

確には3日間の記録が望ましいが、通常は1日(24時間)の記録で十分である。排尿記録から、昼間、夜間別の排尿回数、尿失禁回数、1回排尿量、総排尿量などを知ることができ、膀胱機能の推測に有用な情報を得ることができる。過活動膀胱では、一般に排尿回数が多く、1回排尿量が減少する。図4aの例では、昼間排尿回数が10回、夜間排尿回数が4回、1回排尿量は60~120 mlと少なく、切迫性尿失禁が5回みられ、過活動膀胱と診断することができる。他方、図4bの例では、夜間排尿回数は多いものの、1回排尿量は150~250 mlと正常であり、夜間総尿量は1080 mlと多く、過活動膀胱はむしろ考えにくく、夜間頻尿の原因は夜間多尿と考えられる。このような例では、排尿時刻と排尿量以外に、水分摂取量についても排尿

日誌に記載してもらおうと、夜間多尿の要因の評価に有用となる。このように、排尿記録により、排尿状態の詳細とともに、診断においても有用な情報を得ることができる。

#### (5) 残尿測定

前立腺肥大症などの下部尿路閉塞が、過活動膀胱の原因となることが少なくないが、残尿の有無は治療の選択に影響する。また、頻尿の原因の鑑別においても過活動膀胱による膀胱容量の減少と、残尿の存在による機能的膀胱容量の減少とを鑑別することが必要であり、残尿測定は重要な評価項目となる。残尿測定は、排尿直後の導尿により行うことができるが、より非侵襲的には経腹的膀胱超音波検査により推定することができる(図5)。また最近では、残尿測定専用の超音波残尿自

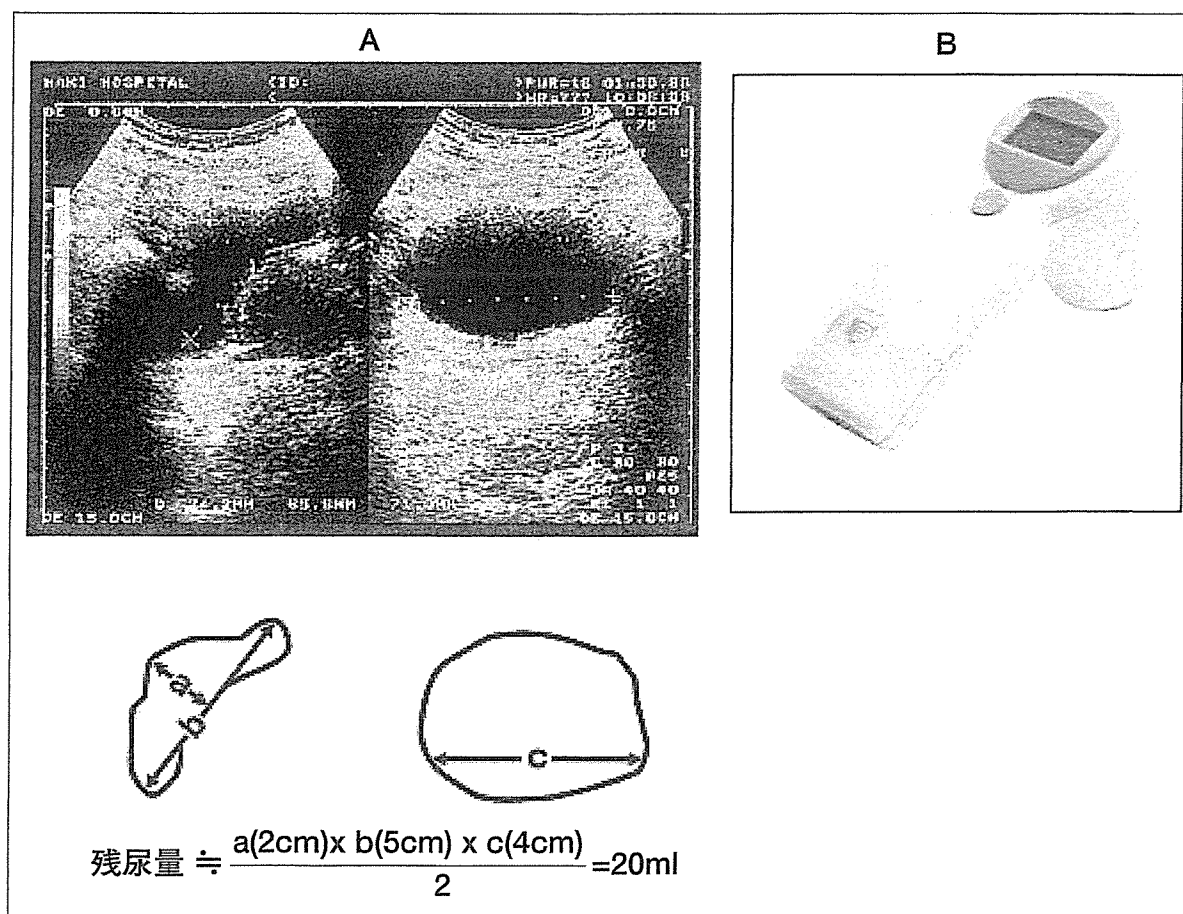


図5 残尿測定

下腹部(恥骨上)に超音波プローベをあてると膀胱が容易に描出できる。矢状断と環状断の2方向で描出し、3方向(a, b, c)を計測し、 $axbxc/2$ の計算式により膀胱容量(排尿後であれば残尿となる)を計算できる(A)。最近では、携帯式の超音波残尿測定専用装置が市販されている(B)。

動測定装置も市販されている(図5).

(6) 専門医の行う検査

上記の一次検査に加えて、泌尿器科専門医においては、下部尿路レントゲン検査、膀胱機能検査(尿流測定、膀胱内圧測定、Pressure-Flow Studyなどの尿流動態検査)、内視鏡検査などを必要に応じて行う。

(7) 鑑別診断

種々の疾患が過活動膀胱と類似した症状を呈すること、また排尿障害においては、過活動膀胱で見られるような蓄尿症状のみならず、閉塞症状も同時にみられ、多彩な症状を呈することが多いので、初期診療および専門診療の過程で、種々の疾患を鑑別することが必要となる。膀胱の異常(膀胱癌、膀胱結石、間質性膀胱炎)、膀胱周囲の異常(子宮内膜症、尿膜管の炎症)、尿路感染(細菌性膀胱炎、前立腺炎、尿道炎)、その他、下部尿路閉塞、多尿、心因性頻尿などの疾患を鑑別する必要がある。

2. 治療

過活動膀胱の治療には、行動療法、薬物治療、電気刺激・磁気刺激治療、外科的治療があるが、

一般内科医による治療では行動療法、薬物治療が中心となる。

(1) 薬物治療

薬物治療は過活動膀胱治療の中心となるもので、通常は抗コリン薬が用いられる。従来から用いられているオキシブチニン(ポラキス)、プロピペリン(バップフォー)に加え、2006年の6月に過活動膀胱を適用症としたソリフェナシン(ベシケア)とトルテロジン(デトルシトル)の2剤が発売された。いずれの抗コリン薬も、有効性や安全性についての十分な科学的根拠が得られているが、プロピペリン、ソリフェナシン、トルテロジンはオキシブチニンに比べて合併症発現率が低い。他方、ムスカリン受容体は種々の臓器に存在し、口内乾燥、便秘、霧視などの副作用のチェックが重要である。特に、前立腺肥大症などの下部尿路閉塞に合併する過活動膀胱では、抗コリン薬投与により排尿障害の悪化や尿閉の発生につながる可能性があるため注意を要する。

(2) 行動療法

行動療法には、生活指導、膀胱訓練(排尿を我慢して尿をためる練習)、理学療法(骨盤底筋訓練、

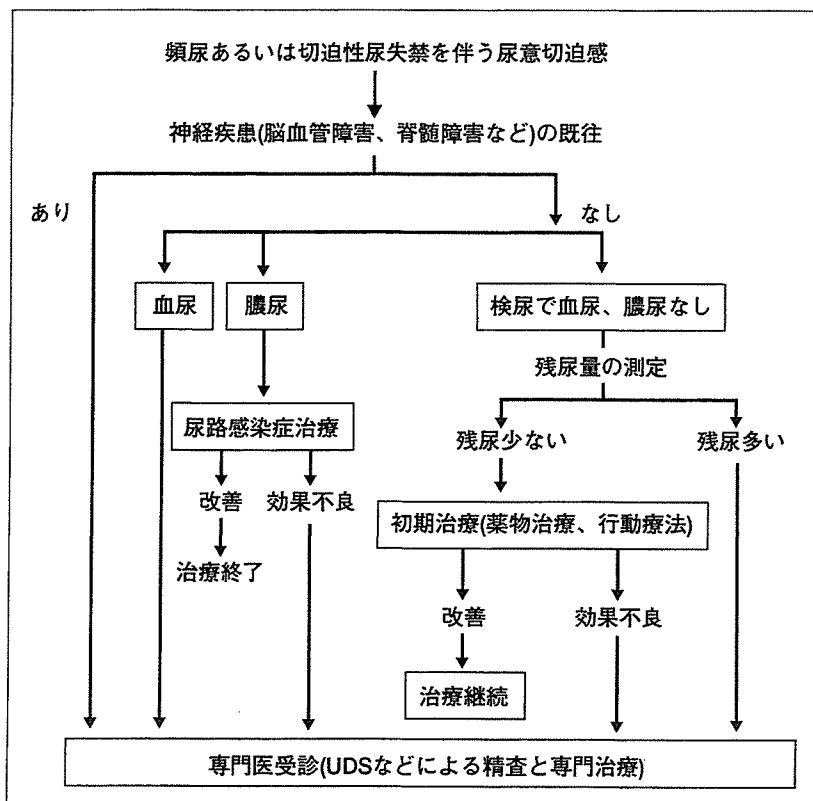


図6 過活動膀胱診療のアルゴリズム

過活動膀胱診療ガイドラインでは、一般医と専門医の連携に焦点をあてた診療アルゴリズムを示している。残尿量については、50mlを目安として50ml以上の場合を残尿量が多いとし、それ未満の場合を残尿量が少ないと提唱している。

