

長寿医療研究開発費 2023年度 総括研究報告

フレイル・サルコペニアと高齢者泌尿器疾患に関する研究（22-15）

主任研究者 野宮 正範 国立長寿医療研究センター 泌尿器外科（医長）

研究要旨

フレイル・サルコペニアに関連する重要な泌尿器疾患として下部尿路機能障害と泌尿器悪性腫瘍が挙げられる。本研究では、次の3つのメインテーマ、①フレイルと高齢者下部尿路機能障害、②前立腺癌アンドロゲン除去療法とフレイル・サルコペニア、③フレイル高齢者の下部尿路症状と骨盤内血流障害（慢性膀胱虚血）との関連性、について前向きに調査する。また、④認知機能・身体機能の低下した高齢尿閉男性患者に対する前立腺レーザー手術後の排尿状態と生存の有無に関する検討、⑤泌尿器科外来受診患者における排尿後尿滴下（PMD）の実態調査の結果を報告する。

主任研究者

野宮 正範 国立長寿医療研究センター 泌尿器外科（医長）

分担研究者

西井 久枝 国立長寿医療研究センター 泌尿器外科（医師）

吉田 正貴 国立長寿医療研究センター 泌尿器外科（客員研究員）

近藤 和泉 国立長寿医療研究センター 病院長

A. 研究目的

研究①高齢入院患者におけるフレイルと尿失禁発症に関わる共通リスク因子の同定

フレイル高齢者は尿失禁の有症率が高く、同様に、尿失禁を有する高齢者はフレイルに分類されるリスクが有意に高い。本研究は、65歳以上の尿路系疾患以外の高齢入院患者（主に、外科・整形外科疾患）を対象に、入院治療に伴う様々な機能低下（特に、身体機能低下・バランス機能低下・ADL機能低下）が尿失禁発症や増悪のリスク因子となることを明らかにし、フレイルと尿失禁の両者を同時に発症するリスク因子の同定に加え、両者が異時性にも関連する可能性について検討する。

研究②高齢前立腺癌患者に対するアンドロゲン除去療法がフレイル・サルコペニアに与える影響の検討

前立腺癌の罹患率は上昇し、今後、男性悪性腫瘍の罹患率1位になると見込まれている。前立腺癌患者の86.1%が65歳以上の高齢者であり、前立腺癌の治療開始後の生存期間は

他の悪性腫瘍と比較して長い。前立腺癌の薬物療法は前立腺癌組織を増殖させる男性ホルモンを抑制するアンドロゲン除去療法（Androgen Deprivation Therapy: ADT）がなされる。ADTの影響は全身に及ぶため、ホットフラッシュ、造血能の低下からの貧血、男性更年期障害や性機能障害、脂質代謝異常やインスリン抵抗性などのメタボリック症候群、心血管系合併症、骨密度を低下させることによる骨粗鬆症などが報告されている。したがって、ADTを受ける高齢前立腺癌患者が心身の活力や生活機能を維持しながら寿命を全うできることが重要である。本研究は、前立腺癌患者でADTを開始された患者を対象として、ADTとフレイル・サルコペニアの関連を明らかにし、ADT中のフレイル・サルコペニアに対して介入すべき項目を検討する。

研究③フレイル高齢者の下部尿路症状と骨盤内血流障害に関する研究

高齢者下部尿路症状と骨盤内血流障害（慢性膀胱虚血）との関連性が注目されているが、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。本研究は、高齢者の膀胱粘膜血流（レーザー Doppler 血流計）と膀胱の構造的変化（粘膜微小血管変化と肉柱形成）を評価し、高齢者下部尿路機能障害の病態解明と診断や治療効果判定に有用な評価法を探索する。

研究④認知機能・日常生活動作能力低下高齢尿閉男性患者に対する光選択的前立腺蒸散術（PVP）後の排尿状況の検討

高齢男性の尿閉患者に対する尿路管理と治療には、膀胱留置カテーテル、間欠導尿、薬物療法、手術療法がある。しかし、認知機能や身体機能が低下した患者では、留置カテーテル自己抜去による尿道損傷、間欠導尿の習得困難や介助者の不足、薬物療法の効果が出るまでの時間、耐術能の低下など、多くの問題が生じる。さらに、手術後の自排尿回復を予測することが難しいため、手術のリスクとメリットを慎重に考える必要がある。

当院では、経尿道的前立腺レーザー手術（PVP）を導入しており、従来の経尿道的前立腺切除術と比較して、出血リスクが低く、抗血栓薬の休薬が不要で、術後のカテーテル留置期間が短いという利点がある。本研究は、認知機能・身体機能が低下した高齢男性尿閉患者に対する PVP 後の排尿状態について検討する。

研究⑤泌尿器科外来受診患者における下部尿路症状（LUTS）と排尿後尿滴下（PMD）の実態調査、症状評価と関連要因の検討

排尿後尿滴下（PMD）は、LUTSに関する既存の問診票の項目に含まれていない。また、有効な生活指導や薬物治療は存在せずしない。患者は受診をしても適切な評価や指導、治療を受けられず、主治医も診断や治療が困難であるため、双方にとって不満足な状態となっている。そこで、本研究は、下部尿路症状（LUTS）を訴えて受診した泌尿器科患者における PMD の実態と関連要因を調査することを目的とする。

B. 研究方法

(1) 全体計画

研究①高齢入院患者におけるフレイルと尿失禁発症に関わる共通リスク因子の同定

研究デザイン：前向き観察研究（コホート研究）

研究期間：倫理・利益相反委員会承認後～2025年3月

実施場所：国立長寿医療研究センター

目標症例数：300例

研究計画：尿路系以外の疾患（消化器外科、整形外科など）で入院した高齢患者を対象に、疾患発症前の尿失禁の有無と全身状態を聴取し、入院中および退院時の排尿機能評価、尿失禁の有無、フレイル評価、高齢者総合的機能評価を行う。入院時の疾病重症度や治療内容（点滴の有無、床上安静期間、尿道留置カテーテルの有無と期間、手術・麻酔の有無、手術部位と侵襲の程度、薬剤と服薬数、リハビリの実施など）との関連性を明らかにし、高齢者尿失禁とフレイルの相互関係と両者に共通するリスク因子を明らかにする。また、研究対象者の退院6か月後と1年後の尿失禁の有無、フレイル評価、要支援・要介護レベル、生命予後との関係性を調査する。

研究②高齢前立腺癌患者に対するアンドロゲン除去療法がフレイル・サルコペニアに与える影響の検討

研究デザイン：前向き観察研究（コホート研究）

研究期間：倫理・利益相反委員会承認後～2025年3月

実施場所：国立長寿医療研究センター

目標症例数：治療群50例 対照群50例

研究計画：治療群は65歳以上で前立腺生検により病理学的に前立腺癌と診断されADTを受ける患者、臨床病期およびADTの薬剤は問わないとする。対照群は65歳以上で高PSA血症のため定期経過観察されている患者。

