

前立腺の上皮細胞過形成は排尿障害を惹起する可能性がある

川中 洋平

医療工学雑誌 第13号 別刷

2019年

広島国際大学大学院医療・福祉科学研究科

【論文】

前立腺の上皮細胞過形成は排尿障害を惹起する可能性がある

川中 洋平^{1,4)}, 南山 求²⁾, 昆 和典^{3,5)}, 岡村 法宜³⁾

¹⁾ 西条中央病院中央検査部

²⁾ 広島国際大学総合リハビリテーション学部リハビリテーション支援学科

³⁾ 愛媛県立医療技術大学保健科学部臨床検査学科

⁴⁾ 現所属：広島国際大学保健医療学部医療技術学科

⁵⁾ 現所属：愛媛大学大学院医学系研究科

要旨

目的：排尿障害を惹起する前立腺の組織学的な特徴を抽出し、排尿障害との関連性を明らかにする。
対象：成熟齢（平均 50.0 ± 3.7 週齢）の C57BL/6J 雄性マウス 8 匹及び老齢（平均 137.3 ± 21.2 週齢）の C57BL/6J 雄性マウス 28 匹を用いた。
方法：マウスの排尿量を経時的に測定し、尿流測定パラメーター（1 回排尿量、排尿持続時間、平均排尿速度）を得た。次に、前立腺組織像を顕鏡観察し上皮面積 / 腺管面積比及び上皮細胞密度（= 上皮細胞数 / 上皮面積比）を求めた。
結果：老齢マウス 28 匹のうち、成熟齢マウスと同様な尿流測定パラメーターを呈した 22 匹を老齢正常群（平均 134.3 ± 19.7 週齢）とし、点状の排尿痕跡がみられた 6 匹を排尿障害群（平均 148.3 ± 24.8 週齢）とした。排尿障害群は老齢正常群と比較して 1 回排尿量と排尿持続時間が有意に低下し、背葉前立腺組織の上皮細胞密度が有意に増加した。
結論：背葉前立腺の上皮細胞密度の増加によって排尿障害が惹起されることが示唆された。

キーワード：前立腺肥大、病理組織像、排尿障害、前立腺上皮細胞過形成、マウス

Epithelial cell hyperplasia of the prostate may cause dysuria

Yohei Kawanaka^{1,4)}, Motomu Minamiyama²⁾, Kazunori Kon^{3,5)}, Noritaka Okamura³⁾

¹⁾Department of Central Laboratory, Saijo Central Hospital, Ehime, Japan

²⁾Department of Assistive Rehabilitation, Faculty of Rehabilitation, Hiroshima International University, Hiroshima, Japan

³⁾Department of Medical Technology, Faculty of health sciences, Ehime Prefectural University of Health Sciences, Ehime, Japan

⁴⁾Present address: Department of Medical Science and Technology, Faculty of Health Sciences, Hiroshima International University, Hiroshima, Japan

⁵⁾Present address: Ehime University Graduate School of Medicine

Abstract

Objective: The purpose of this study was to elucidate the histological characteristics of the prostate with induced dysuria in mice and to clarify the relationship with dysuria.

Materials and Methods: Eight adult male C57BL/6J mice (mean age ± SD = 50.5 ± 3.7 wk) and 28 aged male C57BL/6J mice (mean age ± SD = 137.3 ± 21.2 wk) were used. Three uroflow parameters—voiding time, voided volume, and average flow rate—were determined in all mice from the uroflow curves. All the mice were sacrificed after the uroflowmetry examination to obtain the prostate specimen. The histologic examination of the prostate specimens was performed to evaluate prostatic hyperplasia. Epithelial area/gland area and epithelial cell density (= number of epithelial cells / epithelial area) were calculated for each gland.

Results: The 28 aged male C57BL/6J mice were divided into two groups by uroflow profile: normal group (n = 22) and abnormal group (n = 6). A relationship between uroflow parameters and epithelial cell density in the gland was surveyed. In the dorsal lobe of the prostate, the epithelial cell density of the abnormal group was significantly higher than that of the normal group. We observed a significant negative correlation between epithelial cell density and uroflow parameters (voided volume and voiding time).

Conclusions: We elucidated an inverse correlation between uroflow parameters (voided volume and voiding time) and epithelial cell density of the prostate. These results indicate that dysuria would be caused by epithelial cell hyperplasia of the dorsal lobe of the prostate.

