

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

高齢者の難治性膀胱蓄尿機能障害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

難治性の排尿筋過活動患者 6 例（特発性，神経因性各 3 例）及び間質性膀胱炎患者 6 例，計 12 例を対象として，レジニフェラトキシン膀胱内注入療法（濃度 1 μ g，100ml，30 分間）を施行し，その有効性および安全性を検討した．排尿筋過活動患者群では評価不能例 1 例を除く 5 例中 4 例において，治療後 1 週以内に効果が発現し，その効果は 3～9 か月間持続した．間質性膀胱炎患者群では 6 名全例に治療後 1 週以内に症状が改善し，特に疼痛スコアと平均 1 回排尿量の有意な改善を認めたが，その効果の持続は 2～3 か月間と短かった．治療中・治療後，特に重篤な有害事象を認めなかった．本注入療法は，難治性の排尿筋過活動や間質性膀胱炎による膀胱蓄尿機能障害に対する新しい治療法として期待しうるが，適応症例の選別，投与量・投与方法等，今後検討すべき課題も多い．

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。その原因として、排尿筋過活動（膀胱が本人の意思に反して不随意に収縮すること）が想定されている。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。一方、間質性膀胱炎は、尿充満時の膀胱部痛を特徴し、頻尿、尿意亢進、尿意切迫感などの症状を呈し、非特異的な膀胱の慢性炎症を伴う疾患であるが、病因は不明で治療法も確立されていない。そこで、本研究では、他の保存的治療に反応しない難治性の排尿筋過活動または間質性膀胱炎による膀胱蓄尿機能障害患者を対象として、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 Resiniferatoxin (RTX)膀胱内注入療法を行い、その有効性と安全性を検証した。

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の排尿筋過活動または間質性膀胱炎による膀胱蓄尿機能障害患者で、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 (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% プロピバカイン 40ml) を 2 分間で膀胱内に注入し, 20 分後に回収した。 RTX 投与中に激しい膀胱部痛等が誘発され, 治療の続行が困難である場合は, 適宜, 全身麻酔を併用することとした。
- 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 RTX1 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。 初回治療が有効と判定されたが効果が経過と共に失われた場合, 患者の希望により, 再投与を行うことも可とした。
- 5) 観察・検査項目とその実施時期:
排尿筋過活動患者に対しては, 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。 一方, 間質性膀胱炎患者に対しては, 治療前, 1 週後, 4 週後, 12 週後に, 疼痛スコア (0 ~ 10 段階), 排尿日誌を回収し, 膀胱内圧測定を実施した。
- 6) 有効性の評価:
 - (1) 特発性排尿筋過活動患者
 - 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
 - (2) 神経因性排尿筋過活動患者
 - ① 主要評価項目: 膀胱内圧測定における最大膀胱容量
 - ② 副次的評価項目: 不随意膀胱収縮出現時膀胱

膀胱容量, 不随意膀胱収縮最大収縮圧

(3) 間質性膀胱炎患者

① 主要評価項目: 疼痛スコア

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初発尿意時膀胱容量および最大膀胱容量

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

排尿筋過活動患者に対する効果

6 名 (3 名は特発性, 3 名は神経因性) の排尿筋過活動患者に RTX 膀胱内注入療法を実施した。

1) 特発性排尿筋過活動患者に対する効果

表 1 に対象となった特発性排尿筋過活動患者 3 名の背景と治療前の排尿日誌上のパラメータ値を示す。 3 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 (症例番号 IDO-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。 表 2 に残りの 2 症例の治療前後でのパラメータの推移を示す。 2 症例いずれも, 治療後 1 週以内に尿失禁が消失した。 症例 1 (IDO-1) では, 4~12 週後でも平均尿失禁回数は 0.5~1.0 回/日と改善効果が持続した。 回数が減少し, 効果が発現し, その効果は少なくとも 1~3 か月間持続したが治療 8 か月後には平均 2.5 回/日と治療前にはほぼ戻った。 一方, 症例 2 (IDO-2) では, 治療後 4 週の評価でも消失効果は維持されていたが, 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。 2 症例共に, 尿失禁回数の減少と並行して, 平均排尿回数は減少し, 平均 1 回排尿量も増加した, これらの効果は, 症例 1 (IDO-1) では治療後 12 週まで持続したが, 症例 2 (IDO-2) では治療後 4 週の評価では維持されていたものの, 治療後 12 週には失効してほぼ治療前値に戻っていた。 膀胱内圧測定検査上は, 症例 1 (IDO-1) では最大膀胱容量, 不随意

膀胱収縮出現時容量はともに、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のに対して、症例 2 (IDO-2) では、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。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。

表1 特発性排尿筋過活動患者の背景と治療前の排尿日誌結果

症例番号	年齢	性別	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)
IDO-1	75	女	2.75	12.3	183
IDO-2	51	女	1.4	13.2	117
IDO-3	47	女	3.5	15	71
平均値			2.55	13.5	123.7
標準偏差			0.87	1.1	46

表2 特発性排尿筋過活動患者におけるRTX膀胱内注入療法の効果

平均尿失禁回数(回/日)

症例番号	治療前	1週後	4週後	8週後	12週後	8か月後	10か月後
IDO-1	2.75	0	0.5	1	0.7	2.5	6.5
IDO-2	1.4	0	0	ND	2	ND	ND

平均排尿回数(回/日)

症例番号	治療前	1週後	4週後	8週後	12週後	8か月後	10か月後
IDO-1	12.3	7.7	9.5	9.3	9.7	ND	11
IDO-2	13.2	11.5	8	ND	15	ND	ND

平均1回排尿量(ml)

症例番号	治療前	1週後	4週後	8週後	12週後	8か月後	10か月後
IDO-1	183	219	219	210	240	ND	130
IDO-2	117	183	153	ND	107	ND	ND

最大膀胱容量(ml)

症例番号	治療前	1週後	4週後	8週後	12週後	8か月後	10か月後
IDO-1	342	442	326	ND	402	ND	373
IDO-2	184	118	168	ND	194	ND	ND

不随意膀胱収縮出現時容量(ml)

症例番号	治療前	1週後	4週後	8週後	12週後	8か月後	10か月後
IDO-1	319	424	310	ND	378	ND	367
IDO-2	162	103	161	ND	186	ND	ND

ND:データなし

2) 神経因性排尿筋過活動患者に対する効果

表 3 に神経因性排尿筋過活動患者 3 例の背景

と治療前の膀胱内圧測定上のパラメータを示す。

いずれも間歇的自己導尿にて排尿管理をしてい

る患者であった。表4に、3症例における、治療前後での膀胱内圧測定上のパラメータの推移を示す。3例中2例に（症例NDO-1とNDO-2）において、治療後1週には不随意膀胱収縮が消失し、最大膀胱容量が増加した。この最大膀胱容量に対する効果は、症例NDO-1では治療後6か月まで持続したのに対して、症例NDO-2では治療後4週まで持続したが、治療後3か月には失効していた。同様に、症例NDO-1では治療後4週に不随意膀胱収縮は再び出現したが、不