ADT治療を開始された患者において基本属性、合併症、服薬状況、身長、体重、血圧、脈拍、握力、下肢周径、基本チェックリスト、SARC-F、採血（PSA、血算、生化学）などを調査する。

研究③フレイル高齢者の下部尿路症状と骨盤内血流障害に関する研究

研究デザイン：横断的研究

研究期間：倫理・利益相反委員会承認後～2025年3月

実施場所：国立長寿医療研究センター

目標症例数：60例

研究計画：泌尿器外科外来を受診し、膀胱内視鏡検査の適応と判断された患者を対象とする。膀胱に腫瘍性病変があった場合は除外する。膀胱粘膜血流測定は、膀胱内視鏡を用い

て膀胱内を観察後、膀胱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測定する。その他、年齢、基本属性、合併症、服薬状況、身長、体重、BMI、下部尿路症状スコア、フレイル評価、高齢者総合的機能評価、膀胱内視鏡検査で得られる所見（膀胱微小血管変化や肉柱形成の有無）を解析比較する。

研究④認知機能・日常生活動作能力低下高齢尿閉男性患者に対する光選択的前立腺蒸散術（PVP）後の排尿状況の検討

尿閉のため PVP を受けた 75 歳以上の前立腺肥大症患者（39 例、75～90 歳）の年齢、身長体重、Body Mass Index、前立腺サイズ、初回導尿量、初診時の水腎・水尿管の有無、入院前の生活環境、入院時併存症、Charlson Comorbidity Index、入院時にももの忘れセンター病棟への入棟の有無、術前の身体・認知機能、術前の排尿状況、手術時間、PVP エネルギー量、周術期合併症、術後の鎮静の有無、術後の尿道カテーテル抜去タイミング、入院期間、術後の排尿状況、退院先、手術後の生存期間、1 年後の生存の有無、1 年後の自排尿状況、最終生存確認時の自排尿状況を retrospective に解析した。身体機能については障害高齢者の日常生活自立度を用いて評価した。ランク J かつ認知症なしを Fair 群、ランク J～C かつ/または認知症ありを Poor 群として、2 群比較を行った。

研究⑤泌尿器科外来受診患者における下部尿路症状（LUTS）と排尿後尿滴下（PMD）の実態調査、症状評価と関連要因の検討

国立長寿医療研究センター、旭川医科大学、山梨大学の泌尿器科外来に LUTS を訴えて受診した全患者で、20 歳以上かつ書類を用いた文書および口頭による十分な説明を受け、被験者の自由意思による同意を文書で提出した 260 名を対象とした。PMD については、有無や頻度を尋ねる問診票と程度を尋ねる問診票を使用した。LUTS については、国際前立腺症状スコア (IPSS)、過活動膀胱症状スコア (OABSS) を用いて評価した。性別、合併症、既往歴についても調査した。統計解析は SPSS® を用い、Mann-Whitney 検定、Wilcoxon の符号順位検定、Spearman の順位相関係数検定を行い、 $p < 0.05$ の場合を統計学的に有意差ありとした。

（倫理面への配慮）

1. 被験者の人権に対する配慮および個人情報保護の方法

本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言（2013 年 10 月修正）」および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和 3 年 3 月 23 日制定）」を遵守して実施する。研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。また、研究の目的以外に、研究で得られた被験者のデータ等を使用しない。

2. 同意取得の方法

研究担当者は、審査委員会で承認の得られた同意説明文書を被験者にわたし、文書および

口頭による十分な説明を行い、被験者の自由意思による同意を文書で取得する。同意説明文書には、以下の内容を含むものとする。

- ① 研究への参加は任意であること、同意しなくても不利益を受けないこと、同意は撤回できること。
- ② 研究の意義、目的、対象、方法、実施期間、予定被験者数
- ③ 研究に参加することにより期待される利益、起こりえる不利益
- ④ 個人情報の取り扱い、保存期間と廃棄方法、研究方法等の閲覧
- ⑤ 研究成果の発表および特許が発生した場合の取り扱い
- ⑥ 研究に関わる被験者の費用負担、研究資金源と利益相反
- ⑦ 研究の組織体制、研究に関する問い合わせ、連絡先
- ⑧ 被験者に健康被害が発生した場合の対応と補償の有無

C. 研究結果

研究①高齢入院患者におけるフレイルと尿失禁発症に関わる共通リスク因子の同定

進捗と結果：これまでに 143 例（男性 35 例、女性 108 例）、目標症例数の 47.6%がエントリーした。患者背景について、年齢中央値は 78.0 歳（range 65-96 歳、75 歳以上 65.7%）であった。疾患分類では、消化器癌・その他 11 例、整形外科疾患 132 例（脊椎：94、膝：22、股関節・大腿骨：16）であり、要支援要介護認定患者は 29 例（20.2%）であった。入院時の尿失禁有症者は 96 例（67.1%）であり、男女別の尿失禁割合は女性で高く、疾患別では消化器癌・その他に比べ、整形外科疾患で尿失禁有症率が高く、股関節・大腿骨、膝疾患、脊椎疾患の順であった。

結果 1. 入院時の尿失禁に影響する因子の検討

基本チェックリスト（KCL）の解析において、健常群では尿失禁有症率が 37%であるのに対し、プレフレイル群（72%）およびフレイル群（70%）では有意に高い尿失禁有症率であり、簡易フレイルインデックス（FI）分類でも同様の結果であった。全体の尿失禁の有無と入院時の属性（年齢、性別、BMI、生活習慣病の因子数、喫煙歴、服薬数、Charlson 併存疾患インデックス、要支援要介護認定の有無）および簡易 FI の 5 項目（体重減少、歩行速度低下、活動性低下、認知機能低下、疲労感）との単変量解析では、尿失禁の有無は性別と歩行速度低下との間に有意な関連が見られた（表 1）。男女別にみると、男性の尿失禁には活動性低下が関連し、女性の尿失禁には歩行速度低下と疲労感が関連していることが明らかになった。さらに、尿失禁有症者では、機能的自立度評価法（FIM）の移動項目の点数の低い症例が多く（図 1）、尿失禁が重症化するにつれて FIM 移動項目（12 点以上は自立、12 点未満は介助が必要）の低下した症例の割合が多い傾向が認められた（図 2）。

