

[対処法に関する根拠と文献]

＜高齢者尿失禁に対する行動療法(膀胱訓練、排尿誘導など)＞

・Colling J, Ouslander J, Hadley BJ, Eisch J, Campbell: The effects of patterned urge-response toileting (PURT) on urinary incontinence among nursing home residents. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40: 135-141, 1992

(排尿パターンに合わせた排尿誘導により、ADL 障害・認知障害を有する老人ホーム入所中の切迫性・腹圧性尿失禁を有する高齢者(平均年齢 85 歳)の 86%で尿失禁の改善が得られた)

・Creason NS, Grybowski JA, Burgener S, Whippo C, Yeo S, Richardson B: Prompted voiding therapy for urinary incontinence in aged female nursing home residents. *Journal of Advanced Nursing*, 14: 120-126, 1989

(老人ホーム入所の尿失禁を有する高齢女性について、排尿訓練を行う群と行わない群では、行った群の方が改善が優れていた)

・Hu TW, Igou JF, Kaltreider DL, Yu LC, Rohner TJ, Dennis PJ, Craighead WE, Hadley EC, Ory MG: A clinical trial of a behavioral therapy to reduce urinary incontinence in nursing homes. Outcome and implications. *JAMA*, 261: 2656-2662, 1989

(老人ホーム入所の尿失禁を有する高齢女性において、行動療法を行う群と行わない群では、行動療法群では尿失禁頻度が 26%改善した)

・Jarvis GJ, Millar DR: The treatment of incontinence due to detrusor instability by bladder drill. *Progress in Clinical & Biological Research*, 78: 341-343, 1981

(切迫性尿失禁を有する女性 60 名で、膀胱訓練群と口頭での指導のみを比較すると、膀胱訓練群では尿失禁消失率 83.3%と有意に高率であった)

・Fantl JA, Wyman JF, McClish DK, Harkins SW, Elswick PK, Taylor JR, Hadley EC: Efficacy of bladder training in older women with urinary incontinence. *JAMA*, 265:609-613, 1991

(55 歳以上の尿失禁を有する在宅高齢者 123 名において、膀胱訓練群とコントロール群を比較すると、膀胱訓練群で尿失禁回数が 57%改善した)

・Wyman JF, Fantl JA, McClish DK, Harkins SW, Uebersax JS, Ory MG: Quality of life following bladder training in older women with urinary incontinence. *International Urogynecology Journal & Pelvic Floor Dysfunction*, 8:223-229, 1997

(尿失禁を有する高齢女性 123 名について、膀胱訓練群とコントロール群を比較すると、膀胱訓練群で QOL の改善が得られた)

＜骨盤底筋訓練・腔内コーン・バイオフィードバック＞

・Klarskov P, Belving D, Bischoff N, Dorph S, Gerstenberg T, Okholm B, Pedersen PH, Tikjob G, Wormslev M, Hald T: Pelvic floor exercise versus surgery for female urinary stress incontinence. *Urologia Internationalis*, 41:129-132, 1986

(腹圧性尿失禁を有する女性について、骨盤底筋訓練群と手術群を比較し、手術群の方が改善度は有意に高率であったが、骨盤底筋群でも 42%は治療結果に満足であった)

・Wells TJ, Brink CA, Diokno AC, Wolfe R, Gills GL: Pelvic muscle exercise for stress urinary incontinence in elderly women. *Journal of the American Geriatrics Society*, 39:785-791, 1991

(腹圧性尿失禁を有する高齢女性について、骨盤底筋訓練群と薬物治療群を比較し、同等の効果が得られた)

・Bo K: Talseth T, Holme I: Single blind, randomized controlled trial of pelvic floor exercises, electrical stimulation, vaginal cones, and no treatment in management of genuine stress incontinence in women. *BMJ*, 318:487-493, 1999

(腹圧性尿失禁の女性について、骨盤底筋訓練群、経腔的電気刺激群、腔内コーン群、コントロール群で比較すると、骨盤底筋訓練は他の治

療より有効であった)

• Cammu H, Van Nylen M: Pelvic floor exercises versus vaginal weight cones in genuine stress incontinence. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*, 77: 89-93, 1998

(女性腹圧性尿失禁 60 名に対する、骨盤底筋訓練と腔内コーンの無作為試験にて、両者は同等に有効であった)

• Wyman JF, Fantl JA, McClish DK, Bump RC: Comparative efficacy of behavioral interventions in the management of female urinary incontinence. *Continence Program for Women Research Group. American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 179:999-1007, 1998

(腹圧性尿失禁あるいは切迫性尿失禁を有する女性 204 名について、バイオフィードバック併用の骨盤底筋訓練が最も改善率が高かった)

<膀胱頸部支持器・電気刺激療法・磁気刺激療法>

• Kondo A, Yokoyama E, Koshiha K, Fukui J, Gotoh M, Yoshikawa Y, Yamada T and Takei M: Bladder neck support prosthesis: A nonoperative treatment for stress or mixed urinary incontinence. *Journal of Urology*, 157:824-827, 1997

(中等度以上の腹圧性尿失禁を有する女性に対して、膀胱頸部支持器を使用し、75%で著明改善を認めた—非無作為比較試験)

• Lubner KM, Wolde-Tsadik G: Efficacy of functional electrical stimulation in treating genuine stress incontinence: a randomized clinical trial. *Neurourology and Urodynamics*, 16:543-551, 1997

(女性腹圧性尿失禁に対する経腔的電気刺激療法を偽治療群と比較し、両群で有意差がなかった)

• Brubaker L, Benson JT, Bent A, Clark A, Shott S: Transvaginal electrical stimulation for female urinary incontinence. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 177:536-540, 1997

(切迫性、腹圧性、混合型尿失禁 121 名に対す

る経腔的電気刺激療法で、偽治療群に比べ有意に過活動膀胱の消失: 49%がみられた)

• Bo K, Talseth T, Holm I: Single blind, randomized controlled trial of pelvic floor exercises, electrical stimulation, vaginal cones, and no treatment in management of genuine stress incontinence in women. *British Medical Journal*, 20: 487-493, 1999

(女性腹圧性尿失禁 107 名に対する骨盤底筋訓練、電気刺激、腔内コーンの無作為試験で、骨盤底筋訓練は他の治療に比べ有意に優れていた)

• Yano M, Yamanishi T, Yasuda K, Sakakibara R, Uchiyama T, Suda S, Hattori T, Kitahara S: A comparative study of magnetic versus electrical stimulation on inhibition of detrusor overactivity. *Neurourology and Urodynamics*, 19: 498-499, 2000

(32 名の過活動膀胱を有する男女に対する磁気刺激療法と電気刺激療法の無作為試験で、成績は同等であった)

<尿失禁の薬物治療>

• Tapp AJ, Cardozo LD, Versi E, Cooper L: The treatment of detrusor instability in post-menopausal women with oxybutynin chloride: a double blind placebo controlled study. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 97: 521-526, 1990.

(不安定膀胱を有する閉経後女性で、オキシブチニン: ポラキスは偽薬に比べて、尿意切迫感、尿失禁回数を有意に改善した)

• Burgio KL, Locher JL, Goode PS: Combined behavioral and drug therapy for urge incontinence in older women. *Journal of American Geriatric Society*, 48: 370-374, 2000

(197 名の切迫性尿失禁を有する痴呆のない高齢者で、オキシブチニン単独、行動療法単独治療、併用療法を行い、併用療法では単独療法に比べ、改善率の増加が得られた)

• Mazur D, Wehnert J, Dorschner W, Schubert G, Herfurth G, Alken RG: Clinical and urodynamic effects of propiverine in patients suffering from

urgency and urge incontinence. A multicentre dose-optimizing study. *Scandinavian Journal of Urology & Nephrology*, 29:289-294, 1995

(プロピペリン：パップフォーは切迫性尿失禁、尿意切迫感の改善に有効)

・ Castleden CM, Duffin HM, Gulati RS: Double-blind study of imipramine and placebo for incontinence due to bladder instability. *Age and Aging*, 15:299-303, 1986

(不安定膀胱による尿失禁を有する高齢者では、イミプラミン：トフラニール投与では高率に尿失禁消失がみられたが、偽薬では低率であった)

・ Wilson PD, Faragher B, Butler B, Bu'Lock D, Robinson EL, Brown AD: Treatment with oral piperazine oestrone sulphate for genuine stress incontinence in postmenopausal women. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, 94: 568-574, 1987

(閉経後女性腹圧性尿失禁に対する経口エストロゲンと偽薬との無作為試験で、両群に有効性に有意差はみられなかった)

