



## 研究要旨

昨年度までの検討で、難治性の排尿筋過活動(DO)患者6例および間質性膀胱炎(IC)患者6例、計12例を対象としてレジニフェラトキシン(RTX)膀胱内注入療法を施行してきたが、無効例もあり、適応症例を治療前に選択できるような検査法が望まれた。そこで、今年度は、体性知覚の電気刺激閾値測定に使われているニューロメーターを膀胱粘膜知覚閾値測定に応用し、その刺激閾値に病態特異性があるとすれば、それがRTX療法の適応選別に利用できないかと考え、IC患者5例および前立腺肥大症(BPH)患者8例に対して、膀胱粘膜電気刺激知覚閾値(Current Perception Threshold: CPT)測定を行った。その結果、IC群ではBPH群に比べて、2500Hzおよび250Hzの周波数に対するCPT値はいずれも有意に(順に $p=0.036$ および $p=0.021$ )低下しており、5 Hzに対するCPT値も低い傾向( $p=0.084$ )を認めた。IC患者5例中3例にはRTX療法4週後にも同様の測定を行ったところ、臨床効果と並行して3種類いずれのCPT値も治療後増加する傾向があった。IC患者は膀胱粘膜知覚過敏があり、RTX療法は膀胱の知覚過敏を改善させる効果があることが示唆された。

## 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。その原因として、排尿筋過活動(DO: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(IC)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。昨年度までの研究では、難治性の排尿筋過活動患者(DO)6例(特発性、神経因性各3例)及び間質性膀胱炎(IC)患者6例、計12例を対象として、RTX膀胱内注入療法(濃度 $1\mu\text{g}$ , 100ml, 30分間)を施行し、その有効性および安全性を検討した。DO患者群では評価不能例1例を除く5名中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。IC患者群では6名中5名に治療後1週以内に症状が改善したが、その効果の持続は1~2か月間で

あった。治療中・治療後、特に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対する新しい治療法として期待するものと考えられたが、無効例もあり、適応症例を治療前に選択できるような検査法が望まれた。そこで、今年度は、体性知覚の電気刺激知覚閾値測定に使われているニューロメーターを膀胱粘膜知覚測定に応用し、その刺激閾値に病態特異性があるとすれば、それがRTX療法の適応選別に利用できないかと考え、前立腺肥大症(BPH)患者およびIC患者を対象として、ニューロメーターによる膀胱粘膜電気刺激知覚閾値(CPT)測定を行い、その有用性を検討した。

## B. 研究方法

対象は、難治性のIC患者で、RTX膀胱内注入療法に関して本研究計画の目的、方法、予測される利益・不利益等について説明を受け、書面にて研究参加に同意が得られた患者5例、および対照群としてBPHにて下部尿路機能検査を受ける患者で研究参加に同意が得られた患者9名とした。

いずれの患者も、下部尿路機能評価のために予定されていたVideo-Urodynamic study(V-UDS)の際に、V-UDSの直前に、CPT測定を行った。CPT測定には、ニューロメーター(Neurometer®, CPT/C electro-diagnostic neurostimulator, Neurotron Inc., Baltimore, MD, USA)を使用し、患者の体位はX線透視検査台で仰臥位とした。



バルーンの遠位端に電極を装着したバルーンカテーテルを尿道から膀胱内に留置し、刺激電極が膀胱頸部粘膜に接触するように固定した。不感電極として、大腿部内側に十分に広汎な表面積のある表面電極を貼付して、電気刺激を知覚するのが膀胱粘膜のみとなるよう工夫した。刺激電極および不感電極をニューロメーターに接続し、膀胱内の尿を回収し、膀胱を空虚な状態としてCPT測定を行った。まず刺激周波数を2500Hzに固定して、電気刺激強度を徐々に上げたり下げたりを繰り返して膀胱内での刺激が知覚できる閾値刺激強度を測定した。同様のCPT測定を、250Hz、5Hzについても反復した。IC患者5名中4名は、作用時間に比較的長い局所麻酔薬である0.5%ブピバカイン40mlを膀胱内に注入し、20分後に回収後、同様のCPT測定を反復した。その後、IC患者5名全例がRTX膀胱内注入療法（RTX1microM, 100ml, 30分間）を受けたが、そのうち、3名は、RTX注入療法4週後に、同様のCPT測定を反復した。尚、RTX膀胱内注入療法の詳細については昨年度の報告書を参照されたい。

統計学解析は、患者群間の比較にはunpaired t-testを用い、薬物投与前後での比較にはpaired t-testを用いた。p<0.05をもって有意差ありと判定した。

### C. 研究結果

表1にBPH患者9名のCPT測定結果を示す。2500Hz、250Hz、5Hzの膀胱粘膜電気刺激に対する平均CPT値は、順に、 $360.3 \pm 180.6$ 、 $159.4 \pm 98.3$ 、 $120.4 \pm 103.0$ であった。BPH患者9名中7名にDOを認めたと、DOの有無でこれらのCPT値に違いを認めなかった。

一方、IC患者の2500Hz、250Hz、5Hzに対する平均CPT値は順に、 $151.1 \pm 103.5$ 、 $39.0 \pm 20.7$ 、 $30.3 \pm 30.4$ であり(表2)、2500Hzおよび250Hzに対するCPT値は、IC患者群においてBPH患者群と比較して有意に(順に $p=0.036$ および $p=0.021$ )低下しており、5Hzに対するCPT値も低い傾向( $p=0.084$ )を認めた。

IC患者群において、ブピバカイン膀胱内注入後には、3種類いずれの周波数に対するCPT値も増加する傾向を認めたが、統計学的に有意なものではなかった(表2)。

RTX膀胱内注入療法4週後のCPT測定では、測定できた3名全例で、臨床症状の改善に並行して、治療前と比べて、いずれの周波数に対するCPT値も増加したが、統計学的に有意なものではなかった(表2)。

表1 前立腺肥大症患者における膀胱粘膜電気刺激知覚閾値 (CPT)

症例番号	年齢	DO	CPT		
			2500Hz	250Hz	5Hz
BPH 1	63	(+)	266	170	188
BPH 2	77	(-)	306	127	120
BPH 3	64	(+)	295	78	22
BPH 4	67	(-)	226	108	104
BPH 5	58	(+)	440	222	66
BPH 6	73	(+)	789	389	356
BPH 7	72	(+)	368	120	90
BPH 8	72	(+)	383	155	122
BPH 9	73	(+)	170	66	16
平均 (標準偏差)			360.3 180.6	159.4 98.3	120.4 103

DO: 排尿筋過活動

表2 間質性膀胱炎患者の治療前、ブピバカイン投与後、RTX投与後の膀胱粘膜電気刺激知覚閾値 (CPT)の変化

症例番号	年齢	性別	CPT2500Hz			CPT250Hz			CPT5Hz		
			治療前	Bup後	RTX後	治療前	Bup後	RTX後	治療前	Bup後	RTX後
IC1	50	女	153	150	300	56	46	NE	51	39	300
IC2	54	女	161	159	107	57	68	78	73	95	107
IC3	42	女	19	NE	NE	9	NE	NE	18	NE	NE
IC4	78	女	306	522	NE	46	110	NE	6	30	NE
IC5	68	女	117	224	384	27	57	151	4	11	100
平均 (標準偏差)			151.1 103.5	263.6 175.4	263.7 142	39 20.7	70.1 28	114.5 51.6	30.3 30.4	43.6 35.9	168 113.5