表 1 入院時の尿失禁に影響する因子の検討

| | 尿失禁なし n=47 | 尿失禁あり n=96 | P value |
|-----------------------------|---------------|---------------|----------|
| 性別 男/女 | 21/26 | 14/82 | <0.001** |
| 年齢 75歳未満/75歳以上 | 16/31 | 33/63 | 1.000 |
| Charlson併存疾患指数（非年齢調整） 0/1以上 | 34/13 | 69/27 | 1.000 |
| 要支援要介護 なし/あり | 37/10 | 77/19 | 0.828 |
| BMI 25未満/75以上 | 29/18 | 53/43 | 0.621 |
| 生活習慣病因子数 3未満/3以上 | 35/12 | 70/26 | 1.000 |
| 喫煙歴 なし/あり | 32/15 | 74/22 | 0.310 |
| 服薬数 5剤未満/5剤以上 | 21/26 | 38/58 | 0.591 |
| 基本チェックリスト 健常/プレフレイル/フレイル | 10/15/22 | 6/39/51 | 0.034* |
| 簡易フレイルインデックス 健常/プレフレイル/フレイル | 3/34/10 | 1/52/43 | 0.008** |
| 簡易FI 体重減少 なし/あり | 38/9 | 63/33 | 0.078 |
| 簡易FI 歩行速度低下 なし/あり | 7/40 | 4/92 | 0.040* |
| 簡易FI 活動性低下 なし/あり | 22/25 | 31/65 | 0.100 |
| 簡易FI 認知機能低下 なし/あり | 41/6 | 85/11 | 0.509 |
| 簡易FI 疲労感 なし/あり | 36/11 | 59/37 | 0.090 |

図 1 尿失禁の有無とFIM移動点数

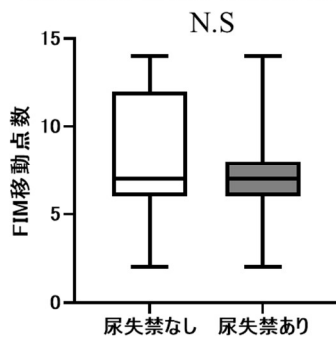
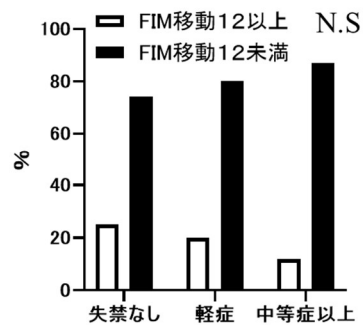


図 2 尿失禁重症度とFIM移動項目



結果 2. 退院 6 か月後の尿失禁とフレイルの推移

退院 6 か月後の尿失禁の有無とフレイル状態について追跡可能な 98 例を解析した。退院 6 か月後において、入院時の尿失禁有症者 64 例中 20 例（31.3%）では尿失禁が消失し、入院時に尿失禁がなかった 34 例中 4 例（11.8%）では新たな尿失禁が発症した。尿失禁重症度に関して、入院時の尿失禁有症者 64 例中 23 例（35.9%）が改善（20 例の消失を含む）し、全症例 98 例中 12 例（12.4%）で新たな尿失禁の発症もしくは既存の尿失禁の悪化を認めた（表 2）。退院 6 か月後のフレイルと尿失禁の改善と悪化について、KCL 分類、簡易 FI 分類いずれも、フレイル状態が不変もしくは改善した群において尿失禁消失率が高く、反対にフレイルが進展悪化した群では、尿失禁消失率が低く、尿失禁発症率が高い傾向がみられた（図 3、4）。今後、追跡対象となる症例が増え、退院 1 年経過後の追跡調査も実施する予定である。これにより、退院後の尿失禁改善とフレイル状態の関連性についてより詳細な検討が可能となる。

表2 入院時尿失禁の有無と6か月後の尿失禁重症度の推移

| | | 入院時尿失禁 | | 総計 |
|-------------|-------|------------|------------|------------|
| | | なし | あり | |
| 退院6か月尿失禁重症度 | 不変 | 30 (88.2%) | 33 (51.6%) | 63 (64.3%) |
| | 消失・改善 | 0 | 23 (35.9%) | 23 (23.5%) |
| | 悪化 | 4 (11.8%) | 8 (12.5%) | 12 (12.2%) |
| | 総計 | 34 (100%) | 64 (100%) | 98 (100%) |

結果2. 退院6か月後のフレイルと尿失禁の推移

図3 KCL分類における変化と尿失禁

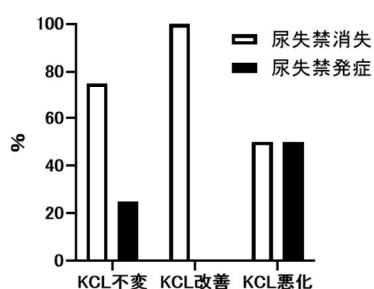
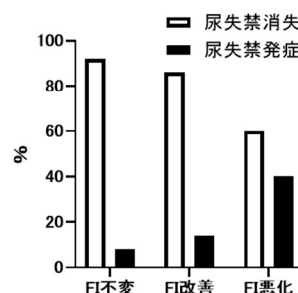


図4 簡易FI分類における変化と尿失禁



研究②高齢前立腺癌患者に対するアンドロゲン除去療法がフレイル・サルコペニアに与える影響の検討

【ADT 治療および経過観察前】

<患者群 N=41>

前立腺癌と診断され ADT 治療開始となった 41 名の年齢は中央値 81 歳 (68~90 歳)、合併症は高血圧が 25 名 (60.9%)、糖尿病は 9 名 (22.0%)、脂質異常症が 15 名 (36.6%)、前立腺肥大症 9 名 (22.0%) であり、内服薬剤数は中央値が 3 剤 (0~11 剤) であった。BMI の中央値は 23.5 (18.8~31.2) であり、BMI18 以下の極端なやせはいなかったが、BMI25 以上が 11 名 (25.0%) いた。利き手握力は中央値 33.0kg (17~45kg) であり、令和 3 年スポーツ庁の体力・運動能力調査による 75~79 歳の平均 34.93±5.83kg と遜色ない筋力と考えられる。下肢周径の中央値は 34.0cm (29~42cm) であった。

【1 年間の ADT 治療/経過観察前後】

<患者群 N=25>

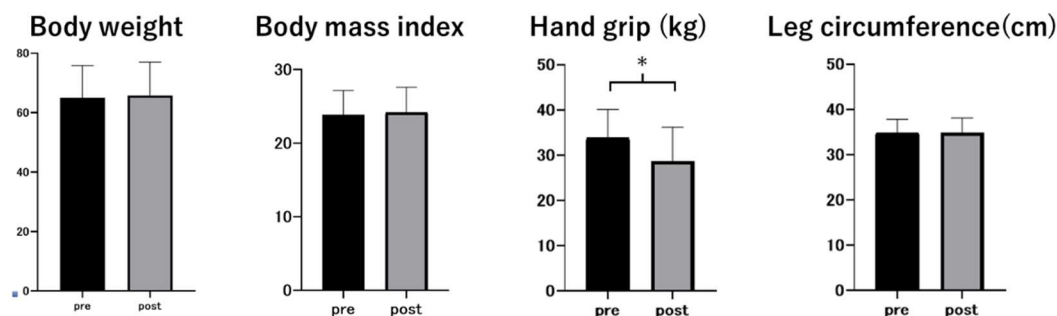
ADT 治療を 1 年継続できデータ欠損のない 23 名では、この期間にホルモン抵抗性への進行、PSA 上昇症例はなかった。これら 23 名の患者特性を図 5 に示す。

