

平成30年 6月13日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26293348

研究課題名(和文) 前立腺全摘術後の機能的アウトカムを改善させる神経温存方法の確立

研究課題名(英文) Establishment of nerve sparing procedure to improve functional outcome of radical prostatectomy

研究代表者

荒井 陽一 (Arai, Yoichi)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：50193058

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,300,000円

研究成果の概要(和文)： 前向き臨床試験にて、術前MRI画像から得られる前立腺癌根治手術における最小残存膜様部尿道長(mRUL)が、術後尿禁制回復を予測し、術前の尿禁制にも関与することを明らかにした。組織接着用シートが神経損傷後の勃起機能改善効果を有することを確認し、そのメカニズムを明らかにした。この成果をもとに神経温存前立腺全摘術症例を対象とした組織接着用シートの前向き臨床試験を実施中である。平成30年度に、中間解析結果を国内外の関連学会にて発表予定である。仙骨表面治療的電気刺激を用いた動物実験で、膀胱、陰茎への血流増加作用があることを見だし、術後の性功能回復への臨床応用の可能性を明らかにした。

研究成果の概要(英文)： Prospective study demonstrated that minimal residual urethral length (mRUL) on preoperative MRI is associated with preoperative urinary function and predicts postoperative urinary continence recovery (Satake Y, Urology, 2018). Using nerve-sparing rat model we originally developed, we revealed that use of tissue sealing sheet attenuated postoperative inflammatory changes and oxidative stress and improved erectile function after cavernous nerve injury in rats (Yamashita S, J Sex Med. 2016;). Based on the findings, randomized clinical controlled study on the efficacy of tissue sealing sheet in robot-assisted radical prostatectomy is ongoing. The interim analyses will be reported in 2018 Annual Meeting of American Urological Association. Using rat model, it was demonstrated that sacral surface therapeutic electrical stimulation increases blood flow of penis and bladder, suggesting the possible role of improving functional outcome after radical prostatectomy.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：前立腺癌 前立腺全摘術 尿失禁 ED QOL

1. 研究開始当初の背景

前立腺特異抗原 (PSA) 検査や前立腺癌検診の普及により前立腺癌の早期発見が可能となっている。前立腺全摘術で治癒可能な前立腺癌が大幅に増加し、前立腺全摘術は推計年間約 20,000 件に達する。前立腺全摘術後の長期合併症として尿失禁と勃起障害 (ED) があげられ、生活の質 (QOL) を著しく低下させている。壮年で前立腺癌の治療を受ける症例も増加しており、前立腺癌治療後に長期生存が期待できることから前立腺癌治療後の QOL 向上のためには ED および尿失禁の改善方法を確立させることが非常に重要である。

2. 研究の目的

近年我が国において前立腺癌の罹患率は著しく増加しており、2015 年推計では男性癌の第 1 位になっている。前立腺癌の代表的な治療法として前立腺全摘術が広く行われているが、術後の勃起障害と尿失禁が生活の質 (QOL) を低下させ大きな課題となっている。そこで私たちのこれまでの研究成果を基盤として、

- (1) 術後尿失禁のハイリスク群の同定と臨床決断支援ツールの開発
- (2) 術後の勃起機能を阻害する因子の解明
- (3) 術後 ED 予防法の開発
- (4) 尿禁制、性功能回復における仙骨表面治療的電気刺激療法の有用性と安全性の検証

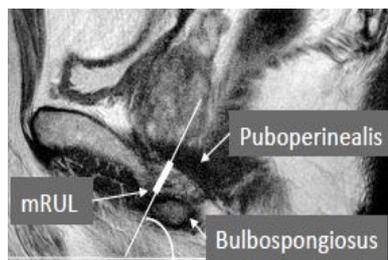
の 4 つの観点から、前立腺全摘術後の機能的アウトカムを改善させる神経温存方法を確立させ、術後の QOL を向上させることが本研究の目的である。