Bup後: ブピバカイン膀胱内投与後、RTX後: RTX膀胱内注入療法4週後

NE: 未測定



## D. 考察

レジニフェラトキシシン (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TRPV1受容体 (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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。TRPV1受容体は、知覚神経のうち、特に無髄C線維に局在することが知られているが、さらに、膀胱尿路上皮のものにも局在し、尿路上皮からのATPやNOの産生・遊離に関与し、これらの伝達物質を介して膀胱知覚伝達を調節していることが示唆されている<sup>3)</sup>。一方、間質性膀胱炎を含む膀胱部痛症候群患者では、膀胱粘膜下のTRPV1受容体陽性神経線維が増加しており、疼痛スコアと相関していたが、尿路上皮のTRPV1受容体密度は対照群と比べて有意な増加を認めず、疼痛スコアとの相関も認めなかったとの報告がある<sup>4)</sup>。

昨年度までの検討で、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、本注入療法は、IC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認めたが、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。しかしながら、排尿筋過活動患者では無効例もあり、IC患者では治療中に激しい膀胱部痛が誘発されるため全身麻酔を必要とすることが多いため、治療前により厳密に本注入療法の適応症例を選別する方法を開発することが望まれた。

前述したように、RTX膀胱内注入療法のターゲットが、主に、膀胱尿路上皮下に分布する知覚神経、特にC線維に存在するTRPV1受容体であるとすれば、このC線維の活動性 (感受性)を何らかの形で直接評価でき、その活動性が亢進している病態を捉えることができれば、RTX膀胱内注入療法の適応選択に利用できるかもしれないと考えた。皮膚における体性知覚神経の電気刺激閾値 (CPT)測定については、電気刺激の周波数の違い (2500Hz, 250Hz, 5Hz)によって、3種類の知覚神経、A-beta-fiber (太い有髄神経)、A-delta-fiber (細い有髄神経)、C-fiber (無髄神経)、のそれぞれに対応したCPTを測定することが可能である

ことが知られており、一般臨床にも既に応用されている。最近、Ukimuraらは、この体性知覚神経CPT測定用に使われているニューロメーターを用いて、膀胱後壁の粘膜CPT測定を健常ボランティアと神経因性膀胱患者を対象として試み、膀胱粘膜知覚の定量的なCPT測定が可能であると報告した<sup>4)</sup>。しかしながら、彼らが用いた刺激電極はカテーテル先端に付いており、膀胱内での電気刺激部位および電極と粘膜との接触状態を一定化させることが困難であった。そこで、今回の検討では、同じニューロメーターを用いたが、刺激電極をバルーンカテーテルのバルーンの遠位端に装着することによって、刺激電極が常に一定の接触状態で膀胱頸部固定できるような工夫を凝らして、膀胱頸部粘膜のCPT測定を行った。今回の検討では、正常対照群 (健常者群)を置いていないが、少なくとも膀胱内圧測定検査上、膀胱伸展知覚 (膀胱容量)は正常と評価されたBPH患者群に比べて、IC患者群では、2500Hz (A-beta-fiber)および250Hz (A-delta-fiber)の周波数に対するCPT値はいずれも有意に低下しており、5 Hz (C-fiber)に対するCPT値も低い傾向を認めた。このことから、IC患者においては、BPH患者群に比べて、膀胱粘膜知覚過敏状態が存在することを示唆され、かつ、その知覚過敏は3種類 (A-beta-fiber, A-delta-fiber, C-fiber) いずれの知覚神経も関与しているものと思われ。IC患者で認められた膀胱粘膜知覚過敏は、局所麻酔薬であるブピバカインの膀胱内投与によって緩和される傾向を認め、さらに、RTX治療後も臨床症状の改善と並行して3種類すべてのCPT値の改善傾向が認められた。以上の結果から、検討症例数が少なく、現時点では明確なことは言えないが、IC患者では、C線維だけではなく、A-beta-fiberやA-delta-fiberをも介する非選択的な膀胱粘膜知覚過敏が存在し、RTX膀胱内注入療法は、これら3種類すべての知覚神経の過活動状態を抑制することによって効果を発現するものと推測された。一方、排尿筋過活動 (DO)に関しては、BPH患者9名中7名にDOを伴っていたが、DOを有する7名とDOを認めなかった2名との間でCPT値を比較したが、一定の傾向を見出せなかった。今後症例数を増やしてさらなる検討する必要と考える。

## E. 結論

RTX療法は難治性の排尿筋過活動または間質性膀胱炎の患者に対する新しい治療法の1つとして期待しうることが示された。しかしながら、無効例もあり、有効例においてもその効果の持続期間



が短いなど、今後解決すべき課題も多い。ニューロメーターを用いた膀胱粘膜知覚閾値測定法は、IC患者の病態解析に応用できる可能性が示された。今後は症例数を増やして検討することによって治療効果判定や治療の適応選別等への応用も検討していきたい。

## F. 引用文献

- 1) Avelino A, Cruz F. TRPV1 (vanilloid receptor) in the urinary tract: expression, function and clinical applications. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2006 Jul;373(4):287-99.
- 2) Birder L. Role of the urothelium in bladder function. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2004; (215):48-53.
- 3) Mukerji G, Yiangou Y, Agarwal SK, Anand P. Transient receptor potential vanilloid receptor subtype 1 in painful bladder syndrome and its correlation with pain. *J Urol.* 2006 Aug;176(2):797-801.
- 4) Ukimura O, Ushijima S, Honjo H, Iwata T, Suzuki K, Hirahara N, Okihara K, Mizutani Y, Kawachi A, Miki T. Neuroselective current perception threshold evaluation of bladder mucosal sensory function. *Eur Urol.* 2004 Jan;45(1):70-6.

## G. 健康危険情報

特になし

## H. 研究発表

- 1) 高橋 聡, 井上隆太, 市原浩司, 舩森直哉, 塚本泰司, 柳瀬雅裕, 井川靖彦, 西沢 理: 間質性膀胱炎に対するレジニフェラトキシン膀胱内注入療法の経験. *泌尿紀要*, 32: 911-913, 2006.
- 2) 井川靖彦, 西沢 理: 過活動膀胱の新しい治療. *Urology View*, 5: 88-91, 2007.

