

## 過活動膀胱診療ガイドライン

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2007-10-26 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 山口, 脩, 西沢, 理, 武田, 正之, 横山, 修, 本間, 之夫, 柿崎, 秀宏, 小原, 健司, 後藤, 百万, 井川, 靖彦, 関, 成人, 吉田, 正貴 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10098/1137">http://hdl.handle.net/10098/1137</a>

## 過活動膀胱診療ガイドライン

福島県立医科大学<sup>1</sup>, 信州大学<sup>2</sup>, 山梨大学<sup>3</sup>, 福井大学<sup>4</sup>, 日本赤十字社医療センター<sup>5</sup>  
北海道大学<sup>6</sup>, 新潟大学<sup>7</sup>, 名古屋大学<sup>8</sup>, 九州大学<sup>9</sup>, 熊本大学<sup>10</sup>

山口 脩<sup>1</sup> 西沢 理<sup>2</sup> 武田 正之<sup>3</sup>  
横山 修<sup>4</sup> 本間 之夫<sup>5</sup> 柿崎 秀宏<sup>6</sup>  
小原 健司<sup>7</sup> 後藤 百万<sup>8</sup> 井川 靖彦<sup>2</sup>  
関 成人<sup>9</sup> 吉田 正貴<sup>10</sup>

ガイドライン作成委員会

### 1 過活動膀胱とは

#### 1) 正常な下部尿路機能と過活動膀胱

正常な下部尿路機能は排尿機能と蓄尿機能から構成されている。正常では尿排出にかかる時間はきわめて短くて蓄尿状態が生活のほとんどの時間帯を占めており、蓄尿状態を維持するには特別な努力を要せず、症状を伴うこともない。この蓄尿機能が障害されると蓄尿症状が発症することになる。個々の蓄尿症状としては、昼間頻尿（昼間の排尿回数が多過ぎるという愁訴）、夜間頻尿（排尿のために夜間1回以上の覚醒をしなければならないという愁訴）、尿意切迫感<sup>注1)</sup>、尿失禁（不随意の尿漏れ）がある。蓄尿機能障害の中でも特に尿意切迫感を呈する状態を以下に述べる「過活動膀胱」として別に定義することとなった。

#### 2) 新しい過活動膀胱の定義

過活動膀胱 (overactive bladder; OAB) とは、尿意切迫感<sup>注1)</sup>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である<sup>1-3)</sup>。切迫性尿失禁<sup>注2)</sup>は必須ではない。図1に、尿意切迫感、頻尿、切迫性尿失禁と過活動膀胱の関係を示す。正式な名称は過活動膀胱症候群 (overactive bladder syndrome) であるが、尿意切迫症候群 (urge syndrome) または尿意切迫-頻尿症候群 (urgency-frequency syndrome) と呼んでもよいとされている。国際禁制学会 (International Continence Society;

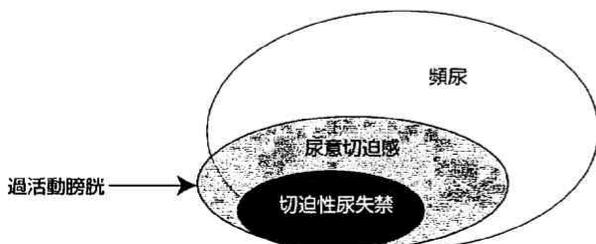


図1 過活動膀胱と頻尿、切迫性尿失禁との関係

ICS) の 2002 年用語基準によると、OAB は症状症候群であり、その診断のためには局所的な病態（膀胱腫瘍、膀胱結石、尿路感染など）を除外する必要があるとしている<sup>4,5)</sup>。OAB の除外診断の対象となるものには、膀胱疾患（膀胱癌、膀胱結石、膀胱炎）、前立腺癌、全身性疾患（糖尿病、心不全など）、行動や身体機能の異常、アルコールやカフェイン摂取などの生活習慣、薬剤の副作用などがあり、多彩である<sup>1-3)</sup>。

#### 3) 診断における尿流動態検査の位置づけ

OAB の背景に共通して存在するのは潜在的な排尿筋過活動<sup>注3)</sup>状態であるが、尿流動態検査で必ずしも検出されるものではない。OAB の初期診断は症状に基づいて行われ、尿流動態検査は必須とはされていない<sup>4,6)</sup>。この理由は、患者の症状と尿流動態検査所見が必ずしも一致しないこと、すなわち明らかな OAB の症状を有しているにもかかわらず蓄尿期膀胱内圧測定では有意な不随意収縮を示さない患者が少なからずみられること<sup>7,8)</sup>と、逆に無症状のボランティアで蓄尿期膀胱内圧測定を行うとかなりの頻度で不随意収縮を認めるためである<sup>9,10)</sup>。この事実は、最近の大規模調査でより詳細に再現されている<sup>11)</sup>。最近の調査によれば、欧米では成人で OAB 症状を呈する頻度は 17%程度<sup>12)</sup>、日本でも 12%程度<sup>13)</sup>であり、過活動膀胱の患者数はかなり多いことがわかった。また、こうした蓄尿障害症状は生活の質に大きく影響することも明らかとなった。同様に患者数が多い前立腺肥大症による下部尿路閉塞は、尿流測定と残尿測定によって十分に診断可能であり、これ以上の尿流動態検査は通常は必要ではない<sup>1-3,14)</sup>。膀胱内圧測定や内圧尿流検査などのように、より侵襲的で費用のかかる検査は、初期治療に反応しない患者の症状を評価する際にのみ行うべきであり、初期検査には含まれない<sup>15)</sup>。しかし、明らかな神経因性過活動膀胱では必須の検査である。

以上の経緯から、OAB の初期診断には尿流動態機能検

査は必須ではなく、症状主体に診断することとなったのである。

#### 4) 歴史的背景

前述のように、下部尿路症状 (lower urinary tract symptoms; LUTS) のなかで、特に蓄尿症状を重視し、尿失禁の有無を問わず尿意切迫感があればこれを過活動膀胱症候群 (overactive bladder syndrome) または尿意切迫症候群 (urge syndrome) または尿意切迫-頻尿症候群 (urgency-frequency syndrome) と呼ぶことになったのは、2002 年に発行された国際禁制学会 (International Continence Society; ICS) による「下部尿路機能の用語の標準化」<sup>4)</sup> 以来である。

2002 年よりも以前に用いられていた「下部尿路機能の用語の標準化」は、1988 年に発行されたものであった<sup>16)</sup>。このなかでは、病歴聴取や理学的所見などの臨床的な評価法、蓄尿機能の評価に関する手技、尿排出機能の評価に関する手技、蓄尿期および尿排出期の神経生理学的評価に関する手技、下部尿路機能異常の分類、に関する用語の標準化が行われたが、症状よりも尿流動態機能検査所見に重点がおかれていた。

下部尿路機能異常の分類では、蓄尿期と尿排出期に分けてそれぞれで膀胱機能と尿道機能の再分類を行い、蓄尿期の膀胱機能に関しては、1) 膀胱排尿筋活動性、2) 膀胱知覚、3) 膀胱容量、4) コンプライアンスのそれぞれについて評価を行ったが、膀胱排尿筋活動性は正常と過活動に細分類されていた。この過活動は過活動膀胱 (overactive bladder) ではなく排尿筋過活動 (detrusor overactivity) であり、「蓄尿期の排尿筋不随意収縮が特徴で、自発的であれ誘発されたものであれ、患者が完全には抑制できないものである」と定義された。この排尿筋過活動 (detrusor overactivity) は、さらに排尿筋過反射 (detrusor hyperreflexia) と排尿筋不安定性 (detrusor instability) とに分類されていた。排尿筋過反射 (detrusor hyperreflexia) は、通常、脳血管障害などの神経学的異常が明らかなきにのみ使用された。一方、排尿筋不安定性 (detrusor instability) は、不随意収縮の原因となるような神経学的異常を見出せない場合に使用された。

2002 年の「下部尿路機能の用語の標準化」は、1) 下部尿路症状、2) 下部尿路機能障害を示唆する徴候、3) 尿流動態検査所見、4) 病的状態、5) 治療、の5項目で構成されている。1) の下部尿路症状は、蓄尿症状 (昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、尿失禁)、排尿症状 (尿勢低下、尿線分割、尿線途絶、排尿遅延、腹圧排尿、終末滴下)、排尿後症状 (残尿感、排尿後尿滴下)、性交に伴う症状、骨盤臓器脱に伴う症状、生殖器痛・下部尿路痛、生殖器・尿路痛症候群および下部尿路機能障害を示唆する症状症候群の7種類で構成される。最後の下部尿路機能障害を

示唆する症状症候群に、過活動膀胱症候群と下部尿路閉塞を示唆する症状症候群が含まれている。

3) の尿流動態検査所見のなかで、排尿筋活動性は1988年の「下部尿路機能の用語の標準化」と同様に、正常排尿筋 (normal detrusor function) と排尿筋過活動 (detrusor overactivity) に細分類されている。排尿筋過活動 (detrusor overactivity) は同様に2つに細分化されているが、排尿筋過反射 (detrusor hyperreflexia) は神経因性排尿筋過活動 (neurogenic detrusor overactivity) に、排尿筋不安定性 (detrusor instability) は特発性排尿筋過活動 (idiopathic detrusor overactivity) に置き換えることとなった。(武田 正之)

#### 注

注1) 尿意切迫感とは、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な愁訴である。通常の尿意とは異なる。

注2) 切迫性尿失禁とは、尿意切迫感と同時にまたは尿意切迫感の直後に、不随意に尿が漏れるという愁訴である。

注3) 排尿筋過活動とは蓄尿期における排尿筋不随意収縮である。

#### 参考文献

- 1) Abrams P, Wein AJ eds. The overactive bladder: from basic science to clinical management. *Urology* 50(Suppl): 1-114, 1997
- 2) Abrams P, Wein AJ eds. Overactive bladder and its treatment. *Urology* 55(Suppl): 1-66, 2000
- 3) Staskin DR, Wein AJ eds. New perspectives on the overactive bladder. *Urology* 60(Suppl 5): 1-104, 2002
- 4) 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
- 5) van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D, Donovan J, Fonda D, Jackson S, Jennum P, Johnson T, Lose G, Mattiasson A, Robertson G, Weiss J. The Standardisation of terminology in nocturia: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 21: 179-183, 2002
- 6) Flisser AJ, Walmsley K, Blaivas JG. Urodynamic classification of patients with symptoms of overactive bladder. *J Urol* 169: 529-534, 2003
- 7) Blaivas JG. Overactive bladder: symptom or syndrome? *BJU Int* 92: 521-522, 2003
- 8) Colli E, Artibani W, Goka J, Parazzini F, Wein AJ. Are urodynamic tests useful tools for the initial conservative management of non-neurogenic urinary incontinence? A review of the literature. *Eur Urol* 43: 63-69, 2003
- 9) 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

- 10) 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
- 11) Digesu GA, Khullar V, Cardozo L, Salvatore S. Overactive bladder symptoms: Do we need urodynamics? Neurourol Urodyn 22: 105-108, 2003
- 12) Milsom I, Stewart W, Thuroff J. The prevalence of overactive bladder. Am J Manag Care 6(11 Suppl): S565-S573, 2000
- 13) 本間之夫, 柿崎秀宏, 後藤百万, 武井実根雄, 山西友典, 林邦彦, 排尿に関する疫学的研究委員会. 排尿に関する疫学的研究. 日排尿会誌 14: 266-277, 2003
- 14) DuBeau CE, Yalla SV, Resnick NM. Improving the utility of urine flow rate to exclude outlet obstruction in men with voiding symptoms. J Am Geriatr Soc 46: 1118-1124, 1998
- 15) Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A eds. Incontinence. 2nd ed. Plymouth, UK: Health Publications/Plymbridge Distributors Ltd, 2002; 317-372
- 16) Abrams P, Blaivas JG, Stanton SL, Andersen JT. The International Continence Society Committee on Standardisation of Terminology. The standardisation of terminology of lower urinary tract function. Scand J Urol Nephrol Suppl 114: 5-19, 1988

## 2 病因と発生メカニズム

過活動膀胱 (overactive bladder; OAB) の病因を知ることは、その治療に際し、薬物療法、行動療法、電気・磁気刺激療法、手術療法といった選択肢のどれが有効か、何が無駄かを見極める上で重要である。しかし、同一個人に過活動膀胱をもたらすいくつかの原因が内在していることもある。そのため病因がはっきりしなくても実際の治療を始めてしまうことも多い。過活動膀胱の原因は表1のように分類される。本項ではその主な原因疾患について解説す

表1 過活動膀胱 (OAB) 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, パーキンソン病, 多系統萎縮症, 認知症(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, 頸椎症, 後縦靭帯骨化症, 脊柱管狭窄症, 脊髄血管障害, 脊髄炎, 二分脊椎
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	

る。

### 1 神経因性

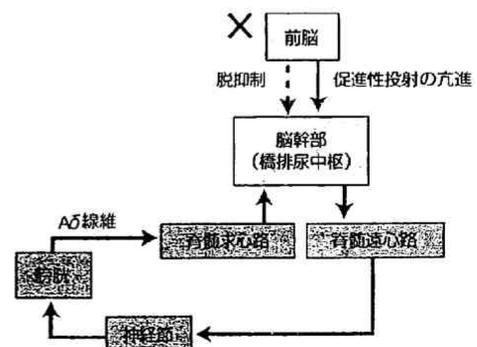
#### 1) 脳幹部橋より上位の中樞の障害

##### a. 脳血管障害

脳血管障害には急激に片麻痺や意識障害をきたす脳卒中と多発性脳梗塞 (多発性小窩状態) とがあり、どちらも過活動膀胱をきたす可能性がある。過活動膀胱は脳卒中慢性期には3~5割で認められる。大脳半球前半部に病変を有するものが多いが、内包, 基底核 (特に被殻部), 視床病変でも蓄尿障害が多くみられる。夜間頻尿, 切迫性尿失禁, 失禁を伴わない尿意切迫感, 昼間頻尿が多い<sup>1)</sup>。脳血管疾患に伴って認められる過活動膀胱は、脳幹部橋排尿中枢に対する前脳からの抑制性投射が脳の病変により障害されるため、すなわち脱抑制がその原因であると考えられていた。しかし、脳梗塞動物モデルを用いた研究の結果、前脳からの抑制性投射の障害も一因であるが、むしろ脳幹に対する促進性投射の亢進が大きな原因であると考えられる (図2)<sup>2)</sup>。また、大脳基底核や視床にのみ病変がある症例では外尿道括約筋機能は保たれており、膀胱不随意収縮が生じて外尿道括約筋を収縮させて尿の漏出をこらえることができる。しかし、大脳皮質や内包に病変のある多くの症例では外尿道括約筋機能が障害されており、膀胱不随意収縮に打ち勝つことができずに尿失禁となる<sup>3)</sup>。さらに、膀胱充満時の知覚障害も切迫性尿失禁に関与している<sup>4)</sup>。脳血管障害後遺症として過活動膀胱を訴え、さらに多量の残尿などの排尿症状を認めることがある。通常は前立腺肥大症などの下部尿路閉塞の合併によることが多いが、膀胱平滑筋自身の収縮障害によることもある<sup>5)</sup>。

