

氏 名（本籍） ^{ふくもと}福元 ^{かずひこ}和彦 （ 岡山県 ）

学 位 の 種 類 博士（医学）

学位授与番号 甲 第 653 号

学位授与日付 平成 29 年 3 月 17 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当

学位論文題目 Tadalafil for male lower urinary tract symptoms (LUTS) improves endothelial function

審 査 委 員 教授 柏原 直樹 教授 宗 友厚 教授 鎌田 智有

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

男性の下部尿路症状（Lower urinary tract symptom：LUTS）は膀胱出口部閉塞を原因として生じる。加齢、動脈硬化、栄養状態、メタボリックシンドロームなどの生活習慣関連因子が関与するため、近年その有病率が増加している。下部尿路症状や勃起障害が冠動脈疾患等の発症に先行することも示されている。PDE5 阻害薬 tadalafil は一酸化窒素（NO）の availability を改善する。現時点では、前立腺肥大症の治療薬として薬事承認されている。Tadalafil は前記作用を介して血管内皮機能を改善させる。申請者は、独自に開発した陰茎部血管内皮機能測定系等を用いて、tadalafil の血管内皮機能の改善効果と LUTS、勃起機能の改善を検討した。

前立腺肥大症の日本人男性を対象とした。前立腺肥大に対する標準治療である $\alpha 1$ 受容体遮断薬を投与しても IPSS（国際前立腺症状スコア）が 8 点以上、QOL index が 2 点以上と改善を認めなかった症例を対象にして、文書による同意取得後に研究に組み入れた。Tadalafil（5mg）を投与し血管内皮機能を Form ABI（足関節上腕血圧比）／PWV（脈波伝播速度）を用いて評価した。また、Endo-PAT2000 を用いた陰茎部血管内皮機能検査法（RHI：反応性充血指数）を独自に開発し、これを用いた。対象は 20 例で年齢中央値が 65 ± 5 歳、平均 BMI が 24.2 ± 4.3 、平均前立腺体積は 36.2 ± 6.8 ml であった。DE5 投与開始前の平均 IPSS は 16.9 ± 4.1 、QOL index は 4.7 ± 0.3 、BII（前立腺肥大症影響スコア）は 5.0 ± 0.9 と低下していた。Tadalafil 投与後は投与前と比較して排尿症状（自覚的所見、他覚的所見）ともに有意に改善し、勃起症状も有意に改善した。血管機能に関して ABI には有意変化はなく、PWV と RHI は有意に改善した。RHI の改善度に影響を与える因子を検討するために 12 週目と投与前の RHI の差と投与前の各項目で相関を検討したところ、IPSS ($r = -0.72, p < 0.01$)、

QOL index ($r=-0.75$, $p<0.01$)、PWV ($r=-0.73$, $p<0.01$) で有意差を持って相関を認めた。

Tadalafil は下部尿路症状、勃起不全改善効果を有し、同時に血管内皮機能を改善することが判明した。血管障害がより早期、軽度であるほど同薬が有効であることを示す結果であった。男性下部尿路症状を有する患者に対して早期の治療介入が心血管イベント発症リスク低減に繋がることが推測された。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査会の冒頭において男性下部尿路症状あるいは勃起障害の成因について加齢や生活習慣病が関与することが述べられ、それ故増加していることが研究背景として述べられた。また、そのメカニズムについても糖尿病、メタボリックシンドローム、高血圧等による末梢細小血管の血管内皮機能障害が関与することが説明された。

次いで血管内機能障害のメカニズムについて、特に内皮細胞 eNOS の関与について概説され、PDE5 阻害薬 tadalafil の薬効メカニズムについても述べられた。以上の背景説明からも申請者が本研究のバックグラウンドとなる医学的知識を広範に有していることが感得された。陰茎部内皮機能を評価する研究であり、被験者が羞恥心を克服する必要がある、対象獲得にも困難を要したことが容易に想像されるが、真摯な態度で研究に臨んだが故に十分な数の対象を得ることができたのではないかと推測された。申請者が独自に開発した陰茎部血管内皮機能検査法は、他に類似例がなく、新規性に富むものであり、今後の発展が期待できる。

質疑応答の過程で本研究が国際的にも一定の注目を得たことが述べられた。審査会においては研究技術、研究結果、結果の考察について質問が寄せられたが、いずれの質問に対しても的確に応答することができた。本学の医学博士号授与にふさわしい学識と実績を有することが判明し、本学位審査（最終試験）を合格と判定した。