## I. 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

## 研究要旨

難治性の過活動膀胱を有する14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、その有効性、安全性について検討した。注入後1ヶ月時に膀胱内圧測定を行えたのは12例であり、排尿記録等により効果判定は12例で可能であった。14例中4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14例中8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14例中13例で施行した。マーカイン注入前の膀胱容量100%に対し、マーカイン注入後の膀胱容量が120%以上増加した場合をマーカインテスト陽性とした。今回、レジニフェラトキシン膀胱内注入療法が有効であった4症例のうち、マーカインテストが施行された3例はすべてマーカインテストが陽性であった。この結果から、マーカインテストは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 $\mu$ Mレジニフェラトキ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ン膀胱内注入療法の施行に同意した14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°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（プロピバカイン）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ン溶液100mlを50cmH<sub>2</sub>O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ン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ン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

対象は男性7名、女性7名。患者年齢は平均50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、二分脊椎、潜在性二分脊椎＋脊髄係留症候群であった。頸髄損傷で膀胱瘻カテーテルの刺激が強いためレジニフェラトキシンの膀胱注を試みたのが1例、自己導尿を行い、尿失禁に対してオキシブチニン5mg溶解液を膀胱内に注入している症例が7例含まれている。

レジニフェラトキシン膀胱内注入を施行した14例中、注入後1ヶ月時の効果判定は12例で可能であった。

注入後、1ヶ月後の評価にてレジニフェラトキシンが有効であった3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9は70歳男性。54歳時に外傷により第11胸椎粉碎骨折し、受傷5ヶ月後に経尿道的前立腺切除術（TUR-P）を施行し、その後2時間毎に自己導尿を施行していた。61歳時より尿失禁のため1日2回オキシブチニンの膀胱内注入療法を施行し、尿失禁はほとんど認めていない。症例10は潜在性二分脊椎の女性例で、脊髄係留症候群に対し7歳時に脊髄係留解除術を施行。オキシブチニン6 mg/day内服と1日5回の自己導尿を施行していたが膀胱変形が悪化し、その後オキシブチニンの膀胱内注入療法を開始、最近ではプロピペリン10 mg/day内服と1日2回オキシブチニンの膀胱内注入療法を施行していたが、完全には尿失禁をコントロール出来ていなかった。

マーカイン注入前値を100%とした場合のマーカイン注入後の膀胱容量の変化を図1に示す。今回120%以上の変化を有意な膀胱容量の増加とし、これをマーカインテスト陽性とした。マーカインテスト陽性は症例1（159%）、症例4（136%）、症例5（217%）、症例7（239%）、症例9（178%）、症例10（123%）、症例12（131%）の7例であった。一方、マーカインテスト陰性は、症例2（101%）、症例3（98%）、症例6（113%）、症例11（55%）、症例13（109%）、症例14（97%）の6例であり、症例8はマーカインテスト未施行であった。

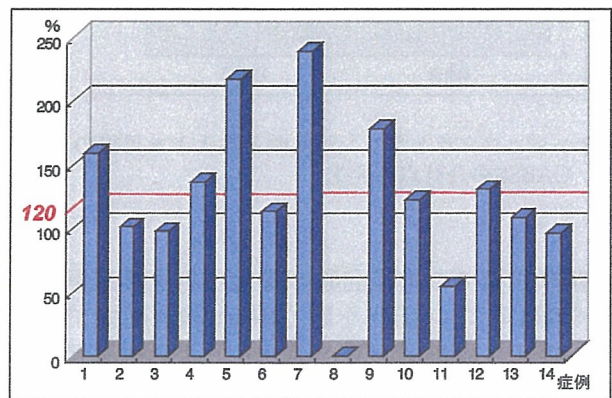


図1 マーカイン膀胱内注入療法前後の変化（注入前を100%として表示）

以下、マーカインテストの結果別に結果を示す。

#### a) マーカインテスト陽性例

レジニフェラトキシン注入前と注入1ヶ月後の膀胱内圧測定での膀胱容量の変化を図2に示す。症例4を除く6例で注入1ヶ月後に膀胱内圧測定を施行し得た。症例5、症例10で膀胱容量は増加しており、症例1もわずかに膀胱容量が増加している。

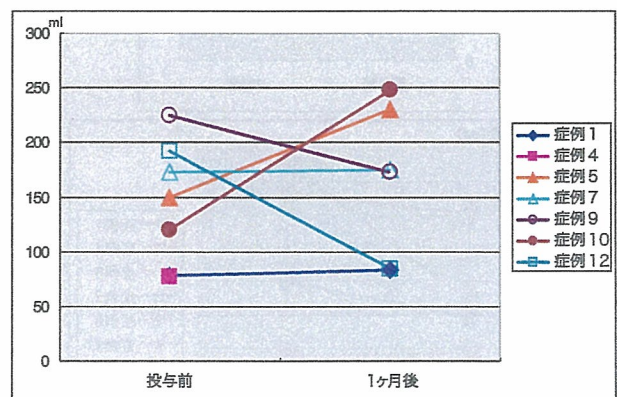


図2 レジニフェラトキシン注入前と注入1ヶ月後の膀胱内圧測定での膀胱容量の変化



OABSSの合計点の変化を図3に示す。症例5、9、12は尿意不明にてOABSSは検討不能であった。症例1、症例10でOABSSの低下を認め、症例4は不変であった。

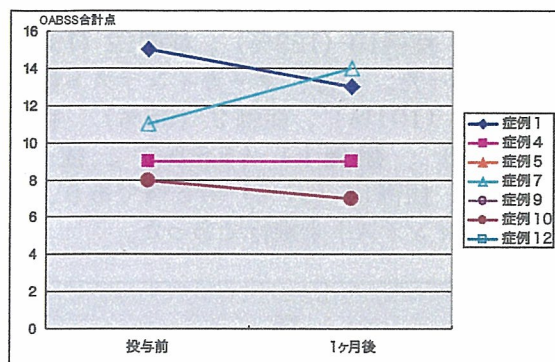


図3 レジニフェラトキシン注入前と注入1ヶ月後のOABSSの合計点の変化

排尿日記での排尿回数の変化、1回排尿量の変化を図4示す。症例5を除く6例で検討可能であった。症例1は排尿回数が減少し、1回排尿量が増加した。症例9では排尿回数の変化はなかったが、1回排尿量が増加した。症例10は排尿回数が増加しているが1回排尿量も増加しており、1日尿量の増加により排尿回数が増加したと考えられ

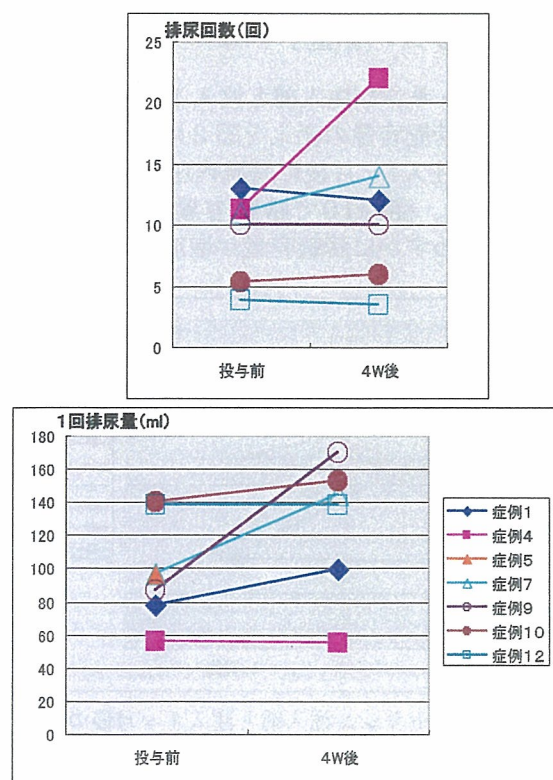


図4 レジニフェラトキシン注入前と注入1ヶ月後の排尿日記での排尿回数の変化(上)と1回排尿量の変化(下)

