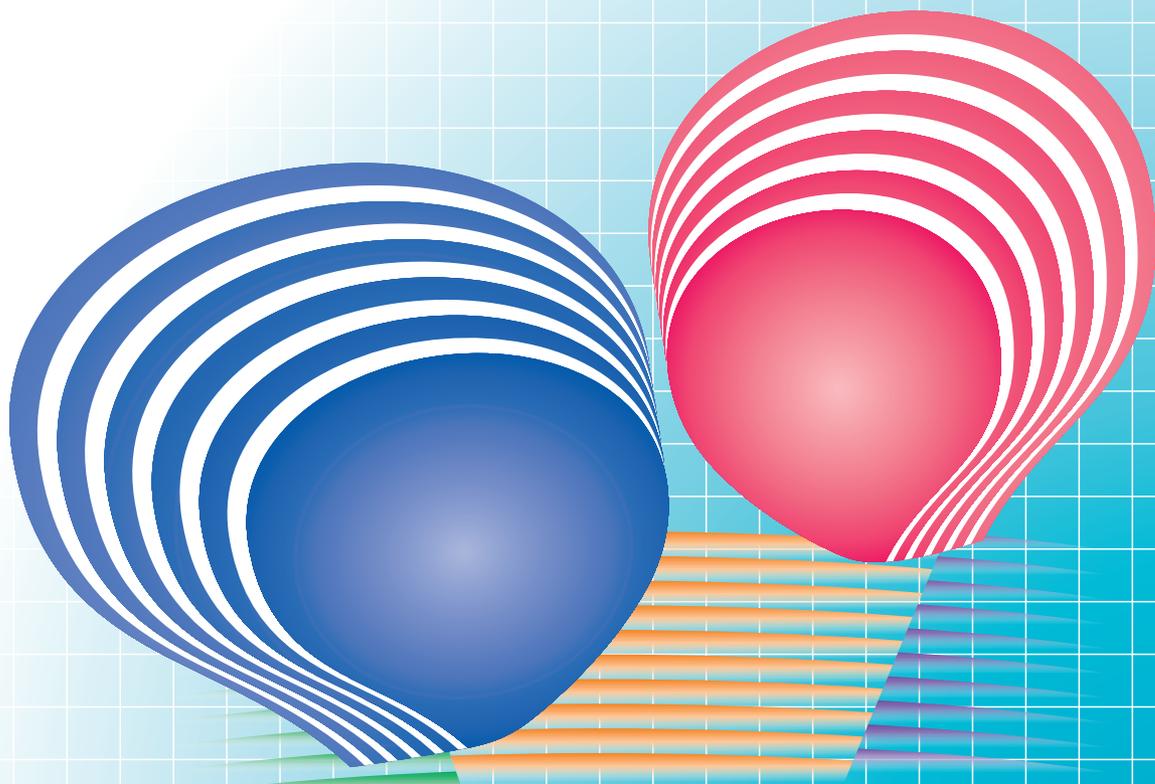


# 過活動膀胱 診療ガイドライン [第3版]

編集 ■ 日本排尿機能学会 / 日本泌尿器科学会



RichHill Medical

過活動膀胱診療ガイドライン「第3版」

編集 ■ 日本排尿機能学会 / 日本泌尿器科学会



# 過活動膀胱 診療ガイドライン [第3版]

編集 ■ 日本排尿機能学会 / 日本泌尿器科学会

---

## **Clinical Guidelines for Overactive Bladder Syndrome 3rd Edition**

### **Committee Members:**

**Masayuki Takeda, Hidehiro Kakizaki, Yasuhisa Fujii, Tetsuya Fujimura,  
Hirotaka Asakura, Momokazu Gotoh, Yasuhiko Igawa, Takeya Kitta,  
Yoshiyuki Kojima, Hitoshi Masuda, Takahiko Mitsui, Minoru Miyazato,  
Motoaki Saito, Norifumi Sawada, Noritoshi Sekido, Hikaru Tomoe,  
Tomonori Yamanishi, Osamu Yokoyama, Masaki Yoshida**

**©2022 The Japanese Continence Society**

**©2022 The Japanese Urological Association**

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the copyright holders.

The Japanese Continence Society (JCS)

Japan Convention Services, Inc.

Daido Seimei Kasumigaseki Building

1-4-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0013 Japan

Tel: +81-3-3508-1230 Fax: +81-3-3508-1257

Email: [jcs-sec@convention.co.jp](mailto:jcs-sec@convention.co.jp)

<http://japanese-continence-society.kenkyuukai.jp/special/index.asp?id=16256>

The Japanese Urological Association (JUA)

Saito Bldg. 5F, 2-17-15 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0034 Japan

Tel: +81-3-3814-7921 Fax: +81-3-3814-4117 <https://www.urol.or.jp/>

Publisher: RichHill Medical Inc.

2-14 Kanda-jimbocho, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0051 Japan

Tel: +81-3-3230-3511 Fax: +81-3-3230-3522

ISBN978-4-903849-44-7

---

# 発刊に寄せて

この度、「過活動膀胱診療ガイドライン[第3版]」が発刊されました。2015年の第2版以来、実に7年ぶりの改訂です。7年も間が空くと様々な新たな知見が出てきますが、本ガイドラインは、それらのうち、エビデンスレベルが高く、推奨グレードを決める要となるような文献を拾い上げて最新の内容を盛り込んだガイドラインとなっています。作成委員および評価委員は日本排尿機能学会、日本泌尿器科学会の主要なオピニオンリーダーといえるメンバーで構成されています。

ご存知の通り、過活動膀胱は罹患者数が1,000万人を越え、国民病と言っても過言ではありません。生命に直接関わるような疾患ではないものの、患者のQOLを極めて低下させる疾患であり、泌尿器科医のみならず、内科医、婦人科医もが診療に当たる機会が少なからずあります。

したがって、本診療ガイドラインは多くの診療医にとってわかりやすく、使いやすいものである必要があります。診療アルゴリズムも、泌尿器科専門医向けと一般医家向けにわけて記載されていますので、利用しやすくなっています。最近のガイドラインはCQの作成段階において、PICO形式が採用されていますが、本ガイドラインもそのようにCQを設定し、読者にとって何が問題なのかがわかりやすく作成されています。CQは34まで設定されており、細分化されたCQまで加えると50以上のCQで構成されています。なかでも、難治性過活動膀胱の治療の部分、高齢者・フレイルとの関連が取り上げられているところがポイントです。このように非常に充実した診療ガイドラインですので、是非とも日常の診療の手引きとしていただければと思います。

最後に、本診療ガイドラインの作成に当たられた作成委員、評価委員の皆様にお礼申し上げます。

2022年8月

一般社団法人日本泌尿器科学会  
理事長 野々村 祝夫

# 序

過活動膀胱診療ガイドライン第2版が2015年に刊行されてから7年が経過し、今回第3版が発刊されました。第2版が刊行されてからのこの7年間で薬物併用療法のエビデンスが蓄積されてきました。また、難治性過活動膀胱に対するボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法や仙骨神経刺激療法が我が国においても保険適用となり、過活動膀胱治療の状況が大きく変化してきました。過活動膀胱は高齢者に多いため、フレイル・認知機能低下との関連で過活動膀胱診療を見直す必要性も増してきました。このような背景から、改訂第3版が刊行されることとなりました。

本ガイドラインでは専門医を対象とした診療アルゴリズムが変更され、男性患者では前立腺肥大症の有無、女性患者では骨盤臓器脱の有無により診療の流れが区別され、専門医がより緻密に診療を進めることを可能としています。クリニカルクエスション(CQ)もより充実し、実臨床に役立つ知識が網羅されています。フレイル・認知機能低下についての解説が追加され、診療アルゴリズムにおいてもフレイル・認知機能低下の取り扱いについて追記されています。過活動膀胱治療の実臨床調査では、患者の過半数が後期高齢者であり、過活動膀胱に対する治療と同時にフレイル・認知機能低下に対する予防や介入を行うことは、健康長寿を目指す我が国において喫緊の課題です。

本ガイドラインでは、独立した章として、「低活動膀胱を伴う過活動膀胱について」、「限局性前立腺癌治療に伴う過活動膀胱」が新たに追加され、過活動膀胱診療に関連する重要なテーマが取り上げられています。第2版よりも大幅に充実した本ガイドラインは、実臨床におけるさまざまな疑問に明快に答えてくれる内容であると思います。本ガイドラインが過活動膀胱診療に関わる一般医家、専門医、看護師などの医療従事者に活用され、適切な過活動膀胱診療の普及に役立つことを期待いたします。最後に、本ガイドラインの作成に多大なご尽力をいただきました武田正之委員長をはじめ委員の皆様にご心より感謝申し上げます。

2022年8月

一般社団法人 日本排尿機能学会  
理事長 柿崎 秀宏

# はじめに

## 1 背景・目的

下部尿路症状 (lower urinary tract symptoms: LUTS) は、蓄尿症状 (storage symptoms)、排尿症状 (voiding symptoms) および排尿後症状 (post-voiding symptoms) の3種類で構成される<sup>1-3)</sup>。そのうちの蓄尿症状には昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、尿失禁が含まれる。尿意切迫感を必須症状とする過活動膀胱 (overactive bladder: OAB) は多くの人を悩ませる代表的な下部尿路症状であり、加齢とともに増加し、生活の質 (QOL) の低下に強く関与している<sup>4)</sup>。第2章「基礎知識」で詳述されているように、本ガイドラインで用いる用語・訳語は、原則として最新のICS用語基準<sup>1,2)</sup>と日本排尿機能学会標準用語集 第1版<sup>3)</sup>に準拠することとした。そのため、過去に発刊された下部尿路症状に関する各種の診療ガイドライン<sup>5-8)</sup>で使用される用語と一部異なる場合がある。

本ガイドライン「過活動膀胱診療ガイドライン [第3版] (2022)」は、過活動膀胱症状を有する患者を対象として医療者と患者が特定の臨床状況で適切な判断をくだせることを支援する目的で作成された。本ガイドライン [第2版]<sup>4)</sup>は2015年に刊行されたが、それから7年間に経過し新たな知見が蓄積されたので改訂に至った。本ガイドラインは、その作成および整備を通じて過活動膀胱の診断・治療の向上を目指すものであり、ガイドラインの根拠にかかわる情報収集 (文献検索・検討) においては、「研究デザインによる視点」のみならず「臨床的意義による視点」を重視し、内容は具体的で過活動膀胱の実情を反映したものとした。作成にはシステマティックレビューによるエビデンス全体の統合と評価が組み込まれ、さらに作成のプロセスすべてにわたって透明性を確保すべく詳細な記述を含めるものであるため、今回作成したガイドラインは「詳細版 (Full version)」である。

過活動膀胱は他の下部尿路症状 (第2章「基礎知識」p.8, 表4参照) と密接に関係しており、必要に応じて男性では「男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン (2017)」<sup>5)</sup>、女性では「女性下部尿路症状診療ガイドライン [第2版] (2019)」<sup>6)</sup>、「間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン (2019)」<sup>7)</sup>を、また、男女共通の問題である夜間頻尿に関しては「夜間頻尿診療ガイドライン [第2版] (2020)」<sup>8)</sup>を参照していただきたい。

## 2 対象患者・利用者・使用方法

本ガイドラインの対象患者は、過活動膀胱症状を訴える成人および小児である。ただし、一般医家向けアルゴリズムと専門医向けアルゴリズムは成人のみを対象とし、小児を対象とするアルゴリズムは「第8章 8 小児過活動膀胱患者に対する治療」の章に含めた。フレイル高齢者と認知機能低下高齢者の過活動膀胱の対処法については、「第1章 過活動膀胱とフレイル・認知機能低下の関係」、「第4章 Clinical Questions (CQ)」で解説した。

利用者としては、泌尿器科医師を中心に、広く過活動膀胱症状を訴える患者の診療に携わる医師・看護師・保健師などの医療従事者を想定した。したがって、本文の記述は日本泌尿器科学会認定専門医（専門医）を含む医師のレベルとする一方、「一般医家向け」と「専門医向け」の2つの診療アルゴリズムを収載した。

なお、本ガイドラインは、現在得られるエビデンスを集積・整理・検討し、現時点での一般診療に有用な情報提供を目的とするものであり、個別の診療（診断法、治療法）を制限するものではない。今後行われる（または現在進行中の）臨床研究の成果により内容が大きく変更される可能性がある。また、診療ガイドラインの推奨は強制されるべきものではなく、診療行為の選択肢を示すひとつの参考資料であって、患者と医療者は協働して最良の診療を選択する裁量が認められるべきである<sup>9)</sup>。したがって、このガイドラインは診療の方向性を示唆するだけのものであり、規則や法的基準を示すものではない。

## 3 作成方法

作成の原則は、後述する「8 ガイドライン作成に参考となる書籍」に従って、EBMの手法に基づくこととした。

日本排尿機能学会の推薦による作成委員（別掲）が、論文の収集・精読を通して分担部分の原案を書き、メール連絡および委員会会議での委員の意見交換によって修正し、試案を作成した。その後、評価委員（別掲）および日本排尿機能学会理事の校閲を受けた。次いで、日本泌尿器科学会診療ガイドライン評価委員会ならびに同理事の校閲後、ホームページに一般公開して広くパブリックコメントを得て修正して完成とした。

## 4 文献検索の範囲

過活動膀胱診療ガイドライン [第3版] に用いた文献検索の範囲は、以下に示す①の範囲であるが、必要に応じて、②の範疇にあるものを加えた。検索の期間は2014年以降からガイドライン作成時点までとした (Epub 掲載も含む)。検索のキーワードの選定は各項目の担当委員が行った。日本語の論文は同じキーワードを用いて同じ期間について医学中央雑誌 (医中誌 Web) で検索した。得られた論文の中からエビデンスレベルの高い論文を選択し、必要に応じて検索論文に引用された論文やその他の関連論文 (2014年以前および本ガイドライン発刊直前の論文を含む) も採用した。なお、非臨床研究に関する文献でも重要な資料がある場合には引用したが、推奨度決定には含めなかった。

- ① MEDLINE/PubMed, 医学中央雑誌, Cochrane Library で検索した臨床研究のシステマティックレビュー, メタアナリシス, ランダム化比較試験, 非ランダム化比較試験, コホート研究, 横断研究, 症例対照研究などの分析疫学的研究, 症例報告や症例集積研究などの記述的研究, 診療ガイドライン, その他の臨床研究に関する文献 (Epub 掲載も含む) を採用した。
- ② 上記以外の診療ガイドライン, 総説, 専門的見地からの意見: 成書としては, わが国の既存のガイドラインに加え, 米国泌尿器科学会 (AUA), 欧州泌尿器科学会 (EAU) の過活動膀胱に関するガイドライン<sup>9,10</sup>も参照した。成書に引用・評価された論文は, その記述内容の妥当性を確認した上で, 特に重要な論文だけを引用した。

## 5 エビデンスレベル (表 I, II)

エビデンスレベルは, 原則として研究デザインによる科学的妥当性を根拠とした。治療に関する論文のレベルは下表のように定め, 文献リストの末尾に記載した。ガイドラインは GL, Meta-analysis は Meta, Systematic review は Syst, Systematic ではない Review は総説と記載した。

文献の記載様式は, 本ガイドライン [第2版] (2015)<sup>4</sup>) に準じた。

- 例:
- 1) Buck AC, Cox R, Rees RWH et al. Treatment of outflow tract obstruction due to benign prostatic hyperplasia with the pollen extract, cernilton. a double-blind, placebo-controlled study. *Br J Urol* 1990; 66: 398-404 (II)
  - 2) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2015 (GL)

表Ⅰ 論文のレベル

論文のレベル	内容
I	大規模の RCT で結果が明らかなもの
II	小規模の RCT で結果が明らかなもの
III	無作為割り付けによらない比較対照研究
IV	前向き対照のない観察研究
V	後ろ向きの症例研究か専門家の意見

RCT: 無作為化比較対照試験 「大規模」は各群の症例数が 100 例以上を目安とした

表Ⅱ 根拠のレベル

根拠のレベル	内容
1	2 つ以上のレベル I の研究に裏付けられる
2	1 つ以上のレベル I か、複数のレベル II の研究に裏付けられる
3	レベル III の研究に裏付けられる
4	レベル IV の研究に裏付けられる
5	レベル V の研究に裏付けられる
Clinical Principle 臨床原理*	文献的なエビデンスはあってもなくても、泌尿器科医や他の臨床医に広く実施されている基本的な臨床的内容である。
Expert Opinion 専門家の意見*	文献的なエビデンスはないが、ガイドライン委員会の臨床トレーニング、経験、知識および判断に基づく臨床的内容の総意である。

## 6 推奨度 (推奨グレード) について

推奨のグレードは、後述する「8 ガイドライン作成に参考となる書籍」を参考として、論文のレベルとそこから導かれる根拠のレベル (表 II) に、結論の一貫性、効果の大きさ、適用性、副作用および費用などの治療の特性を加味し、次に総合的評価を加え、委員の議論と合意を反映させて定めた (Consensual recommendation) (表 III)。

なお、本ガイドラインでは、過活動膀胱臨床の実情を十分考慮しガイドラインに反映させるため、作成に関係したガイドライン委員会のコンセンサスを最終判断の基準とした。また、国際的には高い推奨度であるが、本邦では健康保険適用ではない治療法に関しては、「推奨グレード保留」とした (表 III「\*」参照)。

文献的なエビデンスはあってもなくても、泌尿器科医や他の臨床医に広く実施されている基本的な臨床的内容であるものは Clinical Principle (臨床原理) とし、文献的なエビデンスはないが、ガイドライン委員会の臨床トレーニング、経験、知識および判断に基づく臨床的内容の総意である内容は Expert Opinion (専門家の意見) とした<sup>10, 11)</sup> (表 II「\*」参照)。

表 III 推奨のグレード

推奨のグレード	内容
A	行うよう強く勧められる
B	行うよう勧められる
C	行うよう勧められるだけの根拠がない
C1	行ってもよい
C2	行うよう勧められない
D	行わないよう勧められる
保留*	推奨のグレードを決められない

## 7 文献データによるガイドライン作成の限界

過活動膀胱に関する文献データには、限界があることを認識しなければならない。特に薬物療法では、プラセボを含んだ無作為割り付けによる前向き二重盲検比較試験に関する非常に多くのデータがあるが、その試験期間は12週間がほとんどであり、長期成績は不明である。試験によって患者の適応基準が異なることや、実際の臨床の現場で見えるような患者層と構成が異なることもあり、また、評価目的が異なることもある。

## 8 ガイドライン作成に参考となる書籍

ガイドライン作成に関する内容や用語に関しては、以下の書籍を参照した。

- 1) 柳川 洋, 坂田清美 編. 疫学マニュアル 改訂6版. 南山堂, 2003
- 2) 中山健夫. EBMを用いた診療ガイドライン作成・活用ガイド. 金原出版, 2004
- 3) Minds 診療ガイドライン選定部会 監. 福井次矢, 吉田雅博, 山口直人 編. Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007. 医学書院, 2007
- 4) 福井次矢, 山口直人 監. 森實敏夫, 吉田雅博, 小島原典子 編. Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014. 医学書院, 2014
- 5) Minds ガイドラインライブラリ. 診療ガイドラインとは.  
[https://minds.jcqhc.or.jp/s/about\\_guideline](https://minds.jcqhc.or.jp/s/about_guideline)
- 6) 相原守夫. 診療ガイドラインのための GRADE システム 第3版. 中外医学社, 2018
- 7) Minds 診療ガイドライン作成マニュアル編集委員会. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver. 3.0. 日本医療機能評価機構, 2021