随意膀胱収縮が出現する閾値膀胱容量は治療前に比べて増加し、その効果は治療後6か月まで持続した。他方、症例NDO-2では治療後4週の評価でも不随意膀胱収縮は消失したままであったが、治療後3か月には治療と同様に不随意膀胱収縮が誘発され、効果が失われていた。症例NDO-3では、治療後効果は認められなかった。3症例共に、治療中に血圧上昇を認めたが一過性で自然軽快した。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。

表3 神経因性排尿筋過活動患者の背景と治療前の膀胱内圧測定上パラメータ

症例番号	年齢	性別	原因	MCC (ml)	V _{UIC} (ml)	AMP _{UIC} (cmH ₂ O)
NDO-1	39	男	無菌性髄膜炎後	73	72	47
NDO-2	27	男	胸髄損傷	269	80	50
NDO-3	34	男	頸髄損傷	169	138	50

MCC:最大膀胱容量

V_{UIC}:不随意膀胱収縮出現時膀胱容量

AMP_{UIC}:不随意膀胱収縮最大収縮圧

表4 神経因性排尿筋過活動患者におけるRTX膀胱内注入療法の効果

最大膀胱容量 (ml)

症例番号	治療前	1週後	4週後	3か月後	6か月後
NDO-1	73	234	217	NE	255
NDO-2	269	470	350	197	234
NDO-3	169	107	130	89	NE
平均値	170.3	270	232.3		
標準偏差	80	150.4	90.5		

不随意膀胱収縮出現時膀胱容量 (ml)

症例番号	治療前	1週後	4週後	3か月後	6か月後
NDO-1	72	ND	180	NE	183
NDO-2	80	ND	ND	37	113
NDO-3	138	80	67	60	NE
平均値	96.7				
標準偏差	29.4				

ND:不随意膀胱収縮検出されず。NE:測定せず。

不随意膀胱収縮最大収縮圧 (cmH₂O)

症例番号	治療前	1週後	4週後	3か月後	6か月後
NDO-1	47	0	46	NE	24
NDO-2	50	0	0	77	43
NDO-3	50	50	69	114	NE
平均値	49	16.7			
標準偏差	1.4	23.6			

3) 間質性膀胱炎患者に対する効果

6例(42~78歳, 全員女性)の間質性膀胱炎患者にRTX膀胱内注入療法を実施した。表5に対象となった間質性膀胱炎患者の背景と治療前の疼痛スコア及び排尿日誌上のパラメータ値を示す。表6に治療前後での各種パラメータの推移を示す。疼痛スコアは, 治療前平均9.33から治療後1週には2.75まで有意に($p<0.001$)改善したが, 5.17(治療後4週, $p<0.05$), 5.67(治療後3か月)と徐々に効果が減弱した。平均一回

排尿量は83mlから112ml(治療後1週), 111ml(治療後4週)と有意に($p<0.05$)増加した。一日平均排尿回数は16.6回から14.9回(治療後1週), 14.5回(治療後4週)と減少傾向を認めたが有意差は無かった。膀胱内圧測定上, 初発尿意時膀胱容量および最大膀胱容量は治療前後でいずれも有意な増加を認めなかった。治療中激しい膀胱部痛が出現し, 全例全身麻酔への移行が必要となったが, 治療後は特に副作用を認めなかった。

表5 間質性膀胱炎患者の背景と治療前の排尿日誌及び膀胱内圧測定結果

症例番号	年齢	性別	疼痛スコア	平均排尿回数(回/日)	平均1回排尿量(ml)	初発尿意時容量(ml)	最大尿意時容量(ml)
1	50	女	8	12.7	75.5	80	150
2	74	女	9	21	50.9	64	114
3	54	女	9	12.3	110.8	56	105
4	42	女	10	13	103.2	79	100
5	78	女	10	10	133.4	114	159
6	68	女	10	27	24.4	57	71
平均値	63.2		9.33	16.6	83	75	116.5
標準偏差	13.4		0.74	6	34.3	19.9	30

表6 間質性膀胱炎患者におけるRTX膀胱内注入療法の効果

パラメータ	治療前	治療後1週	治療後1ヶ月	治療後3ヶ月	治療後5ヶ月
疼痛スコア	9.33(0.74)	2.75(1.00)***	5.17(2.87)*	5.67(2.67)	7.92
1回平均排尿量(ml)	83.0(34.3)	112.7(29.2)*	111.2(17.8)*	NE	NE
1日平均排尿回数(回)	16.6(6.0)	14.9(4.2)	14.5(3.1)	NE	NE
初発尿意時容量(ml)	75.0(19.9)	83.7(32.9)	81.0(21.5)	NE	NE
最大尿意時容量(ml)	116.5(30.0)	136.2(39.4)	128.2(20.7)	NE	NE

6症例の平均値(標準偏差)を示す。NEは測定せず。

* $p<0.05$, *** $p<0.001$ (paired t-test)

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発生や膀胱部痛などの間質性膀胱炎に伴う症状の伝達路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らによって初めて報告され、それ以降、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、現時点では症例数が少なく、本療法の有効性を正確に判定することは困難であるが、脊髄疾患による神経因性排尿筋過活動だけではなく、特発性排尿筋過活動や間質性膀胱炎に対してもある程度有効であることが示唆された。特に、間質性膀胱炎患者では、治療後数日以内に膀胱部痛を劇的に軽減する効果を認められたが、その効果の持続は2~3か月と短く、排尿回数、一回排尿量を大きく改善させるまでには至らなかった。今回の検討では、排尿筋過活動患者において、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る。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。

本療法は、過度に膀胱支配神経が傷害されると、理論的には尿意の消失や膀胱収縮不全による尿排出障害が副作用として生じる可能性があることが危惧される。脊髄疾患による神経因性排尿筋過活動患者の場合には、多くは膀胱知覚が消失しており、間歇的導尿を必要とするような尿排出障害も既に存在するため、このような副作用が生じても臨床的に問題となることはまれと考えられるが、特発性排尿筋過活動や間質性膀胱炎の患者では大きな問題となる。しかしながら、今回の検討では、特発性排尿筋過活動

や間質性膀胱炎の患者で、治療後、尿意が消失したり、尿排出障害が実際に生じた症例はなかった。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。本注入療法は、間質性膀胱炎患者に対して、治療後早期から、膀胱部痛を軽減する効果を示したが、その効果の持続は2~3か月と短く、排尿回数、一回排尿量を大きく改善させるまでには至らなかった。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。以上より、RTX膀胱内注入療法は、難治性膀胱蓄尿機能障害に対する新たな薬物療法として期待しうるものと考えられたが、適応症例の選別、投与量・投与方法等について、今後更なる検討が必要と思われた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

著書

- 1) Wyndaele JJ, Castro D, Madersbacher H, Chartier-Kastler E, Igawa Y, Kovindha A, Radziszewski P, Stone A, Wiesel P: Neurogenic Urinary and Faecal Incontinence. In Incontinence. Eds: Abrams P, Cardozo L, Khoury S and Wein A. pp. 1059-1162, Health Publication Ltd, Editions 21, Paris, 2005.