る。症例12は排尿回数が3.8回/日から3.5回/日にわずかに減少しており、1回排尿量も138.2ml/回から138.6ml/回にわずかに増加していた。

以上より、マーカインテスト陽性例におけるレジニフェラトキシン膀胱内注入療法の効果は、症例1で有効、症例9、10は排尿日記の結果から有効と判断した。

#### b) マーカインテスト陰性例

レジニフェラトキシン注入前と注入1ヶ月後の膀胱内圧測定での膀胱容量の変化は5例で検討可能であり、症例6で150mlから167mlと増加したが、他の4例ではほぼ不変であった。

レジニフェラトキシン注入前と注入1ヶ月後のOABSSの合計点の変化は4例で検討可能であり、症例2、6、14では合計点が減少し、症例3は同等であった。

排尿日記は6例で検討可能であった。排尿回数が減少した症例はなく、また1回排尿量が増加した症例も認めなかった。

以上より、マーカインテスト陰性例ではレジニフェラトキシン膀胱内注入療法の効果はOABSSによる患者の主観的な評価では3例でやや有効となるが、いずれも排尿日記から判断すると客観的には有効とはいえなかった。

#### c) マーカインテスト未施行例

症例8において、レジニフェラトキシン注入前と注入1ヶ月後の膀胱内圧測定での膀胱容量は334mlから396mlと増加した。レジニフェラトキシン注入前と注入1ヶ月後のOABSSの合計点はそれぞれ12点、6点であり、特に注入後に夜間頻尿が消失し、尿意切迫感、切迫性尿失禁の頻度も減少した。排尿記録上は排尿回数の減少はみられず、1回排尿量の増加もみられなかった。この症例は、総合的に有効と判断された。

## 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14例中8例に認め、いずれも注入しておよそ5分後に生じた。そのうち二分脊椎の女性は膀胱部痛のためレジニフェラトキシン膀胱内注入12分後に50ml減量したところ30分間貯留可能であった。さらに脊髄損傷の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。頸髄損傷の膀胱瘻の症例では、レジニフェラトキシン膀胱内注入直後から腹満感と発汗が出現したが、20分間貯留可能であった。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シ膀胱内注入療法を施行し、その効果と副作用を検討した。

今回の検討では、レジニフェラトキシシ膀胱内注入1ヶ月後の有効性が29%（14例中4例）であった。今回の対象はすべて難治性の過活動膀胱症例であったことを考慮すると、治療後1ヶ月後の有効性が29%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れるべきであろう。今後はさらに対象を拡大し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シ膀胱内注入療法の効果を予測する試みとして、マーカインテストを行った。レジニフェラトキシシ膀胱内注入療法が有効であった4症例のうち、マーカインテストが施行された3例はすべてマーカインテストが陽性であった。一方、マーカインテスト陰性例ではレジニフェラトキシシ膀胱内注入療法の有効性が認められなかった。以上より、マーカインテストにより膀胱容量が増大する症例は、レジニフェラトキシシ膀胱内注入療法が有効である可能性が高いと推測された。

副作用としては、14例中8例にレジニフェラトキシシ注入後およそ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シ溶液を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14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14例中4名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14例中8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シ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レジニフェラトキシシ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シ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8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. 研究発表

##### 論文発表

- 1) 柿崎秀宏、沼田 篤、加藤祐司、北原克教、奥山光彦、佐賀祐司：過活動膀胱の概念。臨床泌尿器科 60: 645-650, 2006
- 2) 柿崎秀宏、谷口成実、沼田 篤、安住 誠、芳生旭辰：過活動膀胱。治療 88: 405-410, 2006
- 3) 沼田 篤、橋爪和純、北 雅史、野田 剛、谷口成実、柿崎秀宏：プライマリケアに必要な過活動膀胱診療の実際。排尿障害プラクティス 14: 231-236, 2006
- 4) 沼田 篤、橋爪和純、北 雅史、野田 剛、谷口成実、柿崎秀宏：抗コリン薬に反応しない過活動膀胱の治療方針。Urology View 5(1): 92-95, 2007

##### 学会発表

沼田 篤、玉木 岳、佐々木 寛、野田 剛、谷口成実、柿崎秀宏：難治性過活動膀胱に対するレジニフェラトキシシ膀胱内注入療法の経験。日本排尿機能学会誌 17(1): 181, 2006

## 研究要旨

夜間頻尿の治療を目指して次の検討を行った。夜間多尿の主因である水分過剰摂取では早朝の血液粘調度に変化はなかった。夕方以降のウォーキングは夜間頻尿の改善に有効であった。夜間排尿が困らない人は困る人に比べて血清メラトニンが高値であり、睡眠障害が夜間頻尿の困る程度と関連すると考えられた。夜間頻尿に対するメラトニン2mg就寝前内服は睡眠薬リルマザホン2mgと同程度の治療効果を発揮した。夜間頻尿の治療は最終的には睡眠障害の改善であるから、下部尿路のみならず睡眠障害という観点からも治療法を選択すべきである。

### 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薦めてもなかなか実行してもらえない。そこで、昨年度からの継続であるが、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、水分出納と睡眠に対する効果を期待して運動療法のウォーキングの夜間頻尿に対する効果を検討した。一方、これも昨年度からの継続であるが、夜間排尿があっても困らない高齢者もいるので、夜間排尿が困らない例と困る例との比較から、夜間排尿が困ることに関連する血液生化学因子を検討した。さらに、睡眠障害の面から夜間頻尿治療を捉えて、睡眠物質の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した。

### B. 研究方法

#### 1. 1週間1日2リットル飲水における血液粘調度の推移：

対象は本研究に同意を得た31-75歳の健常ボランティア21例（65歳未満10例と65歳以上11例）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。

#### 2. 夜間頻尿に対するウォーキングの効果：

対象は本研究に同意を得た外来の前立腺肥大症患者47例で、通常の8週間以上の治療で夜間頻尿以外の症状は改善しているが、夜間2回以上の夜間頻尿のある症例を対象とした。ウォーキングは夕方以降の30分以上のウォーキングを8週間続けるもので、その前後に、体組成分析と血液生化学検査を行って、夜間頻尿の改善とデータの変化を検討した。

#### 3. 夜間頻尿を困ると感じる血液生化学因子の検討：

対象は本研究に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185例（男90例、女95例、23-84歳）であった。IPSSの各項目、QOLスコア、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、夜間排尿回数と夜間排尿の困る程度別にデータを比較検討した。

#### 4. 夜間頻尿に対するメラトニンと睡眠薬リルマザホンの効果：

対象は本研究に同意を得た夜間頻尿を主訴とする外来患者で、無作為にメラトニン群またはリルマザホン群に振り分け、それぞれメラトニン2mgまたは睡眠薬の塩酸リルマザホン2mgのいずれかを就寝前に内服し、4週間継続後にその効果を、夜間排尿回数、改善度、夜間排尿の困る程度、継続内服の希望などで比較した。また、その前後で、血液生化学検査を行い、データを比較した。