3. 研究の方法

(1) 【研究 1】前立腺全摘術後の尿失禁のハイリスク群の同定と臨床決断支援ツールの開発

術前 MRI 画像所見と術後の尿禁制回復の関連性を明らかにする目的で、平成 18 年から前向き臨床試験を開始した。術前の 3.0 テスラ MRI 画像を用いて尿禁制への関与が推測される骨盤底筋の解剖 (括約筋長、肛門挙筋幅など) を定量的に測定した。尿禁制は、術前、術後 1, 3, 6, 12, 18, 24, 36 ヶ月に、Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) で評価した。

MRI 画像による mRUL の測定方法



(2) 【研究 2】動物モデルを用いた術後の勃起機能を阻害する因子の解明および神経温存方法の確立。

私たちは前立腺全摘術後の ED モデルであるラット陰茎海綿体神経温存モデルを開発した。同モデルを用いて、神経剥離後の勃起機能回復の阻害因子として炎症性サイトカイン IL-6 の関与を見いだした。ついで私たちは組織接着用シートの抗炎症作用に着目し、神経剥離モデルを用いて、術後の勃起機能の改善効果とそのメカニズムについて分子生物学的に検討した。

(3) 【研究 3】前立腺全摘術後の ED 予防法を確立させる前向き臨床試験の実施。

上記研究 3 の成果をもとに、神経温存前立腺全摘術症例を対象とした組織接着用シートの有用性に関する前向き臨床試験 RCT を実施した。東北大学倫理委員会の承認のもとに、神経温存前立腺全摘術症例を対象とした。UMIN に登録センターを設置し、最小化法で 2 群に割付し、前向きに臨床試験をおこなった。目標症例数は 150 例で、術前および術後 1, 3, 6, 12 ヶ月の 1 年間観察を行い、EPIC にて機能的アウトカムを評価した。

(4) 【研究 4】術後の尿失禁、ED における仙骨表面治療的電気刺激療法 (SS- TES) の有用性の検証。

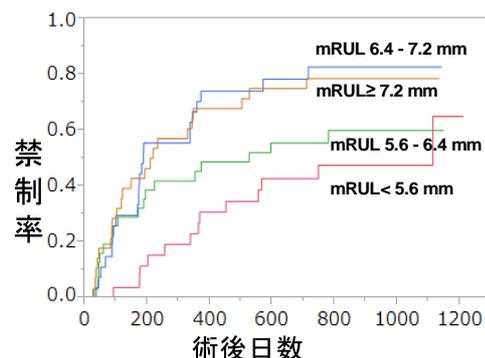
すでに探索的研究にて本装置の尿失禁早期リハビリテーションの有用性を見出した。この成果をうけて臨床応用を視野に尿失禁だけでなく勃起機能に関して仙骨電気刺激による膀胱、陰茎などへの効果をラットで検討した。

4. 研究成果

(1) 【研究 1】前立腺全摘術後の尿失禁のハイリスク群の同定。

研究期間内に 113 例が登録され、3 年間の経過観察を行った。その結果、MRI 画像から得られる最小残存膜様部尿道長 (mRUL) が、術後尿禁制回復を予測することを見いだした。また mRUL は術前の尿禁制にも関与することを明らかにした。これら研究成果について国際学会で報告するとともに論文

mRUL と術後尿禁制回復状況



として発表した(Satake Y, Urology. 2018 ;112:138-144)。mRUL は私たちが見いだした新規の因子であり、手術操作で直接傷害されない尿道括約筋のポリウムを反映していると考えられる。現在、ロボット支援前立腺全摘術において、既知の尿禁制予測因子と組み合わせた臨床決断支援ツールの開発に取り組んでいる。