- 2) Igawa Y: Neurophysiology. ICS Course 4, Neurourology Advanced Course. Ed. Wyndaele JJ, pp1-12, ICS 2005, Montreal.
- 3) 井川靖彦, 柿崎秀宏, 後藤百万, 百瀬 均, 横山 修, 関 成人, 近藤厚生:二分脊椎症の伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン. 過活動膀胱診療ガイドライン. 日本排尿機能学会編集. 日本泌尿器科学会推薦. pp. 67-79, Blackwell Publishing, 2005.
- 4) 柿崎秀宏, 井川靖彦, 後藤百万, 武田正之, 長谷川友紀, 小柳知彦:慢性期脊髄損傷における排尿障害の診療ガイドライン. 過活動膀胱診療ガイドライン. 日本排尿機能学会編集. 日本泌尿器科学会推薦. pp. 57-65, Blackwell Publishing, 2005.
- 5) 吉田正貴, 井川靖彦, 小原健司, 関 成人:薬物療法. 過活動膀胱診療ガイドライン. 日本排尿機能学会編集. 日本泌尿器科学会推薦. pp. 33-45, Blackwell Publishing, 2005.
- 6) 井川靖彦:尿失禁の原因と治療法. わたくしたちの健康読本. 長野県医師会広報委員会編集. 長野県医師会発行. 2005.
- 7) 井川靖彦:アトロピン抵抗性膀胱収縮と排尿障害. 排尿障害のマネージメントQ & A. 2005.
- 5) 西沢 理, 井川靖彦, 石塚 修, 加藤晴朗, 関 聡:尿失禁における排尿障害の診療ガイドライン. 排尿障害プラクティス, 13(2): 22-29, 2005.
- 6) 井川靖彦:二分脊椎症における排尿障害の診療ガイドライン. 排尿障害プラクティス, 13(2): 38-46, 2005, 18(1):230-231, 2005.
- 7) 市野みどり, 井川靖彦, 西沢 理:排尿障害の病態とウロダイナミックス. 治療学, 39(11): 27-30, 2005.
- 8) 井川靖彦, 市野みどり, 関 聡, 西沢 理:神経因性膀胱における尿失禁の管理と外科的治療. 小児科診療, 68(9): 96-105, 2005.
- 9) 石塚 修, 田辺智明, 中山 剛, 今村哲也, 市野みどり, 関 聡, 井川靖彦, 西沢 理:日常診療に役立つ夜間頻尿の診断・治療のアルゴリズム. Urology View, 3(5): 32-35, 2005.
- 10) 関 聡, 井川靖彦:排尿障害の薬物療法. 神経内科, 64(1):51-55, 2006.
2. 学会発表
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: なし
3. その他: なし

論文

- 1) 山口 脩, 西沢 理, 武田正之, 横山 修, 本間之夫, 柿崎秀宏, 小原健司, 後藤百万, 井川靖彦, 関 成人, 吉田正貴, ガイドライン作成委員会:過活動膀胱診療ガイドライン. 日本排尿機能学会誌, 16(2):225-252, 2005.
- 2) 柿崎秀宏, 井川靖彦, 後藤百万, 武田正之, 長谷川友紀, 小柳知彦:慢性期脊髄損傷における排尿障害の診療ガイドライン. 日本排尿機能学会誌, 16(2):, 2005.
- 3) 井川靖彦, 柿崎秀宏, 後藤百万, 百瀬 均, 横山 修, 関 成人, 近藤厚生:二分脊椎症の伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン. 日本排尿機能学会誌, 16(2):, 2005.
- 4) 井川靖彦, 柿崎秀宏, 後藤百万, 百瀬 均, 横山 修, 関 成人, 近藤厚生:二分脊椎症

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

高齢者の難治性過活動膀胱に対するレジニフェラトキシシン膀胱内注入療法

分担研究者 柿崎秀宏 旭川医科大学泌尿器科学講座 教授

研究要旨

難治性の過活動膀胱を有する7例に対し、外来にて局所麻酔下に50nMレジニフェラトキシシン膀胱内注入療法を施行し、その有効性、安全性について検討した。注入後1ヶ月時の効果判定は7例中4名で可能であった（他の3例は注入後1ヶ月未満）。この4例中1例で自覚症状および尿失禁の改善が確認された。副作用は7例中4例に一過性の膀胱刺激症状を認めたが、いずれも重篤なものではなかった。マーカインテストは、マーカイン注入後の膀胱容量の変化のみならず膀胱収縮圧の変化にも着目することにより、レジニフェラトキシシン膀胱内注入療法後の効果を予測する手段となりうる可能性が示唆された。

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、時として切迫性尿失禁を伴う状態は過活動膀胱と総称される。過活動膀胱の頻度は高く、QOLを障害することが報告されている。特に高齢者ではその傾向は強まり、社会的、精神的独立性の障害をもたらすことから、過活動膀胱に対する有効な治療法の確立は医療におけるきわめて重要な課題の一つとなっている。

平成16年度に検討を行った全身麻酔下での1 μ Mレジニフェラトキシシン膀胱内注入療法は、副作用もなく有効な手段と考えられたが、全身麻酔下に施行するため入院を要する点が治療法の普及の障害となると判断された。最近、局所麻酔薬を膀胱内に注入した後に低濃度（10-100nM）のレジニフェラトキシシン溶液を膀胱内に注入する治療法の報告が散見され、排尿筋過活動に起因する尿失禁が改善し、重篤な副作用もみられないとされている。

今年度の研究では、外来的に容易に施行可能なレジニフェラトキシシン膀胱内注入療法の確立を目的として、尿失禁を有する難治性過活動膀胱患者を対象に、外来で局所麻酔下に50nMレジニフェラトキシシン膀胱内注入療法を施行し、

その有効性、安全性について検討した。

B. 研究方法

行動療法や薬物療法を行っても症状の改善が得られない難治性過活動膀胱があり、レジニフェラトキシシン膀胱内注入療法の施行に同意した7例を対象とした。まず、24時間排尿記録および過活動膀胱症状質問票（以下OABSS）を記録した。

レジニフェラトキシシン溶解液の作成は、注入療法施行当日に行った。レジニフェラトキシシン（Sigma-8756）1mgをエタノール15.9mlで溶解し0.1mMとし、遮光条件下-4 $^{\circ}$ Cで保存。注入直前にこの溶解液1mlに生食9mlを加えて希釈し、ここから注射器で0.5ml取り出し、生食99.5mlに混注して50nM、100mlのレジニフェラトキシシン溶液を作成した。

外来にて仰臥位の状態で、12Fr.ダブルルーメンカテーテルを尿道より挿入し、膀胱を空虚にした後、まず膀胱内圧測定を施行。30ml/分の注入速度で生食を注入し、初発尿意、最大尿意、排尿筋不随意収縮出現時の膀胱容量とその収縮圧を測定。その後、再度膀胱を空虚とし、局所麻酔およびマーカインテストも兼ねて0.5%マー

カイン（ブピバカイン）40mlを2分かけて膀胱内に注入し、20分間貯留後、マーカインを回収。再度膀胱内圧測定を同条件で行った後、再び膀胱を空虚として50nM レジニフェラトキシシ溶液100mlを50cmH₂Oの高さから点滴注入し、症状およびバイタルサインを観察し、30分後回収した。

レジニフェラトキシシ膀胱内注入後の評価として、1週後、2週後に排尿記録とOABSSを評価し、1ヶ月後は排尿記録、OABSSに追加して、注入前と同条件での膀胱内圧測定を行った。その後は2~3ヶ月毎に排尿記録とOABSSを評価した。

