

膀胱 (OAB) 患者を対象とした欧州の第 2 相および第 3 相試験では、プラセボに比較して尿意切迫感をはじめ OAB 症状を有意に改善させ、副作用の発生頻度も 10mg までは許容範囲であり、有用性はトルテロジン即放剤 (2mg 1日2回) と同様であったと報告されている^{52,53}。欧米ではすでに承認されている。日本でも臨床試験が終了し、現在、厚生労働省に申請中である (推奨グレード:A)。

イミダフェナシン (Imidafenacin: ONO-8025/KRP-197) はムスカリン受容体サブタイプ選択性に特徴があり、M₁ と M₃ 受容体に比較的高い選択性をもっている。コリン作動性神経終末の M₁ 受容体を阻害することでアセチルコリンの放出量を抑制し、膀胱の活動性を抑える作用も有すると考えられている。本邦で過活動膀胱を対象とした臨床試験が終了し、厚生労働省に申請中である (under investigation)。

b. 新しい作用機序の薬剤 (under investigation)

これらの薬剤においては抗コリン薬に特徴的な副作用 (口内乾燥症, 便秘, 排尿筋の収縮力障害など) がみられない可能性がある。

・β₃ 受容体刺激薬

膀胱平滑筋には β アドレナリン受容体が存在し、蓄尿期の膀胱弛緩作用に関与することが指摘されてきた。β アドレナリン受容体には β₁, β₂, β₃ サブタイプが存在し、ヒト膀胱の弛緩作用に関与するサブタイプは β₃ 受容体であることが明らかにされた。これにより、β₃ 受容体に選択性の高い薬剤が過活動膀胱に対して有用である可能性が指摘されており、KUC-7483, YM178 などの薬剤の開発・試験が進められている。

・カリウムチャンネルオープナー

平滑筋細胞膜のカリウムチャンネルの開口は平滑筋の過分極を起こし、これを通してのカルシウムの細胞内流入を阻止し、平滑筋の弛緩作用をもたらす。最初に開発が進められたカリウムチャンネルオープナーは血圧低下により臨床的には使用困難であった。最近では膀胱選択性が高く、過活動膀胱にも有効性の高い薬剤の開発 (ZD 094 など) が進められている。

最近、膀胱尿路上皮の役割が注目されるようになり、各種病態や膀胱の伸展に伴い上皮からさまざまな物質が放出され、膀胱知覚神経の神経終末に存在する受容体を介して排尿反射を亢進させることが、過活動膀胱の発生機序の一因であると考えられるようになってきている。そのため過活動膀胱の治療薬として、膀胱求心性神経を抑制する薬剤に関心が向けられている。前述した、カプサイシンや RTX の作用点は求心性神経に存在する VR (パニロイド)-1 受容体と考えられる。

膀胱の尿路上皮, 平滑筋はプロスタグランジンを産生し, これはさまざまな膀胱障害により増加することが知られている。プロスタグランジンは膀胱平滑筋を収縮させるだけ

でなく, 膀胱知覚神経にも作用し求心性活動を増加させ, 排尿反射を亢進させる。プロスタグランジン E の受容体のサブタイプは 4 つに分類され, このうち EP-1 受容体が膀胱知覚神経 (主に C 線維) に存在している。現在, EP-1 受容体拮抗薬が過活動膀胱の治療薬として期待されている。

前述したカリウムチャンネルオープナーの中には, 膀胱知覚神経終末のカリウムチャンネルにも作用して求心性活動を抑制することをその主作用としているような薬剤もある。KW-7158 は本邦での臨床試験が進行中であり, NS-8 も臨床試験が計画されている。

その他, 求心性 C 線維から放出されるタヒキニン は脊髄側, あるいは膀胱側のニューロキニン受容体を介して膀胱の不随意収縮に関係すると考えられており, このニューロキニン受容体の拮抗薬も過活動膀胱の治療薬として期待されている。ATP は NANC 神経伝達物質の 1 つであり, 膀胱の伸展や病的状態の際には膀胱の尿路上皮からも放出される。これが膀胱上皮下の myofibroblast の P2X₃ 受容体を介し知覚神経を刺激して排尿反射を亢進させ, 過活動膀胱を起こすと考えられ, ATP 受容体阻害薬も有望な過活動膀胱の治療薬と考えられている。

(吉田 正貴, 井川 靖彦, 小原 健司, 関 成人)

参 考 文 献

- 1) Thüroff JW, Chartier-Kastler E, Corcus J, Humke J, Jonas U, Palmtag H, Tanagho EA. Medical treatment and medical side effects in urinary incontinence in the elderly. World J Urol 16(Suppl 1): S48-61, 1998 (総説)
- 2) Amarenco G, Marquis P, McCarthy C, Richard F. Quality of life of women with stress urinary incontinence with or without pollakiuria. Presse Med 27: 5-10, 1998 (レベル I)
- 3) Todorova A, Vonderheid-Guth B, Dimpfel W. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. J Clin Pharmacol 41: 636-644, 2001 (レベル II)
- 4) Katz IR, Sands LP, Bilker W, DiFilippo S, Boyce A, D'Angelo K. Identification of medications that cause cognitive impairment in older people: the case of oxybutynin chloride. J Am Geriatr Soc 46: 8-13, 1998 (レベル II)
- 5) Ouslander JG, Shih YT, Malone-Lee J, Lubner K. Overactive bladder: special considerations in the geriatric population. Am J Manag Care 6(11 Suppl) : S599-606, 2000 (総説)
- 6) Versi E, Appell R, Mobley D, Patton W, Saltzstein D. Dry mouth with conventional and controlled-release oxybutynin in urinary incontinence. The Ditropan XL Study Group. Obstet Gynecol 95: 718-721, 2000 (レベル I)
- 7) Appell RA, Sand P, Dmochowski R, Anderson R, Zinner N, Lama D, Roach M, Miklos J, Saltzstein D, Boone T, Staskin DR, Albrecht D. Overactive Bladder: Judging Effective Control and Treatment Study Group. Prospective randomized controlled trial of extended-release oxybutynin

- chloride and tolterodine tartrate in the treatment of overactive bladder: results of the OBJECT Study. *Mayo Clin Proc* 76: 358-363, 2001 (レベル I)
- 8) Enzensberger H, Helmer H, Kurz C. Intravesical instillation of oxybutynin in women with idiopathic detrusor instability: a randomised trial. *Br J Obstet Gynaecol* 102: 929-930, 1995 (レベル II)
 - 9) Kaplinsky R, Greenfield S, Wan J, Fera M. Expanded followup of intravesical oxybutynin chloride use in children with neurogenic bladder. *J Urol* 156: 753-756, 1996 (レベル IV)
 - 10) Winkler HA, Sand PK. Treatment of detrusor instability with oxybutynin rectal suppositories. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 9: 100-102, 1998 (レベル IV)
 - 11) Dmochowski RR, Davila GW, Zinner NR, Gittelman MC, Saltzstein DR, Lyttle S, Sanders SW. Efficacy and safety of transdermal oxybutynin in patients with urge and mixed urinary incontinence. *J Urol* 168: 580-586, 2002 (レベル I)
 - 12) Dmochowski RR, Sand PK, Zinner NR, Gittelman MC, Davila GW, Sanders SW. Comparative efficacy and safety of transdermal oxybutynin and oral tolterodine versus placebo in previously treated patients with urge and mixed urinary incontinence. *Urology* 62: 237-242, 2003 (レベル I)
 - 13) Stohrer M, Madersbacher H, Richter R, Wehnert J, Dreikorn K. Efficacy and safety of propiverine in SCI-patients suffering from detrusor hyperreflexia—a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Spinal Cord* 37: 196-200, 1999 (レベル I)
 - 14) Madersbacher H, Halaska M, Voigt R, Alloussi S, Hofner K. A placebo-controlled, multicentre study comparing the tolerability and efficacy of propiverine and oxybutynin in patients with urgency and urge incontinence. *BJU Int* 84: 646-651, 1999 (レベル I)
 - 15) Dorschner W, Stolzenburg JU, Griebenow R, Halaska M, Schubert G, Murtz G, Frank M, Wieners F. Efficacy and cardiac safety of propiverine in elderly patients—a double-blind, placebo-controlled clinical study. *Eur Urol* 37: 702-708, 2000 (レベル I)
 - 16) Chapple CR. Muscarinic receptor antagonists in the treatment of overactive bladder. *Urology* 55(Suppl 5) : 33-46, 2000 (総説)
 - 17) Clemett D, Jarvis B. Tolterodine: a review of its use in the treatment of overactive bladder. *Drugs Aging* 18: 277-304, 2001 (総説)
 - 18) Malone-Lee J, Shaffu B, Anand C, Powell C. Tolterodine: superior tolerability than and comparable efficacy to oxybutynin in individuals 50 years old or older with overactive bladder: a randomized controlled trial. *J Urol* 165: 1452-1456, 2001 (レベル I)
 - 19) van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U, Zinner N, Wein A, Tolterodine Study Group. Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder. *Urology* 57: 414-421, 2001 (レベル I)
 - 20) Swift S, Garely A, Dimpfl T, Payne C. A new once-daily formulation of tolterodine provides superior efficacy and is well tolerated in women with overactive bladder. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 14: 50-55, 2003 (レベル I)
 - 21) Homma Y, Paick JS, Lee JG, Kawabe K. Clinical efficacy and tolerability of extended-release tolterodine and immediate-release oxybutynin in Japanese and Korean patients with an overactive bladder: a randomized, placebo-controlled trial. *BJU Int* 92: 741-747, 2003 (レベル I)
 - 22) Kelleher CJ, Reese PR, Pleil AM, Okano GJ. Health-related quality of life of patients receiving extended-release tolterodine for overactive bladder. *Am J Manag Care* 8 (Suppl): S608-615, 2002 (レベル I)
 - 23) Sussman D, Garely A. Treatment of overactive bladder with once-daily extended-release tolterodine or oxybutynin: the antimuscarinic clinical effectiveness trial (ACET). *Curr Med Res Opin* 18: 177-184, 2002 (レベル I)
 - 24) Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K, Fisfis J, Perimenis P, Barbalias G. Combination treatment with an [alpha]-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol* 169: 2253-2256, 2003 (レベル II)
 - 25) Cardozo L, Chapple CR, Toozs-Hobson P, Grosse-Freese M, Bulitta M, Lehmacher W, Strösser W, Ballering-Brühl B, Schäfer M. Efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability: a placebo-controlled, randomized, double-blind, multicentre clinical trial. *BJU Int* 85: 659-664, 2000 (レベル I)
 - 26) Zinner N, Gittelman M, Harris R, Susset J, Kanellos A, Auerbach S, Trospium Study Group. Trospium chloride improves overactive bladder symptoms: a multicenter phase III trial. *J Urol* 171: 2311-2315, 2004 (レベル I)
 - 27) Madersbacher H, Stohrer M, Richter R, Burgdorfer H, Hachen HJ, Murtz G. Trospium chloride versus oxybutynin: a randomized, double-blind, multicentre trial in the treatment of detrusor hyper-reflexia. *Br J Urol* 75: 452-456, 1995 (レベル I)
 - 28) Halaska M, Ralph G, Wiedemann A, Primus G, Ballering-Brühl B, Höfner K, Jonas U. Controlled, double-blind, multicentre clinical trial to investigate long-term tolerability and efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability. *World J Urol* 20: 392-399, 2003 (レベル I)
 - 29) Thüroff JW, Bunke B, Ebner A, Faber P, de Geeter P, Hannappel J, Heidler H, Madersbacher H, Melchior H, Schafer W. Randomized, double-blind, multicenter trial on treatment of frequency, urgency and incontinence related to detrusor hyperactivity: oxybutynin versus propantheline versus placebo. *J Urol* 145: 813-816, 1991 (レベル I)
 - 30) Holmes DM, Montz FJ, Stanton SL. Oxybutynin versus propantheline in the management of detrusor instability. A patient-regulated variable dose trial. *Br J Obstet Gynaecol* 96: 607-612, 1989 (レベル II)
 - 31) Ruffmann R. A review of flavoxate hydrochloride in the treatment of urge incontinence. *J Int Med Res* 16: 317-330, 1988 (レベル IV)
 - 32) Chapple CR, Parkhouse H, Gardener C, Milroy EJ. Double-

