

主論文の要旨

**Adiponectin can be a good predictor of
urodynamic detrusor underactivity:
a prospective study in men with
lower urinary tract symptoms**

アディポネクチンは尿流動態学的な排尿筋低活動を
予測する：下部尿路症状のある男性を対象とした
前向き研究

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態外科学講座 泌尿器科学分野

(指導：赤松 秀輔 教授)

石川 智啓

【緒言】

下部尿路症状(LUTS)は高齢男性の多くに見られる。主な原因は、前立腺肥大症による機械的な膀胱出口部閉塞(BOO)と考えられているが、排尿筋低活動(DU)もLUTSの主要な原因である。LUTSを有する男性への最適な治療のためにはBOOとDUの鑑別が必要であるが、正確な診断のためには、内圧尿流検査(PFS)が必要である。しかし、PFSはルーチンでの実施が困難なため、下部尿路機能障害の有用なマーカーを同定する研究が行われている。前立腺体積や膀胱内前立腺突出(IPP)はBOOの予測に有用であることが報告されているが、LUTSを有する男性においてDUの存在を高い精度で予測できるマーカーに関する報告はほとんどない。

近年、高齢男性におけるLUTSの発症には、生活習慣病やメタボリックシンドローム(MetS)が密接に関連していることが疫学研究により示唆されている。生活習慣病やMetSは、血管内皮機能を低下させ、動脈硬化を促進し、膀胱への血流低下をもたらす可能性がある。慢性膀胱虚血は、DUや排尿筋過活動(DO)などの膀胱機能障害を引き起こすことが報告されており、生活習慣病やMetSに関連するプロテオームが膀胱機能障害の予測マーカーになる可能性がある。

最近の研究では、内臓脂肪組織によるアディポネクチン、レプチン、TNF- α 、IL-6などの様々なアディポカインの分泌異常が、血管内皮機能を低下させて動脈硬化を促進することが明らかにされている。特に、有益なアディポカインであるアディポネクチンは、抗炎症作用や抗動脈硬化作用を持つことが報告されている。

本研究では、血中アディポネクチン値が膀胱機能障害、特にDUの有用な予測因子となり得ると仮定し、非神経原性LUTSの男性において血中アディポネクチン値と尿流動態学的パラメータとの関連性を前向きに検討した。

【対象及び方法】

本研究は名古屋大学大学院医学系研究科の施設審査委員会により承認された前向き観察研究である。2018年4月から2020年12月までに当院を受診した非神経原性LUTSを有する65歳以上の治療歴のない男性130名を対象とした。膀胱結石、活動性尿路感染症、重度の心疾患、肝機能障害、腎機能障害のある患者、試験開始時に癌治療を受けている患者、チアゾリジン誘導体を投与中の糖尿病患者は除外した。

LUTSの重症度とタイプを評価するために、国際前立腺症状スコア、排尿、蓄尿、QOLのサブスコア、過活動膀胱症状スコアを調査した。さらに、蓄尿機能と排尿機能の評価のために尿流動態検査を実施した。蓄尿機能のパラメータとして、最大膀胱容量、膀胱コンプライアンス、DOを評価し、排尿機能のパラメータとして、最大流量(Qmax)、排尿後残尿量、膀胱排尿効率(BVE)、Qmax時の排尿筋圧(PdetQmax)、膀胱収縮指数(BCI; $BCI = PdetQmax + 5Qmax$)、膀胱出口閉塞指数(BOOI; $BOOI = PdetQmax - 2Qmax$)を評価した。DUは $BCI < 100$ 、 $BOOI < 40$ と定義し、DOは蓄尿相に $\geq 10\text{cmH}_2\text{O}$ の増加する振幅を持つ排尿筋の無抑制収縮と定義した。

血中アディポネクチン値は、概日リズムの影響を最小限にするため、すべての症例

で午前 9 時から 10 時の間に測定した。アディポネクチン測定の再現性を確認するため、試験参加者から無作為に抽出した 10 名の患者に対して、別々の機会に 2 回測定を実施した。

主要評価項目は、血中アディポネクチン値が LUTS を有する男性における DU の有用な予測因子であるかどうかを明らかにすることであり、副次評価項目は、血中アディポネクチン値と下部尿路機能障害との関係とした。

患者を DU の有無に基づき 2 群(DU 群、非 DU 群)に層別化した。血中アディポネクチン値や LUTS パラメータなどの患者背景を、単変量解析と多変量解析を用いて 2 群間で比較し、多変量解析により DU の診断に有意であることが判明したパラメータを用いて、ROC 曲線解析により、DU の診断の精度、特異度、カットオフ値を算出した。