バイオフィードバック療法)などがある。行動療法の中には、有効性についての科学的根拠が示されているものもあり、低侵襲で副作用もなく、さらに他治療との併用も可能であることから初期治療の第1選択あるいは薬物治療と併用して行われるべき治療法のひとつである。一般内科医で特に重要な行動療法は生活指導である。カフェインや水分摂取による多尿は過活動膀胱症状を悪化させるが、特に高齢者では脳血管障害や心筋梗塞予防のために多量の水分摂取を行っていることが少なくない。しかし、水分摂取によるこれらの疾患予防効果に関するエビデンスはなく、水分摂取に関する指導は重要である。また、日常生活において、家の中ですぐトイレにいけるような環境の整備、あるいは外出中にトイレ場所の確認、ADL障害を有する高齢者でのポータブルトイレや採尿器に利用など、生活における注意も尿失禁防止に有効である。膀胱訓練は、4週間くらいかけて、少しずつ排尿間隔を延長し、膀胱容量を拡大する自己治療法であるが、抗コリン薬との無作為比較試験において同等の効果も報告されている<sup>9)</sup>。

#### VI. 一般内科医と泌尿器科専門医の連携(過活動膀胱診療ガイドラインの診療アルゴリズム)

日本排尿機能学会が作成した(日本泌尿器科学会推薦)過活動膀胱の診療ガイドラインでは、実地医家と泌尿器科専門医の連携に焦点をあてた診療アルゴリズムが示されている(図6)。過活動膀胱症状を訴える患者については、神経疾患の有無を聴取し、その既往があれば専門医へ相談する。神経疾患のない患者では尿検査、および残尿測定(経腹的超音波検査による評価が望ましい)を行い、尿検査で膿尿が認められた場合には尿路感染と診断して、抗菌剤による尿路感染の治療を行う。

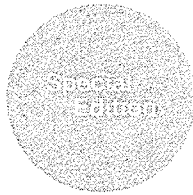
血尿が見られる場合には、膀胱癌の鑑別のため、専門医による検査を行うことが望ましい。有意な残尿(目安として50ml以上)が見られる場合には、専門医へ相談する。尿所見に異常がなく、有意な残尿のない症例については、症状にもとづいて、薬物治療あるいは行動療法などの保存的治療を開始する。2~3ヶ月の保存的治療により改善のみられない症例については、専門医において2次の評価を行い、過活動膀胱症状を引き起こす病態を明らかにし、病態に応じた治療選択を行うことが必要となる。

#### まとめ

過活動膀胱の罹患率は高く、症状があり生活の質が障害されているにもかかわらず、評価・治療を受けていない患者が多い。こういった患者を掘り起こし、適切な治療を行うためには、一般内科医と泌尿器科専門医の適切な連携がますます重要となる。

#### 文 献

- 1) 本間之夫, 西澤理, 山口脩: 下部尿路機能に関する用語基準: 国際禁制学会標準化部会報告 日排尿会誌, 14: 278-289, 2003
- 2) 本間之夫, 柿崎秀宏, 後藤百万, 他: 排尿に関する疫学的研究 日排尿会誌, 14: 266-277, 2003
- 3) 日本排尿機能学会過活動膀胱ガイドライン作成委員会: 過活動膀胱診療ガイドライン, ブラックウェルパブリッシング株式会社, 東京, 2005
- 4) 岡村菊夫, 鷺見幸彦, 遠藤英俊, 他: 「水分を多くとることで、脳梗塞や心筋梗塞をよぼうできるか?」 システムティックレビュー, 日老医学会誌, 42: 557-563, 2005
- 5) Colombo M, Zanetta G, Scalabrino S, et al: Oxybutynin and bladder training in the management of female urinary urge incontinence: A randomized study. Int Urogynecol J, 6: 63-67, 1995



## 病院から地域（施設・在宅）への 排尿ケアの現状と問題

### はじめに

高齢者における尿失禁の頻度は極めて高く、在宅高齢者の10%、施設入居者の50%以上にみられるといわれ、60歳以上では約400万人が尿失禁に罹患し<sup>1)</sup>、20年後には1000万人を超えると推計されています。また、わが国における排尿症状に関する疫学調査では、60歳以上の高齢者の78%が何らかの排尿の問題を抱えていると報告されています<sup>2)</sup>。

近年の排尿障害に対する診断・治療の進歩や啓蒙により、排尿障害以外はおおよそ健康で、通院可能な高齢者については、患者が希望すれば専門的な検査・治療の機会を得ることは容易で、良好な治療効果が得られます<sup>3)</sup>。他方、老人施設に入居する高齢者では、排尿障害の頻度は高いにもかかわらず、十分な評価や治療を受ける機会が得られず、安易なオムツ使用や尿道カテーテル留置を受けていることが少なくありません<sup>4)</sup>。

排尿障害の多くは生命に直接かかわることはないものの、高齢者のQOL、さらには介護者のQOLを障害するものであり、介護保険制度

も導入され、高齢者のQOL向上のための施策が進められている現状にあって、適切に対処されるべき問題です。高齢者に対して質の高い、より適切な排尿ケアが行われるためには、種々の方策が必要となります。

本稿では、老人施設あるいは在宅での高齢者排尿ケアの現状と今後の課題について概説します。

### 老人施設入居、被在宅看護高齢者における排尿ケアの現状

老人施設入居高齢者においては尿失禁の頻度が高く、特にADL低下や認知症が尿失禁のリスクを高めていることが報告されています<sup>5,6)</sup>。他方、施設入居や被在宅看護高齢者の排尿ケアの実態は十分明らかにされていません。

われわれが1999年に行った愛知県内老人施設（特別養護老人ホーム、老人保健施設、養護老人ホーム）、訪問看護センターにおける排尿ケアの実態についてのアンケートおよび聴き取り調査において<sup>4,7)</sup>、老人施設に入居する13,466名の高齢者では、尿道留置カテーテルが1.2%、

表1 老人施設入居高齢者，被在宅看護高齢者，病院入院患者における尿道カテーテル留置者，オムツ使用者，清潔間欠導尿施行者の割合と専門医受診率

	老人施設入居者 (対象者：13,466名)	被在宅看護高齢者 (対象者：2,322名)	病院入院患者 (対象者：13,317名)
尿道カテーテル留置者割合	1.2%	9.7%	16.8%
オムツ使用者割合	51.2%	56.0%	31.5%
清潔間欠導尿施行者割合	0.15%	1.6%	0.7%
専門医受診者割合	4.3%	12.2%	5.5%

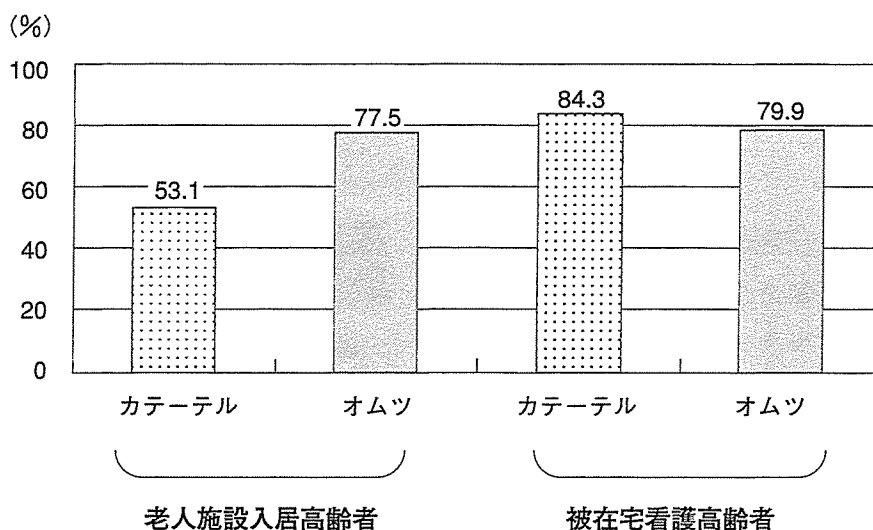


図 老人施設入居前，あるいは被在宅看護開始前から，カテーテル留置あるいはオムツ使用が始まっている割合  
老人施設あるいは在宅におけるカテーテル留置者とオムツ使用者の大多数は，施設入居前あるいは在宅看護開始前，すなわち病院においてカテーテル留置・オムツ使用が始まっていた。

オムツが51.2%に使用されており，在宅看護を受ける高齢者2,322名では尿道留置カテーテルが9.7%，オムツが56.0%に使用されていました(表1)。しかし，カテーテル留置やオムツ使用の理由は，必ずしも適切なものとはいえず，実際に専門医（泌尿器科医，老年科医）による施設訪問聞き取り調査では，留置カテーテルの約40%は抜去可能であり，またオムツについても約35%はオムツはずしが可能との調査結果で，安易な尿道カテーテル留置やオムツ使用が

少なくないことが示唆されました。

さらに，老人施設入居や被在宅看護高齢者に対するカテーテル留置，オムツ使用の大多数は施設入居，あるいは在宅看護開始前，すなわち病院で開始されていることも明らかとなり(図)，病院における排泄ケアが不十分ではないかという問題が浮かび上がってきました。

実際，愛知県内の病院入院患者13,317名に対する調査では，カテーテル使用は16.8%，オムツ使用は31.5%と非常に高率で(表1)，しか

表2 病院（100床以上）入院患者（n=13,317名）における尿道カテーテル留置、オムツ使用の理由

尿道カテーテル留置（2,243名）	率
一時留置（重症・手術後）	60.0%
末期癌	7.7%
尿排出障害	16.8%
尿失禁	14.8%
理由不明	0.7%
オムツ使用（4,201名）	
トイレ排尿が可能だが尿失禁あり	13.5%
寝たきり	62.4%
認知症	13.2%
尿失禁はまれだが予防的	10.5%
理由不明	0.4%

