

氏名	中村 繁 ^{なかむら しげる}
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 722号
学位授与年月日	平成 28年 12月 12日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第4条第3項該当
学位論文名	保存的治療抵抗性昼間尿失禁および夜尿症男児における晩期発症型後部尿道弁の診断・治療の標準化に向けた研究
論文審査委員	(委員長) 教授 北山 丈二 (委員) 教授 五味 玲 教授 田島 敏広

論文内容の要旨

1 研究目的

後部尿道弁 (posterior urethral valve : PUV) は男児の後部尿道に存在する先天性尿道閉塞性病変であり、その形態学的分類については、Young および Stephens によって、タイプ 1 からタイプ 4 に分類されている。幼児期や学童期以降に、難治性の昼間尿失禁や夜尿症を契機に診断される症例は、晩期発症型 PUV と呼ばれ、診断方法や治療適応・方法については、従来から報告は散見される程度であり、コンセンサスが得られていない。

具体的には、第一に、先天性後部・膜様部尿道閉塞性病変の形態には、これまでに PUV をはじめ、Cobb's collar, Moorman's ring、球部尿道リング状狭窄、Congenital obstructive posterior urethral membrane (COPUM) などのさまざまな病変が指摘されてきたが、これらの疾患概念の異同について、専門家の間でも見解が統一されていない。すなわち、さまざまな名称の病変が同一の病変を示しているのか、あるいは別個の病変を指しているのかという議論がないままに、その名称が使用されてきた経緯がある。

第二に、PUV の主病変については、尿道後壁の 5 時、7 時方向の「静脈弁 (valve)」様の閉塞であるという認識が専門家間で強く、尿道前壁 12 時方向に主病変が存在するという認識が非常に低い。どの方向が主病変なのかが明確ではない。

第三に、その尿道閉塞性病変の診断に用いられる排尿時膀胱尿道造影検査 (voiding cystourethrography : VCUG) は、古くから有用であると考えられ、多くの小児専門家によって行われてきた。一方、その尿道閉塞所見の評価には検者間でのばらつきが大きく、客観的評価が得られにくいため、VCUG はあまり有用でないという指摘もある。VCUG の有用性については再評価する必要がある。

第四に、排尿相の膀胱内圧測定 (pressure flow study : PFS) は、VCUG と同様に尿道にカテーテルを留置する侵襲度が比較的高い検査であり、小児では成人ほど一般的な検査ではない。しかし、排尿相における膀胱と尿道の機能を排尿筋圧 (Pdet) と尿流との関係において評価できる定量的検査方法である。昼間尿失禁や夜尿症を主訴とする先天性尿道閉塞性病変症例に対する PFS の報告は散見される程度であり、PUV の病的意義を PFS によって評価する意義は大きい。このように、昼間尿失禁や夜尿症を契機に発見される軽症型の PUV (晩期発症型 PUV)、あるいは

は先天性後部尿道閉塞性病変の診断方法および治療方法には多くの問題が残されており、これを解決し標準化することを目的にこの研究を行った。

2 研究方法

6 ヶ月以上の保存的治療抵抗性の昼間尿失禁あるいは夜尿症を主訴に 2004 年 4 月から 2012 年 12 月までに当施設を受診した連続した 94 例の男児に対し秒間 1-2 枚の連続コマ撮り撮影 VCUG を施行した。保存的治療とは、生活指導・行動療法（排尿排便の適正な管理）、アラーム療法、薬物療法（抗コリン剤、抗利尿ホルモン剤、三環系抗うつ剤）などである。VCUG では 94 例中 57 例に後部尿道の閉塞病変を疑った。57 例全例に PFS と全身麻酔下の膀胱尿道内視鏡検査を施行した。VCUG で閉塞病変を認めたが、内視鏡的に有意な病変を発見できなかった 3 例は病変なしと診断し今回の検討から除外した。3 例を除く 54 例（6 歳 6 ヶ月～13 歳 2 ヶ月、平均年齢 9 歳 6 ヶ月）を先天性尿道閉塞性病変と診断し内視鏡下尿道閉塞病変切開術（transurethral incision : TUI）を施行した。54 例全例において病変を認めた尿道前壁の 12 時方向を主病変と判断し切開した。治療効果は、術後 3-4 ヶ月の VCUG、PFS および術後 6 ヶ月の臨床効果（昼間尿失禁や夜尿症の頻度）によって評価した。

