

図 12. FVC 夜間平均 1 回排尿量

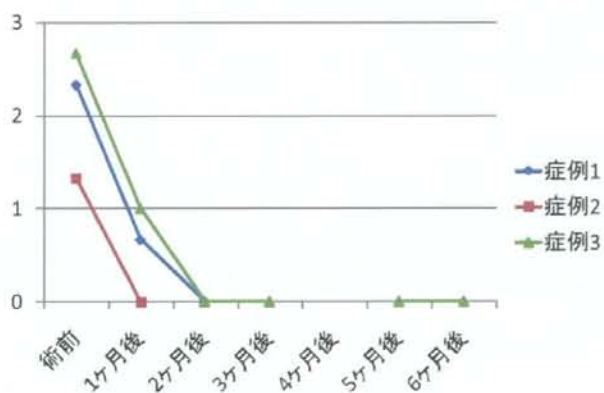


図 13. FVC 昼間強度尿意回数

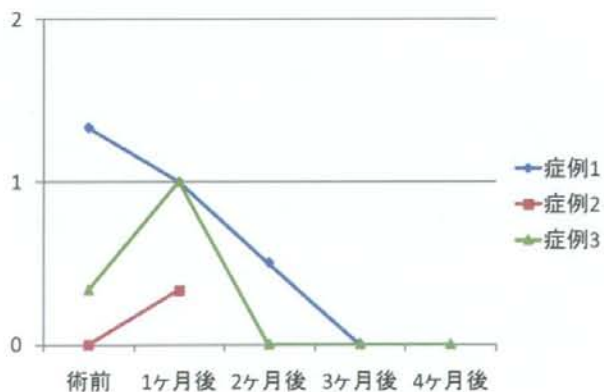


図 14. FVC 夜間強度尿意回数

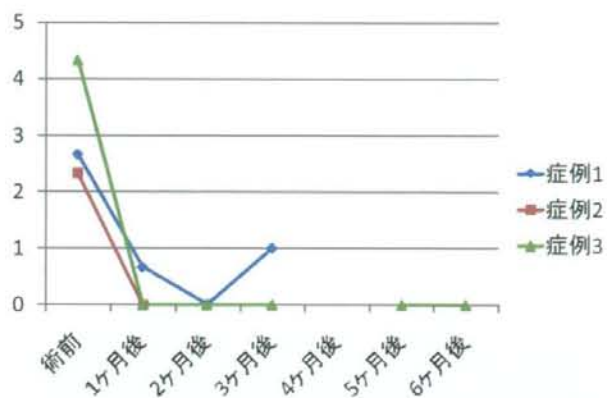


図 15. FVC 昼間平均尿失禁回数

(cmH₂O)

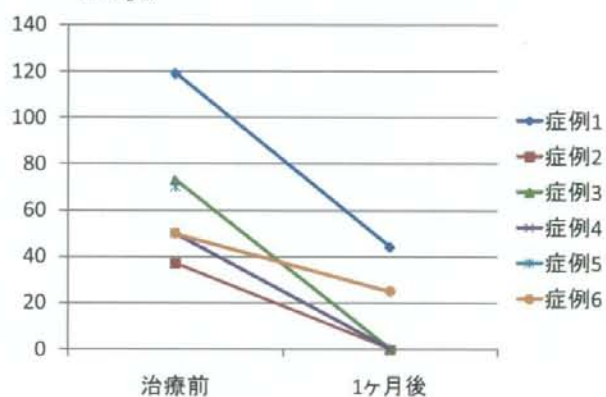


図 16a. 不随意収縮圧

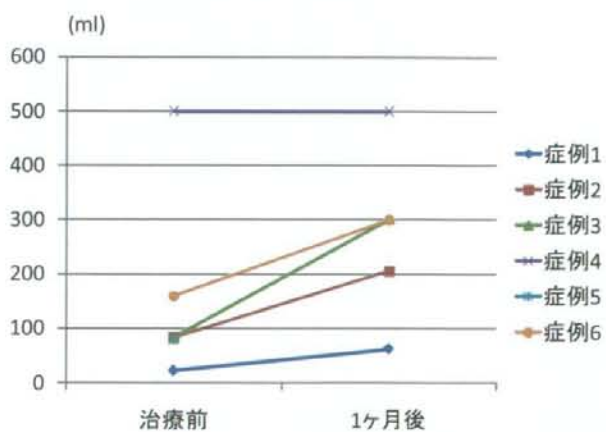


図 16b. 最大膀胱容量

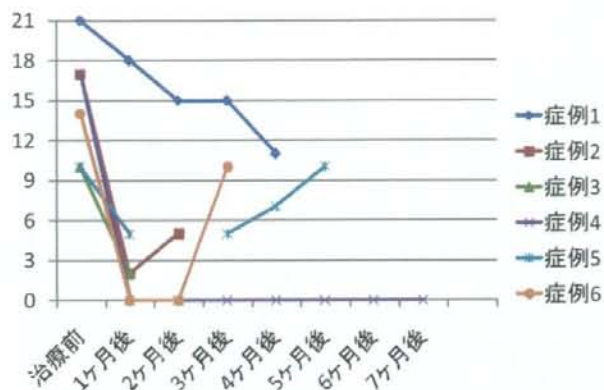


図 17. ICIQSF 総合(0-21)