## 9 CQの作成について

CQ(クリニカルクエスチョン:重要な臨床課題)とは、医療者が臨床現場で遭遇する疾病の病因、治療法やその選択、予後などに関しガイドラインで回答する課題である。ガイドラインタイトルに含まれる内容を過不足なく、適正に設定する必要がある。そこで作成に際しては、可能な限り、わかりやすい具体的表現を用いた。また、形式は、できるかぎりワンセンテンスの疑問文形式で、以下のようなPICO方式とした。最終的には合計34個(小分類も含めて52個)となった。

P: patient, population, problem (どのような患者, 集団, 病態に)

I: intervention, indicator, exposure (どのような診断, 治療を行ったら)

C: comparison, control (対照, 標準的治療と比べて)

O: outcome (どのような違いがあるか)

## 10 用語・訳語

国際禁制学会(International Continence Society: ICS)による用語基準<sup>1,2)</sup>と「日本排尿機能学会標準用語集 第1版(2020)」<sup>3)</sup>に準拠した。

## 11 略語

本文中にしばしば使用される略語をp.xiiiにまとめて示した。本文中に断りなく略語で表記されることがある。

## 12 利益相反

本ガイドラインは社会貢献を目的として作成されたものである。各委員個人と企業間との講演活動等を通じた利益相反は存在する。しかし、本ガイドラインの勧告内容は、科学的根拠に基づくものであり、特定の団体や製品・技術との利害関係により影響を受けたものではない。作成に要した費用は、日本排尿機能学会/日本泌尿器科学会のガイドライン作成助成金により賄われた。なお、各委員と理事の利益相反は、日本排尿機能学会の規約に則り学会への開示が行われ、倫理委員会により重大な利益相反状態にないことが確認されている。

## 13 修正・改定

本ガイドラインは、日本排尿機能学会、日本泌尿器科学会のガイドライン作成指針に従い、5年を目途に改訂を予定する。

## 14 公開

本ガイドラインは、作成後すみやかに日本泌尿器科学会の限定公開サイトであるJUAcademyに公開される。1年後からは、Mindsガイドラインライブラリー(<https://minds.jcqh.or.jp/>)をはじめ、その他の学術団体の要請があれば公開される予定である。

**謝辞** 2021年11月にガイドライン作成を開始し、実質的には約半年で完成にこぎつけることができましたが、これもひとえに日本排尿機能学会事務局員、出版社および関係者の皆様のご尽力によるものであり、心より感謝申し上げます。

本ガイドラインが過活動膀胱の診療に少しでも役立てば、作成委員一同の喜びとするところであります。

2022年8月

過活動膀胱診療ガイドライン [第3版] 作成委員一同

### 参考文献

- 1) ICS Glossary. International Continence Society (ICS). <https://www.ics.org/glossary>
- 2) ICS Standards 2022. International Continence Society (ICS)  
<https://www.ics.org/members/shop/icsstandards2022>
- 3) 日本排尿機能学会用語委員会 編. 日本排尿機能学会標準用語集 第1版. 中外医学社, 2020
- 4) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2015
- 5) 日本泌尿器科学会 編. 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2017
- 6) 日本排尿機能学会/日本泌尿器科学会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2019
- 7) 日本間質性膀胱炎研究会/日本泌尿器科学会 編. 間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2019
- 8) 日本排尿機能学会/日本泌尿器科学会 編. 夜間頻尿診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2020
- 9) Minds からの提言. 診療ガイドライン作成における法的側面への配慮について. EBM 普及推進事業. 2016. [https://minds.jcqh.or.jp/s/guidance\\_proposal1](https://minds.jcqh.or.jp/s/guidance_proposal1)

- 10) Lightner DJ, Gomelsky A, Souter L, Vasavada SP. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment 2019. *J Urol* 2019; 202: 558–563; Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL et al; American Urological Association; Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. *J Urol* 2012; 188 (6 Suppl): 2455–2463. Amended 2014, 2019. <http://www.auanet.org/education/guidelines/overactive-bladder.cfm>
- 11) Nambiar AK, Arlandis S, Bø K et al. European Association of Urology guidelines on the diagnosis and management of female non-neurogenic lower urinary tract symptoms. Part 1: Diagnostics, overactive bladder, stress urinary incontinence, and mixed urinary incontinence. *Eur Urol* 2022; <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.01.045>; Harding CK, Lapitan MC, Arlandis S et al. EAU guidelines on management of non-neurogenic female lower urinary tract symptoms. European Association of Urology 2022. <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Non-neurogenic-Female-LUTS-2022.pdf>

略語一覧（本文中で断りなく略語を使用することがある）

略語	英語	日本語
ABC-DS	ABC Dementia Scale	ABC 認知症スケール
AUA	American Urological Association	米国泌尿器科学会
BMI	body mass index	ボディマス指数
BPH	benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症
BOO	bladder outlet obstruction	膀胱出口部閉塞
CLSS	Core Lower Urinary Tract Symptom Score	主要下部尿路症状スコア
DO	detrusor overactivity	排尿筋過活動
DU	detrusor underactivity	排尿筋低活動
EAU	European Association of Urology	欧州泌尿器科学会
FVC	frequency volume chart	頻度・尿量記録
GSM	genitourinary syndrome of menopause	閉経関連尿路生殖器症候群
HDS-R	Hasegawa's Dementia Scale-Revised	改訂長谷川式認知症スケール
HR	hazard ratio	ハザード比
HUS	hours of undisturbed sleep	就寝後夜間第一尿（覚醒）までの時間
ICCS	International Children's Continence Society	国際小児禁制学会
ICI	International Consultation on Incontinence	国際失禁会議
ICS	International Continence Society	国際禁制学会
IPSS	International Prostate Symptom Score	国際前立腺症状スコア
KHQ	King's Health Questionnaire	キング健康調査票
LUTD	lower urinary tract dysfunction	下部尿路機能障害
LUTS	lower urinary tract symptoms	下部尿路症状
MMSE	Mini-Mental State Examination	ミニメンタルステート検査
N-QOL	Nocturia-Quality of Life	夜間頻尿 QOL 質問票
OAB	overactive bladder	過活動膀胱
OAB-q	Overactive Bladder-questionnaire	過活動膀胱質問票
OABSS	Overactive Bladder Symptom Score	過活動膀胱症状スコア
OR	odds ratio	オッズ比
PDE5	phosphodiesterase-type 5	ホスホジエステラーゼ 5 型
PFS	pressure-flow study	内圧尿流検査
POP	pelvic organ prolapse	骨盤臓器脱
PRO	patient reported outcome	患者報告アウトカム
PSA	prostate specific antigen	前立腺特異抗原
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index	ピッツバーグ睡眠質問票
PVR	post-void residual urine	残尿量
QOL	quality of life	生活の質
RCT	randomized controlled trial	無作為化比較対照試験
SNM	sacral neuromodulation	仙骨神経刺激療法
UAB	underactive bladder	低活動膀胱
UDS	urodynamic study	尿流動態検査
95% CI	95 percent confidence interval	95% 信頼区間

## 過活動膀胱診療ガイドライン [第3版] 作成委員会・評価委員会

### 作成委員 (五十音順)

委員長	武田 正之	山梨大学 医学部泌尿器科 客員教授・名誉教授・名誉参与
副委員長	柿崎 秀宏	旭川医科大学腎泌尿器外科学講座 教授
委員	藤井 靖久	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腎泌尿器外科学分野 教授 (役職指定：日本泌尿器科学会保険委員長)
	藤村 哲也	自治医科大学腎泌尿器外科学講座泌尿器科学部門 教授 (役職指定：日本排尿機能学会保険委員長)
	朝倉 博孝	埼玉医科大学泌尿器科学講座 教授
	井川 靖彦	地方独立行政法人長野県立病院機構長野県立信州医療センター 泌尿器科 部長
	橋田 岳也	旭川医科大学腎泌尿器外科学講座 准教授
	小島 祥敬	福島県立医科大学医学部泌尿器科学講座 教授
	後藤 百万	独立行政法人地域医療機能推進機構 中京病院 院長/ 名古屋大学医学部泌尿器科学講座 名誉教授
	齊藤 源顕	高知大学医学部薬理学講座 教授
	澤田 智史	山梨大学大学院総合研究部医学域泌尿器科学講座 准教授
	関戸 哲利	東邦大学医療センター大橋病院泌尿器科 教授
	巴 ひかる	東京女子医科大学附属足立医療センター 骨盤底機能再建診療部・泌尿器科 教授
	増田 均	国立がん研究センター東病院泌尿器・後腹膜腫瘍科長
	三井 貴彦	山梨大学大学院総合研究部医学域泌尿器科学講座 教授
	宮里 実	琉球大学大学院医学研究科システム生理学講座 教授
	山西 友典	宇都宮脳脊髄センターシンフォニー病院泌尿器科
	横山 修	福井大学医学部器官制御医学講座泌尿器科学 名誉教授/ 博俊会春江病院泌尿器科
	吉田 正貴	医療法人桜十字病院上級顧問・泌尿器科/国立長寿医療研究センター

### 評価委員 (五十音順)

委員長	高橋 悟	日本大学医学部泌尿器科学系泌尿器科学分野 主任教授・附属板橋病院長
委員	石塚 修	信州大学医学部泌尿器科学教室 教授
	武井 実根雄	医療法人原三信病院 理事・泌尿器科 部長
	野口 満	佐賀大学医学部泌尿器科学講座 教授・附属病院長
	舩森 直哉	札幌医科大学医学部泌尿器科学講座 教授

# 目次

発刊に寄せて	iii
序	iv
はじめに	v
略語一覧	xiii
作成委員・評価委員	xiv
<b>1</b> 過活動膀胱とフレイル・認知機能低下の関係	2
1 フレイルや認知機能低下について	2
2 フレイル高齢者や認知機能低下高齢者の評価に関して	3
3 フレイル高齢者や認知機能低下高齢者の下部尿路機能障害診療におけるガイドライン	4
<b>2</b> 基礎知識	6
1 下部尿路症状の定義と分類	7
2 過活動膀胱の定義	7
3 過活動膀胱と関連する症状	9
4 過活動膀胱の分類	10
5 過活動膀胱の診断における尿流動態検査の位置づけ	10
6 膀胱知覚と尿意切迫感	10
<b>3</b> 診療アルゴリズム	12
● 一般医家向け過活動膀胱診療アルゴリズム	12
● 専門医向け診療アルゴリズム	18
<b>4</b> Clinical Questions	25
1 保険診療に関する留意点	25
CQ1 ■ 過活動膀胱の保険診療上の留意点は何か？	25
2 診断法・評価法	29
CQ2-1 ■ 過活動膀胱患者の基本評価として、残尿測定は推奨されるか？	29
CQ2-2 ■ 女性過活動膀胱患者の基本評価として、台上診（内診）は推奨されるか？	31
CQ2-3 ■ 過活動膀胱患者の基本評価として、排尿日誌は推奨されるか？	32
CQ2-4 ■ 過活動膀胱患者に対して、カテーテル挿入を伴う尿流動態検査は推奨されるか？	33
CQ2-5 ■ 過活動膀胱患者の診療において、QOL 評価は推奨されるか？	35
CQ3 ■ 過活動膀胱の治療において、治療目標の共有は推奨されるか？	37

3 行動療法	40
CQ4-1 ■ 生活習慣の改善は、過活動膀胱の治療として推奨されるか？	40
CQ4-2 ■ 過活動膀胱に対する行動療法と薬物療法を併用することは推奨されるか？	41
4 薬物療法一般	43
CQ5-1 ■ 過活動膀胱治療において、最初に使用した $\beta_3$ 受容体作動薬が効果不十分・有害事象などで継続困難な場合、別の $\beta_3$ 受容体作動薬あるいは抗コリン薬への変更は推奨されるか？	43
CQ5-2 ■ 過活動膀胱治療において、最初に使用した抗コリン薬が効果不十分・有害事象などで継続困難な場合、別の抗コリン薬あるいは $\beta_3$ 受容体作動薬への変更は推奨されるか？	44
CQ6-1 ■ 過活動膀胱治療において、抗コリン薬または $\beta_3$ 受容体作動薬の単独投与の効果が不十分な場合、抗コリン薬と $\beta_3$ 受容体作動薬の併用投与は推奨されるか？	46
CQ6-2 ■ 混合性尿失禁に対して、抗コリン薬または $\beta_3$ 受容体作動薬の投与は推奨されるか？	49
5 薬物療法の安全性、治療継続性	51
CQ7 ■ 抗コリン薬投与開始時に、併用薬の抗コリン作用の確認は推奨されるか？	51
CQ8 ■ 抗コリン薬の副作用に対してどのような対処法が推奨されるか？	53
CQ9 ■ 残尿を有する過活動膀胱患者に対して、抗コリン薬や $\beta_3$ 受容体作動薬は安全か？	58
CQ10 ■ 過活動膀胱の薬物治療において、服薬継続促進のための患者指導は推奨されるか？	60
6 男性過活動膀胱・前立腺肥大症	62
CQ11-1 ■ 男性過活動膀胱患者の初期治療として、抗コリン薬の単独投与は推奨されるか？	62
CQ11-2 ■ 男性過活動膀胱患者の初期治療として、 $\beta_3$ 受容体作動薬の単独投与は推奨されるか？	65
CQ12-1 ■ 前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対して、 $\alpha_1$ 遮断薬単独投与は推奨されるか？	67
CQ12-2 ■ 前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対して、PDE5 阻害薬単独投与は推奨されるか？	71
CQ12-3 ■ 前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対して、5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬単独投与は推奨されるか？	75
CQ13 ■ 前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対して、 $\alpha_1$ 遮断薬と抗コリン薬の併用投与は推奨されるか？	77
CQ14 ■ 前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対して、 $\alpha_1$ 遮断薬と $\beta_3$ 受容体作動薬の併用投与は推奨されるか？	80
CQ15 ■ 前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対して、PDE5 阻害薬と抗コリン薬あるいは $\beta_3$ 受容体作動薬の併用投与は推奨されるか？	82
CQ16 ■ 前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対して、前立腺肥大症の手術は推奨されるか？	83

7 女性過活動膀胱・骨盤臓器脱・混合性尿失禁	86
CQ17 ■女性の混合性尿失禁患者の過活動膀胱に対して、 腹圧性尿失禁手術は推奨されるか？	86
CQ18 ■骨盤臓器脱を有する過活動膀胱患者に対して、抗コリン薬または $\beta_3$ 受容体作動薬の単独投与は推奨されるか？	88
CQ19 ■骨盤臓器脱を有する過活動膀胱患者に対して、骨盤臓器脱手術は 推奨されるか？	89
CQ20 ■女性過活動膀胱患者に対して、エストロゲンの局所投与は 推奨されるか？	90
8 難治性過活動膀胱の治療：ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法	93
CQ21-1 ■ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法は、尿失禁を伴う 難治性特発性過活動膀胱患者に対して推奨されるか？	93
CQ21-2 ■ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法は、 女性の難治性過活動膀胱に対して推奨されるか？	98
CQ21-3 ■ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法は、 男性の難治性過活動膀胱に対して推奨されるか？	100
CQ22 ■ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法と抗コリン薬、 $\beta_3$ 受容体作動薬の併用投与は推奨されるか？	101
CQ23 ■ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法の副作用に対して、 どのような対処法が推奨されるか？	103
CQ24 ■ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法において、どのような症例に 入院治療が推奨されるか？	105
9 難治性過活動膀胱の治療：神経変調療法/磁気刺激療法、仙骨神経刺激療法	107
CQ25 ■薬物療法後の二次治療として、磁気刺激療法は推奨されるか？	107
CQ26 ■難治性過活動膀胱に対して、仙骨神経刺激療法は推奨されるか？	108
CQ27-1 ■難治性過活動膀胱に対する初回治療として、ボツリヌス毒素 膀胱壁内注入療法と仙骨神経刺激療法のいずれが推奨されるか？	109
CQ27-2 ■難治性過活動膀胱に対して、ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法 あるいは仙骨神経刺激療法のいずれかの効果が不十分な場合、 さらに他方を行うことは推奨されるか？	111
CQ28 ■難治性過活動膀胱に対して、仙骨神経刺激療法と抗コリン薬 あるいは $\beta_3$ 受容体作動薬の併用は推奨されるか？	112
10 高齢者・フレイル	114
CQ29-1 ■生活指導は、高齢の過活動膀胱患者に対して推奨されるか？	114
CQ29-2 ■行動療法は、高齢の過活動膀胱患者に対して推奨されるか？	116
CQ29-3 ■抗コリン薬は、高齢の過活動膀胱患者に対して推奨されるか？	118
CQ29-4 ■ $\beta_3$ 受容体作動薬は、高齢の過活動膀胱患者に対して推奨されるか？	122
CQ30 ■残尿を有する高齢過活動膀胱患者に対して、抗コリン薬あるいは $\beta_3$ 受容体作動薬の投与は推奨されるか？	125
CQ31-1 ■ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法は、高齢の尿失禁を伴う 難治性特発性過活動膀胱患者に対して推奨されるか？	127
CQ31-2 ■仙骨神経刺激療法は、高齢の難治性過活動膀胱患者に対して 推奨されるか？	133

11 小児の過活動膀胱	137
CQ32-1 ■ 小児過活動膀胱患者に対して、行動療法は推奨されるか？	137
CQ32-2 ■ 小児過活動膀胱患者に対して、抗コリン薬または $\beta_3$ 受容体作動薬の投与は推奨されるか？	138
12 夜間頻尿と過活動膀胱	140
CQ33 ■ 過活動膀胱患者の夜間頻尿に対して、抗コリン薬または $\beta_3$ 受容体作動薬の投与は推奨されるか？	140
13 前立腺癌と過活動膀胱	145
CQ34 ■ 限局性前立腺癌治療前後の過活動膀胱の評価は推奨されるか？	145
<b>5 疫学</b>	148
<b>6 発症メカニズム</b>	154
1 神経因性	154
1) 脳疾患	155
2) 脊髄疾患	156
3) 馬尾・末梢神経疾患	156
2 非神経因性	157
1) 総論 (男女共通)	157
a. 酸化ストレス	157
b. 機能的腸管異常	158
2) 女性における発症メカニズム	159
a. 女性ホルモン	159
(1) 酸化ストレス	159
(2) 閉経関連尿路生殖器症候群 (genitourinary syndrome of menopause: GSM)	159
b. 骨盤臓器脱 (pelvic organ prolapse: POP)	160
3) 男性における発症メカニズム	161
a. 膀胱出口部閉塞	161
b. 内分泌環境の変化	162
<b>7 診断</b>	163
1 自覚症状・病歴	164
1) 自覚症状の問診	164
2) 病歴の聴取	164
3) 症状質問票	164
2 QOL の評価	164
3 身体所見・神経学的所見	165
4 尿検査	165
5 残尿測定	166
6 排尿日誌	166
7 超音波検査	166