<尿失禁の外科的治療>

・ Gilja I, Puskar D, Berislav Mazuran, Radej M: Comparative analysis of bladder neck suspension using Raz, Burch and Transvaginal Burch Procedures: A 3-year randomized prospective study. *European Urology*, 33: 298-302, 1998

(146名の女性腹圧性尿失禁に対する Raz、Burch、経腔的 Burch 法の無作為比較試験で、尿失禁消失率は同等であった)

・ Athanassoupoulos A, Barbalias G: Burch colposuspension versus Stamey Endoscopic Bladder Neck Suspension: A urodynamic appraisal. *Urologia Internationalis*, 56: 23-27, 1996

(51名の女性腹圧性尿失禁に対する Burch 手術と Stamey 手術の無作為試験で、臨床成績は同等であるが、尿流動態的には Burch の方が優れる)

・ Colombo M, Vitobello D, Proietti F, Milani R: Randomized comparison of Burch

colposuspension versus anterior coporrhaphy in women with stress urinary incontinence and anterior vaginal wall prolapse. *International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 4: 544-551, 2000

(膀胱瘤と腹圧性尿失禁の女性患者について、Burch 手術と前腔壁形成術の無作為比較試験を 68 名で施行、Burch 手術の方が有意に成績が優れていた)

・ Liapis A, Pyrgiotis A, Kontoravdis A, Louridas C, Zourlas PA: Genuine stress incontinence: Prospective randomized comparison of two operative methods. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 64: 69-72, 1996

(81名の腹圧性尿失禁に対する前腔壁形成術と Burch 手術の無作為試験で、長期成績では Burch 手術の方が有効であった)

・ Enzelsberger H, Helmer H, Schatten C: Comparison of Burch and Lyodura sling procedures for repair of unsuccessful incontinence surgery. *Obstetrics and Gynecology*, 88: 251-256, 1996

(女性腹圧性尿失禁患者 77 名に対する、Burch と Sling 手術の無作為試験で、両者とも有効であるが、副作用は Burch の方が少ない)

・ Ulmsten, U., Johnson, P. and Rezapour, M.: A three-years followup of tension free vaginal tape for surgical treatment of female stress urinary incontinence. *British Journal of Obstetrics Gynecology*, 106, 345-350, 1999

(TVT スリングの有効性における前向き試験、96名3年の長期成績で、尿失禁消失 91%、改善 6%で 97%で有効な長期成績が得られた-非無作為試験)

・ Ward KL, Hilton P, Browning J: A randomized trial of colposuspension and tension-free vaginal tape (TVT) for primary genuine stress incontinence. Abstract. *Neurourology and Urodynamics*, 19: 386-387, 2000

(344名の女性腹圧性尿失禁に対する、TVT スリングと Burch膀胱頸部挙上術の無作為試験で、2つの術式に成績の有意差はみられなかった)

＜前立腺肥大症の治療＞

・ Roehrborn CG, Oesterling JE, Auerbach S, Kaplan SA, Lloid LK, Milam DR: The Hytrin Community Assessment Trial Study; A one-year study of terazosin versus placebo in the treatment of men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 47: 139-168, 1996

(55歳以上の中等度以上の症状を有する2084名の男性に対する、 α ブロッカー：テラゾシン：プラセボと偽薬との1年間投与無作為試験。テラゾシンは偽薬に比べ有意に効果が優れ、その効果は12ヶ月以上保持された)

・ Chapple CR, Wyndaele JJ, Nordling J, Boeminghaus F, Ypma AFGVM, Abrams P.: Tamsulosin, the first prostate-selective α 1A-adrenoceptor antagonist: a meta-analysis of two randomized, placebo-controlled, multicentre studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). *European Urology*, 29:155-167, 1996

(前立腺肥大症の575例における、タムスロシン：ハルナールと偽薬の3ヶ月投与無作為試験で、タムスロシンは自覚症状改善に有意に優れ、副作用においては両者に有意差を認めなかった)

・ Shida K: Clinical effects of allylestrenol on benign prostatic hypertrophy by double-blind method. *Acta Urologica Japonica*, 32:625-648, 1986

(抗男性ホルモン薬のアリルエストレノールと酢酸クロルマジノンの前立腺肥大症治療における無作為試験で、いずれも自覚症状改善と前立腺サイズ減少をもたらす、両者の効果に有意差はなかった)

・ Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, Haakenson C, Machi M, Narayan P, Padley N for the Veterans Affairs cooperative studies benign prostatic hyperplasia study group: The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *New England Journal of Medicine*, 335: 533-539, 1996

(1229名の前立腺肥大症患者に対する、偽薬、テラゾシン： α ブロッカー、フィナステライド：抗男性ホルモン、およびテラゾシンとフィナステライドの併用の1年間の無作為試験。自覚症状スコアおよび尿流測定について、テラゾシンは有意な改善を示したが、フィナステライドは有効ではなく、さらに併用治療はテラゾシン単独治療に勝らなかった)

・ Cowles RS III, Kabalin JN, Childs S, Lepor H, Dixon C, Stein BS, Zabba A: A prospective randomized comparison of transurethral resection to visual laser ablation of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 46: 155, 1995

(115名の前立腺肥大症に対する、TURPとVLAP：レーザー治療、1年経過観察の無作為試験。レーザー治療は、自覚症状と尿流測定で有意な改善を示したが、術後1年の成績はTURPに及ばなかった)

・ Dahlstrand C, Walden M, Geirsson G, Pettersson S: Transurethral microwave thermotherapy versus transurethral resection for symptomatic benign prostatic obstruction: a prospective randomized study with a 2-year follow-up. *British Journal of Urology*, 76: 614, 1993

(69例の前立腺肥大症患者に対する、TURPあるいは経尿道的高温治療の無作為試験で、両治療群とも自覚症状スコア、最大尿流率、残尿の有意な改善を示したが、最大尿流率と残尿の改善はTURPの方が優れていた)

・ Riehmman M, Knes JA, Neisey D, Madsen PO, Bruskevitz RC: Transurethral resection versus incision of the prostate: a randomized, prospective study. *Urology*, 145: 768-775, 1995

(切除重量20g以下と推定される、小前立腺肥大症患者120例に対して、TURPあるいはTUIP：経尿道的前立腺切開術による無作為試験を行い、閉塞の改善に両群で有意差はみられなかった)

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

高齢者の難治性過活動膀胱に対するレジニフェラトキシン膀胱内注入療法の確立
分担研究者 井川靖彦 信州大学医学部泌尿器科学講座 助教授

研究要旨

他の保存療法に反応しない難治性過活動膀胱患者を対象として、レジニフェラトキシン膀胱内注入療法（1 μ M, 100ml, 30 分間）を施行し、その効果および安全性を検討した。これまで、4 症例（3 例は特発性排尿筋過活動、1 例は神経因性排尿筋過活動）に施行し、うち 1 例は排尿日誌の記述に不備があったため効果判定から除外したが、残りの 3 例においては、いずれも、治療後 1 週以内に効果が発現し、その効果は少なくとも 1~3 か月間持続した。治療中・治療後を通して、特に有害事象を認めなかった。本注入療法は、難治性過活動膀胱に対する新しい治療法として期待しうるものと考えられた。

A. 研究目的

過活動膀胱は、尿意切迫感を必須とした症状症候群であり、通常は頻尿と夜間頻尿を伴うものと定義されるが、この過活動膀胱の罹病率は加齢とともに増加し、高齢者の QOL を損なう代表的な病態とされる。治療は、抗コリン薬を代表とする薬物療法と排尿訓練などの行動療法が一般に行われているが、無効例も少なくない。そこで、本研究では、このような難治性過活動膀胱患者を対象として、膀胱求心性神経伝達路を標的とする新しい薬物療法として注目されているレジニフェラトキシン膀胱内注入療法を行い、その有効性と安全性を検証する。

B. 研究方法

本研究は、まず、研究計画書を作成し、信州大学倫理審査委員会の承認を得た後に実施した。

1. 対象：

対象は他の保存的治療に反応しない難治性過活動膀胱患者で、本研究計画の目的、方法、予測される利益・不利益等について説明を受け、研究参加に書面による同意が得られた患者とした。

2. 方法：

1) 薬液の作成方法：

投与前日もしくは当日に、レジニフェラトキ

シン（Resiniferatoxin(RTX), R-8756, Sigma, St Louis, Mo., USA）1mg をエタノール 15.9ml に溶解して 0.1mM 濃度のストックソリューションを作成し、投与直前まで 4℃ で遮光保存しておき、投与直前に 100ml の生食ボトルから 1ml を破棄し、代わりに 0.1mM の RTX ストックソリューション 1ml を加えて RTX 1 μ M, 100ml の溶液を作成した。