体重変化は中央値 1.7kg 増 (6.9kg 減～5.5kg 増)、体重減 6 名 (24%)、体重増加 19 名 (76%) であった。利き手握力変化は中央値 4kg 減 (21kg 減～2kg 増) と、ADT 治療前後で有意な減少を認めた (p<0.01、Wilcoxon 検定)。握力低下者は 20 名 (80%) であった。下肢周径変化は中央値 1cm 減 (3cm 減～8.5cm 増) であった。いずれも ADT 治療前後で有意差はなかった (図 6)。

図 5 前立腺癌 ADT 治療群の開始前、1 年後の特性

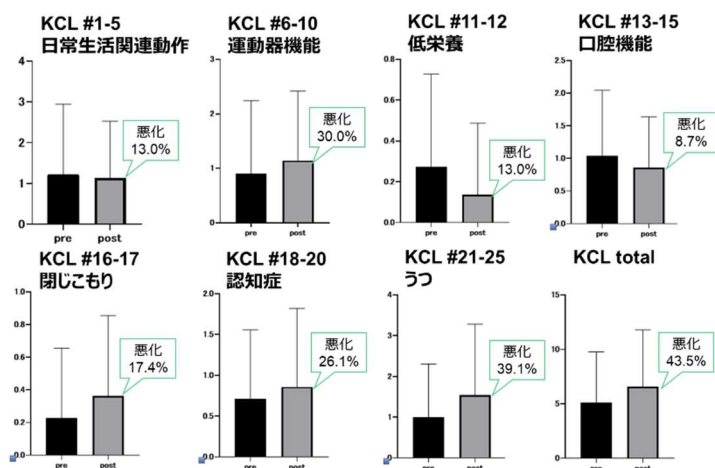
| N=23 | ADT開始前 | ADT1年後 |
|-----------------------------------|------------------|------------------|
| BMI 中央値 (最小値～最大値) | 23.5 (18.8～30.4) | 25.2 (16.8～31.8) |
| BMI 18以下 (N, %) | 0 (0.0) | 1 (4.0) |
| BMI 25以上 (N, %) | 8 (33.3) | 13 (52.0) |
| 利き手握力 中央値 (最小値～最大値) kg | 34 (17～45) | 27 (17～42) |
| 下肢周径 中央値 (最小値～最大値) cm | 35.0 (29～42) | 35.5 (27～41) |
| 基本チェックリスト 中央値 (最小値～最大値) 点 | 3 (0～14) | 6 (0～20) |
| 日常生活関連動作 | 0 (0～5) | 1 (0～5) |
| 運動器機能 | 0 (0～4) | 1 (0～5) |
| 栄養状態 | 0 (0～1) | 0 (0～1) |
| 口腔機能 | 1 (0～3) | 1 (0～2) |
| 閉じこもり | 0 (0～1) | 0 (0～1) |
| 認知機能 | 0.5 (0～3) | 1 (0～3) |
| うつ | 0 (0～5) | 1 (0～5) |
| 合計 | 3 (0～14) | 6.0 (0～20) |
| 介護予防・日常生活支援事業対象者該当評価 (N, %) | | |
| 複数の項目低下 | 2 (8.0) | 4 (16.0) |
| 運動機能の低下 | 3 (12.0) | 5 (25.0) |
| 低栄養状態 | 1 (4.0) | 3 (12.0) |
| 口腔機能の低下 | 7 (28.0) | 6 (24.0) |
| 閉じこもり | 6 (24.0) | 8 (32.0) |
| 認知機能の低下 | 12 (48.0) | 12 (48.0) |
| うつ病の可能性 | 6 (24.0) | 10 (40.0) |
| 基本チェックリストによるフレイル評価 (N, %) | | |
| フレイル | 7 (28.0) | 9 (36.0) |
| プレフレイル | 5 (22.8) | 7 (28.0) |
| 健常 | 11 (50.0) | 7 (28.0) |
| SARC-Fによるサルコペニア評価 中央値 (最小値～最大値) 点 | 0 (0～5) | 1 (0～6) |
| サルコペニア (N, %) | 2 (8.0) | 5 (25.0) |
| FACT-Pによる疾患関連QOL 中央値 (最小値～最大値) 点 | 15 (3～29) | 14 (4～25) |
| IPSS 中央値 (最小値～最大値) 点 | 7 (2～21) | 9.5 (0～30) |
| IPSS-QOL 中央値 (最小値～最大値) 点 | 3 (0～6) | 3.5 (0～6) |
| OABSS 中央値 (最小値～最大値) 点 | 4 (0～10) | 4 (0～12) |

図 6 前立腺癌 ADT 治療群の開始前、1 年後の体重、BMI、握力、下肢周径



ADT 治療 1 年後の基本チェックリストでは日常生活関連動作 1 点 (0-5)、運動器機能 1 点 (0-5)、栄養状態 1 点 (0-1)、口腔機能 1 点 (0-2)、閉じこもり 0 点 (0-1)、認知機能 1 点 (0-3)、うつ 1 点 (0-5)、合計 6.0 点 (0-14) であった (すべて中央値、最小値-最大値) 基本チェックリストの総合点は中央値 6 点 (0~20 点) であり、フレイル該当は 9 名 (36.0%)、プレフレイル該当は 7 名 (28.0%)、健常は 7 名 (28.0%) であった。介護予防・日常生活支援事業対象者該当について基本チェックリストによる評価では、#1-20 のうち 10 項目以上に該当 4 名 (16.0%)、運動機能の低下に該当が 5 名 (25.0%)、低栄養状態に該当が 3 名 (12.0%)、口腔機能の低下該当が 6 名 (24.0%)、閉じこもりに該当が 8 名 (32.0%)、認知機能の低下に該当が 12 名 (48%)、うつ病の可能性該当が 10 名 (40%) となった。ADT 治療前後の KCL の subitem と合計の変化を図 7 に示す。