- blind, placebo-controlled, cross-over study of flavoxate in the treatment of idiopathic detrusor instability. *Br J Urol* 66: 491-494, 1990 (レベルⅢ)
- 33) Milani R, Scalabrino S, Milia R, Sambruni I, Riva D, Pulici L, Avaldi F, Vigano R. Double-blind crossover comparison of flavoxate and oxybutynin in women affected by urinary urge syndrome. *Int Urogynecol J* 4: 3-8, 1993 (レベルⅢ)
- 34) Castleden CM, Duffin HM, Gulati RS. Double-blind study of imipramine and placebo for incontinence due to bladder instability. *Age Ageing* 15: 299-303, 1986 (レベルⅡ)
- 35) Raezer DM, Benson GS, Wein AJ, Duckett JW Jr. The functional approach to the management of the pediatric neuropathic bladder: a clinical study. *J Urol* 117: 649-54, 1977 (レベルⅤ)
- 36) Hunsballe JM, Djurhuus JC. Clinical options for imipramine in the management of urinary incontinence. *Urol Res* 29: 118-125, 2001 (総説)
- 37) Cruz F. Vanilloid receptor and detrusor instability. *Urology* 59(Suppl 5): 51-60, 2002 (総説)
- 38) de Groat WC, Kawatani M, Hisamitsu T, Cheng CL, Ma CP, Thor K, Steers W, Roppolo JR. Mechanisms underlying the recovery of urinary bladder function following spinal cord injury. *J Auton Nerv Syst* 30(Suppl): S71-S77, 1990 (総説)
- 39) Fowler CJ, Jewkes D, McDonald WI, Lynn B, de Groat WC. Intravesical capsaicin for neurogenic bladder dysfunction. *Lancet* 339: 1239, 1992 (レベルⅣ)
- 40) de Sèze M, Wiart L, Joseph PA, Dosque JP, Mazaux JM, Barat M. Capsaicin and neurogenic detrusor hyperreflexia: a double-blind placebo-controlled study in 20 patients with spinal cord lesions. *Neurourol Urodyn* 17: 513-523, 1998 (レベルⅡ)
- 41) Cruz F, Guimaraes M, Silva C, Reis M. Suppression of bladder hyperreflexia by intravesical resiniferatoxin. *Lancet* 350: 640-641, 1997 (レベルⅣ)
- 42) 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 (レベルⅣ)
- 43) 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 (レベルⅣ)
- 44) Kuo HC. Effectiveness of intravesical resiniferatoxin for anticholinergic treatment refractory detrusor overactivity due to nonspinal cord lesions. *J Urol* 170: 835-839, 2003 (レベルⅣ)
- 45) Giannantoni A, Di Stasi SM, Stephen RL, Navarra P, Scivoletto G, Mearini E, Porena M. Intravesical capsaicin versus resiniferatoxin in patients with detrusor hyperreflexia: a prospective randomized study. *J Urol* 167: 1710-1714, 2002 (レベルⅢ)
- 46) de Sèze M, Wiart L, de Sèze MP, Soyeur L, Dosque JP, Blajzewski S, Moore N, Brochet B, Mazaux JM, Barat M, Joseph PA. Intravesical capsaicin versus resiniferatoxin for the treatment of detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a double-blind, randomized, controlled study. *J Urol* 171: 251-255, 2004 (レベルⅡ)
- 47) Yokoyama T, Nozaki K, Fujita O, Nose H, Inoue M, Kumon H. Role of C afferent fibers and monitoring of intravesical resiniferatoxin therapy for patients with idiopathic detrusor overactivity. *J Urol* 172: 596-600, 2004 (レベルⅢ)
- 48) de Sèze M, Petit H, Gallien P, de Sèze MP, Joseph PA, Mazaux JM, Barat M. Botulinum A toxin and detrusor sphincter dyssynergia: A double-blind lidocaine-controlled study in 13 patients with spinal cord disease. *Eur Urol* 42: 56-62, 2002 (レベルⅤ)
- 49) Reitz A, von Tobel J, Stöhrer M, Kramer G, Del Popolo G, Pannek J, Chartier-Kastler E, Richter R, Burgdorfer H, Haferkamp A, Madersbacher H, Schurch B. European experience of 184 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for neurogenic incontinence. *Neurourol Urodyn* 21: 427-428, 2002 (レベルⅤ)
- 50) Giannantoni A, Di Stasi SM, Stephen RL, Bini V, Costantini E, Porena M. Intravesical resiniferatoxin versus botulinum-A toxin injections for neurogenic detrusor overactivity: A prospective randomized study. *J Urol* 172: 240-243, 2004 (レベルⅡ)
- 51) Haab F, Stewart L, Dwyer P. Darifenacin, an M3 selective receptor antagonist, is an effective and well-tolerated once-daily treatment for overactive bladder. *Eur Urol* 45: 420-429, 2004 (レベルⅠ)
- 52) Chapple CR, Arano P, Bosch JLHR, De Ridder D, Kramer AEJL, Ridder AM. Solifenacin appears effective and well tolerated in patients with symptomatic idiopathic detrusor overactivity in a placebo- and tolterodine-controlled phase 2 dose-finding study. *BJU Int* 93: 71-77, 2004 (レベルⅠ)
- 53) Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S, Meffan P, Everaert K, Huang M, Ridder A. Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int* 93: 303-310, 2004 (レベルⅠ)

薬物療法については 368 論文を抽出し、182 論文について評価シートを作成した。そのうち 53 論文を採用した。

3 Neuromodulation

Neuromodulationは、膀胱・尿道機能を支配する末梢神経を種々の方法で刺激し、神経機能変調により膀胱・尿道機能の調整を図る治療法である。過活動膀胱(OAB)の治療においては、行動療法と薬物治療が標準的初期治療であるが、これらの治療に抵抗性の排尿筋過活動に対する2次治療として、欧米では種々のneuromodulation治療が行われている。経膣的・経肛門的あるいは経皮的電気刺激治療、磁気刺激治療は非侵襲的なneuromodulation治療に含まれ、より侵襲的な方法としては体内埋込み式装置に

よる治療がある。

参 考 文 献

1) 電気刺激療法

電気刺激療法は、経皮的、経膈的あるいは経肛門的な電気刺激装置を用いて、骨盤底に電気刺激を加えるもので、従来、おもに腹圧性尿失禁に対して行われていたが、近年では切迫性尿失禁に対する報告もみられる。詳細な作用機序は不明であるが、電気刺激による陰部神経・下腹神経の求心性刺激による骨盤神経の抑制と遠心性下腹神経刺激による膀胱収縮抑制が考えられている。しかし、本邦では認可された電気刺激装置がなく、保険点数未取載のため一般的には行われていない。電気刺激装置には種々のものがあるが、刺激条件、治療期間などについては一定のコンセンサスが得られていない。過活動膀胱に対する電気刺激の成績については、プラセボに比較した有効な成績が報告されているが^{1,4)}、報告によりプロトコールが一定せず比較は困難である。

干渉低周波療法は、電気刺激療法に属するもので、中周波電流により発生する干渉波（低周波）により骨盤底を刺激するものである。本邦において、頻尿、尿意切迫感、尿失禁（腹圧性）に対する、偽治療との無作為試験による有効性⁵⁾、および長期成績が示されており⁶⁾、刺激機器は認可され、本邦で保険適応が認められた唯一の電気刺激療法である。

2) 磁気刺激療法

磁気刺激療法は、骨盤底への磁気刺激により神経を興奮させ、骨盤底筋を収縮させるもので、受動的に骨盤底筋訓練と同様の効果を期待するものである。着衣のままの治療が可能で、低侵襲である。治療期間やプロトコールの詳細は標準化されておらず、女性の過活動膀胱に対する無作為試験による有効性の報告はあるが⁷⁾、十分な検証はなされていない。本法は保険未取載で、治療機器も厚生労働省未認可である。