2) 体位とカテーテル留置：仰臥開脚位にて 12Fr. 2 チャンネル膀胱内圧測定用カテーテルを経尿道的に膀胱内に留置した。

3) 麻酔方法：膀胱内の尿を回収した後、局所麻酔薬（0.5% プピバカイン 40ml）を 2 分間で膀胱内に注入し、20 分後に回収した。

4) 投与方法：膀胱内の局所麻酔薬を回収直後に、50cm 水柱圧で先に作成した RTX 1 μ M 溶液をボトルより膀胱内に点滴注入し、膀胱内圧をモニターした。投与量は 100ml を原則とするが、膀胱容量が 100ml 未満の場合は 50ml とした。30 分後に回収し、回収量および治療中の尿道からの薬液の漏れの有無を記載した。単回投与とし、治療実施期間中に再投与は行わないこととした。

5) 観察・検査項目とその実施時期：

治療前、1 週後、4 週後、12 週後に、排尿日誌（3 日間記録）を回収し、膀胱内圧測定を

行った。

6) 有効性の評価：

① 主要評価項目：1日あたりの平均尿失禁回数

② 副次的評価項目：

1日あたりの平均排尿回数

1回あたりの平均排尿量

膀胱内圧測定における最大膀胱容量、

不随意膀胱収縮出現時膀胱容量

7) 安全性の評価：

有害事象：観察されたすべての有害事象を因果関係に関わらず、記述した。

C. 研究結果

4症例（3例は特発性排尿筋過活動，1例は神経因性排尿筋過活動）にRTX膀胱内注入療法を施行した。表1に対象患者の背景と治療前の排尿日誌上パラメータ値を示す。4症例，全例において，プロトコールに沿ってRTX膀胱内注入療法を施行し得たが，1例（症例3）は治療後の排尿日誌の記述に不備があり，正確な評価が困難であったため，有効性の評価対象から除外した。残りの3症例においては，いずれも，治療後1週以内に効果が発現し，その効果は少なくとも1~3か月間持続した。治療後，排尿困難を訴えたり，有意な残尿を認めるものは無かった。その他，治療中・治療後を通して，特に有害事象を認めなかった。以下に各症例の経過を示す。

表1 対象患者の背景と治療前の排尿日誌結果

症例番号	年齢	性別	原因	平均尿失禁回数(回/日)	平均排尿回数(回/日)	平均1回排尿量(ml)
1	75	女	特発性	2.75	12.3	183
2	51	女	特発性	1.4	13.2	117
3	47	女	特発性	3.5	15	71
4	39	男	無菌性髄膜炎後	0	8.7	135

症例1 75歳，女性。診断：特発性排尿筋過活動を伴う過活動膀胱

表2に治療前後での各パラメータの推移を示す。尿失禁回数は治療前平均2.8回/日であったが，治療後1週では尿失禁は消失し，4~12週後でも平均0.5~1.0回/日と改善効果が持続した。しかし，治療8か月後には平均2.5回/日と治療

前にほぼ戻った。治療後1週には尿失禁の改善と並行して，平均排尿回数は減少し，平均1回排尿量も増加し，これらの効果は治療後12週まで持続した。膀胱内圧測定検査上も，最大膀胱容量，不随意膀胱収縮出現時容量とともに，治療後1週には増加し，これらの効果は治療後10か月まである程度持続していた。

表2 症例1(75歳，女性，特発性排尿筋過活動)のRTX膀胱内注入療法前後のパラメータの推移

	治療前	1週後	4週後	8週後	12週後	8か月後	10か月後
平均尿失禁回数(回/日)	2.75	0	0.5	1	0.7	2.5	6.5
平均排尿回数(回/日)	12.3	7.7	9.5	9.3	9.7	ND	11
平均1回排尿量	183	219	219	210	240	ND	130
1日尿失禁量(g/日)	55	0	ND	ND	ND	ND	ND
最大膀胱容量(ml)	342	442	326	ND	402	ND	373
不随意膀胱収縮出現時容量(ml)	319	424	310	ND	378	ND	367
不随意膀胱収縮最大収縮圧(cmH2O)	46	47	33	ND	37	ND	44

ND:データなし

症例2 51歳，女性．診断：特発性排尿筋過活動を伴う過活動膀胱

表3に治療前後での各パラメータの推移を示す．尿失禁回数は治療前平均1.4回/日であったが，治療後1週では尿失禁は消失し，治療後4週の評価でも消失効果は維持されていた．しかし，その後，尿失禁が再び出現し，治療後12週には尿失禁に対する治療効果は消失した．平均

排尿回数および平均1回排尿量も，尿失禁回数の推移と同様に，治療1週後には改善し，これらの効果は治療後4週の評価では維持されていたが，治療後12週には失効し，ほぼ治療前値に戻っていた．他方，膀胱内圧測定検査上は，最大膀胱容量，不随意膀胱収縮出現時容量のいずれにおいて，治療前後で，明らかな改善効果を認めなかった．

表3 症例2(51歳，女性，特発性排尿筋過活動)のRTX膀胱内注入療法前後のパラメータの推移

	治療前	1週後	4週後	12週後
平均尿失禁回数(回/日)	1.4	0	0	2
平均排尿回数(回/日)	13.2	11.5	8	15
平均1回排尿量	117	183	153	107
最大膀胱容量(ml)	184	118	168	194
不随意膀胱収縮出現時容量(ml)	162	103	161	186

症例4 39歳，男性．診断：無菌性髄膜炎後の神経因性排尿筋過活動

表4に治療前後での各パラメータの推移を示す．本症例は尿失禁を治療前より認めなかったが，尿意切迫感および頻尿を訴えており，塩酸オキシブチニン内服療法を行ったが無効であった．排尿日誌上，排尿回数は，治療前平均8.7回/日から治療後1週および4週後には共に平均7.0回/日に減少したが，平均1回排尿量は治療

後増大していなかった．一方，膀胱内圧測定検査上は，治療後1週の評価では，不随意膀胱収縮は消失し，最大膀胱容量も治療前73mlから234mlと著明に増大した．治療後4週の評価では，不随意膀胱収縮は180ml注入時に出現したが，最大膀胱容量は217mlと膀胱容量増大効果はある程度維持されており，治療後5か月の評価でも，同様の効果が確認できた．

表4 症例4(39歳，男性，髄膜炎後神経因性排尿筋過活動)のRTX膀胱内注入療法前後のパラメータの推移

	治療前	1週後	4週後	5か月後
平均尿失禁回数(回/日)	0	0	0	0
平均排尿回数(回/日)	8.7	7	7	7.5
平均1回排尿量	135	106	113	138
最大膀胱容量(ml)	73	234	217	255
不随意膀胱収縮出現時容量(ml)	72	ND	180	183
不随意膀胱収縮最大収縮圧(cmH ₂ O)	47	0	46	24

ND:不随意膀胱収縮検出されず

D. 考察

レジニフェラトキシン(RTX)はEuphorbia Resiniferaというサボテンの一種の植物から抽出した神経毒で，カプサイシンと同様に求心性知覚神経に存在するVanilloid受容体に作用し，

同神経を刺激し，高濃度では脱感作する作用を有する¹⁾。カプサイシンに比べてその効力は1000倍強いとされ，特に刺激作用よりも脱感作作用がより強い性質がある²⁾ことから，膀胱内に注入した場合，急性刺激症状がカプサイシンに比べ

て軽度であることが期待される。RTX 膀胱内注入療法は、この脱感作作用を利用して、膀胱粘膜下に分布する求心性神経を選択的に脱感作することによって排尿筋過活動の原因となっている求心性神経伝達を遮断することを企図した治療法である。