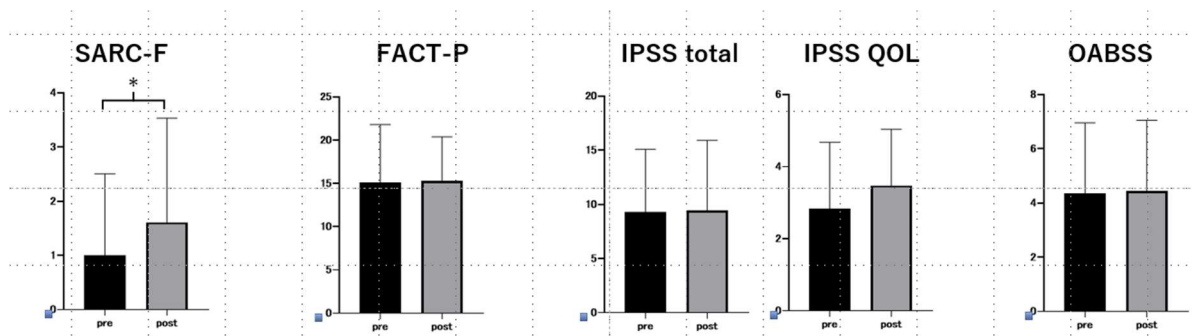
図 7 前立腺癌 ADT 治療群の開始前、1 年後の KCL subitem と合計



KCL の subitem と total スコア (図 7) では、スコアに有意な変化は認められなかったが、それぞれでスコアが悪化した割合は#1-5 日常関連動作で 13%、#6-10 運動器機能で 30%、#11-12 低栄養で 13%、#13-15 口腔機能で 8.7%、#16-17 で 17.4%、#18-20 認知症で 26.1%、#21-25 抑うつで 39.1%、合計スコアで 43.5%であった。プレフレイル・フレイル該当者は ADT 前 52.1% (12/23 名)、1 年間の ADT 後 69.6% (16/23 名) であり、有意な増加を認めた ($p=0.01$, Fischer の正確確率検定)。

ADT 治療前後の SARC-F、FACT-P、IPSS 合計点、IPSS QOL と OABSS の変化を図 8 に示す。サルコペニア該当である SARC-F でカットオフ値の 4 点以上は 3 名出現した。SARC-F の中央値は 1 点 (0-6) 点であった。FACT-P の中央値は 14 点 (4~25 点)、IPSS 中央値は 9.5 点 (0~30 点)、IPSS-QOL の中央値は 3.5 点 (0~6 点)、OABSS 中央値は 4 点 (1~12 点) であった。

図8 前立腺癌 ADT 治療群の開始前、1年後の SARC-F, FACT-P, IPSS, IPSS-QOL, OABSS



研究③フレイル高齢者の下部尿路症状と骨盤内血流障害に関する研究

進捗と結果：これまでに 37 例（目標症例数の 61.6%）がエントリーしている。37 例中認知症 1 例、前立腺癌併発 1 例を除外した 35 例（男性 26 例、女性 9 例）を解析した。患者背景は、平均年齢 73.7（中央値 76.0）歳、生活習慣病因子数 ≥ 3 が 6 例、2 回以上の経尿道的膀胱腫瘍切除術例（TUR）が 14 例、BCG 膀胱内注入療法既往が 11 例であった。男性の平均前立腺体積は 32.1ml であった（表 3）。

全症例における解析では、膀胱粘膜血流量（BBF：図 9）は、IPSS 合計点（相関係数-0.366）、IPSS 排尿サブタイプ合計点（相関係数-0.377）、BMI（相関係数-0.380）および生活習慣病因子数（相関係数-0.443）との間に有意な負の相関関係を認めた。また、男性 26 例の検討において、LUTS なし群（IPSS 合計点 < 8 ）の BBF は 16.0（ml/min/100g）に対し、LUTS あり群（IPSS 合計点 ≥ 8 ）では 10.7 と有意に低値であり、特に、排尿症状あり（排尿症状サブタイプ合計点 ≥ 5 ）群と前立腺推定体積（PV）30ml 以上群で、BBF が有意に低値を示した（表 4、図 10）。



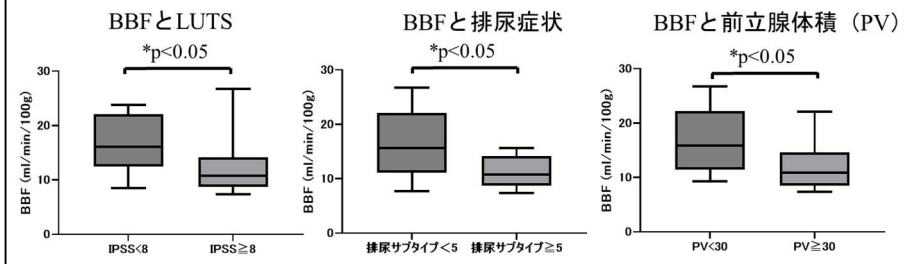
表 3 患者背景

| | value | range |
|-----------------------------|-----------------|-----------|
| 男女（総数） | 26/9（35例） | |
| 年齢（歳） | 平均値73.7 中央値76.0 | 41-86 |
| 75歳未満/75歳以上（75歳以上%） | 17/18（51.4%） | |
| Charlson Risk Index（年齢調整なし） | 平均値0.71 中央値0 | 0-3 |
| TUR手術1回以下/2回以上 | 21/14 | |
| BCG膀胱内注入療法なし/あり | 24/11 | |
| 生活習慣病因子数3未満/3以上 | 29/6 | |
| 前立腺推定体積（ml）（男性のみ） | 平均値32.1 中央値30.0 | 10.0-54.0 |
| IPSS合計点 | 平均値8.7 中央値7.0 | 0-24 |
| IPSS排尿サブスコア | 平均値3.6 中央値3.0 | 0-13 |
| IPSS蓄尿サブスコア | 平均値4.2 中央値3.0 | 0-13 |
| IPSS-QOL | 平均値2.5 中央値2.0 | 1-6 |
| OABSS合計点 | 平均値3.5 中央値3.0 | 0-9 |
| OAB診断なし/あり | 26/9 | |
| 平均膀胱粘膜血流量(ml/min/100g) | 平均15.4 中央値15.2 | 7.3-27.4 |

表 4 膀胱粘膜血流量（BBF）と各因子の相関

| | | 年齢 | TUR回数 | BMI | 生活習慣 病因子数 | IPSS 合計点 | IPSS蓄尿 | IPSS排尿 | QOL | OABSS 合計点 | Charlson index | 前立腺重 量(男 性) |
|-------------|--------------|--------|--------|---------|--------------|-------------|--------|---------|--------|--------------|-------------------|-------------------|
| 膀胱粘膜 血流量 | 相関係数 | -0.011 | -0.066 | -0.380* | -0.475** | -0.366* | -0.27 | -0.377* | -0.332 | -0.186 | -0.186 | -0.443* |
| | 有意確率 (両側) | 0.95 | 0.707 | 0.024 | 0.004 | 0.031 | 0.117 | 0.026 | 0.051 | 0.285 | 0.285 | 0.023 |
| | 度数 | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 26 |