も明らかに不適切な使用理由が少なくないことも示されています（表2）。

清潔間欠導尿は、カテーテル留置による尿路感染、結石形成を避けることができ、またQOLの向上に有用な排尿管理法ですが、老人施設入居者、被在宅看護高齢者および病院での採用率はそれぞれ0.15%、1.6%、0.7%と、その普及率は極めて低率です<sup>4,7)</sup>（表1）。

また、老人施設あるいは在宅で排尿ケアを受けている高齢者の専門医受診率は低く、愛知県における調査では<sup>4,7)</sup>、カテーテル留置、オムツによる排尿ケアを受けている高齢者のうち、老人施設入所者では4.3%、被在宅高齢者では12.2%が専門医を受診したのみで、専門医療のかかわりは極めて少ないのが現状です。

愛知県における実態調査以後、香川県<sup>8)</sup>、福岡市、愛知県碧南市<sup>9)</sup>など、いくつかの地域で同様の調査が行われていますが、いずれも同様の傾向が報告されています。

## 高齢者の排尿ケアにおける問題点

高齢者の排尿ケアが不十分な原因として、いくつかの問題点が考えられます。

### 1. 排尿障害への対処における知識、技術、関心の不足

家族介護者、介護・看護系専門職、一般医家、専門医、行政などすべての職種で、高齢者の排尿障害とそのケアについての知識、技術、関心が不足しています。わが国では、種々の医療分野の教育過程のなかで、排泄の問題が十分に引き上げられてこなかったこと、また社会全体が排泄の問題に対して、“臭いものには蓋”的に目を向けてこなかったことも一因ではないかと考えられます。

### 2. 標準指針の欠如

欧米、特に欧州では、排尿障害が高齢者のQOLの問題として重要であるとの認識が高く、医学、看護学あるいは理学療法学などの分野で、高齢者の排尿管理についての臨床研究が盛んであり、排尿管理に対する無作為比較研究も行わ

れています。他方、わが国では、この方面の研究は少なく、また科学的根拠に基づいた診療・対処についての標準指針も示されていません。

### 3. 高齢者の介護・看護・診療にかかわる職種間の連携不足

高齢者の介護・看護には種々の職種がかかわり、各々の知識・技術を生かし、必要に応じて緊密な連携をとることが重要ですが、これは排泄ケアについても同様です。病院では、看護師、理学療法士、主治医、専門医などの連携、老人施設や在宅看護においては、ヘルパー、ケアマネジャー、介護福祉士、看護師、一般医家、専門医、行政などの連携が必要となります。介護保険の導入により、形の上では連携のシステムは整備されつつありますが、現状では適切で有用な連携はほとんど行われていません。

### 4. 病院における不十分な排泄ケア

入院中の高齢者で、ADLが不良であったり認知症が高度な症例は、退院後老人施設に入居したり在宅看護を受けることとなりますが、前述の調査においても示されたように、多くは病院での排泄ケアがそのまま地域で受け継がれることとなります。しかし、病院での排泄ケアは必ずしも十分とは言えない状況があります。

### 5. 専門コメディカル職種の欠如

上述のような問題の改善には、糖尿病における糖尿病療養指導士のような、排泄に関する専門職能の存在が不可欠と考えられますが、現在排泄について公的な専門職制度は存在しません。

## 今後の課題

今後、高齢者の排泄管理を改善するための方策を考える必要がありますが、まず介護者・看護者・一般医・泌尿器科専門医の連携不足、現

場での排泄障害に対する知識・意識の低下を補うため、高齢者排泄障害の評価、対処・治療法、排泄ケアについての指針を示すことが必要です。これについては、2001年、厚生科学長寿研究で、高齢者排泄障害の排泄管理についてのガイドラインが作成され<sup>10)</sup>、またわれわれは2001年に『愛知県高齢者排泄管理マニュアル』を作成しました<sup>11)</sup>。さらに、日本老人泌尿器科学会でも『高齢者排泄障害マニュアル』が作成されています<sup>12)</sup>。今後、このような指針に基づいて、現場や一般医のレベルでの排泄管理の質の向上や、専門医と連携の活性化が図られなければなりません。

高齢者の診療あるいは介護・看護にかかわる医師・コメディカルは、排泄の問題にも積極的に関心をもち、排泄ケアについても密接に連携して適切な対処を行うことが必要です。また、それぞれの地域、職場において高齢者排泄ケアのチーム・システムの構築とともに、啓蒙、教育、指導の役割を担うことが求められ、排泄ケアに対する十分な知識と技術を身に付けるべきだと考えます。

介護保険の導入により、介護に関する関心が高まり、種々のシステムも構築されつつありますが、排泄については極めて不十分です。しかし、不適切な排泄ケアは、寝たきりや認知症の誘発、QOLの障害、治療機会の喪失につながるため、より適切なケアが行われなければなりません。また、いったん適切な排泄ケアを行っても、不十分な介護状況のもとではその継続は難しく<sup>13)</sup>、排泄ケア継続のための環境づくりも重要です。そのためには、排泄に関して高度な知識と技能を有する、専門コメディカルの存在も必要不可欠です。

急性期病院では疾病の治療が主な目的となり、排尿の問題については十分なアセスメントが行われず、安易なカテーテル留置やオムツ使用がなされることが少なくありません。さらに、疾病の治療後は入院日数短縮化のために、適切な排泄ケアの施行や退院先への連携が行われないうまま、不適切な排尿ケアが地域へ継続されることとなります。このような現状を認識して、病院においては退院時の適切なアセスメントと適切な排泄ケアの実施、退院先との連携、情報提供を行うことが求められます。

#### ●引用・参考文献

- 1) 北川定謙ほか。尿失禁にどう対処するか。保健・医療・福祉関係者のためのガイドライン。東京、日本公衆衛生協会、1993、222p。
- 2) 本間之夫ほか。排尿に関する疫学的研究。日本排尿機能学会誌。14、2003、266-77。
- 3) 後藤百万ほか。高齢者尿失禁の治療成績。日本泌尿器科学会誌。82、1992、682-9。
- 4) 後藤百万ほか。老人施設における高齢者排尿管理に関する実態と今後の戦略：アンケートおよび訪問聴き取り調査。日本神経因性膀胱学会誌。12、2001、207-22。
- 5) 本間之夫ほか。施設入所老人の尿失禁実態調査—施設別・調査担当者別検討。日本泌尿器科学会誌。83、1992、1294-303。
- 6) 本間之夫ほか。施設入所高齢者の尿失禁に関する全国調査。泌尿器外科。6、1993、1215-33。
- 7) 後藤百万ほか。被在宅高齢者における排尿管理の実態調査。泌尿器科紀要。48、2002、653-8。
- 8) 武田繁雄ほか。排尿管理マニュアルに基づく介護老人保健施設入所者の排尿状態チェックの試み。日本排尿機能学会誌。14、2003、101。
- 9) 岡村菊夫。碧南市における排泄管理地域モデル稼働前の排泄管理に関する実態調査。平成17年度厚生労働省科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）老人施設・在宅における高齢者排泄リハビリテーションに関する施設評価基準の作成と地域モデルの開発（平成17-長寿-006）、平成17年度総括・分担研究報告書。2006、156-68。
- 10) 岡村菊夫。高齢者尿失禁ガイドライン。平成12年度厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）高齢者尿失禁の評価・治療に関するガイドラインの作成（平成12-長寿-018）、総括・分担研究報告書。2001、1-35。
- 11) 後藤百万ほか。高齢者排尿管理マニュアル。愛知県健康福祉部高齢福祉課、2001、1-60。
- 12) 老人泌尿器科学会編。高齢者排尿障害マニュアル。大阪、メディカルレビュー社、2002、120 p。
- 13) 上田朋宏ほか。老人総合病院における入院患者の排尿管理について—カテーテル留置およびオムツ管理315例の治療経験—。泌尿器科紀要。37、1991、583-8。

後藤百万（ごとう・ももかず）

●名古屋大学大学院

〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65



## 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

高橋 聡<sup>1</sup>, 柳瀬 雅裕<sup>2</sup>, 井上 隆太<sup>1</sup>, 市原 浩司<sup>1</sup>  
 舛森 直哉<sup>1</sup>, 塚本 泰司<sup>1</sup>, 井川 靖彦<sup>3</sup>, 西沢 理<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>札幌医科大学医学部泌尿器科学教室, <sup>2</sup>砂川市立病院泌尿器科,  
<sup>3</sup>信州大学医学部泌尿器科学教室

### INTRAVESICAL INSTILLATION OF RESINIFERATOXIN FOR THE PATIENTS WITH INTERSTITIAL CYSTITIS

Satoshi TAKAHASHI<sup>1</sup>, Masahiro YANASE<sup>2</sup>, Ryuta INOUE<sup>1</sup>, Kohji ICHIHARA<sup>1</sup>,  
 Naoya MASUMORI<sup>1</sup>, Taiji TSUKAMOTO<sup>1</sup>, Yasuhiko IGAWA<sup>3</sup>, Osamu Nishizawa<sup>3</sup>

<sup>1</sup>The Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine

<sup>2</sup>The Department of Urology, Sunagawa City Medical Center

<sup>3</sup>The Department of Urology, Shinshu University School of Medicine

Although hydrodistention of the bladder is accepted as the initial treatment for patients with interstitial cystitis (IC), second-line treatment for worsening symptoms is not concretely established. Resiniferatoxin (RTX) desensitizes bladder afferent c-fibers and its intravesical instillation is effective for patients with detrusor overactivity. We studied the clinical relevance of intravesical treatment with RTX for patients with IC. The treatment was performed for 3 patients with incomplete improvement after hydrodistention. All 3 patients were free of bladder pain posttreatment and had slight improvement of the maximum voided volume. Though RTX treatment requires general anesthesia against severe bladder pain it is effective for selected patients with interstitial cystitis and can be potentially used as one of the treatment options.