本注入療法の臨床成績は、1997年に、Cruzら³⁾によって初めて報告された。7名の脊髄性排尿筋過活動患者に RTX (50 nM, 100ml または 100nM, 50ml)を膀胱内に注入する治療を行ったところ、7名中6名が反応し、症状の改善は治療後第1日目から出現し、少なくとも3か月間持続したというものであった。4名の患者が治療開始後数分間に軽度の掻痒感または不快感を訴えたが、カプサイシンで通常認められる治療後1~2週間認める症状の一過性の増悪は全く認められなかった。その後、Silvaら⁴⁾は神経因性排尿筋過活動患者14名に RTX 注入療法を行い、尿失禁は12名中9名(75%)に消失または改善し、うち7名で1年以上効果が持続したと報告した。また、カプサイシン注入療法で一般に認められる症状の急性増悪も認められなかったと報告している。本邦での脊髄損傷による排尿筋過活動患者34名を対象とした RTX(1 μ M, 100ml, 30分間)注入療法の多施設共同研究成績では、治療後1か月の判定で膀胱容量の有意な増大を認めたものの、臨床的有効率は45%であった⁶⁾。このように、本療法は、これまで主に脊髄性神経因性排尿筋過活動患者を対象として検討されてきたが、最近、Silvaら⁵⁾は、13名の特発性排尿筋過活動患者を対象として RTX 膀胱内注入療法を施行し、治療後1か月および3か月にいずれも尿失禁回数は有意に減少し、膀胱容量は有意に増大したと報告した。

今回の研究では、現時点で評価可能症例数が3例と少なく、本療法の有効性を正確に判定することは困難であるが、特発性排尿筋過活動の2症例(症例1および2)はともに、治療後1週には尿失禁が消失し、平均排尿回数は減少し、平均1回排尿量も増加し、臨床症状の改善効果を認めた。その後、これらの臨床効果は経過とともに徐々に減弱して、症例1では治療後8か月に、

症例2では治療後3か月に失効した。膀胱内圧測定上のパラメータは、症例1では臨床効果とほぼ並行して改善したのに対して、症例2では、臨床効果を認めた時期にも、膀胱内圧測定上のパラメータの改善は確認できなかった。残りの1例(症例4)は、無菌性髄膜炎後の神経因性排尿筋過活動症例で、尿失禁は治療前より無かったが、治療後1週には、排尿回数が減少し、膀胱内圧測定上は、不随意膀胱収縮は消失し、膀胱容量の明らかな増大を認め、著効を示した。しかし、排尿日誌上、平均1回排尿量は増大していなかった。その後、治療後4週には不随意膀胱収縮は再び現れるようになったが、膀胱容量増大効果は治療後5か月まで維持されていた。以上より、RTX 膀胱内注入療法は、神経因性排尿筋過活動患者のみではなく、特発性排尿筋過活動患者に対しても効果が期待できる可能性が示唆された。今回の検討では、臨床症状の改善と膀胱内圧測定検査上の蓄尿機能の改善が必ずしも一致しなかった。この理由は不明だが、今後は、有効性に関する新たな評価項目として、過活動膀胱の主症状である尿意切迫感そのものの評価やQOL評価等を加えて、より多角的に検討する必要があると思われた。同時に、今後は、症例数を増やして、どのような症例に有効なのか(適応症例の選別)、高齢男性に多い前立腺肥大症に合併した過活動膀胱に適応があるか否か、効果の持続期間はどの程度か、などについて検討していく予定である。

安全性に関しては、治療後に副作用として、尿排出障害が出現することが懸念されたが、今回の検討では自覚的にも他覚的にもそのような障害は検出されなかった。治療後1週間以内に期待した治療効果が発現し、カプサイシン膀胱内注入療法で問題となる注入直後の症状の一過性急性増悪も認められなかった。その他、治療中・治療後を通して、特に有害事象は認められなかった。さらに、これまでの諸家の報告^{3)~6)}においても問題となる有害事象は報告されていないことから、安全性の面からは、本臨床研究は今後も継続可能と考える。

E. 結論

RTX 膀胱内注入療法は、神経因性排尿筋過活動患者のみではなく、特発性排尿筋過活動患者に対しても効果が期待できる可能性が示唆された。また、安全性の観点から、治療に伴って問題となる有害事象を認めなかった。

F. 引用文献

- 1) Szallasi A, Blumberg PM: Vanilloid receptors: new insights enhance potential as therapeutic target. *Pain*, 68: 195-208, 1996.
- 2) Craft RM, Cohen SM, Perreca F: Long-lasting desensitization of bladder afferents following intravesical resiniferatoxin and capsaicin in the rat. *Pain* 61: 317-323, 1995.
- 3) Cruz F, Guimaraes M, Silva C, et al: Suppression of bladder hyperreflexia by intravesical resiniferatoxin. *Lancet*, 350: 640-641, 1997.
- 4) Silva C, Rio ME, Cruz F: Desensitization of bladder sensory fibers by intravesical resiniferatoxin, a capsaicin analog:

long-term results for the treatment of detrusor hyperreflexia. *Eur Urol*, 38:444-452, 2000.

- 5) Silva C, Ribeiro MJ, Cruz F: The effect of intravesical resiniferatoxin in patients with idiopathic detrusor instability suggests that involuntary detrusor contractions are triggered by C-fiber input. *J Urol*, 168: 575-579, 2002.
- 6) 井川靖彦, 公文裕巳, 横山光彦, 他: 全国多施設共同研究による脊髄性排尿筋過活動に伴う尿失禁に対するレジニフェラトキシン膀胱内注入療法の有効性・安全性に関する検討. *日本排尿機能学会誌*, 14: 139, 2003 (第10回日本排尿機能学会抄録集 #67) .

G. 研究発表

なし.

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

高齢者の難治性過活動膀胱に対するレジニフェラトキシン膀胱内注入療法
分担研究者 柿崎秀宏 北海道大学大学院医学研究科 助教授

研究要旨

難治性の過活動膀胱を有する高齢者 3 例に対し、全身麻酔下にレジニフェラトキシン膀胱内注入（濃度 1 μ M、注入量 100 ml）を施行した。2 例では自覚症状、他覚所見の改善は認められなかったが、他の 1 例で排尿回数の減少と膀胱容量の軽度増加が認められ、自覚症状も軽度改善した。レジニフェラトキシン膀胱内注入による重篤な副作用はみられなかった。今後は、レジニフェラトキシン濃度を 50nM に下げ、外来的に局所麻酔下に施行する方法で、多数例においてその有用性、副作用につき検討する必要があると考えられた。

A. 研究目的

尿意切迫感を主体とし、これに昼間頻尿、夜間頻尿を伴う状態は過活動膀胱と総称される。国内外の排尿に関する疫学調査により、過活動膀胱の頻度は 12~16%と高く、また QOL を大きく障害していることが報告されている。高齢者において夜間頻尿のため夜間何度もトイレに起きる状況は、夜間の転倒とそれに伴う大腿骨頸部骨折のリスクを高くすることも指摘されている。高齢者における尿失禁を伴う過活動膀胱は、皮膚のただれ、社会的・精神的独立性の障害をもたらし、また尿パッドやオムツの購入費用、排尿管理のための医療費、介護費など経済的負担を余儀なくさせている。高齢者の過活動膀胱に対する有効な治療法の確立は、医療上の急務のひとつと言つて過言ではない。

過活動膀胱に対する治療には、行動療法、抗コリン薬を主体とする薬物療法、Neuromodulation、手術療法があるが、高齢者の過活動膀胱においては前 2 者が施行されるのが通常である。しかし、行動療法および薬物療法に抵抗性の過活動膀胱もしばしば経験され、安全で有効性が高く、かつ高齢者にも施行が容易な新しい過活動膀胱の治療が模索されてきた。脊髄損傷後に発生する排尿筋過活動には、カ

プサイシン感受性求心性 C 線維が関与することが知られている。赤唐辛子の主成分であるカプサイシンは、痛み刺激を伝える知覚神経（カプサイシン感受性知覚神経）を一過性に刺激した後、その神経を麻痺させる作用（脱感作作用）のある物質で、カプサイシン膀胱内注入療法により排尿筋過活動が抑制されることが報告されている。レジニフェラトキシンはサボテン類似の植物であるトウダイグサから分離された物質で、カプサイシンと同様の薬理作用があるが、作用強度はカプサイシンの約 1,000 倍で刺激性はカプサイシンより少ないとされている。レジニフェラトキシン膀胱内注入療法は、神経因性の排尿筋過活動を抑制して膀胱容量を増加させるとともに、知覚過敏膀胱に対しても頻尿の改善をもたらすことが報告されている。そもそも過活動膀胱の病態には、排尿筋過活動や膀胱知覚過敏の要素が密接に関与しており、レジニフェラトキシン膀胱内注入により過活動膀胱の症状が改善することが期待される。

このような背景を踏まえ、本研究では行動療法や薬物療法で改善がみられない高齢者の難治性過活動膀胱を対象として、レジニフェラトキシン膀胱内注入療法の有効性、安全性について検討することを目的とした。

