

令和 4 年 5 月 25 日現在

機関番号：83903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K09213

研究課題名(和文)膀胱微小循環評価と非侵襲的な膀胱壁弾性の定量化

研究課題名(英文) Assessment of bladder microcirculation and quantification of bladder wall elasticity

研究代表者

野宮 正範(Nomiya, Masanori)

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・病院・医長

研究者番号：00398348

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：高齢者の下部尿路機能障害発症メカニズムにおいて膀胱血流障害(膀胱虚血)が注目されている。しかしながら、実臨床では、膀胱虚血を反映する簡便で再現性のあるバイオマーカーや検査法がない。本研究は、一般外来で行われる膀胱内視鏡検査の情報に加え、組織に接触することなく血流測定が可能なレーザードブラ血流計(非接触プローブ)を用いて膀胱粘膜の血流測定を行った。研究成果として、高齢者の膀胱壁構造変化(膀胱粘膜微小血管走行の変化)ならびに膀胱粘膜血流減少は、高齢者の下部尿路症状の重症度と関連すると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

レーザードブラ血流計(非接触プローブ)を用いた膀胱粘膜血流の評価法は、高齢患者にも侵襲少なく有用な検査法と思われる。膀胱微小循環を評価することにより、高齢者の下部尿路機能障害の病態解明、下部尿路症状の診断および治療効果の判定にも応用できると考える。つまり、下部尿路機能障害の領域に、これまでになかった血管保護と血流改善をターゲットとした新たな診断治療法を提案できる。

研究成果の概要(英文)：Chronic bladder ischemia is potentially a common cause of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the elderly. In clinical practice, however, there are no convenience and reproducible biomarkers or unified measurement of bladder blood flow that reflect the severity of LUTS induced by bladder ischemia. Therefore, we investigated the association between bladder structural changes (mucosal microvascular changes and trabeculation as an indicator of fibrosis formation of the bladder), bladder blood flow and severity of LUTS in the elderly. The present study showed that the decreased vascularization and the reduction of blood flow in the bladder may be an important contributing factor in the development of LUTS in the elderly. The prevention and improvement of bladder circulation may be a possible therapeutic target in the development of LUTS in the elderly.

研究分野：排尿生理・薬理

キーワード：虚血 膀胱 下部尿路症状 加齢

1. 研究開始当初の背景

近年、疫学研究において生活習慣病や動脈硬化と下部尿路症状との関連性が指摘されている。また、前立腺肥大症に伴う下部尿路閉塞患者を対象とした臨床研究では、膀胱血流の改善不良例で下部尿路症状が残存するなど、高齢者における膀胱血流障害（膀胱虚血）が注目されている。しかしながら、膀胱虚血を反映する簡便で再現性のあるバイオマーカーや検査法は存在しない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、高齢者における膀胱微小循環の評価と非侵襲的に膀胱壁の構造的変化を把握できるシステムを開発することである。

3. 研究の方法

研究 膀胱の構造的変化（粘膜微小血管変化と肉柱形成）と下部尿路症状との関連性

【対象と方法】尿路上皮癌術後の定期検査及び血尿・膀胱形態異常のため膀胱鏡検査を施行した61名、合計100回の保存映像と下部尿路症状スコアを解析した。IPSSは膀胱鏡検査日に記入された。粘膜微小血管の評価は、血管走行の変化を3段階（V1：分岐血管と微小血管を確認できる、V2：分岐血管を確認できるが微小血管が不明瞭、V3：分岐血管と微小血管ともに不明瞭）に分類し、肉柱形成も同様に3段階（T0-1：なし～膀胱壁の局所的な凹凸、T2：全体的な凹凸、T3：憩室様変化を伴う全体的な凹凸）に分けた（図1、図2）。両分類のグレードとIPSS、年齢、前立腺肥大症合併、生活習慣病併存、BCG膀胱内注入既往との関連性を検討した。統計解析は、One-way ANOVA（Bonferroni法）とカイ2乗検定を用いた。