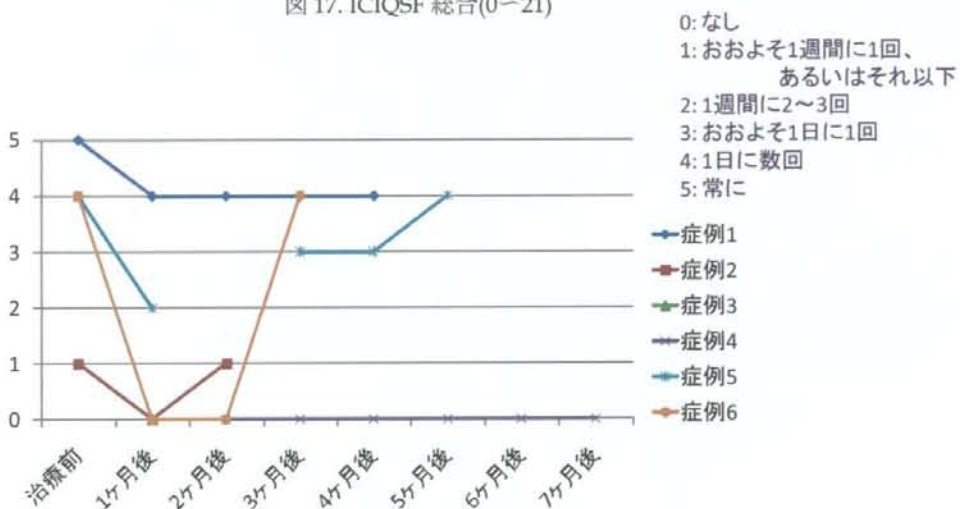


図 17a. ICIQSF (頻度)

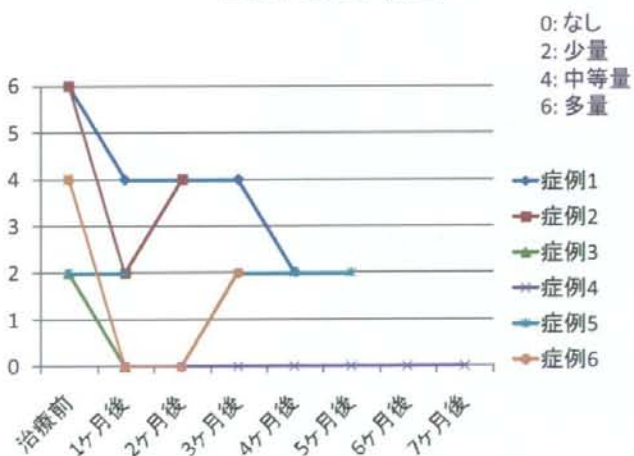


図 17b. ICIQSF (量)

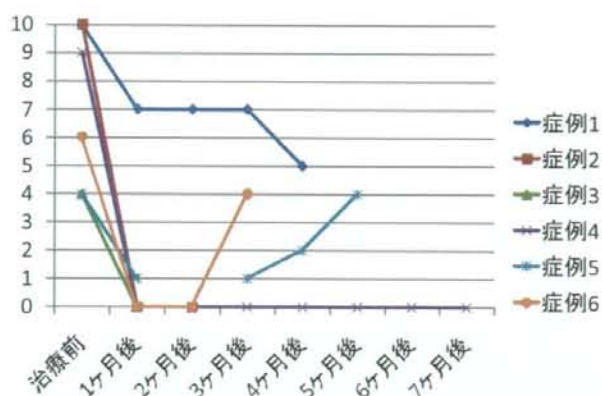


図 17c. ICIQSF (困窮度: 0~10)

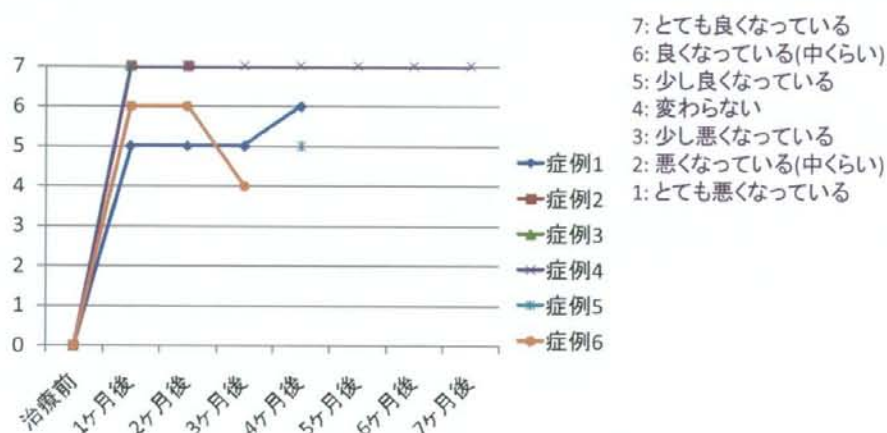
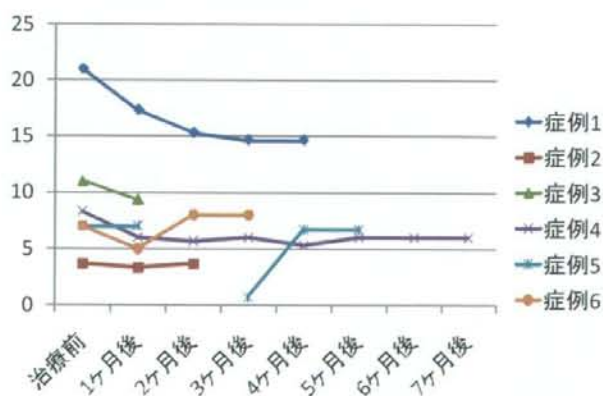