(Hinyokika Kyo 52 : 911-913, 2006)

**Key words** : Resiniferatoxin, Interstitial cystitis

#### 緒 言

間質性膀胱炎は、頻尿、(尿充満時の)下腹部痛を主訴とする症候群であり、その病因は明らかではない。治療としては、診断も兼ねた膀胱水圧療法が第一選択となるが、有効期間が限られており<sup>1)</sup>、水圧療法後の症状の再燃に対する治療が必要となる。この水圧療法後の二次治療としては、抗ヒスタミン薬の内服、三環系抗うつ薬の内服、dimethylsulfoxide (DMSO)の膀胱内注入などが報告されている<sup>2)</sup>が、有効率、有効期間ともに十分に満足できるものではない。

トウダイグサ (Euphorbia Resinifera) の成分であるレジニフェラトキシンは、その膀胱内注入により膀胱の c-fiber を脱感作し、排尿筋過活動を抑える<sup>3)</sup>ことから、治療に応用されてきた。レジニフェラトキシンは、間質性膀胱炎の症状と一部重複する過活動膀胱に対しても有効であると報告<sup>4,5)</sup>され、同様に、膀胱部痛に対してもある程度有効であるとされた<sup>6,7)</sup>。そこで、われわれは、間質性膀胱炎に対する水圧療法後の症状の再燃に対して、レジニフェラトキシン膀胱内注

入療法を行い、その有効性を検討した。

#### 対象と方法

対象は、札幌医科大学附属病院泌尿器科で、間質性膀胱炎の診断にて水圧療法を施行<sup>8,9)</sup>し、その後、症状の再燃をみた3例である。水圧療法時の診断としては、National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) のワークショップで提案された基準<sup>10)</sup>によった。

レジニフェラトキシン膀胱内注入療法の具体的方法は以下のとおりである。手術室に入室し、心電図、血圧計などのモニターを装着後、仰臥位にてシリコン製 12Fr カテーテルを尿道に留置し導尿する。そして、局所麻酔として0.5%塩酸プピバカイン 40 ml を2分間で膀胱内に注入し、20分後に回収し、回収量を記録する。滅菌済みのレジニフェラトキシン (R8756 Resiniferatoxin, Sigma-Aldrich Japan K.K. 東京) は、注入当日に調整し、1 μM (100 ml) (エタノール濃度 : 1%) を注入用とした。注入準備ができてから、麻酔科医によりマスク麻酔 (GO 麻酔) を導入した。注

入中、注入後の疼痛刺激に対しては、ペンタゾシンを状況により使用した。麻酔導入後、レジニフェラトキシンの1 $\mu$ M (100 ml) を3~4分かけて50 cmH<sub>2</sub>O程度で膀胱内に注入した。15分後に注入液を1 mlのみ回収し、肉眼的血尿の有無を確認した。30分後に全量回収し、回収量を記録した。マスク麻酔から覚醒した後、手術室を退室した。注入後も尿道カテーテルは留置しなかった。検尿は、注入日の夕方と翌朝に提出した。自覚症状に問題がなければ注入の翌日に退院とした。

レジニフェラトキシシン注入前後の効果判定は、「平均して膀胱の痛みはどのくらいでしたか?」との問いで0 (痛みなし)~9 (とても痛い) までの pain scale と、frequency volume chart での排尿回数、平均1回排尿量で、注入後2~4週程度で判定した。さらに、その後も外来で定期的に経過観察とした。レジニフェラトキシシン注入後より、症状の増悪をみるまでを有効期間とした。これは、臨床的に確立された具体的基準が明らかではないため、自覚症状の増悪が追加治療の指標となると考えたからである。

本研究は、札幌医科大学臨床研究審査委員会(受付・承認番号:12-49)の承認を得て行われ、口頭と文書による説明と同意を行い、自発的な研究参加の意思を確認後に施行した。

## 結 果

症例1 (Table 1) は、初診時66歳の女性で、1996年に水圧療法を施行した。水圧療法施行前と施行の2~4週間後の frequency volume chart での平均1回排尿量は、70 ml から160 mlへ増加し、pain scale は9から0となった。自覚症状は水圧療法施行12カ月後くらいから増悪したが、経過をみていた。2001年にレジニフェラトキシシン膀胱内注入療法を施行し、平均1回排尿量は50 ml から120 mlへ、pain scale では、4から0となった。しかし、自覚症状は注入後10カ月程度で増悪し、2003年に2回目のレジニフェラトキシシン膀胱内注入療法を施行し、現在に至っている。レジニフェラトキシシン膀胱内注入療法中と直後で、肉眼的血尿を認めず、注入直後には顕微鏡的血尿を認めたが、その

後は認めなかった。また、注入に伴う副作用なども認めなかった。

症例2 (Table 1) は、初診時59歳の女性で、1996年に水圧療法を施行した。水圧療法施行前と施行の2~4週間後の frequency volume chart での平均1回排尿量は、80 ml から100 mlへ増加し、pain scale は10から0となった。自覚症状は水圧療法施行12カ月後くらいから増悪したが、経過をみていた。2001年にレジニフェラトキシシン膀胱内注入療法を施行し、現在に至っている。レジニフェラトキシシン膀胱内注入療法中に肉眼的血尿を認めたが、翌日には顕微鏡的血尿のみ認め、その後は認めなかった。また、注入に伴う副作用なども認めなかった。

症例3 (Table 1) は、初診時70歳の女性で、1998年に水圧療法を施行した。水圧療法施行前と施行の2~4週間後の frequency volume chart での平均1回排尿量は、120 ml で変わらず、pain scale は9から0となった。自覚症状は水圧療法施行12カ月後くらいから増悪したが、経過をみていた。2002年にレジニフェラトキシシン膀胱内注入療法を施行し、平均1回排尿量は60 ml から120 mlへ、pain scale では、9から0となった。しかし、自覚症状は注入後12カ月程度で増悪し、2003年に2回目のレジニフェラトキシシン膀胱内注入療法を施行し、現在に至っている。レジニフェラトキシシン膀胱内注入療法中と直後で、肉眼的血尿を認めず、注入直後には顕微鏡的血尿を認めたが、その後は認めなかった。また、注入に伴う副作用なども認めなかった。

注入後の経過観察にて、全例で、排尿困難などの排尿症状、血液学的異常所見は認めなかった。

## 考 察

レジニフェラトキシシンは、間質性膀胱炎の症状と一部重複する過活動膀胱に対して有効であると報告<sup>4,5)</sup>され、同様に、間質性膀胱炎に対しても、少数例での検討では、10日間の注入で有効であるとされた<sup>7)</sup>。これらの結果は、間質性膀胱炎に対するレジニフェラトキシシン膀胱内注入療法の効果を期待させるものであった。

Table 1. 結果のまとめ

		平均一回排尿量 (ml)		Pain scale		有効期間 (月)
		RTX 膀胱前	RTX 膀胱後	RTX 膀胱前	RTX 膀胱後	
症例 1	1 回目	50	120	4	0	10
	2 回目	40	100	4	0	36
症例 2		80	150	9	0	60
症例 3	1 回目	60	120	9	0	12
	2 回目	80	120	5	0	36

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大規模試験の結果が2005年に報告<sup>11)</sup>された。この研究は、レジニフェラトキシンの0.01, 0.05, 0.1  $\mu\text{M}$  とプラセボの4群で、それぞれの群が40例程度で検討された。治療12週後の効果判定では、どの群もプラセボ群との間で、pain scale と症状スコアなどにおいて統計学的に有意な相違を認めなかった。したがって、レジニフェラトキシン膀胱内注入は、間質性膀胱炎患者に対して有効な治療法ではないと結論している。この研究の問題点は、プラセボ群においても、ある程度の効果が認められたということ、われわれの研究と比較してレジニフェラトキシンの濃度が10分の1程度であるということである。

われわれは、水圧療法による治療後の症状の増悪をみた症例に対してレジニフェラトキシン膀胱内注入を行った。少数例ではあったが、1~2回の注入で、特に膀胱部痛に対しては著明に効果があり、1例は5年間、2例は3年間の有効期間で現在に至っている。長期間、効果が持続した理由は明らかではない。しかし、排尿量については、1回排尿量はやや改善はしたものの、著明な改善を得ることはできなかった。この3症例は、診断としてはNIDDKのクライテリアに合致しており、比較的症状の重い症例であった可能性はあるが、膀胱部痛に対しては、非常に有効であった。1回排尿量については、著明な改善には至らなかったが、膀胱部痛が主症状である症例を選択することができれば、レジニフェラトキシンは間質性膀胱炎に対する治療の1つとして考慮されても良いのではないかと考えられた。また、安全性に関しても、本研究でも大きな問題はなかった。ただ、問題点としては、外来的に施行することは難しく、麻酔が必要になる点であろう。外来的に、より簡便に施行できる治療法が間質性膀胱炎に対する初期治療としての理想であり、その点から本治療法は施行に十分な準備が必要となるデメリットがあると考えられた。前述したように、1  $\mu\text{M}$  では麻酔なしでの膀胱内注入は難しく、0.1  $\mu\text{M}$  であれば外来で施行可能であるとされており、この濃度の差が効果を得られなかった原因とも推測できる。また、日帰り手術に習熟し、設備が整っている施設であれば、外来手術も可能ではないかと推察される。したがって、レジニフェラトキシンの1  $\mu\text{M}$  での治療では膀胱部痛には有効であり、全身麻酔を併用することにより水圧療法後のsecond line治療の1つとなりえらと考えられた。

## 結 語

間質性膀胱炎に対する1  $\mu\text{M}$  のレジニフェラトキシン膀胱内注入療法は、膀胱部痛に対しては有効であり、治療法の1つとして考慮しても良いと考えられた。ただし、外来的に施行することは難しく、麻酔管理下で施行する点が問題であった。