図 10 膀胱粘膜血流量（BBF）と各因子の比較



研究④認知機能・日常生活動作能力低下高齢尿閉男性患者に対する光選択的前立腺蒸散術（PVP）後の排尿状況の検討

20名がFair群、19名がPoor群であった。

<患者背景> (右表)

Poor群はFair群と比較すると有意に年齢が高く (p<0.01)、併存疾患が多く (p=0.0481)、もの忘れセンター病棟への入院が多かった (p=0.047)。

初回導尿量はFair群で480–2210 mL (中央値 675 mL)、Poor群で300–

2000 mL (中央値 700 mL) で有意差はなかった。

<術前排尿状態>

Fair群では7名がカテーテル留置状態で初診した。このうち2名はPVP手術時までカテーテル留置状態であった。薬物療法と併用して清潔間欠導尿 (CIC) が4名の患者に施行された。1名は薬物療法で自排尿に至った。初診時にカテーテル留置状態でなかった尿閉Fair群13名のうち、4名は薬物療法で自排尿に至った。水腎・水尿管が改善するまで9名は尿道カテーテルが挿入され、抜去後3名は自排尿に至り、6名でCICが施行された。Fair群における尿道カテーテル留置期間の中央値は15日 (最小1日・最大352日)、CIC施行期間は中央値が58日 (最小19日・最大2619日) であった。

| | Fair (N=20) | Poor (N=19) | p |
|--|-------------------|-------------------|--------|
| 年齢 (歳)、中央値、(最小-最大) | 78 (75-84) | 82 (75-90) | <0.01 |
| BMI、中央値、(最小-最大) | 23.7(18.6-32.6) | 21.7(15.7-29.7) | 0.058 |
| Charlson comorbidity index、中央値、(最小-最大) | 4.0 (3.0-9.0) | 5.5 (3.0-13.0) | 0.0481 |
| 前立腺重量(mL)、中央値、(最小-最大) | 68.0 (29.0-120.0) | 60.0 (30.0-106.0) | 0.1897 |
| 術前内服薬数、中央値、(最小-最大) | 4 (1-11) | 4.5 (1-10) | 0.95 |
| 術後内服薬数、中央値、(最小-最大) | 4 (0-10) | 3 (0-8) | 0.742 |
| 初診時 水腎水尿管 あり/なし | 12/7 | 13/7 | >0.999 |
| もの忘れセンター病棟入院 あり/なし | 0/19 | 5/15 | 0.047 |
| 入院前環境 自宅/施設 | 19/0 | 17/3 | 0.238 |

Poor 群では 6 名がカテーテル留置状態で初診した。3 名が PVP 手術時までカテーテル留置状態であった。薬物療法と併用して CIC が 3 名に施行された。薬物療法のみで自排尿に至った症例はいなかった。尿閉 Poor 群 13 名のうち、3 名は薬物療法で自排尿に至った。10 名は尿道カテーテル留置され、このうち 2 名は自排尿改善、5 名は CIC を施行され、3 名は PVP 直前までカテーテル留置状態であった。

<PVP 術後の排尿状態と退院状況>

Fair 群、Poor 群ともに全例、自排尿を獲得した。

退院先については Poor 群において有意に施設への退院が多かった (p=0.047)。

<PVP 術後 1 年生存率と 1 年未満死亡者の死亡時の排尿状態>

1 年後の生存率は Fair 群では 94.74%、Poor 群では 95% で有意差を認めなかった。

1 年未満で死亡したものは、Fair 群で 1 名 (363 日)、Poor 群で 1 名 (153 日)、いずれも他疾患で死亡され、下部尿路機能悪化による尿道カテーテル再留置はなかった。

<PVP1 年以上生存者の排尿状態>

Fair 群では 100%、Poor 群では 89.5% が自排尿を維持していた。

Poor 群で自排尿以外となったものは 2 名であるが、1 名は自排尿可能であったが、残尿が 200mL 程度あり、夜間に排尿のため覚醒することを回避するため自己導尿を希望され、自排尿と自己導尿併用となった。もう 1 名は脊椎変性疾患を発症し、これによる神経因性膀胱による自排尿困難となり、自己導尿も遂行不可能なため尿道カテーテル留置となった。

研究⑤泌尿器科外来受診患者における下部尿路症状 (LUTS) と排尿後尿滴下 (PMD) の実態調査、症状評価と関連要因の検討

<患者背景>

年齢中央値は 74.5 歳 (最小 40~最大 91 歳)、75 歳以上の高齢者の割合は 66.6%、性別は男性 219 名女性 41 名、IPSS 合計点の中央値は 10 点 (最小 0-最大 33 点)、排尿症状合計点の中央値は 6 点 (最小 0-最大 20 点)、蓄尿症状合計点の中央値は 4 点 (最小 0-最大 15 点)、IPSS-QOL は 4 点 (最小 0-最大 6 点) であった (右表)。

| | |
|-------------------------|-----------------|
| 年齢 median, range (歳) | 74.5, 40-91 |
| 75歳以上の高齢者の割合 (%) | 66.6 |
| 性別 (人) | 男性: 219, 女性: 41 |
| IPSS median, range (点) | |
| | 合計 10, 0-33 |
| | 排尿症状 6, 0-20 |
| | 蓄尿症状 4, 0-15 |
| OABSS median, range (点) | 4, 0-10 |

BMI25 以上の肥満は 23.9%、合併症罹患率は糖尿病 17.8%、高血圧 32.8%、脂質異常症 9.3%、虚血性心疾患 4.6%、脳血管疾患 7.3%、うつ病 1.9% であった。

男性の 89%、女性の 100% が PMD を有した。「2 回に 1 回の割合より多い」以上が男女とも 14% 以上、「下着やパッドを交換する必要がある」以上が男女とも 5% 以上に認められた。PMD の有無と IPSS の頻尿・切迫感・腹圧排尿スコアと合計スコア、OABSS の昼間頻尿・夜間頻尿・切迫感スコアと合計スコアに有意な相関を認めた

D. 考察と結論

研究①高齢入院患者におけるフレイルと尿失禁発症に関わる共通リスク因子の同定

高齢者は疾患発症や入院によって身体機能や認知機能が低下し、フレイル状態に進行することがある。高齢者尿失禁も同様に、泌尿器疾患以外の疾病にも関わらず、尿失禁が顕性化したり悪化したりする症例をしばしば経験する。本研究は、泌尿器以外の疾患に伴う機能低下が尿失禁のリスク因子となることを明らかにし、フレイルと高齢者尿失禁の共通するリスク因子を同定することを目的としている。

現時点では、下部尿路機能障害治療歴のない高齢入院患者（主に整形外科や外科疾患患者）において、尿失禁の有症率が67.1%と高く、健常群と比較して、プレフレイルやフレイル群に尿失禁有症者が多く見られた。特に、整形外科疾患（股関節・大腿骨疾患、膝疾患、脊椎疾患）では尿失禁が多く、フレイルの要素である歩行速度の低下や活動量の低下、疲労感と尿失禁の間に有意な関連が認められた。