図 18. 満足度



症例2は、夜間に留置カテーテル使用

図 19. FVC 導尿回数

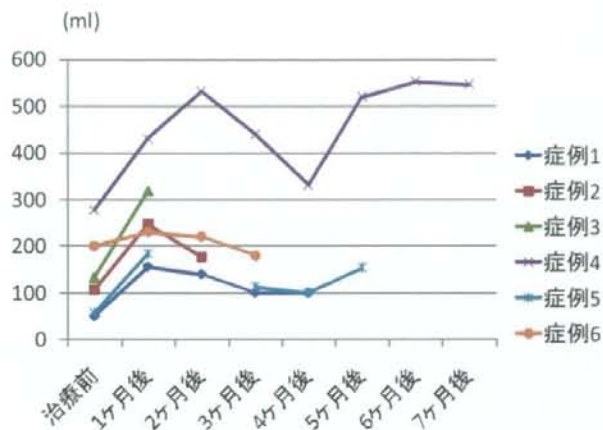


図 20. FVC 最大1回導尿量

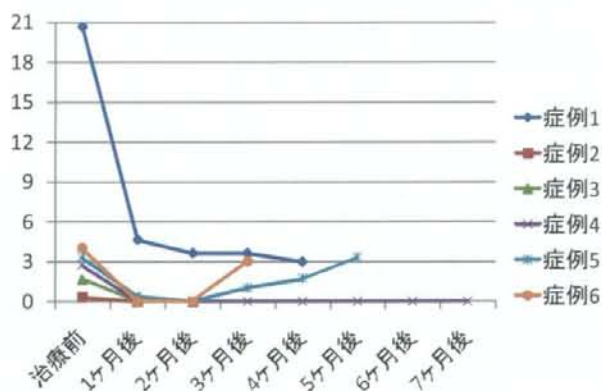


図 21. FVC 尿失禁回数

D. 考察

2008年7月から、本研究の倫理委員会承認が得られた研究参加施設で臨床試験が始められた。現在、非神経因性過活動膀胱3例と神経因性排尿筋過活動6例に治療が行われた。進捗状況は芳しいとは言えず、現在、研究参加施設を増やすとともにホームページに掲載するなど研究の宣伝に努めている。

非神経因性過活動膀胱に対する治療では、治療後1ヶ月目ごろに排尿筋収縮力低下のた

めに残尿増加がもたらされる。尿閉は導尿が必要になるため、治療前残尿が100ml以上あり、その原因が膀胱出口閉塞や膀胱収縮力低下である症例は尿流動態検査で否定しておく必要がある。自覚症状の変化でも排尿症状は増悪する可能性はあるものの、尿失禁の頻度は激減し、治療前に患者の納得が得られておれば患者の満足度は高くなると思われる。70歳を超える高齢者に対しても副作用は認められず、安全性は高いと思われた。神経因性排

尿筋過活動膀胱の症例に対しては2倍量のA型ボツリヌス毒素(200単位)を用いているが、副作用は認めていない。神経因性排尿筋過活動膀胱の年代層は若くなるが、高齢者に安全性をアピールする点でも有用であると考えられる。

脊髄損傷による神経因性排尿筋過活動の症例ではもともと残尿があって導尿を行っている症例がほとんどであるため、A型ボツリヌス毒素膀胱壁内注入によってよしんば導尿回数が多少増えても尿失禁が軽快すれば患者の満足度が高くなることが推定された。さらに、症例を増やして、検討する予定である。

E. 結論

非神経因性過活動膀胱と神経因性排尿筋過活動に対するA型ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法の臨床試験を開始した。試験開始が遅れ、また、毒素を用いた治療のため患者のためらいから臨床試験の進捗状況はあまり芳しくないが、試験の宣伝に努めるとともに研究協力者を増やして研究を遂行する予定である。現在、非神経因性過活動膀胱3例と神経因性排尿筋過活動6例が登録されているが、その結果は大変有望であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

岡村菊夫、野尻佳克、石田陽子. A型ボツリヌストキシン膀胱壁内注入療法が著効した過活動膀胱の1例. 第243回日本泌尿器科学会東海地方会. 2009年3月8日. 名古屋

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

神経因性排尿筋過活動に対する
A 型ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法の検討

厚生労働省科学研究 (H19 長寿一般 001)
神経因性排尿筋過活動 BTX-A 研究グループ

主任研究者: 岡村菊夫(国立長寿医療センター)

副主任研究者: 木元康介(総合せき損センター)