## 文 献

- 1) Hanno PM and Wein AJ: Conservative therapy of interstitial cystitis. *Semin Urol* **9**: 143-147, 1991
- 2) Chancellor MB and Yoshimura N: Treatment of interstitial cystitis. *Urology* **63**: 85-92, 2004
- 3) Cruz F, Guimarães M, Silva C, et al.: Suppression of bladder hyperreflexia by intravesical resiniferatoxin. *Lancet* **30**: 640-641, 1997
- 4) Chancellor MB and deGroat WC: Intravesical capsaicin and resiniferatoxin therapy: spicing up the ways to treat the overactive bladder. *J Urol* **162**: 3-11, 1999
- 5) Lazzeri M, Beneforti P, Spinelli M, et al.: Intravesical resiniferatoxin for the treatment of hypersensitive disorder: a randomized placebo controlled study. *J Urol* **164**: 676-679, 2000
- 6) Lazzeri M, Beneforti P, Benaim G, et al.: Intravesical capsaicin for treatment of severe bladder pain: a randomized placebo controlled study. *J Urol* **156**: 947-952, 1996
- 7) Lazzeri M, Spinelli M, Beneforti P, et al.: Intravesical infusion of resiniferatoxin by a temporary in situ drug delivery system to treat interstitial cystitis: a pilot study. *Eur Urol* **45**: 98-102, 2004
- 8) 井上隆太, 高橋 聡, 砂押研一, ほか: 間質性膀胱炎患者に対する麻酔下水圧療法の有効性. 泌尿紀要 (in press)
- 9) 高橋 聡, 佐藤隆志, 立木 仁, ほか: 間質性膀胱炎に対する水圧療法 (Hydraulic distention) の経験. *西日泌尿* **59**: 584-586, 1997
- 10) Gillenwater JY and Wein AJ: Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Workshop on Interstitial Cystitis, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, August 28-29, 1987. *J Urol* **140**: 203-206, 1988
- 11) Payne CK, Mosbaugh PG, Forrest JB, et al.: Intravesical resiniferatoxin for the treatment of interstitial cystitis: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* **173**: 1590-1594, 2005

(Received on June 1, 2006)  
(Accepted on August 9, 2006)

# 過活動膀胱の新しい治療

井川靖彦

信州大学医学部泌尿器科助教授

西沢 理

信州大学医学部泌尿器科教授

行動療法と薬物療法は、過活動膀胱 (overactive bladder ; OAB) の治療の根幹をなすものであり、薬物療法の第1選択は抗コリン薬の経口投与である。しかし、抗コリン薬に反応しない場合や、たとえ有効であっても副作用のため投与を継続することができない場合が少なくない。このような難治性OAB患者を対象として、近年、ボツリヌストキシン膀胱壁内注入療法やレジニフェラトキシン (resiniferatoxin ; RTX) 膀胱内注入療法などの新しい薬物療法が試みられ、その有効性・安全性に関する検証結果が蓄積されてきている。これらの臨床治験成績を紹介し、現時点でのそれぞれの治療法の位置づけについて概述する。

膀胱の弛緩機構や、膀胱の知覚伝達系における尿路上皮・尿路上皮下間質細胞・求心性C線維の役割に関する最近の基礎研究の進歩は、めざましいものがある。このような研究成果を踏まえて、OABに対する薬物療法の新しいターゲットとして注目されているものとして、 $\beta_3$ アドレナリン受容体、 $P_2X_3$ プリン受容体、TRPV1受容体、C-kit受

容体などがあげられるが、現時点ではいずれもまだ、これから臨床的にproof-of-concept studyにて検証されるべき段階にあるため、割愛する。

## ボツリヌストキシン 膀胱壁内注入療法

ボツリヌス毒素は、コリン作動性神経の神経終末におけるアセチルコリンの融合と分泌を阻害することによって、筋の弛緩をもたらすと考えられている<sup>1)</sup>。

このボツリヌス毒素を内視鏡下に膀胱排尿筋に注入して排尿筋過活動 (detrusor overactivity ; DO) の抑制を期待する治療法で、2000年に、Schürchら<sup>2)</sup>によって初めて報告された。抗ムスカリン薬に抵抗性のDOを有する21名の脊髄損傷患者に対して、ボツリヌスA毒素 (BTX-A : Botox®) を三角部を除く20~30箇所膀胱壁内に、一箇所あたり10単位/1ml、計200~300単位、膀胱鏡下に注入した。治療後6週の時点で評価可能であった19名中17名で尿失禁が消失もしくは改善し、膀胱

内圧測定上、膀胱容量の有意な増加と不随意排尿筋収縮圧の有意な減少を認めたという。効果は6～9カ月持続し、副作用は認めなかった。

その後、本治療は欧州および米国を中心に積極的に行われており、神経因性排尿筋過活動 (neurogenic detrusor overactivity ; NDO) に対しては、これまでに2つの無作為比較試験によってその有効性が実証されている。その1つは、Schürchらによる報告<sup>3)</sup>で、主に脊髄疾患によるNDOによる尿失禁患者59名を対象として、プラセボ、Botox<sup>®</sup> 200単位、Botox<sup>®</sup> 300単位の3つの投与群に無作為に割り付けて膀胱壁内注入療法を行い、投与後6カ月まで追跡したものであった。その結果、尿失禁回数が、Botox<sup>®</sup> 200単位投与群および300単位投与群では、治療前に比べて有意に減少し、尿流動態検査 (urodynamic study ; UDS) 上の改善効果とQOLの改善効果が確認できたが、プラセボ投与群ではこのような効果は認めなかった。BTX-Aの効果は投与後2週には発現し、24週間の観察期間終了時点まで持続した。安全性の面で特に問題となる事象はなかった。

もう1つの比較試験の報告は、脊髄性NDO患者を対象とした、後に述べるRTX膀胱内注入療法と、ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法との無作為比較試験の成績である<sup>4)</sup>。25名の脊髄損傷患者を無作為に2群に分け、12名にはRTX (0.6mM, 50ml, 40分間以上) 療法を、残る13名にはBTX-A膀胱壁内注入療法 (300単位, 30ml) を行った。症状が再発するか、または尿流動態検査で

悪化が認められた場合には、いずれの治療も反復施行した。RTX療法群の平均経過観察期間は14.8±3カ月で、1患者あたり8.9±1.9回の注入が行われ、平均注入反復期間は51.6±8.2日であった。一方、BTX-A療法群の平均経過観察期間は14.2±3.9カ月で、1患者あたり2.1±0.7回の治療が行われ、平均治療反復期間は6.8±1.5カ月であった。両群とも尿失禁回数は有意に減少し、UDS上、不随意排尿筋収縮出現時容量および最大膀胱容量は治療導入後6カ月の時点で有意に増加し、18カ月までその効果は維持されたが、UDS上の効果は、BTX-A療法群において、RTX療法群に比べて有意に大きかった。有害事象はいずれの群にも認めなかった。以上の結果から彼らは、今回の条件ではUDSへの効果と臨床的有用性の点から、BTX-A療法のほうが優れていると指摘している。

一方、特発性OAB/DOに対しても本治療は試みられており、いずれの報告もその有効性を示唆するものであるが、これまでの報告はいずれも対照群をおかないcase seriesである<sup>5-11)</sup>。そのうち最も症例数の多い報告はSchmidら<sup>11)</sup>によって最近報告されたものである。彼らは、抗コリン薬に反応しない特発性OAB患者100名を対象として、BTX-A 100単位を膀胱壁内に注入する治療を行った。治療後4週および12週の評価で、尿意切迫感はそれぞれ72%および66%の症例で消失し、尿失禁はそれぞれ74%および80%の症例で消失した。88%の症例で、自覚症状、QOLスコアおよびUDS所見の改善が認められた。臨床

効果の持続期間は平均6±2カ月であり、その後症状の再発があった。間欠導尿を必要とする一過性の尿閉を4名に認めた。

ほかに、BTX-A注入療法の副作用として注意しておかなければいけないことに、全身の筋力低下がある<sup>12)</sup>。このような副作用が、頻度は少ないものの起こりうるということを念頭に入れて治療にあたる必要がある。

以上の結果から、BTX-A (200～300単位) 膀胱壁内注入療法は、脊髄性NDOに対しては、抗コリン薬を主体とする標準的な治療に抵抗性を示す場合、second-lineの治療法として推奨しうる (grade B) のものと考えられる。一方、特発性OAB/DOに対しては、100単位のBTX-A膀胱壁内注入療法を難治性の重症症例に限って試みてもよいかもしれない (grade C)。

本治療は、当初、膀胱排尿筋束内のコリン作動性運動神経に作用して抑制する機序が想定されていたが、最近、膀胱尿路上皮下の知覚神経に直接作用する機序を支持する興味深い証拠が示された<sup>13)</sup>。DO患者の膀胱尿路上皮下の神経線維におけるP<sub>2</sub>X<sub>3</sub>受容体およびTRPV1受容体の発現を調べたところ、対照群に比べて有意に増強しており、このP<sub>2</sub>X<sub>3</sub>-およびTRPV1-陽性神経線維は、BTX-A注入療法後4週には減少し、16週後にはさらに減少した。さらに、治療後のP<sub>2</sub>X<sub>3</sub>陽性神経線維の減少は、治療後4週および16週の尿意切迫感の頻度の減少と有意に相関した。TRPV1陽性神経線維に関しても同様の傾向を認めた。以上の結果から、BTX-

A注入療法後に認められるP<sub>2</sub>X<sub>3</sub>受容体およびTRPV1受容体の減少は、DOに対する臨床効果発現に関連するものと思われる。

今後の課題として、

- ①理想的な投与量，溶解方法，注入部位（三角部を温存すべきか否か）はいかなるものかを検討すること，
- ②本治療が標準的な治療として位置づけることが可能かどうかを判定するために，さらに大規模の対照比較試験を行うこと，  
などがあげられる。

### レジニフェラトキシン 膀胱内注入療法

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知覚神経に存在するパニロイド受容体に作用し，同神経を刺激し，高濃度では脱感作する作用を有する。カプサイシンに比べてその効力は1,000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<sup>14)</sup>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。

実際，Cruzら<sup>15)</sup>は7名の排尿筋過反射患者にRTX（50nM，100m $\mu$ lまたは100nM，50m $\mu$ l）を膀胱内に注入する治療を行ったところ，7名中6名が反応し，