Keywords: benign prostatic hyperplasia, histology, bladder outlet obstruction, epithelial cell hyperplasia of the prostate, mice

連絡先：〒 739-2695 広島県東広島市黒瀬学園台 555-36 川中 洋平

TEL : 0823-70-4869 FAX : 0823-70-4542 E-mail : y-kawana@hiroko-u.ac.jp

I. 緒言

排尿障害は直接生命を脅かすことはないものの、日常生活において多岐にわたり影響を与え、生活の質 (Quality of life; QOL) を著しく低下させる。日本排尿機能学会が実施した排尿に関する疫学的調査において、何らかの排尿症状で生活に影響がある者は 14.7% に上る¹⁾。排尿障害の症状としては、蓄尿相症状 (頻尿, 尿意切迫, 尿失禁など) と排尿相症状 (排尿の途絶, 排尿開始時のいきみ, 尿勢の減弱など) があり、高齢男性では、これらの症状を伴う疾患として最も頻度が高いのは、前立腺肥大症 (Benign Prostatic Hyperplasia; BPH) である²⁾。その一方で、排尿障害の自覚症状と前立腺サイズとの間に相関性はなく³⁾、前立腺の肥大が必ずしも排尿障害を引き起こすわけではないとされている⁴⁾。この事実は、前立腺の肥大を惹起する要因が多く、前立腺の器質的変化が一様でないこと、また前立腺と尿路の位置的關係によって排尿に与える影響が異なること、など複雑な要素が関係していることに起因すると考えられる。そこで、本研究では、排尿障害を惹起する前立腺の組織学的な特徴を検出し、これまで不明の点が多かった、排尿障害と前立腺肥大との関連性を明らかにする一助とすることを目的とする。

II. 方法

1. 実験動物

実験動物には、成熟齢の C57BL/6J 雄性マウス 8 匹 (44 週齢から 52 週齢, 平均 50.0 ± 3.7 週齢) 及び老齢の C57BL/6J 雄性マウス 28 匹 (115 週齢から 175 週齢, 平均 137.3 ± 21.2 週齢) を用い、マウス用固形飼料 (NMF, オリエンタル酵母工業 (株) 製) 並びに飲料水を自由に与えて、室温 $24 \pm 2^\circ \text{C}$ で飼育した。本研究では、加齢に伴う排尿障害を惹起する前立腺の病理組

織学的な特徴を定量的に検出することを目的としたため、多数の個体データが必要であり、実験動物として一般的な C57BL/6J 系統の雄マウスの長期飼育を必要とした。本実験計画は、「愛媛県立医療技術大学動物実験指針」に従い、実施した。

2. 排尿過程の測定及び尿流測定パラメータの算出

胃ゾンデを用いて純水 1.0 mL をマウスの胃内へ注入後、自作の測定装置を用い、無麻酔・無拘束下で排尿量を累積的に測定した。15 × 10 cm の透明なアクリル板で覆った囲い (図 1 矢印) の中にマウスを入れ、尿が金網を介して電子天秤皿の上に置いた採尿用アクリル板に落下するようにした。電子天秤 (A&D GX-200, 株式会社 エー・アンド・デイ, 東京) とパソコンを接続し、電子天秤皿に落下した尿重量を 0.5 秒ごとに 3 時間測定し、尿比重を 1 として尿量に換算して記録した。測定時には実験装置全体を遮蔽し暗条件とし、1 日 1 回の測定を 3 回実施した。

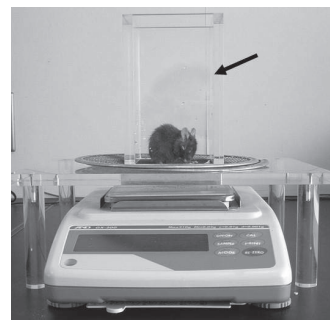


図 1 排尿量測定装置

電子天秤皿の上に金網を渡し、その上にアクリル板で作った囲い (矢印) を置いてから中にマウスを入れた。

排尿過程の典型例を図 2 に示した。尿流測定パラメータとして一般的に用いられている項目⁵⁾のうち、1 回排尿量 (図 2 矢印 A)、排尿持続時間 (図 2 矢印 B) を測定した。これらの測定値から平均排尿速度 (A/B) を算出した。1 回の排尿終了時点は、3.0 秒以上排尿がない時点までとした。マ