仙石 淳(兵庫県立総合リハビリテーションセ
ンター)

倫理審査委員会提出版の作成 平成 19 年 12 月 11 日

倫理審査委員会提出改訂版の作成 平成 20 年 3 月 24 日

0. シェーマ

神経因性排尿筋過活動に対するA型ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法の検討

A. 症例を見つける

主な選択基準

難治性の 切迫性・反射性失禁のある脊損成人、本人より同意可能

主な除外基準

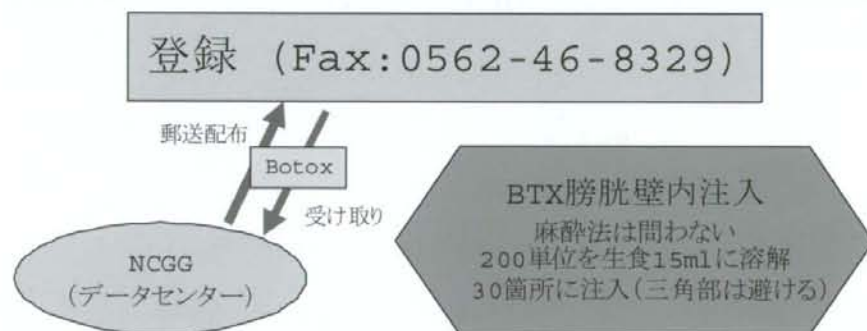
1年以内の下部尿路 手術、Botox治療の既往、膀胱結石、
妊娠授乳、呼吸障害

B. washout前 (washoutの期間は14日以上とする)

適格基準チェック、尿検査(必要なら尿培養も含む)

C. washout後注入直前 (washoutの期間は14日間以上とする)

CMG、導尿尿失禁記録 3日間、質問票



D. 注入後1ヶ月目

CMG、導尿尿失禁記録3日間、質問、副作用調査

E. 注入後2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, --12ヶ月 (効果消失まで1カ月毎)

導尿尿失禁記録 3日間、質問票

*: 「効果消失」は、質問票の間5から判断する

最終観察後、
データ記載が完全であることを確認してデータセンターに送る

1. 目的

脊髄損傷患者の治療抵抗性あるいは副作用にて治療を継続できない神経因性排尿筋過活動を有する患者に対する A 型ボツリヌス毒素(ボトックス)膀胱壁内注入療法の有効性を、治療前 washout 後と 1 ヶ月後の切迫性尿失禁回数の変化を主要エンドポイントとして検討する。

2. 背景と根拠

脊髄損傷患者の排尿筋過活動による尿失禁は難治性である¹⁾。治療としては、抗コリン薬が治療の第一選択とされているが、十分な量の抗コリン薬によっても症状が軽快しなかったり、副作用により薬剤の継続使用ができない症例も多い。

A 型ボツリヌス毒素は末梢の神経筋接合部における神経終末内でのアセチルコリン放出抑制により神経筋伝達を阻害し、筋弛緩作用を示す薬剤ボトックスとして Allergan inc. (USA) から販売されている。本邦では、すでに眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸の治療に保険適応(本邦ではグラクソ・スミスクライン株式会社が販売)されており、臨床の場において痙攣、筋硬直を取り除く目的で使用されている。

近年、諸外国では泌尿器科領域において抗コリン薬の効果が不十分な神経因性の排尿筋過活動に A 型ボツリヌス毒素の膀胱壁内注入療法の有用性が報告されている²⁻²⁰⁾。A 型ボツリヌス毒素の致死量は 2000-3000 単位であるとされるが、これまでに報告されている尿路系への注入量は 100-300 単位であり、調べ得た限りでは重篤な副作用の報告はなかった。平成 16-18 年度の厚生労働省科学研究(長寿総合)において、本研究の主任研究者の岡村と宮川は、それぞれ非神経因性過活動膀胱の症例に対して 100 単位の注入と神経因性過活動膀胱の症例に対して 300 単位の注入を試み、その有効率は 40%(2/5)と 84%(26/31)で重篤な副作用はなかったと報告した²¹⁾。

本研究では、抗コリン薬の効果が不十分であるか、副作用のため抗コリン薬の継続使用ができない脊髄損傷による排尿筋過活動に対して A 型ボツリヌス毒素 200 単位(ボトックス)の膀胱壁内注入療法の検討を多施設共同研究として行う。

3. 薬物情報

3-1 薬剤名 米国 Allergan 社製 Botox 100

3-2 成分 A 型ボツリヌス毒素

3-3 含有量 1 瓶に下記成分を含む

A 型ボツリヌス毒素	100 単位
ヒト血清アルブミン	0.5mg
塩化ナトリウム	0.9mg

3-4 管理・保管法

付録1に示すように、主任研究者が代表として購入、国立長寿医療センター薬剤部に保管、研究施設での使用に際し、各施設に配送する。薬剤の受領に関しては Fax で連絡する(付録2)。

4. 診断基準

この研究では、膀胱内圧測定により排尿筋過活動を証明されている脊髄損傷患者であり、治療抵抗性、あるいは副作用にて抗コリン薬による治療を継続できない尿失禁を有する患者を選択する。