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. 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も、早朝の血液粘調度は変化しなかった(前： $5.61 \pm 0.44$  mP/s、1週間後： $5.56 \pm 0.43$  mP/s)。日中の排尿回数は65歳未満では $7.0 \pm 3.0$ 回から $9.3 \pm 2.6$ 回と有意( $p = 0.042$ )に増加したが、夜間は $0.4 \pm 0.9$ 回から $0.7 \pm 0.9$ 回と変わりがなかった。65歳以上では日中の排尿回数は $7.8 \pm 1.8$ 回から $11.2 \pm 3.0$ 回と有意( $p = 0.003$ )に増加し、夜間も $1.3 \pm 1.1$ 回から $2.6 \pm 1.2$ 回と有意( $p = 0.005$ )に増加した。

#### 2. 夜間頻尿に対するウォーキングの効果：

30例の症例(65-79歳)が8週間のウォーキングを行い得た。夜間排尿回数はウォーキング前後で $3.3 \pm 0.7$ 回から $1.9 \pm 0.8$ 回へと有意( $p < 0.001$ )に減少した。その他に、日中の排尿回数、血圧、体重、体脂肪率、浮腫率、血漿カテコラミン3分画、中性脂肪と総コレステロールが減少した。8週後に67%の症例が眠りが深くなったとの印象を持ち、60%の症例でウォーキングは夜間頻尿に有効であった。

#### 3. 夜間頻尿を困ると感じる血液生化学因子の検討：

夜間排尿の困る程度を、「困らない」と「少し困る」を困らないとし、「結構困る」と「大変困る」を困るとすると、対象のなかには、夜間排尿のないものが91例( $39.0 \pm 10.6$ 歳)、夜間排尿1回以上でそれが困らないものが60例(夜間排尿 $1.9 \pm 1.1$ 回、 $55.6 \pm 15.8$ 歳)、夜間排尿1回以上で困るものが34例(夜間排尿 $2.4 \pm 1.4$ 回、 $57.1 \pm 17.4$ 歳)いた。夜間排尿1回以上で困らない群と困る群の間で差のあった項目は、血清メラトニン濃度( $4.1 \pm 3.8$  pg/mlと $3.0 \pm 1.0$  pg/ml、 $p = 0.047$ )、夜間排尿回数( $p = 0.012$ )、IPSS合計スコア( $6.7 \pm 5.9$ と $9.1 \pm 7.6$ 、 $p = 0.047$ )とQOLスコア( $2.3 \pm 1.8$ と $3.8 \pm 1.8$ 、 $p < 0.001$ )であった。夜間排尿が2回以上で困らないものは26例(夜間排尿 $2.8 \pm 0.8$ 回、 $64.7 \pm 12.9$ 歳)、困るものは24例(夜間排尿 $3.0 \pm 1.2$ 回、 $62.3 \pm 16.3$ 歳)いた。夜間排尿が2回以上のこれら2群の間で差のあった項目は、血清メラトニン濃度( $5.4 \pm 5.3$  pg/mlと $3.1 \pm 1.1$  pg/ml、 $p = 0.023$ )とQOLスコア( $2.8 \pm 1.7$ と $4.4 \pm 1.5$ 、 $p < 0.001$ )のみであった。

#### 4. 夜間頻尿に対するメラトニンと睡眠薬リルマザホンの効果：

メラトニン内服群は20例、リルマザホン内服群は22例であった。夜間排尿回数は4週間後にはメラトニン群では $3.4 \pm 0.8$ 回から $2.6 \pm 0.9$ 回へと有意( $p < 0.001$ )に減少した。リルマザホン群でも $3.5 \pm 0.9$ 回から $2.5 \pm 1.1$ 回へと有意( $p < 0.001$ )に減少した。患者の印象を著効、有効、やや有効、無効または悪化の4段階で自己評価してもらうと、メラトニン群で著効10%、有効以上が35%、やや有効以上が80%であった。一方、リルマザホン群では著効18%、有効以上が45%、やや有効以上が64%で、有効以上もやや有効以上も両群間に差はなかった。夜間排尿の困る程度では、投与前には全例「困る」であったのが、4週間後にはメラトニン群の14例(70%)とリルマザホン群の11例(50%)が「困らない」になった。継続内服の希望では、メラトニン群の12例(60%)、リルマザホン群の6例(27%)がそれぞれの薬剤の内服継続を希望し、希望者はメラトニン群で有意( $p = 0.032$ )に多かった。継続を希望しない理由としてリルマザホン群では、睡眠薬がないと眠れなくなるのではと言った不安感をあげる例が多かった。午前中の血清メラトニン値はメラトニン群で4週間後に $5.9 \pm 5.6$  pg/mlから $84.7 \pm 69.4$  pg/mlへと著明に( $p < 0.001$ )増加したが、リルマザホン群では変化なかった。

### D. 考察

1日に2リットル以上の水分を摂取しても、健康者では早朝の血液粘調度は変化せず、高齢者では夜間排尿回数が有意に増加した。したがって、この結果は夜間多尿の症例に水分過剰摂取を止めさせる根拠になり得る。運動療法としてのウォーキングは夜間頻尿の改善のみならず、体重、体脂肪率、血圧や血液生化学データの改善など多くの有益な結果をもたらしたことから、生活習慣病の予防としても期待でき、ウォーキングが可能であれば積極的に薦めるべきと考えられた。一方、夜間排尿が困るか困らないかの違いは、睡眠物質であるメラトニンの血中濃度の差として表れた。この結果は睡眠障害のあることが夜間頻尿の困る主因であることを示している。メラトニンとリルマザホンの夜間頻尿に対する効果の比較では両群同程度に有効であった。しかし、睡眠薬に対しては習慣性への不安感があって継続希望は少なかった。これらのことから、睡眠障害治療という観点から夜間頻尿を捉えて治療法を選択することが必要と考えられた。

## E. 結論

夜間頻尿の治療は最終的には睡眠障害の改善であるから、下部尿路のみならず睡眠障害という観点からも治療法を選択すべきと考えられた。

## F. 研究発表

- 1) Sugaya K, Nishijima S, Oda M, Miyazato M, and Ogawa Y. Change of blood viscosity and urinary frequency by high water intake. *Int J Urol*, in press.
- 2) Sugaya K, Nishijima S, Owan T, Oda M, Miyazato M, and Ogawa Y. Effects of walking exercise on nocturia in the elderly. *Biomed Res*, in press.