##### b. パーキンソン病

パーキンソン病 (Parkinson disease) は中高年に発病し、安静時の手足の粗大な振戦, 小刻み歩行, 寡動, 筋強剛などを特徴とし、緩徐進行性の代表的な錐体外路系変性疾患である。パーキンソン病では35~70%に下部尿路機能障害がみられるとされているが、排尿障害より蓄尿障害



脳幹部より上位の中樞は排尿中枢に対し抑制的にコントロールしており、上位中樞の障害により脱抑制が生じ、過活動膀胱が生じると考えられてきた。しかし、上位中樞からの促進性投射の亢進も大きな原因となっていると考えられる。

図2

が多い。両者の症状を併せもつ症例も少なくない。一般にパーキンソン症状が重度となるにつれ下部尿路機能障害の頻度は増加する。ただし、パーキンソン病治療薬による下部尿路症状の修飾もあるので注意が必要である。

腹側蓋野からの投射系あるいは黒質緻密部から線条体へのドーパミンニューロン投射系は排尿反射を調節している。ドーパミンの D<sub>1</sub> 受容体を介する投射系は橋排尿中枢に対して抑制的に作用し、D<sub>2</sub> 受容体を介する投射系は脳幹部を介して排尿反射を促進すると報告されている<sup>6)</sup>。パーキンソン病の神経病理の特徴は、黒質緻密部のドーパミンニューロンの変性脱落が線条体のドーパミン濃度の著明な減少をもたらすことに起因する。パーキンソン病の運動障害に関与しているのが D<sub>2</sub> 受容体の不全であり、排尿反射の亢進には D<sub>1</sub> 受容体への入力障害が原因とされている<sup>7)</sup>。

### c. 多系統萎縮症

シャイ・ドレーガー症候群 (Shy-Drager syndrome) の病理学的特徴は自律神経系の変性だけでなく、小脳、錐体外路、錐体路、脊髄などの多系統の変性を伴うため、シャイ・ドレーガー症候群のことを多系統萎縮症 (multiple system atrophy) ということがある。一方、シャイ・ドレーガー症候群の最終的な病理像はこれまでのオリブ橋小脳萎縮症や線条体黒質変性症の病変の分布と重複するため、これらの3つの疾患をまとめて多系統萎縮症と総称することがある。つまり、病初期にはシャイ・ドレーガー症候群は自律神経症状が、オリブ橋小脳萎縮症では小脳症状が、線条体黒質変性症ではパーキンソン症状が中心であるが、なかには初期からそれらが混在している移行型がみられたり、進行期にはすべてがみられるようになることも多い。最終的にはこれら3つの疾患は区別がつけにくくなり、病理学的にも多系統萎縮症と呼ぶしかない像を呈することが多い。

多系統萎縮症の 60% に診断時あるいは診断前に下部尿路症状が認められる。神経障害は排尿反射中枢に対し脱抑制という形で蓄尿症状を生じさせる。初発症状は尿意切迫感、頻尿、切迫性尿失禁が多い。しかし、進行するにつれ橋や仙髄に障害が及んで尿道括約筋障害から排尿症状が出現してくる。シャイ・ドレーガー症候群では膀胱像にて膀胱頸部の開大が特徴とされる<sup>8)</sup>。

### d. 認知症

これまで脳血管性認知症が多かったが、近年はアルツハイマー型認知症が多くなってきている。アルツハイマー病 (Alzheimer disease) は、記憶障害で発症した後、進行性の経過をたどり、最終的には慢性植物状態に至る経過の長い疾患である。尿失禁も初期は機能的尿失禁であるが、次第に切迫性尿失禁となる。マイネルト基底核から大脳皮質に投射しているアセチルコリン神経の変性・脱落がその初

期においては特徴的で、病態を規定している。大脳皮質ムスカリン受容体は排尿反射中枢に対し抑制的に投射することが報告されているが<sup>9)</sup>、認知症 (痴呆) に伴いこの抑制系の障害が蓄尿障害をもたらしている可能性がある。

## 2) 脊髄の障害

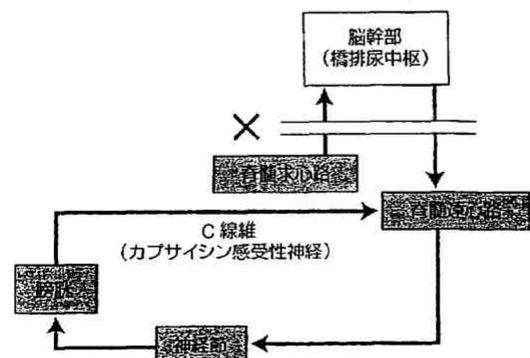
### a. 脊髄損傷

脊髄損傷は受傷部位の高さにより核上型 (仙髄より上位の損傷)、核型 (仙髄)、核下型 (仙髄より下位の損傷) に分類される。脊髄損傷の急性期には完全尿閉となるが、回復期、固定期になるに従い排尿反射が回復してくる。過活動膀胱が問題となるのは通常核上型損傷である。膀胱の圧受容体、温痛覚受容体からの情報はそれぞれ膀胱の求心路を形成する A $\delta$  線維 (有髄) と C 線維 (無髄) により、骨盤神経、下腹神経を経て S2-S4、あるいは Th11-L2 の後根神経節に運ばれ、ここから脊髄内のニューロン (後角) に伝えられる。A $\delta$  線維は排尿閾値を決定する。C 線維は正常状態では機能しないとされる。

仙髄より上位の脊髄の損傷でみられる排尿反射の亢進は、神経反射経路の再構築がなされるためと考えられている<sup>10)</sup>。すなわち、ネコ、おそらくヒトでも本来の A $\delta$  線維に代わって C 線維が求心路を形成し易刺激性を獲得するようになる (図 3)。この神経反射経路の再構築に関与しているのが神経成長因子 (NGF) であろうと予想されている<sup>11)</sup>。

### b. 多発性硬化症

多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) は中枢神経白質の炎症性脱髄を特徴とし、典型的には 20~30 歳代で発症。2:1 で女性に多く、再発と寛解を繰り返しながら慢性的に進行する疾患である。下部尿路機能障害を初発とする症例は 2~16% 程度で、これ以外にも直腸障害や性機能障害などの自律神経障害を初発症状とする症例もあるとされている。Litwiller らによる 22 の文献集計では、1,882 例の MS 症例中 62% に過活動膀胱、25% に排尿筋尿道括約筋協調不全 (detrusor-sphincter dyssynergia)、低活動膀胱



核上型脊髄損傷では、本来の A $\delta$  線維に代わって C 線維が求心路を形成するようになるため易刺激性を獲得するようになる。

図 3

膀胱は20%であったと報告されている<sup>12)</sup>。逆に、本邦においては蓄尿症状よりも排尿症状が多いとされている。

本邦と欧米との症状の差は、中枢神経系に存在する病巣部(脱髄性の斑; MS plaque)の部位の差に起因している。すなわち、仙髄領域より上、あるいは脊髄より上位の中枢神経に存在する MS plaque により蓄尿症状が生じ、仙髄の MS plaque により排尿症状と陰部神経障害が引き起こされると考えられる。実際、欧米人では脊髄より上位の中枢に 60~90%の割合で MS plaque がみられたと報告されている<sup>13)</sup>。

## 2 非神経因性

### 1) 下部尿路閉塞

前立腺肥大症などの下部尿路閉塞 (bladder outlet obstruction; BOO) による下部尿路機能障害には、尿道閉塞自体から生じた排尿障害と、尿道閉塞から二次的に生じた膀胱機能の変化に関連した蓄尿障害とがある。

BOO による排尿時の高圧は、膀胱壁の張力を増大させ膀胱血流障害をもたらす(図4)。虚血に対し一番脆弱な膀胱壁内神経(骨盤神経節後線維)は容易に変性に陥り、部分除神経(partial denervation)の状態となる。除神経に伴って膀胱平滑筋はアセチルコリンに対し過大な反応を引き起こすようになるが(denervation supersensitivity)<sup>14)</sup>、除神経後平滑筋細胞は電気生理学的に同期しやすくなり、過活動膀胱が生じるものと考えられる。これに対応して平滑筋細胞の肥大が生じると思われる。また、BOO に対し膀胱平滑筋細胞も変化がみられ、細胞間の刺激伝播は低下するが、個々の細胞の興奮性は亢進し易刺激性となる<sup>15)</sup>。さらに、BOO モデルにおいては膀胱平滑筋からの神経成長因子(NGF)の分泌が亢進する<sup>16)</sup>。膀胱壁内に増加した NGF により排尿反射は亢進し過活動膀胱をもたらす可

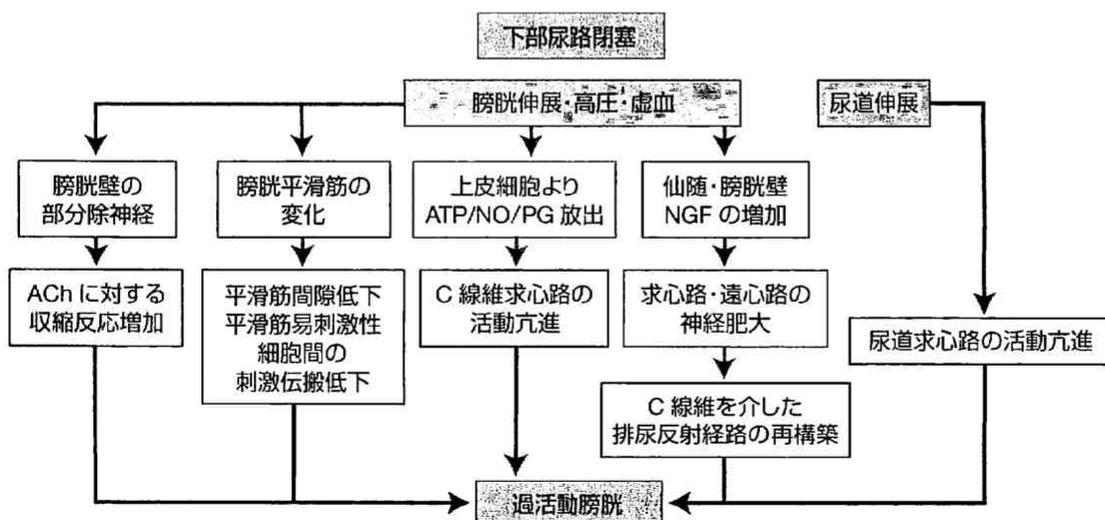
能性もある。

尿路上皮細胞は知覚ニューロンのような性格を有しており、各種の受容体やイオンチャンネルが存在し、また神経伝達物質のような刺激を仲介するメディエーターを放出して膀胱機能に影響を及ぼしている可能性が報告されている<sup>17)</sup>。ATP, NO, プロスタグランジン, さらにアセチルコリンも尿路上皮より放出される重要なメディエーターと考えられており、膀胱上皮の伸展, 虚血, 炎症といった刺激に反応して放出される。膀胱上皮細胞あるいは上皮下に分布しているC線維にはこれらメディエーターに対する受容体があり、求心性刺激を増加させて膀胱機能に影響を及ぼしている。また、肥大した前立腺により伸展され、易刺激性の亢進した尿道も求心性神経の興奮異常を介して過活動膀胱に関与するとの報告もある<sup>18)</sup>。

BPH に伴う過活動膀胱の発生に関しては、以上のように実にさまざまなメカニズムが考えられている。しかし、その根底にある現象は BOO に伴う膀胱壁の伸展と高圧, 尿道の易刺激性ではないかと思われる。

### 2) 加齢

神経疾患や前立腺肥大症を除外しても加齢とともに過活動膀胱を有する患者が増加する<sup>19)</sup>。中枢神経系の神経伝達物質受容体を介する投射系は正常な加齢に伴って変化することが報告されている。線条体のドーパミン D<sub>1</sub>・D<sub>2</sub> 受容体の減少が PET や autoradiography を用いた検討によりヒトおよびラットなどで確かめられている<sup>20)</sup>。D<sub>1</sub> 受容体を介する投射系は排尿反射中枢に対して抑制的に作用しているため、加齢に伴い脳内 D<sub>1</sub> 受容体の減少が生じると、脱抑制のため排尿反射の亢進, すなわち過活動膀胱が引き起こされる可能性がある。また、加齢に伴って脳内アセチルコリンは放出量や受容体, さらに合成酵素系も機能低



いくつかの説が報告されているが、複合的に関与していると思われる。

ACh:アセチルコリン NO:一酸化窒素 PG:プロスタグランジン NGF:神経成長因子

図4 下部尿路閉塞に伴う過活動膀胱の発生メカニズム

下がみられると報告されている<sup>21)</sup>。大脳皮質アセチルコリン系は排尿反射を抑制しており、加齢は脱抑制という形で過活動膀胱を引き起こす可能性もある。

膀胱平滑筋を支配する骨盤神経節後神経からは、アセチルコリンが放出され膀胱収縮をもたらすが、加齢に伴い節後神経からの ATP 放出が増加し、アセチルコリン放出が減少することが報告されている<sup>22)</sup>。ATP は収縮の開始に関与するので、過活動膀胱の原因になっている可能性もある。また、膀胱平滑筋自体にも加齢による変化があり、電気的興奮が隣接細胞へ伝達しやすくなっているという。

