

低出力体外衝撃波による膀胱血流促進が  
下部尿路機能障害に与える影響についての研究 (30-28)

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

下部尿路機能障害は高齢者にとって大きな問題であり、治療介入の意義は高い。現在、下部尿路機能障害治療の中心は抗コリン薬をはじめとする薬物療法であるが、奏効率は60-70%程度とあまり高くなく、服薬継続率も低いことも知られている。また、高齢者が抱える様々な要因による治療継続の困難な症例、薬物療法には適さない症例（抗コリン系薬剤の負荷や認知症への影響など）や薬物療法が奏功しない難治症例については未だ有効で確立された治療法はない。

近年、高齢者の下部尿路機能障害（過活動膀胱など）の病因として、血流障害が注目されており、下部尿路の血流改善は下部尿路機能障害治療のターゲットと考えられている。一方、体外衝撃波は尿路結石や胆石破碎治療として広く用いられる治療法であり、最近の研究では、低出力体外衝撃波には、臓器の血流障害改善作用が示されている。我々は、この低出力体外衝撃波が下部尿路の血流を増加させることにより、下部尿路機能障害を改善させる可能性があると考えている。

本研究課題では、低出力体外衝撃波発生装置の下部尿路における血流改善作用を動物実験で検証し、本機器の安全性を確認することを目的とした。また、高齢者の膀胱粘膜微小血管変化や肉柱形成と下部尿路症状との関連性を検討し、今後予定している低出力体外衝撃波を用いた臨床試験の評価項目として利用できるか探索する。

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

吉田 正貴 国立長寿医療研究センター 副院長、手術・集中治療部 (部長)

庵原 耕一郎 国立長寿医療研究センター 歯科口腔先進医療開発センター・再生歯科医療研究室 (室長)

渡辺 秀人 愛知医科大学 分子医科学研究所 (所長・教授)

## A. 研究目的

本研究の目的は、実験動物を用いて低出力体外衝撃波照射による膀胱血流促進作用と安全性を検証することである。我々は、低出力体外衝撃波が下部尿路の血流を増加させることにより、下部尿路機能障害を改善させる可能性があると考えており、今後、過活動膀胱を含む下部尿路機能障害患者に対する低出力体外衝撃波治療の医師主導治験を予定している。本研究の知見は、今後予定している本機器の先進医療、医師主導治験における安全性と有効性試験の基礎的根拠となる。また、高齢者の膀胱における粘膜微小血管変化や肉柱形成が、下部尿路症状の危険因子となりえるか検討する。

## B. 研究方法

### (1) 全体計画

2020年度以降、過活動膀胱を含む下部尿路機能障害患者に対する低出力体外衝撃波治療の先進医療、医師主導治験などを予定している。そのため、2019年度は、動物実験にて、低出力体外衝撃波の下部尿路における効果発生機序と安全性を検証する。また、泌尿器科の日常診療で行われている膀胱内視鏡検査の保存映像を用いて、高齢者の膀胱における粘膜微小血管の変化や肉柱形成の重症度と下部尿路症状との関連性を検討する。

### (2) 年度別計画

2019年度：

1. ビーグル犬を用いた低出力体外衝撃波 (ESWT) による膀胱血流促進作用と安全性に関する研究 (動物実験は、愛知医科大学動物実験施設で施行する。)

ビーグル犬の膀胱に対する低出力体外衝撃波 (ESWT) の影響に関する基礎的検討を実施する。ビーグル犬をESWT群と対照群に分ける。ESWT群は、全身麻酔後、衝撃波(2Hz 0.09mj/mm<sup>2</sup>)を膀胱壁の異なる4スポットに各々300発ずつ照射し、7週間で計8回の照射を行う。対照群は、ESWT群同様に麻酔を施すが、衝撃波を照射しない。8週後、膀胱、子宮、直腸を摘出し、摘出膀胱における血管新生および血流増加に関連する因子について組織学的・生物学的検討を加える。安全性の検討のために膀胱、子宮、直腸組織の組織障害性についても検討する。本研究結果から、2020年度以降に施行する健常成人を用いた安全性試験の照射条件を設定する。