## 研究要旨

18年4月1日から現在（19年3月15日）までの間に、神経因性過活動膀胱患者11名に11回、非神経因性過活動膀胱患者2名に2回、間質性膀胱炎患者1名1回、計14名の患者に14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3回を除く、神経因性過活動膀胱患者への8回、非神経因性過活動膀胱患者2回の小計10回では尿失禁がほぼ消失し、患者の満足度は大きく有効と判定された。間質性膀胱炎患者への1回でも有効とみなされた。

### 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。

神経因性過活動膀胱患者ではA型ボツリヌス毒素（BOTOX）300単位を生食30mlに溶解し、1ml中に10単位含有する溶液を準備する。この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、1箇所1mlずつ30箇所に注射する。

非神経因性過活動膀胱患者ではA型ボツリヌス毒素（BOTOX）100単位を生食30mlに溶解し、1ml中に3.3単位含有する溶液を準備し、同様に膀胱体部側壁から後壁に、1箇所1mlずつ30箇所に注射する。

間質性膀胱炎患者では200単位を生食20mlに溶解し、1ml中に10単位含有する溶液を同様に膀胱体部側壁から後壁に、1箇所1mlずつ20箇所に注射する。

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射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、同意書にて確認している。

### C. 研究結果

18年4月1日から現在（19年3月15日）までの間に、神経因性過活動膀胱患者11名に11回、非神経因性過活動膀胱患者2名に2回、間質性膀胱炎患者1名1回、計14名の患者に14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3回を除く、神経因性過活動膀胱患者への8回、非神経因性過活動膀胱患者2回の小計10回では尿失禁がほぼ消失し、患者の満足度は大きく有効と判定された。間質性膀胱炎患者への1回でも有効とみなされた。

さらに年度内に神経因性過活動膀胱患者1名への注射を予定している。

### 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。

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。100単位を30箇所への注射は尿閉を生じることなく、症状を改善し、有効な投与方法、投与量であると考えられた。また、間質性膀胱炎患者への200単位、20箇所の投与の有効性が示唆されたが、さらなる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、投与量と投与部位の検討が必要であると考えられた。

## 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

学会発表

- 1) 第94回日本泌尿器科学会総会  
シンポジウム「過活動膀胱OAB—その新たな展開について—」  
過活動膀胱に対するボツリヌス毒素膀胱壁内注射療法
- 2) 第13回日本排尿機能学会  
過活動膀胱に対するボツリヌス毒素膀胱壁内注射療法の検討
- 3) 第68回日本泌尿器科学会西日本総会  
非神経因性過活動膀胱および間質性膀胱炎に対するボツリヌス毒素膀胱壁内注射療法

## H. 知的財産の出願・登録状況

なし



## 研究要旨

平成16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に関する知識の獲得を図り、次いで、各クリニックで一般内科医向けの判断基準を用いて排尿障害の診断・治療・効果判定をしてもらった。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、一般内科医であっても、泌尿器科医と遜色なく排尿障害に対する診療が可能であることがわかった。

### 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。共同研究を行っている岡村は、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述べている。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。平成16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、これを教材に一般内科医の診療向上が可能かどうかの検討を行う。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、そのアウトカムを今回調査した。

### B. 研究方法

平成16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。まず、平成16年度末に一般内科医のための排尿障害診療マニュアルを作成し、2005年7月と8月に近隣の診療所医師を対象に講習会を開催し、2005年10月1日から2006年9月30日までの間に診療所医師が3期に別れて、排尿障害の診療をそれぞれ3～4ヶ月間行った。

診療所外来に「排尿の問題で困っていませんか？」というポスターを掲示し、受付の看護師あるいは診療助手に「排尿の問題があったら、うちの先生に相談しませんか？」と聞いてもらった。「相談したい」という患者に、国際前立腺症状スコア(I-PSS)と国際尿失禁会議質問票ショートフォーム(ICIQ-SF)を手渡し、診療待ちの時間に患者に記載してもらった。受付の看護師あるいは診療助手が、I-PSS排尿症状点数、I-PSS蓄尿症状点数、I-PSS総点数、QOLスコア、ICIQ-SF総点数、

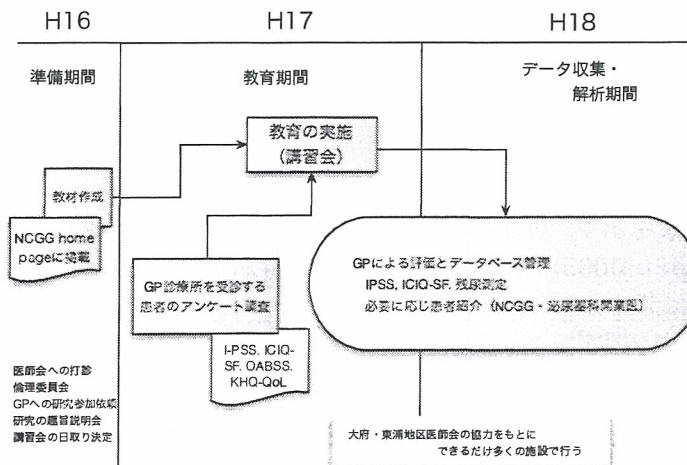


図1 研究のフローチャート

尿失禁の場合分けを記録用紙に書き写し、点数に応じたI-PSS重症度、QOL重症度を記載した。

診療所医師はI-PSSとQOLスコア、ICIQ-SFを参考に問診・診察を行い、必要に応じて尿検査、尿沈渣、尿細胞診、PSA（男性のみ）を行った。また、頻度・排尿量記録を2日間つけるよう患者に指導し、次回受診時（または初回時）の診療待ちの間に排尿してもらった後、ブラッドースキャン(BVI6100)を用いて残尿を計測した。I-PSSとQOLスコア、残尿の3つの重症度の組み合わせによって、排尿に関する重症度を決定する。

尿検査、尿沈渣、尿細胞診、PSAなどの臨床検査の結果とI-PSSとQOLスコア、残尿量、排尿記録を参考に、診療所医師は下部尿路症状の原因を追究して、水分摂取制限、膀胱訓練、骨盤底筋体操、薬物治療を行った。治療後1~2ヶ月後、治療効果の判定は、ブラッドースキャンによる残尿測定、主治医判断、患者満足度を用いて行った。

行った検査内容、排尿記録の分析、治療方法、治療後の残尿測定、主治医判定、患者満足度についてもデータ記録用紙に記載してもらい、データを収集した。

### C. 研究結果

男性53例、女性38例の計91症例を集積し、残尿測定ができていなかった男性1名、女性1名を除外した89症例の解析を行った。

表1に、基本データを示す。男女間で有意差のあった項目は、尿失禁ICIQ-SFスコアと尿失禁頻度、残尿量であった。

表2に、I-PSS重症度、QOLスコア重症度、残尿重症度、排尿に関する重症度、LUTS総合重症度を示す。男女間に、重症度の差を認めなかった。

尿一般検査は69/89(78%)に、尿沈渣は41/89(46%)に、尿細菌培養検査は11/89(12%)に、尿細胞診は5/89(6%)に、PSA検査は34/52(65%)に施行されていた。

表3に、下部尿路症状の分類を示す。男女間に、症状の比率に差を認めた。(p=0.0095) 多尿は、男性で21例に、女性で13例に認められた(p=0.83)が、記載なしの症例がそれぞれ9例ずつあった。夜間多尿は、男性で23例に、女性で14例に認められた(p=0.69) 表4に、蓄尿症状の原因を示す。過活動膀胱は男性で69%に、女性で62%に認められ、多尿がそれぞれ51%、28%に、夜間多尿がそれぞれ57%、41%に認められた。腹圧性尿失禁は女性