3) 体内埋込み式 neuromodulation

上記の非侵襲的治療以外に、体内埋込み式の刺激電極や刺激装置を用いた仙骨神経刺激が、神経因性膀胱に伴う過活動膀胱のみならず特発性の過活動膀胱に対しても行われており、有効性・安全性に対する報告が集積されつつある。Neuromodulation の過活動膀胱に対する作用機序は明らかではないが、外尿道括約筋を支配する遠心性神経の刺激による膀胱収縮抑制、求心性神経路の刺激による脊髄、あるいはより上位の神経路の抑制が考えられている。侵襲的 neuromodulation 治療および治療用機器については厚生労働省未認可であり、本邦では実験的治療の範疇に含まれる。

(後藤 百万)

- 1) Tršinar B, Kraij B. Maximal electrical stimulation in children with unstable bladder and nocturnal enuresis and/or daytime incontinence: A controlled study. *Neurourol Urodyn* 15: 133-142, 1996 (レベル I)
- 2) Abel I, Ottesen B, Fischer-Rasmussen W, Lose G. Maximal electrical stimulation of the pelvic floor in the treatment of urge incontinence: A placebo controlled study. *Neurourol Urodyn* 15: 283-284, 1996 (レベル II)
- 3) Bower WF, Moore KH, Adams RD. Randomised sham-controlled trial of two surface neuromodulation sites in women with detrusor instability. *Nuerourol Urodyn* 16: 428-429, 1997 (レベル II)
- 4) Yamanishi T, Yasuda K, Sakakibara R, Hattori T, Suda S. Randomized, double-blind study of electrical stimulation for urinary incontinence due to detrusor overactivity. *Urology* 55: 353-357, 2000 (レベル II)
- 5) 安田耕作, 河邊香月, 佐藤昭夫, 鈴木俊秀, 影山慎二, 山西友典, 横山英二, 滝本至得, 布施卓郎, 森田 隆, 島崎 淳, 小柴 健, 大島博幸. 頻尿・尿意切迫感・尿失禁に対する干渉低周波治療器“TEU-20”の二重盲検交差比較試験. *泌外* 7: 297-324, 1994 (レベル II)
- 6) 鈴木俊秀, 河邊香月, 影山慎二, 安田耕作, 山西友典, 横山英二, 滝本至得, 布施卓郎, 森田 隆, 島崎 淳, 小柴 健, 大島博幸, 佐藤昭夫. 頻尿・尿意切迫感・尿失禁に対する干渉低周波治療器“TEU-20”の長期使用経験. *泌外* 7: 529-540, 1994 (レベル V)
- 7) Fujishiro T, Takahashi S, Enomoto H, Ugawa Y, Ueno S, Kitamura T. Magnetic stimulation of the sacral roots for the treatment of urinary frequency and urge incontinence: An investigational study and placebo controlled trial. *J Urol* 168: 1036-1039, 2002 (レベル II)

電気・磁気刺激療法については、86 論文を抽出し、44論文について評価シートを作成、そのうち7論文を採用した。

4 前立腺肥大症に合併する過活動膀胱の治療

1) 前立腺肥大症と OAB 症状

60 歳以上の男性の下部尿路症状の原因として最も一般的なのが前立腺肥大症 (BPH) であり、排尿筋過活動を伴うことが多い¹⁾。このような排尿筋過活動を以前は不安定膀胱と呼んだが、現在は不安定膀胱という用語を廃して特発性排尿筋過活動と呼ぶこととなっている²⁾。長期にわたる下部尿路閉塞は機能的膀胱容量の低下と膀胱壁の肥厚を引き起こし、その結果として排尿筋過活動となる³⁾。しかしながら、このような病態と OAB 症状の関連については完全には理解されていない。下部尿路閉塞を有する高齢男性 BPH 患者の 50~75%が OAB 症状を有するが、下部尿路閉塞がないからといって OAB 症状がみられないわけではない⁴⁾。また、OAB 症状があるからといって、必

ずしも排尿筋過活動を呈するわけではない⁵⁾。この理由としては、下部尿路閉塞以外のさまざまな要因が OAB 症状の発症に寄与するためであると考えられている。このような要因には、尿路感染、脳卒中、脳萎縮、心不全、加齢による夜間尿濃縮力の低下、薬物療法の副作用などがある⁶⁾。

2) 前立腺肥大症患者の OAB 症状に対する外科的治療法の効果

前立腺肥大症診療ガイドラインによれば、外科的治療法の対象となるのは、尿閉や BPH に起因する合併症（尿路感染、結石、腎機能障害など）のある患者と、全般重症度が中等症から重症の患者である。外科的治療法はあらゆる治療選択肢のうち最も侵襲的ではあるが、下部尿路閉塞が解除されることから排尿障害の改善には最も有効性が高いとされている⁷⁾。術前に OAB 症状を有する BPH 患者の多くは術後に症状の改善をみるが、外科的治療（経尿道的前立腺腫切除術：TUR-P）の後にも OAB 症状の残存する頻度は 19%であり、80 歳以上の患者ではより高率となる⁸⁾が、これらの患者がすべて閉塞の再発というわけではない⁹⁾。時間経過とともに症状の再発率が増加するのは事実であり、TUR-P 後の長期間の観察によれば、平均 12.6 年間で 63%の患者が再び OAB 症状を呈するようになる¹⁰⁾。TUR-P が排尿筋過活動に及ぼす効果については、術後に改善するという報告と改善しないという報告があり、一定した見解がない^{8,11,12)}。外科的治療法は早期の症状改善効果をもたらすものの、その機序がすべて閉塞解除によるというわけではなく、また長期間の経過観察による症状の再発には、下部尿路閉塞ではなく加齢によるさまざまな身体の変化も要因となっている可能性がある¹³⁾。

3) 前立腺肥大症患者の OAB 症状に対する薬物療法の効果

a. 交感神経系 α_1 受容体遮断薬 (α_1 ブロッカー)

前立腺肥大症診療ガイドラインによれば、全般重症度が軽症から中等症の患者が α_1 ブロッカーの対象であり、比較的早期からの効果発現がある⁷⁾。プラセボを対照とした二重盲検臨床試験では、国際前立腺症状指数全体と最大尿流率の有意な改善が認められており、BPH に対する第一選択薬となっている¹⁴⁾。

下部尿路症状を有する BPH 患者の大部分は、下部尿路閉塞の有無にかかわらず α_1 ブロッカーに反応し、最大尿流率の改善と閉塞症状の改善とともに OAB 症状の改善を示す¹⁵⁾。一方、内圧尿流検査で下部尿路閉塞のない患者では、 α_1 ブロッカー投与後に最大尿流率の有意な改善はみられないにもかかわらず、OAB 症状の改善を認める^{16,17)}。下部尿路閉塞のない患者でみられる α_1 ブロッカーによる OAB 症状の改善は 3 ヶ月程度の短期的な効果であり、15 ヶ月以上の長期間の治療の後には症状の増悪を示し、治療前の状態に戻ってしまうとされている¹⁷⁾。

以上のように、BPH 患者の OAB 症状に対しては α_1 ブロッカーが第一選択薬であるが、下部尿路閉塞のない患者に対する長期的効果は証明されていない。

b. 抗コリン薬

不安定膀胱（排尿筋不安定性）に対しては、抗コリン薬は頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁などの OAB 症状を改善させるために、一般的に用いられている¹⁸⁾。上記の疾患に対して、本邦ではオキシブチニン、プロピベリンの使用が厚生労働省から承認されている。しかしながら、BPH に伴う OAB 症状に対する抗コリン薬の効果と安全性を証明するための無作為対照試験は、行われていない¹⁹⁾。OAB 症状を有する BPH 患者のなかで抗コリン薬に効果を示す患者はいるものの、急性尿閉や慢性尿閉を引き起こす危険性は十分にある。

現時点では、下部尿路症状を有する男性に対する抗コリン薬の治療的位置付けは不明であり、高度な下部尿路閉塞や尿閉の患者では禁忌である²⁰⁾。

c. α_1 ブロッカーと抗コリン薬の併用

最近、BPH 患者に対して、 α_1 ブロッカーと抗コリン薬の併用療法と α_1 ブロッカー単独投与の効果とを無作為に比較した臨床試験が報告された²¹⁾。軽度ないし中等度の下部尿路閉塞と排尿筋過活動を示す 50 例の BPH 患者に対して、タムスロシン 0.4mg/日単独またはタムスロシン 0.4mg/日とトルテロジン 2mg/日の 3 ヶ月間の比較を行った。併用群では QOL の有意な改善を認め、不随意排尿筋最大収縮圧、不随意排尿筋収縮出現時膀胱容量および最大膀胱容量は、いずれも併用群において単独群と比較して有意に改善した。残尿量には有意な変化はなく、尿閉は生じなかった²¹⁾。以上の結果からは、 α_1 ブロッカーと抗コリン薬の併用療法は OAB 症状を呈する BPH 患者に対する有用な治療法となりうる可能性が示されたが、結論づけるためにはより大規模かつ長期の臨床試験が必要である。

現時点では、OAB 症状を呈する BPH 患者に対する α_1 ブロッカーと抗コリン薬の併用療法の、 α_1 ブロッカー単独療法に対する優位性は不明である。

d. その他の薬剤

植物製剤などは BPH に対する有効性が報告されつつあるが、作用機序および長期の安全性が不明である²²⁾。

4) 前立腺肥大症患者の OAB 症状に対するその他の治療法の効果

a. 行動療法

生活習慣の自己管理（アルコール、カフェイン、水分の摂取制限）、薬物の適切な服用、膀胱訓練などは有効と思われるが、検証されていない¹⁸⁾。

b. 電気刺激療法, 磁気刺激療法

効果は不明である^{23,24)}.