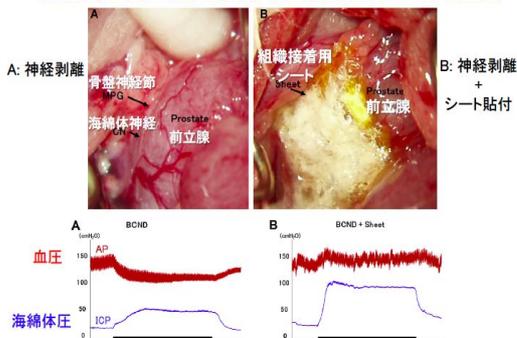
(2) 【研究2】動物モデルを用いた術後の勃起機能を阻害する因子の解明および神経温存方法の確立。

神経温存部位に組織接着用シートを貼付することにより、神経剥離後に見られる勃起機能低下を抑制できることを見いだした。さらにそのメカニズムを分子生物学的に解析し、炎症性サイトカイン IL6 の発現が抑制されることを明らかにした。研究成果を日本泌尿器科学会総会およびアメリカ泌尿器科学会総会で報告し、英文論文として発表した(Yamashita S, J Sex Med. 2016;13:1448-54)。この研究成果が以下の研究3の臨床試験 RCT につながった。

(3) 【研究3】前立腺全摘術後の ED 予防法を確立させる前向き臨床試験の実施。

平成 28 年度末までに 142 例を登録し、平成 29 年度末に全ての症例で1年間の観察を終了した。周術期には特に重篤な有害事象は見られなかった。現在、CRF を回収中であるが、中間解析結果については、2018 年米国泌尿器科学会年次総会(サンフランシスコ)(演題採択済み)、第 15 回泌尿器科再建再生研究会(沖縄)にて発表を予定している。

機能低下を抑制するための組織接着用シートの応用



(4) 【研究4】術後の尿失禁、ED における仙骨表面治療的電気刺激療法(SS- TES)の有用性の検証。

SS- TES を用いた動物実験で、膀胱、陰茎への血流増加作用があることを見いだした。私たちは既に、SS- TES が術後早期の尿禁制改善効果を有することを見いだしており、今回の結果は血流改善の観点から臨床効果を裏付けるものであった。

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)

1. Satake Y, Kaiho Y, Saito H, Yamada T, Kawamorita N, Yamashita S, Mitsuzuka K, Yamada S, Ito A, Arai Y. Estimated Minimal Residual Membranous Urethral Length on Preoperative Magnetic Resonance Imaging Can Be a New Predictor for Continence After Radical Prostatectomy. Urology. 2018 Feb;112:138-144. doi: 10.1016/j.urology.2017.11.008. Epub 2017 Nov 20. 査読有
2. Yamashita S, Fujii S, Kamiyama Y, Kawasaki Y, Izumi H, Kawamorita N, Mitsuzuka K, Adachi H, Kaiho Y, Ito A, Arai Y. Impact of Tissue Sealing Sheet on Erectile Dysfunction in a Rat Model of Nerve-Sparing Radical Prostatectomy. J Sex Med. 2016 Oct;13(10):1448-54. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.07.015. Epub 2016 Aug 23. 査読有

(学会発表)(計 12 件)

1. 山下慎一、三塚浩二、伊藤明宏、安達宣、海法康裕、川守田直樹、齋藤英郎、中川晴夫、泉秀明、川崎芳英、藤井紳司、荒井陽一。ロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘術後の勃起障害に対する組織接着用シートの有効性に関する無作為比較対照試験：中間解析報告。第 15 回泌尿器科再建再生研究会, 2018.
2. Yamashita S, Mitsuzuka K, Ito A, Adachi H, Kaiho Y, Kawamorita N, Saito H, Nakagawa H, Izumi H, Kawasaki Y, Goto T, Fujii F, Arai Y (Poster Accepted). Effect of tissue sealing sheets on erectile function following robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: Interim results of a randomized controlled trial. 2018 Annual Meeting of American Urological Association, 2018.
3. Yamashita S, Kamiyama Y, Fujii S, Endo E, Kawasaki Y, Izumi H, Kawamorita N, Mitsuzuka K, Adachi H, Kaiho Y, Ito A, Arai Y (Poster) : Impact of tissue sealing sheet on erectile dysfunction in a rat model of nerve-sparing radical prostatectomy. 2016 Annual Meeting of American Urological Association, 2016.
4. Takahashi M, Mitsuzuka K, Kaiho Y, Ito A, Arai Y (Poster) : Who benefits from robot-assisted radical prostatectomy in terms of functional