（倫理面への配慮）

本研究の参加はあくまでも患者自身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、いかなる理由が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、本研究は旭川医科大学の倫理委員会の承諾を得て施行した。

C. 研究結果

1. 臨床的効果

レジニフェラトキシシ膀胱内注入を施行した7例中、注入後1ヶ月時の効果判定は4例で可能であった。まだ注入後1ヵ月時の効果判定に至っていない症例は3例あったが、副作用についてはこの3例を含めた7例で検討した。

対象は男性4名、女性3名。患者年齢は平均59歳で、最高齢は84歳であった。基礎疾患は、パーキンソン病、脊髄損傷、脊髄腫瘍、頸髄症、間質性膀胱炎、脳梗塞であった。

自己導尿を行い、尿失禁に対して1日1回連日オキシブチニン5mg溶解液を膀胱内に注入している症例が2例含まれている。

注入後、1ヶ月経過観察できた4例の内訳を示す。症例1は57歳女性。排尿困難と切迫性尿失禁が主訴であるが、排尿障害の原因は不明である。残尿が100ml以上あるため自己導尿を行うも、尿失禁の程度が強くQOLが著明に障害されていた。内服の抗コリン剤では尿失禁はコントロールできず、連日のオキシブチニンの膀胱内注入により、注入直後は尿禁制が保たれていた。症例2は78歳男性。パーキンソン病で、頻尿、切迫性尿失禁のある過活動膀胱患者である。抗コリン剤無効であった。症例3は84歳男性。脳梗塞後遺症による過活動膀胱で、抗コリン剤無効であった。症例4は、61歳男性。頸椎症性頸髄症の患者である。抗コリン剤内服でも症状が改善しなかった。症例2から4の男性における前立腺肥大症はいずれも軽度で、過活動膀胱の主要な原因ではなかった。

注入前値を100%とした場合の注入後1月時の各パラメーターの変化を図1に示す。OABSSは、症例1が15点から11点に改善したのに対し、症例2と3は変化なく、症例4は、12点から15点に悪化している。尿回数はすべての症例でやや増加傾向であった。膀胱内圧上の膀胱容量は、症例3でやや低下した以外は変化がなかった。

一般的な自覚症状としては、症例1では尿失禁の頻度の変化はないもの、一回の尿失禁量が明らかに減少し、パッドでの対応が容易となり、またオキシブチニン膀胱内注入が不要となって満足できる結果となった。症例2から4は、自覚症状としても治療前と変化がなかった。

5%マーカイン40ml膀胱内注入前後の膀胱容量と膀胱収縮圧についても検討した（図1）。膀胱容量は症例1では150%、症例4では280%の増加となったが、症例2、3では変化が見られなかった。膀胱収縮圧は、症例1では前値の55%に低下し（図2）、また症例2では前値の75%に低下したが、症例3、4では変化がみられなかった。マーカイン注入により膀胱容量が増加し、かつ膀胱収縮圧が低下した症例1のみが自覚症状の明らかな改善を認めた。