症状の改善は治療後第1日めから出現し，少なくとも3カ月間持続したと報告した。4名の患者が治療開始後数分間に軽度の搔痒感または不快感を訴えたが，カプサイシンで通常治療後1～2週間認める症状の一過性の増悪はまったく認められなかった。その後，これまでに，6編の無作為比較試験成績の報告がある。3編はプラセボとの比較試験で<sup>16～18)</sup>，ほかの2編はカプサイシンとの比較試験<sup>19,20)</sup>，残る1編<sup>4)</sup>は，先に紹介したBTX-Aとの比較試験である。

Kuoら<sup>16)</sup>は，54名のDO患者を対象として，10nM RTXまたはプラセボを1週ごとに計4回膀胱内注入した。治療終了後3カ月の評価で，RTX投与群では，著効および改善を示した患者割合がプラセボ投与群と比べて有意に高かった（著効：19.2% vs 7.1%，改善：42.3% vs 14.2%， $p < 0.001$ ）。治療後6カ月の評価で，治療効果が持続していたのは，RTX投与群では13名（50%）であったのに対して，プラセボ投与群ではわずか3名（11%）であった（ $p < 0.001$ ）。治療終了後3カ月の評価で，RTX投与群では，膀胱容量の有意な増加と自覚症状スコアの有意な改善が認められたが，プラセボ投与群ではそのような効果を認めなかった。RTX（10nM）の複数回膀胱内注入療法は，治療後3カ月の時点で62%の患者で尿失禁の程度を改善させ，その効果は半数の患者で6カ月まで持続した。したがっ

て，RTXの治療効果はプラセボと比較して有意に優るものと結論した。プラセボと比較したほかの2つの報告も同様に，RTXのプラセボに対する優位性を支持するものであった。カプサイシンとの比較試験では，副作用が少ないという観点からRTXのほうがより有用であるとする結論であった<sup>19,20)</sup>。

本邦での脊髄損傷によるDO患者34名を対象としたRTX（1 $\mu$ M，100m $\mu$ l，30分間）注入療法の多施設共同研究成績では，治療後1カ月の判定で膀胱容量の有意な増大を認めたものの，臨床的有効率は45%であった<sup>21)</sup>。

以上の結果から現時点での結論として、

- ①RTX（10～50nM）膀胱内注入療法は保存的治療に反応しない脊髄性NDOに対して，second-line treatmentとして使用しうる（grade B）。
- ②特発性OABに対するRTX膀胱内注入療法の位置づけははまだ研究的段階にある。  
などがあげられる。

今後の課題として，本治療が標準的な治療として位置づけることが可能かどうかを判定するには，さらに大規模の対照比較試験が必須であり，適応症例の選択法などについての検討が必要である。

## ◎文献

- 1) Leippold T, Reitz A, Schürch B : Botulinum toxin as a new therapy option for voiding disorders : current state of the art. *Eur Urol* **44** (2) : 165-174, 2003.
- 2) Schürch B, Stöhrer M, Kramer G, et al : Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients : a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* **164** (3) : 692-697, 2000.
- 3) Schürch B, de Séze M, Denys P, et al : Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence : results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol* **174** (1) : 196-200, 2005.
- 4) Giannantoni A, Di Stasi SM, Stephen RL, et al : Intravesical resiniferatoxin versus botulinum-A toxin injections for neurogenic detrusor overactivity : a prospective randomized study. *J Urol* **172** (1) : 240-243, 2004.
- 5) Werner M, Schmid DM, Schussler B : Efficacy of botulinum-A toxin in the treatment of detrusor overactivity incontinence : a prospective nonrandomized study. *Am J Obstet Gynecol* **192** (5) : 1735-1740, 2005.
- 6) Rajkumar GN, Small DR, Mustafa AW, Conn G : A prospective study to evaluate the safety, tolerability, efficacy and durability of response of intravesical injection of botulinum toxin type A into detrusor muscle in patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. *BJU Int* **96** (6) : 848-852, 2005.
- 7) Kuo HC : Urodynamic evidence of effectiveness of botulinum A toxin injection in treatment of detrusor overactivity refractory to anticholinergic agents. *Urology* **63** (5) : 868-872, 2004.
- 8) Kuo HC : Clinical effects of suburothelial injection of botulinum A toxin on patients with nonneurogenic detrusor overactivity refractory to anticholinergics. *Urology* **66** (1) : 94-98, 2005.
- 9) Popat R, Apostolidis A, Kalsi V, et al : A comparison between the response of patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor overactivity to the first intradetrusor injection of botulinum-A toxin. *J Urol* **174** (3) : 984-989, 2005.
- 10) Kessler TM, Danuser H, Schumacher M, et al : Botulinum A toxin injections into the detrusor : an effective treatment in idiopathic and neurogenic detrusor overactivity? *Neurourol Urodyn* **24** (3) : 231-236, 2005.
- 11) Schmid DM, Sauermann P, Werner M, et al : Experience with 100 cases treated with BTX-A injections in the detrusor muscle for idiopathic OAB syndrome refractory to anticholinergics. *J Urol* **176** (1) : 177-185, 2006.
- 12) Wyndaele JJ, Van Dromme SA : Muscular weakness as side effect of botulinum toxin injection for neurogenic detrusor overactivity. *Spinal Cord* **40** : 599-600, 2002.
- 13) Apostolidis A, Popat R, Yiangou Y, et al : Decreased sensory receptors P<sub>2</sub>X<sub>3</sub> and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J Urol* **174** (3) : 977-982, 2005.
- 14) Szallasi A, Blumberg PM : Vanilloid receptors: new insights enhance potential as a therapeutic target. *Pain* **68** (2-3) : 195-208, 1996.
- 15) Cruz F, Guimaraes M, Silva C, et al : Suppression of bladder hyperreflexia by intravesical resiniferatoxin. *Lancet* **350** (9078) : 640-641, 1997.
- 16) Kuo HC, et al : Therapeutic effect of multiple RTX intravesical instillations in patients with refractory detrusor overactivity : a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Urol* **176** (2) : 641-645, 2006.
- 17) Silva C, Silva J, Ribeiro MJ, et al : Urodynamic effect of intravesical resiniferatoxin in patients with neurogenic detrusor overactivity of spinal origin : results of a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Eur Urol* **48** (4) : 650-655, 2005.
- 18) Kim JH, Rivas DA, Shenot PJ, et al : Intravesical resiniferatoxin for refractory detrusor hyperreflexia : a multicenter, blinded, randomized, placebo-controlled trial. *J Spinal Cord Med* **26** (4) : 358-363, 2003.
- 19) Giannantoni A, Di Stasi SM, Stephen RL, Intravesical capsaicin versus resiniferatoxin in patients with detrusor hyperreflexia : a prospective randomized study. *J Urol* **167** (4) : 1710-1714, 2002.
- 20) de Séze M, Wiart L, de Séze MP, et al : Intravesical capsaicin versus resiniferatoxin for the treatment of detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients : a double-blind, randomized, controlled study. *J Urol* **171** (1) : 251-255, 2004.
- 21) 井川靖彦, 公文裕巳, 横山光彦ほか : 全国多施設共同研究による脊髄性排尿筋過活動に伴う尿失禁に対するレジニフェラトキシン膀胱内注入療法の有効性・安全性に関する検討. *日本排尿機能学会誌* **14** : 139, 2003 (第10回日本排尿機能学会抄録集#67).

過活動膀胱の概念<sup>\*1)</sup>

柿崎秀宏<sup>\*2)</sup> 沼田 篤 加藤祐司  
北原克教 奥山光彦 佐賀祐司

要約：過活動膀胱は尿意切迫感を主体とする蓄尿症状により診断される症状症候群であり，ウロダイナミクスにより証明される排尿筋過活動の存在を示唆するが，他の尿道-膀胱機能障害に起因する場合も少なくない。過活動膀胱の診断においては適切な初期評価により，過活動膀胱と同様の症状を呈する他疾患を的確に鑑別・除外することが重要である。過活動膀胱の診療ガイドラインにより，過活動膀胱の的確な診断と治療が普及することが期待される。

キーワード：過活動膀胱，尿意切迫感，ガイドライン

## 1 はじめに

2002年に国際禁制学会 (ICS) がまとめた下部尿路機能に関する用語標準化報告<sup>1)</sup>により，過活動膀胱の定義は新しくなり，従来のウロダイナミクスに基づくものから，自覚症状による実践的な定義に変更された。日本排尿機能学会が作成した過活動膀胱の診療ガイドライン<sup>2)</sup>がすでに刊行されており，過活動膀胱の診断と治療に関する多くの情報が網羅されていて有用である。本稿では，過活動膀胱の病態と診断について概説する。

## 2 過活動膀胱の新しい定義

過活動膀胱とは蓄尿障害を示唆する症状症候群である。尿意切迫感 (urgency) を主症状とし，通常これに頻尿や夜間頻尿を伴い，場合によっては切迫性尿失禁を伴う状況は，過活動膀胱症候群 (overactive bladder syndrome)，尿意切迫-頻尿症候群 (urgency-frequency syndrome) とよばれる<sup>1~3)</sup>。Urgency は，膀胱の充満により次第に強くなる生理的な尿意 (urge あるいは urge to void)

とは異なり，急に起こる，抑えられないような強い尿意で，我慢することが困難という愁訴である。膀胱充満に伴う生理的な尿意 (urge) とは異なり，urgency は異常な状況を反映している。頻尿や夜間頻尿を訴える患者でも，尿意切迫感がない場合には過活動膀胱ではない。また過活動膀胱の診断には切迫性尿失禁の存在は必須ではなく，切迫性尿失禁を伴うことも伴わないこともある。

このように，過活動膀胱は自覚症状に基づいて診断される。一方，ウロダイナミクスにより証明される蓄尿時の不随意的な膀胱収縮は，排尿筋過活動 (detrusor overactivity) と呼ばれ，神経学的基礎疾患がある場合とない場合に分けて，それぞれ神経因性排尿筋過活動 (neurogenic detrusor overactivity)，特発性排尿筋過活動 (idiopathic detrusor overactivity) とよばれる (表 1)。過活動膀胱の症状は排尿筋過活動の存在を示唆するが，他の尿道-膀胱機能障害に起因する場合も少なくない。