評価項目：

- ① 摘出膀胱重量、尿性状の評価、皮膚・皮下組織、膀胱および膀胱周囲臓器の観察所見
- ② 組織学的検討：ヘマトキシリン・エオジン染色とマッソン・トリクローム染色を行い、ESWTによる膀胱壁のダメージの有無 (出血の有無や炎症・線維化の程度など) について解析する。
- ③ 特殊免疫組織化学染色：血管形成メディエーター【HIF1- $\alpha$ とその標的因子である血管

内皮成長因子 (VEGF)、血管内皮型NOS染色など】の発現と局在を検討する。

- ④ 生物学的検討: これまでの研究論文からESWTの効果発現の機序として、Angiogenesis、Growth Factor、Oxidative Stress、Hypoxia、Healingなどに関わる遺伝子発現変化が予想される。本研究では、HIF1- $\alpha$ 、VEGF、血小板由来成長因子B (PDGFB)、胎盤成長因子 (PGF)、アンジオポエチン (Ang) 1、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) 2およびMMP3などの遺伝子発現とタンパク質定量実験を実施する。

## 2. 高齢者の下部尿路機能障害に関する研究

一膀胱の構造的変化（粘膜微小血管変化と肉柱形成）と下部尿路症状との関連性—生活習慣病や動脈硬化と下部尿路症状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、膀胱血流低下症例では下部尿路症状が残存するなど、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。一方、下部尿路閉塞は膀胱線維化（肉柱形成）を引き起こすが、高齢者では下部尿路閉塞がなくても膀胱壁の線維化を呈することがある。これまで我々は、膀胱虚血に着目し、実験動物モデルを用いて、慢性膀胱虚血が膀胱線維化の原因となることを証明した。しかし、実臨床においては、高齢者の下部尿路症状と膀胱血流障害との関連性についての報告は少ない。

本研究は、高齢者の膀胱における粘膜微小血管の変化や肉柱形成の重症度と下部尿路症状との関連性を後ろ向きに検討する探索研究である。本研究の知見は、高齢者の下部尿路症状の病態解明のみならず血管保護や血流改善をターゲットとした新たな治療法にも応用できると考えている。

調査項目：

- ① 基本属性：年齢、性別、生活習慣病の有無、BCG膀胱内注入の既往、尿路上皮癌の既往
- ② 排尿障害についての質問票：過活動膀胱症状質問票(OABSS)、国際前立腺症状スコア(IPSS)
- ③ 膀胱鏡検査保存画像より膀胱粘膜微小血管変化および肉柱形成のグレード分類

(倫理面への配慮)

動物の生命又は身体の犠牲を強いる手段であることを念頭におき、適正な動物実験等の実施に努める。また、実験動物の使用については、動物実験委員会の審議を経て、施設長の承認を得る。可能な限り、動物に与えるストレスを軽減するよう努力する。統計学的有意差を導くための最小限の動物数とし、適正なスタディデザインを計画する。実験に際し、適切に維持管理された設備において動物実験等を実施し、動物実験に関して優れた見識を有する者と積極的に意見を交換し、動物愛護に配慮しつつ、科学的観点に基づく動物実験等を適正に実施する。

また、健常者を用いた安全性の検討においては、個人の人権擁護のために、本研究のすべての担当者は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、本試験実施計画書を遵守して実施する。同意説明文書を被験者に渡し、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。

研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回でき、撤回により不利益を受けることはない。同意書の署名によって拘束を受けることもない。本研究の機器により発生した有害事象についてはすべて研究開発代表者に報告され、特に重篤な有害事象が生じた際には速やかに書面にて機関の長へ報告する。健康被害に対する補償についても適切な対応が行われるよう、整備する予定である。