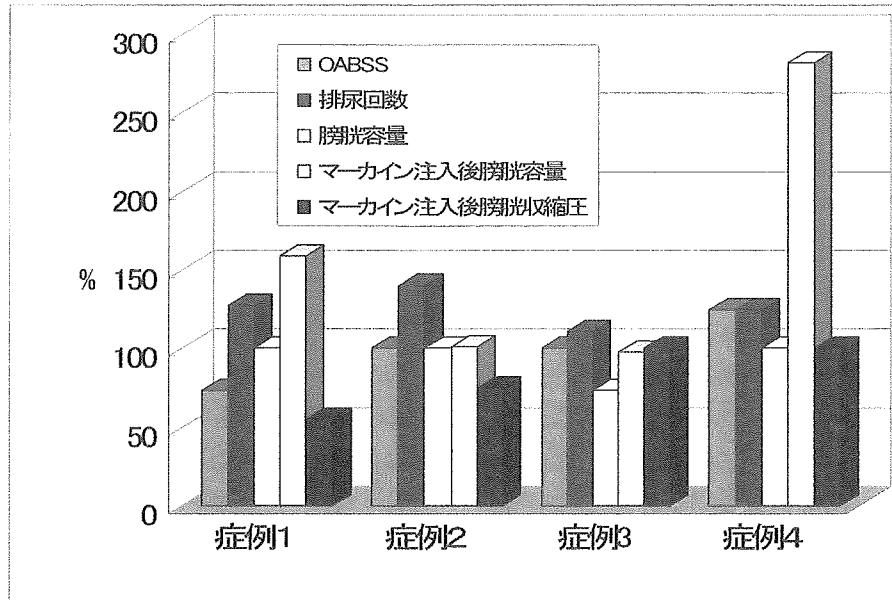


図1 レジニフェラトキシン膀胱内注入療法前後の変化（注入前を100%として表示）

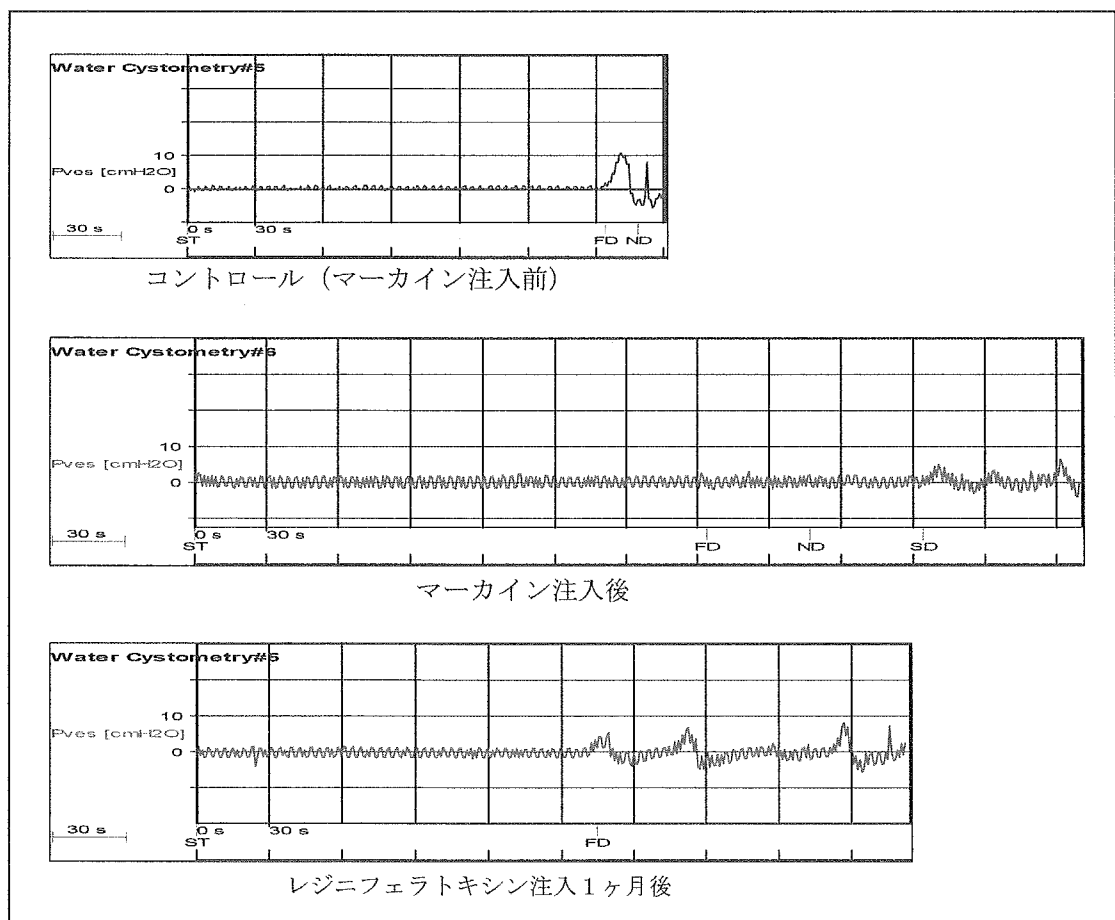


図2 症例1のマーカイン注入前後と、レジニフェラトキシン注入1ヶ月後の膀胱内圧測定所見

マーカイン注入後、排尿筋不随意収縮の出現が延長し、かつ収縮圧が小さくなっている。レジニフェラトキシン注入後1ヶ月では、排尿筋不随意収縮が出現する膀胱容量は変わらないが、収縮圧が小さくなっている。

2. 副作用

レジニフェラトキシン膀胱内注入直後の不随意的な排尿反射の出現を7例中3例に認め、いずれも注入しておよそ5分後に生じた。そのうち脊髄損傷の1例は下肢の軽度のけいれんが認められたが、血圧の上昇は認められなかった。間質性膀胱炎の症例では膀胱痛が注入直後から生じ、10分程度でレジニフェラトキシン溶液を回収した。いずれも、重篤な副作用ではなく、特に処置も不要でそのまま帰宅可能であった。

D. 考察

本研究では、外来的に局所麻酔下で低濃度のレジニフェラトキシン膀胱内注入療法を施行し、その効果と副作用を検討した。

症例2と4は、膀胱内圧測定上、尿意の低下と膀胱の弱い不随意収縮を認め、**detrusor hyperactivity with impaired contractility (DHIC)**の状態と考えられる。症状は過活動膀胱であるが、これらの症例では治療前からもともと膀胱容量は十分あり、レジニフェラトキシンによる膀胱容量の増大効果は期待できない可能性があるかと推測された。今回の対象はすべて切迫性尿失禁をともなう難治性の過活動膀胱症例であったことを考慮すると、レジニフェラトキシン膀胱内注入1ヶ月後の有効性が25%（4例中1例）という今回の結果は、決して不満足なものではなく、本治療法の有用性が示されたと考えらるべきであろう。薬物療法の継続が困難な過活動膀胱の症例を含め、今後は多数例を対象に積極的に本治療法を外来で施行していく予定である。

レジニフェラトキシン膀胱内注入療法の効果を予測する試みとして、全例にマーカインテストを行った。マーカイン注入後に膀胱容量の増大と膀胱収縮圧の低下といういずれの変化も認められなかった症例2と3では、レジニフェラトキシン膀胱内注入の効果もみられなかった。症例4はマーカインテストで膀胱容量が著明に増加したが、膀胱収縮圧の低下は認められず、レジニフェラトキシン膀胱内注入の効果もみら

れなかった。一方、マーカインテストにより膀胱容量の増大と膀胱収縮圧の低下の両方が観察された症例1のみがレジニフェラトキシン膀胱内注入後に自覚症状の改善を認めており、またレジニフェラトキシン注入後1ヶ月時の排尿筋不随意収縮圧も減少しており（図2）、治療後の尿失禁量の減少に関係しているものと思われる。症例は少ないが、マーカインテストは膀胱容量だけでなく膀胱収縮圧の変化にも着目することにより、レジニフェラトキシン膀胱内注入療法の効果を予測する手段となる可能性があると考えられた。

副作用としては、7例中3例にレジニフェラトキシン注入後およそ5分で不随意的な排尿反射の出現を認めた。これは注入直後の膀胱C線維の刺激作用によるものと考えられた。いずれも重篤な副作用ではないが、レジニフェラトキシン溶液を30分間膀胱内に貯留することが困難となり、薬剤の効果に何らかの負の影響を与えた可能性は否定できない。

E. 結論

難治性の過活動膀胱を有する7例に対し、外来にて局所麻酔下に50nMレジニフェラトキシン膀胱内注入療法を施行した。注入後1ヶ月時の効果判定は7例中4名で可能であった。この4例中1例で自覚症状および尿失禁の明らかな改善が確認された。副作用は7例中4例に一過性の膀胱刺激症状を認めたが、いずれも重篤なものではなかった。以上より、高齢者の難治性過活動膀胱に対する50nMレジニフェラトキシン膀胱内注入療法は外来で容易にかつ安全に施行可能であり、有用な治療法であると判断された。

マーカインテストは、膀胱容量の変化のみならず膀胱収縮圧の変化にも着目することにより、レジニフェラトキシン膀胱内注入療法後の効果を予測する手段となりうる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

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。レジニフェラトキ

シン膀胱内注入直後の不随意的な排尿反射の出現や膀胱痛が4例で認められたが、いずれも重篤な副作用ではなく、特に処置も不要でそのまま帰宅可能であった。

G. 研究論文

1. 論文発表

- 1) 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；新しい疾患概念. *Urology View* 3(2): 20-26, 2005
- 2) 谷口成実、柿崎秀宏、沼田 篤：正常な排尿とは. *治療学* 39(11): 1155-1158, 2005
- 3) 柿崎秀宏、谷口成実、沼田 篤：神経因性膀胱の臨床. *治療学* 39(11): 1169-1172, 2005
- 4) 柿崎秀宏、谷口成実、沼田 篤、安住 誠、芳生旭辰：前立腺肥大症に合併した過活動膀胱の治療. *Pharma Medica* 24(2): 41-44, 2006
- 5) Kitta T, Kakizaki H, Furuno T, Moriya K, Tanaka H, Shiga T, Tamaki N, Yabe I, Sasaki H, Nonomura K: Brain activation during detrusor overactivity in patients with Parkinson's disease: A positron emission tomography study. *J Urol* 175: 994-998, 2006

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

夜間多尿の主因である水分過剰摂取の血液粘調度に及ぼす影響をボランティアで検討した。その結果、1日2リットル以上の水分摂取で血液粘調度は最大8%低下したが、早朝の血液粘調度に変化はなかった。また、血液粘調度はヘモグロビンや赤血球数と強い正の相関があり、HANP と負の相関があったことから、水分過剰摂取は脳梗塞や虚血性心疾患の予防になるとは言い難い。さらに、夜間頻尿で困る人に比べて困らない人では血中メラトニンが高値であったことから、睡眠障害が夜間頻尿の困る程度と強く関連していることが判明した。