### 3) 骨盤底の脆弱化

腹圧性尿失禁の症例には尿意切迫感、頻尿、あるいは切迫性尿失禁が合併していることが報告され、特に切迫性尿失禁が合併しているとき混合性尿失禁という。欧米では多いがわが国での報告は比較的low率である。その41~93%が腹圧性尿失禁に対する尿道スリング手術で治療することより<sup>23)</sup>、骨盤底の筋群、筋膜、靭帯などの脆弱化から尿道の機能的な不安定性が生じ、尿道内に漏出した尿が排尿筋の収縮を促進させる機序が想定されている<sup>24)</sup>。

### 4) 特発性

多くの過活動膀胱では原因が特定できない。しかしながら、いくつかの病因が複合的に関与して過活動膀胱を発生させているのではないと思われる。

神経原性因子としては、膀胱の求心路神経（知覚神経）の活動亢進であり、種々の原因でC線維を介した反射路が過活動膀胱を引き起こすと思われる。その1つに膀胱知覚過敏症がある。膀胱知覚過敏症では尿意切迫感、頻尿のような過活動膀胱の症状の他に種々の程度の膀胱痛の出現することが多い。膀胱求心路を形成し、温痛覚を伝えるC線維にはパニロイド受容体が存在しカプサイシン感受性である。この受容体を脱感作するカプサイシンやレジニフェラトキシンといった物質を本症の膀胱内に注入すると、症状が改善したという報告があることより<sup>25)</sup>、膀胱知覚過敏症ではC線維の活動亢進が関与すると考えられている。C線維末端から放出されたタヒキニンなどの神経ペプチドは排尿筋収縮、C線維自体に作用して神経伝達の促進、血管透過性の亢進などを引き起こす。

膀胱壁の慢性炎症はC線維のA-type K<sup>+</sup>チャンネルを抑制して神経の興奮性を高めたり<sup>26)</sup>、さらに炎症時に産生されるプロトン、プロスタグランジン、ATPなどもC線維に発現している受容体に結合し活動性を亢進させると考えられている。膀胱虚血、あるいは炎症などの刺激が膀胱上皮細胞を介し、あるいは平滑筋細胞を介してプロトン、プロスタグランジン、ATP、NOなどのメディエーターを産生させ、C線維の興奮性を高める。これが脊髄反射路、あるいは脳幹部橋を經由する長経路の反射路を介して過活動膀胱を引き起こすのではないと思われる。

筋原性因子として、膀胱平滑筋に分布する神経の部分的な変性（除神経）を引き起こし、細胞間結合の変化も生じて興奮性が増加したり、細胞間の電気的カップリングが増強したりすると報告されている<sup>27)</sup>。明らかな下部尿路閉塞がなくても血管性病変に起因する虚血などにより、以上のようなメカニズムから不随意的収縮が生じている可能性がある。（横山 修）

### 参 考 文 献

- 1) Sakakibara R, Fowler CJ, Hattori T. Voiding and MRI analysis of the brain. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 10: 192-199, 1999
- 2) Yokoyama O, Yoshiyama M, Namiki M, de Groat WC. Role of the forebrain in bladder overactivity following cerebral infarction in the rat. *Exp Neurol* 163: 469-476, 2000
- 3) Khan Z, Starer P, Yang WC, Bhola A. Analysis of voiding disorders in patients with cerebrovascular accidents. *Urology* 35: 265-270, 1990
- 4) Griffiths D. Clinical studies of cerebral and urinary tract function in elderly people with urinary incontinence. *Behav Brain Res* 92: 151-155, 1998
- 5) Resnick NM, Yalla SV. Detrusor hyperactivity with impaired contractile function. An unrecognized but common cause of incontinence in elderly patients. *JAMA* 257: 3076-3081, 1987
- 6) Yoshimura N, Mizuta E, Yoshida O, Kuno S. Therapeutic effects of dopamine D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub> receptor agonists on detrusor hyperreflexia in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned parkinsonian cynomolgus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 286: 228-233, 1998
- 7) Fowler CJ. Neurological disorders of micturition and their treatment. *Brain* 122: 1213-1231, 1999
- 8) Berger Y, Salinas JN, Blaivas JG. Urodynamic differentiation of Parkinson disease and the Shy-Drager syndrome. *Neurourol Urodyn* 9: 117-121, 1990
- 9) Yokoyama O, Ootsuka N, Komatsu K, Kodama K, Yotsuyanagi S, Niikura S, Nagasaka Y, Nakada Y, Kanie S, Namiki M. Forebrain muscarinic control of micturition reflex in rats. *Neuropharmacology* 41: 629-638, 2001
- 10) de Groat WC, Kawatani M, Hisamitsu T, Cheng C-L, Ma C-P, 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-S78, 1990
- 11) Yoshimura N. Bladder afferent pathway and spinal cord injury: possible mechanisms inducing hyperreflexia of the urinary bladder. *Prog Neurobiol* 57: 583-606, 1999
- 12) Litwiller SE, Frohman EM, Zimmern PE. Multiple sclerosis and the urologist. *J Urol* 161: 743-757, 1999
- 13) Eardley I, Nagendran K, Lecky B, Chapple CR, Kirby RS, Fowler CJ. Neurophysiology of the striated urethral sphincter in multiple sclerosis. *Br J Urol* 68: 81-88, 1991
- 14) Speakman MJ, Brading AF, Gilpin CJ, Dixon JS, Gilpin SA, Gosling JA. Bladder outflow obstruction - a cause of

denervation supersensitivity. J Urol 138: 1461-1466, 1987

15) Seki N, Karim OMA, Mostwin JL. The effect of experimental urethral obstruction and its reversal on changes in passive electrical properties of detrusor muscle. J Urol 148: 1957-1961, 1992

16) Steers WD, Ciambotti J, Etzel B, Erdman S, de Groat WC. Alterations in afferent pathways from the urinary bladder of the rat in response to partial urethral obstruction. J Comp Neurol 310: 401-410, 1991

17) Andersson KE, Hedlund P. Pharmacologic perspective on the physiology of the lower urinary tract. Urology 60 (Suppl 5): 13-21, 2002

18) Yokoyama O, Nagano K, Kawaguchi K, Ueki O, Ohkawa M. The influence of prostatic urethral anesthesia in overactive detrusor in patients with benign prostatic hyperplasia. J Urol 151: 1554-1556, 1994

19) Resnick NM, Yalla SV, Laurino E. The pathophysiology of urinary incontinence among institutionalized elderly persons. N Engl J Med 320: 1-7, 1989

20) Wang Y, Chan GLY, Holden JE, Dobko T, Mak E, Schulzer M, Huser JM, Snow BJ, Ruth TJ, Calne DB, Stoessl AJ. Age-dependent decline of dopamine D<sub>1</sub> receptors in human brain: a PET study. Synapse 30: 56-61, 1998

21) Morgan DG, May PC. Age-related changes in synaptic neurochemistry. In: Handbook of the Biology of Aging, 3rd ed. Schneider EL, Rowe JW eds. San Diego: Academic Press, 1990; 219-254

22) Yoshida M, Homma Y, Inadome A, Yono M, Seshita H, Miyamoto Y, Murakami S, Kawabe K, Ueda S. Age-related changes in cholinergic and purinergic neurotransmission in human isolated bladder smooth muscles. Exp Gerontol 36: 99-109, 2001

23) Chou EC-L, Flisser AJ, Panagopoulos G, Blaivas JG. Effective treatment for mixed urinary incontinence with a pubovaginal sling. J Urol 170: 494-497, 2003

24) Jung SY, Fraser MO, Ozawa H, Yokoyama O, Yoshiyama M, de Groat WC, Chancellor MB. Urethral afferent nerve activity affects the micturition reflex; implication for the relationship between stress incontinence and detrusor

instability. J Urol 162: 204-212, 1999

25) Lazzeri M, Beneforti P, Spinelli M, Zanollo A, Barbagli G, Turini D. Intravesical resiniferatoxin for the treatment of hypersensitive disorder: a randomized placebo controlled study. J Urol 164: 676-679, 2000

26) Yoshimura N, de Groat WC. Increased excitability of afferent neurons innervating rat urinary bladder after chronic bladder inflammation. J Neurosci 19: 4644-4653, 1999

27) Mills IW, Greenland JE, McMurray G, McCoy R, Ho KMT, Noble JG, Brading AF. Studies of the pathophysiology of idiopathic detrusor instability: the physiological properties of the detrusor smooth muscle and its pattern of innervation. J Urol 163: 646-651, 2000

### 3 疫学

日本排尿機能学会は、その学会事業として、わが国における下部尿路症状に関する疫学調査を 2002 年の 11 月から 12 月にかけて行った<sup>1)</sup>。この調査は、40 歳以上の男女から地域別・都市規模別に無作為 2 段階抽出で得た総数 10,096 の集団に対し、自己記入式の質問票を郵送し、返送された質問票を解析したものである。解析は 4,470 名 (男 46%、女 54%) で可能であった。この集団を 2 次的に解析することで、過活動膀胱 (OAB) に関する疫学的特徴を知ることができる。

過活動膀胱の症状を、排尿回数が 1 日 8 回以上、かつ、尿意切迫感が週 1 回以上と定義すると、その有病率は集団全体の 12.4% であった。この 12.4% のうち、週 1 回以上の切迫性尿失禁のあるものが 6.4%、それ以外は 6.0%

表 2 過活動膀胱の類型別頻度 (%)

	切迫性尿失禁		週 1 回未満		切迫性尿失禁		週 1 回以上		総計
	なし	週 1 回未満	小計	週 1 回未満	毎日	小計			
男	4.9	3.4	8.3	4.3	1.6	5.9	14.3		
女	2.1	1.7	3.9	5.0	2.0	6.9	10.8		
全体	3.4	2.5	6.0	4.7	1.8	6.4	12.4		

40 歳以上の日本人における頻度。四捨五入の関係で整合性のない点がある。

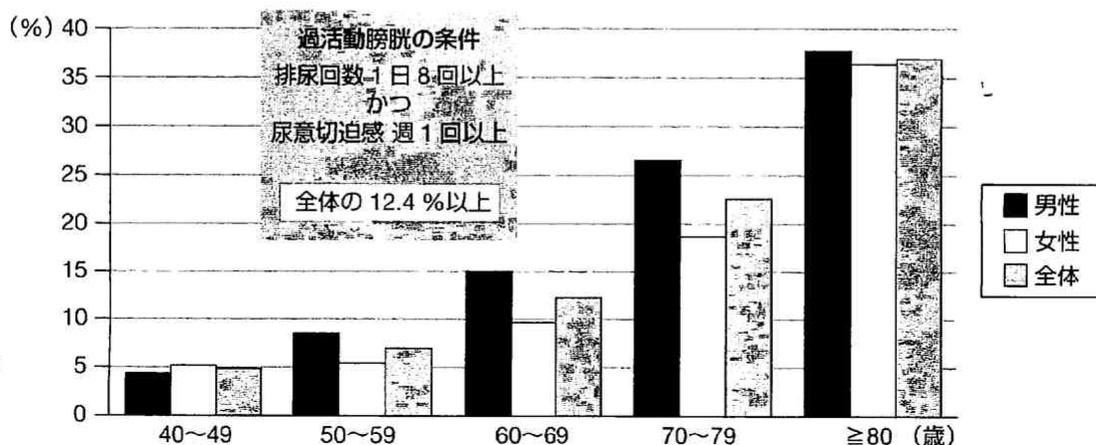


図 5 過活動膀胱の有病率

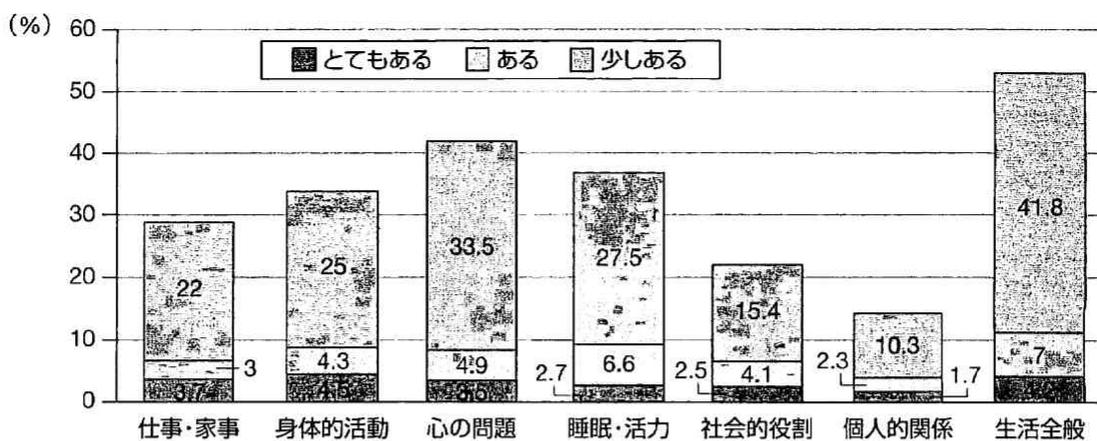


図6 過活動膀胱のQOLに対する影響

であった。それ以外 6.0%の内訳は、週1回未満の切迫性尿失禁のあるものが2.5%、切迫性尿失禁はまったくないものが3.4%であった(詳細は表2を参照)。

頻度は年齢の影響を強く受けており、40歳代では48%であるが、80歳以上では36.8%に達していた(図5)。性別の比較では50歳代以上は男性が一貫して高く、全体では男性が14.3%、女性が10.8%であった(表2)。ただし、週1回以上の切迫性尿失禁のあるものは女性のほうに多かった。過活動膀胱全体が男性に多いのは前立腺疾患との関連が、失禁のある過活動膀胱が女性に多いのは尿道括約筋機能の脆弱性との関連が疑われる。

性別・年齢別(10年刻み)の2002年日本人口と、相当する性別・年齢別の過活動膀胱の頻度とを掛け合わせて積算すると、40歳以上の日本人における過活動膀胱の実数は810万人と推定された。このうち、週1回以上の切迫性尿失禁のあるものが420万人、そうでないものが390万人であった。

過活動膀胱による生活全般に対する影響については、影響ある以上が11.2%、少し影響ある以上が53.0%であった。領域別に少し影響ある以上の割合を高い順にみると、心の健康(41.9%)、活力(36.9%)、身体的活動(33.9%)、家事・仕事(28.7%)、社会活動(22.0%)であった(図6)。しかし、過活動膀胱があるものの中で医療機関を受診しているのは22.7%であった。受診率は年齢に伴って上昇し、常に男性のほうが高かった(全体では男性36.4%、女性7.7%)。受診者のうちで泌尿器科を受診した頻度は、男性で86.5%、女性で60.0%であった。