5. 適格基準

5-1 選択基準

- 5-1-1 20歳以上の脊髄損傷患者であること
- 5-1-2 排尿筋過活動が膀胱内圧測定により確認されていること
- 5-1-3 本人より文書による同意(付録3,4)の取得が可能であること
- 5-1-4 抗コリン薬による治療によっても切迫性もしくは反射性失禁回数が週1回以上あるか、副作用により内服の継続が不可能であること

5-2 除外基準

- 5-2-1 過去に排尿筋過活動に対して膀胱拡大術などの手術を受けたことがある
- 5-2-2 過去にA型ボツリヌス毒素を用いた治療を受けたことがある
- 5-2-3 1年以内に下部尿路手術の既往がある
- 5-2-4 症候性尿路感染、悪性腫瘍、膀胱結石がある
- 5-2-5 妊娠または授乳している、または治療開始後1年以内に妊娠の可能性がある
- 5-2-6 全身性の神経筋接合部の障害を持つ(重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症)
- 5-2-7 嚥下障害、高度の呼吸機能障害のある
- 5-2-8 精神障害または臨床試験遂行に影響ある認知機能障害を有する
- 5-2-9 その他、主任研究者、研究参加医師が不適当と判断する

6. 症例の登録

研究参加施設で適格と判断された症例が発生した場合、各研究者は

Fax (0562-46-8329) を用いて、以下に挙げた基本的なデータをデータセンターに報告して登録する(付録 5)。(施設登録番号、イニシャル、性別、体重、身長、生年月日、注入予定日、チェックリスト)

データセンターは、症例が登録された時点で施設へボトックスを郵送し、経過観察にあつては定期的に検査が行えるよう通知を行う。

7. 注入方法

7-1 麻酔方法は、各施設で選択してよい。

患者の状態に応じて、膀胱粘膜麻酔、脊髄麻酔、硬膜外麻酔(仙骨ブロックを含む)、全身麻酔のいずれかを選択する。自律神経過緊張反射や下肢の強い痙性がある場合には、腰椎麻酔や全身麻酔をすることが望ましい。

7-2 溶解方法

定められた溶解方法により溶解する。(付録 6)

7-3 碎石位とし、操作用膀胱鏡を尿道から膀胱へ挿入、操作孔より注入針(William 針)を挿入し、総量 200 単位のボトックスを生理食塩水 15ml に溶解し、1ヶ所につき 0.5ml を、膀胱三角部を除く 30 箇所注入する。注入は講習を受けた医師が行う。

7-4 定められた廃棄方法により廃棄する。(付録 7)

8. 有害事象の報告

8-1 有害事象の定義

有害事象とはボトックス注入時ならびに注入後に、患者に生じた異常をいう。重篤な有害事象とは生命に危険を及ぼすものをさす。

8-2 有害事象の評価と報告

有害事象に関しては、データ報告書に記載する。

8-3 予期される有害事象

ボトックスの貼付文書によると、過剰な筋弛緩作用、発疹、注射部位の異常(腫脹、疼痛など)、白血球減少、血小板減少、嘔気、頭痛、脱力感等が生じうる。重大な副作用としては、アナフィラキシー様症状、呼吸障害、嚥下障害がある。

本研究班で、Botulinum Toxin A AND overactive bladder で

PubMed を検索して論文を収集し、副作用を調査した。神経因性排尿筋過活動に対して A 型ボツリヌストキシン膀胱壁内注入を行った 461 例のうち、間欠導尿が必要になった症例は 30 例 (6.7%)、排尿困難・排尿痛・血尿などの手術に伴う症状が 6 例 (1.3%)、尿路感染症が 12 例 (2.6%)、その他としててんかん発作、混乱がそれぞれ 1 例にみられた。

8-4 重篤な有害事象の対応と緊急報告

重篤な有害事象発生時には、研究参加医師は速やかに適切な処置を行い、診療録、症例報告書に記載し、主任研究者に報告する。重篤な有害事象である場合は、主任研究者はグラクソ・スミスクライン株式会社に該当有害事象を報告するとともに、本研究への症例組み入れを中止し、安全性について検討する。

9. 問診、観察、検査などの報告項目とスケジュール

9-1 抗コリン薬 washout 前

washout の期間は 14 日以上とする

- 適格基準の確認
- 尿検査(尿沈渣を含む:尿路感染症が疑われた場合は尿培養検査)

9-2 抗コリン薬 washout 後～BTX 注入療法直前

- 導尿・尿失禁記録(自己間欠導尿回数と失禁回数)3 日間(付録 8)
- 膀胱内圧測定 (Detrusor overactivity の有無、最大膀胱容量、コンプライアンス)
- 質問票(付録 9)

*導尿・尿失禁記録は、来院前の 3 日間で行ってもらう

9-3 治療後 1 ヶ月目

- 導尿・尿失禁記録(間欠導尿回数と失禁回数)3 日間
- 膀胱内圧測定(Detrusor overactivity の有無、最大膀胱容量、コンプライアンス)
- 質問票

*導尿・尿失禁記録は、来院前の 3 日間で行ってもらう

9-4 治療直前と治療後 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ----(効果消失**と判

断されるまで1カ月毎)