A. 研究目的

夜間頻尿は高齢者の生活の質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が、これまでの私たちの検討から、夜間多尿の主因は水分過剰摂取であり、夜間膀胱容量の低下の主因は睡眠障害と考えられた。しかし、脳梗塞や虚血性心疾患の予防に血液をサラサラにすることが薦められ、飲水が血液粘調度を低下させるという明確な報告はないにも関わらず、多量の飲水が血液の流れを良くすると信じられている。そのため、夜間多尿の患者に飲水制限を勧めてもなかなか実行してくれない。そこで、本年度は血液粘調度に着目し、過剰飲水、血液粘調度と夜間頻尿の関係について検討した。また、昨年度はメラトニンと夜間頻尿の関係について検討したが、本年度も昨年度と同様の検討を加え、睡眠障害の夜間頻尿における重要性を再度検討した。

なお、今年度は夜間頻尿に対するメラトニンと睡眠薬の効果の比較の予定であったが、症例が十分に集まらなかったため次年度に持ち越すこととした。

B. 研究方法

1. 血液粘調度の日内変動と空腹時1リットル飲水後の血液粘調度の推移：医局員健常ボランティア3例（男1例、女2例、30-51歳）で、6時、10時、14時、18時、22時に採血し、血液粘調度を求め、日内変動の有無を調べた。また、別の日の夕方空腹時に5分間で1リットルの水を飲み、その前、1時間後と2時間後に採血して血液粘調度を測定した。血液粘調度はヘパリン採血し、室温状態で30℃から下降して最も粘調度の安定する28℃の時点の粘調度を求めた。
2. 1週間1日2リットル飲水における血液粘調度の推移：医局員健常ボランティア10例（男9例、女1例、30-62歳）で早朝に採血し、その後、1日2リットル以上を毎日飲水し、1週間後の早朝に再度採血して血液粘調度を求めた。また、2リットル飲水前と飲水中の日中の排尿回数と夜間就寝中の排尿回数を聴取した。
3. 夜間頻尿と血液粘調度やメラトニンとの関係：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、泌尿器科外来患者を加えたボランティア202例（男97例、女105例、23-84歳）であった。日中と夜間就寝中

の排尿回数、夜間排尿の困る程度（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、HANP、BNP、血漿浸透圧や血液粘調度等を測定し、夜間排尿回数や夜間排尿の困る程度別にデータを比較し、血液粘調度とその他のデータとの関連も検討した。

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. 血液粘調度の日内変動と空腹時1リットル飲水後の血液粘調度の推移：血液粘調度は1日のうちで最も高い値を基準にすると最大7%変動したが、その変動する時刻には個人差があった。1リットルの飲水では3例とも血液粘調度は1時間後には低下し、2時間後には1例で若干上昇したが、2例では更に低下した。その最大変化率は8%であったが、3例とも飲水後の2時間30分の間に3回の排尿があった。
2. 1週間1日2リットル飲水における血液粘調度の推移：1週間2リットル以上の飲水で、早朝の血液粘調度は最大で8%低下した例がいたが、平均では前の早朝血液粘調度 (5.76 ± 0.47 mP/s) と1週間後の早朝血液粘調度 (5.64 ± 0.38 mP/s) に差はなかった。排尿回数は日中が平均6.9回から9.0回へと有意 ($p=0.046$) に増加し、夜間は平均0.4回から0.5回へとわずかに増加したが有意差はなかった。
3. 夜間頻尿と血液粘調度やメラトニンとの関係：血液粘調度(x)はその他のデータと比較すると、ヘモグロビン ($y=2.33x + 1.84$, $r=0.885$)、赤血球数 ($r=0.835$)、ヘマトクリット ($r=0.676$) と強い正の相関があり、HANP とは負の相関 ($y=-9.12x + 62.07$, $r=0.403$) があったが、バゾプレシン、血液浸透圧、夜間排尿回数、夜間排尿の困る程度や年齢とは相関しなかった。夜間頻尿が困らない136例（困らない、少し困る）と困る41例（結構困る、大変困る）で

は、困らない例のメラトニン 3.9 ± 3.1 pg/ml は、困る例のメラトニン 2.8 ± 0.2 pg/ml より有意 ($p < 0.001$) に上昇しており、困らない例のセロトニン 0.03 ± 0.02 pg/ml は、困る例のセロトニン 0.02 ± 0.01 pg/ml より有意 ($p=0.012$) に上昇していた。しかし、その他のデータでは有意な差はなかった。

D. 考察

血液粘調度は1日のうちで最大7-8%変動したが、1日に2リットル以上の水分を摂取しても、健常者では夜間排尿があってもなくても早朝の血液粘調度は特に変化しないことが分かった。血液粘調度は血液浸透圧やバゾプレシンとは相関せず、ヘモグロビン、赤血球数、ヘマトクリットと強い正の相関を示し、逆にHANPと負の相関を示した。このことは、血液粘調度は主にヘモグロビンや赤血球数に相関し、血液粘調度が低下するのは貧血状態で、血液粘調度が更に低下するのはHANPが上昇する心不全傾向であることを意味する。つまり、脱水でない限り、血液粘調度が低下するのは病的状態であると言える。これらの結果は夜間多尿の症例に水分制限を勧める根拠になり得る。一方、昨年同様にメラトニンは夜間排尿の困らない例で高値であり、昨年(92例)より例数が増えた分、有意差が大きくなった。セロトニンも昨年同様に夜間排尿の困らない例で高値であったが、例数が増えたのに有意差は小さくなった。一方、ADHは昨年より例数が増えたら有意差がなくなった。したがって、夜間排尿が困るか困らないかに最も強く関係するのはメラトニンの値、つまり睡眠深度との関係と考えられる。

E. 結論

夜間多尿の主因の水分過剰摂取は早朝の血液粘調度を低下させず、脳梗塞や虚血性心疾患の予防になるとは言えない。夜間排尿が困るのはメラトニン低下による睡眠障害が主因である。今後、睡眠物質のメラトニンと睡眠薬の就寝前摂取が高齢者の夜間頻尿にどのように効果を発揮するのか様々な面から検討したい。

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

過活動膀胱に対する A 型ボツリヌス毒素
膀胱排尿筋内注射療法に関する研究

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

17年4月1日から現在（18年3月16日）までの間に、神経因性過活動膀胱患者7名に8回、非神経因性過活動膀胱患者3名に3回、間質性膀胱炎患者4名4回、計14名の患者に15回のボトックス膀胱壁内注射療法を行った。効果判定時期に至っていない神経因性過活動膀胱患者への1回、非神経因性過活動膀胱患者への1回を除く13回の内、神経因性過活動膀胱患者への7回、非神経因性過活動膀胱患者2回の小計9回では尿失禁がほぼ消失し、患者の満足度は大きく、著効と判定された。間質性膀胱炎患者への4回では1回のみが有効とみなされた。

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射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、主として膀胱体部で側壁から後壁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

17年4月1日から現在（18年3月16日）までの間に、神経因性過活動膀胱患者7名に8回、非神経因性過活動膀胱患者3名に3回、間質性膀胱炎患者4名4回、計14名の患者に15回のボトックス膀胱壁内注射療法を行った。効果判定時期に至っていない神経因性過活動膀胱患者への1回、非神経因性過活動膀胱患者への1回を除く13回では、神経因性過活動膀胱患者への7回、非神経因性過活動膀胱患者2回の小計9回では尿失禁がほぼ消失し、患者の満足度は大きく、著効と判定された。

間質性膀胱炎患者への4回では1回のみが有効とみなされた。

D. 考察

ボトックス膀胱壁内注射療法は膀胱排尿筋の収縮を抑制し、頻尿・尿失禁を改善するが、同時に尿排出力を抑制する。自己導尿を施行している神経因性過活動膀胱患者では尿失禁を改善し、患者の満足度が高い治療法である。

しかし、自排尿をしている非神経因性過活動膀胱患者に対し、作用が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。投与方法、投与量への更なる検討が必要である。また、間質性膀胱炎患者への有効性の検討が必要と考えられる。

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

1. 論文発表

渡邊健志、斎藤源頭、平川真治、宮川征男：ボツリヌス毒素膀胱壁内注射療法 2 例の経験. 日本泌尿器科学会雑誌 96(4): 511-514, 2005

2. 学会発表

「神経因性膀胱の治療最前線 3. 難治性急迫尿失禁症例に対するボツリヌス毒素膀胱壁内注射療法の経験」 第12回日本排尿機能学会シンポジウム 2005年10月5-7日.