の72%にも認められた。表5に、診療所医師が行った治療法を示す。薬物療法だけでなく、飲水制限や行動療法もおこなわれていた。

主治医による治療効果判定は男性9例、女性2例で実施されていなかった。効果判定された男性27例、女性25例のうち、著効はそれぞれ3例、4例、有効が8例と12例、やや有効が9例と7例であった。不変は男性7例(26%)、女性2例(7%)であり、悪化は認められなかった。患者満足度では、満足が男性で2例、女性で4例、ほぼ満足が男性9例、女性16例、どちらとも言えないがそれぞれ14例と5例、やや不満が男性2例と女性0例であった。病診連携がとられたのは3例に留まった。

表6に、本研究に参加した泌尿器科と内科を主に標榜する診療所での違いについて検討した結果を示す。前者では男性が多く、後者では女性が多かったため、背景はことなるものの、下部尿路症状の内訳はさほど差を認めなかった。治療に関しては、内科を主に標榜する診療所で行動療法が多くなされ、かつ、治療効果・満足度が高かった。

### D. 考察、結論

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ことが示された。

### E. 健康危険情報

なし

### F. 参考文献

- 1) 岡村菊夫、長田浩彦、長浜克志、野尻佳克、加納英人、宮崎政美. 一般内科医向きの排尿障害重症度評価基準. 日本泌尿器科学会雑誌. 97 : 568-574, 2006
- 2) 岡村菊夫、野尻佳克、山本楯、小林峰生、岡本嘉仁、安井直. 診療所における下部尿路症状アンケート調査. 日本老年医学会雑誌. 43 : 498-504, 2006

### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし



表1. 症例の背景

	男性	女性	p値
年齢 (男性52: 女性37)	71±9	73±9	0.41
I-PSS総合点 (男性52: 女性37)	13.3±7.0	11.4±6.3	0.18
I-PSS (排尿症状点数)	6.7±4.9	5.2±5.3	0.18
I-PSS (蓄尿症状点数)	6.7±3.6	6.2±3.7	0.52
QOLスコア (男性52: 女性37)	4.1±1.4	3.9±1.6	0.49
ICIQ-SF総合点 (男性52: 女性37)	2.2±4.1	4.5±3.8	0.007
なし - 尿もれはない	37	10	
トイレにたどりつく前にもれる	9	12	
せきやくしゃみをした時にもれる	0	21	
眠っている間にもれる	2	2	<0.0001*
体を動かしている時や運動している時にもれる	0	4	
排尿を終えて服を着た時にもれる	3	2	
理由がわからずにもれる	3	2	
常にもれている	0	0	
残尿量 (男性52: 女性37)	49±67	21±49	0.038
昼間排尿回数**	8.2±2.4	8.0±1.9	0.71
昼間尿量**	1322±552	1237±585	0.53
夜間排尿回数**	2.4±1.6	2.2±1.4	0.58
夜間尿量**	625±314	561±370	0.43

\*: 尿失禁場合分けの質問に対して、男性3人、女性2人が記載せず

\*\* : 排尿記録は男性8名、女性8名で施行されていなかった

表2. 重症度診断

	男性	女性	p値
I-PSS重症度	軽度	14	0.40
	中等度	28	
	重度	10	
QOL重症度	軽度	3	0.27
	中等度	27	
	重度	22	
残尿重症度	軽度	39	0.40
	中等度	6	
	重度	7	
排尿症状重症度	軽症	9	0.20
	中等症	33	
	重症	10	
総合重症度	軽症	9	0.25
	中等症	24	
	重症	19	

表3. 下部尿路症状の種類

	男性(52)	女性(37)
正常	11	6
排尿症状	6	2
蓄尿症状	9	21*
蓄尿症状 + 排尿症状	22*	6
蓄尿症状 + 排尿症状 + 排尿後尿滴下	4	2
計	52	37

\*: 後日、1例が膀胱炎であることが判明した

表4. 蓄尿症状の原因

	男性 (35)	女性 (29)
過活動膀胱		
尿失禁を伴う	12	14
尿失禁を伴わない	12	4
多尿	18	8
夜間多尿	20	12
腹圧性尿失禁	0	21
膀胱炎	1	1
不明	1	1
重複を含む		

表5. 治療法

	男性 (36)	女性 (27)
飲水制限	17	14
行動療法		
骨盤底筋訓練	3	10
膀胱訓練+骨盤底筋訓練	0	6
薬物療法		
$\alpha$ 交感神経遮断薬	20	1
$\alpha$ 交感神経遮断薬+抗コリン薬	4	0
抗コリン薬	2	14
抗菌剤	1	1

表6. 主な標榜科の違いによる差

	泌尿器科 (18)	内科 (45)
背景		
男性：女性	15:3	21:24
I-PSS	15.8±6.4	11.6±6.6
QOLスコア	4.7±1.1	3.9±1.5
ICIQ-SFスコア	2.4±4.9	3.4±3.9
残尿(ml)	38±38	37±67
正常	0	6 (13%)
蓄尿症状	5 (28%)	15 (33%)
排尿症状	3 (17%)	4 (9%)
蓄尿症状+排尿症状	8 (44%)	15 (33%)
蓄尿症状+排尿症状+排尿後尿滴下	2 (11%)	4 (9%)
治療		
飲水制限	5 (28%)	26 (58%)
骨盤底筋訓練	0	13 (29%)
膀胱訓練+骨盤底筋訓練	0	6 (13%)
$\alpha$ 交感神経遮断薬	13 (72%)	7 (16%)
$\alpha$ 交感神経遮断薬+抗コリン薬	2 (11%)	3 (7%)
抗コリン薬	2 (11%)	13 (29%)
抗菌剤	0	2 (4%)
治療効果判定		
やや有効以上	9 (50%)	34 (89%)
治療に対する患者満足度		
ほぼ満足以上	8 (44%)	24 (61%)

治療は、泌尿器科を主に標榜する診療所で14例に、内科を主に標榜する診療所で38例に行われた。



## 研究要旨

初年度は、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。次年度は、実際におむつ選択のアドバイスを実施しているドラッグ店に従事している従業員280名と訪問介護を実施しているホームヘルパー30名に説明、「わかりやすさ、役立ち度」について評価を行い、満足のいく評価を得た。また、在宅で身内の排泄介護を行っている介護者について、実際に使用しているおむつ形態と被介護者のADL、要介護度、トイレ排泄の有無からアルゴリズムに則って導き出した推奨おむつ形態を比較検討した。現状使用しているおむつは推奨形態より重装備の傾向にあり、その要因としてはモレへの不安やおむつに関する情報の不足、手の巧緻性の問題、交換姿勢などの影響が推測された。本年度は本長寿科学総合研究で平成16年度に試作された『排泄ケアマニュアル』へおむつ選択のアルゴリズムを統合するにあたり、「使い方がわからない」との声が多く聞かれるマニュアル中の「排尿チェック表」について教育DVDを作成したので報告する。

### A. 研究目的

平成17年に超高齢社会に突入した日本において、排尿障害の頻度はきわめて高く、60歳以上の高齢者の78%がなんらかの排尿の問題を抱えていることが報告されている<sup>〔1〕</sup>。また、尿失禁については、現在60歳以上では約600万人の尿失禁罹患患者がいると推計されており<sup>〔1〕</sup>、25年後には1000万人に達すると推計されている。