また、退院後の6か月間の経過を追跡した結果、フレイル状態が改善すると尿失禁が消失したり、尿失禁の重症度が改善したりするケースが存在する。逆に、フレイル状態が悪化すると新たな尿失禁が発症する傾向が認められた。今後、退院後の6か月や12か月の経過におけるフレイルの改善や悪化が尿失禁の頻度や重症度にどのような影響を与えるかを詳しく調査する予定である。

これまでの高齢者尿失禁治療は、主に下部尿路機能に焦点を当てた薬物療法や行動療法が中心であった。しかし、フレイル高齢者では、尿失禁の発症や悪化において下部尿路機能だけでなく、全身的な生理機能や神経精神機能の低下が重要な役割を果たす可能性がある。この仮説を検証するために、研究対象者を尿路系疾患以外の高齢入院患者に限定した。本研究の成果は、将来のフレイルな高齢者尿失禁の予防、診断、治療に有用な情報をもたらすと考えている。

研究②高齢前立腺癌患者に対するアンドロゲン除去療法がフレイル・サルコペニアに与える影響の検討

患者群で、利き手握力とSARC-F点数（ $p < 0.05$, Wilcoxon検定）において、ADL治療前後で有意な変化が見られた。対照群では変化がなかった。したがって、ADT治療とサルコペニアが関連することが明らかとなった。1年間のADTによりプレフレイル～フレイルに区分される高齢者が有意に増加することも明らかになった。

スポーツ庁体力・運動能力調査によると、握力は、男子は35～39歳でピークに達し、その後加齢に伴い低下すると報告されている（握力平均値：65-69歳 39.98kg、70-74歳 37.36kg、75-79歳 35.07kg）。患者群は年齢中央値81歳の群で、握力の中央値34kg（17～45kg）からADT治療1年間に28kg（17～42kg）と握力が有意に低下している。患者群の1年間あたりの握力の変化は有意で、ADT治療の影響が考えられる。循環器疾患・糖尿病等生活習慣病における検討では、握力の経年低下が大きいほど総死亡、循環器死亡、およびその他の

死亡リスクが有意に上昇すると報告されている（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業 身体活動・不活動量・運動量の実態とその変化が生活習慣病発症に及ぼす影響と運動介入支援の基盤構築に関する研究 平成 26 年度総括・分担研究報告書 2015）。

本検討において SARC-F も治療群において有意な変化 ($p=0.03$) を認めたが、治療前中央値 0 点 (0~5 点) から 1 年後中央値 1 点 (0~6 点) であり、個々の数値では変化が確認しにくかった。

問診票などによる自覚症状よりも握力測定の方が、よりサルコペニアの予兆を評価できる可能性があり、ADT 治療を受ける前立腺癌患者では、積極的に握力測定を行いサルコペニア早期診断、予兆がある場合の介入を検討すべきと考えられる。

また、ADT により KCL 判定でのプレフレイルからフレイルに該当する割合の増加を認めた。ADT 中の要支援該当の出現に注意し、KCL 等を利用した早期の評価・介入が望ましいと考えられた。

さらに、もともとサルコペニア・フレイル該当や傾向の高齢前立腺癌患者においては ADT によるメリットよりも、サルコペニア・フレイル悪化によるデメリットが大きい可能性もあり、前立腺癌治療選択において、情報提供を行い watchful waiting や間欠的 ADT も検討すべきと考えられる。

研究③フレイル高齢者の下部尿路症状と骨盤内血流障害に関する研究

日本医学会連合は、「フレイル・ロコモ克服のための医学会宣言」の中で、生活習慣病がフレイル・ロコモの上流にあること認識した継続的な診療の重要性を述べている。近年、ヒトを対象とした疫学研究において生活習慣病や動脈硬化と LUTS 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 LUTS 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。

本研究では、高齢者において簡便に再現性よく膀胱粘膜血流測定（BBF）が可能であった。研究成果として、膀胱粘膜血流減少は、生活習慣病因子数の増加、LUTS の重症度、特に排尿症状と関連する可能性が示唆された。前立腺が大きく、排尿症状が優位な症例において膀胱粘膜血流量が減少しており、前立腺肥大症に伴う高圧排尿や膀胱過伸展との関連性を想起させる。今後、症例数を増やし検討する。レーザードプラ血流計（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、LUTS 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④認知機能・日常生活動作能力低下高齢尿閉男性患者に対する光選択的前立腺蒸散術 (PVP) 後の排尿状況の検討

身体機能・認知機能低下高齢者患者における PVP による尿閉の解除率・1年後の生存率・1年後の自排尿維持率が、身体機能・認知機能良好高齢者同様に良好であることが明らかになった。

耐術能を評価し周術期管理を安全に行った上で、身体機能・認知機能低下高齢者尿閉男性患者に対する PVP は積極的に施行すべきと考えられる。

研究⑤泌尿器科外来受診患者における下部尿路症状 (LUTS) と排尿後尿滴下 (PMD) の実態調査、症状評価と関連要因の検討

高齢 LUTS 患者において PMD は多く、他の LUTS とも関連を認めた。PMD の標準的
症状質問票の開発や病態や治療法の解明が必要である。

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表

1. 論文発表

論文発表 (主任研究者)

- 1) 野宮正範、西井久枝、近藤洋平、吉田正貴 前立腺肥大症研究の進歩 前立腺肥大症/
男性下部尿路症状における排尿筋過活動と排尿筋低活動の病態生理 *Prostate
Journal* 2023; 10(1):61-68
- 2) 野宮正範、西井久枝、渡邊亮典 フレイルと過活動膀胱による夜間頻尿との関連 *臨
床泌尿器科* 2024; 78, 128-134
- 3) 野宮正範 泌尿器科領域のプライマリケア 今日の治療指針 私はこう治療している
2024; 1260
- 4) 野宮正範、西井久枝、上川裕輝、吉田正貴 ウロフレイル—泌尿器のフレイル— *臨
床栄養* 2024; 144:352-356
- 5) 野宮正範、西井久枝、渡邊亮典、吉田正貴 実地医家のための排尿障害診療の実際—
夜間頻尿に対する診療の実際— *Vita* 2023; 40:48-55
- 6) 野宮正範、西井久枝、渡邊亮典、吉田正貴 過活動膀胱と認知症 (アルツハイマー病
とかくれ脳梗塞の合併例) 排尿障害プラクティス 2023; 31:116-122

論文発表 (分担研究者)

- 1) Kamiya M, Osawa A, Shinoda Y, Nishii H, Kondo I. The current state of family
caregiver burden and support of toilet problems for elderly with mild cognitive

impairment and Alzheimer's disease. Int J Urol. 2023; 30(6):539-546.