## C. 研究結果

### 1. ビーグル犬を用いた低出力体外衝撃波（ESWT）による膀胱血流促進作用と安全性に関する研究

#### 方法

生後 20 週令（体重 7.5-10.5kg）の雌ビーグル犬 5 匹を低出力体外衝撃波照射群（ESWT 群）3 匹と対照群 2 匹に分けた。ESWT 群は、全身麻酔下に膀胱内に生食 30ml を注入した状態で下腹部に照射用プローベをあて、ESWT（2Hz 0.09mj/mm<sup>2</sup>）を膀胱壁の異なる 4 スポットに各々 300 発ずつ（合計 1200 発）照射した（図 1、2 ESWT 発生装置と実際の照射）。対照群は、ESWT 群同様に麻酔と膀胱内生食注入を施すが、ESWT を照射しなかった。これらの操作を週 1~2 回、合計 8 回行った。その後、両群のビーグル犬を安楽死させ、下腹部を切開して膀胱、子宮・膣、直腸の状態を観察後、膀胱と子宮・膣を摘出し、標本は組織学的・生物学的解析のため処理された。

#### 結果

- ① 両群において肉眼的血尿、残尿量増加および尿路感染症を示唆する膿尿を認めない。
- ② 膀胱重量は、両群間で変化を認めない。
- ③ ESWT は、皮膚・皮下、膀胱、膀胱周囲臓器（子宮・膣、直腸）に対して、肉眼的に確認可能な有害事象（血腫、炎症など）を与えない（図 3）。
- ④ 摘出膀胱の組織学的検討（図 4）  
（ヘマトキシリン・エオジン染色およびマッソン・トリクローム染色）  
ESWT は、炎症、出血、線維化、瘢痕形成などの組織障害を与えない。
- ⑤ プロテオーム解析（タンパク質発現量比較解析）  
愛知医科大学分子医科学研究所で実施中である。

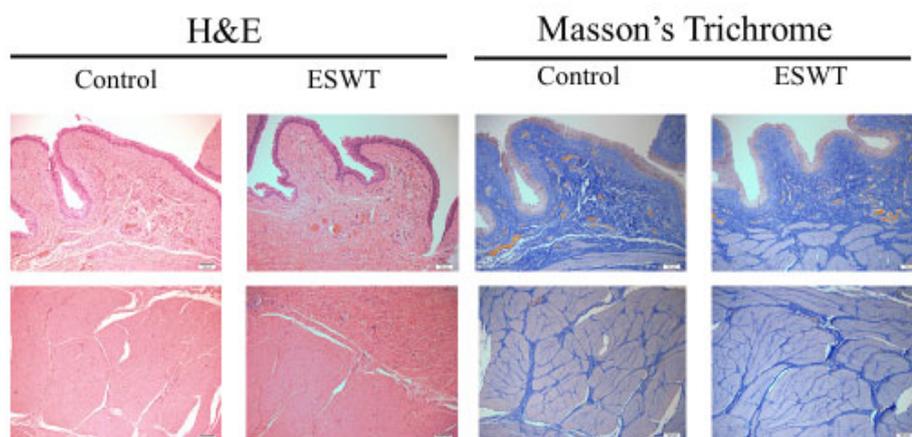
### 低出力体外衝撃波発生装置と 実際の照射



### 膀胱周囲臓器の観察



### 図4 摘出膀胱の組織学的検討



## 2. 高齢者の下部尿路機能障害に関する研究

### —膀胱の構造的変化（粘膜微小血管変化と肉柱形成）と下部尿路症状との関連性—

#### 方法

過去2年間に、尿路上皮癌術後の定期検査及び血尿・膀胱形態異常のため膀胱鏡検査を施行した61名、合計100回の保存映像と下部尿路症状スコア（IPSS、OABSS）を解析した。下部尿路症状スコアは膀胱鏡検査日に記入された。粘膜微小血管の評価は、血管走行の変化を3段階（V1：分岐血管と微小血管を確認できる、V2：分岐血管を確認できるが微小血管が不明瞭、V3：分岐血管と微小血管ともに不明瞭）に分類し、肉柱形成も同様に3段階（T0-1：なし～膀胱壁の局所的な凹凸、T2：全体的な凹凸、T3：憩室様変化を伴う全体的な凹凸）に分けた（図1）。両分類のグレードとIPSS、OABSS、年齢、前立腺肥大症合併、生活習慣病併存、BCG膀胱内注入既往との関連性を検討した。統計解析は、One-way ANOVA（Bonferroni法）と多変量ロジスティック回帰分析を用いた。