検討した内容を下記に示す。

- ・秒間 1-2 枚の連続コマ撮り撮影 VCUG における尿道の形態所見を術前と術後 3-4 ヶ月で比較した。
- ・年長児、思春期男児の先天性尿道閉塞性病院の内視鏡的特徴を明らかにし、PUV と診断したものは、PUV のタイプ（Young と Stephens の分類）および PUV タイプ 1 の重症度分類（我々の試作分類：Severe、Moderate、Mild）について検討した。
- ・臨床効果については、術後 6 ヶ月時に International Children's Continence Society の効果判定（完全寛解（FR: full response）: 100%の尿失禁頻度の消失、部分的寛解（PR: partial response）: 50%以上の尿失禁頻度の消失）に基づいて行い、PR 以上を治療効果ありと判定した。
- ・臨床効果と術前 PFS における尿流および Pdet の波形の関係との間にどのような特徴があるかを検討した。
- ・PFS における最大尿流時排尿筋圧（Pdet at Qmax）値を術前と術後 3-4 ヶ月で比較した。

統計学的解析は t 検定で行い、 $p < 0.05$ で統計学的有意と判断した。

3 研究成果

- ・VCUG の尿道の形態所見については、術前に認めた異常所見は術後 3-4 ヶ月時に 54 例全例が改善した。
- ・すべての先天性尿道閉塞性病変は、PUV タイプ 1 およびタイプ 3 の 2 種類に分類できた。PUV タイプ 1 単独例は 34 例（63.0%）、PUV タイプ 3 単独例は 7 例（13.0%）、両者合併例は 13 例（24.0%）であった。それ以外の分類不能な病変は認められなかった。47 例の PUV タイプ 1 のうち、Severe タイプ、Moderate タイプおよび Mild タイプはそれぞれ、1 例（2.1%）、21 例（44.7%）、25 例（53.2%）であり、大部分の症例が Moderate タイプあるいは Mild タイプであ

り、特に Mild タイプの頻度が最も高かった。

・ 昼間尿失禁 40 例および夜尿症 49 例において、術後 6 ヶ月で臨床効果ありと判断した症例は、それぞれ 25 例 (62.5 %)、27 例 (55.1 %) であった。術前 PFS において尿流と Pdet の波形との関係から 54 例には 2 種類の波形パターンが認められた。第一に、排尿開始とともに Pdet が同期して上昇する Synergic パターン (SP) を 43 例 (79.6%)、第二に、排尿開始と同期せず排尿直前に最大尿流時より高い Pdet の上昇を示す Dyssynergic パターン (DP) を 11 例 (20.4%) 認めた。その二つの波形パターンにより臨床効果は大きく異なっており、TUI の臨床効果を認めたのは SP 群のみで、DP 群ではほとんど効果を認めなかった。SP 群の臨床効果ありは、昼間尿失禁で 24 例/31 例 (77.4%)、夜尿症で 27 例/39 例 (69.3%) であり、DP 群では昼間尿失禁で 1 例/9 例 (11.1%)、夜尿症で 0 例/10 例 (0%) であった。

・ PFS における Pdet at Qmax 値に関しては、術前と術後 3-4 ヶ月で比較すると SP 群では 67.1cm H₂O から 37.6cm H₂O に有意に低下した ($p < 0.001$) が、一方、DP 群では統計学的有意な低下は認められなかった ($p = 0.877$)。

4 考察

今回の研究で、最終的に、保存的治療に 6 ヶ月以上抵抗性の昼間尿失禁や夜尿症の男児において、VCUG において 61% (57 例/94 例) に閉塞病変が疑われた。さらに、その 95% (54 例/57 例) に内視鏡的に PUV が確認された。したがって、われわれが行っている秒間 1-2 枚の連続コマ撮り撮影 VCUG の PUV 診断率は 95% と高く、標準的検査方法とすべきと考えられた。