- a) 導尿・尿失禁記録(自己間歇導尿回数と失禁回数)* 3日間
- b) 質問票

* 排尿失禁記録は来院前の3日間をつけてもらう

** 「効果消失」の判断は、質問票の最後の質問(5)において、「少し悪くなっている」以上と回答された時とする。

10. 目標症例数と試験期間

10-1 目標症例数 26例

10-2 試験期間 倫理委員会承認後～平成22年3月31日

11. エンドポイントの定義

主要エンドポイントは1ヶ月目の切迫性もしくは反射性尿失禁回数の変化とし、治療前 washout 後の切迫性尿失禁もしくは反射性失禁回数の50%以上減少した症例を有効例とする。切迫性もしくは反射性尿失禁の再発、膀胱容量の変化を副次エンドポイントとする。

12. 統計学的考察

12-1 目標症例数の設定根拠

有効率は49～87%程度と予想される。真の有効率を70%とし、95%信頼区間を50～90%とすると20例が必要である。経過観察中の脱落を6例と見積もった。

12-2 解析項目と方法

患者背景として、性別、年齢、既往歴、washout 後のCMGにおける最大膀胱容量、コンプライアンス、導尿失禁記録における間欠導尿回数、失禁回数をあげる。

治療前 washout 後の切迫性尿失禁・反射性尿失禁回数をベースラインとして、1ヶ月目の有効率を主要エンドポイントとして検討する。さらに、Kaplan-Meier 法により効果消失までの期間を検討する。

治療前後の値の有意差検定には、 χ^2 乗検定、t-検定などを用いる。

12-3 中間解析

毒性評価ならびに有効性評価のため中間解析を行うこととする。毒性、有効性に関して、単年度ごとに研究報告書に記載する。

13. 症例報告書の記入と提出

症例報告書は、連結可能匿名化された短票型として FileMaker Pro Advanced を用いて作成し、プリントアウトした書面に記入して提出するか、電子媒体に書き込んで提出する。Fax、郵送、メールのいずれでもよい。

14. モニタリング

進捗状況に関しては、つねに主任研究者が登録状況を把握し、定期的に研究参加医師にプロトコールに沿った追跡ができていないか確認する。

15. 倫理的事項

「世界医師会ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に関する倫理指針」に則り、研究を行う。プライバシーの侵害が生じないようデータ管理には十分に注意し、研究に参加する医師が各施設での識別番号と個人情報を管理し、データ解析者には識別番号とデータを送ることで個人を識別することができない連結可能匿名化を行う。長寿医療センターにおける登録患者の識別番号とカルテ番号等は副院長が保存することとする。研究発表の際にも、氏名などが明らかになることはない。

説明文書・同意書は主任研究者が作成し、国立長寿医療センター倫理審査委員会において承認を得ることとする。また、他施設においても倫理審査委員会での承認が必要な場合は、施設における方法に則って承認を受ける。

16. 試験の費用負担

16-1 資金源及び財政上の関係

本研究は、厚生労働省科学研究費補助金(H19 長寿一般 001)の交付を受けて行われるものである。

16-2 試験治療に関する費用

本研究において、入院して行われる治療費は研究費(校費からもありうる)などから支払われる。

16-3 健康被害に対する保障

本研究で行われる治療により副作用が生じた場合、その治療は保険診療内で行われる。ただし、診療に関して不適切な点があった場合には、担当した医師が加入している医師賠償責任保険からの保障が行われる場合がある。試験参加医師は、必ず医師賠償責任保険に加入する。

17. プロトコルの改訂

試験デザイン、研究対象、治療計画、エンドポイント、目標症例数、予期される有害事象の項目に変更の必要が生じた場合には、国立長寿医療センター倫理委員会での再審査を受けることとする。

18. 試験の終了と早期中止

目標症例数が集積された時点で、登録を終了する。症例登録の遅れ、プロトコル逸脱の頻発などの理由により試験の完遂が困難と判断された場合、早期中止とする。また、重篤な有害事象が観察されその原因について検討して危険と判断された場合、試験を早期に中止することがある。

19. 記録の保存

研究に参加する施設の医師は、個人識別データと症例のデータを別々管理保存する。経過観察を終了した時点で、個人識別データ以外のデータを主任研究者に送る。抜け落ちたデータの確認ができるよう、最終解析が終了するまで個人識別データは手元に保存する。

20. 研究成果の帰属と結果の公表

プロトコルを作成した木元康介が学会発表、論文発表を行う権利を有するが、もつとも症例を多く登録するなど貢献度の高い研究者に権利を譲ることができる。本研究への貢献度の高い分担研究者が共同演者、共著者となることができる。

21. 研究組織

主任研究者	岡村菊夫	国立長寿医療センター 0562-46-2311
副主任研究者	木元康介	総合せき損センター
	仙石 淳	兵庫県立総合リハビリテーションセンター
分担研究者	飴田 要	北海道泌尿器科記念病院
	浪間孝重	東北労災病院
	朝倉博孝	東京電力病院
	長井辰哉	豊橋市民病院
	小松和人	福井赤十字病院
	上田朋宏	京都市立病院
	夏目 修	奈良県立三室病院
	百瀬 均	星ヶ丘厚生年金病院
	小川隆敏	海南市民病院