地域住民を対象とした過活動膀胱に関する疫学的な調査は海外にもある。過活動膀胱の頻度は、欧州の6カ国の40歳以上16,776人を対象とした調査では16.6%<sup>2)</sup>、米国の18歳以上5,204人の調査では16.6%<sup>3)</sup>、アジアでは台湾の女性1,253人で18.6%<sup>4)</sup>などと報告されている。過活動膀胱に該当するもののうち約60%は生活への影響を感じており<sup>2,3)</sup>、Short Form-36(SF-36)による生活の質の評価でも低いことが確認されている<sup>4)</sup>。医療機関を受診し

たのは、欧州では60%<sup>2)</sup>、台湾では27.1%<sup>4)</sup>とされている。

以上から、過活動膀胱は地域住民の10%から20%の頻度でみられる状態であり、その過半数で生活に影響を感じているといえる。日本の調査結果を海外と比較すると、過活動膀胱の頻度はやや低い値であるものの、その生活に対する影響はほぼ同じであった。しかし、過活動膀胱を有するものの医療機関への受診率は低く、特に女性の低さが目立った。その理由は不明であるが、おそらく社会的・文化的事由によるものであろう。例えば、排尿障害に関する社会への啓発がわが国では不足しているのかもしれない。

(本間 之夫)

#### 参考文献

- 1) 本間之夫, 柿崎秀宏, 後藤百万, 武井実根雄, 山西友典, 林邦彦, 排尿に関する疫学的研究委員会. 排尿に関する疫学的研究. 日排尿会誌 14: 266-277, 2003
- 2) Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thüroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. BJU Int 87: 760-766, 2001
- 3) Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, Hunt TL, Wein AJ. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. World J Urol 20: 327-336, 2003
- 4) Chen GD, Lin TL, Hu SW, Chen YC, Lin LY. Prevalence and correlation of urinary incontinence and overactive bladder in Taiwanese women. Neurourol Urodyn 22: 109-117, 2003

#### 4 QOL

下部尿路症状、特に過活動膀胱(OAB)でみられるような尿意切迫感、頻尿、切迫性尿失禁などの蓄尿症状は、日常生活のさまざまな活動に支障を及ぼす。仕事において支障があったり、掃除・買物などの日常の家事、スポーツ、集会に参加したり、旅行に行ったりなどの身体的活動や社

会的活動に影響したりすることもある。また、家庭内や友人との対人関係に支障をきたしたり、気分が落ち込んだり、憂鬱になったり、情けなくなったり、精神面への影響も少なくない。種々の排尿障害・蓄尿障害の重症度評価、治療選択、治療効果判定においては、従来、尿流動態学的検査を中心とした他覚的検査による評価が重視されてきたが、近年、自覚症状、および QOL が一義的でより重要な評価項目であるとの認識が世界的に広まりつつある。

頻尿や尿失禁は、上記のように多岐にわたる領域で日常生活に支障をきたすため、疾患の重症度評価や治療の有効性は、臨床医学的パラメーターのみで評価することは困難であり、QOL の評価は不可欠である。特に、過活動膀胱は自覚症状に基づいて診断される症状症候群であることから、自覚症状とともに QOL 評価を行うことは重要である。また、QOL は医師、家族・介護者ではなく、患者自身により評価されるべきである。

### 1) QOL の評価方法

QOL の評価は質問票 (questionnaire) により行い、質問票には一般的質問票 (generic questionnaire) と疾患特異的質問票 (disease-specific questionnaire) がある。一般的質問票は、特定の疾患や状態に限らず、幅広い対象における QOL を普遍的に測定するために開発されたもので、疾患特異的 QOL 質問票は特定の疾患における QOL

への影響や治療による変化を評価するために開発されたものである。一般的質問票は、異なる疾患や状態における QOL の違いを普遍的に評価するためには有用であるが、ある特定の疾患の評価においては特異性に欠け、臨床的には疾患特異的 QOL 質問票が用いられることが多い。一般に QOL 質問票は多領域評価を含むことが必要で (multidimension structure)、身体的機能、社会的活動、対人関係、仕事、精神面、健康感、生活満足度、性生活、睡眠、痛み、疲労・活力などの領域を含む。

質問票は、QOL という自覚的な現象を他覚的な方法で測定する手段であり、信頼性・妥当性さらに治療前後での変化についての反応性が科学的に検証されなければならない。また、臨床において使用するためには、質問票の簡便性も重要な条件となる。

尿失禁に対する疾患特異的 QOL 質問票については、国際保健機構後援により 2001 年に開催された、第 2 回国際失禁会議 (International Consultation on Incontinence; ICI) により、Quality of life in persons with urinary incontinence (I-QoL), King's Health Questionnaire (KHQ), Incontinence Impact Questionnaire (IIQ), ICIQ-SF (International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form) などが推奨されており<sup>1)</sup>、これらの日本語版も作成され<sup>2,3)</sup>、妥当性の検証も行われている<sup>4)</sup>。過活動膀胱における疾患特異的 QOL 質問票とし

表 3 KHQ (King's Health Questionnaire) 日本語版

これらの質問に答える際は、この 2 週間のあなたの状態を思い起こしてください。

Q1: あなたの今の全般的な健康状態はいかがですか	1 つだけ選んで下さい
とても良い	<input type="checkbox"/> 1
良い	<input type="checkbox"/> 2
良くも悪くもない	<input type="checkbox"/> 3
悪い	<input type="checkbox"/> 4
とても悪い	<input type="checkbox"/> 5
Q2: 排尿の問題のために、生活にどのくらい影響がありますか	1 つだけ選んで下さい
全くない	<input type="checkbox"/> 1
少しある	<input type="checkbox"/> 2
ある (中くらい)	<input type="checkbox"/> 3
とてもある	<input type="checkbox"/> 4

以下にあげてあるのは、日常の活動のうち排尿の問題から影響を受けやすいものです。排尿の問題のために、日常生活にどのくらい影響がありますか。

全ての質問に答えて下さい。この 2 週間の状態についてお答えください。あなたにあてはまる答えを選んで下さい。

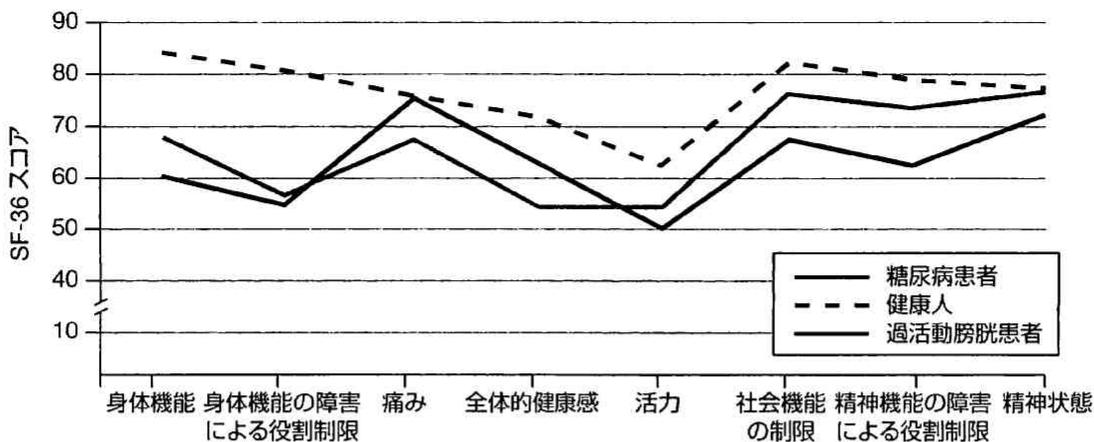
■ 仕事・家事の制限	全くない	少し	中くらい	とても
Q3a: 排尿の問題のために、家庭の仕事 (掃除, 買物, 電球の交換のようなちょっとした修繕など) をするのに影響がありますか?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Q3d: 排尿の問題のために、仕事や自宅外での日常的な活動に影響がありますか?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
■ 身体的・社会的活動の制限	全くない	少し	中くらい	とても
Q4a: 排尿の問題のために、散歩・走る・スポーツ・体操などのからだを動かすことに影響がありますか?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Q4b: 排尿の問題のために、バス, 車, 電車, 飛行機などを利用するのに影響がありますか?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

Q4c: 排尿の問題のために、世間的なつき合いに影響がありますか?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	
Q4d: 排尿の問題のために、友人に会ったり、訪ねたりするのに影響がありますか?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	
<b>■ 個人的な人間関係</b>	全くない	少し	中くらい	とても	
Q5a: 排尿の問題のために、配偶・パートナーとの関係に影響がありますか?	<input type="checkbox"/> 0 配偶・パートナーがいないため、答えられない	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Q5b: 排尿の問題のために、性生活に影響がありますか?	<input type="checkbox"/> 0 性生活がないため、答えられない	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Q5c: 排尿の問題のために、家族との生活に影響がありますか?	<input type="checkbox"/> 0 家族がいないため、答えられない	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
<b>■ 心の問題</b>	全くない	少し	中くらい	とても	
Q6a: 排尿の問題のために、気分が落ち込むことがありますか?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	
Q6b: 排尿の問題のために、不安を感じたり神経質になることがありますか?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	
Q6c: 排尿の問題のために、情けなくなることがありますか?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	
<b>■ 睡眠・活力 (エネルギー)</b>	全くない	少し	よくある	いつもある	
Q7a: 排尿の問題のために、睡眠に影響がありますか?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	
Q7b: 排尿の問題のために、疲れを感じるがありますか?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	
<b>■ 自覚的重症度 以下のようなことがありますか?</b>	全くない	時々ある	よくある	いつもある	
Q8a: 尿パッドを使いますか?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	
Q8b: 水分をどのくらいとるか注意しますか?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	
Q8c: 下着がぬれたので取り替えなければならないですか?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	
Q8d: 臭いがしたらどうしようかと心配ですか?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	
Q8e: 排尿の問題のために恥ずかしい思いをしますか?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	

表4 KHQ 日本語版による各領域のスコア計算方法

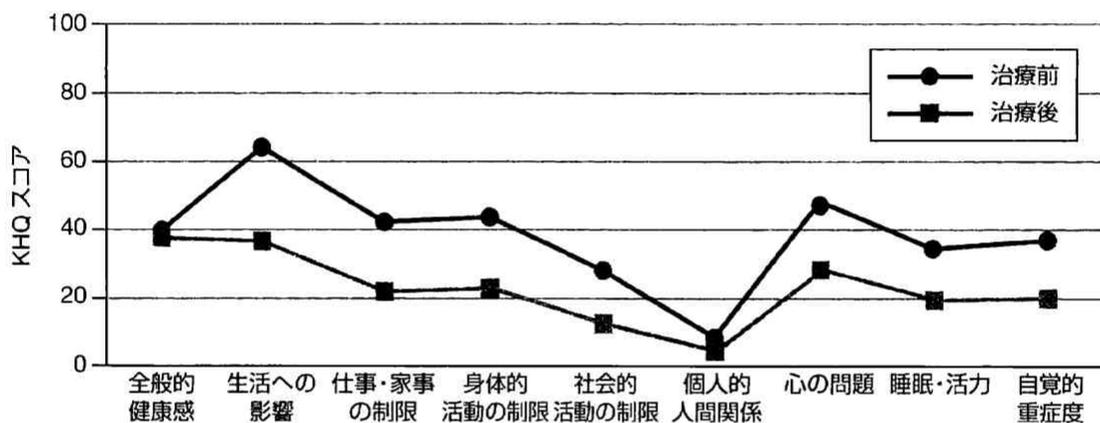
1. 全般的健康感	スコア = (Q1 のスコア - 1) / 4 × 100
2. 生活への影響	スコア = (Q2 のスコア - 1) / 3 × 100
3. 仕事・家事の制限	スコア = (Q3a + 3b のスコア - 2) / 6 × 100
4. 身体的活動の制限	スコア = (Q4a + 4b のスコア - 2) / 6 × 100
5. 社会的活動の制限	スコア = (Q4c + 4d + 5c のスコア - 3) / 9 × 100*
	*5c のスコアが ≥ 1 の場合
	もし Q5c のスコアが 0 の場合は (Q4c + 4d + 5c のスコア - 2) / 6 × 100
6. 個人的な人間関係	スコア = (Q5a + 5b - 2) / 6 × 100**
	**Q5a + 5b ≥ 2 の場合
	もし Q5a + 5b = 1 の場合は (Q5a + 5b のスコア - 1) / 3 × 100
	もし Q5a + 5b = 0 の場合は欠損値(不適用)としてあつかう
7. 心の問題	スコア = (Q6a + 6b + 6c のスコア - 3) / 9 × 100
8. 睡眠・活力	スコア = (Q7a + 7b のスコア - 2) / 6 × 100
9. 重症度評価	スコア = (Q8a + 8b + 8c + 8d + 8e のスコア - 5) / 15 × 100

上記の計算により、各領域について0~100のスコアで評価する(スコアが高いほど、QOL 障害が高度)。



過活動膀胱患者では、健康人に比べ種々の領域でのQOL低下がみられ、糖尿病患者と比較すると社会機能、精神的領域のQOL低下が認められる。スコアが低いほど、QOLの障害を示す。

図7 SF-36による健康人，糖尿病患者，過活動膀胱患者におけるQOLの比較<sup>7)</sup>



過活動膀胱患者 114 名における、トルテロジン治療前後での変化を示す。いずれの領域においても QOL の改善がみられる。QOL は KHQ (King's Health Questionnaire) による変化で、0 (良好な QOL) ~ 100 (不良な QOL) で示される。

図8 過活動膀胱患者における、薬物治療前後でのQOLの変化<sup>8)</sup>

では、KHQ (表3, 表4)<sup>5)</sup> および OAB-q (Overactive Bladder Questionnaire)<sup>6)</sup> が用いられているが、OAB-q の日本語版は現在作成中である。

## 2) QOL に及ぼす影響

一般的 QOL 質問票 SF-36 (Short Form-36) による過活動膀胱の検討では、過活動膀胱患者の QOL は種々の領域で健康人に比べて低下し、糖尿病に匹敵する QOL 障害がみられることが報告されており (図7)<sup>7)</sup>。切迫性尿失禁を伴う OAB は、尿失禁を伴わない OAB に比べて QOL の障害がより顕著であることが示されている<sup>7)</sup>。疾患特異的 QOL 質問票の KHQ による検討でも、過活動膀胱において QOL が障害され、薬物治療により改善することが示されている (図8)<sup>8)</sup>。(後藤 百万)

## 参考文献

1) Donovan J, Gotoh M, Corcos J, Badia X, Kelleher C.