ウスは測定時間 3 時間の間に 2 ~ 5 回程度排尿し、それぞれの排尿過程から尿流測定パラメーターを算出した。

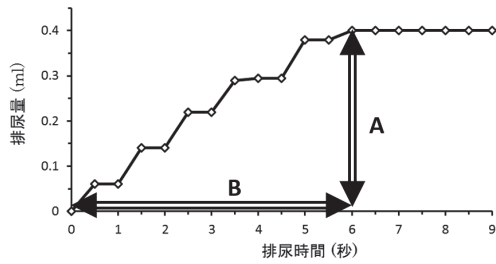


図 2 排尿過程の典型例

尿流測定パラメーターを算出するための排尿過程の典型例を示した。得られた排尿過程から、1 回排尿量 (矢印 A)、排尿持続時間 (矢印 B)、平均排尿速度 (A/B) を算出した。

3. 組織学的解析

排尿過程の測定終了後、マウスの前立腺を摘出して左側葉・右側葉・腹葉・背葉の 4 つに分離し、10% ホルマリンで一昼夜固定した。摘出臓器をパラフィン包埋後、厚さ 4 μm の組織切片を作製してヘマトキシリン・エオジン染色を施し、組織像を顕鏡観察した。

前立腺肥大マウスにみられる組織学的特徴は、(a) 腺管の拡張、(b) 上皮細胞の増大及び増加による腺腔面積の減少、(c) 腺管数の増加である^{6,7)}。これらの組織学的特徴を定量的に評価するため、前立腺を構成する各腺管について腺管面積、腺腔面積、上皮面積、上皮細胞数を測定し、腺管拡張の評価は上皮面積 / 腺管面積比、上皮細胞増殖については上皮細胞数 / 上皮面積比 (= 上皮細胞密度) を算出した。図 3 に前立腺腺管の定量化方法を示した。前立腺組織に存在する腺管のうち斜線で囲まれた部分 (図 3B 矢頭) が上皮面積、斑点で囲まれた部分 (図 3B 矢印) が腺腔面積、そして上皮面積と腺腔面積の和が腺管面積である。面積の測定には、精密面積線長測定器 (X-PLAN360d II +, 牛方商会, 東京) を用いた。次に、光学顕微鏡下で計測した上皮面積内に存在する細胞核の数を数え、

細胞数とした。最後に、細胞数を上皮面積で除して上皮細胞密度とした。前立腺組織内の全ての腺管に対して解析を行った。但し、組織断面によって腺管数が変動するため、解析した腺管数を最大 10 とした。

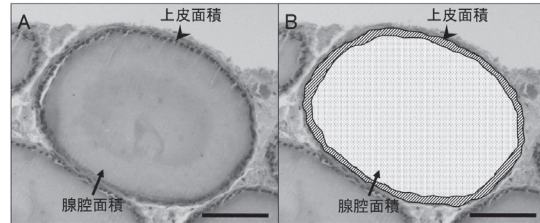


図 3 各腺腔の上皮細胞密度の算出方法

前立腺を構成する腺腔の 1 つを示した。斜線で囲まれた部分 (矢頭) が上皮面積、斑点で囲まれた部分が腺腔面積である。上皮面積内に存在する細胞数をその上皮面積で除して、上皮細胞密度を算出した。スケールバー = 100 μm 。

4. 統計学的解析

各マウスの測定値は平均値 \pm 標準偏差で表示した。統計解析のためのソフトウェアとして EZR (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan) を使用し、有意差検定は対応の無い t 検定を用い、 $p < 0.05$ を統計学的に有意差ありとした。

III. 結果

1. 排尿障害をきたしているマウスの検出

成熟齢マウス 8 匹 (成熟齢群) と老齢マウス 28 匹の排尿過程を比較したところ、老齢マウス 28 匹中 22 匹は成熟齢群と同様の 1 回排尿量と排尿持続時間を示した。この 22 匹の老齢マウスを老齢正常群 (平均 134.3 ± 19.7 週齢) とした。一方、成熟齢群と比較して 1 回排尿量が少なく、そして採尿用アクリル板上に多数 (5 ~ 10 か所程度) の点状痕跡 (少量の尿の乾燥跡) が観察された老齢マウス 6 匹 (平均 148.3 ± 24.8 週齢) を排尿障害群とした。以上の成熟齢群、老齢正常群、排尿障害群の排尿過程の典型例を図 4 に示した。排尿障害群の排尿過程は、成熟齢群及び老齢正常