(武田 正之)

参考文献

- 1) Hyman MJ, Groutz A, Blaivas JG. Detrusor instability in men: correlation of lower urinary tract symptoms with urodynamic findings. *J Urol* 166: 550-553, 2001 (レベルⅢ)
- 2) Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A. The Standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 21: 167-178, 2002 (レベルⅤ)
- 3) Abrams P. Detrusor instability and bladder outlet obstruction. *Neurourol Urodyn* 4: 317-328, 1985 (レベルⅢ)
- 4) Bates CP, Whiteside CG, Turner-Warwick R. Synchronous cine/pressure/flow/cysto/urethrography with special reference to stress and urge incontinence. *Br J Urol* 42: 714-723, 1970 (レベルⅣ)
- 5) van Waalwijk van Doorn E, Anders K, Khullar V, Kulseng-Hanssen S, Pesce F, Robertson A, Rosario D, Schäfer W. Standardisation of ambulatory urodynamic monitoring: Report of the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society for Ambulatory Urodynamic Studies. *Neurourol Urodyn* 19: 113-125, 2000 (レベルⅤ)
- 6) Wein AJ. Overactive bladder: defining the disease. *Am J Manag Care* 6(11 Suppl): S559-S564, 2000 (レベルⅤ)
- 7) EBM に基づく前立腺肥大症診療ガイドライン. 泌尿器科領域の治療標準化に関する研究班 編. 東京:じほう, 2001 (レベルⅤ)
- 8) Gormley EA, Griffiths DJ, McCracken PN, Harrison GM, McPhee MS. Effect of transurethral resection of the prostate on detrusor instability and urge incontinence in elderly males. *Neurourol Urodyn* 12: 445-453, 1993 (レベルⅤ)
- 9) Nitti VW, Kim Y, Combs AJ. Voiding dysfunction following transurethral resection of the prostate: symptoms and urodynamic findings. *J Urol* 157: 600-603, 1997 (レベルⅤ)
- 10) Thomas AW, Cannon A, Barlett E, Ellis-Jones J, Abrams P. The long term urodynamic follow-up of TURP: a study of the prevalence of detrusor instability. *J Urol* 161(Suppl): 257, 1999 (レベルⅤ)
- 11) Bosch JL. Urodynamic effects of various treatment modalities for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 158: 2034-2044, 1997 (レベルⅤ)
- 12) van Venrooij GEREP, van Melick HHE, Eckhardt MD, Boon TA. Correlations of urodynamic changes with changes in symptoms and well-being after transurethral resection of the prostate. *J Urol* 168: 605-609, 2002 (レベルⅣ)
- 13) Dmochowski RR, Staskin D. Overactive bladder in men: special considerations for evaluation and management. *Urology* 60(Suppl 5): 56-62, 2002 (レベルⅣ)
- 14) Djavan B, Marberger M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of α_1 -adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 36: 1-13, 1999 (レベルⅠ)
- 15) Witjes WP, Rosier PFWM, Caris CTM, Debruyne FMJ, de la Rosette JJMCH. Urodynamic and clinical effects of terazosin therapy in symptomatic patients with and without bladder outlet obstruction: a stratified analysis. *Urology* 49: 197-206, 1997 (レベルⅠ)
- 16) Gerber GS, Kim JH, Contreras BA, Steinberg GD, Rukstalis DB. An observational urodynamic evaluation of men with lower urinary tract symptoms treated with doxazosin. *Urology* 47: 840-844, 1996 (レベルⅣ)
- 17) Gerber GS, Contreras BA, Zagaja GP, Kim JH, Steinberg GD, Rukstalis DB. Doxazosin in men with lower urinary tract symptoms: urodynamic evaluation at 15 months. *Urology* 50: 229-233, 1997 (レベルⅣ)
- 18) Managing incontinence due to detrusor instability. *Drug Ther Bull* 39: 59-64, 2001 (レベルⅤ)
- 19) Abrams P. Tolterodine therapy in men with bladder outlet obstruction and symptomatic detrusor overactivity is not associated with urinary safety concerns. *J Urol* 167(suppl): 266, 2002 (レベルⅣ)
- 20) Managing lower urinary tract symptoms in men. *Drug Ther Bull* 41: 18-21, 2003 (レベルⅤ)
- 21) Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K, Fisfis J, Perimenis P, Barbaliás G. Combination treatment with an α -blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol* 169: 2253-2256, 2003 (レベルⅡ)
- 22) Wilt T, Ishani A, Mac Donald R. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Prostatic Diseases and Urologic Cancers Group. Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 1, 2004 (レベルⅡ)*
- 23) Brubaker L. Electrical stimulation in overactive bladder. *Urology* 55(Suppl 5): 17-23; 2000 (レベルⅤ)
- 24) Yamanishi T, Sakakibara R, Uchiyama T, Suda S, Hattori T, Ito H, Yasuda K. Comparative study of the effects of magnetic versus electrical stimulation on inhibition of detrusor overactivity. *Urology* 56: 777-781, 2000 (レベルⅡ)

7 診療のアルゴリズム

過活動膀胱 (OAB) とは, 尿意切迫感, 頻尿, 切迫性尿失禁といった症状を呈する病態症状症候群であり, 種々の原因によって引き起こされる。したがって, 医療者側には, その原因となっている疾患を的確に診断し, 適切な治療を行うことが要求される。

過活動膀胱の診断を進める際には, 過活動膀胱と同様な症状を示す疾患を除外診断することが大切であると同時に, 過活動膀胱の原因疾患の中には, より適切な治療のために一度は専門医の診察を受けるべきものがあることに注意する。前者には, 悪性疾患 (膀胱癌, 前立腺癌), 尿路

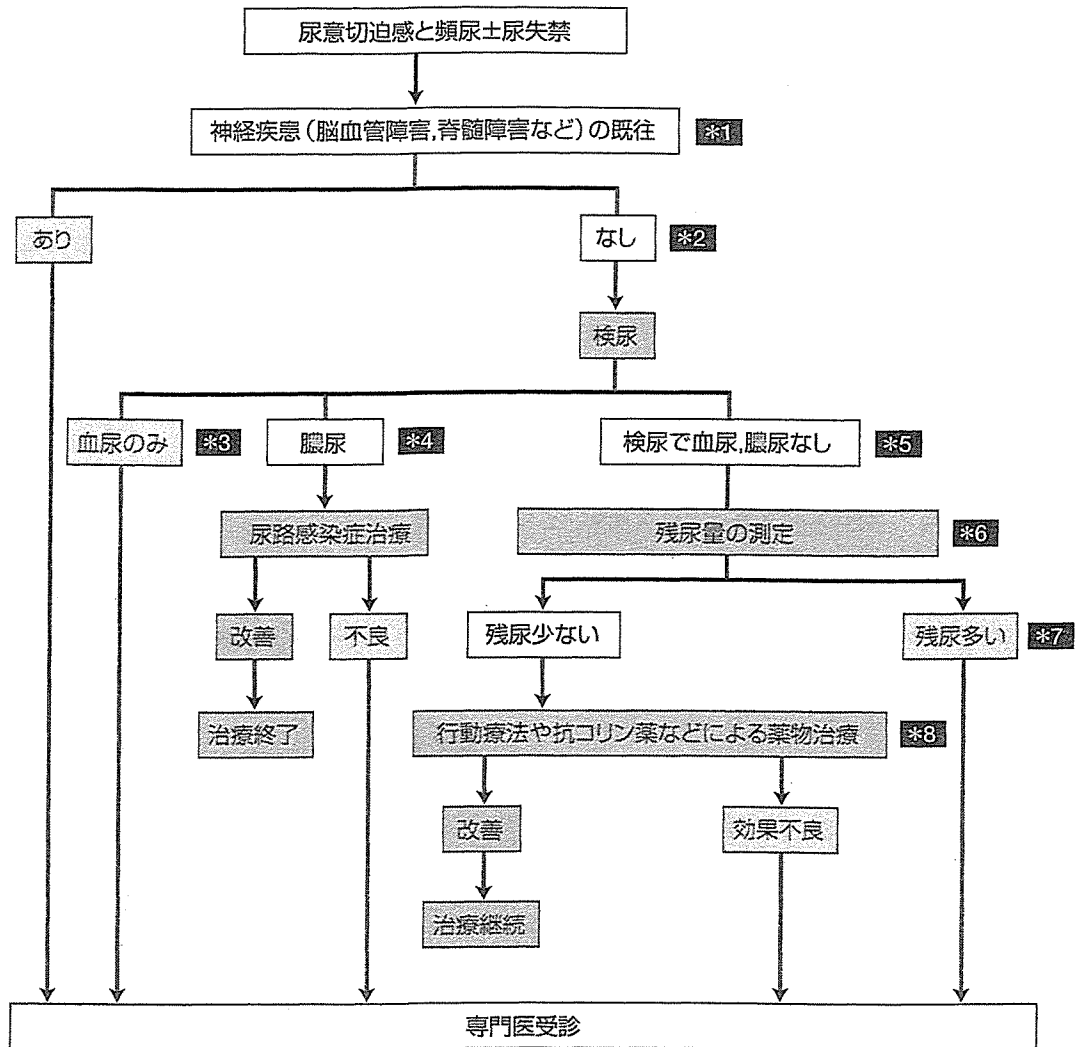


図9 過活動膀胱 (OAB) 診療のアルゴリズム

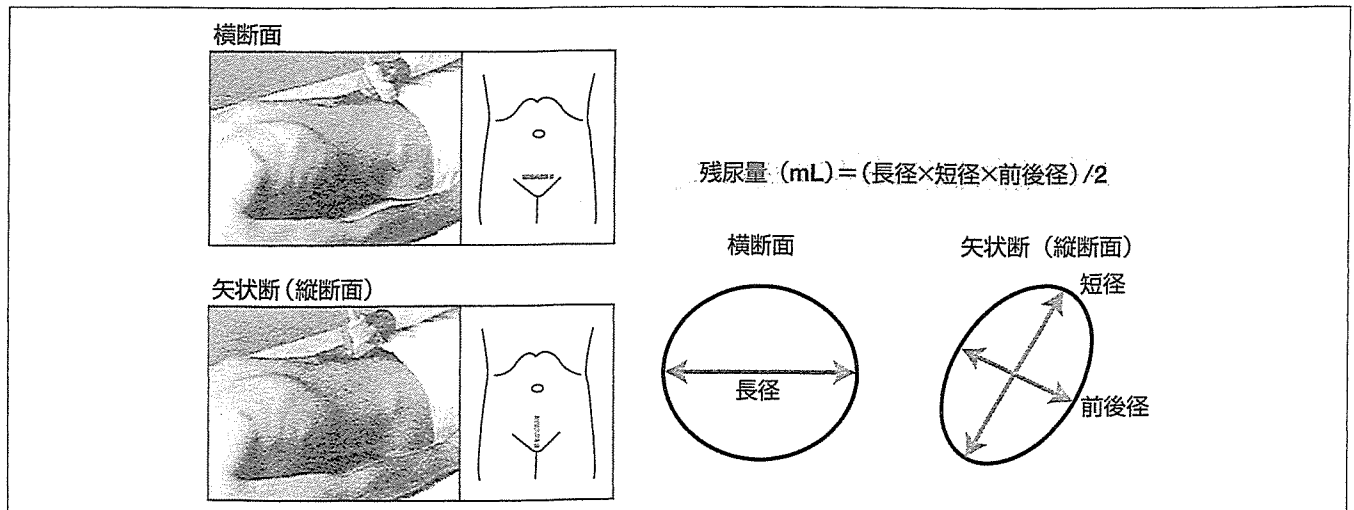


図10 残尿量超音波検査 (経腹的測定法の一例)