内視鏡形態学的に先天性後部尿道・膜様部尿道閉塞はすべてが PUV であり、タイプ 1、タイプ 3 およびその合併例が認められた。タイプ 1 の頻度が高く、内視鏡的に軽症型から重度型まで幅広いスペクトラムを有し、尿道前壁 12 時方向のみに閉塞病変をもつ軽症型タイプ 1 が高頻度であった。PUV の閉塞の主体は、尿道側壁 (5 時、7 時方向) の「弁」ではなく、それと尿道前壁で連続する 12 時方向の病変と考えられるべきである。

TUI の臨床効果の全く異なる 2 種類の PFS の波形パターンが検出された。すなわち、SP 群は TUI が効果的で器質的尿道閉塞を示唆し、DP 群は TUI が無効で器質的尿道閉塞に機能的尿道閉塞を合併している可能性を示唆した。保存的治療抵抗性の昼間尿失禁や夜尿症男児の先天性後部尿道・膜様部尿道閉塞性病変を、排尿相ウロダイナミクス検査 (PFS) を駆使すると、病変の機能面からの実態が解明され、その波形パターンを利用し術前から治療効果を予測できることを確認した。

5 結論

この研究は、コンセンサスが不十分とされる年長男児の下部尿路症状の基礎疾患となる先天性尿道閉塞性病変の実体解明に繋がるものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

論文は、治療抵抗性昼間尿失禁・夜尿症を呈する男児に対して、原因となる晩発性後部尿道弁の存在を示唆する検査法と切開手術法の臨床的有用性について言及し、下記の4点を明らかにしている。

1. 排尿時膀胱尿道造影検査は晩発性後部尿道弁の存在を示唆する上で特異性の高い有用な検査である。
 2. 晩発性後部尿道弁はタイプ1型が多く、12時方向の狭窄部をコールドナイフで切開する手技が、臨床的症状を改善する上で重要であり、5時と7時方向の狭窄の程度は治療効果とは関係がない。
 3. 排尿時膀胱内圧検査は切開法の効果予測に有用である。
 4. 尿流量測定は簡便で非侵襲検査であるが、本疾患の診断・治療における意義は少ない。
- これらの結果は、この領域における新規性があり、特に治療上の意義が大きいため、学位論文としての価値が十分にあると考える。

試問の結果の要旨

発表の内容

緒言にて、治療抵抗性昼間尿失禁・夜尿症の診断・治療における現在の問題点を列挙し、94名の患者に対して排尿時膀胱尿道造影検査を行い、膀胱尿道内視鏡にて54名に晩発性後部尿道弁の存在を確認し、自身らの独自の方法で切開手術を施行、その臨床的效果を判定し、ほぼ全例で器質的狭窄は解除され、合併症もないこと、全体で60~80%の患者で症状改善がみられることを発表した。また、この切開方法は、排尿時膀胱内圧検査で排尿開始とともに内圧が上昇する **synergistic pattern** が効果的だが、排尿直前に上昇する **Dyssynergistic pattern** には効果がないことを発表し、本疾患の診断・治療のプロセスに関する一定の方針を提示した。

審査員の質疑と応答

1. 排尿時膀胱尿道造影検査の適応と狭窄の具体的な診断基準はなにか？
一般の内科的治療にて治癒しない治療抵抗症例に対して施行する。狭窄率などの具体的な基準はないが、連続撮影にて、明らかな狭窄を認めるものを疑診とし、検査を施行した結果、57例中54例に本病変が検出された。シネ動画よりもコマ送りで見た方が判定し易かった。
2. 切開手術法が無効な症例は狭窄が解除されていないのか？それともそれ以外の原因があるのか？
手術後3~4か月の時点で、全例に排尿時膀胱尿道造影検査を施行し、狭窄が残る6例には再手術を行い、全例で狭窄解除を確認している。したがって、症状がのこる残存する例は器質的狭窄以外の機能的問題が併存していると考えられる。
3. 排尿時膀胱内圧検査の基準値は？
一般には、55cmH₂O以上が異常とされているが、小児の本疾患に関しては少し違うかもしれない

いが、まだ定見はない。

4. 昼間尿失禁と夜尿症とで臨床的有効性が異なるのは何故か？

一般に、昼間尿失禁の方が治癒しやすい。夜尿症は器質的変化に加え、機能面や意識などの神経学的要素も加わったやや複雑な病態であると考えられる。

5. 誤字、図表の改変などの **minor points**

指示に従い訂正する。

以上の応答は適切であり、合格と判断する。