過活動膀胱が症状のみによって定義されるようになった背景には多くの要因がある。すなわち，1) 過活動膀胱の頻度は高く，QOL に大きな影響を与えていること<sup>4~6)</sup>，2) 患者が過活動膀胱の症状を相談するのは泌尿器科専門医でない場合も多いこと，3) 泌尿器科医でも，ウロダイナミクスなしに症状のみを根拠に治療を開始することはし

\*1) The concept of overactive bladder

\*2) Hidehiro Kakizaki, Atsushi Numata, Yuji Kato, Katsuyuki Kitahara, Mitsuhiko Okuyama and Yuji Saga: 旭川医科大学泌尿器科 (〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1-1-1)



表 1 過活動膀胱と排尿筋過活動

	症状	ウロダイナミクス所見
過活動膀胱 (Overactive bladder)	尿意切迫感 頻尿, 夜間頻尿 (切迫性尿失禁)	不問
排尿筋過活動 (Detrusor overactivity)	不問	膀胱内圧検査時 の不随意的収縮
神経因性排尿筋過活動 (神経学的基礎疾患あり)		
特発性排尿筋過活動 (神経学的基礎疾患不明)		

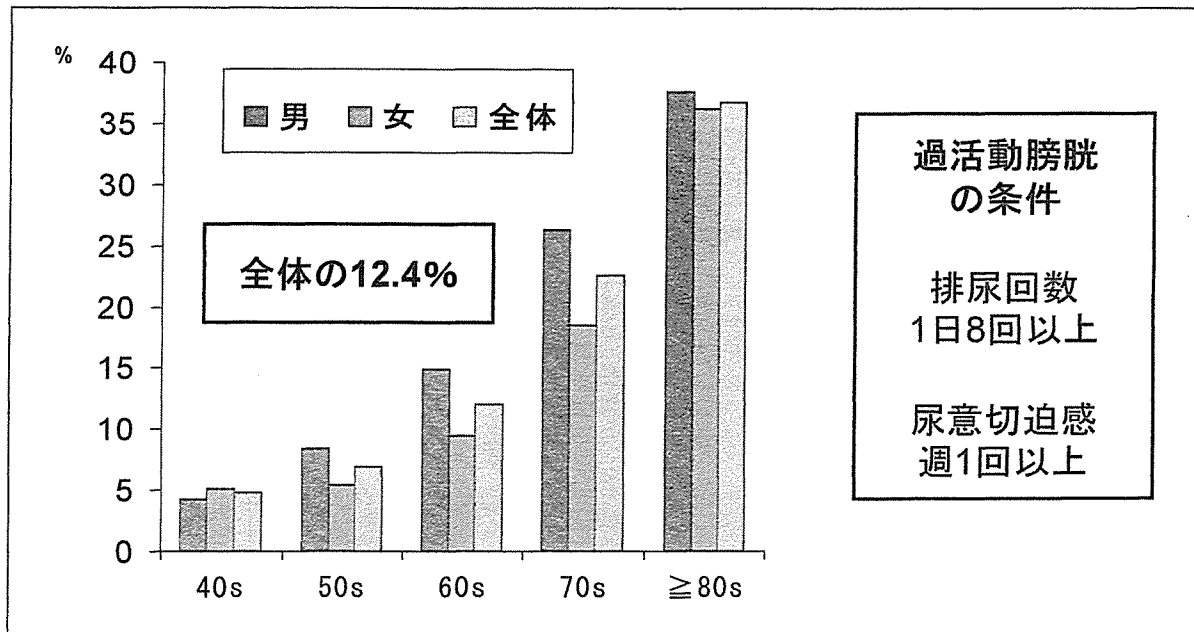


図 1 過活動膀胱の有病率 (本邦における疫学調査結果<sup>6)</sup>より)

男女あわせると、40 歳以上の 12.4% に過活動膀胱 (ここでは 1 日排尿回数 8 回以上かつ尿意切迫感週 1 回以上と定義) が認められた。

ばしば行われていること、4) 過活動膀胱の症状と通常のウロダイナミクス所見は必ずしも相関しないこと<sup>7)</sup>、などの理由により、症状を根拠にして診療を行うことを正当化しようとするのが過活動膀胱の概念である。過活動膀胱の有病率に関する国内疫学調査<sup>6)</sup>の結果を図 1 に示す。1 日排尿回数が 8 回以上かつ尿意切迫感が週 1 回以上を過活動膀胱ありと定義すると、40 歳以上の成人の 12.4% に過活動膀胱が認められ、推定患者数は 800 万人を超える。

男女別にみると、過活動膀胱の有症状者において排尿筋過活動を認める頻度は一般に男性のほうが高い (表 2)<sup>8)</sup>。特に尿意切迫感と切迫性尿失禁を併せ持つ場合には、排尿筋過活動を認める頻度は男性で約 92% ときわめて高いのに対し、女性で約 58% にすぎない (表 2)。

### 3 過活動膀胱の病態

過活動膀胱の病因はきわめて多彩である (表 3)。以下、神経因性と非神経因性に大別して概説する。

#### 1. 神経因性

排尿神経路に影響を与える神経疾患の多くが過活動膀胱の原因となりうる<sup>9)</sup>。いわゆる神経因性膀胱をきたしうる原因は、過活動膀胱の原因となることが多いが、過活動膀胱はあくまで尿意切迫感を主体とする蓄尿症状が存在するときにつけられる診断名であり、尿意のない神経因性膀胱例は過活動膀胱には該当しない。

#### 2. 非神経因性

##### 1) 下部尿路閉塞

非神経因性のうち、前立腺肥大症に代表される下部尿路閉塞では、筋原性変化<sup>10)</sup> (除神経過敏反応、

表 2 過活動膀胱患者における症状別の排尿筋過活動の頻度

	排尿筋過活動の頻度	
	男性	女性
尿意切迫感のみ	69%	44%
尿意切迫感+切迫性尿失禁	92%	58%
尿意切迫感+頻尿	72%	47%
尿意切迫感+頻尿+切迫性尿失禁	82%	61%

(文献 8) より)

表 3 過活動膀胱の病因

1. 神経因性
  - 1) 脳幹部橋より上位の中樞の障害  
脳血管障害, Parkinson 病, 多系統萎縮症, 痴呆, 脳腫瘍, 脳外傷, 脳炎, 髄膜炎
  - 2) 脊髄の障害  
脊髄損傷, 多発性硬化症, 脊髄小脳変性症, 脊髄腫瘍, 脊柱管狭窄症, 後縦靭帯骨化症, 変形性脊椎症, 脊髄動静脈奇形
2. 非神経因性
  - 1) 下部尿路閉塞
  - 2) 加齢
  - 3) 骨盤底の脆弱化
  - 4) 特発性

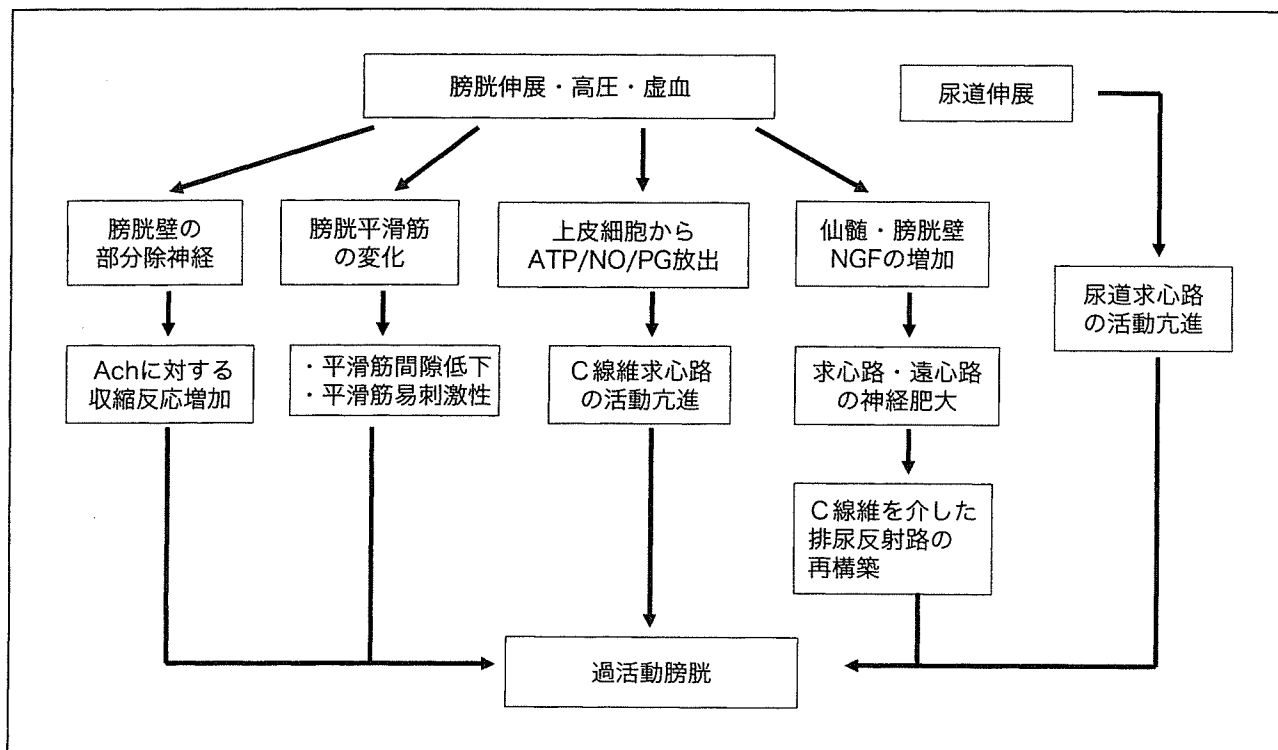


図 2 下部尿路閉塞における過活動膀胱の発生機序

自発性筋収縮の亢進, 筋細胞間の興奮伝達の促進), 排尿神経路における神経可塑性<sup>11)</sup>, 閉塞膀胱における虚血性変化<sup>12)</sup>が関与して, 過活動膀胱が発生する (図 2)。前立腺肥大症の約半数に過活動膀胱が合併する。