#### 結果

##### ①患者背景

平均年齢73.8歳（男性50名、女性11名）、前立腺肥大症合併31例、生活習慣病併存35例、尿路上皮癌の既往45例、BCG注入既往12例であった。

②膀胱の粘膜微小血管はV1群13例、V2群41例、V3群7例に、肉柱形成はT0-1群30例、T2群21例、T3群10例に分類された。

③IPSSおよびOABSS合計点は、V1群に比較しV2とV3群で有意に高値であり、同様に、T0-1群に比べT2とT3群で有意に高値であった（図2）。前立腺肥大症の合併は、両分類のグレードと有意な関連性を認めた。生活習慣病併存、尿路上皮癌の既往、BCG注入既往の有無は、両分類のグレードと関連性を認めなかった。

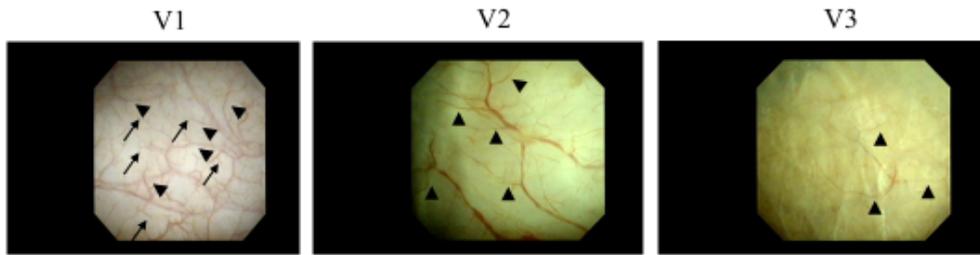
##### ④多変量ロジスティック回帰

IPSS<8、IPSS≥8（IPSS<8：無症状～軽症、IPSS≥8：中等症～重症）の2群間に分けた場合、前立腺肥大症の併存（調整OR6.959, 95% CI 2.019-23.989, P=0.002）とVグレード分類（調整OR 4.465, 95% CI 1.175-16.965, P=0.028）が独立した危険因子であった。

過活動膀胱（OAB）の有無で2群間に分けたとき、Vグレード分類（調整OR 6.221, 95% CI 1.175-16.965, P=0.009）のみが、独立した危険因子であった（図3）。

図 1

### 粘膜微小血管変化の分類



### 肉柱形成の分類

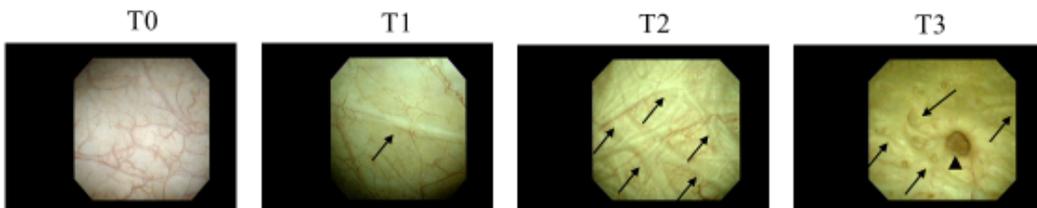
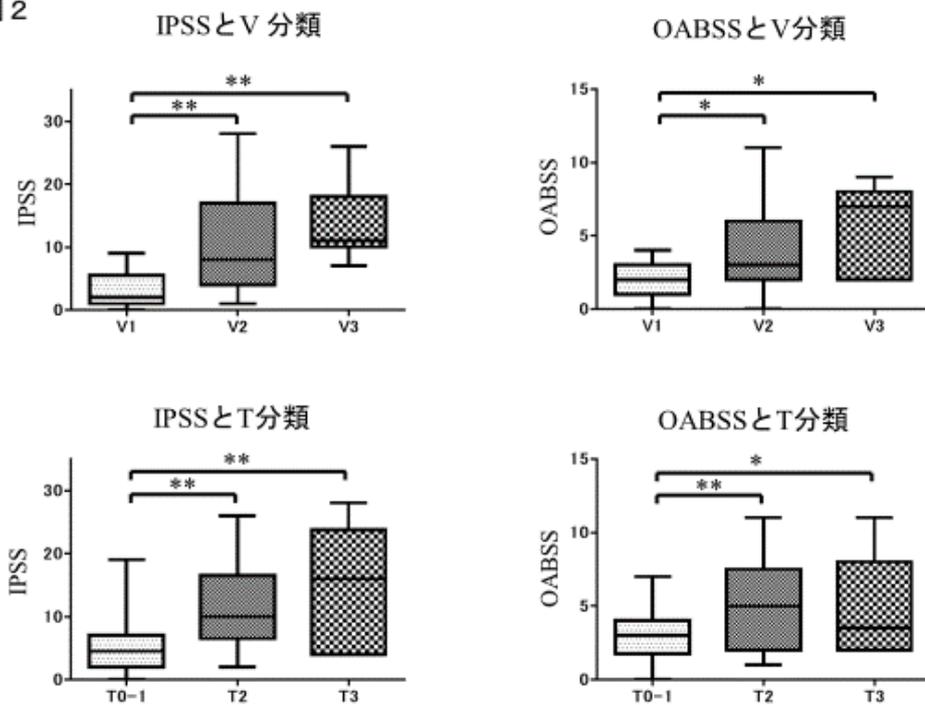


図 2



\*P<0.05  
\*\*P<0.01

図 3

多変量ロジスティック回帰分析

IPSS<8, IPSS≥8	Univariate			Multivariate		
	OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value
age	1.048	0.985-1.115	0.186			
sex	0.222	0.044-1.133	0.07			
History of urothelial cancer	1.458	0.453-4.696	0.527			
History of intravesicalBCG instillation	1.333	0.376-4.725	0.656			
Coexistence of BPH	8.4	2.609-27.047	<0.001	6.959	2.019-23.989	0.002
Coexistence of Lifestyle disease	0.875	0.315-2.429	0.798			
V grade	5.503	1.601-18.916	0.007	4.465	1.175-16.965	0.028
T grade	3.831	1.674-8.770	0.001			

OAB	Univariate			Multivariate		
	OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value
age	1.086	0.998-1.181	0.055			
sex	0.257	0.030-2.199	0.215			
History of urothelial cancer	0.971	0.259-3.634	0.965			
History of intravesicalBCG instillation	0.554	0.107-2.870	0.482			
Coexistence of BPH	3.575	0.990-12.913	0.052			
Coexistence of Lifestyle disease	0.563	0.174-1.821	0.337			
V grade	6.221	1.589-24.356	0.009	6.221	1.58-24.356	0.009
T grade	2.553	1.138-5.725	0.023			

## D. 考察と結論

### 1. ビーグル犬を用いた低出力体外衝撃波 (ESWT) による膀胱血流促進作用と安全性に関する研究

ESWT は、細胞内に多数のマイクロバブルが生じては消える「キャビテーション (空砲) 効果」が生じることによって、血管新生を促す種々のサイトカインを産生増加させ、血流改善作用に寄与すると考えられ、虚血性心疾患の改善や糖尿病性腎障害の進展予防を目的とした先進的臨床研究が進行している。我々は、この ESWT が下部尿路の血流を増加させ下部尿路機能障害を改善する可能性があることに着目した。

しかし、他臓器で設定された ESWT 照射条件 (エネルギー強度と照射スケジュール) が、下部尿路に対して安全であるかどうかを検証した報告はない。そこで、実験動物を用いて、下部尿路への安全性を確認した。ESWT の効果発現機序に関して、現在、摘出膀胱におけるタンパク質発現量比較解析を行っている。分析装置の故障および COVID-19 感染拡大により進捗は遅れているが、後日、解析結果を学会発表および論文報告する。

今後、本装置を用いて下部尿路機能障害の治療を目指した医師主導治験への移行を計画している。将来的には、ESWT は非薬物的で低侵襲であり、高齢者の抱える薬物多剤併用による諸問題の改善や治療難治例において薬物療法と併用による相乗効果を発揮し、高齢者下部尿路機能障害への低侵襲治療の応用が期待される。

### 2. 高齢者の下部尿路機能障害に関する研究 —膀胱の構造的変化 (粘膜微小血管変化と肉柱形成) と下部尿路症状との関連性—

頻尿、尿意切迫感、尿失禁、尿勢低下などの下部尿路症状は、高齢者の生活の質を損なう大きな問題である。超高齢社会に直面している我が国において下部尿路症状の原因の解明は急務であり、その予防や治療法の確立は健康寿命の延伸に寄与すると考えられる。

前立腺肥大症患者において、下部尿路閉塞に伴う高圧排尿や蓄尿期の膀胱内圧上昇は、膀胱壁の血管を圧迫し、膀胱虚血と低酸素状態を招く。一方、下部尿路閉塞がなくても、加齢に伴う血管内皮機能の低下や生活習慣病およびその重積による動脈硬化は、慢性的な膀胱血流低下を起こす。近年、膀胱血流障害 (膀胱虚血) は、高齢者下部尿路機能障害の重要な要因として注目されている。しかしながら、実臨床では膀胱虚血を反映する簡便で再現性のある検査法やバイオマーカーは存在せず、高齢者の下部尿路症状と膀胱血流障害との関連性についての報告は少ない。

そこで、日常診療における膀胱内視鏡検査の保存映像を解析し、膀胱粘膜微小血管変化や肉柱形成が下部尿路症状の危険因子となりえるか検討した。本研究結果から、膀胱粘膜微小血管変化は、下部尿路症状 (IPSS中等症～重症) および過活動膀胱の独立した危険因子であり、下部尿路症状の重症化および過活動膀胱の発症に関与する可能性を示唆する結果を得た。

我々は、これまでの検討から次のような仮説を考えている。膀胱粘膜には微小血管以外に、たくさんの求心性知覚神経が局在している。加齢に伴う膀胱粘膜微小血管の減少は、膀胱粘膜の虚血性変化を導き、粘膜からアセチルコリンやATPなどの神経伝達物質、神経成長因子 (NGF) やプロスタグランジンなどの刺激性分子が放出される。これらの分子は、求心性知覚神経の活性化を導き、知覚神経の過剰興奮が脳へ伝達され、過活動膀胱の発症に寄与する。また、膀胱虚血は、膀胱粘膜のみならず膀胱排尿筋にもダメージを与え、排尿筋収縮不全の原因となり、排出症状の出現にも影響を与える。

現在、より客観的な膀胱粘膜微小循環評価法の開発を目指し、膀胱粘膜血流を直接測定できるレーザードプラ血流計を導入し、高齢者における下部尿路機能障害と膀胱血流との関連性について臨床研究を実施している。膀胱微小循環を評価できるシステムの開発は、下部尿路症状の病態解明のみならず、診断やESWTを含む治療の効果判定にも応用でき、特に高齢者下部尿路機能障害の診療に大きな変革をもたらすことが期待される。