寺井章人	倉敷中央病院
武井実根雄	原三信病院
本間之夫	日本赤十字社医療センター →東京大学医学部附属病院
後藤百万	名古屋大学医学部附属病院

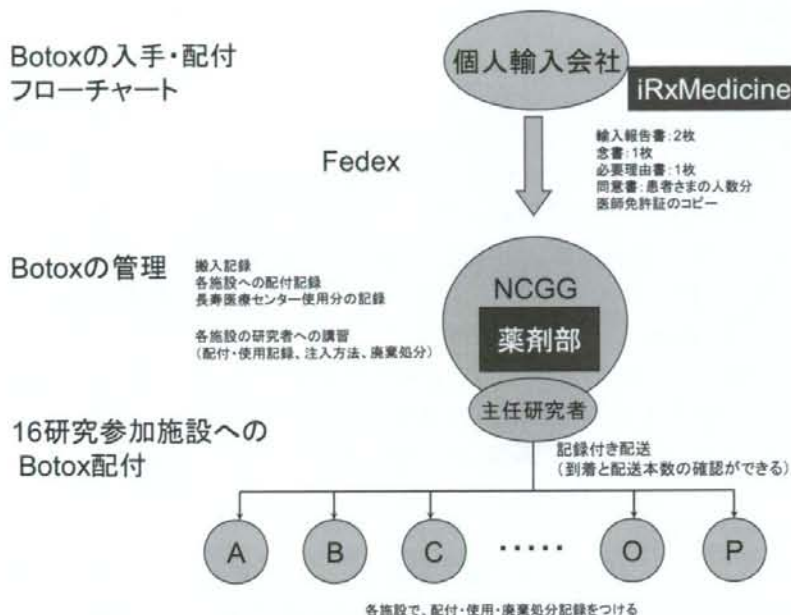
22. 文献

- 1) Nosseir M, Hinkel A, Pannek J. Clinical usefulness of urodynamic assessment for maintenance of bladder function in patients with spinal cord injury. *Neurourol Urodynam* 26:228-233, 2007.
- 2) Klaphajone J, Kitisomprayoonkul W, Sriplakit S. Botulinum toxin type A injections for treating neurogenic detrusor overactivity combined with low-compliance bladder in patients with spinal cord lesions. *Arch Phys Med Rehabil* 86: 2005.
- 3) Schulte-Baukloh H, Knispel HH, Stolze T, Weiss C, Michael T, Miller K. Repeated botulinum-A toxin injections in treatment of children with neurogenic detrusor overactivity. *Urology* 66: 865-70, 2005.
- 4) Popat R, Apostolidis A, Kalsi V, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta P. 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: 984-9, 2005.
- 5) Apostolidis A, Popat R, Yiangou Y, Cockayne D, Ford AP, Davis JB, Dasgupta P, Fowler CJ, Anand P. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J Urol* 174: 977-82, 2005.
- 6) Schulte-Baukloh H, Weiss C, Schobert J, Stolze T, Sturzebecher B, Knispel HH. Subjective patient satisfaction after injection of botulinum-a toxin in detrusor overactivity. *Aktuelle Urol.* 36: 230-233, 2005.
- 7) 渡邊健志, 斎藤源顕, 平川真治, 宮川征男. ボツリヌス毒素膀胱壁内注射療法 2 例の経験. *日泌尿会誌*, 96: 511~514, 2005.

- 8) Schurch B, de Seze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, Plante P, Perrouin-Verbe B, Kumar C, Fraczek S, Brin MF. 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: 196-200, 2005.
- 9) Bagi P, Biering-Sorensen F. Botulinum toxin A for treatment of neurogenic detrusor overactivity and incontinence in patients with spinal cord lesions. *Scand J Urol Nephrol* 38: 495-498, 2004.
- 10) Grosse J, Kramer G, Stohrer M. Success of repeat detrusor injections of botulinum a toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. *Eur Urol* 47: 653-659, 2005.
- 11) Hajebrahimi S, Altaweel W, Cadoret J, Cohen E, Corcos J. Efficacy of botulinum-A toxin in adults with neurogenic overactive bladder: initial results. *Can J Urol* 12: 2543-2546, 2005.
- 12) Kessler TM, Danuser H, Schumacher M, Studer UE, Burkhard FC. Botulinum A toxin injections into the detrusor: an effective treatment in idiopathic and neurogenic detrusor overactivity? *Neurourol Urodyn* 24: 231-236, 2005.
- 13) Smith CP, Nishiguchi J, O'Leary M, Yoshimura N, Chancellor MB. Single-institution experience in 110 patients with botulinum toxin A injection into bladder or urethra. *Urology* 65: 37-41, 2005.
- 14) Reitz A, Stohrer M, Kramer G, Del Popolo G, Chartier-Kastler E, Pannek J, Burgdorfer H, Gocking K, Madersbacher H, Schumacher S, Richter R, von Tobel J, Schurch B. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol* 45: 510-515, 2004.
- 15) Schurch B, Schmid DM, Stohrer M. Treatment of neurogenic incontinence with botulinum toxin A. *N Engl J Med* 342: 665, 2000.

