を開始した早期群の術前の性機能スコアが高いために直接の比較ができないが、少なくとも期待されていたほどの超早期による回復は認めなかった。一方、パッドなし率に関しては興味深い知見を得た。最終的に 12 か月以降では、超早期群は早期群と同じ尿禁制レベルまで回復するものの、超早期群の術後 1 カ月時点のパッドなし率は悪く、早期群、3 カ月以降群よりも、さらには非内服群よりも低いスコアであった (図 6)。つまり、PDE5i を術直後から内服すると術後の尿失禁が悪化することが判明した。

図6



〈PDE5i の臨床効果のまとめ〉

PDE5i は組織の血流を改善し、組織保護作用を持つことはこれまでの基礎実験で明らかにされているが、今回の臨床研究から得られた結果は、臨床的にも PDE5i が前立腺全摘術後の性機能や尿禁制回復に有効なりハビリテーションであるという結論であった。PDE5i の術後内服開始時期については、今後の検討が必要であるが、我々の臨床データからは、術直後からの超早期内服群に尿失禁が一過性に顕著に認められた。

本研究で新たに見つかった術直後の尿失禁悪化に関して、この機序を説明できる基礎研究はこれまでない。今回、PDE5i の尿道括約筋に対する直接作用を調べた結果を以下 (2) に示す。

(2) 尿道括約筋機能に対する PDE5 阻害剤の作用の解明

UBP、A-URS、 Δ Pabd の測定結果

Tadalafil 投与にて A-URS は有意に低下し (図 7)、0.02 mg/kg から 0.6 mg/kg にかけて用量依存性に低下率が增大した (図 8)。最大用量 (6.0 mg/kg) では、A-URS は投与前 49.9 ± 5.6 cmH₂O から投与後 32.3 ± 3.6 cmH₂O に低下し、その低下率は約 35%であった。この結果より、PDE5i は外尿道括約筋に作用し、その尿禁制反射を弱める作用がある

図7

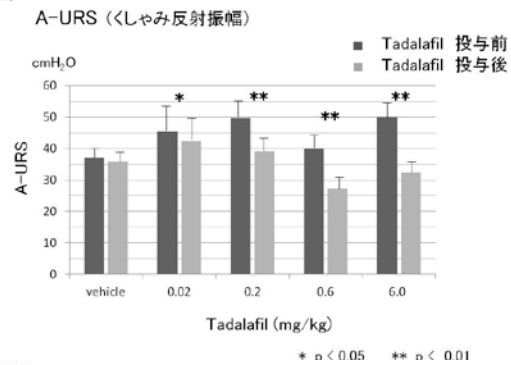
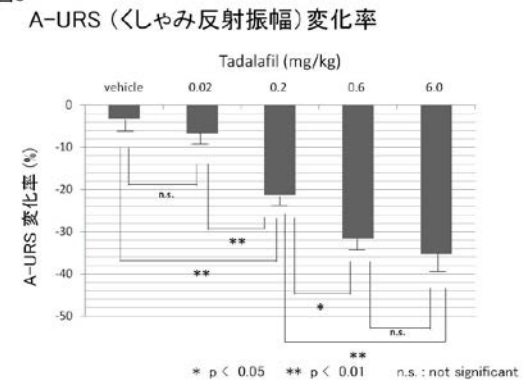


図8

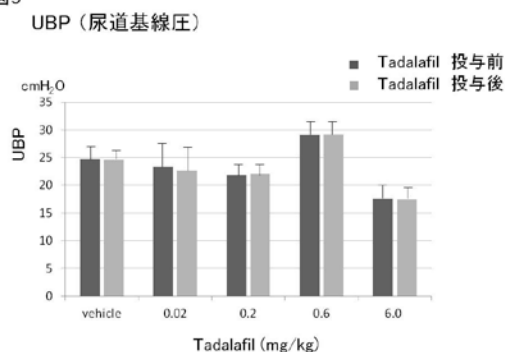


ことが判明した。臨床的には、PDE5i 内服により尿禁制反射が弱まることで尿が漏れやすい状態になると考えられ、研究 (1) で超早期群が術後 1 カ月時点で顕著に尿禁制が悪化した機序と考えられる。

一方、UBP および Δ Pabd は、tadalafil 投与にて、全用量において有意な変化を認めなかった (図 9, 10)。UBP に変化がなかったこ

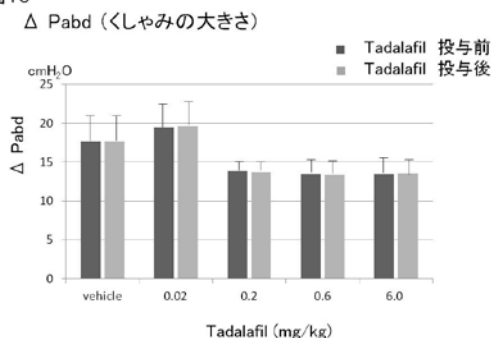
とは、A-URS で示された横紋筋性括約筋の活動とは別の尿禁制作用と言われている通常時の尿禁制を維持する平滑筋性尿道括約筋の活動には tadalafil は影響しないことを意味し、また、 Δ Pabd に変化がなかったことは誘発されたくしゃみの大きさは投薬前後で同等であり、観察された A-URS は tadalafil による効果であったことを意味する。