8 血液検査	167
9 尿流動態検査	167
10 膀胱鏡検査	167
11 その他の尿路・骨盤底の画像診断	167
12 フレイルのスクリーニング検査	168
13 認知症のスクリーニング検査	168
14 検査・診断の手順	169
1) 一般医家における検査・診断手順	169
2) 専門医による検査・診断手順	171
15 フレイル評価と関連する基本チェックリスト〔参考〕	171
<b>8 治療</b>	174
<b>1 行動療法</b>	174
1) 生活指導 (lifestyle interventions)	174
a. 体重減少	174
b. 運動療法	175
c. 禁煙	175
d. 食事・アルコール・飲水指導	176
e. 便秘の治療	176
2) 膀胱訓練 (bladder training), 計画療法 (scheduled voiding regimens)	177
a. 膀胱訓練 (bladder training)	178
b. 定時排尿	178
c. 排尿促進法	178
3) 理学療法 (physical therapies)	179
a. 骨盤底筋訓練	179
b. フィードバック訓練, バイオフィードバック訓練	181
4) 行動療法統合プログラム (behavioral modification program: BMP)	182
5) その他の保存療法	183
a. 鍼治療 (acupuncture)	183
b. 催眠療法 (hypnotherapy)	183
c. 蒸気温熱シート	184
<b>2 薬物療法</b>	185
1) $\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬 ( $\beta_3$ 受容体作動薬)	185
a. ミラベグロン (mirabegron)	186
b. ビベグロン (vibegron)	190
2) 抗コリン薬	192
a. オキシブチニン (oxybutynin)	192
b. オキシブチニン経皮吸収型製剤 (oxybutynin patch)	193
c. プロピベリン (propiverine)	194
d. トルテロジン (tolterodine)	194
e. ソリフェナシン (solifenacin)	195

f. イミダフェナシン (imidafenacin)	195
g. フェソテロジン (fesoterodine)	196
h. プロパンテリン (propantheline bromide)	197
3) フラボキサート (flavoxate)	197
4) 三環系抗うつ薬	198
5) 漢方薬 (牛車腎気丸)	198
6) エストロゲン (estrogen)	198
7) ボツリヌス毒素 (botulinum toxin) 膀胱壁内注入療法	199
その他の新しいボツリヌス毒素治療について	199
(1) B型ボツリヌス毒素 (ナーブロック®)	199
(2) インコボツリヌストキシン A (ゼオマイン®)	200
8) 抗利尿ホルモン (デスマプレシン)	200
9) $\alpha_1$ アドレナリン受容体遮断薬 ( $\alpha_1$ 遮断薬)	201
10) ホスホジエステラーゼ 5 型阻害薬 [phosphodiesterase type 5 (PDE5) 阻害薬]	202
タダラフィル (tadalafil)	202
<b>3 神経変調療法 (neuromodulation)</b>	<b>204</b>
1) 電気刺激療法 (electrical stimulation: ES) (仙骨神経刺激療法, 後脛骨神経刺激療法を除く)	204
2) 磁気刺激療法 (magnetic stimulation: MS)	207
3) 仙骨神経刺激療法 (sacral neuromodulation: SNM)	208
4) 後脛骨神経刺激療法 (percutaneous または transcutaneous posterior tibial nerve stimulation: PTNS または TTNS)	210
5) その他の電気刺激療法	211
• 陰部神経刺激療法 (pudendal nerve stimulation: PNS)	211
• 足底皮膚表面電気刺激療法	211
<b>4 外科的治療法 (骨盤臓器脱, 前立腺肥大症は除く)</b>	<b>213</b>
1) 混合性尿失禁に対する外科的治療法	213
2) 難治性非神経因性過活動膀胱に対する外科的治療法	213
a. 膀胱拡大術	214
(1) 自家膀胱拡大術 (auto-augmentation cystoplasty)	214
(2) 腸管利用膀胱拡大術 (augmentation cystoplasty: AC)	215
b. Ingelman-Sundberg 手術	215
c. 選択的膀胱除神経術	215
<b>5 骨盤臓器脱に合併する女性の過活動膀胱の治療</b>	<b>217</b>
1) 保存療法	217
ペッサリー	217
2) 手術療法	218
<b>6 前立腺肥大症に合併する男性の過活動膀胱に対する薬物療法</b>	<b>220</b>
1) 単独療法	221
2) 併用療法 (追加療法)	223
a. $\alpha_1$ 遮断薬と抗コリン薬の併用療法	223

b. $\alpha_1$ 遮断薬と $\beta_3$ 受容体作動薬の併用療法	223
c. PDE5 阻害薬と $\beta_3$ 受容体作動薬の併用療法	224
d. PDE5 阻害薬と抗コリン薬の併用療法	224
<b>7 高齢過活動膀胱患者に対する治療</b>	<b>226</b>
1) フレイル	226
フレイルと過活動膀胱	227
2) 認知機能障害と過活動膀胱	228
3) 高齢者における薬物療法	229
4) 高齢者における過活動膀胱の特徴	229
5) 高齢者における過活動膀胱の治療	230
<b>8 小児過活動膀胱患者に対する治療</b>	<b>233</b>
1) 小児の過活動膀胱の疫学	233
2) 合併しやすいそのほかの障害	233
3) 診療アルゴリズム	233
4) 小児の過活動膀胱の診断	234
a. 対象	234
b. 基本評価	234
• 症状の問診	234
• 病歴, 既往歴の聴取	235
• 身体所見	235
• 尿検査	236
• 症状質問票〔機能障害性排尿症状スコア (Dysfunctional Voiding Symptom Score: DVSS)〕	236
• 超音波検査	236
• 残尿量	237
• 排尿日誌	237
• 尿流測定	238
5) 小児の過活動膀胱の治療	238
a. 行動療法	238
(1) 生活指導	239
(2) 定時排尿	239
(3) 排便管理	239
(4) 理学療法	240
b. 薬物療法	240
(1) プロピペリン (propiverine)	240
(2) トルテロジン (tolterodine)	240
(3) オキシブチニン (oxybutynin)	241
(4) ソリフェナシン (solifenacin)	241
(5) フェソテロジン (fesoterodine)	242
(6) オキシブチニン経皮吸収型製剤 (oxybutynin patch)	242
(7) ミラベグロン (mirabegron)	242
(8) ビベグロン (vibegron)	243

c. 電気刺激療法	243
d. ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法	243
<b>9 過活動膀胱患者における夜間頻尿の治療</b>	247
1) 過活動膀胱患者の膀胱蓄尿障害による夜間頻尿に対する治療	247
a. 抗コリン薬	248
b. $\beta_3$ 受容体作動薬	248
c. その他	248
(1) フラボキサート (flavoxate)	248
(2) ボツリヌス毒素 (botulinum toxin)	248
2) 過活動膀胱患者の夜間多尿による夜間頻尿に対する治療	248
<b>9 低活動膀胱を伴う過活動膀胱について</b>	251
1) 病態生理	253
2) 疫学	253
3) 診断および臨床的特徴	254
4) 治療	255
<b>10 限局性前立腺癌治療に伴う過活動膀胱</b>	258
1) 限局性前立腺癌の発見率と過活動膀胱	258
2) 前立腺全摘除術と過活動膀胱	258
3) 放射線治療と過活動膀胱	260
<b>11 難治性過活動膀胱の定義と将来の治療法の可能性</b>	266
1) 難治性過活動膀胱の定義	266
2) 過活動膀胱治療法の有効性の評価方法	266
3) 初期治療が不成功な場合の方針	267
4) 難治性過活動膀胱に対する三次治療法	267
5) 難治性過活動膀胱に対する研究の方向性と将来の治療法	267
a. 疫学研究	267
b. 信頼性、再現性の確認された共通の評価手段の開発	267
c. 現在臨床開発中の新規薬物療法	268
• $\beta_3$ 受容体作動薬 — solabegron (ソラベグロン)	268
• 遺伝子治療 — URO-902 (Maxi-K チャネル DNA プラスミドベクター)	268
• TAC-302 — 神経突起伸長促進剤	268
• BAY1817080/Eliapixant — P2X3 プリン受容体遮断薬	269
• Neuronox/Meditoxin — アセチルコリン拮抗薬・A型ボツリヌス毒素	269
• Botulax — アセチルコリン拮抗薬・A型ボツリヌス毒素	269
d. 過活動膀胱治療の新規標的の可能性	269
<b>索引</b>	275

# 過活動膀胱 診療ガイドライン [第3版]

- 1 過活動膀胱とフレイル・認知機能低下の関係
- 2 基礎知識
- 3 診療アルゴリズム
- 4 Clinical Questions
- 5 疫学
- 6 発症メカニズム
- 7 診断
- 8 治療
- 9 低活動膀胱を伴う過活動膀胱について
- 10 限局性前立腺癌治療に伴う過活動膀胱
- 11 難治性過活動膀胱の定義と  
将来の治療法の可能性

# 1

# 過活動膀胱とフレイル・認知機能低下の関係

## 1 フレイルや認知機能低下について

**要約** 過活動膀胱とフレイルや認知機能低下との関係が最近注目されてきている。過活動膀胱患者にも、フレイルや認知機能低下高齢者が含まれることを認識する必要がある。必要と思われる症例においては、フレイルや認知機能の評価を行い、高度フレイルや高度認知症が疑われる症例は、老年科医、神経内科医、整形外科医、リハビリテーション医などへの紹介を考慮する。 **【推奨グレード A : Clinical Principle】**

フレイルとは加齢に伴う様々な臓器機能低下によって外的ストレスに対する脆弱性が亢進した状態と定義され(図1)、様々な不良な転帰につながる病態である<sup>1)</sup>。ここでの外的ストレスとは、軽度な感染症や事故、手術などの侵襲であり、これらの外的ストレスに曝露された場合、フレイル高齢者はせん妄、褥瘡、感染症などの合併率が高くなる。また、再入院リスクも高いため、入院を繰り返すうちに要介護状態に至ることが多くなる。

実際にフレイル高齢者では、日常生活機能障害、施設入所、転倒、入院をはじめとする健康障害を認めやすく、死亡割合も高くなることが知られており、フレイルは、高齢者の生命・機能予後の推定ならびに包括的高齢者医療を行う上でも理解すべき重要な概念である<sup>2)</sup>。

また、加齢に伴い認知症の有症状率は上昇し、日本における65歳以上の認知症の数は約600万人(2020年現在)と推計され、2025年には約700万人(高齢者の約5人に1人)にのぼると予測されており、高齢社会の日本では認知症に向けた取り組みが今後ますます重要になってくる。

一方、認知症のように普段の生活に支障をきたすほどではないが、記憶などの能力が低下し、正常とも認知症とも言えない状態のことを「軽度認知障害(MCI: Mild Cognitive Impairment)」という。MCIの方の約半数は5年以内に認知症に移行するともいわれている。MCIの方のうち、すべてが認知症になるわけではないが、この段階から様々な予防的介入を開始することで、認知症の進行を遅らせることが期待される。例えば、以前よりもの忘れが増えている、もの忘れの程度がほかの同年齢の人に比べてやや強いなどと感じたら、念のために専門医を受診することで早期発見・早期対応につながると考えられる。

このフレイルや認知機能低下に対する基本的考え方については、過活動膀胱を有する高齢患者の医療においても同様であり、過活動膀胱に対する治療と同時にフレイル・認

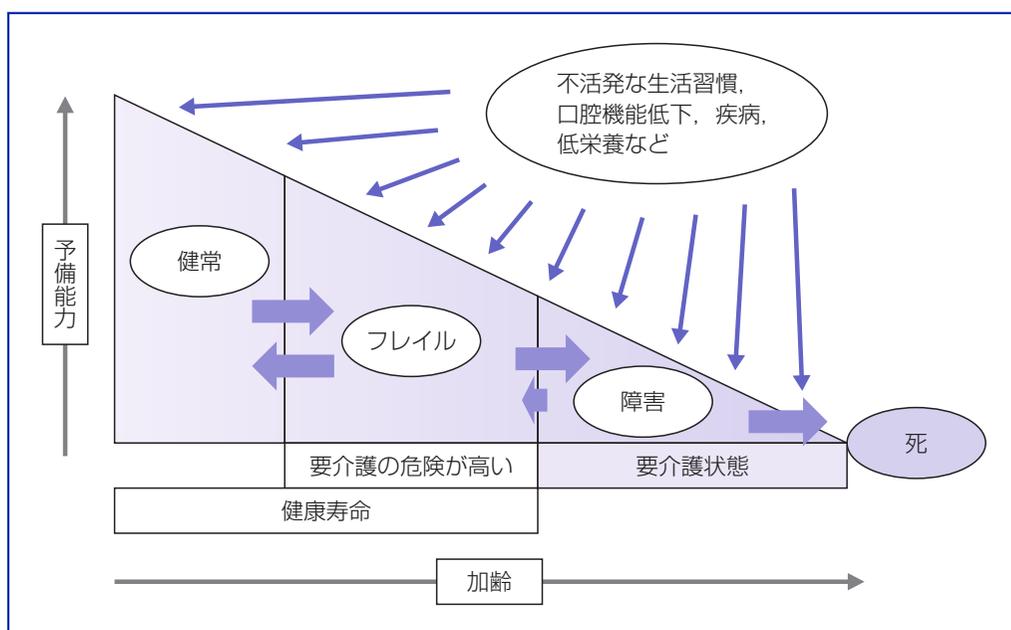


図1 フレイルと加齢の関係<sup>1)</sup>

知症に対する予防や介入を行うことは健康長寿を目指すわが国において重要と考えられる。このような観点から、この「過活動膀胱診療ガイドライン第3版」においては、フレイルや認知機能低下高齢者に対する対応を専門医向け診療アルゴリズムの解説に加えた。

## 2 フレイル高齢者や認知機能低下高齢者の評価に関して

初期診療の後で専門医への紹介となった患者に関しては、再度の基本評価①②、専門的評価を行い、原疾患に対する治療を優先すべきものを除外する〔第3章「診療アルゴリズム」p.12 参照〕。また、過活動膀胱の実臨床では患者の過半数が75歳以上であることから、フレイル高齢者、認知機能低下高齢者も含まれることを考慮する。

フレイル高齢者・認知機能低下高齢者の過活動膀胱の診療については一般患者と大きくは異ならないが、患者自身あるいは家族や介護者が過活動膀胱症状やQOLの改善を希望すること、および治療効果を認識できることが重要である。高度認知症患者の治療は困難であることも多く、過活動膀胱に対する治療というよりは、過活動膀胱により派生してくる合併症などへの対応が重要であると考えられる。このような患者では過活動膀胱に対する治療が必ずしも満足のいく効果とならないこともあるため、患者および家族や介護者への教育と適切な治療目標の設定が必要と考えられる。

泌尿器科専門医にフレイルや認知症の正確な診断や治療方針を求めることは難しい

が、日本語版フレイル基準 (J-CHS 基準)、簡易フレイルインデックス (簡易 FI)、フレイル評価のための基本チェックリスト [第7章「診断」p.163 参照]、および次項に記載する「フレイル高齢者・認知機能低下高齢者の下部尿路機能障害に対する診療ガイドライン 2021」<sup>3)</sup>などを参考とし、必要に応じてフレイルや認知機能低下の評価を行い、高度フレイルや高度認知症が疑われる症例は、老年科医、神経内科医、整形外科医、リハビリテーション医などへの紹介を考慮する。

### 3 フレイル高齢者や認知機能低下高齢者の下部尿路機能障害診療におけるガイドライン

日本フレイル・サルコペニア学会と国立長寿医療研究センターでは、日本排尿機能学会、日本老年医学会、日本老年泌尿器科学会の協力を得て、「フレイル高齢者・認知機能低下高齢者の下部尿路機能障害に対する診療ガイドライン 2021」<sup>3)</sup>を発刊している。過活動膀胱を含め様々な下部尿路機能障害に対する 23 個の Background Question (BQ) と Clinical Question (CQ) が作成されている。

表 1 治療・診断に関するエビデンスレベルの分類<sup>4)</sup>

エビデンスのレベル	内容
1+	質の高い RCT*およびそれらのメタ解析/システムティックレビュー
1	それ以外の RCT およびそれらのメタ解析/システムティックレビュー
2	前向きコホート研究およびそれらのメタ解析/システムティックレビュー
3	非ランダム化比較試験 前後比較試験 後ろ向きコホート研究 ケースコントロール研究およびそれらのメタ解析/システムティックレビュー RCT 後付サブ解析
4	横断研究, 症例集積

RCT : randomized controlled trial (ランダム化比較試験)

\* 質の高い RCT とは : ① 多数例 (1 群 100 例以上など), ② 二重盲検, 独立判定, ③ 高追跡率 (低脱落率), 低プロトコール逸脱, ④ ランダム化割付法が明確, などを示す。

表 2 疫学研究のエビデンスレベルの分類<sup>4)</sup>

エビデンスのレベル	内容
E-1a	コホート研究のメタ解析
E-1b	コホート研究
E-2	症例対照研究, 横断研究
E-3	記述研究 (ケースシリーズ)

表 3 推奨レベル<sup>4)</sup>

推奨のレベル	内容
A	強い推奨
B	弱い推奨

BQは様々なガイドラインや成書などを通じてその知識などが広く臨床現場に浸透し、その是非について十分なコンセンサスが確立していると考えられる事項や疾患・病態の背景因子などに関するものであり、重要な臨床事項については臨床質問を作成し、CQとして記述してある。

「フレイル高齢者・認知機能低下高齢者の下部尿路機能障害に対する診療ガイドライン2021」と本書（過活動膀胱診療ガイドライン第3版2022）のエビデンスレベルや推奨レベル・グレードは異なっている。「フレイル高齢者・認知機能低下高齢者の下部尿路機能障害に対する診療ガイドライン2021」のエビデンスレベルと推奨レベルを表1～3に示した。これは「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版」<sup>4)</sup>、「フレイル診療ガイド2018年版」<sup>2)</sup>における表記方法を踏襲している。また、介入試験ではそれぞれのガイドライン同様の推奨レベルを記載した。明確なエビデンスはないが、重要と考えられる項目については、実臨床の経験などを踏まえ、委員の議論と合意を反映させて、推奨レベルをConsensual recommendationとして定めている。なお、要約文の記載において、「推奨する」は強い推奨を、「考慮する」は弱い推奨のことを表している。

高齢者過活動膀胱の診療に当たっては、フレイルや認知機能低下が併存していることを念頭に置き、必要に応じて「フレイル高齢者・認知機能低下高齢者の下部尿路機能障害に対する診療ガイドライン2021」を参考にされることをお勧めする。

#### 参考文献

- 1) 西原恵司, 荒井秀典. 健康長寿社会におけるフレイルの考え方とその意義. 予防医学 2019; 60: 9-13
- 2) 荒井秀典 編集主幹. 長寿医療研究開発費事業 (27-23): 要介護高齢者, フレイル高齢者, 認知症高齢者に対する栄養療法, 運動療法, 薬物療法に関するガイドライン作成に向けた調査研究班 編. フレイル診療ガイド2018年版. 日本老年医学会, 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター, ライフ・サイエンス, 2018
- 3) 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版. 2017
- 4) 日本サルコペニア・フレイル学会, 国立長寿医療研究センター 編. フレイル高齢者・認知機能低下高齢者の下部尿路機能障害に対する診療ガイドライン2021. ライフサイエンス出版, 2021

**要約** 過活動膀胱とは、尿意切迫感を必須症状とし、通常は夜間頻尿と頻尿を伴う症状症候群であり、同様の症状を呈する局所的な疾患を除外する必要がある。尿意切迫感とは、「急に起こる、我慢できないような強い尿意」を指すが、通常の尿意との相違の説明は必ずしも容易ではなく、その病態生理や発症機序も不明な点が多い。