- 2) 西井久枝、近藤洋平、吉田正貴、野宮正範、フレイルと前立腺肥大症、Prostate Journal 2023; 10(1):77-81
- 3) 神谷正樹、西井久枝、高村玲奈、横山剛志、伊藤直樹、野宮正範、吉田正樹、加賀谷 齊. 認知機能に着目した介入により自己導尿手技を獲得した女性尿閉患者の 1 例. 日本老年泌尿器科学会誌 2023; 36(2):67-70
- 4) 西井久枝、北雅史、三井貴彦、井原達矢、野宮正範、泌尿器科外来受診患者における下部尿路症状と排尿後尿滴下の実態調査、症状評価と関連要因の検討：多施設共同研究、排尿機能学会誌 in press
- 5) 神谷正樹、西井久枝、高村玲菜、横山剛志、伊藤直樹、野宮正範、吉田正貴、加賀谷 齊 認知機能に着目した介入により自己導尿手技を獲得した女性尿閉患者の 1 例 日本老年泌尿器科学会誌 2023; 36(2):67-70
- 6) 吉田正貴 西井久枝、野宮正範、横山剛志 1 治療、02 薬物療法。下部尿路機能障害の治療とケア 下部尿路機能障害の治療とケア 2023; 181-193

2. 学会発表

- 1) 野宮正範、西井久枝、近藤洋平、渡邊亮典、伊藤直樹、市川美春、永吉広奈、表香澄、吉田正貴 高齢入院患者における尿失禁とフレイルの検討 第 30 回日本排尿機能学会 千葉市 2023.9.7
- 2) 野宮正範、西井久枝、近藤洋平、渡邊亮典、伊藤直樹、市川美春、永吉広奈、表香澄、吉田正貴 下部尿路機能障害治療歴のない高齢入院患者における尿失禁とフレイル 第 36 回老年泌尿器科学会 大津市 2023.5.27
- 3) 野宮正範、西井久枝、近藤洋平、吉田正貴 Association between lower urinary tract symptoms and frailty in the elderly 第 110 回日本泌尿器科学会総会 2023.4.22 神戸市
- 4) R.Kondo H.Nishii M.Nomiya Investigation of catheter free rate after photoselective vaporization of prostate in elderly cognitively and/or physically impaired male patients with urinary retention Taiwan Urological Association Conference 2023.8.19. Taipei city
- 5) 西崎成紀、神谷正樹、西井久枝、平間康子、安江孝依、伊藤直樹、野宮正範、加賀谷 齊 入院患者に対する包括的な排尿ケアチーム介入効果の検討 第 30 回日本排尿機能学会 2023.9.9 千葉市
- 6) 表香澄、神谷正樹、西井久枝、佐藤健二、伊藤直樹、野宮正範、加賀谷 齊 訪問リハビリテーション利用中の在宅高齢者における下部尿路症状に関する調査 第 30 回日本排尿機能学会 2023.9.9 千葉市
- 7) 安江孝依、平間康子、荒木三千枝、飯田真由美、西井久枝、野宮正範 排泄の問題で

- 困っている高齢者とその介護者・医療関係者のための「すっきり排泄ケア外来」における看護師による患者指導の検討 第 77 回 国立病院学会 2023.10.20 広島市
- 8) 西井久枝、渡邊亮典、上川裕輝、野宮正範 下部尿路症状のため、初めて泌尿器科外来に受診した高齢者におけるフレイルの有病率 第 10 回サルコペニア・フレイル学会 2023.10.6 愛知
 - 9) 西井久枝 Education and Innovative Center for Geriatrics and Gerontology Independent Ageing 2023.10.13-15 愛知
 - 10) 西井久枝 ランチョンセミナー フレイル・サルコペニア高齢者の下部尿路機能障害の治療・管理・ケア 第 10 回サルコペニア・フレイル学会 2023.10.4 東京
 - 11) 神谷正樹、西井久枝、松村純、松井孝之、伊藤直樹、野宮正範、加賀谷斉 リハビリテーションスタッフによる回復期リハビリテーション病棟入院患者に対する残尿測定や質問紙を用いた下部尿路機能障害評価の試み 第 30 回日本排尿機能学会 千葉市 2023.9.9
 - 12) 西井久枝 サルコペニア・フレイル指導士について、第 36 回日本老年泌尿器科学会、2023.5.26
 - 13) 榊原祐梨、平間康子、安江孝依、井上和世、加納周美、西井久枝、野宮正範、国立長寿医療研究センター看護部における排尿自立支援の課題、第 36 回日本老年泌尿器科学会、2023.5.26
 - 14) 神谷正樹、大沢愛子、西井久枝、篠田勇介、植田郁恵、加賀谷斉、軽度認知障害および認知症高齢者のトイレ問題に関する介護者負担の探索的調査、第 65 回日本老年医学会、2023.6.16
 - 15) 西井久枝、野宮正範、上口賀永子、山田小桜里、山岡朗子、三浦久幸、平間康子、多職種協働による高齢尿閉患者の排尿自立支援、第 65 回日本老年医学会、2023.6.17
 - 16) 近藤洋平、西井久枝、野宮正範、認知機能・日常生活動作能力低下高齢尿閉男性患者の経尿道的前立腺レーザー切除術後の下部尿路機能の評価、第 30 回日本排尿機能学、2023.9.7
 - 17) 西井久枝 渡邊亮典 野宮正範 北雅史 井原達矢 三井貴彦、下部尿路症状を訴えて泌尿器科外来を受診した患者における排尿後尿滴下の実態調査、第 30 回日本排尿機能学会 2023.9.7
 - 18) 表香澄、神谷正樹、西井久枝、佐藤健二、伊藤直樹、野宮正範、加賀谷斉、訪問リハビリテーション利用中の在宅高齢者における下部尿路症状に関する調査、第 30 回日本排尿機能学会、2023.9.8
 - 19) 神谷正樹、西井久枝、松村純、松井孝之、伊藤直樹、野宮正範、加賀谷斉、リハビリテーションスタッフによる回復期リハビリテーション病棟入院患者に対する残尿測定や質問紙を用いた下部尿路機能障害評価の試み、第 30 回日本排尿機能学会、2023.9.9

- 20) 若松ひろ子、佐藤理乃、西井久枝、青木芳隆、鈴木基文、自己導尿に関する
YouTube®動画情報とコメントについてのテキストマイニングによる対応分析比較、
第 30 回日本排尿機能学会、2023.9.9
- 21) 安江孝依、平間康子、荒木三千枝、飯田真由美、西井久枝、野宮正範、排泄の問題で困
っている高齢者とその介護者・医療関係者のための「すっきり排泄ケア外来」におけ
る看護師による患者指導の検討、第 77 回国立病院学会、2023.10.20

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし