

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調査する。

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（レーザードプラ血流計）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。

## 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。

（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

これまでに 121 例（男性 30 例、女性 91 例）、目標症例数の 40.3%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 65-91 歳、75 歳以上 68.6%）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（脊椎：78、膝：19、股関節・大腿骨：13）110 例であり、要支援要介護認定患者は 24 例（19.8%）であった。入院時の尿失禁有症者は 81 例（66.9%）であった。基本チェックリスト分類と尿失禁の有無を比較解析すると、健常群の尿失禁有症率 35.7%に対し、プレフレイル群（71.1%）とフレイル群（70.9%）は、有意に尿失禁有症率が高く、簡易フレイルインデックス分類も同様の結果であった。簡易フレイルインデックス 5 項目（体重減少、歩行速度低下、活動量低下、認知機能低下、疲労感）と尿失禁の有無を解析すると、男性の切迫性尿失禁は活動量低下と女性切迫性尿失禁は倦怠感と有意な関係を示した。疾患別の尿失禁割合は、消化器癌・その他の疾患に比べ、整形外科疾患（股関節・大腿骨、膝疾患）患者において、有意に尿失禁有症率が高かった。また、切迫性尿失禁は静的立位バランス能力評価（SIDE 分類）と有意な関連性を示した。男女別に尿失禁の有無を解析すると、男性に比べ女性の尿失禁有症率が高く、男女別尿失禁タイプ別にみると女性の腹圧性尿失禁および混合性尿失禁（切迫性尿失禁と腹圧性尿失禁の併存）の割合が高かった。

### 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

前立腺癌と診断され ADT 治療患者で最終的に組入れになったものは 34 名（ADT 治療群）である。一方、対照群の組入れ患者数は 7 名であった。治療群 34 名のうち、他臓器に進行悪性腫瘍が判明したため 1 名が脱落、2 名が同意撤回となった。

1 年後までのフォローアップが終了した ADT 治療群 10 例においては、70%で体重増加、90%で利き手握力の低下、基本チェックリストに基づくフレイル評価ではプレフレイル以上が 50%から 70%へ増加した。SARC-F によるサルコペニア評価では、サルコペニア該当者が 0%から 20%へ増加した。

### 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

これまでに 33 例（男性 25 例、女性 8 例）、目標症例数の 55%がエントリーしている。患者背景は、平均年齢 73.8 歳、生活習慣病因子数 $\geq 3$ が 7 例、2 回以上の経尿道的膀胱腫瘍切除術例（TUR 手術）が 13 例、BCG 膀胱内注入療法既往が 9 例であった。男性の平均前立腺体積は 31.7ml で、内視鏡検査上の膀胱内前立腺突出が 13 例（52.0%）に認められ

た。

全症例における解析では、膀胱粘膜血流量（BBF）は、IPSS 合計点（相関係数-0.390）、IPSS 排尿サブタイプ合計点（相関係数-0.439）、および生活習慣病因子数（相関係数-0.428）との間に有意な負の相関関係を認めた。また、男性 25 例の検討において、LUTS なし群の BBF 中央値 15.8 に対し、LUTS あり群では 10.1 と有意に低値であり、特に、有意な排尿症状あり群において低値を示した。前立腺推定体積（PV）30ml 以上の群で、BBF が低い傾向を認めた。

#### 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

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とされている。また、尿失禁のないフレイル高齢者は、非フレイル高齢者に比べ 1 年後の尿失禁発症率が有意に高いと報告されている。高齢者尿失禁は、身体機能低下・認知機能低下・バランス・移動能低下と関連し、尿失禁から派生する転倒・尿路感染症・皮膚トラブル・心理的社会的影響・QOL 低下など様々な要因と機能低下が重なりフレイルとなることも十分考えられる。つまり、フレイルと高齢者尿失禁は双方向の関連性を有し、両者に共通するリスク因子が存在すると想定される。

研究①では、下部尿路機能障害治療歴のない高齢入院患者（整形外科、外科疾患）において、入院時の尿失禁有症率が 66.9%と高率であり、健常群に比較しプレフレイル群とフレイル群に尿失禁有症者が多く認められた。また、尿失禁有症者は、整形外科疾患（股関節・大腿骨疾患、膝疾患、脊椎疾患）で多く、活動量低下や疲労感、ならびに静的立位バランス能力低下との関連性が示唆される。フレイル高齢者の身体機能低下・バランス機能低下・ADL 機能低下は、尿失禁発症のリスク因子となる可能性がある。

現時点では、退院後 6 か月経過している患者数が少なく、データ解析には至っていないが、研究対象者が入院治療を経て身体機能やバランス機能の改善により、尿失禁の頻度や重症度にどのような影響を及ぼすのか大変興味深い。これまでの高齢者尿失禁治療は、下部尿路機能をターゲットとした薬物療法や行動療法が中心であった。しかし、フレイル高齢者においては、下部尿路機能だけではなく、尿禁制を維持するために必要とされる全身的な生理機能および神経精神機能の低下が尿失禁発症増悪に多大な影響を与えると仮説を立てている。この仮説を検証するため、研究対象者を尿路系疾患以外の高齢入院患者（下部尿路機能障害治療歴のある患者を除く）とした。研究①の知見は、今後のフレイル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

泌尿器科疾患およびその治療が、フレイル・サルコペニアへの進展を加速させる可能性も

指摘されている。泌尿器悪性腫瘍で最も多い前立腺癌に対するアンドロゲン除去療法は、男性ホルモン（テストステロン）を抑制するためその影響は全身に及ぶ。研究②では、ADT療法（アンドロゲン除去療法）後において、90%の症例で利き手握力の低下を認め、基本チェックリスト分類においてプレフレイルおよびフレイルに分類される割合が増加し、SARC-Fによる評価ではサルコペニア該当者が20%増加した。引き続き症例組み入れと、基本チェックリストの下位項目や採血データなども含めた調査を行い、今後どのような介入が必要なのかを検討する予定である。

### 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、膀胱血流の改善不良例で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。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。

研究③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、下部尿路症状の重症度、特に排尿症状サブタイプ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、下部尿路症状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。

#### E. 健康危険情報

該当なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表（主任研究者）

- 1) 野宮正範、西井久枝、早川明良、吉田正貴 低活動膀胱に挑む！ UAB/DUの病態生理 日本排尿機能学会誌 32(2):295-301, 2022
- 2) 野宮正範、西井久枝、上條駿介、吉田正貴 フレイルに伴う尿失禁 臨床泌尿器科 76(12):928-933, 2022

- 3) 野宮正範 過活動膀胱診療ガイドライン第3版教育ビデオ 過活動膀胱 各論① 初期評価・行動療法 日本排尿機能学会 2022年9月11日
- 4) 野宮正範、西井久枝、早川明良、吉田正貴 【高齢者における排尿関連ガイドラインの意義—『夜間頻尿診療ガイドライン』と『男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン』の改訂を踏まえて—】 高齢者における下部尿路症状とフレイル・サルコペニアの関係について *Geriatric Medicine* 60(3):239-243, 2022
- 5) 野宮正範、西井久枝、吉田正貴 腎がん 老年医療グリーンノート P.319-322 中外医学社 2022年
- 6) 野宮正範、西井久枝、早川明良、吉田正貴 【外来汎用薬の選択のポイント】 排尿障害治療薬 臨床と研究 99(2):231-238 2022

論文発表（分担研究者）

- 1) 西井久枝, 早川明良, 平間康子, 安江孝依, 青山貴文, 神谷正樹, 横山剛志, 野宮 正範 【排尿ケアチームが紹介！排尿自立指導、誌上施設見学会】 (chapter 3)施設の工夫の紹介 地域の総合病院から 国立長寿医療研究センター病院における排尿自立指導の工夫 *Uro-Lo: 泌尿器 Care & Cure* 27(2):212-219, 2022
- 2) 西井久枝, 早川明良, 野宮正範, 吉田正貴 【高齢者の泌尿器疾患 update-病態に基づく診断・治療上の問題点-】 特論 高齢者下部尿路機能障害とフレイル(解説) *日本臨床* 80(6):10038-1042, 2022
- 3) 西井久枝, 上條駿介, 神谷正樹, 青山貴文, 加納優, 佐竹昭介, 野宮正範, 特集「どう診る? フレイル・認知症、事例とともに考える高齢者の泌尿器疾患」 特集5 フレイル・認知症高齢者に対する尿閉の検査・治療・看護、*Uro-Lo* 27(4):465-471, 2022
- 4) 吉田正貴, 西井久枝, 野宮正範, 横 剛志 【フレイル Update 2022】 泌尿器科疾患とフレイル(ウロフレイル)(解説) *Geriatric Medicine* 60(6):523-526, 2022
- 5) 西井久枝, 上條駿介, 野宮正範, 吉田正貴, 身体機能障害・高次脳障害に対する排尿動作支援、*WOC Nursing*, 10(5):7-13, 2022
- 6) 吉田正貴 他、編集 日本排尿機能学会/日本泌尿器科学会 過活動膀胱診療ガイドライン【第3版】 2022年
- 7) Suzumura S, Osawa A, Kanada Y, Keisuke M, Takano E, Sugioka J, Natsumi M, Nagahama T, Shiramoto K, Kuno K, Kizuka S, Satoh K, Sakurai H, Sano Y, Mizuguchi T, Kandori A, Kondo I. Finger Tapping Test for Assessing the Risk of Mild Cognitive Impairment. *Hong Kong J Occup Ther.* 35(2):137-145, 2022.
- 8) 伊藤有香, 西井久枝, 野宮正範 尿中に青紫色浮遊物を認めた膀胱白板症の1例 西日本泌尿器科 84(増刊号 3): 302-307, 2022年
- 9) Yoshida.M, Satake.S, Ishida.K, Tanaka.Y, Ukai.M. A non-interventional cross-sectional recontact study investigating the relationship between overactive bladder and frailty in older

adults in Japan. BMC Geriatrics 22(1): 68, 2022

- 10) Yoshida.M, Gotoh.M, Yokoyama.O, Kakizaki.H, Yamanishi.T, Yamaguchi.O. Efficacy of TAC-302 for patients with detrusor underactivity and overactive bladder: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. World Journal of Urology 40(11):2799-2805, 2022
- 11) 吉田正貴、野宮正範、西井久枝 尿失禁評価 老年医療グリーンノート P.38-40 中外医学社 2022年
- 12) 吉田正貴、野宮正範、西井久枝 排尿障害（頻尿・尿失禁） 老年医療グリーンノート P.64-65 中外医学社 2022年
- 13) 西井久枝、野宮正範、吉田正貴 前立腺がん 老年医療グリーンノート P.313-318 中外医学社 2022年
- 14) 吉田正貴、野宮正範、西井久枝 フレイルサルコペニアと排尿障害. 医師の立場から排尿障害プラクティス 30(2):131-137, 2022

## 2. 学会発表（主任研究者）

- 1) 野宮正範、西井久枝、上條駿介、早川明良、横山剛志、吉田正貴 フレイルとLUTS：ガイドラインに基づいて 第35回日本老年泌尿器科学会 2022/6/11 甲府市
- 2) 野宮正範 Take Home Message 第29回日本排尿機能学会 2022/9/3 札幌市
- 3) 野宮正範、上條駿介、西井久枝、吉田正貴 慢性膀胱虚血による下部尿路機能障害 第64回日本平滑筋学会総会 2022/7/29 名古屋市
- 4) 野宮正範、西井久枝、早川明良、吉田正貴 過活動膀胱治療によるフレイル改善・予防の可能性 第35回日本老年泌尿器科学会 2022/6/10 甲府市

## 学会発表（分担研究者）

- 1) 吉田正貴、野宮正範、西井久枝 ウロフレイルの研究と診療の最前線 下部尿路機能障害(排尿障害)とフレイル 第64回日本老年医学会 2022/6/3 大阪市
- 2) 西井久枝、吉川羊子、笹山満栄、三原博美、高久和彦 名古屋市高齢者排泄ケア 電話相談窓口の取り組みについて 第64回日本老年医学会 2022/6/4 大阪市
- 3) 西井久枝、吉川羊子、笹山満栄、三原博美、高久和彦 名古屋市高齢者排泄ケア電話相談窓口における排便障害の実態 第35回日本老年泌尿器科学会 2022/6/10 甲府市
- 4) 二田真里子、神谷正樹、西井久枝、青山貴文、野宮正範、近藤和泉 排尿管理を自己完結できる状態で自宅退院した認知機能低下のある高齢女性の1例 第35回日本老年泌尿器科学会 2022/6/10 甲府市
- 5) 吉田正貴 超高齢社会における排尿筋低活動/低活動膀胱の現状と課題 第35回日本老年泌尿器科学会 2022/6/10 甲府市

- 6) 平間康子、中谷美紀、安江孝依、青山貴史、神谷正樹、口ノ町まゆみ、石丸伸枝、野宮正範、西井久枝 重度左片麻痺がある患者の自宅退院支援に向けた多職種連携による自立支援 第35回日本老年泌尿器科学会 2022/6/11 甲府市
- 7) 青山貴文、神谷正樹、西井久枝、伊藤直樹、大沢愛子、野宮正範、加賀谷斉 回復期リハビリテーション病棟入院患者の下着の種類と日常生活自立度—リハビリテーションパンツとおむつに着目した探索的検討— 第29回日本排尿機能学会 2022/9/2 札幌市
- 8) 上條駿介、西井久枝、吉田正貴、野宮正範 Photoselective Vaporization of the Prostate 術後瘢痕部に石灰化をきたした1例 第74回西日本泌尿器科学総会 2022/11/4 北九州市
- 9) 西井久枝 過活動膀胱 Up-to-date 第74回西日本泌尿器科学総会、2022/11/4 北九州市
- 10) 西井久枝、上條駿介、神谷正樹、青山貴文、安江孝依、平間康子、野宮正範 国立長寿医療研究センターにおける排尿自立支援の検討 第74回西日本泌尿器科学総会、2022/11/4 北九州市
- 11) 神谷正樹、大沢愛子、西井久枝、近藤和泉 認知症高齢者の下部尿路機能障害に関する介護負担感の現状と家族支援の在り方の検討 第35回日本老年泌尿器科学会 2022/6/10 甲府市

#### 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