学術活動や診療の場において互いの情報交換のためには共通して使用できる標準用語が不可欠である。下部尿路機能およびその障害に関する用語基準については、国際禁制学会 (International Continence Society: ICS) から2002年に標準用語基準<sup>1)</sup>が公開され、2003年に日本排尿機能学会 (Japanese Continence Society: JCS) からその日本語訳として、「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用語基準」<sup>2)</sup>が出版された。国際禁制学会は、その後も多くのカテゴリーに関して標準用語報告書を公開し、国際的に共通して使用できる標準用語を随時更新改訂してきた<sup>3-8)</sup>。

しかしながら、国内では長い間、2002年以降のICS標準用語改訂に対応した日本語訳は作成されずにきた。このような背景から、下部尿路症状に関する診療ガイドラインとして過去に発刊された「過活動膀胱診療ガイドライン第2版(2015)」<sup>9)</sup>、「男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン(2017)」<sup>10)</sup>、「女性下部尿路症状診療ガイドライン第2版(2019)」<sup>11)</sup>および「夜間頻尿診療ガイドライン第2版(2020)」<sup>12)</sup>ではいずれも、使用する用語・訳語が2002年のICS用語基準<sup>1)</sup>とその和訳<sup>2)</sup>に準拠したものとなっていた。そのため喫緊の課題として、日本排尿機能学会は最新のICS標準用語基準<sup>3-7)</sup>に原則として準拠する形で、下部尿路機能障害に携わる専門家が国内外を問わずに共通して活用できる用語集の作成を目指して、「日本排尿機能学会標準用語集第1版」<sup>13)</sup>を2020年5月に発刊した。

そこで、本ガイドラインで用いる用語・訳語は、原則として、最新のICS用語基準<sup>7,8)</sup>とJCS標準用語集第1版<sup>13)</sup>に準拠することとした。そのため、過去に発刊された前述の下部尿路症状に関する診療ガイドライン<sup>9-12)</sup>で使用されている用語と一部異なる場合があることに留意されたい。

なお、本章の第4～6項に関しては、本ガイドライン第2版<sup>9)</sup>第2章「基礎知識」p.8～10を参照されたい。

# 1 下部尿路症状の定義と分類

ICS 標準用語基準<sup>7,8)</sup> ならびに JCS 標準用語集第 1 版 (2020 年)<sup>13)</sup> に拠れば、下部尿路症状 (Lower urinary tract symptoms: LUTS) とは、下部尿路に関連する症状を指し、蓄尿 [時] 症状、排尿 [時] 症状 (尿排出 [時] 症状)、排尿後症状に大別される (表 4)<sup>7,8,13)</sup>。

## ● 蓄尿 [時] 症状 (Storage symptoms)

下部尿路症状のうち、膀胱蓄尿相 (時) にみられる症状を指す。従来用いられていた刺激症状 (irritative symptoms) は、概ね本症状に相当するが、病因を示唆して誤解を招く可能性があるため使用すべきではない。

## ● 排尿 [時] 症状 (尿排出 [時] 症状) (Voiding symptoms)

下部尿路症状のうち、排尿相 (時) にみられる症状を指す。なお、従来、広く蓄尿相や尿排出相にみられる症状を総称して、「排尿症状 (urinary symptoms)」という用語 (広義の排尿症状) が用いられることがあったが、上述のように正式な総称としては下部尿路症状 (lower urinary tract symptoms) を用いるべきである。つまり、「排尿症状 (voiding symptoms)」は、ここに示した定義の通り、排尿相 (尿排出相) にみられる症状に限定して使用されるべきである (狭義の排尿症状)。また、狭義の排尿症状の意味で「排出症状」または「尿排出症状」という用語が使われることがある。なお、従来用いられていた閉塞症状 (obstructive symptoms) は、概ね本症状に相当するが、病因を示唆して誤解を招く可能性があるため使用すべきではない。

## ● 排尿後症状 (Post-voiding symptoms)

下部尿路症状のうち、排尿直後にみられる症状を指す。

# 2 過活動膀胱の定義

過活動膀胱 [症候群] (overactive bladder syndrome: OAB) とは、尿意切迫感を必須とし、通常は頻尿および/または夜間頻尿を伴う症状症候群であり、切迫性尿失禁は必須ではない<sup>5,7,8,13)</sup>。尿失禁を伴う場合 (OAB-wet) と尿失禁を伴わない場合 (OAB-dry) がある。また、その診断のためには尿路感染および局所的な病態を除外する必要がある<sup>5,7,8,13)</sup>。表 4 の分類上は、蓄尿症状のうち、膀胱充満 (感) 症状の 1 つに分類される尿意切迫感を必須とし、頻尿、夜間頻尿、切迫性尿失禁を併せ持つ症状症候群である。

表4 下部尿路症状 (Lower urinary tract symptoms) の分類

1. 蓄尿 [時] 症状 (Storage symptoms)
頻尿 (Increased urinary frequency) 昼間頻尿 (Increased daytime urinary frequency) 夜間頻尿 (Nocturia) 多尿 (Polyuria (global symptom)) 1) 昼間多尿 (Diurnal polyuria) 2) 夜間多尿 (Nocturnal polyuria) 膀胱充満 (感) 症状 (Bladder filling (sensory) symptoms) 1) 膀胱充満感亢進 (Increased bladder filling sensation) 2) 尿意切迫感 (Urgency) 3) 膀胱充満感減弱 (Reduced bladder filling sensation) 4) 膀胱充満感欠如 (Absent bladder filling sensation) 5) 非特異的 (非典型的) 膀胱充満感 (Non-specific (atypical) bladder filling sensation (bladder dysesthesia)) 尿失禁症状 (症状としての尿失禁) (Urinary incontinence symptoms) 1) 切迫性尿失禁 (Urgency urinary incontinence: UUI) 2) 腹圧性尿失禁 (Stress urinary incontinence: SUI) 3) 混合性尿失禁 (Mixed urinary incontinence: MUI) 4) 夜尿 (夜間遺尿) (Nocturnal enuresis) 5) 持続性尿失禁 (Continuous urinary incontinence) 6) 無感覚性尿失禁 (Insensible urinary incontinence) 7) 体位変換性尿失禁 (Postural urinary incontinence) 8) 機能障害性尿失禁 (機能性尿失禁) (Disability associated incontinence) ① 運動機能障害性尿失禁 (Impaired mobility urinary incontinence) ② 認知機能障害性尿失禁 (Impaired cognition urinary incontinence) 9) 溢流性尿失禁 (Overflow incontinence) 10) 性的興奮時尿失禁 (Sexual arousal incontinence) 11) 性的活動時尿失禁 (Sexual activity urinary incontinence) 12) クライマックス尿失禁 (Climacturia) 13) その他の尿失禁 (Other situational types of urinary incontinence)
2. 排尿 [時] 症状 (尿排出 [時] 症状) (Voiding symptoms)
遷延性排尿 (排尿遅延) (Hesitancy) 腹圧排尿 (Straining to void) 尿勢低下 (Slow (weak) stream) 尿線途絶 (Intermittency) 排尿終末時尿滴下 (Terminal dribbling) 尿線分割 (Spraying (splitting) of urinary stream) トイレ恐怖症 (Paruresis ("bashful" or "shy bladder")) 体位依存性排尿 (Position-dependent voiding) 尿閉 (Urinary retention) 1) 急性尿閉 (Acute urinary retention: AUR) 2) 慢性尿閉 (Chronic urinary retention: CUR) 排尿時痛 (Pain on micturition)
3. 排尿後症状 (Post-voiding symptoms)
残尿感 (Feeling of incomplete (bladder) emptying) 排尿直後尿意 (二重排尿) (Need to immediately re-void ("encore" or "double" voiding)) 排尿後尿滴下 (Post-voiding incontinence) 排尿後尿意切迫感 (Post-micturition urgency)

## 3 過活動膀胱と関連する症状

以下に過活動膀胱と関連する症状を記載した。過活動膀胱の診療においては、尿意切迫感と膀胱充満感亢進とを区別することが重要である。また、高齢者あるいはフレイル過活動膀胱患者の尿失禁においては、むしろ機能障害性尿失禁が主体の場合もあるので、問診を十分に行うことが重要である。さらに、溢流性尿失禁は症状のみからは過活動膀胱と鑑別が困難な場合もあるので、過活動膀胱症状を訴える患者においては残尿測定を実施することが必要である。

### ● 膀胱充満（感）症状（Bladder filling (sensory) symptoms)

膀胱充満時に経験する異常な感覚。

### ● 尿意切迫感（Urgency）

急に起こる、我慢できないような強い尿意を指し、過活動膀胱に必須の症状である。膀胱充満（感）症状の一つに分類される。

### ● 膀胱充満感亢進（Increased bladder filling sensation）

膀胱充満感を、以前に経験したよりも、より早期から、もしくはより強く、または持続的に感じるという愁訴。これは、尿意があるにもかかわらず、排尿を我慢できるという事実により、尿意切迫感とは区別できる。

### ● 頻尿（Increased urinary frequency）

個人（または介護者）が正常と考えるよりも排尿回数が多すぎるという愁訴。排尿の時間と回数は規定されていない。

### ● 昼間頻尿（Increased daytime urinary frequency）

個人（または介護者）が、昼間の排尿回数が多すぎるという愁訴。

### ● 夜間頻尿（Nocturia）

夜間睡眠中に排尿のために1回以上起きなければならないという愁訴。Nocturiaに関するICS標準用語報告書（2019）<sup>12)</sup>では、症状としての“*Nocturia*”は、“The number of times urine is passed during the main sleep period.（主要睡眠時間（帯）の排尿回数）”と解説されているが、ここでは、ICS標準用語基準（2002）<sup>1)</sup>とその日本語訳（2003）<sup>2)</sup>に準じた定義とした。

### ● 尿失禁症状（症状としての尿失禁）（Urinary incontinence symptoms）

蓄尿相中に経験する不随意的尿漏れ。

### ● 切迫性尿失禁（Urgency urinary incontinence: UUI）

尿意切迫感に伴って、不随意に尿が漏れるという愁訴。

### ● 腹圧性尿失禁（Stress urinary incontinence: SUI）

労作時または運動時、もしくはくしゃみまたは咳の際に、不随意に尿が漏れるという愁訴。

### ● 混合性尿失禁（Mixed urinary incontinence: MUI）

切迫性尿失禁と腹圧性尿失禁の双方があるという愁訴で、尿意切迫感だけでなく、運動・労作・くしゃみ・咳にも関連して、不随意に尿が漏れるという愁訴。

- **機能障害性尿失禁 (機能性尿失禁) (Disability associated incontinence)**

身体的 (例えば整形外科的, 神経学的) および/または精神的障害のために, 通常の間  
 間にトイレ/便器に到達することができない機能的障害による尿失禁の愁訴。さらに,  
**運動機能障害性尿失禁 (Impaired mobility urinary incontinence)**: 運動機能障害のために  
 通常の間際にトイレに到達できずに尿失禁が生じるという愁訴と **認知機能障害性尿失  
 禁 (Impaired cognition urinary incontinence)**: 認知機能障害のある患者がトイレを認知  
 できずに尿失禁が生じるという愁訴に細分類される。

- **溢流性尿失禁 (Overflow incontinence)**

過剰な膀胱充満 (原因は特定されない) による尿失禁の愁訴。

- **排尿後尿意切迫感 (Post-micturition urgency)**

排尿後にも持続する尿意切迫感があるという愁訴。排尿後症状の一つに分類される。

- **閉経関連尿路生殖器症候群 (Genitourinary syndrome of menopause: GSM)**

(第6章「発症メカニズム」p.159 参照)

以下の4, 5, 6は, 本ガイドライン第2版<sup>9)</sup>第2章「基礎知識」p.8~10を参照されたい。

#### 4 過活動膀胱の分類

#### 5 過活動膀胱の診断における尿流動態検査の位置づけ

#### 6 膀胱知覚と尿意切迫感

#### 参考文献

- 1) Abrams P, Cardozo L, Fall M et al; Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167-178
- 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. 日排尿機能会誌 2003; 14: 278-289
- 3) Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/ International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 4-20
- 4) Gajewski JB, Schurch B, Hamid R et al. An International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult neurogenic lower urinary tract dysfunction (ANLUTD). *Neurourol Urodyn* 2018; 37: 1152-1161
- 5) D'Ancona C, Haylen B, Oelke M et al; Standardisation Steering Committee ICS and the ICS Working Group on Terminology for Male Lower Urinary Tract & Pelvic Floor Symptoms and Dysfunction. The International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 433-477
- 6) Hashim H, Blanker MH, Drake MJ et al. International Continence Society (ICS) report on the terminology for nocturia and nocturnal lower urinary tract function. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 499-508
- 7) ICS Glossary. International Continence Society (ICS). <https://www.ics.org/glossary>
- 8) ICS Standards 2022. International Continence Society (ICS). <https://www.ics.org/members/shop/icsstandards2022>

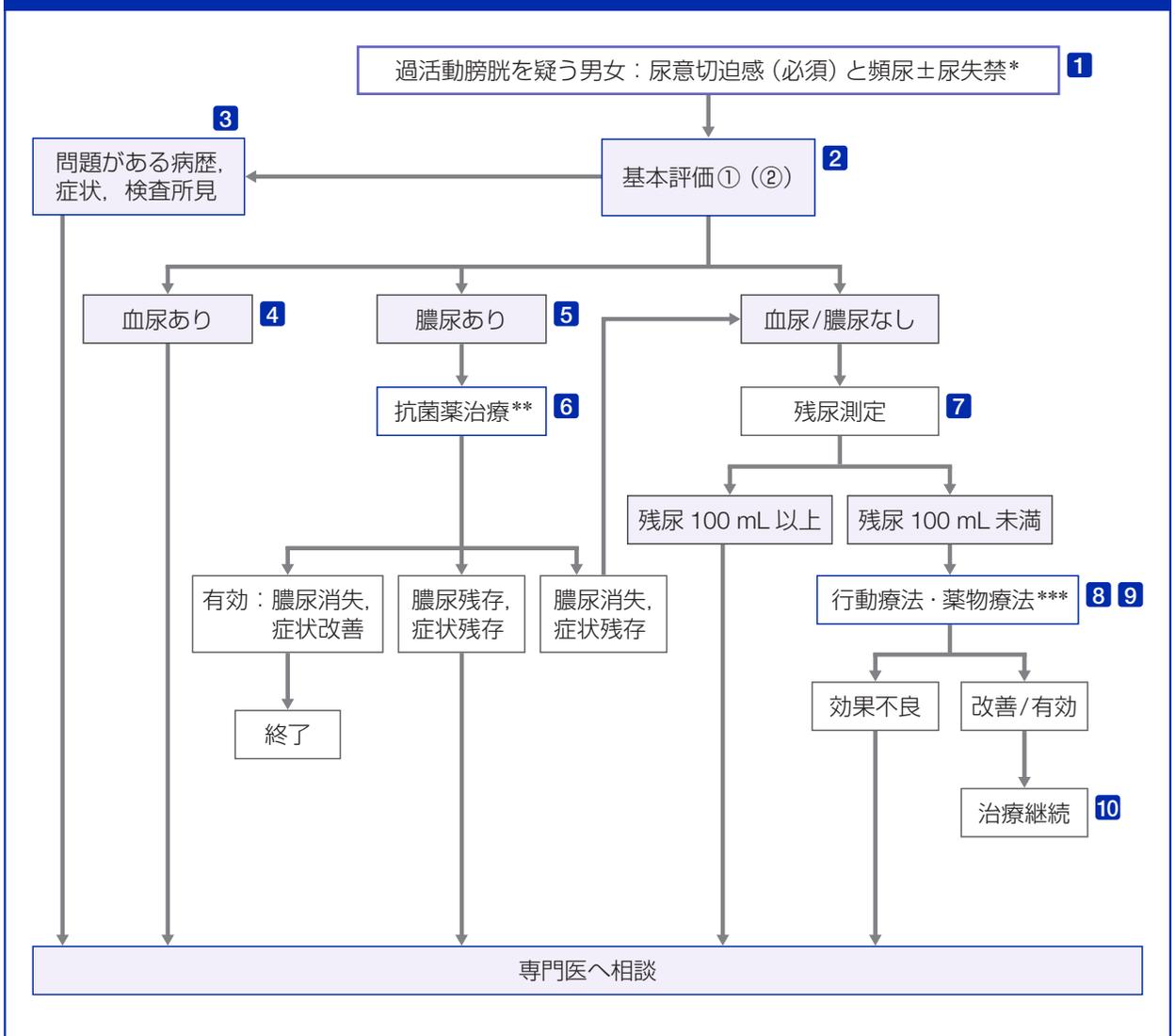
- 9) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2015
- 10) 日本泌尿器科学会 編. 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2017
- 11) 日本排尿機能学会/日本泌尿器科学会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2019
- 12) 日本排尿機能学会/日本泌尿器科学会 編. 夜間頻尿診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2020
- 13) 日本排尿機能学会用語委員会 編. 日本排尿機能学会標準用語集 第1版. 中外医学社, 2020

# 診療アルゴリズム

## ● 一般医家向け過活動膀胱診療アルゴリズム

図2 一般医家を対象とした過活動膀胱診療アルゴリズム 2022

### 一般医家向けアルゴリズム



## 一般医家を対象とした過活動膀胱診療アルゴリズム 2022

ここでは一般医家を対象とした過活動膀胱 (overactive bladder: OAB) に対する診療アルゴリズムを提示し、それに従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2 診療アルゴリズム参照)。このアルゴリズムは、過活動膀胱のために QOL が損なわれ、治療を希望している成人男性および女性を対象とした一般医家向けの診療アルゴリズムである。小児患者に関しては、第8章「8 小児過活動膀胱患者に対する治療」p.233 を参照されたい。

過活動膀胱 (OAB) 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、生命予後に重要な疾患を除外診断することが最も重要である。特に悪性腫瘍 (膀胱癌、前立腺癌など) を、常に念頭に置かなければならない。さらに、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が推奨されるものがあることに注意する。下部尿路症状を引き起こす可能性のある薬剤の服用歴も聴取する必要がある。

〔参照 本ガイドライン第2版<sup>1)</sup> 第7章「診断表12」p.104〕

### ● 過活動膀胱と鑑別すべき疾患

悪性腫瘍 (膀胱癌、前立腺癌、その他の骨盤内腫瘍)、尿路結石 (膀胱結石、尿道結石、下部尿管結石)、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)、子宮内膜症などの膀胱周囲の異常、多尿、心因性頻尿、薬剤の副作用などが含まれる。また、糖尿病に対する SGLT2 阻害薬の使用増加に伴う多尿や感染症の注意喚起が必要である<sup>2)</sup>。

### ● 一度は泌尿器科専門医の診察が推奨される疾患

膀胱出口部閉塞 (前立腺肥大症)、女性骨盤底障害および神経疾患による過活動膀胱。

〔参照 第7章「診断」p.163〕

**1** 図2は、過活動膀胱症状を疑わせる下部尿路症状を訴える成人女性および成人男性を対象とする一般医家向けの診療アルゴリズムであり、未成年は対象外である。過活動膀胱と診断するためには、尿意切迫感が必須である\*。過活動膀胱症状スコア (OABSS) の質問3 (尿意切迫感) で2点以上が必須である\*。なお、基本評価②は一般医家には必須ではない。特に高齢女性 (80歳以上) では、過活動膀胱と排尿筋収縮障害が共存していることがあるので、排尿症状が強い場合や残尿が多い場合は、泌尿器科専門医への紹介が推奨される〔7 残尿測定 p.15〕。

