



Impact of Preiurethral Inflammation on Continence Status Early After Robot-Assisted Radical Prostatectomy

Momozono, Hiroyuki

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2017-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6872号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006872>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



学 位 論 文 の 内 容 要 旨

Impact of Periurethral Inflammation on Continence Status Early After Robot-Assisted Radical Prostatectomy

術前の尿道線維化および炎症がロボット支援前立腺全摘術後尿禁制に及ぼす影響についての検討

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
腎泌尿器科学
指導教員：藤澤 正人 教授
桃園 宏之

術前の尿道線維化・炎症とロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘（RARP）術後尿禁制との検討

【背景】

前立腺癌のスクリーニングにおいて PSA (prostate specific antigen) が簡便かつ感度の高い検査として有用性が広く認められ、手術可能な局所前立腺癌の症例は増加傾向にある。早期発見により前立腺癌の制癌においては良好な成績を治める一方で手術に伴う合併症、特に術後の尿失禁は、術式の進歩した現在でも患者にとって非常にストレスフルな合併症でありそのコントロールおよび術前からの尿失禁発生のリスク予測が治療法を選択する上で重要性が増してくると考えられる。

前立腺全摘術後の組織検体を用いて尿道の炎症と国際前立腺症状スコア (IPSS) に正の相関を認めたとする報告はあるが、術前の尿道における炎症性変化および線維化とロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘 (RARP) 術後尿禁制との相関について着目した報告は認められない。

【目的】

RARP 術後 1 か月および 3 か月における尿禁制回復に、術前の尿流動態測定 (UDS) パラメーターおよび尿道の炎症性変化、線維化が関連するかどうかを検討し術前の患者背景に術後の尿失禁が強く寄与する因子の特定ができないかを調べた。

【方法】

今回、2013 年 1 月から 2014 年 8 月までに神戸大学病院にて前立腺癌に対してロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘 (RARP) を施行した 101 例を対象とした。当院で RARP を施行した 101 例について、術後の病理組織を用いて前立腺部尿道を線維化の指標となる Masson 染色を行い、さらに炎症の指標となる TNF- α 抗体および IL-1 β 抗体を用いて免疫染色を行った。術後の病理組織は前立腺尖部を用いて、前立腺部尿道の評価とした。また全例に術前 UDS にて畜尿および排尿状態を評価した各種パラメーターに前述の免疫組織化学染色で評価した尿道の線維化および炎症の有無、その他の年齢や前立腺容積等の患者背景を加えて、術後尿禁制回復のパラメーターとなる因子が特定できないかを検討した。尿禁制達成の定義としては術後に尿漏れパッド使用を 0-1 枚/day を禁制達成、2 枚/day 以上使用を尿失禁と定義し、術後 1 か月および 3 か月時点でアンケートにより尿禁制状態を確認した。

【結果】

患者背景の平均値および中央値はそれぞれ、年齢が 65.4 \pm 6.0 歳、66.4 歳、前立腺容積が 29.5 \pm 18.1ml、28.9ml、PSA は 9.2 \pm 5.7ng/dl、9.3ng/dl、神経温存ありが 56 例、なしが 45 例、膀胱コンプライアンスは 43.9 \pm 27.5ml/cmH₂O、47.6 ml/cmH₂O、排尿筋過活動はありが 65 例、なしが 36 例であった。術後 1 か月の時点での尿禁制達成群は 37 例 (36%)、術後 3 か月では 62 例 (61%) に認めた。線維化マーカーである Masson 陽性は 56 例 (55%) で、炎症のマーカーである TNF- α 陽性は 59 例 (58%)、IL-1 β 陽性は 41 例 (41%) であった。Masson 染色陽性は TNF- α および IL-1 β 陽性とにも関連していた。UDS で検討した各種パラメーターでは TNF- α 陽性 59 例のうち排尿筋過活動 (D0) ありが 29 例 (49%) で陰性 42 例のうち

D0 なしが 34 例 (83%) で炎症のマーカーが陽性の方が D0 を認める傾向があり、炎症と D0 の有無に相関を認めた。また IL-1 β 陽性 41 例のうち Com<30 が 26 例 (63%) で陰性 60 例のうち Com \geq 30 が 48 例 (80%) で炎症のマーカーが陽性の方が低コンプライアンスの傾向を認め、炎症と膀胱コンプライアンスにも相関を認めた。線維化に関しては D0 の有無および膀胱コンプライアンスとの間にどちらも有意な相関は認めなかった。RARP 術後 1 か月および 3 か月時点の尿禁制回復と各種免疫組織化学染色で評価した炎症および尿道線維化の相関では、1 か月時点で尿道の線維化および炎症ともにマーカー陽性における禁制達成率が低く線維化および炎症がともに有意に術後尿禁制に相関し、3 か月時点では炎症マーカー陽性において尿禁制達成率が低く、炎症のみが有意に術後尿禁制に相関した。炎症および線維化マーカーに患者背景、UDS の各種パラメーターを加えてどのパラメーターが尿禁制の予測因子になりうるかを単変量および多変量解析を行ったところ、術後 1 か月時点では D0 の有無と炎症マーカーが、3 か月時点では炎症マーカーのみが有意な独立した予測因子であった。また生検時のグリソンスコアにより腫瘍の悪性度と、尿道の炎症および線維化マーカーの相関も検討したが、悪性度の高さと炎症および線維化には有意な相関は認めなかった。