群と比較して1回排尿量と排尿持続時間が低下していた。

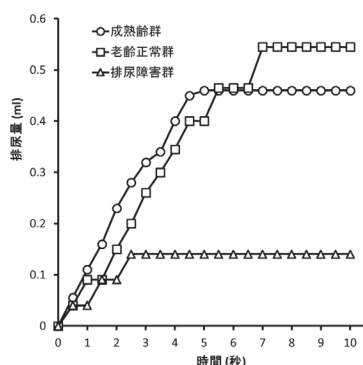


図4 排尿過程の測定例
成熟年齢群, 老齢正常群, 排尿障害群の代表的な排尿過程の測定例を示した。

2. 尿流測定パラメーターの比較

成熟年齢群と老齢マウスの正常群及び排尿障害群の尿流測定パラメーターの結果を表1に示した。成熟年齢群及び老齢正常群それぞれの1回排尿量は 0.381 ± 0.077 ml及び 0.289 ± 0.121 ml, 排尿持続時間は 4.3 ± 0.7 sec及び 4.1 ± 1.5 secとなり, ともに両群間で有意差を認めなかった。一方, 平均排尿速度は成熟年齢群で 0.087 ± 0.009 ml/secとなり, 老齢正常群 0.077 ± 0.009 ml/secと比較して有意に増加した($p < 0.05$)。次に, 老齢正常群と排尿障害群を比較したところ, 排尿障害群の1回排尿量は 0.105 ± 0.029 ml, 排尿持続時間は 1.6 ± 0.5 secとなり, ともに有意に低値を示した($p < 0.05$)。一方, 排尿障害群の平均排尿速度(0.081 ± 0.015 ml/sec)

は老齢正常群との間で有意差を認めなかった。

これらの結果から, 尿流測定パラメーターのうち排尿障害の程度を評価する指標として1回排尿量と排尿持続時間が適切であることが示唆された。

3. 前立腺組織像の検討

マウスの前立腺は, 左側葉・右側葉・背葉・腹葉の4部位に分けられる(図5)。このうち左右側葉前立腺は根元が尿道に付随しているだけで, 大部分は精囊と一体化している。そのため肥大による排尿への影響は軽微と判断し, 腹葉と背葉の2部位について検討した。

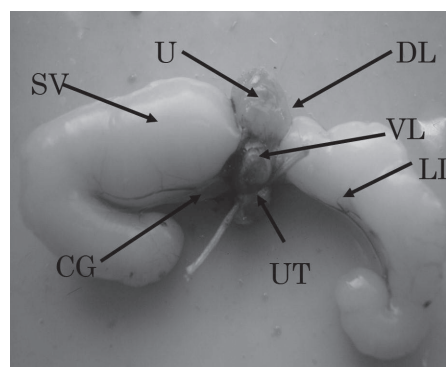


図5 雄マウスの骨盤内臓器の肉眼的外観
雄マウスの骨盤内臓器の摘出写真を示した。CG: coagulating gland (凝固腺), DL: dorsal lobe (背葉), LL: lateral lobe (側葉), SV: seminal vesicle (精囊), U: urinary bladder (膀胱), UT: urethra (尿道), VL: ventral lobe (腹葉)。

背葉前立腺の組織像を老齢正常群と排尿障害群で比較した結果, 排尿障害群は老齢正常群と比較して上皮細胞の過形成によ

表1 成熟年齢群と老齢マウスの尿流パラメーターの比較

| | 成熟年齢群 (n=8) | | 老齢正常群 (n=22) | | 排尿障害群 (n=6) | |
|-----------------|--------------|-------------|--------------|-------------|---------------|-------------|
| | 平均値 ±標準偏差 | 範囲 | 平均値 ±標準偏差 | 範囲 | 平均値 ±標準偏差 | 範囲 |
| 週齢 | 50.0±3.7 | 44-52 | 134.3±19.7 | 115-175 | 148.3±24.8 | 116-175 |
| 1回排尿量 (ml) | 0.381±0.077 | 0.280-0.506 | 0.289±0.121 | 0.146-0.583 | 0.105±0.029** | 0.066-0.140 |
| 排尿持続時間 (sec) | 4.3±0.7 | 3.3-5.2 | 4.1±1.5 | 2.0-6.6 | 1.6±0.5** | 0.8-2.3 |
| 平均排尿速度 (ml/sec) | 0.087±0.009* | 0.071-0.099 | 0.077±0.009 | 0.051-0.091 | 0.081±0.015 | 0.065-0.100 |