〔参照 第7章「診断」p.163〕

## 2 評価

### 基本評価① (必須)

自覚症状の問診 [下部尿路症状: 蓄尿症状 (過活動膀胱症状)、排尿症状、排尿後症状]、過活動膀胱症状スコア (OABSS)、病歴・既往歴・合併症、服薬歴、水分摂取習慣、身体所見・神経学的所見、検尿、残尿測定。

### 基本評価② (症例により選択)

その他の症状質問票 [国際前立腺症状スコア (IPSS)、主要下部尿路症状スコア (CLSS)]、QOL 評価 [キング健康調査票 (KHQ)、過活動膀胱質問票 (OAB-q)]、

排尿日誌（または排尿記録），尿細菌検査，超音波検査，血清クレアチニン，血清前立腺特異抗原（PSA）（男性），台上診（女性），直腸診（男性）。

〔参照〕第4章 CQ2-1, CQ2-2, CQ2-3, CQ2-4, CQ2-5 p.29～p.35, 第7章「診断」p.163〕

各種症状スコア・質問票については本ガイドライン第2版<sup>1)</sup>第7章「診断」を参照されたい。

- ・過活動膀胱症状スコア（Overactive Bladder Symptom Score: OABSS）：第7章「診断表13」p.105
- ・国際前立腺症状スコア（International Prostate Symptom Score: IPSS）：第7章「診断付録1」p.114
- ・主要下部尿路症状スコア（Core Lower Urinary Tract Symptom Score: CLSS）：第7章「診断付録2」p.115
- ・キング健康調査票（King's Health Questionnaire: KHQ）：第7章「診断付録3」p.116
- ・過活動膀胱質問票（Overactive Bladder-questionnaire: OAB-q）：第7章「診断付録4」p.118
- ・ICIQ-SF（International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form）：第7章「診断付録5」p.121

### 3 問題がある病歴，症状，検査所見

肉眼的血尿，高度排尿困難，尿閉の既往，再発性尿路感染症，骨盤部の手術・放射線治療の既往，神経疾患の合併または後遺症，腹圧性尿失禁，骨盤臓器脱，膀胱痛，前立腺癌の疑い，超音波検査での異常（膀胱内に結石，腫瘍などの病変を疑わせる所見を認める）など。フレイル，認知症は治療選択にかかわることもあるため，一般診療と専門診療においては必要に応じてフレイルや認知症の有無に関してスクリーニング評価を行う。また，過活動膀胱は日常生活の支障となり，QOLを障害する疾患であるため，困窮度・QOLの評価も重要となる。〔参照〕第7章「診断」p.163〕

### 4 血尿

顕微鏡的血尿を有し，以下の膀胱癌・腎盂尿管癌などの尿路上皮癌のリスクを有する患者を，過活動膀胱として漫然と治療しない。

検尿で血尿のみを認める場合は，膀胱癌・腎盂尿管癌などの尿路悪性腫瘍が疑われる。肉眼的血尿，顕微鏡的血尿，尿潜血陽性の場合，専門医の診察が必要である。

〔参照〕第7章「診断」p.163〕

特に尿路上皮癌のリスク因子である，40歳以上の男性，喫煙，有害物質への曝露，泌尿器科疾患の既往，蓄尿症状，尿路感染，フェナセチンなどの鎮痛薬多用，骨盤放射線照射既往，シクロホスファミドの治療歴などを有する顕微鏡的血尿患者では，侵襲的検査である膀胱鏡を含めた積極的な尿路悪性腫瘍スクリーニングを行うべきとされる〔「血尿診断ガイドライン2013」<sup>3)</sup>参照 <http://www.jsn.or.jp/guideline/pdf/hugl2013.pdf>〕。

### 5 膿尿

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，間質性膀胱炎）と尿路結石（膀胱結石，尿道結石，下部尿管結石）を鑑別する必要がある。膀胱や前立腺の急性細菌性感染症の場合は，次に説明する「抗菌薬による治療」を行う。なお，標準的な抗菌薬治療により改善が認められない，あるいは尿路感染症を反復する場合には，専門医の診察が必要である。

### 6 抗菌薬による治療

検尿で膿尿を認めた場合には，以下のガイドライン\*\*に従って抗菌薬治療を行う。

膿尿も症状も残存する場合は専門医へ紹介する。膿尿は消失したが過活動膀胱症状が残存する場合には、**7**へ進む。

再発性尿路感染症，男性の症候性尿路感染症に関しては，抗菌薬投与で「有効→終了」ではなく，複雑性尿路感染症として専門医による基礎疾患の精査を考慮する必要がある。

\*\*・尿路管理を含む泌尿器科領域における感染制御ガイドライン第2版（日本泌尿器科学会）<sup>4)</sup>  
 ・JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019（日本感染症学会，日本化学療法学会）<sup>5)</sup>

- 尿路感染症の多くが，直腸常在菌（主として大腸菌）による上行性尿路感染である。明らかな基礎疾患が認められない単純性と基礎疾患を有する複雑性とに分類される。
- 閉経前の女性における急性膀胱炎の分離菌としては，グラム陽性球菌（*Staphylococcus saprophyticus* など）の頻度が30%と閉経後の女性の9%に比較して高く，キノロン系薬の有効性は約95%である。65%に分離されるグラム陰性菌である大腸菌に対しては， $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬，セフェム系薬，キノロン系薬のいずれも90%以上の感受性が認められる。そのため原因菌が不明かまたはグラム陽性菌の場合にはキノロン系薬を第一選択薬としてよいが，尿検査でグラム陰性菌が疑われるか確認されている場合は，第一選択薬は $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬，セフェム系薬とする。
- 閉経後の女性の急性膀胱炎の分離菌としては，グラム陽性球菌の頻度が9%と低い。90%に分離されるグラム陰性菌の中で最も頻度の高い大腸菌ではキノロン系薬の耐性率は約17%と高く， $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬，セフェム系薬のいずれも90%以上の感受性が認められる。そのため原因菌が不明かまたはグラム陰性菌の場合には，第一選択薬は $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬，セフェム系薬とする。
- ESBL（器質特異性拡張型 $\beta$ -ラクタマーゼ）産生菌に対して，経口抗菌薬としてはFRPM（ファロペネム），FOM（ホスホマイシン）などが有効である。
- 複雑性膀胱炎においては，原因菌の証明と薬剤感受性を調べるため抗菌薬投与前に尿培養検査を施行する。
- 再発性または難治性の場合には，先行抗菌薬投与終了後に2～3日間の休薬をはさんで尿培養検査を施行し，原因菌の検索を行う。

## **7** 残尿測定

残尿量が多いと機能的膀胱容量が減少するため，頻尿となる。このような有意な残尿に起因する蓄尿症状を鑑別する必要がある。通常，残尿測定は腹部超音波断層法によって行う（**図3**）。

検尿で血尿も膿尿もなく，残尿量が100 mL未満の場合は，**8** 行動療法，**9** 薬物療法へ進む。残尿量が100 mL以上の場合は，専門医へ紹介する。

高齢者では安全域性を考慮して，残尿量が50 mL以上の場合は専門医へ紹介する。

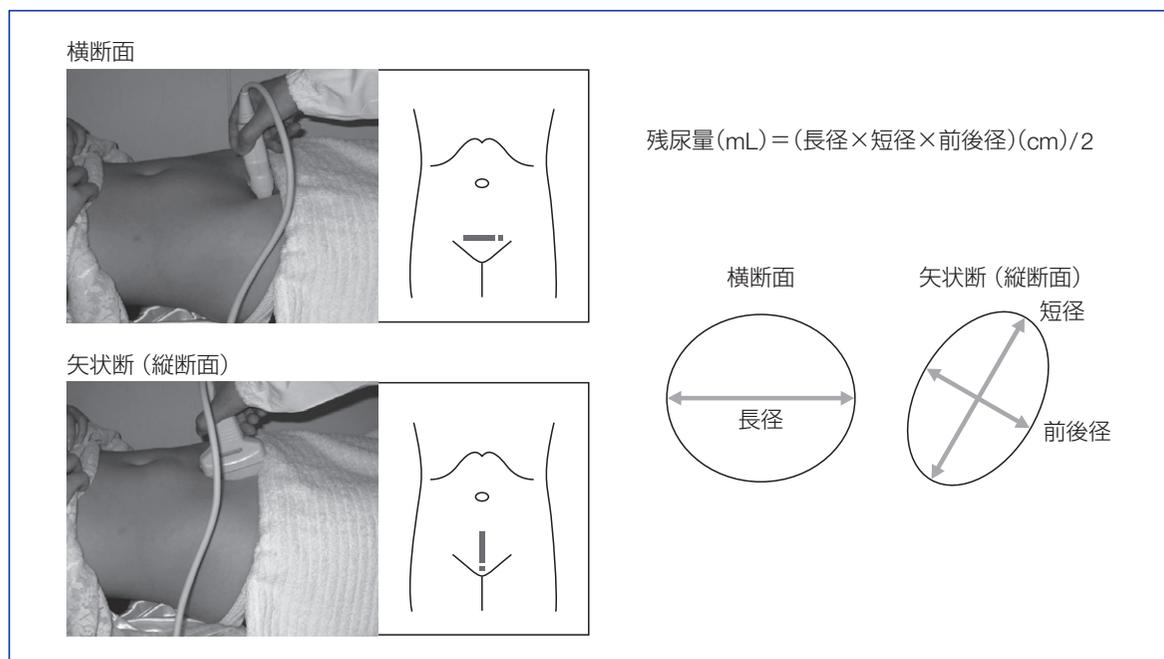


図3 超音波断層法による残尿量測定の実際（経腹的操作法）

#### 8 行動療法：一次治療法である。

行動療法には、生活指導、膀胱訓練・計画療法、理学療法（骨盤底筋訓練、バイオフィードバック訓練）、行動療法統合プログラム、その他の保存療法が含まれる。生活指導の中の体重減少、膀胱訓練、骨盤底筋訓練、行動療法統合プログラムは推奨グレードA、バイオフィードバック訓練は推奨グレードBである。

〔参照 第4章 CQ4-1 p.40, 第8章「治療 1 行動療法」p.174〕

行動療法はリスクがほとんどないので、すべての患者に対して実施すべき一次治療である。しかしながら、最大の治療効果を得るためにはかなりの時間と患者自身の努力が必要であり、治療プログラムの実践と有効性を継続するためには担当医による定期的な指導が必要である。

行動療法と薬物療法の併用は、単独と比較して有効性を示す可能性がある。

（→第4章 CQ4-2 p.41 推奨グレードB）

#### 9 薬物療法：二次治療法である。

(1) 女性： $\beta_3$ 受容体作動薬もしくは抗コリン薬の単独投与を行うことができる。

混合性尿失禁に対しても、切迫性が主体であれば $\beta_3$ 受容体作動薬あるいは抗コリン薬の投与は推奨される。

（→第4章 CQ6-2 p.49 推奨グレードA）

過活動膀胱の症状に加えて排尿症状〔第2章「基礎知識 表4 下部尿路症状」p.8 参照〕がみられる場合は、抗コリン薬は低用量から始めるなど慎重に投与する。

(2) 男性：50歳未満と50歳以上に分けて方針を立てる。

① 50歳未満の男性の過活動膀胱

比較的若年男性の過活動膀胱では、背景に神経疾患（神経変性疾患、脊柱管狭窄症

など)や前立腺炎などを合併していることがあるので、泌尿器科専門医に紹介することが推奨される。

## ② 中高齢 (50 歳以上) の男性の過活動膀胱

前立腺肥大症に合併する過活動膀胱の可能性が高いため、排尿症状および前立腺肥大症の存在を確認したなら、 $\alpha_1$ 遮断薬あるいはPDE5阻害薬(タダラフィル)の投与を最優先する。過活動膀胱症状の改善が得られないときには抗コリン薬や $\beta_3$ 受容体作動薬などを併用することもできるが、残尿量増加や尿閉などのリスクがあるため、泌尿器科専門医への紹介が望ましい。

なお、 $\alpha_1$ 遮断薬およびPDE5阻害薬(タダラフィル)は、前立腺肥大症に対する健康保険適用は有するが、過活動膀胱に対する健康保険適用を有さない。

〔参照〕第4章 CQ6-2 p.49, CQ11-1 p.62, CQ12-1 p.67, CQ12-2 p.71, CQ13 p.77, 第8章「治療 2 薬物療法」p.185, 「治療 6 前立腺肥大症に合併する男性の過活動膀胱に対する薬物療法」p.220〕

## 10 治療継続と経過観察

治療が有効で患者の満足度が高ければ治療を継続する。治療の継続性や有効性、副作用と他の治療の可能性の評価のために、担当医は適切な経過観察を行う必要がある。また、患者(および介護者)には経過観察が必要であることを説明すべきである。

\*\*\* 高齢過活動膀胱患者の治療における注意点：以下を参照されたい。

第4章 CQ29-1 生活指導は、高齢の過活動膀胱患者に対して推奨されるか? p.114

CQ29-2 行動療法は、高齢の過活動膀胱患者に対して推奨されるか? p.116

CQ30 残尿を有する高齢過活動膀胱患者に対して、抗コリン薬あるいは $\beta_3$ 受容体作動薬の投与は推奨されるか? p.125

\*\*\* 高齢過活動膀胱患者の治療における注意点：「フレイル高齢者・認知機能低下高齢者の下部尿路機能障害に対する診療ガイドライン 2021」<sup>6)</sup>を参照されたい。

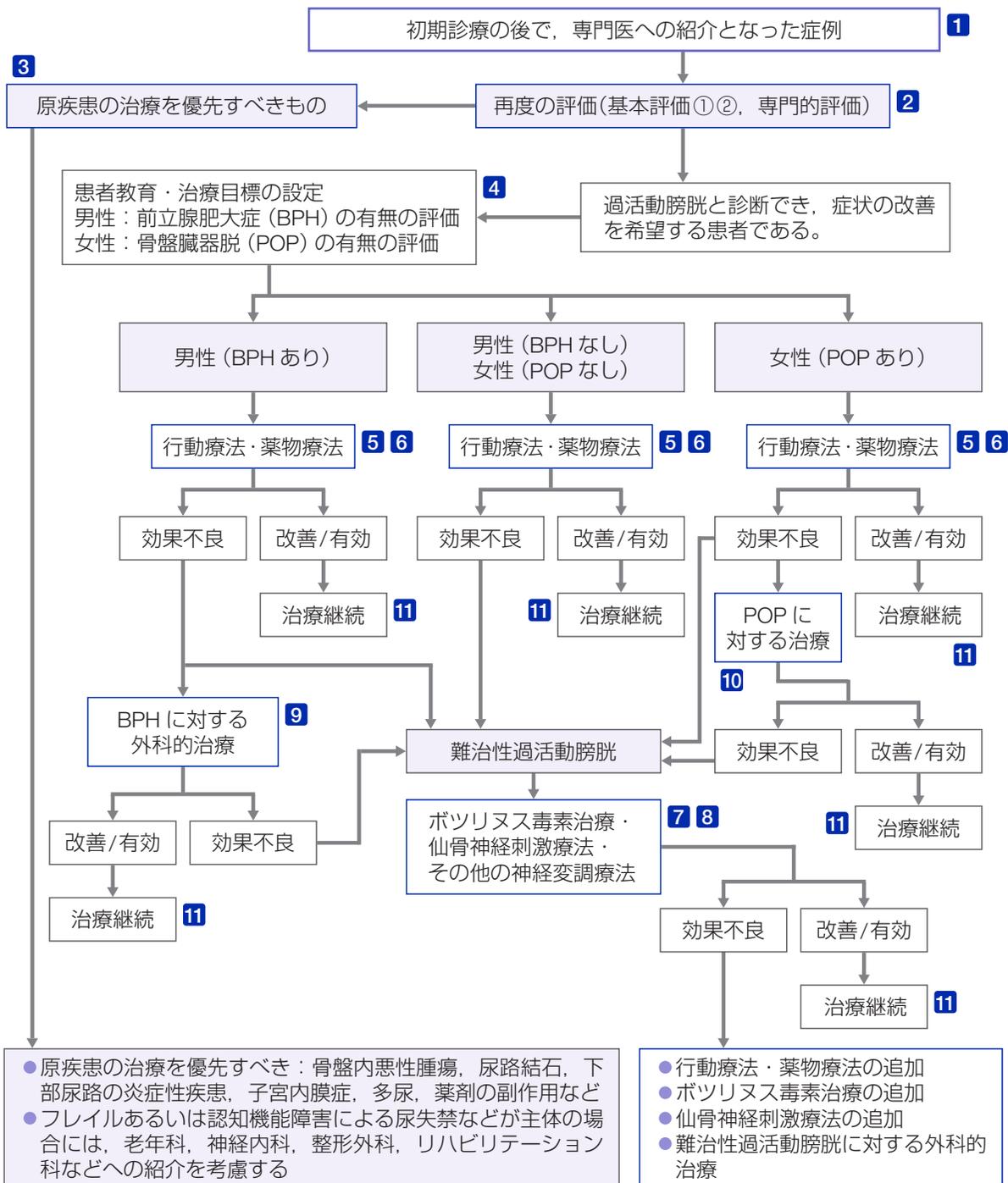
## 参考となるガイドライン

- 1) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2015
- 2) 日本糖尿病学会 SGLT2 阻害薬の適正使用に関する委員会. SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation. 2014年6月13日策定, 2020年12月25日改訂.  
[http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation\\_SGLT2.pdf](http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation_SGLT2.pdf)
- 3) 血尿診断ガイドライン編集委員会 編. 血尿診断ガイドライン 2013. 日本腎臓学会, 日本泌尿器科学会, 日本小児腎臓病学会, 日本臨床検査医学会, 日本臨床衛生検査技師会. ライフサイエンス出版, 2013. <http://www.jsn.or.jp/guideline/pdf/hug12013.pdf>
- 4) 日本泌尿器科学会 尿路管理を含む泌尿器科領域における感染制御ガイドライン作成委員会 編. 尿路管理を含む泌尿器科領域における感染制御ガイドライン 改訂第2版. メディカルレビュー, 2021
- 5) JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会. JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2019. 日本感染症学会, 日本化学療法学会 発行. ライフサイエンス出版, 2019
- 6) 日本サルコペニア・フレイル学会, 国立長寿医療研究センター 編. フレイル高齢者・認知機能低下高齢者の下部尿路機能障害に対する診療ガイドライン 2021. ライフサイエンス出版, 2021

## ● 専門医向け診療アルゴリズム

図4 専門医を対象とした過活動膀胱診療アルゴリズム 2022

### 専門医向け診療アルゴリズム



## 専門医を対象とした過活動膀胱診療アルゴリズム 2022

**1** 図4は、過活動膀胱 (overactive bladder: OAB) として一般医家での初期診療を受けた後に、専門医へ紹介されてきた成人女性および成人男性を対象とする専門医向けの診療アルゴリズムである。専門医に直接受診されて初期診療を行う際は、一般医家向けアルゴリズムも参照されたい。小児患者に関しては、第8章「治療 8 小児過活動膀胱患者に対する治療」p.233を参照されたい。

過活動膀胱と診断するためには、尿意切迫感〔過活動膀胱症状スコア (OABSS) の質問3 (尿意切迫感) で2点以上〕が必須である。

- 効果とは 「過活動膀胱に対する治療の効果」を意味する。
- 効果不良とは 患者自身が満足できるような症状の改善が得られないと判断する場合である。有効性、忍容性および治療継続性によって、治療の有用性が評価される。
- 骨盤臓器脱 (pelvic organ prolapse: POP) の有無 以下の基本評価②, 専門的評価, および女性下部尿路症状診療ガイドライン第2版<sup>1)</sup>を参照。