【結論】

免疫染色において尿道の線維化と炎症は統計学的に有意な相関を認めた。尿道の炎症、線維化と UDS にて解析した各種パラメーターでそれらの関連を検討したところ排尿筋過活動(D0)の有無と低コンプライアンスが有意に相関を示した。また RARP 術後早期の尿禁制回復に D0 の有無および尿道の炎症が関連する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2665 号	氏 名	桃園 宏之
論文題目 Title of Dissertation	Impact of Periurethral Inflammation on Continence Status Early After Robot-Assisted Radical Prostatectomy 術前の尿道線維化および炎症がロボット支援前立腺全摘術後尿禁制に及ぼす影響についての検討		
審査委員 Examiner	主 査 眞 庭 謙 昌 Chief Examiner 副 査 黒 田 良 祐 Vice-examiner 副 査 伊 藤 智 雄 Vice-examiner		

(要旨は1, 000字～2, 000字程度)

前立腺癌のスクリーニングにおいてPSA (prostate specific antigen) が簡便かつ感度の高い検査として有用性が広く認められ、手術可能な局所前立腺癌の症例は増加傾向にある。早期発見により前立腺癌の制癌においては良好な成績を治める一方で手術に伴う合併症、特に術後の尿失禁は、術式の進歩した現在でも患者にとって非常にストレスフルな合併症でありそのコントロールおよび術前からの尿失禁発生のリスク予測が治療法を選択する上で重要性が増してくると考えられる。前立腺全摘術後の組織検体を用いて尿道の炎症と国際前立腺症状スコア (IPSS) に正の相関を認めたとする報告はあるが、術前の尿道における炎症性変化および線維化とロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘 (RARP) 術後尿禁制との相関について着目した報告は認められない。

本研究において、RARP 術後 1 か月および 3 か月における尿禁制回復に、術前の尿流動態測定 (UDS) パラメーターおよび尿道の炎症性変化、線維化が関連するかどうかを検討し術前の患者背景に術後の尿失禁が強く寄与する因子の特定ができないかを調べた。

方法は、2013 年 1 月から 2014 年 8 月までに神戸大学病院にて前立腺癌に対してロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘 (RARP) を施行した 101 例を対象とした。当院で RARP を施行した 101 例について、術後の病理組織を用いて前立腺部尿道を線維化の指標となる Masson 染色を行い、さらに炎症の指標となる TNF- α 抗体および IL-1 β 抗体を用いて免疫染色を行った。術後の病理組織は前立腺尖部を用いて、前立腺部尿道の評価とした。また全例に術前 UDS にて蓄尿および排尿状態を評価した各種パラメーターに前述の免疫組織化学染色で評価した尿道の線維化および炎症の有無、その他の年齢や前立腺容積等の患者背景を加えて、術後尿禁制回復のパラメーターとなる因子が特定できないかを検討した。尿禁制達成の定義としては術後に尿漏れパッド使用を 0-1 枚/day を禁制達成、2 枚/day 以上使用を尿失禁と定義し、術後 1 か月および 3 か月時点でアンケートにより尿禁制状態を確認した。

結果として、患者背景の平均値および中央値はそれぞれ、年齢が 65.4 \pm 6.0 歳、66.4 歳、前立腺容積が 29.5 \pm 18.1ml、28.9ml、PSA は 9.2 \pm 5.7ng/dl、9.3ng/dl、神経温存ありが 56 例、なしが 45 例、膀胱コンプライアンスは 43.9 \pm 27.5ml/cmH₂O、47.6ml/cmH₂O、排尿筋過活動はありが 65 例、なしが 36 例であった。術後 1 か月の時点での尿禁制達成群は 37 例 (36%)、術後 3 か月では 62 例 (61%) に認めた。線維化マーカーである Masson 陽性は 56 例 (55%) で、炎症のマーカーである TNF- α 陽性は 59 例 (58%)、IL-1 β 陽性は 41 例 (41%) であった。Masson 染色陽性は TNF- α および IL-1 β 陽性ともに相関していた。UDS で検討した各種パラメーターでは TNF- α 陽性 59 例のうち排尿筋過活動 (DO) ありが 29 例 (49%) で陰性 42 例のうち DO なしが 34 例 (83%) で炎症のマーカーが陽性の方が DO を認める傾向があり、炎症と DO の有無に相関を認めた。また IL-1 β 陽性 41

例のうち Com<30 が 26 例（63%）で陰性 60 例のうち Com \geq 30 が 48 例（80%）で炎症のマーカーが陽性の方が低コンプライアンスの傾向を認め、炎症と膀胱コンプライアンスにも相関を認めた。線維化に関しては DO の有無および膀胱コンプライアンスとの間にどちらも有意な相関は認めなかった。RARP 術後 1 か月および 3 か月時点の尿禁制回復と各種免疫組織化学染色で評価した炎症および尿道線維化の相関では、1 か月時点で尿道の線維化および炎症ともにマーカー陽性における禁制達成率が低く線維化および炎症がともに有意に術後尿禁制に相関し、3 か月時点では炎症マーカー陽性において尿禁制達成率が低く、炎症のみが有意に術後尿禁制に相関した。炎症および線維化マーカーに患者背景、UDS の各種パラメーターを加えてどのパラメーターが尿禁制の予測因子になりうるかを単変量および多変量解析を行ったところ、術後 1 か月時点では DO の有無と炎症マーカーが、3 か月時点では炎症マーカーのみが有意な独立した予測因子であった。また生検時のグリソンスコアにより腫瘍の悪性度と、尿道の炎症および線維化マーカーの相関も検討したが、悪性度の高さと炎症および線維化には有意な相関は認めなかった。

本研究は、ロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘（RARP）術後の尿禁制回復に、術前の尿流動態測定（UDS）パラメーターおよび尿道の炎症性変化、線維化が関連するかについて検討した研究であるが、従来ほとんど行われなかった、術前の尿道における炎症性変化および線維化と RARP 術後尿禁制との相関について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。