得られた値は平均値 ± 標準偏差および範囲 (最小値-最大値) で示した。
* 老齢正常群 vs. 成熟年齢群: $p < 0.05$
** 老齢正常群 vs. 排尿障害群: $p < 0.05$

る密度の増加や重層化が見られた (図 6B 矢印) . 上皮細胞密度を用いた比較でも, 老齡正常群の 219.0 ± 81.4 個/mm² に対して排尿障害群は 339.4 ± 97.2 個/mm² と有意に高値を呈した ($p < 0.05$) . 一方, 上皮面積/腺管面積比は, 老齡正常群 (0.503 ± 0.134) と比較して排尿障害群 (0.412 ± 0.101) で有意差を認めず, 背葉前立腺重量についても老齡正常群 (0.020 ± 0.009 g) と排尿障害群 (0.016 ± 0.002 g) で有意差を認めなかった (表 2) .

次に, 老齡正常群と排尿障害群の腹葉前立腺の組織像を比較したところ, 両群間に相違を認めなかった (図 6C, 6D) . 上皮面積/腺管面積比, 上皮細胞密度, 腹葉前立腺重量の比較においても, 老齡正常群と排尿障害群でそれぞれ 0.296 ± 0.082 と 0.347 ± 0.142 , 247.2 ± 72.5 個/mm² と 311.3 ± 97.2 個/mm², 0.014 ± 0.005 g

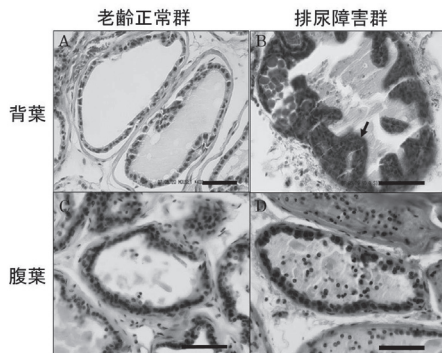


図 6 老齡正常群と排尿障害群の前立腺組織像
老齡正常群の背葉 (A) では上皮細胞が単層に並んでおり, 上皮細胞密度も低い. 一方, 排尿障害群の背葉 (B) では上皮細胞の重層化や過形成 (矢印) による上皮細胞密度の増加がみられた. 腹葉は両群間で相違を認めなかった (C, D) . スケールバー = 50 μ m.

表 2 腹葉前立腺と背葉前立腺における病理組織学的特徴の比較

| | 背葉前立腺 | | 腹葉前立腺 | |
|-----------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| | 老齡正常群 (n=22) | 排尿障害群 (n=6) | 老齡正常群 (n=22) | 排尿障害群 (n=6) |
| 上皮面積/腺管面積比 | 0.503 ± 0.134 | 0.412 ± 0.101 | 0.296 ± 0.082 | 0.347 ± 0.142 |
| 上皮細胞密度 (個/mm ²) | 219.0 ± 81.4 | $339.4 \pm 97.2^*$ | 247.2 ± 72.5 | 311.3 ± 97.2 |
| 前立腺重量 (g) | 0.020 ± 0.009 | 0.016 ± 0.002 | 0.014 ± 0.005 | 0.015 ± 0.006 |

得られた値は平均値 \pm 標準偏差で示した.
*老齡正常群 vs. 排尿障害群: $p < 0.05$

と 0.015 ± 0.006 g となり両者間に有意差はなかった (表 2) . そのため本研究では, 背葉前立腺から得られる病理組織学的特徴のうち, 以下に示す, 上皮細胞密度を用いて 1 回排尿量と排尿持続時間という 2 つの尿流測定パラメーターとの関係を検討した.

4. 尿流測定パラメーターと病理組織学的特徴との関係

老齡マウス 28 匹 (老齡正常群と排尿障害群) の上皮細胞密度と, 1 回排尿量及び排尿持続時間という 2 つの尿流測定パラメーターとの関係について Pearson の相関係数を用いて検討したところ, それぞれ $r = -0.554$, $r = -0.479$ (ともに $p < 0.05$) と有意な負の相関を認めた (図 7) . これらの結果から, 背葉前立腺組織の上皮細胞密度の増加が, 1 回排尿量と排尿持続時間を低下させることが示唆された.

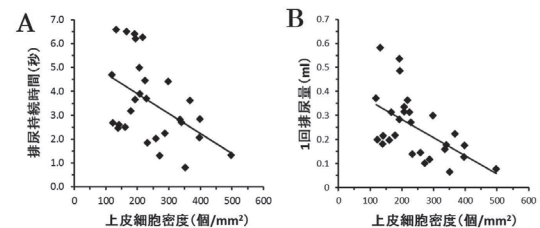


図 7 上皮細胞密度に対する排尿持続時間 (A) と 1 回排尿量 (B) の関係

上皮細胞の増加に伴い, 排尿持続時間と 1 回排尿量が減少した. A: 回帰直線は $y = -0.00076x + 0.43$, 相関係数は $r = -0.554$ であった. B: 回帰直線は $y = -0.00850x + 5.61$, 相関係数は $r = -0.479$ であった.

IV. 考察

排尿障害の程度の評価のため行われる尿流測定 (uroflowmetry) では, 1回排尿量, 排尿持続時間, 最大排尿速度, 平均排尿速度の項目が測定されている⁸⁾が, これらの尿流測定パラメーターは, 排尿障害に関する自覚症状の指標である国際前立腺症状スコア (International Prostate Symptom Score; I-PSS) との相関性は認められていない⁸⁻¹⁰⁾. そのため, 尿流測定は主として尿路閉塞の重症度の評価に用いられることに留まっており, 尿流測定を前立腺サイズの評価のために行われることには至っていない.

BPH の組織学的特徴には, (1) 腺管の囊腫状拡大, (2) 異常に増殖した腺管, (3) 腺管を構成する上皮細胞の増殖, (4) 分泌物や剥離上皮細胞の存在, (5) 腺葉内及び間質結合織の増殖, (6) 結節性増生の存在等, がある¹¹⁾. このように前立腺の肥大の成因が多岐にわたることが, 前立腺の肥大が必ずしも排尿の障害に結びつかないと一因と考えられ, そして, 尿流測定が前立腺サイズの評価に用いられないと考えられる. マウスを用いた本実験では前立腺の各葉のうち背葉においてのみ, 老齡正常群と比較して排尿障害群で上皮細胞密度の有意差のある増加が確認されたが, 前立腺重量の比較において両群間に有意差を認めなかった (表 2). この結果は, 排尿障害を引き起こす原因として前立腺のサイズが必ずしも関与しないということを示している. これは, ヒトにおける前立腺のサイズと尿流測定の結果が相関しない^{8, 9, 12)} ことと一致する.

本研究では, 1回排尿量の減少及び排尿持続時間の短縮を示したマウスの前立腺の組織像を検討し, 背葉前立腺組織の上皮細胞密度の増加を認めた. この上皮細胞密度の上昇は, アンドロスタンジオールとエス

トラジオール投与で惹起した前立腺肥大イヌモデルの組織学的特徴として報告されている¹³⁾が, そこでは排尿障害の有無については述べられていない. では, なぜ背葉前立腺腺管の上皮細胞増加が, 排尿障害を惹起するのであろうか. 1つの可能性として, 尿道に接する前立腺組織の弾性が低下し, 排尿時の尿道圧迫が起こることが考えられた. 側葉前立腺や腹葉前立腺が肥大したとしても, 尿道を圧迫することなく腹腔側へ向かって増大することができるが, 背葉前立腺は背側へ増殖する余地が少ないため, 腫大に伴って尿道を圧迫した結果であると考えた. 他の可能性として, 上皮細胞過形成によって前立腺部尿道のコンプライアンス低下が引き起こされている可能性もあるが, 今回の検討では膀胱内圧を測定していないため, 今後の検討課題としたい.