outcome? 2016 Annual Meeting of American Urological Association, 2016.

5. Satake Y, Saito H, Kaiho Y, Nakagawa H, Arai Y.: Estimated minimal residual membranous urethral length on preoperative MRI can be an independent predictor for continence after radical prostatectomy. 2015 Annual Meeting of European Association of Urology, 2015.
6. 山下慎一、海法康裕、荒井陽一(シンポジウム): 前立腺全摘術後の性機能アウトカム: 次に何が必要か?」術後勃起障害のメカニズムとその克服法を探る 第104日本泌尿器科学会総会, 2016.
7. 高橋正博、三塚 浩二、海法 康裕、伊藤 明宏、荒井 陽一: ロボット支援前立腺全摘除術と恥骨後式根治的前立腺全摘術の術後QOLの比較 第104日本泌尿器科学会総会, 2016.
8. 荒井陽一(特別講演): 前立腺全摘術のアウトカム検証: みちのくからのメッセージ 第99回日本泌尿器科学会四国地方会, 2016.
9. 荒井陽一(特別講演): 骨盤外科医が知っておくべき排尿機能と性機能評価表. 第25骨盤外科機能研究会学術講演会, 2015.
10. 荒井陽一(特別講演): 前立腺全摘術のアウトカム検証: みちのくからのメッセージ. 第619回日本泌尿器科学会東京地方会, 2015.
11. 荒井陽一(特別講演): 前立腺癌の診療最前線 東北薬科大学地域医療研修会, 2015.
12. 荒井陽一(特別講演): 前立腺全摘術のアウトカム検証: みちのくからのメッセージ. 第27回奈良県医師会泌尿器科部会学術講演会, 2015.

〔図書〕(計1件)

1. 荒井陽一、高橋 悟、山本新吾、土谷順彦(編). Urologic Surgery Next ロボット支援手術. 総ページ数183. メディカルビュー社 2018

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等
研究内容・成果等についてはホームページでも発信している。
<http://www.uro.med.tohoku.ac.jp/index.html>

6. 研究組織
(1)研究代表者
荒井 陽一(Arai, Yoichi)
東北大学・医学系研究科・教授
研究者番号: 50193058

(2)研究分担者
山下 慎一(Yamashita, Shinichi)
東北大学・大学病院・講師
研究者番号: 10622425

三塚 浩二(Mitsuzuka, Koji)
東北大学・大学病院・講師
研究者番号: 80568171

川守田 直樹(Kawamorita, Naoki)
東北大学・大学病院・助教
研究者番号: 00617524

泉 秀明(Izumi, Hideaki)
東北大学・医学系研究科・助教
研究者番号: 80722545

佐藤 琢磨(Sato, Takuma)
東北大学・大学病院・助教
研究者番号: 80804856

海法 康裕(Kaiho, Yasuhiro)
東北大学・医学系研究科・非常勤講師
研究者番号: 30447130

中川 晴夫(Nakagawa, Haruo)
東北大学・医学系研究科・非常勤講師
研究者番号: 80333574

齋藤 英郎 (Saito, Hideo)
東北大学・医学系研究科・非常勤講師
研究者番号：00466559

並木 俊一 (Namiki, Shunichi)
東北大学・医学系研究科・助教
研究者番号：40400353

(3)連携研究者
()

研究者番号：

(4)研究協力者
()