### 2 再度の評価

#### 基本評価① (必須)

自覚症状の間診〔下部尿路症状：蓄尿症状，排尿症状，排尿後症状〕，過活動膀胱症状スコア (OABSS)，病歴・既往歴・合併症，服薬歴，水分摂取習慣，身体所見・神経学的所見，検尿，残尿測定。

#### 基本評価② (症例により選択)

その他の症状質問票〔国際前立腺症状スコア (IPSS)，主要下部尿路症状スコア (CLSS)〕，QOL 評価〔キング健康調査票 (KHQ)，過活動膀胱質問票 (OAB-q)〕，排尿日誌 (または排尿記録)，尿細菌検査，超音波検査，血清クレアチニン，血清前立腺特異抗原 (PSA) (男性)，台上診〔女性，骨盤底の理学的評価 (可動性・脱出)〕，直腸診 (男性)。

#### 専門的評価 (症例により選択)

尿路・骨盤底の画像診断 (MRI，鎖膀胱造影，腹部超音波断層法)，尿流動態検査 (尿流測定，膀胱内圧測定，内圧尿流検査)，尿細胞診，膀胱鏡，フレイル，認知機能検査など [参照 第4章 CQ2-1, CQ2-2, CQ2-3, CQ2-4, CQ2-5 p.29~p.35, 第7章「診断」p.163]

基本評価①②における各種症状スコア・質問票については本ガイドライン第2版<sup>2)</sup>第7章「診断」を参照されたい。

- ・ 過活動膀胱症状スコア (Overactive Bladder Symptom Score: OABSS): 第7章「診断表13」p.105
- ・ 国際前立腺症状スコア (International Prostate Symptom Score: IPSS): 第7章「診断付録1」p.114
- ・ 主要下部尿路症状スコア (Core Lower Urinary Tract Symptom Score: CLSS): 第7章「診断付録2」p.115
- ・ キング健康調査票 (King's Health Questionnaire: KHQ): 第7章「診断付録3」p.116
- ・ 過活動膀胱質問票 (Overactive Bladder-questionnaire: OAB-q): 第7章「診断付録4」p.118
- ・ ICIQ-SF (International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form): 第7章「診断付録5」p.121

### 3 過活動膀胱よりも原疾患の治療を優先すべきもの

前立腺肥大症や尿道狭窄による高度膀胱出口部閉塞，特発性排尿筋低活動，再発性

尿路感染症(膀胱炎・尿道炎・前立腺炎)、間質性膀胱炎・膀胱痛症候群、放射線性膀胱炎、神経因性膀胱、腹圧性尿失禁、骨盤臓器脱、前立腺癌、膀胱腫瘍、膀胱結石、下部尿管結石、尿道結石、高度なフレイル、高度な認知症など。

高度なフレイル、高度な認知症が強く疑われる場合には、老年科、神経内科、整形外科、リハビリテーション科などへの紹介を考慮する。

#### 4 患者教育、治療目標の設定、男性の前立腺肥大症(BPH)の有無の評価、女性の骨盤臓器脱(POP)の有無の評価

##### 患者教育

担当医は以下について、患者(と介護者)を再教育する。

- ① 正常な下部尿路機能と過活動膀胱に関する正確な知識。
- ② 実施可能な個々の治療法の特徴、利益と副作用/合併症の実際。
- ③ 症状がコントロールされて満足できる状態になるには、いくつかの治療法を試す必要があるかもしれないこと。

##### QOLの評価

過活動膀胱は日常生活の支障となり、QOLを障害する疾患であるため、困窮度・QOLの評価も重要となる。

過活動膀胱治療を開始する際には、患者自身(と介護者)がQOLの改善を認識できること、症状の改善を希望することが重要である。

QOLの評価は、KHQ、OAB-q、ICIQ-SFなどで行う(基本評価②)。

##### 治療目標の設定

患者(と介護者)に対して「適切な治療目標」を設定する必要がある。治療効果を最大限にするためには、治療の効果と副作用のバランスから推定した「現実的な目標」を患者と介護者が認識することが重要である。

「治療の評価、目標の再設定、患者教育」を継続的に行うことにより、患者満足度を高めることを目指す。 〔参照〕第4章 CQ3 p.37

- 男性の前立腺肥大症(BPH)の有無の評価、女性の骨盤臓器脱(POP)の有無の評価  
「2 再度の評価」で行っている。POPの評価に関しては、女性下部尿路症状診療ガイドライン第2版<sup>1)</sup>を参照。

以下の3群に分けて治療方針を決定する。「男性(BPHあり)」、「男性(BPHなし)」、  
女性(POPなし)」、「女性(POPあり)」

#### 5 行動療法：一次治療法である。

行動療法には、生活指導、膀胱訓練・計画療法、理学療法(骨盤底筋訓練、バイオフィードバック訓練)、行動療法統合プログラム、その他の保存療法が含まれる。生活指導の中の体重減少、膀胱訓練、骨盤底筋訓練、行動療法統合プログラムは推奨グレードA、バイオフィードバック訓練は推奨グレードBである。

〔参照〕第4章 CQ4-1 p.40、第8章「治療 1 行動療法」p.174

行動療法はリスクがほとんどないので、すべての患者に対して実施すべき一次治療

である。しかしながら、最大の治療効果を獲得するためにはかなりの時間と患者自身の努力が必要であり、治療プログラムの実践と有効性を継続するためには専門医による定期的な指導が必要である。

行動療法と薬物療法の併用は、単独と比較して有効性を示す可能性がある。

(→ 第4章 CQ4-2 p.41 推奨グレード B)

## 6 薬物療法：二次治療法である。

### (1) 女性 (POPの有無には関係なし)

- ① 抗コリン薬の種類を変更 (→ 第4章 CQ5-2 p.44 推奨グレード C1)
- ② 抗コリン薬から $\beta_3$ 受容体作動薬へ変更 (→ 第4章 CQ5-2 p.44 推奨グレード B・C1)
- ③  $\beta_3$ 受容体作動薬から抗コリン薬へ変更 (→ 第4章 CQ5-1 p.43 推奨グレード C1: Expert Opinion)
- ④ 抗コリン薬と $\beta_3$ 受容体作動薬の併用 (→ 第4章 CQ6-1 p.46 推奨グレード A, B, C1)

### (2) 前立腺肥大症 (BPH) のない男性

- ① 抗コリン薬単独 (→ 第4章 CQ11-1 p.62 推奨グレード B)
- ②  $\beta_3$ 受容体作動薬単独 (→ 第4章 CQ11-2 p.65 推奨グレード B・C1)
- ③ 抗コリン薬と $\beta_3$ 受容体作動薬の併用 (→ 第4章 CQ6-1 p.46 推奨グレード A・B・C1)

### (3) 前立腺肥大症 (BPH) のある男性

#### ① $\alpha_1$ 遮断薬単独または PDE5 阻害薬単独

前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対して、 $\alpha_1$ 遮断薬単独または PDE5 阻害薬タダラフィルの単独投与は推奨される。(→ 第4章 CQ12-1 p.67, CQ12-2 p.71 推奨グレード B)

ただし、タダラフィルは、最近3カ月以内の冠動脈疾患に対しては禁忌ないし使用注意である。 $\alpha_1$ 遮断薬や5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬との併用に関しては、エビデンスがほとんどない。

#### ② 5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬単独

単独投与では早期の臨床効果は期待できないので、 $\alpha_1$ 遮断薬との併用投与が推奨される。(→ 第4章 CQ12-3 p.75 推奨グレード C1: Expert Opinion)

なお、 $\alpha_1$ 遮断薬、5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬および PDE5 阻害薬は、過活動膀胱に対する保険適用を有さない。 [参照 第8章「治療 2 薬物療法」p.185]

#### ③ $\alpha_1$ 遮断薬と抗コリン薬の併用

$\alpha_1$ 遮断薬の4~8週間投与によって過活動膀胱症状が改善しない場合の抗コリン薬の追加併用投与は推奨される。(→ 第4章 CQ13 p.77 推奨グレード A)

#### ④ $\alpha_1$ 遮断薬と5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬の併用

体積30 mL以上の前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対する、5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬の単独投与の早期効果は期待できない。(→ 第4章 CQ12-3 p.75 推奨グレード C1: Expert Opinion)

通常は、 $\alpha_1$ 遮断薬との併用が推奨される。

〔参照 第8章「治療 6 前立腺肥大症に合併する男性の過活動膀胱に対する薬物療法」p.223 表25〕

⑤  $\alpha_1$ 遮断薬と $\beta_3$ 受容体作動薬の併用

$\alpha_1$ 遮断薬の8週間以上の投与によっても過活動膀胱の症状が改善しない場合、 $\beta_3$ 受容体作動薬の追加併用投与は推奨される。(→第8章「治療 6 前立腺肥大症に合併する男性の過活動膀胱に対する薬物療法」p.220, 第4章 CQ14 p.80 推奨グレード A・C1)

⑥ PDE5 阻害薬と抗コリン薬または $\beta_3$ 受容体作動薬の併用

前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対して、PDE5 阻害薬と $\beta_3$ 受容体作動薬の併用投与については、エビデンスが十分とは言えない。(→第8章「治療 6 前立腺肥大症に合併する男性の過活動膀胱に対する薬物療法」p.220 推奨グレード B : Expert Opinion・C1 : Expert Opinion)

PDE5 阻害薬と抗コリン薬の併用投与については、エビデンスがない。

(→第8章「治療 6 前立腺肥大症に合併する男性の過活動膀胱に対する薬物療法」p.220, 第4章 CQ15 p.82 推奨グレード C1 : Expert Opinion)

**7** ボツリヌス毒素治療：三次治療法である。

膀胱筋層内にボツリヌス毒素を直接注入する方法である。神経因性排尿筋過活動または特発性排尿筋過活動における抗コリン薬または $\beta_3$ 受容体作動薬抵抗性の切迫性尿失禁に対して、有効な治療法と考えられている。本邦では2019年12月に既存治療で効果不十分または既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿および切迫性尿失禁、既存治療で効果不十分または既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁に対して、健康保険適用となった(参考「過活動膀胱・神経因性膀胱に対するボツリヌス療法適正使用指針(日本排尿機能学会)」<sup>3)</sup>)。

(→第4章 CQ21-1, CQ21-2 推奨グレード A, CQ21-3 推奨グレード B, CQ22 推奨グレード C1, CQ23 推奨グレード B : Clinical Principle p.93~p.103)

通常は外来での治療が可能であるが、自律神経過(緊張)反射のリスクが高い第6胸髄以上の高位脊髄疾患の神経因性過活動膀胱患者では、入院治療の対象とすることが推奨される。(→第4章 CQ24 p.105 推奨グレード B)

なお、2022年の診療報酬改定により、短期滞在手術等基本料3(4泊5日までの場合)24,703点(生活療養を受ける場合にあっては、24,629点)が新設された。

(→第4章 CQ1 p.25, CQ24 p.105 推奨グレード B)。

**8** 神経変調療法：三次治療法である。

(1) 電気刺激療法

非侵襲的であり、推奨グレードはBである。本邦では、干渉低周波療法のみが保険適用である。〔参照 第8章「治療 3 神経変調療法 1) 電気刺激療法」p.204〕

(2) 磁気刺激療法

電気刺激療法と機序は同一で、非侵襲的である。抗コリン薬抵抗性の女性過活動

膀胱に対して、本邦で大規模 RCT における有効性、安全性が報告され、2014 年に難治性女性過活動膀胱に対して健康保険適用となった。

(→ 第 4 章 CQ25 p.107 推奨グレード B)

### (3) 仙骨神経刺激療法 (SNM)

体内電気刺激装置を仙骨孔(通常 S3)に埋込み、持続的に電気刺激する方法である。侵襲的であるが、難治性切迫性尿失禁に対する長期有効性が報告されている。本邦では、難治性特発性過活動膀胱および神経因性排尿筋過活動に伴う切迫性尿失禁に対して、2017 年 9 月より仙骨刺激装置による治療が保険収載された。

(→ 第 4 章 CQ26 p.108 推奨グレード A)

### (4) 経皮的脛骨神経刺激療法 (PTNS)

低侵襲であり、大規模 RCT を含めた有効性が報告されている。本邦では未承認のため、推奨グレードは保留である。〔参照 第 8 章「治療 3 神経変調療法」p.204〕

### (5) 選択的膀胱除神経術

膀胱三角部に膀胱鏡を用いて、膀胱三角部粘膜下に針状のプロープを刺し込みラジオ波により焼灼する選択的膀胱除神経術 (selective bladder denervation) が報告されている。RCT を含めた有効性が報告されているが、本邦では未承認のため、推奨グレードは保留である。〔参照 第 8 章「治療 4 外科的治療法」p.213〕

## 9 前立腺肥大症 (BPH) に対する外科的治療

前立腺腫大による膀胱出口部閉塞があって排尿筋収縮力が良好であれば、前立腺肥大症に対する手術により、過活動膀胱症状の改善も期待できる。手術適応でなければ、難治性過活動膀胱に対する治療を行う。前立腺肥大症に対する外科治療を行っても、過活動膀胱症状が残存する場合は、難治性過活動膀胱に対する治療を行う。

(→ 第 4 章 CQ16 p.83 推奨グレード C1)

## 10 骨盤臓器脱 (POP) に対する治療

骨盤臓器脱による膀胱出口部閉塞があって排尿筋収縮力が良好であれば、骨盤臓器脱に対する治療 (ペッサリー、外科的治療など) により、過活動膀胱症状の改善も期待できる。骨盤臓器脱に対する治療適応でなければ、難治性過活動膀胱に対する治療を行う。骨盤臓器脱に対する治療を行っても過活動膀胱症状が残存する場合は、難治性過活動膀胱に対する治療を行う。

〔参照 第 8 章「治療 5 骨盤臓器脱に合併する女性の過活動膀胱の治療」p.217〕

(→ 第 4 章 CQ19 p.89 推奨グレード B : Expert Opinion)

### 外科的治療法

難治性神経因性過活動膀胱に対するボツリヌス毒素治療、仙骨神経刺激療法などが無効である場合、最終手段としての外科的治療法も適応となる。

自家膀胱拡大術、腸管利用膀胱拡大術などがある。難治性過活動膀胱に対する最も侵襲的かつ最終的な治療法であり、適応の選択はきわめて慎重に行う必要がある。

〔参照 第 8 章「治療 4 外科的治療法」p.213〕

## 11 治療継続と経過観察

治療が有効で患者の満足度が高ければ治療を継続する。治療の継続性や有効性、副

作用と他の治療の可能性の評価のために、専門医は適切な経過観察を行う必要がある。また、患者（と介護者）には経過観察が必要であることを説明すべきである。

● 効果不十分例：排尿筋低活動の評価と治療に関して

専門医向け診療アルゴリズムでは、「男女ともに前立腺肥大症（BPH）、骨盤臓器脱（POP）に対する外科治療が効果不良な場合には、難治性過活動膀胱に対する治療に進む」とした。また、3群の中央の「BPHのない男性、POPのない女性」に対しても過活動膀胱の治療の効果が不良な場合には、難治性過活動膀胱に対する治療に進む」とした。しかしながら、これらの効果不良な患者の中には排尿筋低活動を有する者が含まれている可能性がある。

診断の章における「専門的評価」では、排尿筋低活動の診断に関しては以下の記載となっている：「排尿筋低活動の正確な診断には内圧尿流検査が必要となるが、内圧尿流測定を行わない臨床的診断基準が提唱されている<sup>4)</sup>」(p.171)。現時点では、この臨床的診断基準はあくまでも参考であり、内圧尿流検査と同等に評価できるかは十分に検証されていない。薬物療法などの有効な治療法が確立していないことから、現時点では内圧尿流検査を実施せずに臨床的診断基準で排尿筋低活動の判定を実施し、難治性過活動膀胱に対する治療に進んでよい。ただし、患者（と介護者）に対して十分な説明を行うことが必要である。〔参照 第7章「診断」p.163〕

● フレイル高齢者や認知症高齢者の評価に関して

初期診療の後で専門医への紹介となった患者に関しては、再度の基本評価①②、専門的評価を行い、原疾患に対する治療を優先すべきものを除外する。

また、過活動膀胱の実臨床では患者の過半数が75歳以上であることから、この評価にはフレイル高齢者、認知機能低下高齢者も含む。

〔参照 第1章「過活動膀胱とフレイル・認知機能低下の関係」p.2〕

しかしながら、泌尿器科専門医に対してフレイルや認知症の正確な診断や治療方針を求めることは難しい。第1章「過活動膀胱とフレイル・認知機能低下の関係」p.2、第7章「診断」p.163ならびに診療ガイドライン<sup>5)</sup>などを参考として、必要に応じて、老年科、神経内科、整形外科、リハビリテーション科等にコンサルトを行うことが望ましい。

## 参考となるガイドライン

- 1) 日本排尿機能学会/日本泌尿器科学会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2019
- 2) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2015
- 3) 日本排尿機能学会・日本泌尿器科学会 過活動膀胱・神経因性膀胱に対するボツリヌス療法適正使用指針作成委員会 編. 過活動膀胱・神経因性膀胱に対するボツリヌス療法適正使用指針. 2021. <http://japanese-continenence-society.kenkyukai.jp/special/?id=15894>
- 4) 吉田正貴, 山口 脩, 関戸哲利 ほか; UAB コアワーキンググループ. 日本排尿機能学会 UAB コアワーキンググループ報告書. 日排尿機能会誌 2019; 30: 407-411
- 5) 日本サルコペニア・フレイル学会, 国立長寿医療研究センター 編. フレイル高齢者・認知機能低下高齢者の下部尿路機能障害に対する診療ガイドライン 2021. ライフサイエンス出版, 2021

# 4

# Clinical Questions

## 1 保険診療に関する留意点

### CQ1

過活動膀胱の保険診療上の留意点は何か？

保険診療は保険者（保険組合や国保連合会）と保険医療機関の公法上の契約診療である。保険医は関係法令遵守の責務があり、十分に証明された医療を行うことが求められる。すなわち、それぞれの薬剤、医療機器の添付文書、医科点数表の解釈などに明記されたルールに準じて診療を行うことで診療報酬を得られる。

診療報酬支払の4条件は、① 保険医が保険医療機関において、② 関係法令〔健康保険法、医師法、医療法、薬機法（旧薬事法）〕と省令（療養担当規則）を遵守して診療し、③ 点数表の規定通りに請求し、④ 審査委員会の審査を通過した内容に支払われる、となっている。

〔Clinical Principle〕

### 1-1 検査

残尿測定検査：過活動膀胱の診断、治療経過の評価のために行う。

#### ① 残尿測定検査（D216-2 超音波検査によるものは55点、導尿によるものは45点）

- ・前立腺肥大症、神経因性膀胱または過活動膀胱の患者1人につき月2回に限り、算定できる。
- ・病名が異なる場合、月3回以上は算定できない。残尿測定には、神経因性膀胱または過活動膀胱の病名が必要である。
- ・超音波によるものと導尿によるものを同一日に行った場合は、主たる（点数の高い）もの（超音波によるもの55点）のみ算定する。