Naughton M, Shaw C. Symptom and quality of life assessment. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A eds. Incontinence. 2nd ed. Plymouth, UK: Plymbridge Distributors Ltd, 2002; 267-316

2) 本間之夫, 後藤百万, 安藤高志, 福原俊一. 尿失禁 QOL 質問票の日本語版の作成. 日神因勝会誌 10: 225-236, 1999

3) 後藤百万, Donovan J, Corcos J, Badia X, Kelleher CJ, Naughton M, Shaw C, Avery K, 本間之夫. 尿失禁の症状・QOL 質問票: スコア化 ICIQ-SF (International Consultation on Incontinence-Questionnaire: Short Form). 日神因勝会誌 12: 227-231, 2001

4) 本間之夫, 安藤高志, 吉田正貴, 武井実根雄, 後藤百万, 大川麻子, 影山慎二, 福原俊一. 尿失禁 QOL 質問票日本語版の妥当性の検討. 日神因勝会誌 13: 247-257, 2002

5) Uemura S, Homma Y. Reliability and validity of King's Health Questionnaire in patients with symptoms of overactive bladder with urge incontinence in Japan. Neurourol Urodyn 23: 94-100, 2004

6) Coyne K, Revicki D, Hunt T, Corey R, Stewart W,

Bentkover J, Kurth H, Abrams P. Psychometric validation of an overactive bladder symptom and health-related quality of life questionnaire: the OAB-q. *Qual Life Res* 11: 563-574, 2002

- 7) Abrams P, Wein AJ. The overactive bladder: A widespread but treatable condition. Stockholm, Sweden: Erik Sparre Medical AB, 1998
- 8) 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

## 5 診断

### 1 症状に基づく診断

過活動膀胱 (overactive bladder; OAB) とは「尿意切迫感を有し、通常は頻尿および夜間頻尿を伴い、切迫性尿失禁を伴うこともあれば伴わないこともある状態」とされる<sup>1,2)</sup>。ただし、他の疾患、例えば、膀胱痛、膀胱炎、膀胱結石、前立腺癌などは除外されなければならない。すなわち、過活動膀胱とは尿意切迫感を必須とし、頻尿、夜間頻尿、切迫性尿失禁などの症状を伴う機能障害である。

過活動膀胱の診断は、症状の確認と他疾患の除外でなされる。尿流動態検査は、過活動膀胱の病態の解明には有用であるが、診断や治療開始にあたって必ずしも必要でない<sup>3-5)</sup>。除外すべき疾患や除外の方法については別記されるので、症状について以下に述べる。

#### 1) 過活動膀胱を構成する症状

過活動膀胱の診断には症状が最も重要である。過活動膀胱

症 状	記 述
尿意切迫感 <sup>a)</sup>	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なもの
昼間頻尿 <sup>b)</sup>	日中の排尿回数が多すぎると患者の愁訴
夜間頻尿	夜間に排尿のために1回以上起きなければならないという愁訴
切迫性尿失禁 <sup>c)</sup>	尿意切迫感と同時または尿意切迫感の直後に、不随意に尿が漏れるという愁訴

- a) 尿意切迫感とは、正常者が長く排尿を我慢しなくてはならない状況で生じる強い尿意とは異なる。尿意切迫感では、排尿を迫る強い尿意が急に生じることが特徴である。すなわち、尿意切迫感とは、急に起こり、それを感じると排尿を我慢する余裕がないような膀胱の知覚である。
- b) 便宜的に頻尿を回数 (例えば1日8回以上) で定めることがある。
- c) 過活動膀胱では尿意切迫感とは必須の症状であるが、切迫性尿失禁はあってもなくてもよい。しかし、尿失禁の有無は臨床的に重要な違いである。そこで、「切迫性尿失禁のない過活動膀胱」を OAB dry, 「切迫性尿失禁のある過活動膀胱」を OAB wet と分類することがある。ただし、この区別は厳密なものではない。

膀胱を構成する症状は、尿意切迫感、頻尿 (昼間と夜間) および切迫性尿失禁である。これらの症状は国際禁制学会によると以下のように定められている<sup>12)</sup>。

### 2) 症状の評価

#### a. 評価項目

評価すべき症状は、頻尿・尿意切迫感・切迫性尿失禁である。頻尿は頻度で評価される。尿意切迫感は、頻度 (1日あたりまたは1週間あたりの出現頻度など) または程度 (知覚の強さや尿意を我慢できる時間の長さなど) で評価される。切迫性尿失禁は、頻度または程度 (もれの量など) で評価される<sup>6-12)</sup>。通常、過活動膀胱では頻尿・尿意切迫感・切迫性尿失禁が症状群としてみられるので、これらすべての症状を評価することが望ましい<sup>13-15)</sup>。

#### b. 評価方法

評価方法には、問診による評価、一定の質問票に対する患者の回答、排尿日誌での記録などがある。問診による評価は容易であるが、聞きもれ、質問者の誘導、回答者の思い違い、定量化が困難などの問題がある。質問票ではそのような欠点は克服可能であるが、回答者の後ろ向きの思い起こしによる評価であるため、正確さに懸念が残る。排尿日誌の記録は、前向きの記録調査であり最も正確に症状を把握できると想定されるものの、実際性に欠ける。日誌の記録期間は、それが長すぎると信頼性が低下することが危惧されるので、3日間から1週間程度が望ましいとされる<sup>16-19)</sup>。

### 3) 過活動膀胱の症状質問票

過活動膀胱は頻尿・尿意切迫感・切迫性尿失禁などの症状が症状群として存在する。したがって、症状を個々に評価するのではなく、複数の症状を総合的に評価するのが望ましい。また、実地診療において使用しやすいという観点から、評価方法は質問票が望ましい。しかし、これらの条件を満たす国際的に確立した評価方法は、現在のところ存在しない。その中で、日本人の過活動膀胱症例を用いて質問票を作成する研究が行われ、表5の質問票 (過活動膀胱症状スコア: Overactive Bladder Symptom Score; OABSS) が提示された<sup>20)</sup>。今後の検討により改変される可能性はあるが、わが国においては、これを過活動膀胱の症状質問票として用いることが推奨される。なお、OABSS は、過活動膀胱と診断された患者について、その症状の評価に適用されるものである。過活動膀胱の診断に際して、他の疾患を鑑別するために用いるものではない。過活動膀胱以外の疾患の評価に用いるものでもない。

また、過活動膀胱の患者ではない一般の集団を対象として、過活動膀胱をスクリーニングする目的などで使用される質問票としては、例えば OABSS を簡略化したもの (表6) が推奨される。使用される状況としては、一般住

表5 過活動膀胱症状質問票 (Overactive Bladder Symptom Score; OABSS)

以下の症状がどれくらいの頻度でありましたか。この1週間のあなたの状態にもっとも近いものを、ひとつだけ選んで、点数の数字を○で囲んで下さい。

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
		0	なし
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	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

注1 質問文と回答選択肢が同等であれば、形式はこの通りでなくともよい。

注2 この表では対象となる期間を「この1週間」としたが、使用状況により、例えば「この3日間」や「この1ヵ月」に変更することは可能であろう。いずれにしても、期間を特定する必要がある。

表6 過活動膀胱スクリーニング質問票 (Screening Questionnaire for Overactive Bladder; SQOAB)

以下のような症状がありますか。

- 尿をする回数が多い  
急に尿がしたくなって、我慢が難しいことがある  
我慢できずに尿をもらすことがある

上の症状が1つ以上ある人は過活動膀胱の可能性がります。

民・人間ドック受診者を対象とした健康調査などが想定される。なお、このような質問票を使用する場合には、それらが過活動膀胱に対して感度は高いものの特異度は低いことに注意する必要がある。例えば、表6で症状として頻尿だけがある場合には、過活動膀胱でない場合も多いであろう。

#### 4) 過活動膀胱の診断基準

過活動膀胱の診断基準としては、「質問3の尿意切迫感スコアが2点以上、かつ、OABSSが3点以上」を推奨する。これは、疫学調査の過活動膀胱の基準<sup>6)</sup> および追加解析で病的といえる症状の下限<sup>21)</sup> 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。また、OABSSを過活動膀胱の重症度判定に基準として用いる場合は、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を推奨する<sup>20)</sup>。

(本間 之夫)

#### 参 考 文 献

- 1) 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
- 2) 本間之夫, 西沢 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
- 3) Digesu GA, Khullar V, Cardozo L, Salvatore S. Overactive bladder symptoms: do we need urodynamics? *Neurourol Urodyn* 22: 105-108, 2003
- 4) Flisser AJ, Walmsley K, Blaivas JG. Urodynamic classification of patients with symptoms of overactive bladder. *J Urol* 169: 529-534, 2003
- 5) van Brummen HJ, Heintz APM, van der Vaart CH. The association between overactive bladder symptoms and objective parameters from bladder diary and filling cystometry. *Neurourol Urodyn* 23: 38-42, 2004
- 6) 本間之夫, 柿崎秀宏, 後藤百万, 武井実根雄, 山西友典, 林邦彦. 排尿に関する疫学的研究委員会. 排尿に関する疫学的研究. *日排尿会誌* 14: 266-277, 2003
- 7) 本間之夫, 安藤高志, 吉田正貴, 武井実根雄, 後藤百万, 影山慎二, 大川麻子, 木元康介. 尿失禁症状質問票の作成 (第一報): 質問票の提示. *日排尿会誌* 14: 240-247, 2003
- 8) Jackson S, Donovan J, Brookes S, Eckford S, Swithinbank L, Abrams P. The Bristol Female Lower Urinary Tract

Symptoms questionnaire: development and psychometric testing. Br J Urol 77: 805-812, 1996

- 9) Donovan JL, Abrams P, Peters TJ, Kay HE, Reynard J, Chapple C, de la Rosette JJMCH, Kondo A. The ICS-BPH Study: the psychometric validity and reliability of the ICSmale questionnaire. Br J Urol 77: 554-562, 1996
- 10) Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett AT. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. J Urol 148: 1549-1557, 1992
- 11) O'Leary MP, Sant GR, Fowler FJ Jr, Whitmore KE, Spolarich-Kroll J. The interstitial cystitis symptom index and problem index. Urology 49(Suppl 5): 58-63, 1997
- 12) Bower WF, Moore KH, Adams RD. A novel clinical evaluation of childhood incontinence and urinary urgency. J Urol 166: 2411-2415, 2001
- 13) 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
- 14) Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, Moore K. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review. BMJ 326: 841-844, 2003
- 15) Freeman R, Hill S, Millard R, Slack M, Sutherst J. Reduced perception of urgency in treatment of overactive bladder with extended-release tolterodine. Obstet Gynecol 102: 605-611, 2003
- 16) Homma Y, Ando T, Yoshida M, Kageyama S, Takei M, Kimoto K, Ishizuka O, Gotoh M, Hashimoto T. Voiding and incontinence frequencies: variability of diary data and required diary length. Neurourol Urodyn 21: 204-209, 2002
- 17) Schick E, Jolivet-Tremblay M, Dupont C, Bertrand PE, Tessier J. Frequency-volume chart: the minimum number of days required to obtain reliable results. Neurourol Urodyn 22: 92-96, 2003
- 18) Brown JS, McNaughton KS, Wyman JF, Burgio KL, Harkaway R, Bergner D, Altman DS, Kaufman J, Kaufman K, Girman CJ. Measurement characteristics of a voiding diary for use by men and women with overactive bladder. Urology 61: 802-809, 2003
- 19) Ku JH, Jeong IG, Lim DJ, Byun SS, Paick JS, Oh SJ. Voiding diary for the evaluation of urinary incontinence and lower urinary tract symptoms: prospective assessment of patient compliance and burden. Neurourol Urodyn 23: 331-335, 2004
- 20) 本間之夫, 吉田正貴, 小原健司, 関 成人, 山口 脩. 過活動膀胱症状質問票 (overactive bladder symptom score: OABSS) の開発と妥当性の検討. 日泌尿会誌 96: 182, 2005
- 21) 本間之夫, 松井研一, 山口 脩. 過活動膀胱の症状の下限基準. 日泌尿会誌 15: 109, 2004

表7 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 (膀胱痛症候群)
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

## 2 除外診断

過活動膀胱 (OAB) の診断にあたって除外すべき主たる疾患・状態を表7に示す。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、レントゲン検査、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。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治療開始後も症状の改善がみられない場合には、泌尿器科専門医に紹介する必要がある。

### ■鑑別のポイント

- (1) 尿潜血あるいは血尿を認める場合には、膀胱癌、膀胱結石を疑う。
- (2) 蓄尿時の膀胱痛と頻尿、尿意切迫感を伴う状態は間質性膀胱炎 (膀胱痛症候群) と呼ばれる。過活動膀胱と間質性膀胱炎の病態は、一部重なり合うと考えられるが、間質性膀胱炎は通常の治療には反応せず、専門的な治療を必要とするため、泌尿器科専門医に紹介する。
- (3) 前立腺癌の除外のためには、直腸診と前立腺特異抗原 (PSA) を調べるのが望ましい。
- (4) 膿尿を認める場合には、まず尿路感染症として対処する。膿尿が持続する場合には、泌尿器科専門医に紹介する。
- (5) 慢性前立腺炎では会陰部、鼠径部、下腹部の不快感ないし疼痛に加えて、頻尿や排尿時不快感など多彩な症状を呈しうる。急性増悪時以外には膿尿、細菌尿を認めないが、前立腺マッサージで得られる前立腺圧出液およびマッサージ後の尿で白血球、細菌を認める。
- (6) 下腹部の触診、超音波検査などにより、尿閉の存在を否定する必要がある。心因性頻尿では夜間頻尿がないのが特徴である。  
(柿崎 秀宏)

## 6 治療

### 1 行動療法

過活動膀胱 (OAB) に対する行動療法には、生活指導、膀胱訓練、理学療法、排泄介助があり、理学療法には、骨

骨盤底筋訓練、バイオフィードバック療法が含まれる。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、過活動膀胱に対する初期治療の第一選択として行われるべき治療のひとつである。行動療法と薬物治療の併用は、単独治療と比較した優越性について必ずしも一定の見解が得られていないが、実地臨床においては推奨される治療法である。他方、長期成績が不明なこと、各治療法における具体的な方法のプロトコールが標準化されていないこと、保険点数未収載で経済的裏づけがないこと、治療機器が厚生労働省未認可であることなど、今後の検討課題もある。