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（長寿総合研究事業）
分担研究報告書

高齢者排尿障害に関する一般内科医の知識獲得と診療の実行

分担研究者 長谷川友紀 東邦大学医学部公衆衛生学 教授

研究要旨

昨年度に決定した方法論に従って、一般内科医を対象に講習会を開催して高齢者排尿障害に対する診療法の獲得を図った。次いで、各クリニックで一般内科医向けの判断基準で排尿障害の質・程度を判定して、治療対象患者を選択してもらい、実際の治療による効果を判定してもらった。診断から治療効果判定にいたるまでを、ドリル形式のデータ報告書の形で主任研究者に報告する形をとった。このようなアプローチにより、一般内科医にはなじみの薄い排尿障害の診療が浸透する可能性がある。

A. 研究目的

高齢者においては排尿障害の頻度は高く、QOLも大いに障害されている。最近の岡村らの研究では、一般内科医を受診する50歳以上の人々のうち、男性、女性とも1/3が何らかの排尿障害を有していると考えられる。これらの人々をピックアップし、治療が必要かどうか判断して、実際に治療、あるいは泌尿器科医を受診させるためには、この分野における一般内科医の診療能力の向上が重要である。昨年度、岡村は「一般内科医のための高齢者排尿障害診療マニュアル」を作成した。これを教材に、一般内科医の診療向上に関する研究を行った。講習会の開催やパンフレットの配付だけでは、診療技術が向上しないことはすでに報告されている。この研究では、データ収集をドリル形式で行い、排尿障害の診断、治療、効果判定を行えるようにした。

B. 研究方法

昨年度に作成した研究のフローチャートを図1に示す。この流れにそって研究を進めた。

C. 研究結果

フローチャートの各項目がなされた日程を以下に示す。まず、教材として「一般内科医のた

めの高齢者排尿障害診療マニュアル」を作成して、国立長寿医療センターホームページ上に掲載した(5.26.2005)。大府・東浦地区の医師会の協力を得て、7月1日～8月31日までの間に17の診療所に通院している50歳以上の1,120人を対象にアンケート調査を実施した。その結果の解析(岡村分担報告)と内科医が行うべき診療方法に関する講習会を、9月1日と7日に行った。講習会に参加した診療所医師数は16人であった。講習会に関するアンケート調査の結果を表1に示す。

講習会の評価は概ね良好であった。9月にデータ報告用紙、患者が理解しやすい記載例を示した排尿記録用紙、国際前立腺症状スコア、国際尿失禁会議質問票を作成した。表2にデータ報告用紙を示す。手順に従って質問票の回答を記録用紙に写し、残尿量、排尿記録をサマライズすることで、何が排尿障害の問題となっているか、重症度を判断できるようになっている。治療法を選択し、治療後の効果判定を行い、記載する。10月中旬から3ヶ月間、東浦地区の5診療所の一般内科医がこの指針に従って排尿障害の診療を行った。表3にこれまでにを行った5施設での症例を示す。最終的な排尿障害重症度では、男性で重症が7例、中等症が8例、軽症0例、女性でそれぞれ14例、8例、1例であった。

女性で尿失禁ありと回答したのは18例(78%)あった。表3に示した排尿障害に対して行った治療とその効果を表4に示す。

内科医であっても障害に適合した治療を選択できたと考えられた。治療効果もやや有効以上が男性で7/12(58%)、女性で17/19(89%)に認められた。また、患者の治療に対する満足度は、ほぼ満足以上は男性で42%、女性で84%に認められた。

今年度と来年度は引き続き、大府地区の10施設において、5施設にわけて3ヶ月ずつ、6ヶ月間を費やして、一般内科医が実際の診療にあた

り、マニュアルに沿った診療が有効に機能するか否かを検討する予定である。

D. まとめ

排尿障害は高齢者のQOLをおおいに障害する症状であり、高齢化が著しく進行している現在、診療所の内科医も積極的にその診療に関わっていく必要があると考える。現在の内科医のこの分野での診療能力は必ずしも高くない。教材の提供、講習会だけでなく、ドリル形式で排尿障害の診療を実際に行っていただくことで有効な診療方法を伝達できる可能性がある。