研究 非接触式レーザー Doppler 血流計を用いた膀胱粘膜血流測定 膀胱粘膜血流減少と高齢者下部尿路症状との関連性

【対象と方法】尿路上皮癌術後の定期フォローのため、外来で膀胱鏡検査を施行された男性患者18例を対象とした。BBFは、軟性膀胱鏡で膀胱内観察後、内視鏡操作チャンネルからレーザー Doppler 血流計（オメガフロー非接触式プローブ）を挿入し、膀胱右壁、後三角部、膀胱左壁の正常粘膜の血流を測定し平均化した（図4）。膀胱内への生理食塩水注入は200mlまでとした。IPSS 8を有意な下部尿路症状あり、OABSSの尿意切迫感 2かつ合計点3以上をOABありと診断した。BBFと各症状スコア、年齢、生活習慣病（高血圧、糖尿病、脂質異常、肥満）因子数、前立腺推定重量および膀胱内突出の有無との関連性を検討した。統計学的解析は、Spearmann順位相関および Mann-Whitney U検定を用いた。

研究 膀胱壁組織弾性の定量化

超音波エラストグラフィにて膀胱壁の elasticity と fibrosis index の算出

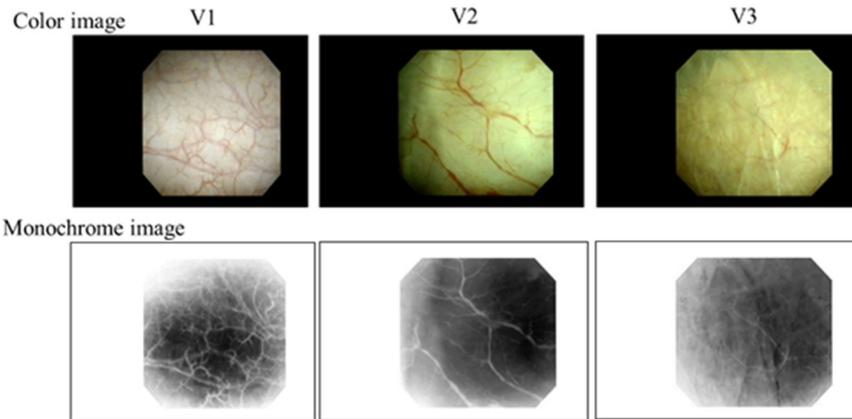
4. 研究成果

研究 膀胱の構造的変化（粘膜微小血管変化と肉柱形成）と下部尿路症状との関連性

【結果】患者背景は、平均年齢74.0歳（男性50名、女性11名）、前立腺肥大症合併32例、生活習慣病併存35例、BCG注入既往12例であった。膀胱の粘膜微小血管はV1群24例、V2群63例、V3群13例に、肉柱形成はT1群44例、T2群38例、T3群18例に分類された。IPSS合計点は、V1とV2群に比較しV3群で有意に高値であり、同様に、T1とT2群に比べT3群で有意に高値であった（図3）。前立腺肥大症の有無は、両分類のグレードと有意な関連性を認めた。生活習慣病併存とBCG注入既往の有無は、両分類のグレードと関連性を認めなかった。年齢の平均値は、両分類のグレード上昇に伴い増加した。

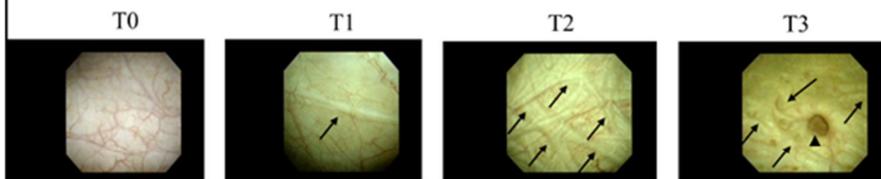
【考案】膀胱の粘膜微小血管変化及び肉柱形成のグレードは、加齢、前立腺肥大症合併の有無、下部尿路症状スコアと関連性を示した。加齢及び前立腺腫大は、膀胱の粘膜微小血管変化及び肉柱形成を招き、高齢者下部尿路症状に関与することが示唆された。