### 1) 生活指導

排尿と生活習慣との関連については、多くの報告があり、排尿障害を有する患者に対して、日常生活における注意点について指導することは、臨床医にとって重要な事項となる。他方、生活因子の変更と排尿症状の改善の関係についての報告は少なく、生活指導の治療的意義についてのエビデンスは不十分である。過活動膀胱に対しては、過剰な水分摂取<sup>1)</sup>やカフェイン摂取<sup>2)</sup>の抑制によって、頻尿・切迫性尿失禁の改善が期待できる可能性がある。

また、早めにトイレに行く、外出時にトイレ位置を確認しておく、などのトイレ習慣の変更により、切迫性尿失禁を防止しやすくなる。高齢者では、トイレに近い生活空間の工夫、ポータブルトイレや採尿器の使用などの家庭でのトイレ環境の整備や着衣の工夫など、日常生活で有用な指導項目がある。

### 2) 膀胱訓練

膀胱訓練は、少しずつ排尿間隔を延長することにより膀胱容量を増加させる訓練法で、過活動膀胱に対する行動療法の代表的なものであり、有効性についての科学的根拠が示されている。

具体的な方法としては、排尿機能、尿失禁・尿禁制のメカニズムなどについて説明の後、排尿計画を立て、短時間から始めて徐々に15~60分単位で排尿間隔を延長し、最終的には2~3時間の排尿間隔が得られるように訓練を進める。

膀胱訓練の成績については、切迫性あるいは混合性尿失禁において、自覚症状評価では73~90%の改善率、排尿日誌に基づく評価では12~16%の改善率が報告され、無治療に対する優越性<sup>3,4)</sup>、骨盤底筋訓練<sup>5)</sup>や薬物治療<sup>6,7)</sup>に対する同等性が無作為試験により示されている。

膀胱訓練の作用機序は必ずしも明らかではないが、大脳皮質による膀胱収縮抑制機能の改善、大脳皮質による膀胱充満時の尿道収縮刺激機能の改善、求心性知覚インパルスの中樞でのmodulation、尿失禁に関与する下部尿路機能や環境因子を患者自身が理解することによる排尿行動の変

更、などが仮説として報告されている<sup>4,5)</sup>。

### 3) 理学療法

#### a. 骨盤底筋訓練

過活動膀胱に対する骨盤底筋訓練の有効性に関するメカニズムは明らかではないが、骨盤底筋の意図的収縮により排尿筋収縮反射が抑制されることが実験的および臨床的に示されている。

女性における混合性尿失禁、切迫性尿失禁に対して無作為試験における有効な成績が報告されているが<sup>8-10)</sup>、女性における切迫性尿失禁に対しては、膀胱訓練との併用が適当であるとの報告もある<sup>11)</sup>。また、尿意切迫感や頻尿に対する骨盤底筋訓練の有効性についての検討は不十分で、男性に関するエビデンスはない。

#### b. バイオフィードバック療法

バイオフィードバック療法は、通常は自覚しにくい生理的現象を種々の方法で患者自身に認知させて治療に応用する方法である。尿失禁におけるバイオフィードバック療法は骨盤底筋訓練を基本として、骨盤底筋の収縮・収縮程度の認知を促進し、訓練の効率化を計る治療法である。骨盤底筋訓練のバイオフィードバック療法には陰内コーン、陰圧計、筋電図によるものなどがある。バイオフィードバック療法の有効性については、無作為試験により無治療に対する優越性、薬物治療との同等性が示されているが<sup>8,11)</sup>、方法やプロトコールが報告により異なり、骨盤底筋訓練単独とバイオフィードバック併用の骨盤底筋訓練の有効性の比較については一定の見解が得られていない<sup>12)</sup>。

### 4) 排泄介助

排泄介助は、高齢者の排尿管理において重要な方法であるが、現場の介護者や看護者が認識していないことも少なくなく、専門医が患者の排尿状態や環境因子を把握した上で、指導することが必要である。過活動膀胱を有する高齢者に対する排泄介助法としては、時間排尿誘導とパターン排尿誘導がある。排尿日誌により、患者の排尿間隔や1日の排尿パターンを把握した上で、尿失禁が起こる前に、一定の時間、あるいは排尿パターンにあわせてトイレ誘導を介護・看護者が行う。少数であるが、無作為試験による有用性が報告されている<sup>13)</sup>。  
(後藤 百万)

### 参 考 文 献

- 1) Dowd TT, Campbell JM, Jones JA. Fluid intake and urinary incontinence in older community-dwelling women. J Community Health Nurs 13: 179-186, 1996 (レベルⅣ)
- 2) Bryant CM, Dowell CJ, Fairbrother G. A randomised trial of the effects of caffeine upon frequency, urgency and urge incontinence. NeuroUrol Urodyn 19: 501-502, 2000 (レベルⅡ)
- 3) Jarvis GJ, Millar DR. Controlled trial of bladder drill for detrusor instability. BMJ 281: 1322-1323, 1980 (レベルⅡ)

- 4) Fantl JA, Wyman JF, McClish DK, Harkins SW, Elswick RK, Taylor JR, Hadley EC. Efficacy of bladder training in older women with urinary incontinence. JAMA 265: 609-613, 1991 (レベルII)
- 5) Wyman JF, Fantl JA, McClish DK, Bump RC. Comparative efficacy of behavioral interventions in the management of female urinary incontinence. Continence Program for Women Research Group. Am J Obstet Gynecol 179: 999-1007, 1998 (レベルI)
- 6) Jarvis GJ. A controlled trial of bladder drill and drug therapy in the management of detrusor instability. Br J Urol 53: 565-566, 1981 (レベルII)
- 7) Colombo M, Zanetta G, Scalabrino S, Milani R. Oxybutynin and bladder training in the management of female urinary urge incontinence: A randomized study. Int Urogynecol J 6: 63-67, 1995 (レベルII)
- 8) Goode PS, Burgio KL, Locher JL, Umlauf MG, Lloyd LK, Roth DL. Urodynamic changes associated with behavioral and drug treatment of urge incontinence in older women. J Am Geriatr Soc 50: 808-816, 2002 (レベルI)
- 9) Burns PA, Pranikoff K, Nochajski TH, Hadley EC, Levy KJ, Ory MG. A comparison of effectiveness of biofeedback and pelvic muscle exercise treatment of stress incontinence in older community-dwelling women. J Gerontol 48: M167-174, 1993 (レベルII)
- 10) Nygaard IE, Kreder KJ, Lopic MM, Fountain KA, Rhomberg AT. Efficacy of pelvic floor muscle exercises in women with stress, urge and mixed urinary incontinence. Am J Obstet Gynecol 174: 120-125, 1996 (レベルII)
- 11) Burgio KL, Locher JL, Goode PS. Combined behavioral and drug therapy for urge incontinence in older women. J Am Geriatr Soc 48: 370-374, 2000 (レベルI)
- 12) Burgio KL, Goode PS, Locher JL, Umlauf MG, Roth DL, Richter HE, Varner RE, Lloyd LK. Behavioral training with and without biofeedback in the treatment of urge incontinence in older women: a randomized controlled trial. JAMA 288: 2293-2299, 2002 (レベルI)
- 13) Colling J, Ouslander J, Hadley BJ, Eisch J, Campbell E. The effects of patterned urge-response toileting (PURT) on urinary incontinence among nursing home residents. J Am Geriatr Soc 40: 135-141, 1992 (レベルI)

行動療法については、58 論文を抽出し、29 論文について評価シートを作成、13 論文を採用した。

## 2 薬物療法

薬物療法は過活動膀胱 (OAB) 治療の中で根幹をなすものである。薬物療法と行動療法の併用がより効果的であるとの報告もみられる。薬剤の中で、有用性や安全性について検討がなされているのは抗コリン薬であり、現在、過活動膀胱の治療に最も多く用いられている。しかし、抗コリン薬の使用にあたっては、全身のムスカリン受容体の遮断作用による副作用を十分考慮する必要がある。

新規抗コリン薬や新しい作用機序の薬剤の開発も積極的に行われており、今後は副作用の少ない過活動膀胱治療薬の開発も期待されている。以下、個々の薬剤について解説する。

### 1) 抗コリン薬

#### a. オキシブチニン (Oxybutynin) (推奨グレード:A)

オキシブチニンは抗ムスカリン作用に加えて、平滑筋の直接弛緩作用と麻痺作用を有している。本剤は消化管から速やかに吸収後、肝臓でN-デスエチル-オキシブチニンに代謝される。この代謝物はオキシブチニン本体と同様の薬理作用を有し、これが臨床効果や副作用に関係していると考えられている。本邦では通常1日6~9mg(分2~3)で使用されている。オキシブチニンの臨床研究は数多くあり、有効性については十分に立証されている。しかし、抗ムスカリン作用に基づく副作用の発現頻度が、他の抗コリン薬に比較しても高いことから、低用量から開始して漸増しながら至適用量を決定する方法が推奨される。オキシブチニンは脳血管関門を通過し、中枢神経系の副作用(認知障害など)を起こす可能性があり、特に高齢者での使用に際しては注意を要する。間欠導尿を行っている症例に対しては、膀胱内注入療法(保険適応なし)も有効な方法と思われ、経口投与に比べて副作用が少ないことが示唆されている。また、副作用軽減を目的として、さまざまな剤型が工夫されており、本邦でも貼付剤の開発試験が現在進行中であり、徐放剤についても治験が開始される予定である。

オキシブチニンの即放剤(現在本邦で採用)を用いての頻尿・尿失禁の476症例を対象とした、15の無作為コントロールスタディをまとめた結果では、尿失禁の平均減少率は52%、24時間の排尿回数の平均減少率は33%であり、患者自身の主観的改善率は平均74%であったと報告されているが、平均70%の患者が副作用を訴えていた<sup>1)</sup>。オキシブチニンの7.5~15mgは過活動膀胱(OAB)患者のQOLを有意に改善させたという多施設オープン試験結果がある<sup>2)</sup>。前述のように、本薬剤は脳血管関門も通過し<sup>3)</sup>、中枢神経系の副作用(認知障害など)を起こす可能性があるため<sup>4)</sup>、特に高齢者では十分に注意して使用する必要がある<sup>5)</sup>。また、尿失禁を有する高齢者を対象として心電図所見への影響を観察した検討では、心電図上の変化は認められていない<sup>6)</sup>。高い副作用発現率のため、オキシブチニンの使用にあたっては、低用量から開始して、効果がみられないときに増量して適用量を決定するなどの方法が推奨されている<sup>2)</sup>。

オキシブチニンの即放剤は副作用の発現頻度も高いため、1日1回服用のオキシブチニン徐放剤が開発された(本邦では未承認)。これは浸透圧により薬剤が24時間に

わたり徐放される剤型で、肝臓での代謝が緩やかになり、オキシブチニン本体とその活性代謝物の血中濃度の急激な変化を抑制する効果がある。オキシブチニン即放剤と徐放剤との 226 例の wet OAB 患者を対象とした比較試験<sup>6)</sup>では 1 週間の尿失禁回数は徐放剤で 19.8 回から 4.4 回 (76%の平均減少率)、即放剤では 18.6 回から 2.9 回 (83%の平均減少率) で、両剤型の間では有効性についての差はないとの結果が報告されている。副作用のうち、口内乾燥症の発生頻度は徐放剤と即放剤でそれぞれ 47.7% と 59.1% で有意差はなかったが、徐放剤では強い口内乾燥症を呈する症例が有意に少なかった。オキシブチニン徐放剤 (10mg) とトルテロジン即放剤 (2mg 1日2回) の 3 ヶ月間の比較試験では尿失禁回数、排尿回数いずれにおいてもオキシブチニン徐放剤での改善効果が勝っており、口内乾燥症やその他の副作用の発現頻度は 2 剤間で差はみられなかったと報告されている<sup>7)</sup>。

オキシブチニンは膀胱内注入剤として成人だけでなく小児でも使用されており、多くは自己導尿をしているような神経因性排尿筋過活動に対して用いられている。無作為のコントロールスタディはないが、経口投与に比べて、少ない副作用発現率と膀胱容量の増加や臨床症状の改善効果が報告されている<sup>8,9)</sup>。しかし、膀胱内注入でも副作用はみられ、方法の煩雑性のために治療の継続が困難な症例もある。

また、オキシブチニンには他の剤型の開発も行われている。座剤 (本邦では未承認) では従来の経口剤に比較して副作用の発現頻度が低いことが報告されている<sup>10)</sup>。現在は貼付剤の治験が wet OAB を対象として日本でも進行中である。欧米の報告では、オキシブチニン貼付剤は経口剤に比べて、OAB 症状を同じように改善し、口内乾燥症の副作用は有意に低い結果が報告されている<sup>11)</sup>。また、トルテロジン即放剤との比較試験では、OAB 症状の改善は 2 剤間で差はみられなかったが、口内乾燥症は貼付剤で有意に低い発生頻度であった。しかし、貼付剤では貼付部位の皮膚反応が比較的高率に認められていた<sup>12)</sup>。

#### b. プロピペリン (Propiverine) (推奨グレード:A)

プロピペリンは抗ムスカリン作用とカルシウム拮抗作用を有する薬剤である。その薬物動態や代謝物の作用についてはいまだ不明な点もある。海外の臨床試験結果からは、プロピペリンは OAB 症状に対する有用性を有し、副作用も少ないことが報告されている。本邦では、頻尿・尿失禁に対して最も頻繁に使用され、安全性が保証されている薬剤である。本邦においては 1日 20mg (分1または2) で使用されている。この用量での有効性と安全性について、本剤とプラセボや他剤との比較の大規模な無作為試験が行われている。

