学 位 論 文 の 要 旨

所　　属	三重大学大学院医学系研究科 生命医科学専攻　病態修復医学講座	氏　　名	今村　哲也

主論文の題名

Structural changes in α1-adrenoceptor antagonist-treated human prostatic stroma

主論文の要旨

前立腺肥大症は中高年男性に見られる一般的な疾患である 。主な症状は下部尿路症状であり、良性疾患のため大きな合併症をもたらすことは稀である。しかし、生活の質を保持するという観点からみると症状の改善は重要である。

前立腺肥大症の薬物治療においてはα1 遮断剤が第一選択薬として広く用いられている。α1 遮断剤は前立腺平滑筋に分布するα1アドレナリン受容体シグナルをブロックすることで前立腺平滑筋の機能的収縮を抑制する。それによって尿道抵抗を減弱させ排尿状態を改善させることが主な作用である。

泌尿器科の日常臨床において、しばしばα1遮断剤の効果が減弱し、外科治療へ移行する症例を経験する。薬剤耐性になる因子について諸家の報告では治療前の臨床症状との関係、前立腺重量などとの関連性やα1遮断剤に感受性がある群と、ない群では前立腺の間質における平滑筋の占拠率に差がある事などが報告されている。また最近ではラット前立腺において、ドキサゾシン投与による平滑筋の減少とコラーゲンの蓄積の報告がなされている。

我々は薬剤耐性の一要因としてα1遮断剤内服により前立腺の組織構築が変化すると考えて検討を施行した。

PSA 高値にて前立腺癌を疑い、前立腺生検を施行し、悪性所見を認めなかった 40 症例を非内服群 17 例、α1遮断剤内服群 23 例に分類し、さらに、α1遮断剤内服後、治療抵抗性を示し、外科手術を施行した 21 例を加えた 3 群を検体として用いた。前立腺体積は経直腸エコー下で測定した数値であり、体積は 20ml 以上ものとした。

臨床症状の評価を I-PSS（International Prostate Symptom Score)、QOL-index を用いて施行した。

I-PSS は①残尿感、②頻尿、③尿線途絶、④尿意切迫感、⑤尿勢低下、⑥腹圧排尿、⑦夜間頻尿の 7 項目に関して聴取しその合計スコアを I-PSS トータルスコアとして算出した。QOL-index は(現在の排尿状態がこれから先ずっと続くとしたら、どう感じますか)の設問に対し、満足度を 7 段階（0:大変満足 1:満足 2:大体満足 3:満足・不満のどちらでもない 4: 不満気味 5:不満 6:大変不満）で評価した。

非内服生検群は初診時のみの I-PSS、QOL-index を調査し、α1遮断剤内服治療後生検群とα1遮断剤内服治療後手術群は内服前の I-PSS、QOL-index と内服 3 ヵ月後の I-PSS、QOL-index を調査した。

組織検体に関しては生検組織、前立腺の手術検体ともに摘出後早期にホルマリン固定を施行しパラフィンブロックを作成した。その後マッソントリクローム染色を施行し、平滑筋を赤く、膠原線維を青く染め分けた。

続いてこれらの染色された検体の画像解析を施行した。生検組織、手術組織共に前立腺移行領域の組織片からの画像の抽出を施行した。コンピューター画像解析ソフトを用いて、まず腺腔部分を除去し、間質部分の膠原線維と平滑筋のそれぞれの面積を算出し、占拠率を求めた。また、Shapiro らの報告から膠原線維の占拠率を 70%で区切り、高値群と低値群に分けた。

解析結果は平均値 ± SD で表し、膠原線維の占拠率の比較には Student-t-test を用いた。また、3 群間における頻度や比率の比較については χ^2-test を用いた。

なお 3 群間の臨床症状の評価は I-PSS、QOL-index ともに Mann-Whitney’s U test を用いた。同一群内の内服前と内服 3 ヵ月後の I-PSS、QOL-index の変化は Wilcoxon signed-rank test を用いて評価を施行した。

膠原線維の占拠率はそれぞれ生検施行群の中で非内服症例は 62.2 ± 10.4%、α1 遮断剤内服症例は 72.1 ± 9.1%、α1 遮断剤内服後外科手術へ移行した群は 72.2 ± 15.7%であった。非内服群に対して、α1 遮断剤内服の 2 群は双方ともに膠原線維の平均占拠率に関して統計学的有意差を認めた。続いて膠原線維の占拠率が 70%以上を高値群として各群の分布を検討すると、α1 遮断剤内服の 2 群は（α1 遮断剤内服症例は 23 例中 16 例、α1 遮断剤内服後外科手術へ移行した群は 21 例中 10 例）であり、非内服群（17 例中 2 例）に対して高値群の割合が有意に高かった。

一方で臨床症状との関連性は IPSS、QOL-index ともに非内服群とα1 遮断剤内服の 2 群間で膠原線維の蓄積と明らかな相関性は認めなかった。

我々のデータ解析から、α1 遮断剤耐性の一因として平滑筋の喪失にともなう間質への膠原線維の蓄積が示唆された。また、α1 遮断剤内服が前立腺間質の組織構築に与える影響には個体差があることが考えられた。