#### ② 尿検査と細菌顕微鏡検査

尿沈渣と細菌顕微鏡検査を同時に行った場合は、細菌顕微鏡検査のみを算定する。

- ・同一検体について尿沈渣（鏡検法 D002: 27点）と細菌顕微鏡検査3 その他のもの（D017: 61点）を併せて行った場合、主たる（点数の高い）検査の点数のみ算定する。
- ・同一検体について尿沈渣フローサイトメトリー法（D002-2: 24点）と細菌顕微鏡検査3 その他のもの（D017: 61点）を併せて行った場合、主たる（点数の高い）検査の点数のみ算定する。

#### ③ 染色加算

尿沈渣の染色加算は、細胞成分や円柱を染色して見やすくする必要性のある疾患（尿

路上皮膚癌，炎症など)のみに加算できる。

④ 200床以上の病院での尿定性・尿沈渣：尿定性・尿沈渣の検査料

200床以上の病院の再診では外来診療料(73点)に含まれるので，算定できない。

⑤ 尿沈渣の外来迅速検体検査加算

尿検査の結果を検査当日に文書を提供して説明した場合は，外来迅速検体検査加算が算定できる。尿定性と尿沈渣の結果の説明を行えば，尿定性10点+尿沈渣10点=20点の外来迅速検体検査加算が可能である。

当日当該医療機関で行われた検査については，当日中に文書を提供して結果を説明した場合は，5検体を限度として検体検査実施料の所定点数にそれぞれ10点を加算する。

⑥ 尿失禁定量テスト(パッドテスト D290-2: 100点)

過活動膀胱に尿失禁を認める場合の尿失禁定量テストは尿失禁患者において体動時の失禁尿をパッドにより採取し定量的な尿失禁の評価を行うものであり，1月に1回に限り算定できる。ただし，使用されるパッドの費用は所定点数に含まれる。

## 1-2 処置

⑦ 排尿自立指導料：排尿自立支援加算

尿道カテーテル抜去後に尿失禁，尿閉等の下部尿路機能障害の症状を有する患者または尿道カテーテル留置中の患者であって，尿道カテーテル抜去後に下部尿路機能障害を生ずると見込まれるものに対して，施設基準などを満たし届出を行った場合に排尿自立支援加算(A251: 200点)が週1回に限り12週まで算定できる。また，入院期間中にA251を算定し，退院後も外来で継続管理が必要な患者に対して週1回に限り12週まで外来排尿自立指導料(200点)が算定できる。

⑧ 在宅自己導尿指導管理料における特殊カテーテル加算

**C163 特殊カテーテル加算**

1. 再利用型カテーテル 400点
2. 間歇導尿用ディスポーザブルカテーテル
  - イ 親水性コーティングを有するもの
    - (1) 60本以上90本未満の場合 1,700点
    - (2) 90本以上120本未満の場合 1,900点
    - (3) 120本以上の場合 2,100点
  - ロ イ以外のもの 1,000点
3. 間歇バルーンカテーテル 1,000点

注) 在宅自己導尿を行っている入院中の患者以外の患者に対して，再利用型カテーテル，間歇導尿用ディスポーザブルカテーテルまたは間歇バルーンカテーテルを使用した場合に，3月に3回に限り，第1款(=在宅自己導尿指導管理料1,400点)の所定点数に加算する。

### C163 特殊カテーテル加算における注意点

- (1) 在宅療養において在宅自己導尿が必要な患者に対し、療養上必要なカテーテルについて判断の上、必要かつ十分な量のカテーテルを患者に支給した場合に算定する。
- (2) 「2」の「イ」親水性コーティングを有するものについては、間歇導尿用ディスプレイカテーテルとして、親水性コーティングが施されたカテーテルであって、包装内に潤滑剤が封入されており、開封後すぐに挿入可能なもののみを使用した場合に算定する。
- (3) 「2」の「イ」親水性コーティングを有するものについては、排尿障害が長期間かつ不可逆的に持続し、代替となる排尿方法が存在せず、適切な消毒操作が困難な場所において導尿が必要となる場合等、当該カテーテルを使用する医学的な妥当性が認められる場合に使用することとし、原則として次のいずれかに該当する患者に使用した場合に算定する。なお、診療報酬明細書の摘要欄にアからエまでのいずれかの要件を満たす医学的根拠を記載すること。  
ア 脊髄障害、イ 二分脊椎、ウ 他の中樞神経を原因とする神経因性膀胱、エ その他
- (4) 「2」の「イ」親水性コーティングを有するものについては、1月あたり60本以上使用した場合（他のカテーテルを併せて用いた場合を含む）に算定することとし、これに満たない場合は「2」の「イ」以外の主たるものの所定点数を算定する。
- (5) 「3」の「間歇バルーンカテーテル」とは、患者自身が間歇導尿を行うことが可能なカテーテルであって、当該カテーテルに接続してバルーンを膨らませるためのリザーバーを有し、患者自身が消毒下で携帯することが可能であるものをいう。
- (6) 間歇導尿用ディスプレイカテーテルと間歇バルーンカテーテルを併せて使用した場合は、主たるもののみを算定する。

### 1-3 処方

過活動膀胱に対する処方の際には、療養担当規則診療の具体的方針第20条に留意する必要がある。投薬に関して、栄養、安静、運動、職場転換その他療養上の注意を行うことにより、治療の効果を上げることができると認められる場合は、これらに関し指導を行い、みだりに投薬をしてはならない。また、投薬は治療上1剤で足りる場合には1剤を投与し、必要があると認められる場合に2剤以上を投与する。

すなわち、過活動膀胱症状に対して初回の処方ガイドラインに推奨される薬剤1剤を処方し、効果がない場合に2剤目の追加を検討する。そのほか、併用の際には同種・同効果の併用〔抗コリン薬の併用もしくは $\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬（ $\beta_3$ 受容体作動薬）の併用など〕は認められない。作用機序の異なる抗コリン薬、 $\beta_3$ 受容体作動薬の併用は認められる。また、投薬量は、予見することのできる必要期間に従ったものでなければならないこととし、厚生労働大臣が定める内服薬および外用薬については当該厚生労働大臣が定める内服薬および外用薬ごとに1回14日分、30日分または90日分を限度とする、ことに留意する。

## 1-4 手術

⑨ 難治性過活動膀胱に対する尿失禁手術 (K823-6 ポツリヌス毒素によるもの 9,680 点) : 次の3点 (A, B, C) に留意する。

A. 条件：過活動膀胱または神経因性膀胱の患者であって、行動療法、各種抗コリン薬および $\beta_3$ 受容体作動薬を含む薬物療法を単独または併用療法として、少なくとも12週間の継続治療を行っても効果が得られない、または継続が困難と医師が判断したものに対して行った場合に限り、算定できる。

B. 再手術：効果の減弱等により再手術が必要になった場合には、4月に1回に限り算定できる。すなわち、手術実施の12週間前の過活動膀胱または神経因性膀胱の傷病名の入力が必要である。紹介患者である場合は、摘要欄にAクリニックにより〇〇年△月より加療したが効果がないため紹介されたとの記載が必要である。また、尿失禁手術であるため尿失禁症の傷病名も必要である。

なお、外来にて局所麻酔で行う場合に使用するリドカインに関しては、2%リドカイン塩酸塩ゼリーは尿道麻酔には通常成人では男子は200~300mg(10~15mL)、女子は60~100mg(3~5mL)を使用する、4%リドカイン液は通常成人では80~200mg(2~5mL)を使用する、と添付文書に記載されている。

C. 入院での手術加算：2022年の保険改定により、短期滞在手術等基本料3(4泊5日までの場合24,703点)(生活療養を受ける場合にあっては24,629点)が新設された。DPC(診断群分類別包括評価)対象病院、診療所では算定できない。〔第4章CQ24 p.105参照〕

⑩ 腹腔鏡下仙骨腔固定術 (K865-2) において内視鏡手術支援機器を用いる場合：

診療アルゴリズムにあるように骨盤臓器脱に伴い過活動膀胱を認める場合がある。骨盤臓器脱に対するロボット支援仙骨腔固定術を行うには産婦人科または婦人科、泌尿器科、放射線科および麻酔科を標榜し、膀胱瘤、膀胱悪性腫瘍、子宮脱または子宮腫瘍に係る手術を併せて年間30例以上実施しており、このうち腹腔鏡下仙骨腔固定術を年5例以上実施していること、産婦人科、婦人科、または泌尿器科について専門の知識および5年以上の経験を有する常勤の医師が2名以上配置されており、このうち1名以上が産婦人科、婦人科または泌尿器科について10年以上の経験を有していること、の条件を満たす必要があり実施には届出が必須となる。

## 参考文献

- 1) 医科点数表の解釈 令和4年4月版. 社会保険研究所, 2022
- 2) 日本臨床泌尿器科医会編. 泌尿器科保険診療の手引き(平成30年10月第12版). 2016
- 3) 日本創傷・オストミー・失禁管理学会編. 平成28年度診療報酬改定 排尿自立指導料に関する手引き. 照林社, 2016
- 4) 日本創傷・オストミー・失禁管理学会編. 排尿自立支援加算、外来排尿自立指導料に関する手引き. 照林社, 2020
- 5) 保険医療機関及び保険医療養担当規則. 厚生労働省, 2019, 2022  
[https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=84035000&dataType=0&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=84035000&dataType=0&pageNo=1)

## 2 診断法・評価法

### CQ2-1

過活動膀胱患者の基本評価として、残尿測定は推奨されるか？

過活動膀胱の初期診療および治療中の経過観察において、基本評価としての残尿測定は推奨される。  
**[推奨グレードA : Clinical Principle]**

Overactive bladder (過活動膀胱) と urinary retention (尿閉), post-void residual (残尿), diagnosis (診断), voiding dysfunction (排尿障害, 尿排出障害) をキーワードとして, 本ガイドライン第2版<sup>1)</sup>での検索以降の文献を PubMed で検索し, 検出された 348 論文中 1 編を採用した。また, 米国泌尿器科学会 (AUA) の前立腺肥大症/男性下部尿路症状診療ガイドライン (Management of Benign Prostatic Hyperplasia/Lower Urinary Tract Symptoms)<sup>2)</sup>, 欧州泌尿器科学会 (EAU) の非神経因性男性下部尿路症状診療ガイドライン (Management of Non-neurogenic Male LUTS)<sup>3)</sup> および非神経因性女性下部尿路症状診療ガイドライン (Management of Non-neurogenic Female LUTS)<sup>4)</sup> を引用した。また, 本ガイドライン第2版<sup>1)</sup>に記述された内容についてはこれを引用した。

過活動膀胱の診断・治療を進めるにあたり, 一般医家による一次診療, 専門医による二次診療いずれにおいても基本評価としての残尿測定は必須であるが, 治療開始前に有意な残尿を認めない患者においては定期的な残尿測定は必須ではない。ただし, 以下のようなリスク因子を有する患者においては, 抗コリン薬などの薬物治療が尿排出障害 (排尿障害) や尿閉を引き起こすことがあるので, 治療中の定期的な残尿測定が推奨される。 $\beta_3$  アドレナリン受容体作動薬 ( $\beta_3$  受容体作動薬) は, 抗コリン薬に比較して尿排出障害や尿閉を引き起こすリスクは少ないが, 以下の患者においては同様の対応が推奨される。本ガイドライン第2版<sup>1)</sup>と同様にこの第3版においても残尿量 100 mL を治療開始安全域の上限とした (第3章「診療アルゴリズム 一般医家向けアルゴリズム」p.12 参照)。

- 定期的な残尿測定が推奨される患者<sup>1)</sup>
- ① 尿排出症状の強い患者 (男性で前立腺肥大症を疑う患者, 抗コリン作用のある薬剤を含む複数の薬物治療を受けている患者, 残尿増加による機能的膀胱容量低下の可能性のある患者など)
- ② 頻尿を訴え, 尿排出症状も伴う患者
- ③ 前立腺手術の既往のある男性患者
- ④ 腹圧性尿失禁手術の既往のある女性患者
- ⑤ 膀胱瘤のある女性患者
- ⑥ 神経疾患のある患者 (パーキンソン病, 糖尿病, 馬尾神経障害など)

また、高齢者では明らかな下部尿路閉塞がない患者でも抗コリン薬投与後に尿閉を起こしたり、無症状で残尿量の増加を示す場合があることを念頭に置くべきである。このような患者では排尿筋収縮力低下が潜在した可能性がある。高齢者においては排尿筋収縮力低下の頻度が高いため、残尿量の安全域を 50 mL としてもよい。欧州泌尿器科学会のガイドライン<sup>2)</sup>では、150 mL を超える残尿を有する男性過活動膀胱患者に対する抗コリン薬の投与は避けることが推奨されている。

女性や下部尿路閉塞のない男性においては、通常抗コリン薬の投与が有意な残尿増加をきたすことは稀であるが<sup>1-4)</sup>、前立腺肥大症による膀胱出口部閉塞を伴う男性過活動膀胱患者においては、抗コリン薬投与による尿排出障害悪化のリスクが報告されている(第8章「治療 2 薬物療法」p.185 参照)。他方、 $\beta_3$ 受容体作動薬については、尿流動態学的検査により診断された明らかな下部尿路閉塞を有する患者に対するミラベグロンとプラセボの RCT において、ミラベグロンによる下部尿路閉塞の悪化、膀胱収縮力の低下、問題となる残尿量の増加がなかったことが報告されている<sup>5)</sup>。

したがって、抗コリン薬あるいは抗コリン薬と他剤を併用する薬物治療においては、治療経過観察中においても定期的な残尿測定を行うことが推奨される。

#### 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2015
- 2) EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). Gravas S (Chair), Cornu JN, Gacci M et al. European Association of Urology (EAU), 2021. <https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/>
- 3) EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Female Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). Harding CK (Chair), Lapitan MC (Vice-chair), Arlandis S et al. European Association of Urology (EAU), 2021. <https://uroweb.org/guideline/non-neurogenic-female-luts/>
- 4) Management of Benign Prostatic Hyperplasia/Lower Urinary Tract Symptoms: AUA Guideline 2021. Panel Members: Lerner LB, McVary KT, Barry MJ et al. American Urological Association (AUA). [https://www.auanet.org/guidelines/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-\(bph\)-guideline](https://www.auanet.org/guidelines/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-(bph)-guideline) *J Urol* 2021; 206: 806–817 (Part I), 818–826 (Part II)
- 5) Nitti VW, Rosenberg S, Mitcheson DH et al. Urodynamics and safety of the  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *J Urol* 2013; 190: 1320–1327

## CQ2-2

女性過活動膀胱患者の基本評価として、台上診（内診）は推奨されるか？

女性では、骨盤底、生殖器の異常が下部尿路症状と密接に関連するため、台上診（患者を碎石位として視診と内診にて評価）により過活動膀胱の病態に関与する有用な情報が得られることがある。女性過活動膀胱患者全例のルーチン検査として必須ではないが、症例により台上診が基本評価として推奨される。 **〔推奨グレード B : Expert Opinion〕**

Overactive bladder（過活動膀胱）と gynecological examination（婦人科検査）、bench inspection（台上診）、gynecological inspection（婦人科診療）、lithotomy position inspection（碎石位検査）、internal gynecological examination（婦人科内診）、vaginal speculum（陰鏡）、pelvic organ prolapse（骨盤臓器脱）をキーワードとして、本ガイドライン第2版<sup>1)</sup>での検索以降の文献をPubMedで検索し、検出された194論文のうち新たに採用する文献はなく、女性下部尿路症状診療ガイドライン第2版<sup>2)</sup>および本ガイドライン第2版<sup>1)</sup>に記載された内容を引用した。

過活動膀胱症状を呈する病態は多岐にわたるが、女性では骨盤底筋の脆弱化、骨盤臓器脱（膀胱瘤、子宮脱、直腸瘤）などの骨盤底の異常、生殖器の感染・炎症、その他の異常が過活動膀胱症状の発症に関与することがある。したがって、台上診による骨盤底、生殖器の評価（視診、内診、ストレステストなど）により過活動膀胱の発症原因について有用な情報が得られることがあるので、基本評価②として推奨される（第3章「診療アルゴリズム」p.12、第7章「診断」p.163参照）。

一般医家による一次診療においては、女性過活動膀胱患者全例に必須検査として行うことは実地臨床において実践的ではなく、尿失禁症状を有する患者、高齢者、膣下垂感を訴える患者の基本評価、初期治療により効果不良な患者の評価として実施することが推奨される。

他方、専門医による診療、特に一般医による初期治療にもかかわらず効果不良のために専門医に紹介された女性過活動膀胱患者の診療においては、骨盤臓器脱の有無・程度により治療選択が異なることがあるため、台上診による骨盤底、生殖器の評価は必須検査として行うことが推奨される。

#### 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2015
- 2) 日本排尿機能学会/日本泌尿器科学会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2019

## CQ2-3

## 過活動膀胱患者の基本評価として、排尿日誌は推奨されるか？

排尿日誌により、昼間・夜間の排尿回数、1回排尿量（機能的膀胱容量）、尿量、尿失禁回数、尿失禁の発生状況などを正確に知ることができる。特に、頻尿あるいは夜間頻尿を伴う症例では、多尿・夜間多尿との鑑別診断に有用である。排尿日誌は、診断、治療選択、治療効果判定に有用であり、初期評価として推奨される。

〔推奨グレード A : Expert Opinion〕

Overactive bladder（過活動膀胱）と voiding diary（排尿日誌）、frequency volume chart（頻度・尿量記録）をキーワードとして本ガイドライン第2版<sup>1)</sup>での検索以降の文献をPubMedで検索し、検出された311論文のうち新たに採用する文献はなく、本ガイドライン第2版<sup>1)</sup>に記述された内容を引用した。

排尿時刻と排尿ごとの排尿量を24時間記録することで〔頻度・尿量記録（frequency volume chart: FVC）〕、昼間・夜間の排尿回数と機能的膀胱容量を知ることができ、頻尿の病態について有用な情報を得ることができる（第7章「診断」p.163参照）。過活動膀胱では、一般的に機能的膀胱容量が減少するために頻尿となるが、多尿・夜間多尿による頻尿では機能的膀胱容量は正常である。また、過活動膀胱に多尿・夜間多尿の要因が合併することも少なくない。多尿・夜間多尿を合併する過活動膀胱患者では過活動膀胱に対する治療のみでは症状の改善が得られにくく、多尿・夜間多尿の原因の精査と対処が必要となる。

排尿日誌として、排尿時刻と排尿量以外に尿失禁、尿意切迫感、水分摂取量などを記載することで下部尿路症状についてより詳細な情報を得ることができる（第7章「診断」p.163参照）。排尿日誌の実施期間については様々な報告がある。1日のみの記録については議論があるが、連続した3日間の記録と7日間の記録は相関するとの報告もあり、一般的には連続3日以上の実施が推奨されている。日本排尿機能学会では、最低2日の記録を推奨している〔日本排尿機能学会ホームページ参照（排尿日誌FAQ）  
<http://japanese-continence-society.kenkyuukai.jp/special/?id=16332>〕。

排尿日誌は、正確に記載されれば排尿状態を客観的に示すことができ、診断、治療選択、治療効果判定に有用なツールとなり、過活動膀胱を含む男性・女性の下部尿路症状の基本評価として行うことが推奨される。

## 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2015

## CQ2-4

過活動膀胱患者に対して、カテーテル挿入を伴う尿流動態検査は推奨されるか？

過活動膀胱の基本評価には、カテーテル挿入を伴う尿流動態検査は必須の検査としては推奨されない。**〔推奨グレード C2 : Clinical Principle〕**