結石 (膀胱結石, 尿道結石), 下部尿路の炎症性疾患 (細菌性膀胱炎, 前立腺炎, 尿道炎, 間質性膀胱炎) が含まれ, 後者には, 下部尿路閉塞 (前立腺肥大症) および神経疾患による過活動膀胱が含まれる。

ここでは一般医家を対象とした診療アルゴリズムを提示

し, それにしたがって診療を進めた場合のそれぞれのステップにおける注意事項を解説する (図9の診療アルゴリズム参照)。

■*1 OAB 症状を有する患者の中で, 明らかに神経

疾患（脳血管障害、脊髄障害など）の既往、あるいは治療中である場合は、専門医に紹介したほうがよい。ウロダイナミクス検査による病態診断が必要である。

*** 2** 神経疾患の既往のない場合は、患者が訴える症状を再度詳細に問診する。腹圧時の尿失禁、膀胱痛、高度排尿困難のいずれかを認める場合は、専門医の診察が必要である。これらを除外できたなら次の尿検査へ進む。

*** 3** 検尿で血尿（尿潜血を含む）のみを認め、膿尿、排尿痛を伴わない場合は膀胱癌などの尿路悪性腫瘍が疑われる。一般に尿細胞診が陽性となる場合が多いが、尿細胞診が陰性だからといって悪性腫瘍が否定されるものではない。膀胱癌の場合は肉眼的血尿を伴う場合が多いので、たとえ1回でも肉眼的血尿を認めた場合は専門医の診察が必要である。

*** 4** 膿尿に血尿、排尿痛を伴う場合は、下部尿路の炎症性疾患（細菌性膀胱炎、前立腺炎、尿道炎）と尿路結石（膀胱結石、尿道結石）を鑑別する必要がある。明らかな下部尿路の急性炎症の場合は、抗菌薬による治療を行う。なお、比較的短期間の抗菌薬治療により改善がなければ、専門医の診察が必要である。

*** 5** 尿所見が正常な場合に問題となるのは、前立腺肥大症による下部尿路閉塞を合併している男性患者である。また、高齢者では男女とも排尿筋の収縮障害がみられることがある。しかし、下

部尿路閉塞や排尿筋収縮障害は専門的検査によって診断されるものであり、一般医家でその診断を行うことは無理である。このような場合、そのエビデンスはないが、残尿量がある程度の指標になることが経験的に知られている。

*** 6** 残尿量に関しては、明らかなエビデンスを有するカットオフポイントは存在しない。しかし、一般医家が診療を進める場合は50mL以上をもって有意の残尿ありと判断することも一つの目安と思われる。図10に超音波による残尿量測定法を示した。

*** 7** 抗コリン薬などによる治療が安全に行われるためには、残尿が多く（50mL以上）、過活動膀胱の症状に加えて排尿困難も訴えている患者は初期治療の対象から除外し、専門医に紹介したほうがよい。

*** 8** アルゴリズムに沿って診療を進めると、結果的には尿所見が正常で残尿が少ない女性患者と、尿所見が正常で排尿困難を訴えず残尿も少ない男性患者に対し治療指針が提示されることとなる。ただし、抗コリン薬による薬物療法では、たとえ過活動膀胱の症状が改善しても、残尿増加や排尿症状の悪化などに十分注意を払いながら経過観察を行う必要がある。生活指導、行動療法や薬物療法で改善が認められない場合は速やかに専門医に診察を委ねる。

（小原 健司，柿崎 秀宏，後藤 百万，関 成人，武田 正之，西沢 理，本間 之夫，山口 脩，横山 修，吉田 正貴）

特集

排尿障害に関する

診療ガイドライン

尿失禁における 排尿障害の診療ガイドライン

信州大学医学部泌尿器科 西沢 理 井川 靖彦
石塚 修 加藤 晴朗 関 聡

Key Words

尿失禁, QOL, 診療ガイドライン, 下部尿路リハビリテーション, 外科的治療

健康な女性の尿失禁の大半は、病歴の聴取、身体的検査を軸とした初期評価で腹圧性尿失禁、切迫性尿失禁、混合型尿失禁などのタイプに分類し、そのタイプに応じた保存的療法を開始する。腹圧性尿失禁の治療には、下部尿路リハビリテーション、薬物治療、外科的治療、尿失禁治療器具による治療などがある。軽症から中等症にはまず下部尿路リハビリテーションを行い、中等症から重症例には外科的治療が適応となる。切迫性尿失禁の治療には、下部尿路リハビリテーション、薬物治療、外科的治療などがある。一般には、軽症から中等症にはまず下部尿路リハビリテーションと薬物治療を行い、治療が奏功しない重症例には外科的治療が適応となる。

はじめに

本邦における尿失禁に対する診断と治療の重要性は高齢化社会の到来やQOLに対する意識の向上により、ますます高まることは確実である。尿失禁の診療のレベルに関する施設間の格差を少なくし、尿失禁診療の全体的な質の向上を目的として2001年3月に作成された女性尿失禁に対する診療ガイドライン（厚生科学研究－泌尿器科領域

の治療標準化に関する研究班；主任研究者、大島伸一¹⁾はアルゴリズム（図1）、診断法、腹圧性尿失禁の治療、切迫性尿失禁の治療によって構成されている。本稿では診断法を中心として、女性尿失禁に対する診療ガイドラインの内容を部分的に紹介する。

Osamu Nishizawa（教授）、Yasuhiko Igawa（助教授）、Osamu Ishizuka（助教授）、Haruaki Kato（講師）
Satoshi Seki

I 診断法

健康な女性の尿失禁の大半は、病歴の聴取、身体的検査を軸とした初期評価で腹圧性尿失禁、切迫性尿失禁、混合型尿失禁などのタイプに分類し、そのタイプに応じた保存的療法を開始する。

保存的療法で患者の満足が得られない場合、腹圧性尿失禁の重症例で当初から手術療法を希望する例、神経因性膀胱が疑われる例では、専門医による尿流動態検査を中心とした二次評価を行うことが推奨される。腹圧性尿失禁の機構として解剖学的尿失禁（尿道の過可動性）と内因性尿道括約

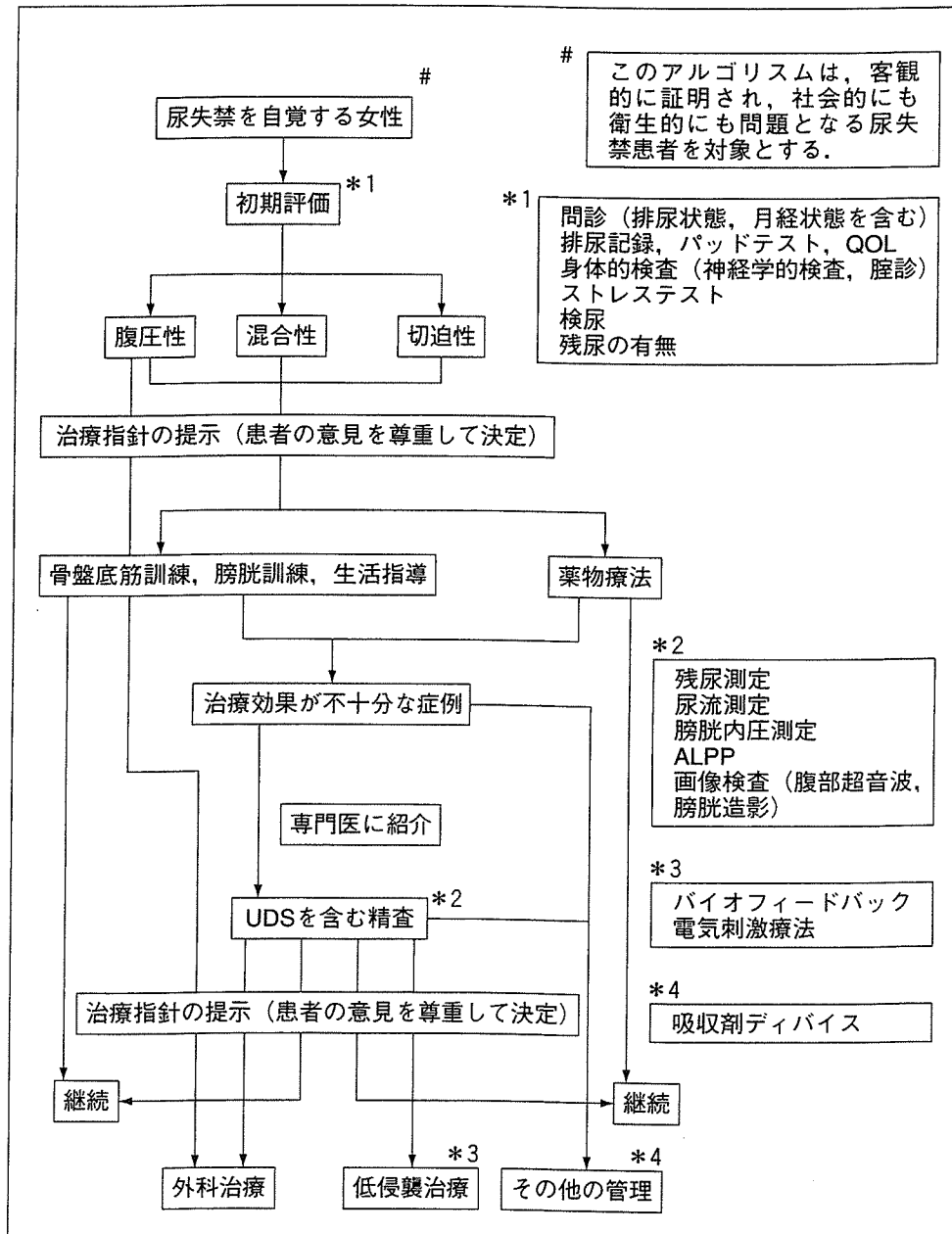


図1 女性尿失禁の診療アルゴリズム

筋不全 (ISD : intrinsic sphincter deficiency) の2つを挙げる考え方があり、手術法の選択や重症度の判断に関連するため、ここではこの点の評価も行われる。尿失禁手術不成功、放射線療法の既往がある場合は内因性尿道括約筋不全 (ISD) が