図1 膀胱粘膜微小血管変化(V)のgrade分類



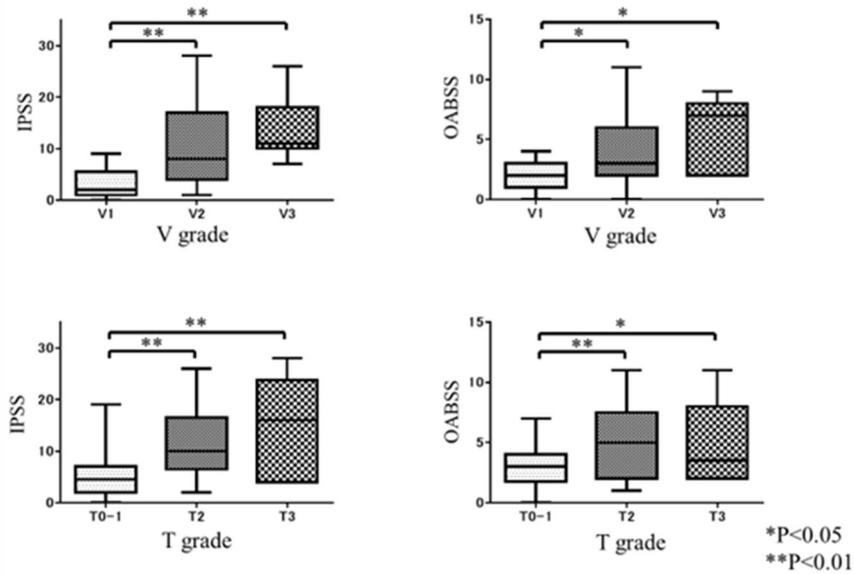
V1:分岐血管と微小血管を確認できる
 V2:分岐血管を確認できるが微小血管が不明瞭
 V3:分岐血管と微小血管ともに不明瞭

図2 膀胱肉柱形成(T)のgrade分類



T0-1:なし～膀胱壁の局所的な凹凸、
 T2:全体的な凹凸、
 T3:憩室様変化を伴う全体的な凹凸

図3 下部尿路症状とV、T grade分類



研究 非接触式レーザードプラ血流計を用いた膀胱粘膜血流測定 膀胱粘膜血流減少と高齢者下部尿路症状の関連性

【結果】患者背景は、平均年齢 72.5 歳、生活習慣病因子数 3 が 6 例、平均前立腺体積は 32.3ml で、膀胱内前立腺突出が 8 例で認められた。平均 BBF と IPSS 合計点 (相関係数 -0.55) ならびに平均 BBF と排尿症状サブタイプ合計点 (相関係数 -0.59) との間に有意な負の相関関係を認めた。IPSS < 8、8 で 2 群に分けたとき、各々の平均 BBB (ml/sec/100g) は、 16.0 ± 4.1 、 10.9 ± 2.5 であり、IPSS 8 群で有意に低値であった (図 5)。生活習慣病因子数 3、前立腺の膀胱内突出ありの症例は、平均 BBF が低い傾向を示した。

【考察】高齢者においても簡便に再現性よく BBF 検査が可能であった。BBF 減少は、IPSS の重症度、生活習慣病因子数、前立腺の膀胱内突出の有無との関連性が示唆された。

研究 膀胱壁組織弾性の定量化

超音波エラストグラフィにて膀胱壁の elasticity と fibrosis index の算出を試みた。しかしながら、膀胱の蓄尿量や腹壁の脂肪量など個々の条件によって影響を受けるため、再現性のある結果を導くことができなかった。

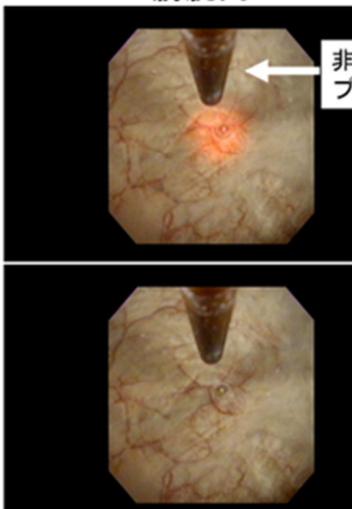
図4 膀胱粘膜血流測定の実際

- 軟性膀胱鏡で膀胱内観察後、内視鏡操作チャンネルからレーザードプラ血流計を挿入し、膀胱右壁、後三角部、膀胱左壁の粘膜血流を測定し平均化
- 膀胱内生理食塩水注入は200ml