排尿筋過活動を有する症例を対象とした 9 つの無作為試

験、230 例のまとめ<sup>13)</sup> では、排尿回数は 30% の改善、膀胱容量は 77% 増加したと報告されている。神経因性排尿筋過活動を有する脊髄損傷患者 113 例を対象とした多施設試験<sup>13)</sup> ではプロピペリン (15mg 1日2回) は膀胱機能検査で最大膀胱容量を平均 104mL 増加させ、プラセボに比較して膀胱コンプライアンスを有意に増加させている。一方、残尿量はプロピペリン群で 50mL から 87mL へと有意の増加が観察されている。プロピペリンを服用していた患者の 63% では主観的改善が認められ、これはプラセボの 23% に比較して有意に高かった。副作用としては口内乾燥症が 37% (プラセボ 8%)、目の調節障害が 28% (プラセボ 2%) に認められた。また、尿意切迫感と切迫性尿失禁を有する 366 例の患者を対象としたプロピペリン (15mg 1日2回)、オキシブチニン (5mg 1日2回) とプラセボとの比較試験<sup>14)</sup> では、膀胱機能検査上での有用性はプロピペリンとオキシブチニンとの間には差はみられなかったが、口内乾燥症の発生率と重症度はプロピペリンで有意に低かったと報告されている。尿意切迫感、切迫性あるいは混合性尿失禁を有する 98 例に対するプロピペリン (15mg 1日2回) の有効性と心電図所見への影響について、プラセボを対象とした比較検討<sup>15)</sup> によるとプロピペリン群ではプラセボ群に比較して、排尿回数は 1日 8.7 回から 6.5 回へ、尿失禁回数は 1日 0.9 回から 0.3 回へと有意な改善がみられたが、心電図所見は安静時およびホルター心電図とも両群ともに有意な変化は認められていない。

#### c. トルテロジン (Tolterodine) (推奨グレード:A)

トルテロジンは尿意切迫感や切迫性尿失禁に対して開発されたムスカリン受容体拮抗薬であり、ムスカリン受容体のサブタイプの選択性はなく、唾液腺に比較して膀胱選択性が高いことが、動物やヒトで確認されている。比較的脂溶性が低く、これは中枢への移行が少ないことを意味しており、この薬剤の認知機能への影響の少なさと関係している可能性が考えられている。本剤は欧米では最も汎用されている抗コリン薬である。即放剤と徐放剤の 2 つの剤型があり、両剤型とも OAB の臨床症状や QOL に対する有用性と安全性が確認されている。本邦でも wet OAB 患者を対象としたトルテロジン徐放剤の治験が終了し、現在厚生労働省に申請中である。

トルテロジンの即放剤を用いた排尿筋過活動 (神経因性または特発性) を有する患者を対象とした無作為二重盲検プラセボコントロール比較試験で、排尿回数と尿失禁回数をプラセボに比較して有意に改善させたとの報告がある<sup>16,17)</sup>。378 例の過活動膀胱 (OAB) の症状を有する患者を対象としたトルテロジン即放剤 (2mg 1日2回) とオキシブチニン即放剤 (5mg 1日2回) の比較試験<sup>18)</sup> では、

両薬剤とも下部尿路症状に対する効果は同等であるが、オキシブチニンに比較してトルテロジンでは有意に副作用発現率が低く（81%：69%）、特に口内乾燥症に関してはトルテロジン 37%、オキシブチニン 61%と有意な差が認められている。これらの結果は、トルテロジンとオキシブチニン即放剤では両者の間には有効性には差がないが、副作用はトルテロジンのほうが有意に少なく、忍容性は高いことを示唆している。一方、トルテロジンの即放剤とオキシブチニンの徐放剤（10mg 1日1回）との比較試験<sup>7)</sup>ではオキシブチニン徐放剤のほうがトルテロジンより尿失禁回数、排尿回数の改善効果が有意に高く、口内乾燥症の頻度はオキシブチニン 28.1%、トルテロジン 33.2%と有意差がみられなかったと報告されている。

持続型のトルテロジンについては、1,529 例の wet OAB 患者を対象とした徐放剤（4mg 1日1回）、即放剤（2mg 1日2回）とプラセボの比較試験の結果では、徐放剤も即放剤もプラセボに比較して1週間あたりの尿失禁回数を有意に改善させ、ベースラインからの改善率は徐放剤 71%、即放剤 60%、プラセボ 33%であったと報告されている。口内乾燥症の頻度は徐放剤 23%、即放剤 30%、プラセボ 8%と2つのトルテロジンの剤型間での差はなく、中止率も2剤型間で差は認められていない<sup>10)</sup>。また、最近の同様の報告では、尿失禁回数、排尿回数、1回排尿量、1日使用パッド枚数において徐放剤も即放剤もプラセボに比較して有意に改善がみられ、尿失禁回数は徐放剤のほうが即放剤に比べて有意に改善されていた。口内乾燥症の発現率は2剤型ともプラセボに比較して有意に高かったが、剤型間での差は認められなかった<sup>20)</sup>。

本邦と韓国のブリッジングスタディ<sup>21)</sup>における 608 例の wet OAB を対象とした、プラセボ、トルテロジン徐放剤（4mg 1日1回）、オキシブチニン（3mg 1日3回）の臨床試験ではトルテロジン、オキシブチニン群ともプラセボに比較して尿失禁回数の有意の減少がみられ、KHQ（King's Health Questionnaire）による QOL の評価でもトルテロジン群とオキシブチニン群ではプラセボに比較して改善がみられたと報告されている。また、本研究での副作用発現率はオキシブチニン群がプラセボ群、トルテロジン群より有意に高く、特に口内乾燥症の頻度や重症度はオキシブチニン群でトルテロジン群より有意に高かった。徐放剤の過活動膀胱患者の QOL への影響について、KHQ と SF-36 をパラメーターにした報告では<sup>22)</sup>、トルテロジン徐放剤はプラセボと比較して、KHQ の6つのドメインを有意に改善させたが、SF-36 のパラメーターには影響しなかった。トルテロジン徐放剤（2mg, 4mg）とオキシブチニン徐放剤（5mg, 10mg）の過活動膀胱患者を対象とした比較試験では<sup>23)</sup>、トルテロジン徐放剤 4mg はオキシブチニン徐放剤 10mg に比較して、患者の自覚症状としての膀胱状態を有意に改善させ、口内乾燥症の頻度も有意に低かったと報告されている。

ウロダイナミクス検査上で下部尿路閉塞と排尿筋過活動を有する症例に対する、 $\alpha_1$  ブロッカー（タムスロシン 0.4mg）単独療法と  $\alpha_1$  ブロッカーと即放型トルテロジン（2mg 1日2回）の併用療法の比較に関する報告<sup>24)</sup>では、2剤併用群では治療前後の QOL（Urolife BPH QOL questionnaire）の有意の改善と最大排尿筋圧の低下、最大不随意収縮圧の有意な低下がみられている。残尿については抗コリン薬の併用によっても有意の増加は観察されていない。

#### d. トロスピウム (Trospium) (推奨グレード：A)

トロスピウムは、ムスカリン受容体サブタイプに対する選択性はないが、オキシブチニンやフラボキサートよりもヒト膀胱のムスカリン受容体に対する選択性は高いとされている。本剤は脳への移行性はきわめて低く、中枢神経系に対する副作用の可能性は低い。経口投与では吸収性が悪いため、食前投与が推奨されている。欧米で使用されており、神経因性あるいは特発性排尿筋過活動に対する有用性が示されている。

特発性排尿筋過活動（不安定膀胱）に対する本剤 40mg（分2）とプラセボを対照とした二重盲検試験の結果では<sup>25)</sup>、本剤は膀胱内圧測定の最大膀胱容量と最初の不随意収縮が起こる膀胱容量をプラセボと比較して有意に増加させた。自覚症状に対する患者自身の有効性評価でも、患者が「治癒」もしくは「著明改善」と認めた症例の割合は、本剤でプラセボと比較して有意に高かった。一方、副作用の頻度は、本剤とプラセボの間で差はみられなかった。また、523 例を対象とした OAB 症状に対する多施設共同プラセボコントロール二重盲検比較試験においても、本剤はプラセボに比較して1日の排尿回数と切迫性尿失禁を有意に改善した<sup>26)</sup>。

オキシブチニンとの比較試験では脊髄損傷後の神経因性排尿筋過活動を有する 95 症例に対して、本剤 20mg とオキシブチニン 5mg 1日3回投与を行い、両群とも膀胱内圧測定で、最大膀胱容量の増加、最大膀胱内圧の低下、コンプライアンスの増加を示し、両群間に差はみられなかったが、口内乾燥症の頻度や程度、投与中止率などはトロスピウム群で有意に低かった<sup>27)</sup>。長期比較試験として 358 例の過活動膀胱患者を対象とした本剤とオキシブチニンによる 52 週間の多施設共同二重盲検試験の結果では<sup>28)</sup>、最大膀胱容量と最初の不随意収縮が起こるまでの膀胱容量、および尿意切迫感、排尿回数や尿失禁の頻度は両群ともに同程度に減少し両群に差はなかった。また、副作用の発現頻度は、本剤はオキシブチニンよりも有意に少なく、本剤の長期使用における有用性と安全性が確認されている。

#### e. プロパンテリン (Propantheline bromide) (推奨グレード：B)

プロバンテリンはムスカリン受容体サブタイプに対する選択性はなく、非選択性の抗コリン薬である。プロバンテリンはウロダイナミクス検査上での排尿筋過活動への効果については十分には検証されていないが、臨床的には有用性はある程度確認されている。

通常 15~60mg を分 1~4 で使用するが、至適投与量は個人差があり、高い用量が必要な場合もある。プラセボとプロバンテリン (45mg 分 3)、オキシブチニン (15mg 分 3) による 154 例の排尿筋過活動 (神経因性および特発性) を有する患者の多施設無作為二重盲検比較試験では、プロバンテリンとプラセボの間には頻尿、尿意切迫感および尿失禁に対する効果において有意な差が認められなかったと報告されている<sup>29)</sup>。また、オキシブチニンとプロバンテリンを用いた特発性排尿筋過活動を有する 23 例の女性を対象としたクロスオーバー試験でも、両者の間で症状の改善効果に差はみられなかったと報告されている<sup>30)</sup>。

## 2) フラボキサート (Flavoxate) (推奨グレード:C)

膀胱平滑筋へのフラボキサートの作用機序については明白になっていない。この薬剤は抗ムスカリン作用を有さないが、中等度のカルシウム拮抗作用を有し、ホスホジエステラーゼの阻害作用や局所の平滑筋麻痺作用も有していると考えられている。フラボキサートは本邦では比較的頻繁に使用されており (1回 200mg 1日 3回)、ほとんど副作用はないことが経験的には認められているが、その有効性については十分に評価されているとはいえない。

排尿筋不安定や頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁を有する症例を対象としてオープンあるいはコントロールスタディがいくつか行われてはいるが、その有効性についてはばらつきが大きい<sup>31)</sup>。蓄尿症状をもつ症例に対する本剤の 600mg あるいは 800mg の投与では副作用はほとんどみられず、夜間頻尿、切迫性排尿、膀胱容量の改善傾向が認められている。一方、プラセボとフラボキサート (1日 1,200mg まで) の二重盲検比較試験では、フラボキサート群ではプラセボと比較して有意な臨床効果は得られなかったと報告されている<sup>32)</sup>。フラボキサート 1日 1,200mg とオキシブチニン (1日 15mg) を用いた 41 例の特発性運動および知覚性尿意切迫感を有する女性での二重盲検クロスオーバー比較試験では、排尿機能検査、自覚症状の改善率とも両薬剤間では差はみられず、フラボキサートでは副作用の頻度と程度が低かったと報告されている<sup>33)</sup>。

## 3) 抗うつ薬 (推奨グレード:C)

何種類かの三環系抗うつ薬 (イミプラミン、トリプタノール、アナフラニール) が遺尿症や夜尿症に適応症があり、臨床的に最もよく使用されているのはイミ

プラミンである。イミプラミンは複雑な薬理作用を有しており、これには比較的弱い抗ムスカリン作用、セロトニンとノルアドレナリンの再取り込み阻害、抗利尿作用などがあるが、排尿筋過活動に対する作用機序についてはいまだ明らかにされていない。イミプラミンは小児の夜尿症には有用であろうと考えられてきているが、OAB の治療薬としての有用性については十分検討されていない。

特発性排尿筋過活動を有する高齢者を対象とした検討では、高用量 (1日 150mg) の経口投与で有効な結果が得られたとの報告<sup>34)</sup> や、プロバンテリンとイミプラミンの併用療法が効果的であるとの報告<sup>35)</sup> もみられる。イミプラミンは小児の夜尿症に対しては 10~70% の症例で有効であることがコントロールスタディで証明されてきている<sup>36)</sup>。イミプラミンを含む三環系の抗うつ薬は起立性低血圧や心室性不整脈など心血管系に対して重篤な問題を起こすことも知られており、小児ではこのような副作用が出現しやすく、注意を要する。

## 4) レジニフェラトキシシン (推奨グレード:C) とカプサイシン (推奨グレード:C)

レジニフェラトキシシン (Resiniferatoxin; RTX) はサボテンに類似した *Euphorbia resinifera* という植物から抽出される神経毒で、カプサイシンに類似した作用を示す<sup>37)</sup>。カプサイシンや RTX はパニロイドに属し、ともに温痛覚を伝達する無髄知覚神経 (C線維) を選択的に刺激し、高濃度では脱感作作用により、長時間、刺激に反応しない状態を維持する作用を有する。脊髓損傷後の排尿筋過活動は膀胱粘膜下に分布する C線維の活性化が関与することが示唆されている<sup>38)</sup>。そこで、このような脊髓性排尿筋過活動患者の尿失禁に対して、この C線維に対する脱感作作用を応用して、カプサイシンや RTX を膀胱内に注入して膀胱粘膜下に分布する C線維を選択的に遮断することによって治療する新しい試みがなされているが、いまだその治療効果や安全性については確立されていない。

カプサイシン膀胱内注入療法は、1992 年、Fowler ら<sup>39)</sup> によって初めて報告されて以来、主に脊髓損傷や多発性硬化症に伴う神経因性排尿筋過活動による尿失禁に対する有効性を示す報告がなされてきた。de Sèze ら<sup>40)</sup> は、溶媒である 30% エタノール液をプラセボとして用いた無作為二重盲検比較試験を行い、カプサイシン膀胱内注入療法は脊髓性排尿筋過活動に対して有意な抑制効果を示すこと、ならびに治療に伴う急性刺激症状はプラセボでも同様に起こりうることを報告した。