我々は膀胱血流障害に基づく高齢者の下部尿路障害の病態解明と新しい低侵襲な治療法の開発を今後も継続していきたいと考えている。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 野宮正範、西井久枝、吉田正貴. フレイル要因としての加齢による下部尿路機能の変化—高齢者尿失禁とフレイルの関連性— 日本排尿機能学会誌 29(2): 349-352, 2019
- 2) 野宮正範、角田夕紀子、西井久枝、吉田正貴. UABの病態生理 排尿障害プラクティス 27(2):14-21, 2019
- 3) 野宮正範、石黒茂樹、日比野貴文、西井久枝、吉田正貴. 高齢者の下部尿路機能と下部尿路機能障害 泌尿器 Care&Cure Uro-Lo. 25(2): 9-12, 2020
- 4) 庵原耕一郎、中島美砂子: 「難治性根尖性歯周炎における抗菌ナノパーティクル含有ナノバブル水による根管内除菌効果の検討」: 日本歯科保存学雑誌. 63(1): 73-82, 2020.
- 5) 庵原耕一郎、中島美砂子: 「閉塞根管拡大のためのナノバブル水含有EDTAによる脱灰効果促進」: 日本歯科保存学雑誌. 62(3): 152-158, 2019.
- 6) 庵原耕一郎、中島美砂子: 「ナノバブル水を用いた新規根管洗浄液のスミヤー層除去効果の検討」: 日本歯科保存学雑誌. 62(3): 159-164, 2019.
- 7) Hishida K, Hatano S, Furukawa H, Yokoo K, Watanabe H: Effects of fibroblast growth factor 2 on burn injury and repair process: analysis using a refined mouse model. *Plast Reconstr Surg GO*, 2020, in press.
- 8) Hatano S, Watanabe H: Regulatory function of chondroitin sulfate proteoglycans on antigen-

- presenting cells (review). *Front Immunol*, 11, 232, 2020.
- 9) Islam S, Chuensirikulchai K, Khummuang S, Keratibumrunpong T, Kongtawelert P, Kasinrerak W, Hatano S, Nagamachi A, Honda H, Watanabe H: Accumulation of versican facilitates wound healing: implication of its initial ADAMTS-cleavage site. *Matrix Biol*, 87, 77-93, 2020.
  - 10) Mittal N, Yoon SH, Enomoto H, Hiroshi M, Shimizu A, Kawakami A, Fujita M, Watanabe H, Fukuda K, Makino S: Versican is crucial for the initiation of cardiovascular lumen development in medaka (*Oryzias latipes*). *Sci Rep*, 9, 9475, 2019.
  - 11) Khummuang S, Chuensirikulchai K, Pata S, Laopajon W, Chruewkamlow N, Mahasongkram K, Sugiura N, Watanabe H, Tateno H, Kamuthachad L, Wongratanacheewin S, Takheaw N, Kasinrerak W: Characterization and functional analysis of novel circulating NK cell sub-populations. *Int Immunol*, 31, 515-530, 2019.
  - 12) Yoshida M, Takeda M, Gotoh M, Yokoyama O, Kakizaki H, Takahashi S, Masumori N, Nagai S, Minemura K. Efficacy of vibegron, a novel  $\beta$ 3-adrenoreceptor agonist, on severe urgency urinary incontinence related to overactive bladder: post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled, double-blind, comparative phase 3 study. *BJU Int*. 2020 Jan 28. doi: 10.1111/bju.15020. [Epub ahead of print]
  - 13) Kimura T, Kato D, Nishimura T, Schyndle JV, Uno S, Yoshida M. The Effect of Patient Age on Anticholinergic Use in the Elderly Japanese Population: A Large Nationwide Real-world Analysis. YAKUGAKU ZASSI, 2020 (in press).
  - 14) Yoshida M, Nozawa Y, Kato D, Tabuchi H. Safety and Effectiveness of Mirabegron in Patients with Overactive Bladder Aged  $\geq 75$  Years: Analysis of a Japanese Post-Marketing Study. *Low Urin Tract Symptoms*. 11:30-38, 2019.
  - 15) Takahashi H, Kubono S, Taneyama T, Kuramoto K, Hideki Mizutani H, Tanaka N, Yoshida M. Post-Marketing Surveillance of Silodosin in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia and Poor Response to Existing Alpha-1 Blockers: The SPLASH Study. *D. Drugs in R&D*, <https://doi.org/10.1007/s40268-018-0258-4>, 2019
  - 16) 吉田正貴. 高齢者の侵襲的検査と治療 16.2 尿道留置カテーテルの適応と管理 健康長寿診療ハンドブック、P135-138. 2019
  - 17) 吉田正貴、西井久枝、野宮正範、横山剛志. フレイル・サルコペニアと高齢者のLUTSの関係について教えてください *Geriatr. Med.* 2019; 57:709-713
  - 18) 吉田正貴、山口 脩. 低活動膀胱の概念 *臨床泌尿器科* 2020; 74(2):110-112
  - 19) 吉田正貴、西井久枝、野宮正範、横山剛志. 高齢者の夜間頻尿の診断と治療(解説/特集) *泌尿器外科* 2019; 32(5): 447-452
  - 20) 吉田正貴、横山剛志. 下部尿路機能障害(尿失禁、尿閉)を有する方の在宅医療 *Geriatric Medicine* 2019; 57 (10): 947-952
  - 21) 吉田正貴、横山剛志、西井久枝、野宮正範. 高齢者総合的機能とウロ・フレイルーフ