オメガフロー 非接触プローベ
<http://www.omegawave.co.jp/products/flo/>

膀胱内



非接触
プローベ

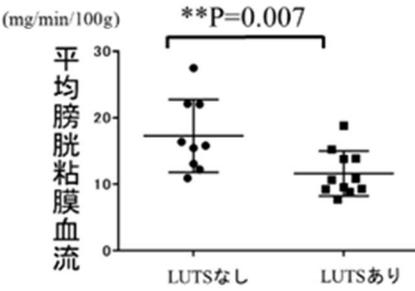
図5 膀胱粘膜血流と下部尿路症状

Spearman順位相関

| | 相関係数 | BBF 有意確率 (両側) |
|---------|----------------|------------------|
| age | -0.091 | 0.719 |
| TUR回数 | -0.117 | 0.645 |
| 前立腺重量 | -0.251 | 0.315 |
| 生活習慣因子数 | -0.338 | 0.171 |
| IPSS合計点 | -.559* | 0.016 |
| 蓄尿症状合計点 | -0.339 | 0.169 |
| 排尿症状合計点 | -.593** | 0.009 |
| OABSS合計 | -0.102 | 0.686 |

LUTSの有無

**P=0.007



平均膀胱粘膜血流 (mg/min/100g)

LUTSなし LUTSあり

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 野宮正範 | 4. 巻 29 |
| 2. 論文標題 フレイル要因としての加齢による下部尿路機能の変化：高齢者尿失禁とフレイルの関連性（特集 LUTSとフレイル・サルコペニア） | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 日本排尿機能学会誌 | 6. 最初と最後の頁 349-352 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------|
| 1. 著者名 野宮正範 西井久枝 吉田正貴 | 4. 巻 39 |
| 2. 論文標題 過活動膀胱と骨盤内慢性虚血 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 CURRENT THERAPY | 6. 最初と最後の頁 45-50 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 野宮正範 西井久枝 早川明良 吉田正貴 | 4. 巻 60 |
| 2. 論文標題 高齢者における下部尿路症状とフレイル・サルコペニアの関係について | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Geriatric Medicine | 6. 最初と最後の頁 239-243 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|------------------------|
| 1. 著者名 野宮正範 西井久枝 吉田正貴 | 4. 巻 90 |
| 2. 論文標題 加齢に伴う泌尿器疾患疾病構造の変化 高齢者の下部尿路機能障害：構造的機能的変化を中心にー | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 腎と透析 | 6. 最初と最後の頁 999-1003 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 野宮正範 石黒茂樹 日比野貴文 西井久枝 吉田正貴 | 4. 巻 25 |
| 2. 論文標題 高齢者の下部尿路機能と下部尿路機能障害 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 泌尿器Care&Cure Uro-Lo | 6. 最初と最後の頁 169-172 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

| |
|-----------------------------|
| 1. 発表者名 野宮正範 |
| 2. 発表標題 慢性骨盤内虚血ラットモデルの開発 |
| 3. 学会等名 日本排尿機能学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 野宮正範 |
| 2. 発表標題 下部尿路閉塞(B00)に起因する 膀胱機能障害と発生機序 |
| 3. 学会等名 日本泌尿器科学会総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 野宮正範 |
| 2. 発表標題 膀胱粘膜微小血管の変化と 下部尿路症状の関連性 |
| 3. 学会等名 第26回 日本排尿機能学会 |
| 4. 発表年 2019年～2020年 |

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 野宮正範 |
| 2. 発表標題 高齢者の過活動膀胱に対する薬物療法を再考する |
| 3. 学会等名 第32回 日本老年泌尿器科学会 |
| 4. 発表年 2019年～2020年 |

| |
|-------------------------------|
| 1. 発表者名 野宮正範 |
| 2. 発表標題 下部尿路症状と膀胱粘膜血管走行の変化 |
| 3. 学会等名 日本排尿機能学会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名 野宮正範 西井久枝 吉田正貴 |
| 2. 発表標題 膀胱粘膜血流と高齢者下部尿路症状の関連性 |
| 3. 学会等名 第28回日本排尿機能学会 |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 野宮正範 西井久枝 吉田正貴 |
| 2. 発表標題 非接触式レーザー Doppler 血流計を用いた 膀胱粘膜血流測定の実験 膀胱粘膜血流減少と高齢者下部尿路症状の関連性 |
| 3. 学会等名 第109回日本泌尿器学会総会 |
| 4. 発表年 2021年～2022年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-----------|---|--|----|
| 研究 分担者 | 吉田 正貴 (Yoshida Masaki) (20201858) | 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・病院・副院長 (83903) | |
| 研究 分担者 | 西井 久枝 (Nishii Hisae) (80506345) | 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・病院・医師 (83903) | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|