## 2) 加齢

国内外の疫学調査でも, 過活動膀胱は加齢とともに頻度が高くなる (図 1)<sup>4~6)</sup>。加齢により過活動膀胱が発生しやすくなる原因として, 膀胱平滑筋自体の加齢による変化 (電気的興奮の易伝達性), 骨盤神経節後線維から膀胱平滑筋に放出される神

経伝達物質として, ATP が増加してアセチルコリンが減少すること (結果的に立ち上がりの早い排尿筋収縮が誘発されやすくなる), 脳内におけるアセチルコリン作動性神経の機能低下などが指摘されている。

## 3) 骨盤底の脆弱化

成人女子の腹圧性尿失禁に尿意切迫感, 頻尿, 切迫性尿失禁が合併することは少なくない。ある報告では, 成人女子の腹圧性尿失禁の 44% に切迫性尿失禁が合併し, このうち 74% は腹圧性尿失禁に対する手術 (筋膜を用いた尿道スリング手術)

表 4 過活動膀胱症状質問票 (OABSS)

この1週間のあなたの状態に最も近いものをひとつだけ選んで下さい。			
質問	症状	点数	頻度
1	朝起きた時から寝る時まで、何回くらい尿をしましたか	0	7回以下
		1	8~14回
		2	15回以上
2	夜寝てから朝起きるまでに、何回くらい尿をするために起きましたか	0	0回
		1	1回
		2	2回
		3	3回以上
3	急に尿がしたくなり、我慢が難しいことがありましたか	0	なし
		1	週に1回より少ない
		2	週に1回以上
		3	1日1回くらい
		4	1日2~4回
		5	1日5回以上
4	急に尿がしたくなり、我慢できずに尿をもらすことがありましたか	0	なし
		1	週に1回より少ない
		2	週に1回以上
		3	1日1回くらい
		4	1日2~4回
		5	1日5回以上
合計点数		点 (15点満点)	

表 5 除外すべき主たる疾患・状態

1. 膀胱の異常  
膀胱癌, 膀胱結石, 間質性膀胱炎
2. 膀胱周囲の異常  
子宮内膜症など
3. 前立腺・尿道の異常  
前立腺癌, 尿道結石
4. 尿路性器感染症  
細菌性膀胱炎, 前立腺炎, 尿道炎
5. その他  
尿閉, 多尿, 心因性頻尿

により切迫性尿失禁も消失している<sup>13)</sup>。骨盤底の脆弱化に起因する腹圧性尿失禁では、尿道内に漏出した尿が排尿筋収縮を促進させる機序(尿道-膀胱収縮反射)が想定されている<sup>14)</sup>。

#### 4) 特発性

臨床における過活動膀胱の多くは、明らかな原因が特定されない特発性である。特発性では、筋原性因子、神経性因子、全身的因子が互いに交錯しつつ過活動膀胱の発生に関与すると推測される。最近では、膀胱からの求心性神経伝達機構が注目されている。膀胱の尿路上皮は、以前考えられていたように膀胱壁を尿から守る単なるバリアではな

く、さまざまな受容体が発現していることが知られるようになった<sup>15)</sup>。また、尿路上皮は膀胱の伸展に伴って、ATP、アセチルコリン、NOなどの化学的な mediator を遊離する。これらの化学的 mediator は膀胱粘膜下に存在する神経線維(C線維)終末のプリン受容体、ムスカリン受容体に作用して、知覚神経の興奮性調節機序に関与するとともに(paracrine的作用)、尿路上皮に存在する受容体自身にも autocrine 的に作用することが推測されている<sup>15)</sup>。また、膀胱壁に存在する myofibroblast である Cajal 間質細胞が神経伝達調節機構に関与するなど、この領域では新知見が次々に明らかにされている<sup>16)</sup>。

#### 4 過活動膀胱の診断

過活動膀胱の診断は、自覚症状に基づいてなされるが、尿意切迫感を主体とする蓄尿症状を適切に問診で聞きだす必要がある。

国内の疫学調査のデータを基にして、過活動膀胱症状質問票(Overactive Bladder Symptom Score; OABSS)(表4)が作成され、ガイドラインに記載されている。過活動膀胱の診断基準とし

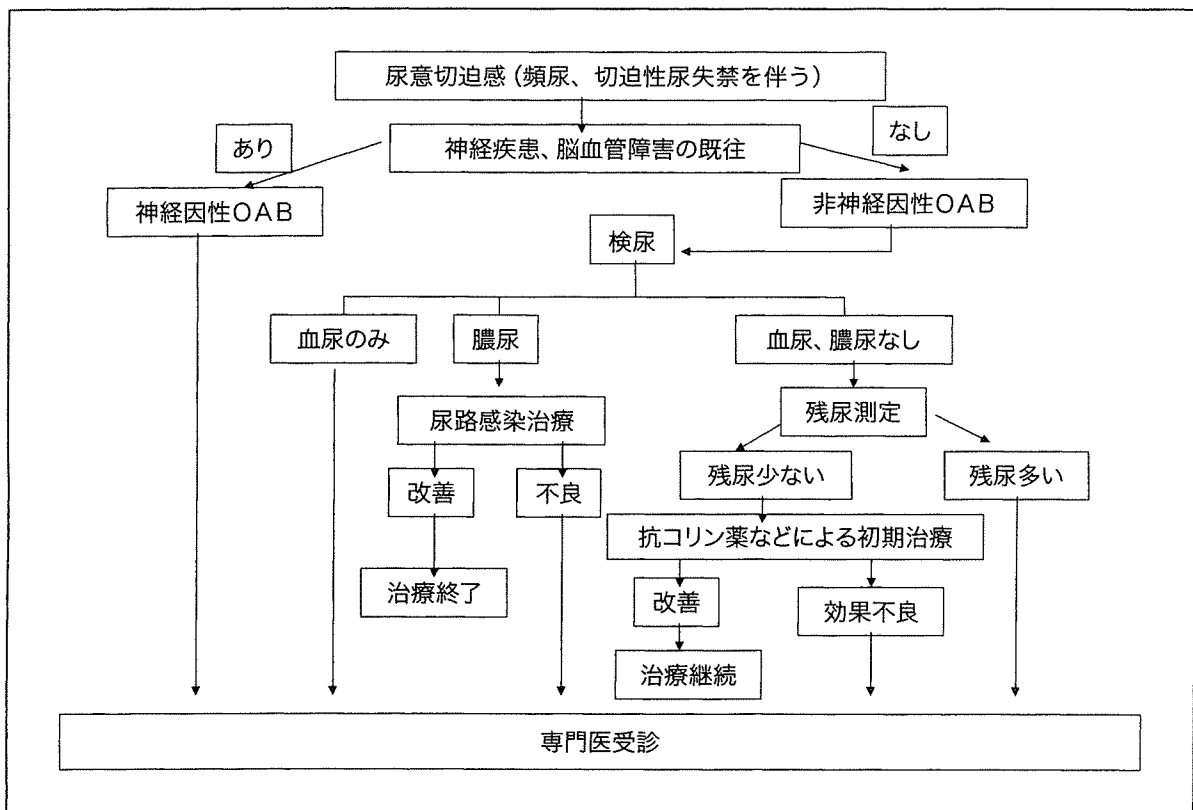


図 3 過活動膀胱の診療アルゴリズム

では、「質問 3 の尿意切迫感スコアが 2 点以上、かつ OABSS の合計が 3 点以上」が推奨されている。これは、国内疫学調査の過活動膀胱の基準とされた「1 日の排尿回数が 8 回以上、かつ尿意切迫感が週 1 回以上」にも相当する。OABSS を過活動膀胱の重症度判定の基準として使用する場合には、合計スコアが 5 点以下を軽症、6～11 点を中等症、12 点以上を重症とすることが推奨されている。

過活動膀胱の診断においては、過活動膀胱と同様の症状を呈しうる他疾患（表 5）を的確に鑑別・除外することが重要である。除外診断のためには、身体所見、尿検査、尿細胞診、超音波検査、膀胱鏡、X 線検査、前立腺特異抗原（PSA）、腎機能検査などが必要に応じてなされなくてはならない。尿検査で血尿を認める場合には、膀胱癌や膀胱結石の鑑別が重要である。尿検査で尿路感染を認める場合には、まず尿路感染症として対処する。頻尿、尿意切迫感に加えて、蓄尿時の膀胱痛を認める場合には間質性膀胱炎が疑われる。過活動膀胱と間質性膀胱炎の病態は、一部重複すると考えられる。典型的な蓄尿時の膀胱痛の訴えがあれば、

間質性膀胱炎の診断は比較的容易だが、実際に痛みを訴える症例は間質性膀胱炎の半数以下で、頻尿のみの症例が少なくない。したがって、痛みを訴えない間質性膀胱炎と過活動膀胱とを診療初期から鑑別することは困難である。間質性膀胱炎では通常の過活動膀胱の治療には反応しないため、治療抵抗性の過活動膀胱では間質性膀胱炎を念頭に置いて、その後の精査を行うことが大切である。

除外すべき疾患には生命に影響のある疾患も含まれる。したがって、過活動膀胱の診断に疑問が残る場合や初期治療開始後も症状の改善がみられない場合には、精査を行う労を惜しんではならない。

排尿記録は排尿状況に関する有益な情報を提供するのみならず、多尿の鑑別にも必要で、初期評価項目に含めるのが望ましいと思われる。残尿量の測定も必要である。

## 5 診療アルゴリズム

過活動膀胱の診療アルゴリズムを図 3 に示す。このアルゴリズムは一般医家を対象としたものであり、①神経疾患の既往の有無、②尿検査の異常の