失禁は本人および介護者のQOLへの影響が大きいいため、適切な排泄ケアを選択できる指針が必要である。

後藤らにより作成されている『排泄ケアマニュアル』は有用性について評価を得ており、さらに今年度おむつ選択のアルゴリズムを加わり、診断から介護・看護職ができるケア、医療機関での治療に加えて、適切な対処用具の選び方まで包括した内容に仕上がることになり、活用されればQOL向上への貢献が期待できる。

そこで、本研究では、マニュアルの中で、文中の説明だけでは理解がやや困難で活用に至らない可能性がある「排尿チェック表」について、診断の仕組みと観察の仕方を説明した教育DVDを作成することとした。

### B. 研究方法

『排泄ケアマニュアル』を使用して排泄ケアに対する指導を行っている医師・看護師3名にインタ

ビューを行い、対象者の理解が困難な箇所を確認した。その結果、アセスメント工程で使用する排尿チェック表の使い方がわからないでつまづくことが指摘された。さらに、理由について詳しくヒアリングすると、13項目ある質問に対し、「問われている意味がわからない」「被介護者が直接回答できない状況にある場合にどのように判断すべきかわからない」、また、「おむつへ排泄している場合はどうしたらよいのか」などが上げられた。その他に、表中にある定数についての質問が多いことも明らかになった。

これらの点に着目し、排尿チェック表の診断の仕組みと各観察項目の内容について説明を行い、誰でも活用できるようになることを目的とした教育DVDを作成した。

#### （倫理面への配慮）

本研究については、事例を紹介しているが個人情報保護法に抵触する情報は提示しておらず、倫理的問題はないものと考えられる。

### C. 研究結果

以下に、DVDの内容について詳細を述べる。

#### （1）排泄ケアマニュアルとDVDの構成説明

高齢者の介護・看護において排泄に係わる問題は最も重要なポイントのひとつである。排泄障害は本人のQOLを障害し、介護・看護者にとっても日々向き合う必要のある重要で切実な問題であ



る。適切な排泄ケアは、寝たきり防止やADLの改善にもつながり、本人・介護者双方のQOLを向上させる。一方適切な排泄ケアを行うためには、排泄障害に関わる要因や症状を適切に評価し、状態に応じた適切な体処を行うことが必要になる。高齢者は異説ケアマニュアルは、排尿障害を中心に、介護・看護の専門職あるいは家族介護者の方が、どのように診断し、そのように対処すべきか、さらにどのような場合に医師を受診するかを示したものである。このDVDでは、排泄ケアマニュアルの使い方、特に排尿障害のアセスメントについて、マニュアルに沿って診断方法を解説する。

(2) 排泄ケアマニュアルの構成内容の説明：マニュアルP5を参照（図1）。

この排泄ケアマニュアルでは、排尿障害を腹圧性尿失禁、切迫性尿失禁、溢流性尿失禁、機能性尿失禁、尿排出障害の5種類に分類し、それぞれの排尿障害のタイプに対して、介護・看護者の現場でできる対処法を示した。また、どのような場合に医師に相談すべきか、あるいは医療機関ではどのような治療が可能なのかを示すために、医師が行う治療についてもそれぞれの排尿障害タイプについて示した。

(3) 排泄ケアのアルゴリズムについて説明：マニュアルP4を参照（図2）。

このマニュアルでの排泄ケアのアルゴリズムを示しています。排尿障害のある方について、排尿日誌と排尿チェック表による評価を行い、腹圧性尿失禁、切迫性尿失禁、溢流性尿失禁、機能性尿失禁、尿排出障害の診断を行う。排尿障害タイプの診断がいたら、それぞれの排尿障害タイプの項目を参照して、対処を行う。これから、マニュアルに沿った診断の進め方を説明する。

(4) 排尿日誌の説明：マニュアルP6、7参照（図3）

排尿状態の評価のためにまず行うべきことは、排尿日誌をつけることである。排尿日誌の具体的なつけ方としては、日中と就寝後に分けて、7ページのような排尿日誌に排尿時刻とその時の排尿量を記録して、この1枚の排尿日誌を24時間の記録として使う。1回の排尿量は、目盛付き紙コップや、採尿器、あるいは台所用の計量カップなどを利用して測定する。また、尿失禁があれば記録して、できれば尿失禁の状況なども記録する。排尿日誌を付けることで、排尿状態や尿失禁タイプをおおよそ把握することができ、また排尿障害の原因を推測することもできる。たとえば、1回の排尿量は膀胱の大きさを示し、1回の排尿量を合計すれば、

昼・夜別の尿量を知ることがもできる。排尿日誌は3日間程度の記録をすることが望ましいが、難しい場合は1日だけの記録でも構わない。寝たきりとか、トイレでの排尿は全く行わずに、おむつのみに排尿している方も排尿日誌を付けることができる。まず、前もって使用前のおむつの重さを測っておく。大変だが1時間、できれば30分ごとにおむつのチェックし、もし、おむつが濡れていればおむつをはずしてその重さを測る。濡れたおむつの重さから、使用前の重さを差し引いたものが尿量となり、これを排尿日誌に記録する。このような方法で行えば、おおよその正確さで排尿日誌を付けることができる。（図4）

(5) 排尿チェック表の説明：マニュアルP8、9参照（図5）

説明の前にそれぞれの排尿障害タイプの概略をしておくが良い。マニュアル12ページの腹圧性尿失禁、15ページの切迫性尿失禁、18ページの溢流性尿失禁、20ページの機能性尿失禁、22ページの尿排出障害の項目を読んでおくといよい。すでに理解している方は次に進む。マニュアルの9ページの記入例を見ながら使い方を説明する。46ページの何も記入されていない排尿チェック表をコピーし、9ページの記入例と並べて見ながら解説を聞くとよりわかりやすい。排尿チェック表は13の排尿状態観察項目からなる。本人が答えるのではなく、介護者がこの13項目について被介護者の排尿状態を観察する。それぞれの項目がみられれば○×欄に○を、みられなければ×を記入する。実際に9ページの記入例に沿って解説する。項目の1は「尿意を訴えない」あるいは、「尿意がわからない」である。おしっこがしたい感じがわかりますかなどと尋ねる。もし、自分で尿意が訴えられない状況であれば、尿がしたいような素振りがあるかどうかを観察して判断する。記入例では尿意がわかるということで、○×欄に×が記入されている。項目2は「咳・くしゃみ・笑うなど腹圧性時に尿がもれる」かどうかを観察する。記入例ではこのような状況はないということで、○×欄に×が記入されている。項目3は「尿がだらだらと常にもれている」状況があるかどうかを観察する。本人におしっこが少しずつ、いつももれていますかと尋ねたり、あるいはおむつがいつ見ても濡れている、あるいは常にちよろちよろもれているかどうかを観察する。記入例では、このような状況は観察されないということで、○×欄には×が記入されている。項目4は、「パンツをおろす、あるいはトイレに行くまでに我慢できずに尿がもれる」という状況があるかどうかを観察する。記入例では、間に合わずに漏れることがあるということで、○×欄には○が記入されている。項目5では「排尿の回数が多