疑われ、当初から二次評価を行うことが望ましい。また、膀胱陰痿、尿道陰痿、尿管異所開口といった特殊な要因も存在することがあるので、尿失禁が起こる状況が非典型的な場合は二次評価を速やかに行うべきである。

問診表							
氏名							
年齢	歳	身長	cm	体重	kg		
いつから尿もれがありますか							
カ月 年前から							
排尿回数について							
昼間		回	夜間	回			
次のそれぞれの質問について、該当するものに○印をつけてください。							
どういう時に尿がもれますか							
<input type="checkbox"/>	咳・くしゃみ	<input type="checkbox"/>	笑う	<input type="checkbox"/>	夜間寝ている間にもれている		
<input type="checkbox"/>	階段の上り下り	<input type="checkbox"/>	スポーツ	<input type="checkbox"/>	尿がしたくなると間に合わずにもれる		
<input type="checkbox"/>	歩く	<input type="checkbox"/>	流水の音を聞く	<input type="checkbox"/>	性交時にもれる		
<input type="checkbox"/>	走る	<input type="checkbox"/>	冷たい水に触れる	<input type="checkbox"/>	その他 []		
<input type="checkbox"/>	重い物を持つ	<input type="checkbox"/>	知らないうちにもれる				
尿失禁の頻度について							
<input type="checkbox"/>	1日に1回以上	<input type="checkbox"/>	1カ月に数回以下				
<input type="checkbox"/>	1週間に数回以下	<input type="checkbox"/>	1年に数回以下				
尿失禁の程度について (どの程度が最も多いですか)							
<input type="checkbox"/>	下着がしめる程度	<input type="checkbox"/>	下着がぬれる程度	<input type="checkbox"/>	服までぬれる程度		
尿失禁のためにパッドなどを使用しますか							
<input type="checkbox"/>	毎日1枚は使用する	<input type="checkbox"/>	外出時のみ使用する	<input type="checkbox"/>	まったく使用しない		
<input type="checkbox"/>	毎日2枚以上は使用する	<input type="checkbox"/>	時々使用する				
月経はありますか							
<input type="checkbox"/>	ある	<input type="checkbox"/>	閉経した				
出産回数は							
<input type="checkbox"/>	なし	<input type="checkbox"/>	普通分娩	回	<input type="checkbox"/>	帝王切開	回
今までにかかった病気							
<input type="checkbox"/>	脳梗塞	<input type="checkbox"/>	糖尿病	<input type="checkbox"/>	その他 []		
<input type="checkbox"/>	脳出血	<input type="checkbox"/>	パーキンソン病				
<input type="checkbox"/>	高血圧	<input type="checkbox"/>	椎間板ヘルニア				
今までに受けた手術							
<input type="checkbox"/>	尿失禁の手術	<input type="checkbox"/>	その他の婦人科手術	<input type="checkbox"/>	その他 []		
<input type="checkbox"/>	膀胱癌の手術	<input type="checkbox"/>	直腸癌の手術				
<input type="checkbox"/>	子宮癌の手術	<input type="checkbox"/>	放射線治療				

図2 問診票

1 初期評価（一般医の評価）

1) 問診（必須検査）

尿失禁患者に対しては十分な問診が必要であり、問診表（図2）の利用が便利である。

(1) 尿失禁の起こる状況と期間

女性の尿失禁ではどのような状況で失禁が起こるかを問診のみで明確にすることで、尿失禁のタイプを判定できる症例も多い。典型的な腹圧性尿失禁では、腹圧の加わる状況（咳、くしゃみ、走る、歩く、重い物を持つ、スポーツなど）に限って尿が漏れ、安静臥床時には失禁は起こらない。一方、切迫性尿失禁は強い尿意とともに「がまんが効かずに漏れる」もので、頻尿を伴うことが多い。混合型と考えられる場合は、どちらがより困る症状なのか、腹圧性と切迫性の比重を確認する必要がある。また、尿失禁が発生するようになってからの期間や尿失禁の状態（頻度、重症度、時間帯、下着やパッド、オムツの交換回数、生活への影響など）を把握することで、治療の適応や治療方法の選択の参考とすることができる。

(2) 既往歴、合併症

出産歴、閉経・ホルモン補充療法の有無を聞く。脳血管障害、脊髄疾患、糖尿病などの排尿状態に影響を与え得る疾患、骨盤内手術や過去の尿失禁手術の既往は、尿失禁の発症との前後関係を含めて問診により十分把握しておく必要がある。

(3) 薬剤歴

利尿薬、抗コリン薬、向精神薬、カルシウム拮抗薬、交感神経遮断薬、交感神経刺激薬などの薬剤はその使用頻度が比較的高く、尿失禁の状態に影響を与える可能性があるため、その使用状況を把握しておく必要がある。必要に応じて薬剤継続の是非に関して専門医に相談を行うのが望ましい。

(4) その他

性器下垂感、排尿困難、排尿痛、血尿といった尿失禁以外の症状、水分やアルコールの摂取状況、排便機能ならびに性機能に関しても問診する。

また、高齢者においては日常生活動作の低下、精神状態（精神病の合併、認知機能低下や痴呆の有無）、生活・社会的環境にも注意を払い問診をする必要がある。

2) 症状の定量化とQOL

(1) 排尿記録（frequency-volume chart, voiding diary）（必須検査）

尿量を測定できるコップを渡し、日常生活の中で最低24時間（できれば数日から1週間）にわたって、毎回の排尿時間と排尿量、尿失禁の回数、パッド類の枚数およびその他のできごとを患者に記載させるものである。これにより（昼間・夜間）の排尿回数や一回排尿量、尿失禁の頻度と重症度が比較的容易に把握できる。

(2) パッドテスト（オプション検査）

尿失禁の重症度の客観的な目安となる。500 mlの水を飲ませた後に、主に腹圧性尿失禁を誘発する動作を1時間行わせ、前後のパッド重量の差で失禁量を求める1時間パッドテスト、日常生活の中で24時間の失禁量を求める24時間パッドテストが行われる。

(3) QOLの評価（必須検査）

尿失禁のQOLに対する影響は、重症度が同等であっても、その人の価値観やライフスタイルによって大きく異なり、治療の必要性や選択肢を左右する。尿失禁の治療はQOLの改善を目的としたものであるため、QOLに対する影響を正確に評価することは重要であり、国際尿失禁スコア（図3）²⁾の利用が有用と思われる。

最近数カ月で

1. どれくらいの頻度で尿がもれますか？ (ひとつの□をチェック)

	なし <input type="checkbox"/> =0
おおよそ1週間に1回,あるいはそれ以下	<input type="checkbox"/> =1
1週間に2~3回	<input type="checkbox"/> =2
おおよそ1日に1回	<input type="checkbox"/> =3
1日に数回	<input type="checkbox"/> =4
常に	<input type="checkbox"/> =5

2. あなたはどれくらいの量の尿もれがあると思いますか？
(あてものを使う使わないにかかわらず、通常はどれくらいの尿もれがありますか？)

	なし <input type="checkbox"/> =0
少量	<input type="checkbox"/> =2
中等量	<input type="checkbox"/> =4
多量	<input type="checkbox"/> =6

3. 全体として、あなたの毎日の生活は尿もれのためにどれくらいそこなわれていますか？
0 (まったくない) から10 (非常に) までの間の数字を選んで○をつけて下さい。

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
まったくない										非常に

合計点数 _____ 点

4. どんな時に尿がもれますか？ (あなたにあてはまるものすべてをチェックして下さい)

	<input type="checkbox"/>
なし—尿もれはない	<input type="checkbox"/>
トイレにたどりつく前にもれる	<input type="checkbox"/>
せきやくしゃみをした時にもれる	<input type="checkbox"/>
眠っている間にもれる	<input type="checkbox"/>
体を動かしている時や運動している時にもれる	<input type="checkbox"/>
排尿を終えて服を着た時にもれる	<input type="checkbox"/>
理由がわからずにもれる	<input type="checkbox"/>
常にもれている	<input type="checkbox"/>

図3 国際尿失禁スコア

3) 身体的検査 (必須検査)

(1) 腹部の触診と神経学的検査

腹部膨満や肥満、手術瘢痕の有無を確認する。腹部から外陰部にかけての触覚、温痛覚の観察、直腸指診による肛門括約筋のトーンと収縮の評価を行うことが望ましい。

(2) 腔診とストレステスト

病歴から腹圧性尿失禁が疑われる場合は、尿の

たまった状態での腔診が重要である。咳、いきみに同期して尿が流出するか (ストレステスト)、尿道の過可動性があるかを観察する。尿失禁が誘発できない場合は、膀胱に生理食塩水を注入して膀胱容量を増加させたり、碎石位だけでなく立位で繰り返すことも有用である。咳から一拍遅れて尿が流出するときは、咳で膀胱の無抑制収縮の誘発された切迫性尿失禁である可能性があり、注意

を要する。骨盤底の弛緩を総合的に診療するため、性器脱（膀胱瘤、直腸瘤、子宮脱）や膈壁周囲の筋肉のトーンスを評価し、萎縮性膈炎や膀胱膈瘻、尿道憩室などの有無も確認する。

4) その他

(1) 検尿（必須検査）

尿路感染症、結石、膀胱腫瘍、糖尿病のスクリーニングのために行う。尿路感染症を認める場合は、尿失禁の評価や治療前に抗菌薬を投与し、感染による影響を除いておく。

(2) 残尿測定（必須検査）

排尿後、下腹部からの超音波検査または導尿で残尿量を測定する。尿失禁、頻尿を主訴とする患者でも多量の残尿があることがある。残尿量は測定値間のばらつきが大きい場合複数回の測定を行った方がよい。50 ml 以上の残尿が続けば専門医の診察を受けるのが望ましい。