レイル. サルコペニアと下部尿路機能障害の関係およびウロ・フレイルの概念. 泌尿器科. 11(2): 215-225, 2020

## 2. 学会発表

- 1) 野宮正範、西井久枝、吉田正貴 高齢者の過活動膀胱に対する薬物療法を再考する 第32回日本老年泌尿器科学会 2019年6月14日 旭川市
- 2) 野宮正範、角田夕紀子、西井久枝、吉田正貴 膀胱粘膜微小血管の変化と下部尿路症状の関連性 第26回日本排尿機能学会 2019年9月14日 東京
- 3) 野宮正範、西井久枝、吉田正貴 新・夜間診療ガイドライン改訂に向けての注意点「診断」第26回日本排尿機能学会 2019年9月14日
- 4) 庵原耕一郎:「帯電性ナノバブルの難治性感染根管歯に対する治療効果促進」日本マイクロ・ナノバブル学会第8回学術総会 東京 2019年12月8日
- 5) Islam S, Chuensirikulchai K, Khummuang S, Keratibumrunpong T, Kangtawelert P, Kasinrerak W, Hatano S, Nagamachi A, Honda H, Watanabe H. Accumulation of versican facilitates wound healing: implication of its initial ADAMTS-cleavage site 11<sup>th</sup> International Conference on Proteoglycans (Kanazawa, Japan)
- 6) 渡辺秀人 コンドロイチン硫酸のシグナル制御と生体内機能 第92回日本生化学会大会 2019年9月18日
- 7) 渡辺秀人 コンドロイチン硫酸の構造と機能:病態の進展と制御 第108回日本病理学会総会 2019年5月9日
- 8) Yoshida M, Takeda M, Gotoh M, Yokoyama O, Kakizaki H, Takahashi S, Masumori N, Nagai S, Minemura K, Efficacy of vibegron, a novel selective  $\beta$ 3-adrenoreceptor agonist, on urgency urinary incontinence with overactive bladder: Post-hoc analysis of phase III study. 49th International continence Society, 2019, 9, 4, Gurtenberg
- 9) Yoshida M Combination Therapy of OAB ( $\beta$ 3 agonists and antimuscarinics), The 36th Korea - Japan Urological Congress, 2019. 9. 21, Seoul
- 10) 吉田正貴、西井久枝、野宮正範. フレイル高齢者に対する排尿管理(薬物療法も含めて)、第107回日本泌尿器科学会総会 シンポジウム18, 2019年4月19日、名古屋市
- 11) 吉田正貴. 高齢者排尿障害の特徴と治療薬の現況、第3回日本老年薬学会、2019年5月11日、名古屋市
- 12) 吉田正貴, 高齢者の下部尿路機能障害改善薬とポリファーマシー, 第69回日本泌尿器科学会中部総会, 2019年11月2日 大阪府
- 13) 吉田正貴. 新・女性下部尿路症状診療ガイドライン:改定のポイント 治療(保存的療法)における改定ポイント 第26回日本排尿機能学会、2019年9月13日 東京

都

- 14) 吉田正貴. 「新・夜間頻尿診療ガイドライン」の概要とアルゴリズム、2019年9月14日、東京都

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし