

cholinesterase inhibitor, has been used in patients with neurogenic bladder who have a voiding-phase bladder dysfunction, namely weak detrusor contractility.⁵ This agent increases detrusor contractility by inactivating cholinesterase, thus maintaining cholinergic stimulation. The clinical efficacy of the agent alone and in combination with alpha-adrenergic agents has been sporadically demonstrated in the treatment of patients with neurogenic bladder or those with clinical BPH.⁶⁻⁸ However, only a few studies have revealed limited details of the changes in the urodynamic findings caused by distigmine treatment, mainly for patients with neurogenic bladder and not for those with clinical BPH. Moreover, the urodynamic efficacy of distigmine has not been scientifically proved for patients with clinical BPH who do not have significant improvement in voiding after TURP.

In this study, we demonstrated that distigmine treatment clearly improved the urodynamic and symptomatic findings in poor voiders after TURP.

MATERIAL AND METHODS

The study included 14 symptomatic patients, 50 years old and older (median age 69, range 55 to 83), who did not have symptomatic improvement in voiding after TURP. All patients were fully informed about risks and benefits of this study and agreed to participate in it. Their mean International Prostate Symptom Score (IPSS)⁹ was 18.9, mean quality-of-life (QOL) index⁹ was 4.6, and mean maximum flow rate (MFR) was less than 8.9 mL/s. They had undergone TURP at our hospitals (11 patients) or elsewhere (3 patients) more than 4 years (median 54 months, range 3 to 105) before their current voiding status was evaluated in this study. The 11 patients treated with TURP at our hospitals were those who responded to a postal invitation in the study for long-term follow-up of TURP and visited our hospitals again. The 3 patients who had been treated elsewhere came to see us hoping for an alternative treatment to improve their poor voiding condition. Their mean age was 66 years old (range 55 to 82) when they had undergone TURP. The medical records of the 11 patients and that of one of the patients who had undergone TURP elsewhere revealed that the mean resection weight of the prostate was 11 g (range 6 to 30). No patients had clinical findings suggestive of neurogenic bladder, bladder neck contracture, urethral stricture, prostate cancer, drug-related voiding problems, or other medical conditions affecting voiding function, such as overt diabetes at the time of TURP or the present study. All 14 patients were evaluated with the IPSS, QOL index, and PFS before and after 4 weeks of treatment with 15 mg oral distigmine, divided into three doses daily.

The PFS was done according to the standard procedures¹⁰ using a Uro Desk 300 (Sistemi Electromedicali, Milano, Italy). In brief, the intravesical pressure was recorded through an 18-gauge suprapubic single-lumen catheter. The abdominal pressure was recorded through a rectal balloon catheter inflated with 10 mL of water. Both pressures were measured by way of catheters connected through fluid-filled lines to external transducers mounted on a stand at the level of the pubis symphysis. Detrusor pressure was calculated by electronically subtracting the abdominal pressure from the intravesical pressure. The detrusor pressure during voiding and the MFR were measured simultaneously. The delay time of the flow rate was

set at 0.8 second. The urodynamic parameters measured in the evaluation of the voiding condition included the MFR, postvoid residual volume, detrusor pressure at maximum flow, minimal detrusor pressure, linear passive urethral resistance relation (LinPURR),¹¹ urethral resistance factor (URA),¹² maximum Watts factor (WFmax),¹³ and detrusor contractility.¹² The URA and WFmax were automatically calculated by the computer program CLIM.¹⁴ The LinPURR and detrusor contractility were determined by using the Schäfer diagram provided by the MFR and detrusor pressure at the maximum flow.¹¹

STATISTICAL ANALYSIS

All values are expressed as the mean \pm standard deviation. The mean values were statistically compared by the Wilcoxon signed-rank test for paired groups with the use of computer software. Fisher's exact probability test and the goodness of fit for the chi-square test were used to compare the distributions of patients before and after treatment with respect to the degrees of LinPURR and detrusor contractility. Statistical significance was assumed at $P < 0.05$.

RESULTS

PRETREATMENT FINDINGS

All 14 patients were significantly symptomatic and unsatisfied with their voiding condition, which was evaluated with the IPSS and QOL index when they entered the study (Table 1). The urodynamic parameters were also impaired in all 14 patients, with 9 having an MFR of less than 10.0 mL/s and 6 having a postvoid residual volume of more than 100 mL. The PFS before distigmine treatment revealed no significant bladder outlet obstruction in any patient, as evaluated with the LinPURR. Eleven patients were classified as grade 0 and 3 patients as grade 1, indicating no obstruction of any kind in these patients before drug treatment. The URA was calculated in 10 patients and also showed no significant obstruction (Table I). In contrast, the detrusor contractility in the 14 patients was clearly attenuated, as evaluated with Schäfer's diagram (Table II). No patients had normal or strong detrusor contractility before distigmine treatment. Attenuation of detrusor contractility was also shown in the study of the WFmax, which was done in 10 patients (Table I). No patient had detrusor instability before treatment with distigmine.

EFFECT OF DISTIGMINE TREATMENT ON SYMPTOMATIC AND URODYNAMIC PARAMETERS

After 4 weeks of distigmine treatment, all patients demonstrated improvement on the IPSS and QOL index. The mean score for the IPSS and QOL index was significantly reduced to 9.0 and 2.6, respectively (Table I). In parallel with the improvement in the subjective findings, the MFR and postvoid residual volume also improved significantly with treatment. In addition, detrusor contractility as demonstrated by the WFmax was

TABLE I. Symptomatic and urodynamic parameters before and after distigmine treatment in 14 patients

| Parameters | Before Treatment | After Treatment | P Value* |
|---|------------------|-----------------|----------|
| IPSS | 18.9 ± 8.8 | 9.7 ± 7.7 | 0.024 |
| QOL index | 4.6 ± 0.9 | 2.6 ± 1.3 | 0.010 |
| Pressure-flow study | | | |
| Volume voided (mL) | 199.0 ± 93.4 | 255.4 ± 88.7 | 0.041 |
| Maximum flow rate (mL/s) | 8.9 ± 3.6 | 12.7 ± 5.6 | 0.012 |
| Average flow rate (mL/s) | 3.6 ± 1.5 | 5.6 ± 2.7 | 0.003 |
| Residual urine volume (mL) | 106.7 ± 103.2 | 36.4 ± 66.7 | 0.004 |
| Detrusor pressure at maximum flow (cm H ₂ O) | 22.1 ± 7.3 | 25.4 ± 8.4 | 0.196 |
| Minimal detrusor pressure (cm H ₂ O) | 13.4 ± 5.5 | 14.4 ± 8.5 | 0.660 |
| Urethral resistance factor [†] (cm H ₂ O) | 14.3 ± 3.9 | 15.0 ± 6.2 | 0.954 |
| Maximum Watts factor (W/m ²) [†] | 5.1 ± 2.0 | 7.7 ± 2.9 | 0.009 |

KEY: IPSS = International Prostate Symptom score; QOL = quality of life.

Data presented as the mean ± standard deviation.

* Wilcoxon signed rank test.

[†] Ten patients.

TABLE II. Detrusor contractility by Schäfer's diagram before and after distigmine treatment

| Before Treatment | After Treatment (n) | | | | | Total* |
|------------------|---------------------|------------|----------|----------|-----------|--------|
| | Normal (+) | Normal (-) | Weak (+) | Weak (-) | Very Weak | |
| Normal (+) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Normal (-) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Weak (+) | 0 | 3 | 2 | 0 | 0 | 5 |
| Weak (-) | 1 | 1 | 3 | 1 | 0 | 6 |
| Very weak | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 3 |
| Total* | 1 | 4 | 5 | 4 | 0 | 14 |

* P = 0.075 by goodness test of fit for chi-square test.

clearly augmented after treatment (Table I). Schäfer's diagram also indicated that 5 patients had normal detrusor contractility after treatment and 11 had stronger detrusor contractility than at baseline (Table II). Only 2 patients with "weak (+)" and 1 with "weak (-)" detrusor contractility before treatment had no improvement in contractility. The distribution of patients according to the degree of detrusor contractility before and after treatment tended to be different.

The treatment did not increase the severity of bladder outlet obstruction at all, as demonstrated by the result that 8 and 6 patients had a LinPURR of grade 0 or grade 1, respectively, after treatment. No significant difference in the distribution of patients according to the grade of LinPURR before and after treatment was noted. Moreover, no significant differences were found between the detrusor pressure at the MFR, minimum detrusor pressure during voiding, and the URA at baseline and after treatment (Table I).

The drug was well tolerated by all patients without any particular adverse effects during the 4-week treatment period.

COMMENT

Impaired detrusor contractility has been reported to account for 17% of men with lower urinary tract symptoms.¹⁵ Patients with this finding achieve a less satisfactory symptomatic outcome than those with clear "obstruction."^{16,17} Thus, more appropriate candidates may be selected before surgery by PFS, although selection by PFS has been controversial. In our study, 14 patients were studied to determine the efficacy of distigmine treatment for their poor voiding condition. They had definite, persistent, symptomatic, and urodynamic impairment after TURP. Thus, a selection bias may have occurred in that those with a poor voiding condition after surgery may have had homogeneous clinical and urodynamic profiles. In addition, they might have already had impaired detrusor contractility if they had been studied urodynamically to determine their voiding condition by PFS before TURP. However, they obviously lacked at the time of this study a urodynamic finding of lower urinary tract obstruction as demonstrated by PFS, which may be

more appropriate for determining the efficacy of distigmine.

In the neurophysiologic process of bladder contraction, parasympathomimetic drugs such as bethanecol chloride and distigmine have been theoretically expected to have efficacy in facilitating bladder emptying. However, such agents have not been established to be clinically effective for improving detrusor function.⁵ In addition, these agents may also have the potential to increase urethral resistance, thus attenuating their net effect, although no agreement has been reached on this issue.³ In this situation, parasympathomimetic drugs have not been frequently used in treatment of patients with symptomatic BPH for increasing intravesical pressure and/or enhancing detrusor contractility. Nevertheless, clinical trials of distigmine for patients with symptomatic BPH have been carried out.^{7,8} Shah *et al.*⁷ reported that patients who received distigmine after prostatectomy did not achieve more favorable results than those who received a placebo, suggesting no clinical benefit with distigmine. However, these patients may have had lower urinary tract obstruction and not detrusor dysfunction, both of which were suggested by a higher mean MFR than found in our study. Katsumi *et al.*⁸ demonstrated that distigmine did not significantly increase the MFR. Unfortunately, they did not report the details of the urodynamic findings, including those by the PFS.

In studies of the efficacy of this drug for treatment of neurogenic bladder, Mermon¹⁸ reported that distigmine increased bladder contractility, thereby increasing vesical pressure. The drug has also been shown to enhance detrusor activity and improve voiding efficiency, as characterized by a marked decrease in bladder capacity and decrease in postvoid residual volume.¹⁸ However, no urodynamic details were provided.

We sought to determine whether distigmine treatment produced a favorable urodynamic effect in poor voiders after TURP. In our study, all 14 patients had weak detrusor contractility before participating in the study, as indicated by Schäfer's diagram and the WFmax. However, the URA and LinPURR revealed no lower urinary tract obstruction in these patients. Because they had these background profiles, they benefited from treatment with distigmine. In these patients, the treatment clearly augmented the detrusor contractility as characterized by the WFmax.

The clinical efficacy of the drug can be explained by its action on the maximum velocity of shortening of bladder muscle. According to the Hill equation, detrusor contractility depends on two properties of bladder muscle, its maximum velocity of shortening and the maximum force. The shortening results in urine flow out of the bladder, ex-

pressed as the MFR, and the force is related to pressure development, expressed as the maximum detrusor pressure.¹⁹ Since the two properties have a trade-off relation, the MFR develops in the case of no urethral resistance and maximum detrusor pressure in the case of no flow. Therefore, there is an inverse relation between detrusor pressure and urinary flow (ie, the higher the pressure, the lower the flow and vice versa), although other variables such as bladder volume and the degree of muscle activation are also involved. Thus, it can be understood that distigmine treatment enhances the velocity of shortening of the detrusor muscle, which results in an increase in the MFR, without significantly affecting the detrusor pressure because the urethral resistance basically does not change before and after treatment. This was particularly true in our study because our patients did not have lower urinary tract obstruction. On the other hand, if there is eventually a drug that works on pressure development, it may increase the detrusor pressure and thus detrusor contractility without affecting the flow rate. It is interesting that oxybutynin hydrochloride, a detrusor relaxant, has been reported to decrease detrusor contractility by reducing the detrusor pressure at the MFR without influencing the MFR at all.^{20,21}

The efficacy of distigmine for detrusor contractility was demonstrated by an increase in the WFmax in our study. Although various methods to assess detrusor contractility have been proposed during the past 10 years, none of them have been established as the standard measure for clinical use.¹⁹ However, the WFmax is the most widely used measure for the evaluation of detrusor contractility.^{19,22} It is expressed by the combination of detrusor pressure, flow rate, and bladder volume. The parameter has been reported to reflect detrusor contractility before and after drug treatment.^{12,19}

In the treatment of our 14 patients, we used 15 mg/day distigmine. This dose may be somewhat lower than that used in other studies.^{6,7} We used this dose because we empirically understood that a dose greater than 15 mg/day produces more frequent adverse gastrointestinal effects such as abdominal pain and diarrhea. Anticholinesterase agents such as distigmine have the potential to stimulate muscarinic receptors.²³ They can also stimulate and then depress or paralyze all autonomic ganglia and skeletal muscle, and stimulate and occasionally depress cholinergic receptors. These actions may result in adverse effects, including cardiovascular effects, such as flushing, palpitation, and blood pressure elevation, and gastrointestinal effects, such as nausea, vomiting, diarrhea, and cramps.³ Bronchospasms, salivation, sweating, and visual disturbances may also occur. The anti-

cholinesterase agents should not be given to patients with bronchial asthma, peptic ulcers, intestinal obstruction, cardiac arrhythmia, or hyperthyroidism. Philp *et al.*⁶ reported that 8 of 23 patients who received daily intramuscular injections of 0.5 mg distigmine experienced sweating. Most of them tolerated the injections until the treatment was completed. However, the treatment was stopped in 4 patients who had vomiting and diarrhea and felt ill. In the study by Shah *et al.*,⁷ who conducted a placebo-controlled, double-blind study, 3 patients in the distigmine group and 1 patient in the placebo group developed diarrhea. Other adverse effects of this agent were not found in that study. Although these studies, including ours, in which distigmine was used for a relatively short period, did not produce any serious adverse effects, the safety of the drug for longer periods of use has to be confirmed in future studies.

In addition, when we consider the long-term use of parasympathomimetic drugs such as distigmine, we should remember that the drugs may have the potential to cause upper urinary tract deterioration through their action to lower the compliance of the bladder. Fortunately, our results suggest that the increase in detrusor pressure with distigmine was marginal and thus did not significantly reduce bladder compliance.

We need to conduct additional studies to determine the optimal dose of distigmine in long-term follow-up and to confirm its urodynamic efficacy. However, the current results suggest the clinical benefit of distigmine for poor voiders after TURP when their poor voiding condition is a result of detrusor contractility and not lower urinary tract obstruction.

In conclusion, poor voiders after TURP who have weak detrusor contractility but not bladder outlet obstruction may receive symptomatic and urodynamic benefits from treatment with oral distigmine, which produces an increase in detrusor contractility without enhancing bladder outlet obstruction.

ACKNOWLEDGMENT. To Dr. Noritsugu Tohse, Professor of Physiology, Sapporo Medical University School of Medicine, for his valuable comments in preparing the revised report.

REFERENCES

1. Roehrborn CG: Standard surgical interventions: TUIP/TURP/OPUS, in Kirby R, McConnell JD, Fitzpatrick JM, *et al* (Eds): *Textbook of Benign Prostatic Hyperplasia*. Oxford, ISIS Medical Media, 1996, pp 341–378.
2. Abrams P, Bruskewitz R, Rosette DL, *et al*: The diagnosis of bladder outlet obstruction: urodynamics, in Cockett ATK, Khoury S, Aso Y, *et al* (Eds): *Proceedings of the Third International Consultation on BPH*. Paris, Scientific Communications International, 1996, pp 299–367.
3. Wein AJ: Neuromuscular dysfunction of the lower uri-

nary tract and its treatment, in Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, *et al* (Eds): *Campbell's Urology*, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, vol 1, pp 953–1006.

4. Neal DE, Ramsden PD, Sharples L, *et al*: Outcome of elective prostatectomy. *BMJ* 299: 762–767, 1989.

5. Wein AJ, Longhurst PA, and Levin RM: Pharmacologic treatment of voiding dysfunction, in Mundy AR, Stephenson TPS, and Wein AJ (Eds): *Urodynamics: Principles, Practice and Application*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1994, pp 43–70.

6. Philp NH, and Thomas DG: The effect of distigmine bromide on voiding in male paraplegic patients with reflex micturition. *Br J Urol* 52: 492–496, 1980.

7. Shah PJR, Abrams PH, Choa RG, *et al*: Distigmine bromide and post-prostatectomy voiding. *Br J Urol* 55: 229–232, 1983.

8. Katsumi T, and Murayama K: Clinical effects of distigmine bromide, a cholinesterase inhibitor, on micturition disturbance by benign prostatic hypertrophy. *Acta Urol Jap* 38: 1089–1092, 1992.

9. Mebust WK, Bosch R, Donovan J, *et al*: Symptom evaluation, quality of life and sexuality, in Cockett ATK, Khoury S, Aso Y, *et al* (Eds): *Proceedings of the Second International Consultation on BPH*. Paris, Scientific Communications International, 1993, pp 131–149.

10. Abrams PH, Blaivas JG, Stanton SL, *et al*: Standardization of terminology of lower urinary tract function. *Neurourol Urodyn* 7: 403–427, 1988.

11. Schäfer W: Principles and clinical application of advanced urodynamic analysis of voiding function. *Urol Clin North Am* 17: 553–566, 1990.

12. Griffiths DJ, van Mastrigt R, and Bosch R: Quantification of urethral resistance and bladder function during voiding, with special reference to the effects of prostate size reduction on urethral obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *Neurourol Urodyn* 8: 17–27, 1989.

13. Griffiths DJ, Constantinou CE, and van Mastrigt R: Urinary bladder function and its control in healthy females. *Am J Physiol* 251: R225–R230, 1986.

14. van Mastrigt R: Urodynamic analysis using an on-line computer. *Neurourol Urodyn* 6: 206–207, 1989.

15. Te AE, and Kaplan SA: Urodynamics and benign prostatic hyperplasia, in Kirby R, McConnell JD, Fitzpatrick JM, *et al* (Eds): *Textbook of Benign Prostatic Hyperplasia*. Oxford, ISIS Medical Media, 1996, pp 187–198.

16. Jensen KME: Clinical evaluation of routine urodynamic investigations in prostatism. *Neurourol Urodyn* 8: 545–578, 1989.

17. Rollema HJ, and van Mastrigt R: Improved indication and follow-up in transurethral resection of the prostate using the computer program CLIM. *J Urol* 148: 111–116, 1992.

18. Mermon R: Blasenmanometrie und detaillierte Sphinkterometrie bei Funktionsstörungen der Harnblase sowie deren Therapie. *Wien Klin Wochenschr* 74: 29–32, 1962.

19. Blaivas JG: Obstructive uropathy in the men. *Urol Clin North Am* 23: 373–384, 1996.

20. van Mastrigt R, and Krane M: Computer-assisted pressure-flow analysis. *Urol Clin North Am* 23: 393–405, 1996.

21. Scholtmeijer RJ, and van Mastrigt R: The effect of oxyphenonium bromide and oxybutynin hydrochloride on detrusor contractility and reflux in children with vesicoureteral reflux and detrusor instability. *J Urol* 146: 660–662, 1991.

22. Griffiths DJ: Assessment of detrusor contraction strength or contractility. *Neurourol Urodyn* 10: 1–18, 1991.

23. Taylor P: Anticholinesterase agents, in Hardman JG, and Limbird LE (Eds): *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 1996, pp 161–176.

高齢者排尿障害の病態と治療に関する研究

主任研究者 西沢 理（信州大学医学部泌尿器科教授）

高齢者の排尿障害に対する対策の確立は高齢化社会を迎えたわが国においては急務の課題である。高齢者の排尿障害の病態の解明と個々の病態に対応した適切な治療法を確立し、高齢者排尿障害患者の治療成績の向上を目的として動物モデルを用いた基礎的検討と臨床的検討を行った。

加齢促進マウスは蓄尿期においてヒトの高齢者排尿障害の病態モデルになると考えられた。さらに、SAM では交感神経系と膀胱からの求心性線維の障害の存在が示唆された。NIDDM 型糖尿病を発症する C57BL/6 (B6) マウス膀胱では、神経障害による排尿障害が認められた。ラットの腰仙髄副交感神経節ニューロン(PGN)には興奮性入力に持続的に追従し発火を続ける tonic PGN と興奮性入力の初期にのみしか発火しない phasic PGN が存在した。後者は K⁺ チャンネル阻害剤の投与により興奮入力に応じ持続的な発火をおこした。tonic PGN ではプロスタグランジン E2 により EP1 受容体と EP4 受容体を介し興奮性が増大することが明らかとなった。

パーキンソン病患者に対する淡蒼球破壊術は排尿機能に変化を生じた可能性が考えられる症例が存在したが、変化に関し一定の傾向は見出せなかった。糖尿病のコントロールの判定による良、可、不良の 3 群間において最大尿流率、残尿、IPSS、QOL に有意な差は得られなかった。勃起機能を IIEF5 で評価すると、勃起機能障害は排尿障害より糖尿病のコントロールの状態に影響を受け、より早期に顕在化するものと思われた。

高齢者では脊柱管狭窄症、脊椎症性脊髄症、脊椎靭帯骨化症の順で老化変性による脊椎・脊髄疾患が多く、頻尿、排尿困難、尿失禁、残尿感などの愁訴が QOL を阻害していた。内視鏡的骨盤神経膀胱枝ブロック法の短期効果は 42.9%となり、外来で簡便に施行できる手技ではあるが効果の確実性が少なく持続が望めないことが判明した。RTX 膀胱注入療法の効果は 40%にとどまった。60 歳以上の腹圧性尿失禁女性を対象としたバイオフィードバックを用いた骨盤底筋訓練後は施行前に比べ、60 分パッドテスト、筋電計による骨盤底筋の収縮力、失禁回数と失禁量で有意な改善を認めた。

根治的前立腺摘除術後に臨床的に問題となる腹圧性尿失禁は予想と異なり多くなかったが、膀胱尿道吻合部狭窄の発生率が比較的高かった。前立腺肥大症患者に対する経尿道的前立腺切除術は術後に、同じ排尿筋圧領域での最大尿流率の改善がみられた。IPSS、QOL も術後に有意に低下しており、自覚所見も改善がみられることが多かった。回腸を用いた代用膀胱の作成にあたっては、膀胱と尿道の吻合部位に関し十分な注意が必要であり、結果的に膀胱頸部が漏斗状を形成することが、術後の良好な排尿状態に結びつく可能性が示唆された。代用膀胱の QOL が他の方法のそれを凌駕するためには、さらに術式に工夫が必要と思われた。女子の横紋筋性尿道括約筋は尿道全長にわたり存在することはなく、内尿道口より $10.5 \pm 6.1\text{mm}$ 遠位側に始まり、その長さは $13.9 \pm 6.7\text{mm}$ であった。横断面の形態は逆 U 字タイプが多く全周性の形態を呈したものは存在しなかった。

2000183

以降のページは雑誌／図書等に掲載された論文となりますので
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

分担研究者氏名・所属施設名及び所属施設における職名

樋口京一（信州大学医学部加齢適応研究センター尿管病態分野，教授）

河谷正仁（秋田大学医学部生理学第2，教授）

池田修一（信州大学医学部神経内科，教授）

橋爪潔志（信州大学医学部老年科，教授）

岩坪暎二（総合せき損センター泌尿器科，部長）

福井準之助（聖路加国際病院，副院長，泌尿器科部長）

塚本泰司（札幌医科大学泌尿器科，教授）

A. 研究目的

排尿は巧妙な神経機構により調節を受け、障害のない人間には簡単に営むことのできる行為であるが、排尿障害のある人間はその対処に困惑し、尿失禁などの症状を家族にも隠して耐えることのみの場合もみられる。加齢に伴い、男子では前立腺疾患、女子では骨盤底筋群の脆弱化による排尿障害および尿失禁の起こる頻度が多くなるが、本人および家族も対処法が分からずに途方にくれている状況も見受けられる。高齢者の排尿障害に対する対策の確立は高齢化社会を迎えたわが国においては急務の課題である。

本研究では高齢者の排尿障害の病態に対する理解を深めるために臨床的検討のみでなく、動物モデルを用いた基礎的検討も行った。臨床的検討では高齢者に頻度が高いパーキンソン病、糖尿病、前立腺疾患、脊椎・脊髄疾患、女性尿失禁、腸管利用代用膀胱の患者に対する効果ある治療法を見出すために、尿流動態を中心とした科学的な検討を行い、個々の病態に対応した適切な治療法を確立し、高齢者排尿障害患者の治療成績の向上を目的とする。

B. 研究方法

加齢動物モデルの排尿機能（樋口）については加齢促進マウス（SAM）を用いて麻酔下で膀胱内圧測定を行った。

糖尿病マウスの排尿機能（河谷）に関しては、誕生後早期に NIDDM 型糖尿病を発症する C57BL/6（B6）マウスを用いて排尿機能について尿流動態の特徴を明らかとした。仙髄副交感神経節前ニューロン興奮活動の検討（河谷）に関しては、ラットの

副交感神経節前ニューロンの興奮機構について、イオンチャンネルを含めた検討や伝達物質の作用の検討を行った。

高齢パーキンソン病患者の排尿機能（池田）に関してはパーキンソン病患者に対する淡蒼球破壊術が排尿機能に与える影響を検討した。1999年9月以降に淡蒼球破壊術が施行されたパーキンソン病患者を対象とし、非侵襲的な排尿機能評価法として排尿についての問診、排尿チェック表の記載、尿流測定、残尿量の計測を術前後に行った。

高齢糖尿病患者の排尿機能（橋爪）に関しては糖尿病のコントロールのために入院している糖尿病患者を対象として排尿回数/排尿量チャートを記録し、国際前立腺症状スコアと国際勃起機能スコアの評価、尿流測定、超音波検査による残尿測定を行い、糖尿病のコントロールの状態と、罹病期間、得られた成績について検討を加えた。

高齢脊椎・脊髄疾患患者の尿失禁の治療（岩坪）に関しては、実態がよく知られていない高齢者の転倒事故による脊髄損傷・神経因性膀胱患者の尿路障害について、まず患者の抱える疫学的問題点と治療の状況を専門施設である総合せき損センターを受診した患者について診療録とアンケートから尿失禁の背景を調査した。高齢脊椎・脊髄損傷患者の難治性尿失禁治療法の開発（岩坪）に関しては、過反射膀胱による尿失禁の抗コリン剤内服治療が限界である症例に対して、内視鏡的骨盤神経膀胱枝ブロック法とレジニフェラトキシン（RTX）膀胱注入療法の臨床効果を検討した。

女性尿失禁患者の保存的療法（福井）に関しては、ビデオ尿流動態検査により腹圧性尿失禁と診断した60歳以上の女性を対象に、バイオフィードバック法を利用した骨盤底筋訓練を施行した。膣挿入型表面電極から得た筋電図を基に骨盤底筋の収縮力を測定し、一定期間毎に評価を加えた。

前立腺疾患患者の排尿障害の病態と治療（西沢）に関しては根治的前立腺摘除術を施行した前立腺癌患者16例を対象とし、尿流測定、残尿測定、尿流動態検査（蓄尿期、排尿期、尿道内圧曲線）を行い、術前後における画像所見および尿流動態の変動を検討した。さらに、前立腺肥大症患者に対する経尿道

的前立腺切除術が下部尿路機能にどのような効果を及ぼしているかを検討した。

腸管利用代用膀胱患者の排尿障害の病態と治療（塚本）に関しては回腸を用いた代用膀胱の症例を対象として、排尿状態が良好な例と不良な例におけるビデオ尿水力学的所見の差を検討した。さらに、アンケート調査を行い、この手術を受けた症例が排尿に関し、何を望んでいるのかを、他の尿路変向を受けた症例と比較検討した。腸管利用代用膀胱造設手術に必要な解剖学的所見の再検討（塚本）に関しては女子の尿道括約筋、特に横紋筋性括約筋の形態について日本人女性解剖体（平均年齢 78.1 才）を用いて組織学的に検討した。

（倫理面への配慮）動物実験は麻酔下で行い、実験動物に苦痛を与えないように留意した。臨床研究においては研究対象者に検査に先立ち、十分な説明を行い、理解と同意が得られた症例について検討を実施した。

C. 研究結果

加齢動物モデルの排尿機能（樋口）では 14 週齢 normal mouse、1 歳 normal mouse では生理的食塩水の注入によって膀胱内圧は排尿反射が生じるまで緩徐に上昇したが、SAM では膀胱内圧の上昇が前者に比べると急で、排尿反射に至るまでに頻回に急速な膀胱内圧の上昇が生じた。SAM では排尿閾値圧、膀胱容量、排尿量が増大し、残尿量、膀胱コンプライアンスは低下した。

糖尿病マウスの排尿機能（河谷）では誕生後早期に NIDDM 型糖尿病を発症する C57BL/6 (B6) マウスの尿流動態は対照群とほぼ等しい膀胱収縮圧を認めた。残尿量は対照群の 4 倍であった。骨盤神経の電気刺激による膀胱収縮では最大収縮圧が対照群より 1/4 以下しか起こらなかった。骨盤神経の神経伝導速度は対照群の 1/3 以下であった。仙髄副交感神経節前ニューロン興奮活動の検討（河谷）では仙髄副交感神経節前ニューロン(PGN)には興奮性入力に持続に追従し発火を続ける tonic PGN と興奮性入力の初期にのみにしか発火しない phasic PGN が存在することが明らかとなった。後者は K⁺チャンネル阻害剤の投与により興奮入力に応じ持続

的な発火が認められた。この tonic PGN にはプロスタグランジン E₂ が EP1 受容体と EP4 受容体を介し興奮性を増大させることが明らかとなった。

高齢パーキンソン病患者の排尿機能（池田）では淡蒼球破壊術による影響で排尿機能に変化を生じた可能性が考えられる症例が 9 例中 3 例存在したが、変化に関し一定の傾向は見出せなかった。

高齢糖尿病患者の排尿機能（橋爪）では糖尿病のコントロールの判定による良、可、不良の 3 群間において最大尿流率、残尿、IPSS、QOL に有意な差を得られなかった。勃起機能を IIEF5 で評価すると、不良群では勃起機能障害が明らかに認められた。

高齢脊椎・脊髄疾患患者の尿失禁の治療（岩坪）では高齢者の脊椎・脊髄障害は脊柱管狭窄症（40%）、脊椎症性脊髄症（19%）、脊椎靭帯骨化症（14%）の順で老化変性によるものが多く、82%に尿路症状があり、頻尿（33%）、排尿困難（23%）、尿失禁（13%）、残尿感（14%）などが QOL を阻害していた。仙髄域知覚麻痺がある例は膀胱機能が低下していた。高齢脊椎・脊髄損傷患者の難治性尿失禁治療法の開発（岩坪）では内視鏡的骨盤神経膀胱枝ブロック法で短期効果は 42.9%となり、外来で簡便に施行できる手技ではあるが効果の確実性が少なく持続が望めないことが判明した。RTX 膀胱注入療法の効果は 40%にとどまった。

女性尿失禁患者の保存的療法（福井）ではバイオフィードバックを用いた骨盤底筋訓練後は施行前に較べ、60 分パッドテスト、筋電計による骨盤底筋の収縮力、失禁回数と失禁量で有意な改善を認め、生活改善度でも 3 週目に有意に改善していた。

前立腺疾患患者の排尿障害の病態と治療（西沢）では根治的前立腺全摘術の術前、術後の検討において対象とした 16 例中 14 例では 6 カ月以内に腹圧性尿失禁はほぼ消失した。1 例では切迫性尿失禁が 10 カ月後に出現した。1 例は術前から神経因性膀胱であり腹圧性尿失禁が持続した。4 例で吻合部狭窄が認められた。経尿道的前立腺切除術の術前、術後の検討では蓄尿期において術前に無抑制収縮のみられた症例群において膀胱コンプライアンスは術前平均 18.7ml/cmH₂O から術後平均

32.9ml/cmH₂O と有意に上昇した。Schafer ノモグラム上では術前の排尿筋圧は全例が正常以上であり、18 例中 14 例は手術後に、同じ排尿筋圧領域での最大尿流率の改善がみられた。IPSS、QOL も手術により、術後に有意に低下しており、自覚所見の上でも改善がみられた。しかし 1 例で術前に認められた無抑制収縮が術後も持続し、術後切迫性尿失禁が新たに出現した。

腸管利用代用膀胱患者の排尿障害の病態と治療（塚本）では排尿状態が不良の例では、膀胱が背側に変位し膀胱瘤を思わせる変化を伴っていた。尿路変向あるいは尿路再建症例におけるアンケート調査においては回腸導管の症例では他の方法の症例より入浴習慣の変化、公衆浴場を使用することの減少を訴える頻度が高かった。代用膀胱の症例では術後の排尿状態が生理的に近い状態のため、むしろ術前と同じように排尿したいという欲求が強かった。しかし、全体としては尿路変向あるいは尿路再建の方法の違いによる QOL の差は少なかった。腸管利用代用膀胱造設手術に必要な解剖学的所見の再検討（塚本）では女子横紋筋性尿道括約筋は尿道全長かつ全周性形態を呈する構造はなく、尿道に吊り下がるような形で存在した。

D. 考察

加齢動物モデルの排尿機能（樋口）では蓄尿機能に関しては加齢促進マウスが高齢者排尿障害の病態モデルになりうると考えられた。SAM では蓄尿期に頻回に膀胱の無抑制収縮を生じ、膀胱コンプライアンスも低下していることから、蓄尿機能は低下しているといえる。この原因として、交感神経系の活動が低下している可能性が考えられる。また、膀胱コンプライアンスの低下とともに、膀胱容量の増加を認めたことから、膀胱から中枢神経系へ至る求心路が障害されていると考えられる。排尿期に関しては、最大膀胱収縮圧は加齢促進マウスとコントロール群では差はなかったことから、副交感神経系の機能は両者であり差がないと考えられる。

糖尿病マウスの排尿機能（河谷）では糖尿病マウスにおいて支配神経が変性し、興奮伝導が有髄線維から無髄線維になっている可能性が示唆された。し

たがって、糖尿病では尿流動態の結果のうち、最大膀胱収縮圧よりもそのときの残尿量（残尿率）が神経障害を表す指標になりうるため、今後検討を必要とすることが明らかとなった。

仙髄副交感神経節前ニューロン興奮活動の検討（河谷）では PGE₂ が腰仙髄副交感神経節前 tonic PGN の EP1 受容体を介して後過分極電位を抑制して興奮性を増大させることが示唆された。この作用は脊髄ニューロンにおける PGE₂ で誘導される hypersensitivity 機構のひとつである可能性がある。EP1 受容体アンタゴニストである ONO-8711 は tonic PGN の放電様式を持続性放電様式から間欠性放電様式に変えたことから、EP1 受容体が tonic PGN の持続性放電の維持に関与することが示唆された。EP1 受容体アゴニストにより刺激中の放電頻度が変わらず、刺激後に EPSP 様の電位変化を伴う自発放電が認められたことから EP1 受容体は PGN のシナプス前に存在し、それに対して興奮性に作用している可能性が示唆された。EP4 受容体アゴニストは刺激中放電頻度が増加したことから、EP4 受容体が PGN に存在し、直接作用している可能性が示唆された。

高齢パーキンソン病患者の排尿機能（池田）では淡蒼球破壊術の前後において排尿症状に変化を認めた例が複数存在し手術の関与が疑われたが、一定の傾向が存在せず、同手術が排尿機能に及ぼす影響については明らかでなかった。今後さらなる症例の蓄積が必要と思われた。

高齢糖尿病患者の排尿機能（橋爪）では最大尿流率、残尿、IPSS、QOL のいずれも糖尿病のコントロールの判定による良、可、不良の 3 群間において有意な差を得られなかった。不良群において排尿障害が多いと結論付けることはできず、糖尿病のコントロールの良好な例と不良な例における下部尿路機能の違いに関してはさらなる検討が必要である。勃起機能障害は排尿障害より糖尿病のコントロールに影響を受け、より早期に顕在化するものと思われた。

高齢脊椎・脊髄疾患患者の尿失禁の治療（岩坪）では、高齢者では脊椎骨の変性による病変、とくに脊柱管狭窄症や脊椎靭帯骨化症、および脊椎症性脊髄症な

どが多かった。頻尿・尿失禁、残尿感は脊髄神経を刺激するための膀胱刺激症状で、神経障害の程度がひどくなると排尿困難や排尿遅延など尿路合併症につながる障害が起こることになるので、脊椎・脊髄疾患による排尿症状は高齢者特有の問題であることが明瞭となった。高齢脊椎・脊髄損傷患者の難治性尿失禁治療法の開発（岩坪）では、内視鏡的骨盤神経膀胱枝ブロック法は外来で簡単に行える手技とはいえ、電気刺激で骨盤神経膀胱枝を探すことも試みたが確実なブロックができなかったこと、効果が3カ月以上持続しないこと、一例ではあるが感染による後腹膜腔膿瘍と尿管逆流症を発生したこと等からみて普遍的治療法としては問題が多く、実用化には今後も慎重に検討する必要がある。RTX 膀胱注入療法は副作用についてはカプサイシンの膀胱刺激作用に対してレジニフェラトキシンは無いか軽微であるとする点で研究者の見解は一致している。15 症例の治験では問題となる重篤な副作用はなかったが、諸家の報告に比べ過活動膀胱に対する治療効果がわずか 30%~40%しか得られなかったことは意外であった。今後は統一的な基準作りを行って多施設前向き比較試験を行う必要性を感じている。

女性尿失禁患者の保存的療法（福井）ではパッドテストの尿失禁量に関係なく骨盤底筋訓練をまず指導し、無効例に Bladder Neck Support Prosthesis (BNSP) と骨盤底筋訓練の併用を選択し、可能なかぎり保存療法で治療することを基本としてきたが、バイオフィードバックを応用した骨盤底筋訓練を保存療法の選択肢に加えられることが明かにされた。

前立腺疾患患者の排尿障害の病態と治療（西沢）では根治的前立腺全摘除術直後に認められた腹圧性尿失禁が術後 6 カ月以内にほぼ消失した症例において最大尿道閉鎖圧に有意な減少は認められず、膀胱コンプライアンス、機能的尿道長は有意に減少した。これらから術後の腹圧性尿失禁には膀胱コンプライアンス、機能的尿道長の減少の関与が示唆される。また、尿流測定における最大尿流率が有意に増加し、排尿期における排尿筋圧の最大値が有意に減少したことから尿道の閉塞が軽減し排出障害も改善したことが考えられた。経尿道的な前立腺切除術の術前、術後の検討では術後に蓄尿期では膀胱コンプライアンスが有意に改善した。とくに、術前無抑制収

縮の認められた症例において、膀胱コンプライアンスが改善し、無抑制収縮も 10 例中 8 例で消失した。これは無抑制収縮が前立腺肥大症に伴う排出障害から生じる筋原性変化によるものだけではなく、排尿筋におけるアドレナリン受容体の増加に伴い前立腺部尿道からの交感神経系の脊髄反射経路の関与が示唆されるものと考えられた。排尿筋が発生する仕事量は手術の前後で変わらないため手術により尿道抵抗が低下すると最大尿流率が増加し、最大尿流時排尿筋圧は低下するものと考えられた。術前の高圧、低尿流排尿は、術後に Schafer のノモグラムに沿って改善した。ノモグラム上閉塞度が 2 以下の軽度閉塞の 3 症例のうち 2 例で術後の最大尿流率の改善が見られず、排尿筋領域も変化した。前立腺切除により抵抗はさらに低下したものの排尿筋圧も低下したために尿流率の改善に結びつかなかった。これは排尿筋の仕事量が術後変化したために生じた可能性が高く、基礎疾患に何らかの神経因性膀胱を生じる疾患の可能性が考えられる。

腸管利用代用膀胱患者の排尿障害の病態と治療（塚本）では回腸を用いた代用膀胱の排尿状態の検討においては、排尿状態による pressure-flow study の所見の差は少なかった。しかし、排尿状態が不良な症例では、排尿時膀胱尿道造影では、1) 膀胱尿道吻合部が背側に位置していない、2) 腹圧時にも膀胱頸部は漏斗状を呈さない、などの特徴的な所見があった。したがって、手術の膀胱尿道吻合の際に尿道は回腸膀胱のできるだけ背側と吻合するようにすることが、術後の排尿状態を良好に保つに必須であると推測された。尿路変向あるいは尿路再建の QOL の検討では、どのような方法を用いても QOL には明らかな差は認められなかった。これは、それぞれの尿路変向あるいは尿路再建によりもたらされた状態に患者自身がその状態を受け入れ、適応した結果であると考えられた。腸管利用代用膀胱造設手術に必要な解剖学的所見の再検討（塚本）では女子の膀胱全摘の際の尿道切断時にはこの筋を直接的に損傷させる可能性は少ないが、尿道吻合および膈形成時には横紋筋性尿道括約筋の形態、さらには尿道の形態に影響を及ぼす可能性が示唆された。とくに膈形成時の尿道形態の変化は新膀胱造設後排尿

障害の原因の一つになりうる事が推測された。

E. 結論

加齢促進マウスは、とくに蓄尿期に関して、ヒトの高齢者排尿機能障害の病態モデルになりうる。加齢促進マウスでは、交感神経系の障害および膀胱からの求心性線維が障害されている可能性が考えられた。

NIDDM 型糖尿病を発症する C57BL/6 (B6) マウス膀胱では、神経障害による排尿障害が認められた。腰仙髄副交感神経節前ニューロン(PGN)には興奮性入力に持続に追従し発火を続ける tonic PGN と興奮性入力の初期にのみにしか発火しない phasic PGN が存在した。

パーキンソン病に対する淡蒼球破壊術の術前後に排尿症状に変化を認めた例が複数存在し、手術の関与が疑われた。しかし、一定の傾向が存在せず、同手術が排尿機能に及ぼす影響については明らかでなかった。

糖尿病のコントロールの判定による良、可、不良の3群間において最大尿流率、残尿、IPSS、QOL に有意な差を得られなかった。勃起機能を IIEF5 で評価すると、勃起機能障害は排尿障害より糖尿病のコントロールに影響を受け、より早期に顕在化するものと思われた。

高齢者では脊柱管狭窄症、脊椎症性脊髄症、脊椎靭帯骨化症の順で老化変性による脊椎・脊髄疾患が多く、尿路症状がある症例は約 80%にのぼり、頻尿、排尿困難、尿失禁、残尿感などの愁訴が QOL を阻害していた。内視鏡的骨盤神経膀胱枝ブロック法は、副作用が少なく反射性尿失禁がコントロールできない自己導尿症例に有用であるが、今後の課題として、ブロック手技の确实性の向上と効果の持続性についての検討が必要である。レジニフェラトキシン膀胱注入療法は副作用の危険性が少ないことから多施設参加の多数例について治療効果を検討する必要がある。

混合型を含めた腹圧性尿失禁のある高齢女性の失禁対策法として、バイオフィードバック法を利用した骨盤底筋訓練法は、良好な治療結果を示した。この手技は自覚および他覚改善度で高い治癒改善が得

られ、患者の満足度も高かった。高齢女性の腹圧性尿失禁対策として、侵襲性が低く、治療に要する費用も他の観血的療法に比べ安価であり、副作用がない手技であることから、最初に選択されるべき治療手段の1つであると考えられた。

根治的前立腺摘除術後に臨床的に問題となる腹圧性尿失禁は予想と異なり多くなかったが、膀胱尿道吻合部狭窄の発生率が比較的高かった。前立腺肥大症による無抑制収縮は経尿道的前立腺切除術の術後に消失し、尿流率は Schafer のノモグラムに沿って改善する可能性が高い。しかし、閉塞が軽度の場合、原因が前立腺肥大だけでなく、排尿筋そのものの変化に伴う可能性があり、術後に切迫性尿失禁が新たに出現することがあり、これらの結果を念頭に置いて治療に当たる必要があると考えられた。

回腸を用いた代用膀胱の作成にあたっては、膀胱と尿道の吻合部位に関し十分な注意が必要であり、結果的に膀胱頸部が漏斗状を形成することが、術後の良好な排尿状態に結びつく可能性が示唆された。代用膀胱の QOL が他の方法のそれを凌駕するためには、さらに術式に工夫が必要と思われた。女子横紋筋性尿道括約筋は尿道全長かつ全周性形態を呈する構造はなく、尿道に吊り下がるような形で存在した。

F. 研究発表

1. 論文発表

①Vitek JL, Chockkan V, Zhang JY, Kaneoka Y, Evatt M, DeLong MR, Triche S, Mewes K, Hashimoto T, Bakay RAE: Neural activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemiballismus. *Ann Neurol* 46: 22-35, 1999.

②橋本隆男：パーキンソン病における症状の発現機序。カレントセラピー 17: 37-42, 1999.

③橋本隆男：定位脳手術 1) Pallidotomy を中心に。Prog Med 19: 105-109, 1999.

④橋本隆男：パーキンソン病治療の進歩－薬剤治療から外科治療まで－。内科専門医会誌 11: 176-177, 1999.

⑤ Nishizawa O: Treatment of urinary

incontinence. Asian Medical Journal 43: 75-81, 2000.

⑥吉岡愛子, 石塚 修, 百瀬悦子, 伊藤廣子, 水野秀紀, 水沢弘哉, 関 聡, 佐藤智哉, 柏原 剛, 松沢淳子, 井川靖彦, 西沢 理: 膀胱内圧検査における患者の意識調査と看護への考察. 日神勝会誌 10: 237-245, 1999.

⑦ Kitamura H, Miyao N, Yanase M, Masumori N, Takahashi A, Itoh N, Tsukamoto T: Quality of life in patients having an ileal conduit, continent reservoir or orthotopic neobladder after cystectomy for bladder carcinoma. International Journal of Urology; 6: 393-399, 1999.

⑧Miura A, Kawatani M, Araki I, de Groat: Electrophysiological properties of lumbosacral preganglionic neurons in the neonatal rat spinal cord. Brain Research 872: 54-63, 2000.

⑨川上由美, 甲斐信幸, 飯原清隆, 吉川正博, 岩坪暎二: 脊髄過活動膀胱に対するカプサイシン膀胱内注入療法の検討. 日本神経因性膀胱学会誌 11: 169-172, 2000.

⑩Sugaya K, Nishizawa O, Satoh T, Hatano T, Ogawa Y: Bladder - pumping therapy for the treatment of low-capacity or low-compliance bladders. Neurourology Urodynamics 19: 19-28, 2000.

⑪西沢 理, 井川靖彦, 水野秀紀, 柏原 剛: 骨盤外科におけるウロダイナミクス Over view. 排尿障害プラクティス 8: 255-258, 2000.

⑫石塚 修, 西沢 理: 排尿障害の見方-排尿障害患者へのアプローチと検査法-. 臨床成人病 31: 165-169, 2001.

⑬ 田口圭介, 塚本泰司: 腸管を用いた新膀胱とウロダイナミクス②: 男性症例 Studer 法. 排尿障害プラクティス 8: 282-288, 2000.

⑭Tanaka Y, Masumori N, Itoh N, Furuya S, Nishizawa O, Tsukamoto T: Symptomatic and urodynamic improvement by oral

distigmine bromide in poor voiders after transurethral resection of the prostate. Urology 57: 270-274, 2001.

⑮Murakami G, Nakajima F, Sato T, Tsugane M, Taguchi K, Tsukamoto T: Individual variations in aging of the male urethral rhabdosphincter in Japanese. Clinical anatomy (in press).

G. 知的所有権の取得状況
なし。

研究成果の刊行に関する一覧表

| 刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名） | 刊行年月日 | 刊行書店名 | 執筆者氏名 |
|---|-------------|---------------------------------------|--|
| Ann Neurol 46:1,22-35, Neural activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemiballismus | 1999年5月 | The American Neurological Association | Vitek JL, Chockkan V, Zhang JY, Kaneoka Y, Evatt M, DeLong MR, Triche S, Mewes K, Hashimoto T, Bakay RAE |
| カレントセラピー 17:7, 37-42, パーキンソン病における症状の発現機序 | 1999年7月 | ライフメディコム | 橋本隆男 |
| Prog Med 19:6, 105-109, 定位脳手術 1) Pallidotmy を中心に | 1999年6月 | ライフメディコム | 橋本隆男 |
| 内科専門医会誌 11:2, 176-177, パーキンソン病治療の進歩—薬剤治療から外科治療まで— | 1999年2月 | 日本内科学会 | 橋本隆男 |
| 日神勝会誌 10:2, 237-245, 膀胱内圧検査における患者の意識調査と看護への考察 | 1999年12月25日 | 中本総合印刷 | 吉岡愛子, 石塚 修, 百瀬悦子, 伊藤廣子, 水野秀紀, 水沢弘哉, 関 聡, 佐藤智哉, 柏原 剛, 松沢淳子, 井川靖彦, 西沢 理 |
| Asian Medical Journal 43:2, 75-81, Treatment of urinary incontinence | 2000年2月25日 | Japan Printing | Nishizawa O |
| International Journal of Urology 6:8, 393-399, Quality of life in patients having an ileal conduit, continent reservoir or orthotopic neobladder after cystectomy for bladder carcinoma | 1999年8月 | Blackwell Science | Kitamura H, Miyao N, Yanase M, Masumori N, Takahashi A, Itoh N, Tsukamoto T |

研究成果の刊行に関する一覧表

| 刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名） | 刊行年月日 | 刊行書店名 | 執筆者氏名 |
|---|-------------|------------------|--|
| Brain Research 872:54-63, Electrophysiological properties of lumbosacral preganglionic neurons in the neonatal rat spinal cord. | 2000年7月 | Elsevier Science | Miura A, Kawatani M, Araki I, de Groat WC |
| 日本神経因性膀胱学会誌 11:169-172, 脊髄過活動膀胱に対するカプサイシン膀胱内注入療法の検討. | 2000年12月 | 中本総合印刷 | 川上由美、甲斐信幸、飯原清隆、吉川正博、岩坪暎二 |
| Neurourology Urodynamics 19: 19-28, Bladder - pumping therapy for the treatment of low-capacity or low-compliance bladders. | 2000年1月 | Wiley Liss | Sugaya K, Nishizawa O, Satoh T, Hatano T, Ogawa Y |
| 排尿障害プラクティス 8: 255-258, 骨盤外科におけるウロダイナミクス Over view. | 2000年12月10日 | メディカルレビュー社 | 西沢 理, 井川靖彦, 水野秀紀, 柏原 剛 |
| 臨床成人病 31:165-169, 排尿障害の見方-排尿障害患者へのアプローチと検査法- | 2001年2月 | 東京医学社 | 石塚 修, 西沢 理 |
| 排尿障害プラクティス 8:282-288, 腸管を用いた新膀胱とウロダイナミクス②: 男性症例 Studer 法. | 2000年12月10日 | メディカルレビュー社 | 田口圭介, 塚本泰司 |
| Urology 57: 270-274, Symptomatic and urodynamic improvement by oral distigmine bromide in poor voiders after transurethral resection of the prostate. | 2001年2月 | Elsevier Science | Tanaka Y, Masumori N, Itoh N, Furuya S, Nishizawa O, Tsukamoto T |