今回の実験では, 純水 1.0ml を強制的にマウス胃内に注入する飲水負荷を課し (強制飲水), その後の排尿経過を測定した. ここで, このような飲水負荷を取り除いた時, 老齡正常群と排尿障害群で, 尿流測定パラメーターに差異がみられるか検討するため, 自由な飲水下 (自由飲水) で飼育している飼育ケージから, 排尿測定装置にマウスを移動させ, 尿流測定パラメーターを求めた. その結果, 1回排尿量, 排尿持続時間, 平均排尿速度のいずれにおいても, 両群で差異は認められなかった (表 3). 本研究で示した排尿障害 (表 1) が強制飲水時のみ認められたことの原因として, 強制飲水では短時間に多量の水が膀胱内に貯留するため, 自由飲水時に比べ, 膀胱内径の増加により膀胱内圧の低下が起こったためと考えられる. さらに, この結果は, ヒトの排尿障害の程度の評価のため行われる尿流測定においても, 大量の飲水後に測定することで鋭敏に排尿障害を検出できる可能性を示唆している.

表3 自由飲水後の老齢正常群と排尿障害群の尿流測定パラメーターの比較

| | 老齢正常群 (n=22) | 排尿障害群 (n=6) |
|---------------|--------------|-------------|
| 1回排尿量 (ml) | 0.233±0.115 | 0.196±0.129 |
| 排尿持続時間 (秒) | 3.3±1.4 | 2.6±1.1 |
| 平均排尿速度 (ml/秒) | 0.078±0.017 | 0.082±0.015 |

得られた値は平均値 ± 標準偏差で示した。

*老齢正常群 vs. 排尿障害群 : p<0.05

謝辞

本論文の実験は、主として愛媛県立医療技術大学の施設・設備を使用して行いました。施設利用を許可して頂いた関係者の方々に感謝致します。

文献

- 1) 本間 之夫, 柿崎 秀宏, 後藤 百万, 他; 排尿に関する疫学的研究. 日本排尿機能学会誌, 14: 266-277, 2003.
- 2) 舛森直哉, 塚本泰司; 【排尿障害・性機能障害のシェアード・ケア】 Lower Urinary Track Symptom;LUTS (具体的な) 前立腺肥大症のシェアード・ケア. 排尿障害プラクティス, 10: 101-107, 2002.
- 3) Rosier P. F., de la Rosette J. J.; Is there a correlation between prostate size and bladder-outlet obstruction? World J Urol, 13: 9-13, 1995.
- 4) 舛森直哉, 熊本悦明, 塚本泰司, 他; 加齢による高齢男子の排尿状態の変化 前立腺集団検診結果より. 日本泌尿器科学会雑誌, 85: 1342-1347, 1994.
- 5) 本間之夫, 西沢理, 山口脩; 下部尿路機能に関する用語基準 国際禁制学会標準化部会報告. 日本排尿機能学会誌, 14: 278-289, 2003.
- 6) Kindblom J., Dillner K., Sahlin L., et al.; Prostate hyperplasia in a transgenic mouse with prostate-specific expression of prolactin. Endocrinology, 144: 2269-2278, 2003.
- 7) Nicholson T. M., Ricke E. A., Marker P. C., et al.; Testosterone and 17beta-estradiol induce glandular prostatic growth, bladder outlet obstruction, and voiding dysfunction in male mice. Endocrinology, 153: 5556-5565, 2012.
- 8) Gotoh M., Yoshikawa Y., Kondo A., et al.; Diagnostic values and limitations of contional urodynamic studies (uroflowmetry.residual urine measurement. cystometry) in benign prostatic hypertrophy. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi, 87: 1321-1330, 1996.
- 9) 柳沢良三; 前立腺肥大症の手術療法に対する自覚症状及び他覚所見による評価. 臨床泌尿器科, 53: 317-320, 1999.
- 10) Gomes C. M., Nunes R. V., Araujo R. M., et al.; Urodynamic evaluation of patients with lower urinary tract symptoms and small prostate volume. Urol Int, 81: 129-134, 2008.
- 11) 近藤淳; 前立腺肥大症の臨床疫学的

研究. 岡山医学会雑誌, 78: 387-428,
1966.

- 12) Jensen K. M., Bruskewitz R. C., Iversen P., Madsen P. O.; Significance of prostatic weight in prostatism. Urol Int, 38: 173-178, 1983.
- 13) Walsh P. C., Wilson J. D.; The induction of prostatic hypertrophy in the dog with androstanediol. J Clin Invest, 57: 1093-1097, 1976.

投稿論文に関係した利益相反 (Conflict of Interest) はありません。