2 二次評価（専門医の評価）

1) 尿流動態検査

(1) 膀胱内圧測定（必須検査）

日常生活の中の尿失禁の状況を再現し、尿失禁の原因を正確に診断するために重要な検査である。女性尿失禁患者を対象とし、病歴と身体所見による診断と尿流動態検査後の診断を比較した検討によると、両者が一致したのは 65 % であり、また、尿流動態検査の結果がその後の治療法を 31 % で変えたと報告されている³⁾。直腸内圧測定を同時に行い、膀胱内圧-直腸内圧=排尿筋圧とすることで、排尿筋の収縮と腹圧をより厳密に区別できる。

(2) 真性腹圧性尿失禁の診断

腹圧性尿失禁が疑われるときは膀胱内圧測定の蓄尿相で咳、いきみを行わせ、尿失禁が誘発されるかを確認する。腹圧の上昇に伴って排尿筋の収縮なしに尿の漏出が確認されれば真性腹圧性尿失

禁と診断できる。この際にどれだけの腹圧上昇で尿失禁が起きるかの差圧をみるのが腹圧下尿漏出時圧（Abdominal Leak Point Pressure；ALPP）で、尿失禁の重症度と相関する指標であるとされている。60 cmH₂O 以下であれば、内因性尿道括約筋不全（ISD）とされる⁴⁾。

(3) 切迫性尿失禁の診断

切迫性尿失禁の診断に膀胱内圧測定はきわめて有用である。切迫性尿失禁を訴えるすべての症例で無抑制収縮が証明されるわけではないが、膀胱内圧測定の蓄尿相で無抑制収縮の存在、最大膀胱容量やコンプライアンスの低下を確認できれば、その診断はより確実なものとなる。無抑制収縮の検出率を上げるためには、患者の緊張を和らげ、各種の誘発テスト（体位変換、腹圧負荷、冷水刺激など）を行うことが望ましい。

(4) 尿流測定（オプション検査）

尿失禁の診断自体というより、排出障害のスクリーニングとして残尿測定とともに有用な検査法である。尿流率の明らかな低下があったり、有意な残尿を認める場合は排出障害が疑われるため、次に述べる内圧・尿流検査を含めた精密検査を行うことが望ましい。

(5) 内圧・尿流検査（Pressure-flow study）

（オプション検査）

尿流測定や残尿測定で尿の排出障害が疑われる場合の原因検索として有用な検査である。膀胱内圧と尿流測定を同時に行うことで、膀胱出口部の閉塞と排尿筋収縮力を定量的に推定できるという利点を有するが、女性における有用性は十分に確立されていない。

2) 画像検査

(1) ビデオウロダイナミクス（オプション検査）

尿流動態検査をX線透視下に行うことで、尿道の過可動性、膀胱頸部の開大を含めて、下部尿路

の機能と形態を総合的に診断できる方法である。この検査では尿道括約筋不全の典型的所見とされる膀胱排尿筋の収縮を伴わない立位安静時の膀胱頸部開大を診断できる。

(2) 膀胱尿道造影 (オプション検査)

尿失禁の診断としては補助的な意義しかないが、鎖使用膀胱尿道造影における後部膀胱尿道角、膀胱頸部の位置、形態の観察は尿道の過可動性、尿道括約筋不全 (ISD)、膀胱瘤の評価に一定の有用性をもつ。再発性、難治性尿失禁の評価、尿失禁手術前後の比較には有用である。

(3) 骨盤部超音波検査 (オプション検査)

骨盤部の超音波検査 (経膣的、経直腸的、経会陰的) は尿道の過可動性、膀胱頸部の位置、形態の評価の手段として有用である。膀胱頸部の開大や膀胱の全体像は膀胱尿道造影の方がより明確に描出できるが、X線を用いず、骨盤内の腫瘍などについても情報が得られるのが、超音波検査の利点である。

(4) その他 (オプション検査)

排泄性腎盂造影、上部尿路の超音波検査、CT は一般的な女性尿失禁の診断には推奨されないが、溢流性尿失禁や神経因性膀胱における上部尿路の評価、尿管性尿失禁の診断などに有用である。

3) 膀胱尿道鏡 (オプション検査)

尿沈渣で血尿などの異常が認められるときは膀胱腫瘍、結石、異物などの診断のために施行すべきである。再発性、難治性尿失禁では、膀胱腫瘍、尿道腔瘻の診断などを含めて、原因検索の手段として一定の有用性があると思われる。

II 腹圧性尿失禁の治療

腹圧性尿失禁の治療には、下部尿路リハビリ

テーション、薬物治療、外科的治療、尿失禁治療器具による治療などがある。一般には、軽症から中等症にはまず下部尿路リハビリテーションを行い、中等症から重症例には外科的治療が適応となる。腹圧性尿失禁に対する薬物治療については、無作為試験における有効性の評価はいまだ不十分であり、現時点では補助的な治療と位置づけられる。また、尿失禁は QOL 疾患であり重症度や治療の必要性についても患者自身の個性や価値観により大きく左右されることから、治療法の選択においては、各治療の有効性、副作用、侵襲性さらに経済性に加え、患者自身の希望を考慮することが重要である。

III 切迫性尿失禁の治療

切迫性尿失禁の治療には、下部尿路リハビリテーション、薬物治療、外科的治療などがある。一般には、軽症から中等症にはまず下部尿路リハビリテーションと薬物治療を行い、治療が奏功しない重症例には外科的治療が適応となる。切迫性尿失禁に対する薬物治療はいくつかの薬剤が無作為試験において有効性が示されており、中心となる治療法である。

むすび

2001年3月に厚生科学医療技術評価総合研究事業において作成された女性尿失禁に対する診療ガイドラインの内容を診断法を中心として、部分的に紹介した。ガイドラインの目的である尿失禁診療の全体的な質の向上を実現するためには、ホームページ上での公開などによる普及の促進が重要と思われる。

文 献

- 1) 大島伸一：平成 12 年度厚生科学研究費補助金医療技術評価総合研究事業（泌尿器科領域の治療標準化に関する研究）総括・総合研究報告書，39-68，2001
- 2) 後藤百万，Donovan J，Corcos J ほか：尿失禁の症状・QOL 質問表：スコア化 ICIQ-SF（International Consultation on Incontinence-Questionnaire：Short Form）. 日排尿会誌 12：227-231，2001
- 3) Jarvis GJ, Hall S, Stamp S, Millar DR, Johnson A：An assessment of urodynamic examination in incontinent women. Br J Obstet Gynaecol 87：893-896，1980
- 4) McGuire EJ, Fitzpatrick CC, Wan J et al：Clinical assessment of urethral sphincter function. J Urol 150：1452-1454，1993

日常診療に役立つ夜間頻尿の 診断・治療のアルゴリズム

石塚 修

信州大学医学部泌尿器科学助教授

田辺智明

信州大学医学部泌尿器科学

中山 剛

信州大学医学部泌尿器科学

今村哲也

信州大学医学部泌尿器科学

市野みどり

信州大学医学部泌尿器科学

関 聡

信州大学医学部泌尿器科学

井川靖彦

信州大学医学部泌尿器科学助教授

西澤 理

信州大学医学部泌尿器科学教授

夜間頻尿の診断・治療への アプローチ

夜間頻尿を考える場合において、泌尿器科医は、前立腺肥大症、過活動膀胱、慢性前立腺炎などの下部尿路疾患を主に念頭におく場合が多い。しかし、特に頻度の高い高齢者の夜間頻尿の場合には、不眠症・うつ病などの精神的な要因、高血圧症などの循環器系の問題、呼吸器系の問題などさまざまな病態が夜間頻尿を誘発している場合があり、診断・治療には患者を全身的な視野からみる必要があると考えられる(図1)。また、夜間頻尿に不眠症、高血圧症などが複雑に絡み合い治療に難渋する病態であっても、主となる疾患の治療を行うと他の病態も改善することがあり、この点からも全身的な視野は重要である。

この稿においては、不眠症や高血圧症治療の専門医以外を対象として作製された不眠症、高血圧症のガイドラインを踏まえたうえで、夜間頻尿の診断・治療の簡単なアルゴリズムを紹介する。

不眠および高血圧の ガイドライン

睡眠障害診断・治療のガイドライン¹⁾では、12項目があげられており、診断・治療のときの参考となる(表1)。また、ガイドラインでは、高齢者では寝付きが悪いタイプよりも中途覚醒型、熟眠不全型が多く、薬剤が体内蓄積しやすく、感受性自体も亢進し、有効作用時間が延長しやすい、翌日への持ち越し効果、健忘、脱力が起こりやすい特徴をもっているとも述べている。薬剤としては代謝経路が単純で代謝されやすいロルメタゼパム(ロラメット[®]、エバミール[®])、筋弛緩作用の少ない ω_1 選択性睡眠薬ゾルピデム(マイスリー[®])、ゾピクロン(アモバン[®])などを推奨している。使い方としては常用量の半分程度から開始し、短時間で不眠を改善させようと焦って過量投与になることに注意する。