B. 研究方法

過活動膀胱の症状を有する高齢者のうち、行動療法および薬物療法を最低3か月以上行っても、症状の改善がえられない難治性過活動膀胱の症例を対象とした。レジニフェラトキシシ膀胱内注入療法の施行に同意した3例に対し、全身麻酔下で血圧、心拍数を監視しながら、1 μ Mの濃度のレジニフェラトキシシ溶液100mlを尿道カテーテルから膀胱内に注入し、30分後に回収した。レジニフェラトキシシ膀胱内注入前後の自覚症状と膀胱内圧所見の変化を検討するとともに、副作用の有無を検討した。また、レジニフェラトキシシ膀胱内注入療法の効果を予測する試みとして、レジニフェラトキシシ膀胱内注入を施行する前日に0.5%マーカイン40mlを膀胱内に20分間注入して、その前後で膀胱内圧測定を行い、排尿筋過活動が出現するまでの膀胱容量の変化について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究への参加はあくまで患者自らの自由意志によるものであること、もし研究への参加に同意しない場合でも、今後の診療上のいかなる不利益も受けないこと、また、この研究への参加をいったん同意した後でも、いつ、いかなる理由であっても撤回可能であることを十分に説明し、インフォームドコンセントを得た上でレジニフェラトキシシ膀胱内注入療法を施行した。なお、本研究は北海道大学医学部医の倫理委員会の承認を得て施行した。

C. 研究結果

1. 臨床的効果

3症例の内訳を示す。症例1は71歳の男性、前立腺癌に対する根治的前立腺全摘除術後の症例で、術前から過活動膀胱を認めていた。糖尿病、高血圧の合併あり、また頭部MRIにて微小脳梗塞を認めた。過活動膀胱に対し、抗コリン薬の内服および抗コリン薬膀胱内注入療法、さらに電気刺激療法を行ったが無効であった。症例2は65歳の男性。視床出血による片麻痺があ

り、高血圧、気管支喘息を合併していた。抗コリン薬に抵抗性の過活動膀胱を認めていた。症例3は74歳の男性。前立腺肥大症に対し、経尿道的前立腺切除術を施行されたが、術後も長期間残存する過活動膀胱を認め、抗コリン薬は無効であった。これらの3症例に対し、レジニフェラトキシシ膀胱内注入を行い、注入前と注入後1ヶ月の時点での自覚症状、他覚所見につき比較、検討した。

平均3日間の排尿記録に基づいて判定した排尿回数の変化は、注入前を100%とすると、注入後は症例1から3でそれぞれ96%、95%、81%であり(図1)、症例3で排尿回数の減少がみられ、その効果は3ヶ月までは持続していた。症例1は多量の尿失禁を伴っていたが、尿失禁量は不変であった。有効性に関する自己評価では、症例1および2では改善なし、症例3で軽度改善であった。

膀胱内圧測定上の膀胱容量は、注入前を100%とすると、注入後は症例1から3でそれぞれ117%、118%、167%であり(図1)、症例3で膀胱容量の増加が認められた。

レジニフェラトキシシ膀胱内注入療法の効果を予測する試みとして、0.5%マーカイン膀胱内注入前後の膀胱容量の変化について検討した。マーカイン膀胱内注入前の膀胱容量を100%とすると、マーカイン注入後には膀胱容量は症例1から3でそれぞれ117%、129%、267%となった(図1)。自他覚所見が軽度改善した症例3で、マーカイン注入後の膀胱容量の増加が明らかであった。

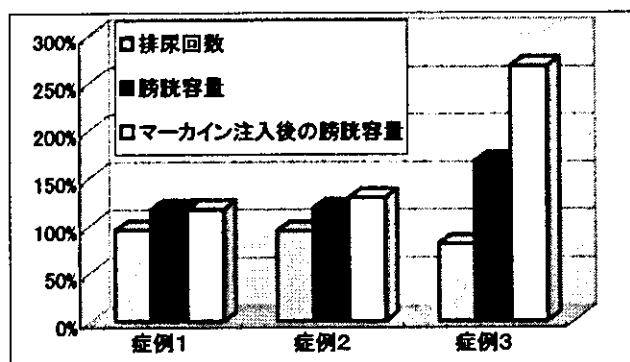


図1 レジニフェラトキシシ膀胱内注入療法前後の変化
(注入前を100%として表示)

2. 副作用

レジニフェラトキシン注入直後に一過性の軽度の血圧上昇がみられたが、特に処置を必要としなかった。麻酔から覚醒後の膀胱部の疼痛、灼熱感などの膀胱刺激症状は認めなかった。

D. 考察

カプサイシン、レジニフェラトキシンなどのバニロイド受容体刺激物質は、求心性 C 線維を一過性に刺激後、長期間にわたってその活動を抑制する脱感作作用があることが知られており、動物実験でも脊髄損傷に起因する排尿筋過活動を効果的に抑制することが報告されている。レジニフェラトキシンはカプサイシンに比べて作用強度が約 1,000 倍と強力で、かつ投与直後の刺激作用が弱いこと、求心性 C 線維の脱感作のためにより優れた特性を有している。臨床研究においても、脊髄損傷後の過活動膀胱に対するレジニフェラトキシン膀胱内注入療法の有効性が示されている。このような背景から、本研究では高齢者の難治性過活動膀胱を対象として、レジニフェラトキシン膀胱内注入療法の有効性につき検討を行った。今回の対象は抗コリン薬を含めた他の保存的治療に抵抗性の過活動膀胱であり、重症度の高い症例であったが、レジニフェラトキシン膀胱内注入療法は 3 例中 1 例で自覚所見の改善をもたらした。高齢者の過活動膀胱の有効な治療法となる可能性が示唆された。日常診療において高齢者に抗コリン薬を使用すると、さまざまな程度の副作用がみられるが、現時点では他に有効かつ容易に施行できる治療法がないため、副作用に対処しつつ抗コリン薬内服を継続しているのが実情である。重症度の高くない高齢者の過活動膀胱を含めれば、レジニフェラトキシン膀胱内注入療法が今回の結果以上の良好な成績を示す可能性は十分に期待される。今回の検討において効果の認められた 1 例では、3 ヶ月までの経過観察で有効性は持続しており、有効性の持続期間について今後の長期経過観察が必要と思われる。

本研究では、全身麻酔下に 1 μ M の濃度のレジニフェラトキシン溶液を膀胱内に注入した。こ

の濃度の設定根拠は、従来施行されていたカプサイシン膀胱内注入療法におけるカプサイシン濃度が 1mM であったため、約 1,000 倍の作用強度をもつレジニフェラトキシンの濃度はカプサイシン濃度の 1,000 分の 1、すなわち 1 μ M とした。また、本研究ではレジニフェラトキシン膀胱内注入に伴う身体的侵襲や副作用への対処を目的として、全身麻酔下で膀胱内注入を施行したが、注入直後の一過性の軽度血圧上昇以外に副作用は認められなかった。神経性あるいは特発性排尿筋過活動を対象とした最近の報告では、局所麻酔薬の膀胱内注入後に低濃度（10～100nM）のレジニフェラトキシン溶液を膀胱内注入することにより、排尿筋過活動が抑制され、また安全性も高いことが報告されている。高齢者の過活動膀胱を対象としたレジニフェラトキシン膀胱内注入療法の報告はないが、今後はレジニフェラトキシン濃度を 50nM に下げ、外来的に局所麻酔下に施行することにより、多数例においてその有用性、安全性について検討する必要があると考えられた。

本研究では、レジニフェラトキシン膀胱内注入療法の有効性を予測する試みとして、0.5% マーカイン 40 ml 膀胱内注入による膀胱容量の変化を検討した。マーカイン膀胱内注入は膀胱の C 線維をより選択的に抑制すると考えられ、C 線維の活動亢進がある状態下ではマーカイン膀胱内注入により、膀胱容量が増加することが推測されている。本研究では、レジニフェラトキシン膀胱内注入を施行する前日にこのマーカイン膀胱内注入を行ったが、マーカイン膀胱内注入後に 1 例で膀胱容量が約 2.7 倍に増加した。この症例はその後のレジニフェラトキシン膀胱内注入療法により自覚所見の改善がみられた症例であった。一方、他の 2 例ではマーカイン膀胱内注入後も明らかな膀胱容量の増加がなく（それぞれ 1.2 倍、1.3 倍）、この 2 例ではその後のレジニフェラトキシン膀胱内注入療法の効果は認められなかった。以上の結果から、マーカイン膀胱内注入により膀胱容量の増加を示す症例がレジニフェラトキシン膀胱内注入療法の良い適応になる可能性が示唆されるが、今後多数

