

氏 名 かわもりた なおき
川守田 直樹

学位の種類 博士 (医学)

学位授与年月日 平成 22 年 3 月 25 日

学位授与の条件 学位規則第 4 条第 1 項

研究科専攻 東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻

学位論文題目 新しいラット後部尿道膀胱角開大モデルを用いた腹圧性尿失禁メカニズムの解明

論文審査委員 主査 教授 荒井 陽一

教授 八重樫 伸生 教授 上月 正博

論文内容要旨

【背景】腹圧性尿失禁は腹圧時に不随意に尿が漏れる疾患で高齢化および QOL 重視の現代社会において大切な治療対象疾患である。尿禁制メカニズムには、常時働いている尿道粘膜および尿道平滑筋による尿道閉鎖機構、それらを正常な解剖位置に保持する支持機構といった解剖学的なメカニズムに加え、咳やくしゃみといった急な腹圧上昇時に反射的に起こる積極的な尿道閉鎖機構の存在が近年報告されている。しかしながら、尿失禁を起す要因は多因子で複雑なためいまだ解明されていない部分は多く、新たな切り口からの尿禁制メカニズムの研究が必要である。本研究では、腹圧性尿失禁にみられる現症のひとつである腹圧上昇時の後部尿道膀胱角の開大に注目してラットモデルを作成し、同モデルと既存の尿失禁ラットモデルの尿禁制メカニズムの比較検討を行った。

【目的】膀胱を後屈させることにより、後部尿道膀胱角開大を擬似した新しいラット尿失禁モデルの確立、および同モデルを用いた尿禁制メカニズムの解明を目的とした。

【方法】SD 系ラットを用い膀胱頂部を後屈させることにより後屈膀胱ラット群(RB 群)、バルーンによる膣拡張で出産直後の尿失禁を擬似した膣拡張ラット群(VD 群)、恥骨尿道靭帯を切離し尿道過可動を擬似した恥骨尿道靭帯切離ラット群(PULT 群)、開腹のみのコントロール群を作成した。各々の群において、①くしゃみ時尿道内圧振幅、②尿道基線圧、③くしゃみ時の失禁圧、④Crede 法による失禁圧、⑤Tilt table 法による失禁圧を測定した。尿道圧は 3.5Fr. マイクロチップカテーテルを、失禁圧は膀胱瘻カテーテルを圧トランスデューサーに接続し測定した。

【結果】①くしゃみ時尿道内圧の振幅は、コントロール群に比して RB 群、VD 群、PULT 群で有意に減少していた。②尿道基線圧は、RB 群はコントロール群と同じで低下を認めなかったが、VD 群、PULT 群で低下していた。③くしゃみ時の失禁圧は、コントロール群以外のすべての群で尿失禁を認め、RB 群は VD 群とほぼ同じ程度の失禁圧であった④Crede 法および⑤Tilt table 法による失禁圧は、RB 群はコントロール群と比べて低下を認めなかったが、VD 群と PULT 群は低下していた。

【考察】くしゃみ時の尿道内圧の振幅とくしゃみ時の失禁圧はくしゃみ時に起こる積極的な尿禁制反射を反映するパラメーターで、一方で尿道基線圧、Crede 法、Tilt table 法による失禁圧は尿道機能や尿道保持機構といった尿禁制機構を反映すると考えており、本研究で作成した RB モデルは、尿道機能や尿道保持機構が正常な状態でも、くしゃみ時に起こる積極的な尿禁制反射が減弱することで腹圧性尿失禁が起こることを示唆している。この積極的な尿禁制反射の減弱により起こる尿失禁は、膀胱後屈だけが原因で起きている現症であり、後屈を解除すれば本来の機能を取り戻すと考えられ、臨床で経験的に行われている尿道吊り上げ手術で、スリングは緊張を必要とせず(テンションフリー)、尿道を解剖学的位置に戻すことによつて腹圧性失禁を改善している理由を説明できるひとつの機序と考えられた。

【結語】 後部尿道膀胱角開大を擬似したRBラットモデルは、尿道機能と尿道支持機構を保持しながら、能動的な尿道閉鎖機構のみが減弱することで尿失禁を起す新たな尿失禁モデルである。この尿失禁モデルは、複雑な腹圧性尿失禁の病態生理の解明に有用であると考ええる。

審査結果の要旨

博士論文題名 新しいラット後部尿道膀胱角開大モデルを用いた腹圧性尿失禁メカニズムの解明

所属専攻・分野名 外科学 専攻・泌尿器科学 分野

氏名 川守田 直樹

本研究では新しい腹圧性尿失禁ラットモデルを開発し既存の腹圧性尿失禁ラットモデルと比較検討することにより、腹圧性尿失禁の病態を解剖学的側面より解明した。腹圧性尿失禁は病態が多因子で複雑であるが故に、薬物療法は開発がなかなか進まない分野である。その病態の解明に迫った本論文の意義は大きいと思われる。

本研究では具体的には腹圧性尿失禁患者における後部尿道膀胱角の開大という解剖学的形態変化に注目し、それを疑似した新しいラットモデルを、膀胱頂部を後腹膜に縫着し後屈させることにより作成した。そして尿禁制機構に関しては、従来からわかっている下腹部がゆっくり圧迫されるときにはたらく常時の尿禁制機構に加えて、くしゃみ時の急激な腹圧上昇時にはたらく能動的尿禁制機構に注目し、尿道閉鎖圧の変化、失禁時の膀胱内圧等のパラメーターを測定し、既存の腹圧性尿失禁ラットモデルと生理学的に比較検討した。膀胱後屈ラットは既存の尿失禁モデルラットと比較し常時の尿禁制機構は保たれていながら、能動的尿禁制機構のみが低下していた。その病因として、膀胱後屈ラットは既存の尿失禁ラットモデルと異なり、尿道、尿道周囲組織、支配神経などに障害を与えていないため、尿禁制に重要とされる尿道支持組織、骨盤底筋の協調作用が解剖学的変異により低下するためと考察した。さらにこのことは、臨床的に安静時の尿道閉鎖圧が保たれている若い女性でも、咳やくしゃみなど急激な腹圧上昇時に失禁が生じる病態を説明し、また、腹圧性尿失禁の手術療法である非緊張性尿道スリングが尿道を本来の解剖学的位置に戻すことにより尿禁制を回復するといったまったく新しい概念を提唱している。

新しい尿失禁ラットモデルを確立し、腹圧性尿失禁の病態生理に解剖学的な側面よりアプローチした本論文は腹圧性尿失禁の病態の解明、治療開発の発展に寄与すると考えられる。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文に十分に値する研究論文であり、合格と認める。