不眠症と高血圧症^{2,3)}、高血圧症と頻尿⁴⁾は関係することが知られている。高齢者の高血圧の特徴は表2に示したが、

図1 夜間頻尿と関連する病態

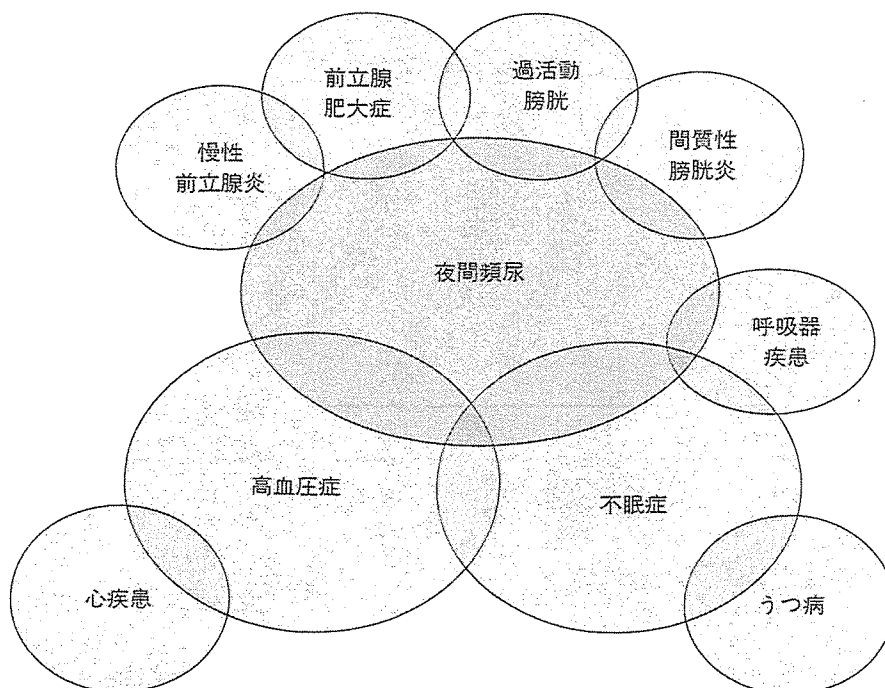


表1 睡眠障害の診断・治療ガイドライン12項目

- 1) 睡眠時間は人それぞれ、日中の眠気で困らなければ十分
- 2) 刺激物を避け、寝る前には自分なりのリラックス法
- 3) 眠たくなってから床に就く、就寝時間にこだわりすぎない
- 4) 同じ時刻に毎日起床
- 5) 光の利用でよい睡眠
- 6) 規則正しい3度の食事、規則的な運動習慣
- 7) 昼寝をするなら、15時前の20～30分
- 8) 眠りが浅いときは、むしろ積極的に遅寝・早起きに
- 9) 激しいイビキ・呼吸停止や足のびくつき・むずむず感は要注意
- 10) 十分眠っても日中の眠気が強いときは専門医に
- 11) 睡眠薬代わりの寝酒は不眠のもと
- 12) 睡眠薬は医師の指示で正しく使えば安全

表2 高齢者の高血圧の特徴

- 1) 収縮期血圧の増加と脈圧の開大
- 2) 偽性高血圧の存在（本邦では少ない）
- 3) 聴診間隙のみられる症例の存在
- 4) 血圧の動揺性
- 5) 起立性低血圧、食後血圧降下例の増加
- 6) 血圧日内変動の変化：夜間非降圧、過度降圧例の増加
- 7) 早朝の昇圧例の増加
- 8) 白衣高血圧の増加

図2 高齢者高血圧の治療計画

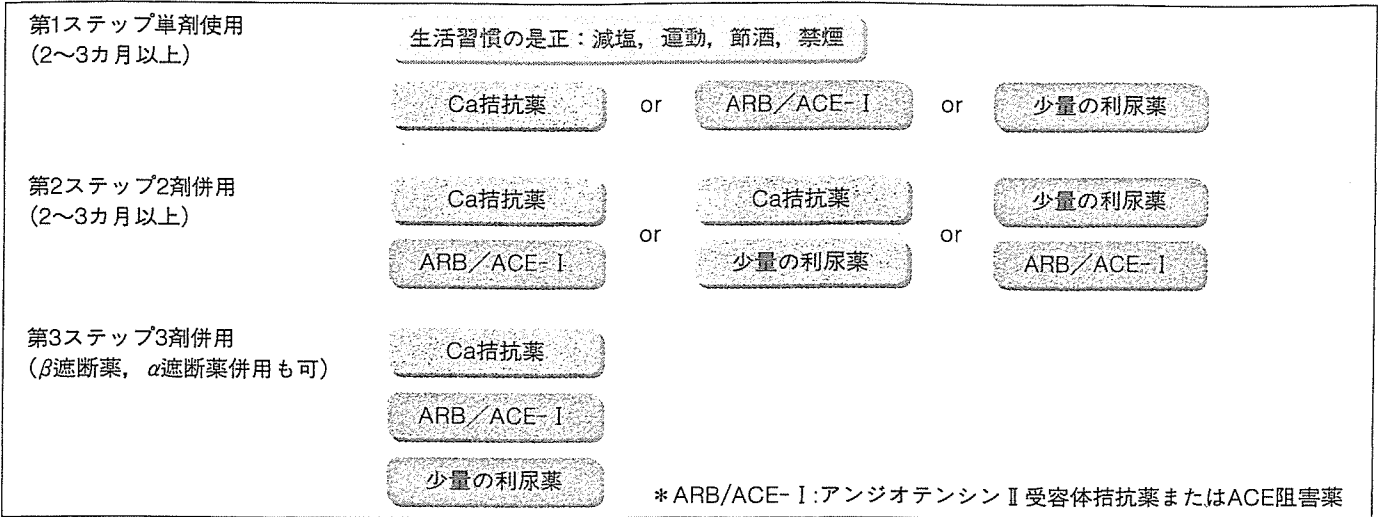
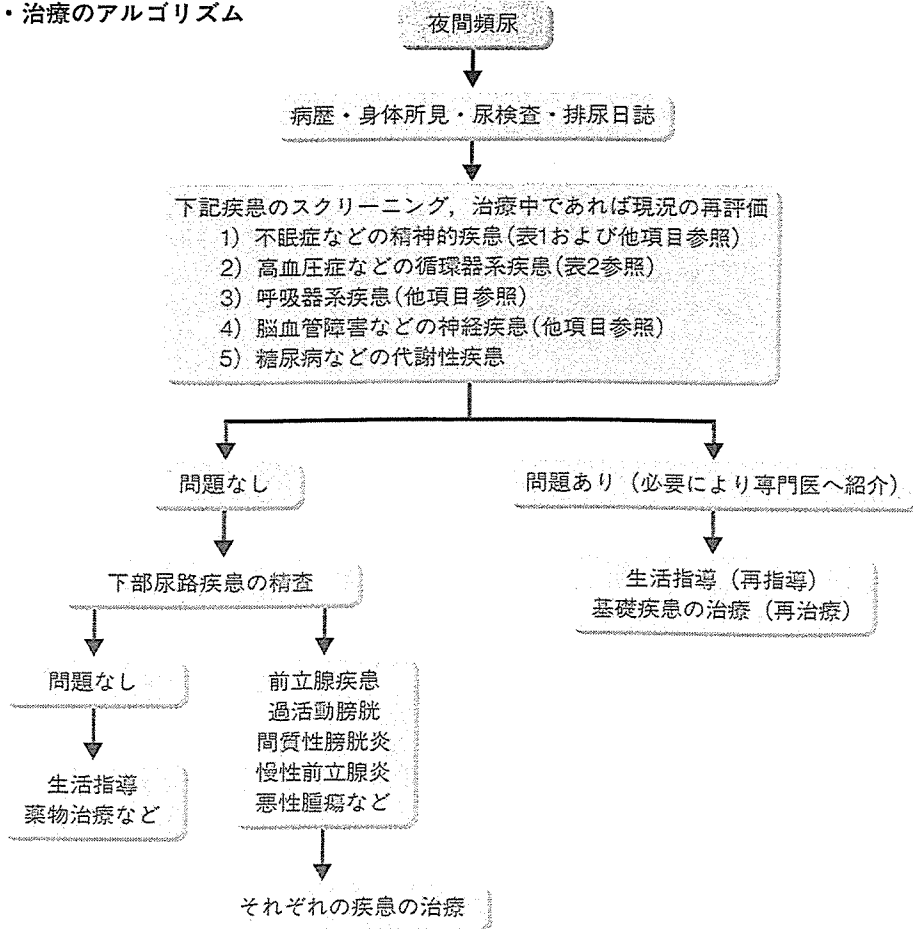


図3 夜間頻尿の診断・治療のアルゴリズム



起立性低血圧，早朝の高血圧症例が多い点は，排尿障害に対する薬物治療，夜間多尿⁴⁾との関連も含め，留意すべきである。高血圧症の具体的な治療としては，継続性を保つために1日1～2回型の薬剤，早朝の血圧上昇に効果がある（トラフ／ピーク比50%以上）薬剤を使用し，緩徐な降圧で臓器血流の維持にも留意し，140/90mmHg未満の降圧を目標（必要により段階的降圧を）とすることが推奨されている⁵⁾。具体的な治療計画，薬剤処方についてはステップ方式で図2に示した。

夜間頻尿の診断・治療のアルゴリズム

排尿記録をもとに尿量を基準としたアルゴリズムがすでに提唱されている⁶⁾。高齢者においては多くの疾患をすでに合併している場合が多く，その治療が夜間頻尿の治療に結びつくことが多いとの観点より，著者らは下部尿路疾患以外の疾患で夜間頻尿を起こしうる疾患の診断・治療に視点をおいたアルゴリズムを作成した（図3）。下部尿

路疾患の診断・治療については泌尿器科医が日常診療で行っている領域であるので，割愛する。しかし，病態の初期段階においては過活動膀胱，慢性前立腺炎，間質性膀胱炎などの鑑別が難しい場合も存在するので留意が必要である。また，治療においてはどの基礎疾患においても生活指導が治療の重要なポイントの一つになっている（Practiceの“夜間頻尿患者に対する薬物療法の考え方と生活指導”の項目を参照）。

◎文献

- 1) 睡眠障害の診断・治療ガイドライン研究会：睡眠障害の診断・治療ガイドライン。睡眠障害の対応と治療ガイドライン（初版）。内山 真 編，じほう，東京，p3-14，2002.
- 2) Tochikubo O, Ikeda A, Miyajima E, Ishii M : Effects of insufficient sleep on blood pressure monitored by a new multibiomedical recorder. *Hypertension*, 27 : 1318-1324, 1996.
- 3) Suka M, Yoshida K, Sugimori H : Persistent isomnia is a predictor of hypertension in Japanese male workers. *J Occup Health*, 45 : 344-350, 2005.
- 4) Matthiesen TB, Rittig S, Norgaard JP, Pedersen EB, et al : Nocturnal polyuria and natriuresis in male patients with nocturia and lower urinary tract symptoms. *J Urol*, 156 : 1292-1299, 1996.
- 5) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高齢者高血圧。高血圧治療ガイドライン2004(初版)。ライフサイエンス出版，東京，p54-63，2004.
- 6) Marinkovic SP, Gillen LM, Stanton SL : Managing nocturia. *Br Med J*, 328 : 1063-1066, 2004.