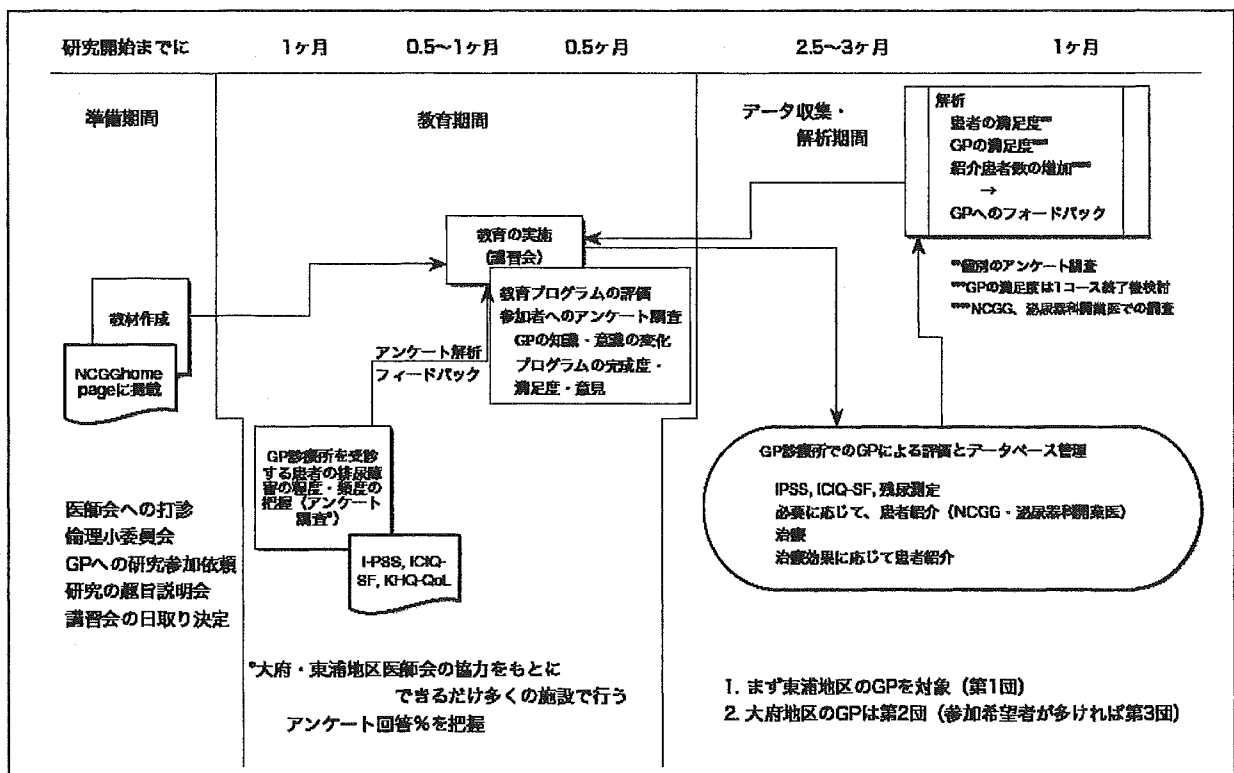


図1 研究フローチャート

表1. 講習会の評価

排尿障害の機序と要因	よくわかった	44%
	大体理解できた	44%
	あまりわからなかった	12%
重症度評価	よくわかった	44%
	大体理解できた	44%
	あまりわからなかった	12%
排尿記録の意義	よくわかった	89%
	大体理解できた	11%
治療法	よくわかった	67%
	大体理解できた	22%
	あまりわからなかった	11%
講習会の有用性	役に立つ	78%
	少し役に立つ	22%

患者個別記録用紙 (カルテ用)

ID 番号	氏 名
性 別	生年月日
治療中の 疾患名 (主なもの3つ)	年 月 日

主治医サイン

初 回 (月 日)	12) 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8.	医師による 評 価	希望する	希望しない																														
	<p>1) <input type="text"/> + <input type="text"/> = <input type="text"/> 4) <input type="text"/> + <input type="text"/> = <input type="text"/></p> <p>5) <input type="text"/> + <input type="text"/> = <input type="text"/> 7) <input type="text"/> + <input type="text"/> = <input type="text"/></p> <p>8) <input type="text"/> + <input type="text"/> = <input type="text"/></p> <p>9) <input type="text"/> + <input type="text"/> = <input type="text"/> 11) <input type="text"/> + <input type="text"/> = <input type="text"/></p> <p>☆残尿量: <input type="text"/> ml</p> <p>☆尿検査: 尿一般検査、尿沈渣、尿培養検査、尿細胞診 (施行したものに○)</p> <p>☆PSA 検査 (男性のみ): 施行せず、<input type="text"/> ng/ml (4.0ng/ml 以上は異常値)</p>	<table border="1"> <tr> <th>軽度</th> <th>中等度</th> <th>重度</th> </tr> <tr> <td>0-7</td> <td>8-19</td> <td>20-35</td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <th>軽度</th> <th>中等度</th> <th>重度</th> </tr> <tr> <td>0, 1</td> <td>2, 3, 4</td> <td>5, 6</td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <th>軽度</th> <th>中等度</th> <th>重度</th> </tr> <tr> <td><50</td> <td>50-100</td> <td>100 ≤</td> </tr> </table>	軽度	中等度	重度	0-7	8-19	20-35	軽度	中等度	重度	0, 1	2, 3, 4	5, 6	軽度	中等度	重度	<50	50-100	100 ≤	<table border="1"> <tr> <th>軽症</th> <th>中等症</th> <th>重症</th> </tr> <tr> <td>0</td> <td>1</td> <td>2, 3</td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <th>軽症</th> <th>中等症</th> <th>重症</th> </tr> <tr> <td>0</td> <td>1</td> <td>2, 3</td> </tr> </table>	軽症	中等症	重症	0	1	2, 3	軽症	中等症	重症	0	1	2, 3	<p>排尿症状重症度</p> <p>軽症</p> <p>中等症</p> <p>重症</p>
軽度	中等度	重度																																
0-7	8-19	20-35																																
軽度	中等度	重度																																
0, 1	2, 3, 4	5, 6																																
軽度	中等度	重度																																
<50	50-100	100 ≤																																
軽症	中等症	重症																																
0	1	2, 3																																
軽症	中等症	重症																																
0	1	2, 3																																
2 回目の受診 (月 日)	<p>☆排尿記録: 排尿回数 回 (総排尿量 ml): 1 回最小排尿量 ml ~ 1 回最大排尿量 ml</p> <p>昼間: 回 (ml): ml ~ ml</p> <p>夜間: 回 (ml): ml ~ ml</p> <p>☆障害名: 正常、尿排出障害、蓄尿障害、その他 ()</p> <p>☆治療: なし、あり</p> <p>1) 飲水指導 なし、あり、不明</p> <p>2) 行動療法 なし、膀胱訓練、骨盤底筋訓練、排尿誘導、不明</p> <p>3) 薬物療法 なし、αブロッカー、抗コリン剤、その他 ()</p> <p>4) その他治療 なし、()</p>	<table border="1"> <tr> <th>尿失禁</th> <th>排尿症状重症度</th> </tr> <tr> <td>1 ≤</td> <td>中等症</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>軽症</td> </tr> <tr> <td>尿失禁</td> <td>軽症</td> </tr> </table>	尿失禁	排尿症状重症度	1 ≤	中等症	0	軽症	尿失禁	軽症	<p>☆治療後残尿量: _____ ml</p> <p>☆患者満足度: _____</p> <p>満足、ほぼ満足、どちらともいえない、やや不満、不満</p> <p>☆治療効果評価 (主治医判断): _____</p> <p>著効、有効、やや有効、不変、悪化、不明</p> <p>☆泌尿器科紹介: _____</p> <p>なし、治療前あり、治療後あり</p>	<p>治療後 (月 日)</p>																						
尿失禁	排尿症状重症度																																	
1 ≤	中等症																																	
0	軽症																																	
尿失禁	軽症																																	

表3. 対象症例

	男性	女性
年齢	70.9±10.5	72.4±11.0
I-PSS	15.1±6.4	11.4±5.1
排出サブスコア	7.5±5.5	4.5±4.5
蓄尿サブスコア	7.7±3.0	6.9±4.0
QOLスコア	4.5±1.2	4.1±1.3
ICIQ-SFスコア	3.0±4.5	3.8±4.1
排尿症状重症度		
重症	4	2
中等症	11	16
軽症	0	5
総合重症度		
重症	7	14
中等症	8	8
軽症	0	1
排尿障害の内容		
蓄尿障害	8	18
尿排出障害	9	3
夜間多尿	3	11
多尿	5	2
正常	0	1
評価に至らず	1	3

表4. 治療内容と効果

	男性 (15)	女性 (23)
治療あり	12	20
飲水制限	4	12
膀胱訓練	0	6
骨盤底筋体操	1	13
薬物治療	12	12
αブロッカー	9	1
抗コリン剤	2	9
その他	1	1
医師による治療効果判定	12	19
著効	1	2
有効	2	10
やや有効	4	5
不変	5	2
患者の治療に対する満足度	12	19
満足	1	2
ほぼ満足	4	14
どちらともいえない	5	3
やや不満	2	0