一方、RTX 膀胱内注入療法は、1997 年 Cruz ら<sup>41)</sup> によって初めて報告され、カプサイシンと同等の効果が期待で

き、かつカプサイシン療法で認められる急性刺激症状が起こらない長所が指摘された。その後、同じグループの Silva ら<sup>42)</sup> は、神経因性排尿筋過活動患者 14 例に RTX 注入療法を行い、尿失禁は 12 例中 9 例 (75%) で消失または改善し、うち 7 例で 1 年以上効果が持続し、注入後の症状の急性増悪も認められなかったと報告した。同じく Silva ら<sup>43)</sup> は、13 例の特発性排尿筋過活動患者にも RTX 注入療法を施行し、治療後 1 ヶ月および 3 ヶ月にいずれも尿失禁回数は有意に減少し、膀胱容量は有意に増大したと報告した。Kuo<sup>44)</sup> は、抗コリン薬に抵抗を示す非脊髄性排尿筋過活動患者 41 例 (うち 13 例は特発性) に対して RTX 注入療法を行い、臨床的な改善効果を 21 例 (51.2%) に認め、特発性排尿筋過活動の患者群では 5 例 (38.5%) に改善効果を認めた。

Giannantoni ら<sup>45)</sup> は、排尿筋過活動を示す 24 例の脊髄損傷患者を対象に、2mM カプサイシン (30%エタノール) 溶液または 100nM RTX (生理食塩水) 溶液を無作為に膀胱内注入する比較試験を行い、カプサイシン投与群では有意な臨床効果を示さなかったのに対して、RTX 投与群では、治療後 30 日および 60 日に昼間の導尿回数および尿失禁の回数が有意に減少し、膀胱容量の有意な増大を認め、かつカプサイシン投与群では副作用として急性刺激症状を認めたのに対して RTX 投与群ではそのような副作用は認められなかったことから、RTX 注入療法の優位性を指摘した。しかしながら、排尿筋過活動を示す脊髄損傷患者 39 例を対象とする、glucidic solute を溶媒とした 1mM カプサイシン溶液と 10%エタノールを溶媒とした 100nM RTX 溶液との間で行われた別の二重盲検比較試験<sup>46)</sup> では、膀胱内注入後 30 日の時点で臨床的および尿流動態上の改善率は、カプサイシン投与群で順に 78%および 83%であったのに対して、RTX 投与群ではそれぞれ 80%および 60%であり、両群間に有意な差を認めなかった。注入後 90 日の評価では、両群ともに有効例の 2/3 の症例においてその効果が持続していた。副作用の頻度、性状、持続期間について両群間で有意な差を認めなかった。したがって、溶媒に何をを用いるかが本治療には重要な要素となる可能性がある。

RTX 膀胱内注入療法は、他の保存的治療に反応しない脊髄性排尿筋過活動に対して試みる価値はあるが、適応症例の選別、至適濃度、投与方法など今後検討すべき課題が多い。特発性を含む、神経因性以外の排尿筋過活動に対する有用性についてもいくつかの報告<sup>44,47)</sup> があり、特発性過活動膀胱 (OAB) を対象とした今後の検討が待たれる。

## 5) ボツリヌストキシン (推奨グレード:C)

ボツリヌストキシンは、主に化学的に脱神経を起こしコリン作動性神経からのアセチルコリンの放出を抑えることで膀胱の収縮を抑制すると考えられる。組織

によってはノルアドレナリンの放出量の抑制作用も認められ、最近では求心性神経にも作用し、神経伝達物質の放出の抑制効果も有することが示唆されている。ボツリヌストキシンの膀胱壁への注入は OAB 治療に対して有望な治療法と思われるが、有用性について十分な検討がなされていないのが現状である。本邦においてもこの薬剤への理解が必要と考えられる。

海外ではボツリヌストキシンは、眼瞼や顔面麻痺、痙性麻痺、皰、多汗症、食道アカラシアなどの治療に応用されている。また、最近ではゲル製剤も開発されている。

泌尿器科領域では最初に脊髄損傷患者の排尿筋外尿道括約筋協調不全の治療として、外尿道括約筋への注入が行われ、尿道閉鎖圧や排尿圧の低下がみられ、自覚症状の改善が 70~90%の症例で認められている<sup>48)</sup>。膀胱への使用にあたっては、膀胱全体に 30 カ所ぐらいに分けて注入を行う方法や、膀胱三角部の 5~7 カ所に限って注入を行う方法などがある。神経因性膀胱 (脊髄損傷、多発性硬化症、脳血管障害など) に伴う蓄尿障害を有する症例や特発性排尿筋過活動の症例に対して使用された報告があり、70~80%近い自覚症状の改善がみられ、重篤な副作用は認められていない<sup>49)</sup>。

神経因性排尿筋過活動を有する脊髄損傷患者を対象とした、ボツリヌストキシンの膀胱壁内注入と RTX の膀胱内注入療法の無作為比較試験の結果<sup>50)</sup> では、尿失禁回数やウロダイナミクス検査所見の改善において、ボツリヌストキシン群が RTX 群に比べて有意に優れていたと報告されている。

## 6) その他の薬剤

### a. 現在開発中の抗コリン薬

テミベリン (Temiverine) は抗ムスカリン作用とカルシウム拮抗作用をあわせもつ薬剤である。神経因性・特発性排尿筋過活動を有する患者を対象に、プロピベリンを対照薬とした二重盲検比較試験では、有効性はプロピベリンと同等であり、副作用発現率はプロピベリンの 17.1%、本剤の 5.6%と有意に低い結果であった。現在、他剤との比較試験が進行中である (under investigation)。

ダリフェナシン (Darifenacin) は M<sub>3</sub> サブタイプに非常に選択性が高い薬剤であり、動物実験では、唾液腺より膀胱に対する臓器選択性が高いことも示されている。しかし、M<sub>3</sub> 受容体が多く存在する唾液腺や消化管での副作用が懸念される。欧米では承認されており<sup>51)</sup>、日本では治療が進行中である (推奨グレード:A)。

ソリフェナシン (Solifenacin) は持続型の抗コリン薬である。薬物動態的に特徴があり、T<sub>max</sub> 値は 5~6 時間、血漿中半減期は約 50 時間と長く、これが有効性の持続と低い副作用発現率に関係している。ムスカリン受容体サブタイプへの親和性はオキシブチニンと類似している。過活動

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<sup>52,53</sup>。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、M<sub>1</sub> と M<sub>3</sub> 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 M<sub>1</sub> 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。

##### ・β<sub>3</sub> 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 β<sub>1</sub>、β<sub>2</sub>、β<sub>3</sub> 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 β<sub>3</sub> 受容体であることが明らかにされた。これにより、β<sub>3</sub> 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、カブサイシンや 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 P2X<sub>3</sub> 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) Enzelsberger 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, Aвалиdi F, Viganò 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。経膈的・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、経腔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、保険点数未収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<sup>14)</sup>、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<sup>5)</sup>、および長期成績が示されており<sup>6)</sup>、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<sup>7)</sup>、十分な検証はなされていない。本法は保険未収載で、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ものが前立腺肥大症 (BPH) であり、排尿筋過活動を伴うことが多い<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。

## 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<sup>7)</sup>。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<sup>8)</sup>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<sup>9)</sup>。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<sup>10)</sup>。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<sup>8,11,12)</sup>。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<sup>13)</sup>。

## 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 $\alpha_1$ 受容体遮断薬 ( $\alpha_1$ 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  $\alpha_1$  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<sup>7)</sup>。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<sup>14)</sup>。

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  $\alpha_1$  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<sup>15)</sup>。一方、内圧尿流検査で下部尿路閉塞のない患者では、 $\alpha_1$  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<sup>16,17)</sup>。下部尿路閉塞のない患者でみられる  $\alpha_1$  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<sup>17)</sup>。

以上のように、BPH 患者の OAB 症状に対しては  $\alpha_1$  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<sup>18)</sup>。上記の疾患に対して、本邦ではオキシブチニン、プロピペ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<sup>19)</sup>。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<sup>20)</sup>。

### c. $\alpha_1$ ブロッカーと抗コリン薬の併用

最近、BPH 患者に対して、 $\alpha_1$  ブロッカーと抗コリン薬の併用療法と  $\alpha_1$  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<sup>21)</sup>。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<sup>21)</sup>。以上の結果からは、 $\alpha_1$  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  $\alpha_1$  ブロッカーと抗コリン薬の併用療法の、 $\alpha_1$  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<sup>22)</sup>。

## 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知られるが、検証されていない<sup>18)</sup>。

## b. 電気刺激療法, 磁気刺激療法

効果は不明である<sup>23,24)</sup>.

(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  $\alpha$ -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, Fisis 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)
- 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

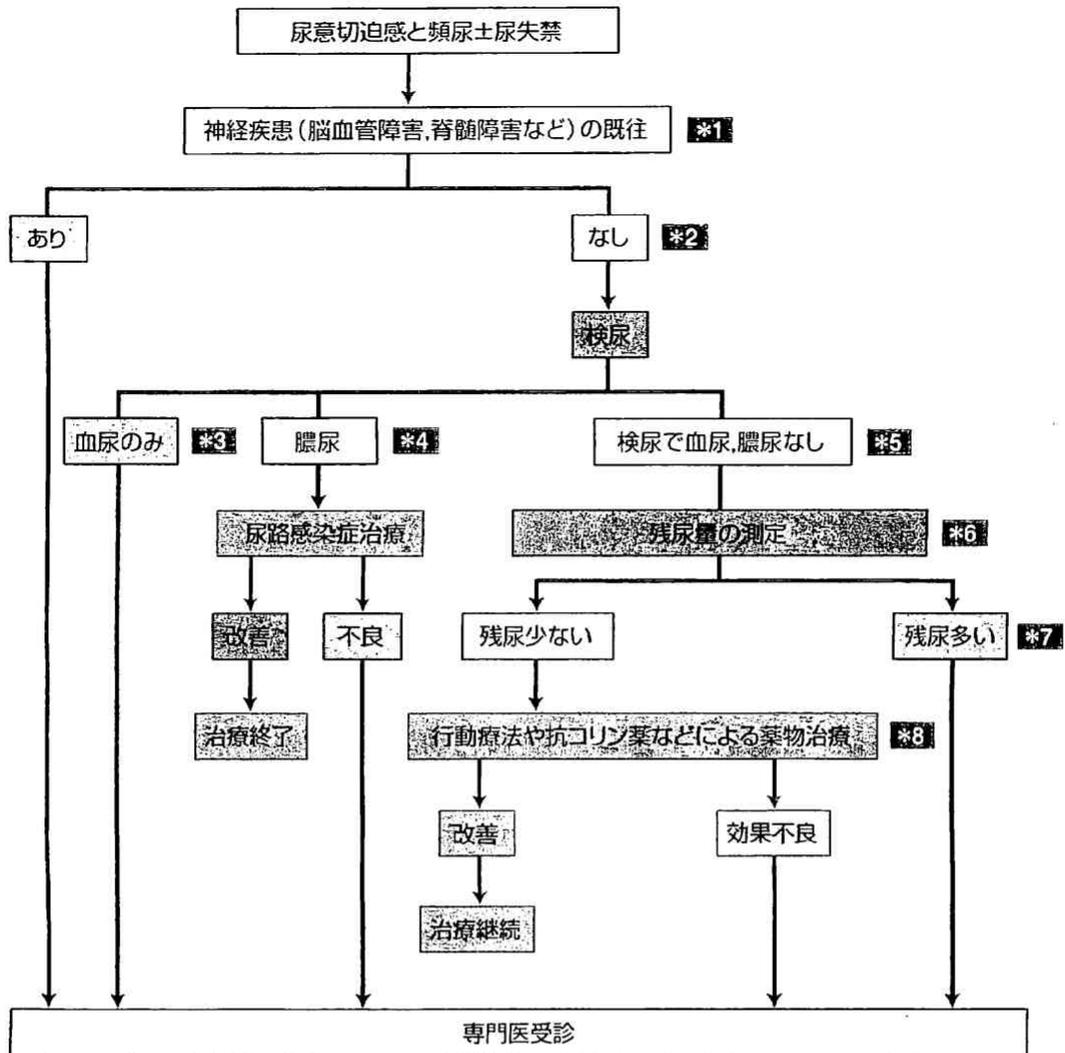


図9 過活動膀胱 (OAB) 診療のアルゴリズム

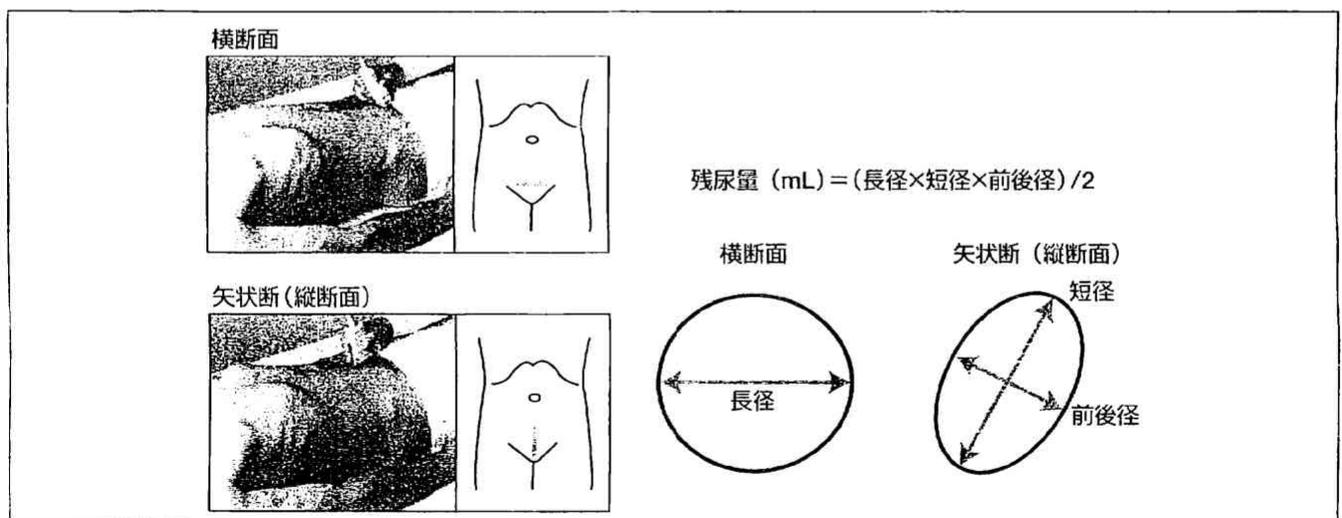


図10 残尿量超音波検査 (経腹的測定法の一例)

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）