図9



以上、今回の臨床および基礎研究より、PDE5i は前立腺全摘術後の性機能および尿失禁リハビリテーションとして有効であり、性機能および尿禁制の早期回復のためには術

図10



後早期からの PDE5i 内服が望まれることが判明した。しかしながら、術直後から内服した場合には術後の尿禁制反射が減弱するため、尿失禁を一過性に悪化させてしまう。今後の検討が必要であるが、術後の長期的な性機能よりも短期的な尿禁制による QOL の低下を重要と考える症例では、PDE5i の使用は術直後を避け、術後 1~3 カ月に内服開始するのが望ましいと考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

英文原著

1. 海法康裕, 荒井陽一, State of the Art : 前立腺全摘術後の機能回復(陰茎リハビリテーション), Urology Today, 査読無、20-4 巻 2013 年、188-192
http://www.molcom.jp/item_detail/180962

2. Yasuhiro Kaiho, Shinichi Yamashita, Yoichi Arai, Optimization of sexual function outcome following radical prostatectomy using phosphodiesterase type 5 inhibitors. Int J Urol. 20(3):2013, 285-9.
DOI: 10.1111/iju.12071. (査読有り)

[学会発表] (計 14 件)

1. 海法康裕, 荒井陽一, 癌と性機能、シンポジウム: 前立腺全摘術後の性機能回復(陰茎リハビリテーション)、第 24 回日本性機能学会西部総会 2014 年 1 月 18 日、山口
2. Yasuhiro Kaiho, Shinichi Yamashita, Shunichi Namiki, Yoichi Arai, Symposium: PDE5inhibitors-Their effects on sexual function and more: Effects of Phosphodiesterase type 5 inhibitor on sexual and urinary functions after radical prostatectomy. The 14th The Asia-Pacific Society for Sexual Medicine. 2013 年 6 月 1 日、金沢
3. Yoichi Arai, Voiding function after radical prostatectomy: New insights into male lower urinary tract symptoms. The 101st Annual Meeting of JUA. 2013 年 4 月 27 日、札幌
4. 海法康裕, 教育講演 前立腺全摘術後の機能回復: 神経温存と PDE5 阻害剤によるリハビリテーション、第 21 回中国四国前立腺疾患研究会、2013 年 2 月 16 日、岡山
5. 荒井陽一, 特別講演: 前立腺全摘術の光と影: 尿失禁と如何に向き合うか、福島県前立腺癌懇親会、2012 年 12 月 4 日、福島
6. 海法康裕, 前立腺全摘術後の機能回復: 神経温存と PDE5 阻害剤による陰茎リハビリテーション、第 26 回日本泌尿器内視鏡学会総会、2012 年 11 月 22 日、仙台
7. 荒井陽一, 特別講演: 前立腺全摘術の光と影: 尿失禁と如何に向き合うか、Meet the urologist in Saitama 2012 年 11 月 1 日、埼玉
8. 海法康裕, 泉秀明, 中川晴夫, 荒井陽一, 前立腺全摘術の術前性機能は PDE5 阻害剤による術後尿禁制の回復に関与する、第 19 回日本排尿機能学会、2012 年 8 月 30 日、名古屋
9. 海法康裕, 中川晴夫, 石戸谷滋人, 荒井陽一, 前立腺全摘術の術前性機能は PDE5 阻害剤による術後尿禁制回復に関与する、第 100 回日本泌尿器科学会総会 2012 年 4 月 22 日、東京
10. 海法康裕, 前立腺全摘術後の性機能障害に対する神経温存手術と陰茎リハビリテーション、第 22 回日本性機能学会東部総

会

2012年2月18日、千葉

11. Yoichi Arai, How to improve Early continence after Radical Prostatectomy: Electrostimulation. 29th World Congress of Endourology and SWL.

2011年12月2日、京都

12. 海法康裕、中川晴夫、泉秀明、荒井陽一、前立腺全摘術後の尿失禁に対する PDE 5 阻害薬の効果、第 19 回日本排尿機能学会 2011年9月18日、福井

13. Yoichi Arai, Functional Outcome of Radical Prostatectomy: New insights. Asan-Akita symposium.

2011年9月15日、Saul

14. 荒井陽一、前立腺癌の早期診断の治療 Update、岩手県南泌尿器科医会学術講演会 2011年9月2日、盛岡

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

荒井 陽一 (Arai Yoichi)

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：50193058

(2) 研究分担者

海法 康裕 (Kaiho Yasuhiro)

東北大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：30447130

(3) 連携研究者

川守田 直樹 (Kawamorita Naoki)

東北大学・病院・助教

研究者番号：00617524