- 16) Mucksavage P, Smith AL, Moy ML. The use of botulinum toxin in the treatment of refractory overactive bladder. *Ostomy Wound Manage.* 52: 28-33, 2006.
- 17) Kuo HC. Will suburothelial injection of small dose of botulinum A toxin have similar therapeutic effects and less adverse events for refractory detrusor overactivity? *Urology* 68: 993-997, 2006.
- 18) Ruffion A, Capelle O, Paparel P, Leriche B, Leriche A, Grise P. What is the optimum dose of type A botulinum toxin for treating neurogenic bladder overactivity? *BJU Int* 97: 1030-1034, 2006.
- 19) Kalsi V, Apostolidis A, Popat R, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta P. Quality of life changes in patients with neurogenic versus idiopathic detrusor overactivity after intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A and correlations with lower urinary tract symptoms and urodynamic changes. *Eur Urol* 49: 528-535, 2006.
- 20) Kalsi V, Popat RB, Apostolidis A, Kavia R, Odeyemi IA, Dakin HA, Warner J, Elneil S, Fowler CJ, Dasgupta P. Cost-consequence analysis evaluating the use of botulinum neurotoxin-A in patients with detrusor overactivity based on clinical outcomes observed at a single UK centre. *Eur Urol* 49: 519-527, 2006.
- 21) 岡村菊夫. 高齢者排尿障害に対する患者・介護者、看護師向きの排泄ケアガイドライン作成、一般内科医向きの評価基準・治療効果判定基準の確立、普及と高度先駆的治療法の開発 (H16-長寿-008). 平成16-18年度総合研究報告書, 2007.

付録 1. ボトックスの入手・配付フローチャート



付録 2. 薬剤の送付・受領書

送付状			No.
発送年月日			
先生			
医薬品名	数量	発送方法	
BOTOX(A型ボツリヌス毒) 100U/1 amp	本	キョト運輸 カーゴ宅急便	
上記の通り発送いたしましたので、ご返状ください。			
		国立長寿医療センター 〒474-8511 愛知県大府市森岡町東浜30-3 TEL (0562) 46-2311 FAX (0562) 46-8329 手掛・集中医療部 岡村 英夫 様	
送付先: FAX 0562-46-8329			
受取書			No.
国立長寿医療センター 手掛・集中医療部 岡村 英夫 様			
下記のとおり受け取りました。			受取年月日: 平成 年 月 日
医薬品名	数量	受取者	
BOTOX(A型ボツリヌス毒) 100U/1 amp	本	職名: _____ 氏名: _____ 印	

付録 3. 説明文書

神経因性排尿筋過活動に対するボトックス膀胱壁内注入療法

1) 研究目的と背景

あなたがお悩みの尿失禁は「排尿筋過活動」という病態によるものです。あなたは、標準的な治療法である抗コリン薬を内服されてきましたが、効果が低いと判断されるか、抗コリン薬の副作用により内服を継続できないと考えられます。近年、難治性排尿筋過活動に対する新しい治療法としてボトックス(A型ボツリヌス毒素)の膀胱壁内注入療法が海外で報告されており、本邦でもその有効性が示唆されています。日本ではボトックスは他の病気(眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸)の治療薬として正式に認可されている医薬品で、これまでにのべ5万人以上の方がボトックスによる治療を受けておられます。この研究では、脊髄損傷による難治性排尿筋過活動に対するボトックス膀胱壁内注入療法の効果や持続期間、安全性を調べます。

2) 研究内容とその方法

麻酔をかけた後に、講習を受けた医師が膀胱鏡を用いて膀胱の30箇所に特殊な細い針でボトックスを注射します。麻酔は、局所麻酔、仙骨ブロック、脊髄麻酔、全身麻酔のいずれかでを行います。

治療効果とその持続期間を調べるために、治療後1ヶ月毎に尿失禁や排尿状態の質問票、導尿・尿失禁記録、残尿測定(腹部超音波検査)を行います。また、治療前と1ヶ月後に膀胱内圧測定と呼ばれる膀胱機能検査を行います。

3) 予測される効果と副作用

尿意切迫感、切迫性もしくは反射性尿失禁、頻尿が消失、あるいは改善する可能性があります。注入後およそ1週間で効果が発現し、一回の投与で効果は6-12ヶ月持続するといわれています。時間が経過するとともに神経が回復して、効果が消失していくといわれています。どのくらい効果が持続するかは、本研究で確認する内容のひとつです。効果消失後、もしあなたがボトックス再注入を希望されても、再注入を行うことはできません。

私たちが調べ得た範囲では膀胱壁内注入療法での重篤な副作用の報告はありませんでした。2000-2007年までに「神経因性排尿筋過活動に対するボトックス膀胱壁内注入」に関して発表されている論文上での副作用は、461例のうち間欠導尿が必要だった症例は30例(6.7%)、排尿困難・排尿痛・血尿などの手術に伴う症状が6例(1.3%)、尿路感染症が12例(2.6%)、その他としててんかん発作、混乱がそれぞれ1例でした。膀胱の筋肉の収縮力低下により排尿困難が生じる可能性があります。他の病気でボトックスを使用した場合は、嘔気、頭痛、眩暈などがそれぞれ1-3%認