例における検討が必須である。

E. 結論

難治性の過活動膀胱を有する高齢者 3 例に対し、全身麻酔下にレジニフェラトキシシン膀胱内注入（濃度 1 μ M、注入量 100 ml）を施行した。2 例では自覚症状、他覚所見の改善は認められなかったが、他の 1 例で排尿回数の減少と膀胱容量の軽度増加が認められ、自覚症状も軽度改善した。レジニフェラトキシシン膀胱内注入による重篤な副作用はみられなかった。マーカイン膀胱内注入により膀胱容量の増加を示す症例がレジニフェラトキシシン膀胱内注入療法の良い適応になる可能性が示唆された。今後は、レジニフェラトキシシン濃度を 50 nM に下げ、外来的に局所麻酔下に施行する方法で、多数例においてその有用性、副作用につき検討する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

レジニフェラトキシシン膀胱内注入による重篤な副作用はみられなかった。レジニフェラトキシシン膀胱内注入直後に一過性の軽度の血圧上昇が観察されたが、特別な処置を必要としなかった。また、全身麻酔から覚醒後に一過性の膀胱部灼熱感が経験されたが、経過観察のみで対処した。

G. 研究発表

1. 論文発表

柿崎秀宏、田中 博、守屋仁彦、古野剛史、
橘田岳也、野々村克也：過活動膀胱の病態
と診断. 排尿障害プラクティス 12(3):193-
198, 2004

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

高齢者の夜間頻尿に対するメラトニン治療の確立

分担研究者 菅谷公男 琉球大学医学部器官病態医科学講座泌尿器科学分野 助教授

研究要旨

ボランティアを中心に問診と採血上のデータから夜間排尿が困るものと困らないものとの差を検討したところ、困るものでは血中メラトニン、セロトニンとバゾプレシンが低値であったことから、睡眠障害の有無が夜間頻尿の困る程度と関連していることが考えられた。夜間頻尿の高齢者が睡眠物質のメラトニン 2mg を就寝前に摂取したところ、40%の例で夜間頻尿の改善があったことから、メラトニンは夜間頻尿の治療薬として使用できる可能性が考えられた。

A. 研究目的

夜間頻尿は高齢者の生活の質（QOL）を低下させる代表的な排尿障害である。夜間頻尿の成因は夜間多尿と夜間膀胱容量の低下に大きく二分され、それぞれ幾つかの原因が考えられている。しかし、夜間排尿回数が多くても苦痛と感じない高齢者がいる。そこで本研究では夜間頻尿の治療目標として夜間排尿回数を減らすか、夜間排尿があっても苦痛と感じないところを目指し、まずはボランティアや泌尿器科外来患者を対象に、夜間排尿の苦痛の程度別に様々な血中物質を測定比較することで夜間頻尿が苦痛のものともそうでないものとの差を検討した。次に、睡眠物質のメラトニンの夜間頻尿に対する効果を検討した。

B. 研究方法

1. 夜間頻尿の苦痛の有無別の差：対象は本研究に文書で同意を得た健常ボランティアを中心とし排尿障害で泌尿器科外来を受診している患者を加えた91例（男30例、女61例）であった。日中と夜間就寝中の排尿回数、国際前立腺症状スコア（IPSS）、QOLスコア、夜間頻尿の困る程度（困らない、少し困る、結構困る、大変困る）などを尋ねた。また昼前後の採血で、血液生化学検査、メラトニン、バゾプレシン、カテコラミン3分画、セロトニン、レニン活性、アルドステロン、HbA1c、

BNP、血漿浸透圧を測定した。

2. 夜間頻尿に対するメラトニンの効果：夜間就寝中に2回以上排尿に起きる夜間頻尿高齢者10例（男5例、女5例、平均年齢69歳）を対象に、就寝前にメラトニン 2mg を摂取してもらい、夜間頻尿に対する効果を検討した。数値は平均±標準偏差で表し、有意差検定はt検定を用いて $p < 0.05$ を有意とした。

C. 研究結果

1. 夜間頻尿の苦痛の有無別の差：対象者のなかには夜間頻尿がない方が多い（0回とする）のが48例（38±9歳）、平均1回が19例（40±11歳）、平均2回以上が22例（58±19歳）いた。夜間頻尿回数と日中の排尿回数とは関連がなかった。夜間頻尿0回の群ではIPSSスコアの合計は0.8±0.9点であったが、夜間頻尿が1回の群では3.1±3.4点、2回以上の群では8.0±7.7点とIPSSスコアは有意に高かった。QOLスコアは夜間頻尿0回の群では0.7±0.9点で、2回以上の群では3.3±1.8点と有意に高かった。夜間頻尿の困る程度別で「困らない」か「少し困る」を困らないとし、「結構困る」か「大変困る」を困るとすると、困るは夜間0回で0%、1回で29%、2回以上で47%、3回以上でも50%であった。夜間頻尿0回の群に比べ

て、夜間排尿 1 回以上で夜間排尿が困らない群 (22 例) で有意差のあった血中測定項目はなかったが、夜間排尿が困る群 (16 例) では夜間排尿 0 回の群に比べて、メラトニン (夜間 0 回の群 vs 困る群 = 6.0 ± 4.0 vs 3.1 ± 0.5 pg/ml, $p=0.035$)、バゾプレシン (2.0 ± 1.1 vs 1.5 ± 0.5 pg/ml, $p=0.007$) とセロトニン (0.04 ± 0.03 vs 0.03 ± 0.01 μ g/ml, $p=0.001$) が有意に低値であった。夜間排尿が困らない群と困る群の間には IPSS スコアに差はなかったが、QOL スコアは困らない群 (1.7 ± 1.8 点) に比べて困る群 (3.5 ± 1.9 点) で有意 ($p=0.015$) に高かった。

2. 夜間頻尿に対するメラトニンの効果: 夜間頻尿高齢者 10 例に対して就寝前のメラトニン 2mg 摂取を 2 週間継続したところ、夜間排尿がなくなった著効と 2 回以上減少した有効を合わせた有効以上は 4 例 (40%) であった。1 例で夜間のふらつきがあったためメラトニンを 1mg に減量したが、1mg でも有効であった。

D. 考察

夜間排尿があっても困るものは半数以下で、困る症例では、メラトニン、バゾプレシンとセロトニンが有意に低値であった。メラトニン低値は睡眠障害を、セロトニン低値はリラックスできないこと (困っていること) の反映と考えられる。夜間排尿回数の多い症例でも夜間排尿に起きない症例と比べて日中の回数に差がなかったことから、夜間排尿が困る症例では水分の過剰摂取があり、抗利尿ホルモンのバゾプレシンが低下していることが考えられる。したがって、夜間排尿が困るか否かは睡眠障害の有無に関わっていると考えられる。睡眠障害には睡眠薬が第一に考えられ、睡眠薬による夜間頻尿改善効果が報告されている。しかし、睡眠薬では夜間排尿に起きたときの転倒の危険性があり、副作用としての健忘も報告されている。そのため、メラトニンの使用を考えた。メラトニンはヒトでは睡眠物質であり、時差ボケ解消や抗酸化物質として欧米ではサプリメントとして販売

されている。そこでメラトニンと睡眠薬の夜間頻尿に対する効果を比較することにしたが、まずはメラトニンが夜間頻尿に対して効果があるのか試してみた。その結果、メラトニンの夜間頻尿に対する効果はこれまで報告されている睡眠薬の夜間頻尿に対する効果に近いものであった。しかも、副作用は睡眠薬より軽微であり、夜間頻尿の治療に十分使用可能と考えられた。次年度はメラトニンと睡眠薬の塩酸リルマザホンの夜間頻尿に対する効果を比較検討し、メラトニンが夜間頻尿を困らない程度に改善できるものか検討するとともに、夜間頻尿およびその治療と血液粘稠度との関係を検討することとする。

E. 結論

夜間排尿が困るのは睡眠障害のためと考えられた。睡眠物質のメラトニン 2mg の就寝前摂取は高齢者の夜間頻尿治療に有効と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

過活動膀胱に対する A 型ボツリヌス毒素
膀胱排尿筋内注入療法に関する研究

分担研究者 宮川征男 鳥取大学医学部腎泌尿器学 教授

研究要旨

抗コリン剤の効果が不十分であるか、副作用のため抗コリン剤の使用ができない過活動膀胱に対する A 型ボツリヌス毒素の膀胱排尿筋内注入療法の有効性を検討した。100～300 単位の注入で 7 例中 4 例で頻尿・尿失禁が改善したが、3 例で自己導尿が必要であった。今後、目的に応じた投与量と投与部位の検討が必要と考えられる。