統計解析は、SPSS version 28 により実施した。統計値はすべて、正規性の検定を行っている。血中アディポネクチン値と下部尿路機能に関するパラメータとの相関を評価するために、スピアマンの相関係数を算出した。患者背景と LUTS パラメータをグループ間で比較するために、Mann-Whitney U-test と χ -squared test を使用した。また、群間比較で有意差を示したパラメータを独立変数として、二項ロジスティック回帰分析を実施した。さらに、ROC 曲線解析を行い、DU を予測するための有意なパラメータのカットオフ値を決定した。すべての検定は両側で行い、P 値<0.05 は統計的に有意であるとみなした。

【結果】

本研究に登録された 130 名の男性のうち、12 名の患者が除外基準を満たさず、データが不十分であったため除外され、118 名が解析対象となった。総血中アディポネクチン値の中央値は、全コホートで 9.1 μ g/mL (2.3-41.7)であった。血中アディポネクチン値は、前立腺体積および BOOI とは相関がなかったが、LUTS 重症度、膀胱コンプライアンス、DO 発症率、BCI とは有意な相関があった。

118 名のうち、39 名 (33.0%) が DU と診断され (DU 群)、79 名 (67.0%) が DU を認めなかった (非 DU 群)。年齢と BMI に差はなかったが、血中アディポネクチン値の中央値は、DU 群の方が有意に低かった (DU:6.2 [4.9-7.4] vs 非 DU:12.6 [8.4-17.1], $p<0.001$)。前立腺体積、IPP、BOOI は非 DU 群で有意に高かったが、BCI、Qmax、BVE は DU 群で有意に低く、LUTS は DU 群で有意に重度であった。

二項ロジスティック回帰分析では、血中アディポネクチン値の低下、IPP の低下、BVE の低下が DU の発生に関連する有意な因子であった。DU の診断に対して行った ROC 解析では、曲線下面積 (AUC) は、総血中アディポネクチン値、IPP、BVE でそれぞれ 0.849, 0.754, 0.714 (95% confidence interval [CI] 0.776-0.922; 0.664-0.844; 0.616-0.811) であり、血中アディポネクチン値は DU 診断の AUC 値としては最大であった。ROC 曲線解析では、DU を診断するための血中アディポネクチン値の最適なカットオフ値として 7.9 μ g/mL が特定され、感度と特異度はそれぞれ 79%と 90%であった。

【考察】

本研究は血中アディポネクチン値が LUTS の重症度や膀胱機能と関連し、DU を有する男性で有意に低いことを報告した最初の研究である。アディポネクチンは容易に測定でき、再現性も高いため、アディポネクチン測定は、DU を含む膀胱機能障害の診断において、臨床現場での有意義なスクリーニングツールになると考えている。

アディポネクチンはヒトの血漿中に 3~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で存在する。ヒトの血中アディポネクチン濃度は内臓脂肪の蓄積や BMI と負の相関があるだけでなく、生活習慣病や MetS の患者でも低下する。アディポネクチンは血管平滑筋の増殖、単球・マクロファージの機能、血管内皮細胞における接着分子の発現を抑制するなど、さまざまな作用によって動脈硬化を緩和する。逆に、アディポネクチンの欠乏は動脈硬化の進行を許して膀胱への血流を減少させる可能性がある。慢性膀胱虚血は LUTS の進行や膀胱機能障害の発症につながるということが報告されており、血中アディポネクチン値の低下が LUTS の進行や膀胱機能障害の発症に関連する可能性がある。

DU を診断するための感度・特異度の高い血中アディポネクチン値のカットオフ値は 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったが、他疾患に関する先行研究の結果を考慮すると、今回のカットオフ値は妥当であると思われる。

本研究の限界として、健常者の対照群や BMI や生活習慣病が異なる患者群を含めていないこと、抗コリン薬やスタチンや抗炎症薬の服用者を完全には除外できていないことが挙げられる。また、本研究は横断的研究であり、LUTS の治療による血中アディポネクチン濃度の変化、血中アディポネクチン濃度の上昇による膀胱機能の改善効果は不明である。今回の結果から、アディポネクチンは膀胱機能障害のスクリーニングマーカーとして有用であると同時に、LUTS に対する治療効果を予測する因子となる可能性がある。これらの仮説を確認するためには、さらなる介入研究が必要である。

【結論】

血中アディポネクチン値は、膀胱機能障害と有意な関連性を示し、LUTS を有する男性における DU を予測する有用な因子となる可能性があることが示された。