A. 研究目的

抗コリン剤の効果が不十分であるか、副作用のため抗コリン剤の使用ができない過活動膀胱に対する A 型ボツリヌス毒素の膀胱排尿筋内注入療法の有効性を検討する。

B. 研究方法

頻尿・尿失禁を訴えて受診し、抗コリン剤の効果が不十分であるか、副作用のため抗コリン剤の使用ができない患者を対象とする。

A 型ボツリヌス毒素 (BOTOX) を生食に溶解し、1ml 中に 10 単位含有する溶液を準備する。

上記 BOTOX 溶解液を、膀胱鏡下に、27 ゲージの injection needle を用いて、膀胱体部および三角部の平滑筋内に注射する。注入は 1 箇所 1ml、10～30 箇所とする。

注入前、注入後の自覚症状、尿流動態検査所見の変化を比較し、A 型ボツリヌス毒素膀胱排尿筋内注入療法の有効性を検討する。

なお、本療法については鳥取大学医学部倫理委員会の認可を受けている。また、施行にあたっては、承認を受けた内容にしたがい、患者本人に十分な説明をし、同意を得、同意書にて確認している。

C. 研究結果

これまで 7 症例に施行した。300 単位注入した 4 症例 3 例では尿失禁が著明に改善したが、尿排

出困難のため導尿が必要であった。100～200 単位注入した 3 症例では導尿が必要となった症例はないが、頻尿・尿失禁の改善効果を認めたのは 1 例のみであった。

D. 考察

A 型ボツリヌス毒素が膀胱排尿筋の収縮を抑制する作用は注入量に相関すると思われる。強すぎれば尿失禁は改善するが、尿閉のために導尿が必要となるし、弱すぎれば尿排出障害は生じないが、十分な頻尿・尿失禁改善効果が得られない。さらに、目的に応じた投与量と投与部位の検討が必要である。

E. 結論

A 型ボツリヌス毒素膀胱排尿筋内注入は膀胱排尿筋の収縮を抑制する作用を有し、頻尿・尿失禁を改善することが確認された。しかし、尿排出困難を生じる可能性も高く、さらに、投与量と投与部位の検討が必要である。

F. 健康危険情報

とくに副作用は認めなかった。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

厚生労働省科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

高齢者排尿障害に関する病診連携に関する研究方法の確立
分担研究者 長谷川友紀 東邦大学医学部公衆衛生学 助教授

研究要旨

来年度に実施する高齢者排尿障害に関する病診連携に関する研究のデザインを立案した。来年度の研究では、1) 排尿障害を有する高齢者が多いことを一般内科医(GP)に実感して頂くためのアンケート調査、2) 本年度作成した教材を用いた教育プログラム（講習会）、3) 排尿障害に対する GP の診療、4) アウトカムリサーチを実施し、教育プログラム（講習会）を幹とした病診連携の導入が地域 GP の知識向上、地域医療への貢献につながるか否か検討する予定である。

A. 研究目的

高齢者においては排尿障害の頻度は高く、高齢男性、女性とも 60%以上が中等度以上の蓄尿障害あるいは尿排出障害を有し、それにより QoL の低下が引き起こされていることが知られている。社会生活を営む高齢者の排尿障害を見だし、高齢者の QoL を改善するためには、一般内科医(GP)の診断・治療能力の向上と泌尿器科医との連携の緊密化が重要である。

この分担研究では、一般内科医向きの高齢者排尿障害に対する評価基準の普及と泌尿器科医との連携を推し進めるため 2005 年度に行うアウトカムリサーチの骨組みを作成した。

B. 研究方法

主任研究者との打ち合わせをもとに研究に必要な要素を抽出した。それに基づき、来年度の研究の流れ図を作成した。

C. 研究結果

研究に必要な要素には、以下のものがあると考えられた。(図 1 参照)

1. 教育プログラムの策定

- 1) 教材（マニュアル）の作成とその内容
排尿障害の分類
排尿障害の機序
排尿障害の診断

(IPSS, ICIQ-SF, 排尿記録の使い方)

排尿障害の治療

病診連携の方法

- 2) GP を対象に、教育を目的とした講習会の開催

- 3) 残尿測定を容易にするための Bladderscan の利用 (研究費と研究に参加する GP 人数により可能かどうか検討)

2. GP に通院する患者の排尿障害の程度と頻度の検討 (対象：大府+東浦地区)

- 1) 目的：GP に排尿障害を認識していただく
- 2) 方法：GP 診療所において通院患者のアンケート調査 (1 ヶ月)
- 3) 以下のものを含むアンケート用紙を作成
 - ① 国際前立腺症状スコア
 - ② 国際尿失禁会議質問票ショートフォーム
 - ③ KHQ-QoL 調査票
- 4) データ解析 (1 ヶ月)
- 5) GP への (全体と施設別データ) 解析結果フィードバック (1 ヶ月)

3. 教育プログラムの実施

- 1) 講習会を開催
- 2) 教育プログラムの評価を GP から受ける
- 3) GP の知識・意識の変化
- 4) プログラムの完成度・満足度・意見

4. 診療所における GP による評価・治療とデータベース管理 (3ヶ月)
- 1) GP が使用する、使いやすいツールとデータベースの作成
 - 2) IPSS, ICIQ-SF, 残尿測定
 - 3) 必要に応じて、患者紹介 (長寿医療センター 泌尿器科・泌尿器科開業医)
 - 4) 治療
 - 5) 治療効果判定に応じた専門医への紹介
5. 診療内容の変化の検証
- 病診連携のみでなく診診連携も検討する
- a. 内科医のレベルアップ
 - 治療により患者の満足度アップ
 - 泌尿器科への紹介増加
 - b. GP によるデータベース管理
 - (ID、名前、生年月日、IPSS 総合点、QoL 点数、ICIQ-SF、排尿記録、残尿量、治療の有無、治療内容、患者の満足度、紹介の有無、GP の満足度)
 - c. 地域における泌尿器科専門医による紹介患者評価
 - d. 紹介患者数の増加 (連携密度の向上)
 - e. 紹介患者のうち、より症状の軽微な症例の

増加 (診療内容の変化)

これらをもとに、主任研究者と再度打ち合わせ、図 1 に示すような時間軸を設定した来年度の研究プランを提案した。平成 17 年 6 月頃に研究を開始できるように準備が必要であると考えられた。

D. 結論

病診連携は、地域の医療機関がその機能を十分に発揮しながら相互に連携し、多数の患者を治療しケアしていくことで、効率的で良質な医療を提供しようとするものである。病診連携の重要性は高齢者医療においても指摘されているが、実際病診連携がどのような効果を示すのかほとんど示されていない。

排尿障害は高齢者の QoL を著しく障害する症状であり、多くの高齢者が有していることがわかっているが、GP は高齢者の排尿障害に対する診療レベルはあまり高くないと考えられる。この研究で提示された長寿医療センターと地域の診療所との連携方法が、どのくらい地域 GP の知識を向上させ、どのくらい地域医療に貢献したかが、来年度に示されると考えられる。

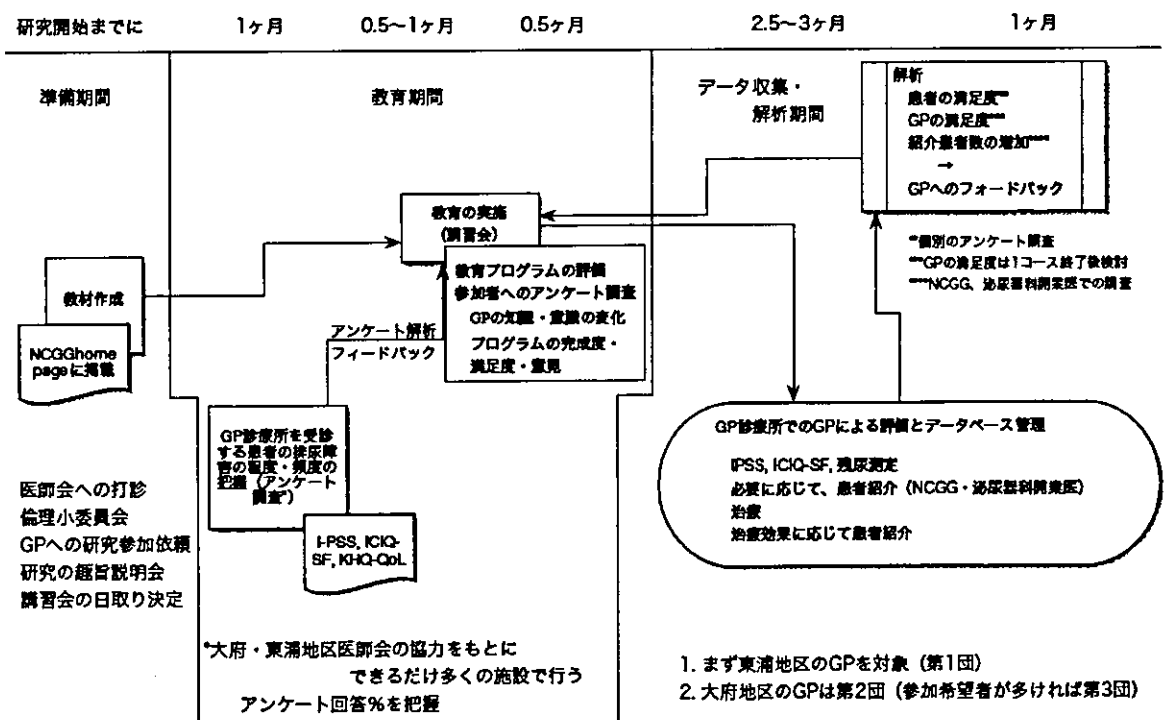


図 1. 研究のフローチャート

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

おむつ選択のアルゴリズムの作成に関する研究
分担研究者 山元 ひろみ ユニ・チャーム株式会社 シニアプランナー

研究要旨

高齢者が排尿障害によりおむつ使用に至った場合に、QOL（Quality of Life：生活の質）や経済性を考慮した最適なおむつの選択ができることを目的としたアルゴリズムを試作した。現状のおむつの選択基準を探るため、アルゴリズム作成に先立って施設訪問調査を行ったが、おむつの選択基準についての明文化された指針はなく、排尿障害についてのアセスメントもなされていないことが判明した。そこで、研究班および排泄ケアに指導的立場に関わる専門家より意見を抽出し、おむつの使用ガイドラインとして、おむつの選択に関するアルゴリズムの試作と、使用上起こりうる問題を想定し、その解決に向けての情報項目を確定した。

A. 研究目的

おむつは排尿障害に陥った場合、容易に使用される福祉用具であり、誤った使用において直接生命に関わる問題を引き起こすことは考えにくいですが、使用者本人および介護者のQOLへの影響は大きい。

平成15年医療経済研究機構によって行われた「家庭内における高齢者虐待に関する調査」では、虐待発生の要因として、虐待者の性格や人間関係50.1%について虐待者の介護疲れ37.2%、さらに高齢者本人の排泄介助の困難さ25.4%などが示され、排泄は介護項目の中で唯一要因として挙げられている[1]。また、平成16年度に当社が実施した「在宅で高齢者介護を行っている者へのインターネット調査（N=155人）」において、介護において最も大変/苦痛だと思ふこととして排泄の世話が72.3%と一位に挙げられている。これら介護負担の問題に加え、介護のために日々使用する資材・物品の購入費が経済的な負担要因となり、仮に地方自治体の購入助成（現物支給・購入助成金支給）を受けているとしてもそれだけでは賄いきれないため、相応の経済的負担があるものと想像される。また、被介護者への影響として介護現場では、接触性皮膚炎や褥創といった皮膚トラブルの出現やADL（Activity of Daily Living：日常生活動作）・快

適性の阻害、尊厳が損なわれるなど精神的ダメージなどが散見される。

これらの排泄介護上発生する問題の原因として、排泄管理が不十分であることが指摘されているが[2]、それと共に、おむつ使用に至った場合に、適切な用具の選択と使用が行われていない可能性が挙げられる。適切な用具の活用には指針が必要であり、今回の研究では、病院・施設への訪問調査や排泄ケアに携わる専門家へのヒアリングを通して、在宅、老人施設、病院における一般介護者、介護・看護専門職を対象としたおむつ選択のアルゴリズムの試作を行った。

B. 研究方法

在宅、老人施設、病院において、排尿障害でおむつ使用に至った高齢者の適切なおむつ選択を行うためのアルゴリズムを試作した。

排泄ケアの実態把握と作成する基準の参考とするため、排泄介護で良好な介護をしているとの評価を得ている施設を抽出し訪問調査を行った。訪問施設は指定介護老人福祉施設2件（神奈川県・岐阜県）、指定介護療養型医療施設1件（岐阜県）の計3件であった。排泄委員や施設長、看護師長らと面談し、入所・入院後の排泄状態のアセスメント方法、排泄用具の選択基準、おむつ選択基準、所有する排泄用具の種類、排

泄ケアプラン作成時の参画者や留意点に対してヒアリングを行い、使用しているツールがあれば提示を求めた。

その後、研究班メンバー及びNPO 愛知排泄ケア研究会の泌尿器科医師、看護課長などから意見を求め、現場で実際に活用される指針として、シンプルで簡潔なアルゴリズム作成を行った。また、現場で挙げられる質問や困窮点を把握し、アルゴリズム実使用の場面で役立つ情報として付加する項目を確定した。

(倫理面への配慮)

本研究については、施設従事者へのヒアリングと有識者との意見交換にもとづいて、おむつ選択のアルゴリズムを作成したものであり、現段階では、排泄の問題を有する高齢者に直接関わる調査・検討を行ったものではないため、倫理的問題はないものと考えられる。

C. 研究結果

1. 施設訪問調査による排泄ケア実態調査

3 施設とも明文化されたおむつ選択基準は存在しなかったが、経験値の中でスタッフが個々に基準を持っており、カンファレンスなどで検討して決定するという方法であった。おむつの予防的使用者や軽度の失禁者については布製失禁パンツや下着に尿とりパッドを使用していた。その他の失禁者については立位が可能であればトイレ誘導を行っており、使用しているおむつは紙パンツと尿とりパッドであった。トイレ誘導を行っていないADLの不良な失禁者にはテープ型と尿とりパッドを使用していた。おむつ交換のタイミングや使用する尿とりパッドの選定のための排泄パターンの把握として、使用後のおむつ計量が実施されていた。排尿障害のパターンの評価は充分でなく、また、排尿障害のパターンによって提供するケアを検討するといった方法まではとられていなかった。

トイレ誘導が可能か否かの評価については理学療法士などの協力を得ており、座位姿勢や移乗動作などのアセスメントを実施していた。所有する排泄用具としては、おむつ各種の他に、トイレ、ポータブルトイレ、探尿器(しびん)、

差込便器、安楽尿器、尿道留置カテーテル、清潔簡潔導尿用器具などを有していた。

排泄についてのケアプラン作成には、看護助手、看護師、リハビリスタッフ、家族、本人が参画していた。排泄ケアを実施する際には、まずはADLの程度により排泄用具を見極めて、できる限りおむつ離脱の可能性が追求されていた。また、医師の介入という点においては、排便障害では便秘や下痢時の薬物療法において医師との連携が見られたが、便失禁自体への介入は見られなかった。排尿障害については尿路感染症の発症時や排出障害時に医師との連携があるが、尿失禁自体への介入は便失禁同様ほとんど見られなかった。おむつ使用に至った場合では、被介護者のADLとの合致性・快適性・皮膚トラブル予防・夜間良眠、介護者の介護負担軽減、経済性などを考慮し、おむつを選択していた。おむつの選択にあたってはおむつメーカーからの商品情報の支援を得ており、排泄ケアの責任者である排泄委員会を設置し、そのメンバーが中心となって活動をしていた。

2. おむつ選択のアルゴリズム作成

アルゴリズムの作成にあたっては、在宅の一般介護者から介護・看護専門職まで使用できることを念頭に置き、簡単でわかりやすく、使いやすいという点に配慮した。まず、施設訪問調査で得られた各おむつの選択基準を参照しながら試作し、その後、研究班にて検討を実施した。現場における高齢者ケアは、多岐にわたる身体的・環境的因子が複雑に関与することが多く、おむつ使用者の全てを網羅できる基準作成は現実的に困難であるため、本アルゴリズムでのカバー率は6~7割程度を目指すこととし、年齢については高齢者と限定した。おむつ選択基準は、排尿障害のパターンとの関連性を持たせての展開は複雑で、理論的にも関連性は低いと判断されるため、ADLと交換間隔の失禁量にて提示していくこととした。アルゴリズムにおける分岐点での表現についても、より具体的にわかりやすい工夫が必要と判断された。

分担研究者4名と研究協力者2名よりなるア