神経因性過活動膀胱、排尿（尿排出）障害を呈するなど病態が複雑な場合や侵襲的な治療を要する場合、カテーテル挿入を伴う尿流動態検査は推奨される。**〔推奨グレード B : Expert Opinion〕**

Overactive bladder（過活動膀胱）、urodynamics（尿流動態）、diagnosis（診断）のキーワードで検索し、さらに追加検索で得られた文献を加え合計 14 編を引用した。

過活動膀胱は、尿意切迫感を必須とした症状症候群であるので<sup>1)</sup>、カテーテル挿入を伴う尿流動態検査（膀胱内圧測定、内圧尿流検査など）は必須ではない。元来、過活動膀胱の病態は、排尿筋過活動という膀胱内圧測定において認められる排尿筋不随意収縮の存在を想定していた。しかし、排尿筋過活動だけではなく、過活動膀胱には様々な要因が関与している。実際、排尿筋過活動を有する女性患者のうち 61%（14/23）は尿意切迫感を感じない<sup>2)</sup>。一方、尿意切迫感を感じる患者のうち、排尿筋過活動を認めるのは 29.1% である<sup>3)</sup>。したがって、過活動膀胱の基本評価として、尿流動態検査は必須の検査ではない。最近の報告では、過活動膀胱患者 556 例を検討したところ、43% の患者に排尿筋過活動を認めた<sup>4)</sup>。このような排尿筋過活動を有する患者では、機能的膀胱容量の低下がみられ、尿意切迫感も強く、症状も重症であるとされている。排尿筋過活動は、症状の重症度と関連がある可能性がある。

米国泌尿器科学会（AUA）の成人における非神経因性過活動膀胱の診断と治療のガイドライン<sup>5)</sup>や欧州泌尿器科学会（EAU）のガイドライン<sup>6)</sup>によると、病態が複雑でない過活動膀胱に対する行動療法や薬物療法などの保存的治療を施行する場合は、尿流動態検査は推奨されない。すなわち、AUA ガイドライン<sup>5)</sup>では、「尿流動態検査、膀胱鏡、腎・膀胱超音波検査は、病態が複雑でない過活動膀胱患者には、初期評価として施行すべきでない（Clinical Principle）」と記載されている。一方、難治例で手術などの侵襲的治療を考慮する場合や病態が複雑な場合は、尿流動態検査は施行すべきであると記載されている。排尿筋低活動の正確な診断には内圧尿流検査が必要となるが、日本排尿機能学会により内圧尿流測定を行わない臨床的診断基準が提唱されている〔第 7 章「診断表 20」p.171 参照〕。各尿流動態検査の適応については、本ガイドライン第 2 版<sup>7)</sup>「第 7 章 診断 9 尿流動態検査」p.109 参照。

さらに、尿流動態検査を推奨する理由を詳述すると、① 神経因性過活動膀胱であれば、神経因性膀胱として尿流動態検査を含めた網羅的検査が必要である。排尿筋過活動による高圧膀胱や腹圧排尿を呈する低活動膀胱は、腎機能障害、水腎症などの上部尿路障害、症候性尿路感染のリスク因子である<sup>8,9)</sup>。② 尿流動態検査により膀胱出口部閉塞や低活動膀胱による排出障害の併存の有無が把握でき<sup>10)</sup>、その所見に基づいた治療の

ほうが有効性は高いという報告がある<sup>11)</sup>。③尿流動態検査の結果、治療方針が変わった<sup>12, 13)</sup>などが挙げられる。

一方、尿流動態検査は、薬物療法の結果を予測しない<sup>14)</sup>など、限定的な有効性しかないという報告もある。

## 参考文献

- 1) Abrams P, Cardozo L, Fall M et al; Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167-178
- 2) Wyndaele JJ, Van Meel TD, De Wachter S. Detrusor overactivity. Does it represent a difference if patients feel the involuntary contractions? *J Urol* 2004; 172: 1915-1918
- 3) Matharu G, Donaldson MM, McGrother CW, Matthews RJ. Relationship between urinary symptoms reported in a postal questionnaire and urodynamic diagnosis. *Neurourol Urodyn* 2005; 24: 100-105
- 4) Giarenis I, Mastoroudes H, Srikrishna S et al. Is there a difference between women with or without detrusor overactivity complaining of symptoms of overactive bladder? *BJU Int* 2013; 112: 501-507
- 5) Lightner DJ, Gomelsky A, Souter L, Vasavada SP. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU Guideline Amendment 2019. *J Urol* 2019; 202: 558-563
- 6) Nambiar AK, Arlandis S, Bø K et al. European Association of Urology Guidelines on the diagnosis and management of female non-neurogenic lower urinary tract symptoms. Part 1: Diagnostics, overactive bladder, stress urinary incontinence, and mixed urinary incontinence. *Eur Urol* 2022. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.01.045>; Harding CK, Lapitan MC, Arlandis S et al. EAU guidelines on management of non-neurogenic female lower urinary tract symptoms. European Association of Urology 2022. <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Non-neurogenic-Female-LUTS-2022.pdf>
- 7) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2015
- 8) Finazzi Agrò E, Bianchi D, Iacovelli V. Pitfalls in urodynamics. *Eur Urol Focus* 2020; 6: 820-822
- 9) Amarenco G, Sheikh Ismaël S, Chesnel C et al. Diagnosis and clinical evaluation of neurogenic bladder. *Eur J Phys Rehabil Med* 2017; 53: 975-980
- 10) Santis-Moya F, Calvo CI, Rojas T et al. Urodynamic and clinical features in women with overactive bladder: when to suspect concomitant voiding dysfunction? *Neurourol Urodyn* 2021; 40: 1509-1514
- 11) Verghese TS, Middleton LJ, Daniels JP et al. The impact of urodynamics on treatment and outcomes in women with an overactive bladder: a longitudinal prospective follow-up study. *Int Urogynecol J* 2018; 29: 513-519
- 12) Serati M, Cantaluppi S, Coluccia AC et al. Is urodynamic evaluation able to change and improve the management of women with idiopathic overactive bladder? *Minerva Urol Nephrol* 2021; 73: 823-830
- 13) Huang L, He L, Wu SL et al. Impact of preoperative urodynamic testing for urinary incontinence and pelvic organ prolapse on clinical management in Chinese women. *J Obstet Gynaecol Res* 2016; 42: 72-76
- 14) Kopp Kallner H, Elmér C, Altman D. Urodynamics as a prognosticator of mirabegron treatment outcomes. *Gynecol Obstet Invest* 2019; 84: 472-476

## CQ2-5

## 過活動膀胱患者の診療において、QOL 評価は推奨されるか？

過活動膀胱症状スコアを用いることで、過活動膀胱患者の症状の困窮度はある程度推測可能であるが、過活動膀胱症状の QOL への影響あるいは治療に伴う変化を詳細に評価するためには、過活動膀胱質問票などの妥当性が検証された質問票による QOL 評価が推奨される。**〔推奨グレード B〕**

Overactive bladder (過活動膀胱), patient-reported outcome (患者報告アウトカム) をキーワードとして 2015~2021 年の期間で検索した結果、176 編の英語論文、30 編の日本語論文が抽出された。このうちの 4 編の英語論文とその参考文献から 2015 年以前の 2 論文、欧米および本邦のガイドライン、QOL 質問票の日本語版の文献を引用した。

過活動膀胱症状スコア (Overactive Bladder Symptom Score: OABSS) のような妥当性の検証された症状質問票を用いることで、過活動膀胱患者の症状の困窮度はある程度推測できる<sup>1,2)</sup>。一方、過活動膀胱患者の生活の質 (quality of life: QOL) の詳細な評価には妥当性の検証された QOL 質問票が必要とされ<sup>1)</sup>、本ガイドライン第 2 版<sup>3)</sup>でも、重症度評価、治療選択、治療効果判定において QOL の評価は推奨されている〔推奨グレード B〕。

諸外国の過活動膀胱あるいは下部尿路症状に関するガイドラインに目を向けても、QOL 評価の位置づけはほぼ同様である。すなわち、AUA の過活動膀胱のガイドラインでは、過活動膀胱患者の初期評価として QOL の評価は“Clinical Principle”とされる項目に含まれている<sup>4-6)</sup>。EAU の男性および女性用の非神経因性下部尿路症状のガイドラインでも、初期評価や治療効果判定において、妥当性の検証された QOL 質問票を使用することに関する「推奨の強さ」は、“Strong”と記載されている<sup>7,8)</sup>。国際失禁会議 (International Consultation on Incontinence: ICI) からの勧告でも、QOL の評価は、困窮度の評価や治療効果の判定として推奨されている<sup>9)</sup>。

最近のシステマティックレビューでは<sup>10)</sup>、過活動膀胱に対する QOL 質問票を含む患者報告アウトカム (patient-reported outcome: PRO) 指標として、過活動膀胱質問票 (Overactive Bladder-questionnaire: OAB-q)<sup>11)</sup>、Patient Perception of Bladder Condition (PPBC)、キング健康調査票 (King’s Health Questionnaire: KHQ)<sup>12)</sup>、尿失禁の影響に関する質問票 (Incontinence Impact Questionnaire: IIQ)<sup>12)</sup>、Urinary Distress Inventory (UDI)\*、尿失禁 QOL 質問票 (Incontinence Specific Quality of Life: I-QOL)<sup>12)</sup> の 6 つの質問票が取り上げられている (日本語名を付したものは妥当性のある日本語版がある)。これらの PRO が用いられた臨床試験や観察研究のうち、最も多く用いられていた質問票は OAB-q であった (53 の臨床試験中 64.2%, 5 つの観察研究中 60.0%)。

一方、これらの PRO の問題点として、過活動膀胱の疾患特異的なものは OAB-q と PPBC のみである点、PPBC に関しては全般的スコア (global score) のみ評価している点が挙げられる<sup>10)</sup>。さらに、これらの PRO は症状、症状による困窮度、QOL、治療に対する満足度を同時に評価できず (つまりすべて評価しようとする複数 PRO が必要)、

最近の米国食品医薬品局 (FDA) の PRO に関するガイダンスや欧州医薬品庁 (EMA) のガイドラインに準拠して開発されたものではない<sup>10, 13)</sup>。既存の PRO のこのような欠点を克服すべく、症状、困窮度、QOL、満足度を同時に評価でき、排尿日誌を補完あるいは代替することも視野に入れた“OAB-Bladder Assessment Tool (OAB-BAT)”の妥当性の検証が進められている<sup>14, 15)</sup>。

\* UDI を含む 3 つの質問票の組み合わせからなる Pelvic Floor Distress Inventory (PFDI)-Short Form の信頼性と妥当性が検証された日本語訳は報告されている<sup>16)</sup>。

## 参考文献

- 1) Homma Y, Gotoh M. Symptom severity and patient perceptions in overactive bladder: how are they related? *BJU Int* 2009; 104: 968-972
- 2) Gotoh M, Kobayashi T, Sogabe K. Characterization of symptom bother and health-related quality of life in Japanese female patients with overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2015; 34: 730-735
- 3) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2015
- 4) Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL et al; American Urological Association; Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. *J Urol* 2012; 188 (6 Suppl): 2455-2463. Amended 2014, 2019. <http://www.auanet.org/education/guidelines/overactive-bladder.cfm>
- 5) Gormley EA, Lightner DJ, Faraday M, Vasavada SP; American Urological Association; Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment. *J Urol* 2015; 193: 1572-1580
- 6) Lightner DJ, Gomelsky A, Souter L, Vasavada SP. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment 2019. *J Urol* 2019; 202: 558-563
- 7) Gravas S, Cornu JN, Gacci M et al. EAU guidelines on management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO). European Association of Urology, 2022. <https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Non-Neurogenic-Male-LUTS-2022.pdf>
- 8) Harding CK, Lapitan MC, Arlandis S et al. EAU guidelines on management of non-neurogenic female lower urinary tract symptoms. European Association of Urology, 2022. <https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Non-neurogenic-Female-LUTS-2022.pdf>
- 9) Diaz DC, Robinson D, Bosh R et al. Initial assessment of urinary incontinence in adult male and female patients. Abrams P, Cardozo L, Wagg A, Wein A eds. Incontinence 6th edition 2017. ICUD-ICS, 2016. p. 497-540
- 10) Johnston KM, Walker DR, Lakzadeh P. Characterizing the health-related quality of life burden of overactive bladder using disease-specific patient-reported outcome measures: a systematic literature review. *Adv Ther* 2019; 36: 548-562
- 11) 本間之夫, 後藤百万. Overactive bladder questionnaire (OAB-q) の日本語版の作成と言語学的妥当性の検討. 日排尿機能会誌 2006; 17: 241-249
- 12) 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. 日神因性膀胱会誌 1999; 10: 225-236
- 13) Chapple CR, Kelleher CJ, Evans CJ et al. A narrative review of patient-reported outcomes in overactive bladder: what is the way of the future? *Eur Urol* 2016; 70: 799-805
- 14) Kelleher C, Chapple C, Johnson N et al. Development of an overactive bladder assessment tool (BAT): a potential improvement to the standard bladder diary. *Neurourol Urodyn* 2018; 37: 1701-1710
- 15) Chapple C, Kelleher C, Siddiqui E et al. Validation of the overactive bladder-bladder assessment tool (OAB-BAT): a potential alternative to the standard bladder diary for monitoring OAB outcomes. *Eur Urol Focus* 2021; 7: 1176-1183
- 16) Yoshida M, Murayama R, Ota E et al. Reliability and validity of the Japanese version of the Pelvic Floor Distress Inventory-Short Form 20. *Int Urogynecol J* 2013; 24: 1039-1046

## CQ3

## 過活動膀胱の治療において、治療目標の共有は推奨されるか？

過活動膀胱に対する専門的診療において治療効果を最大限にするためには、治療の有効性と副作用のバランスから推定される現実的な治療の到達目標を患者（と介護者）に認識させ、医療従事者との間で共有を図ることが重要である。

〔推奨グレード B : Expert Opinion〕

また、患者（と介護者）への教育、治療効果の評価、目標の再設定とその共有を継続的に行うことにより、治療に対する満足度が高まることが期待される。

以上のことから、患者（と介護者）と医療従事者との間で、適切な治療目標を共有することは推奨される。

〔推奨グレード B : Expert Opinion〕

Overactive bladder（過活動膀胱）、treatment goal（治療目標）、education（患者教育）、quality of life（生活の質）をキーワードとして検索し、抽出された75論文のうち20編、海外のガイドライン4編を引用した。

### 治療目標の共有<sup>1-9)</sup>

過活動膀胱に対する専門的診療において、患者（と介護者）と医療従事者との間で適切な治療目標を共有することは重要である。治療効果を最大にするためには、治療の有効性と副作用のバランスから推定される「現実的な到達目標（以下ゴール）」を患者（と介護者）に認識させ、医療従事者との間で共有することが必要である。具体的なゴールとして、例えば、最も困窮している過活動膀胱症状の50%以上の改善などが挙げられる<sup>5)</sup>。

患者（と介護者）に現実的なゴールを認識させるためには、以下に示す患者（と介護者）への教育が重要であり、さらに、診療の中で患者の満足度を判定する指標の一つとしてQOL評価を行うことも検討すべきである。

### 患者（と介護者）への教育<sup>10-13)</sup>

専門医は、正常な下部尿路機能（排尿生理）、当該患者における過活動膀胱の発症機序と実施可能な治療法の特徴/有用性（利益と副作用や合併症）などについて患者（と介護者）にわかりやすく説明し、過活動膀胱に対する患者（と介護者）の理解を深める努力をすべきである。さらに、症例によっては、症状が改善して満足できる状態になるためには、いくつかの治療法を試みる必要があるかもしれないことなどを説明してもよい（例：行動療法と薬物療法の併用や低侵襲な外科的治療法、前立腺肥大症や骨盤臓器脱に対する治療など）<sup>14-17)</sup>。

また、フレイルなどに伴う運動機能障害性尿失禁を認める患者で尿失禁の原因が過活動膀胱の場合、薬物療法単独での改善は困難であり行動療法などを併用する必要がある点に関して、患者（と介護者）に教育を行う必要がある。

## QOLの評価<sup>18-24)</sup>

過活動膀胱は日常生活の支障となり、QOLを障害する疾患であるため、問診やOABSSなどによる過活動膀胱症状の評価のみならず、困窮度やQOLの評価も重要である。QOLの評価は、KHQ、OAB-q、ICIQ-SFなどで行われるが(第3章「診療アルゴリズム」基本評価②)、QOL評価を行う場合には、評価の目的やその方法に関しても患者(と介護者)に理解を得ておく必要があり、評価結果を共有する必要がある。

患者(と介護者)への教育、QOL評価などを通じて、治療効果の評価(特にQOL)とゴールの再設定、必要であれば再教育を継続的に行うことにより、患者満足度が高まることが期待される<sup>10-13)</sup>。また、フレイルあるいは認知機能障害を伴う高齢者においては“minimally disruptive medicine”といった概念も参考に、患者(と介護者)と医療従事者がゴールを共有することが重要である<sup>10-13)</sup>。[第3章「診療アルゴリズム」p.12, 第7章「診断」p.163 参照]

## 参考文献

- 1) Choo MS, Doo CK, Lee KS. Satisfaction with tolterodine: assessing symptom-specific patient-reported goal achievement in the treatment of overactive bladder in female patients (STARGATE study). *Int J Clin Pract* 2008; 62: 191-196 (III)
- 2) Shah S, Nitti VW. Defining efficacy in the treatment of overactive bladder syndrome. *Rev Urol* 2009; 11: 196-202 (総説)
- 3) Cartwright R, Srikrishna S, Cardozo L, Robinson D. Validity and reliability of patient selected goals as an outcome measure in overactive bladder. *Int Urogynecol J* 2011; 22: 841-847 (II)
- 4) Lee KS, Lee YS, Kim JC et al. Patient-reported goal achievement after antimuscarinic treatment in patients with overactive bladder symptoms. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 663-670 (III)
- 5) Leron E, Weintraub AY, Mastrolia SA, Schwarzman P. Overactive bladder syndrome: evaluation and management. *Curr Urol* 2018; 11: 117-125 (総説)
- 6) Lee YS, Choo MS, Cho WJ, Lee KS. Patient-reported goal and goal achievement: the most individualized method of outcome assessment in patients with lower urinary tract symptoms. *Low Urin Tract Symptoms* 2012; 4 (Suppl 1): 56-61 (総説)
- 7) Chartier-Kastler E, Rovner E, Hepp Z et al. Patient-reported goal achievement following onabotulinumtoxinA treatment in patients with neurogenic detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn* 2016; 35: 595-600 (III)
- 8) Rantell A, Cardozo L, Khullar V. Personal goals and expectations of OAB patients in the UK. *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 1194-1200 (II)
- 9) Kaviani A, Khavari R. Disease-specific outcomes of botulinum toxin injections for neurogenic detrusor overactivity. *Urol Clin North Am* 2017; 44: 463-474 (総説)
- 10) Diagnosis and Treatment of Non-Neurogenic Overactive Bladder (OAB) in Adults: an AUA/SUFU Guideline (2019). [https://www.auanet.org/guidelines/guidelines/overactive-bladder-\(oab\)-guideline](https://www.auanet.org/guidelines/guidelines/overactive-bladder-(oab)-guideline) (GL)
- 11) Lightner DJ, Gomelsky A, Souter L, Vasavada SP. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment 2019. *J Urol* 2019; 202: 558-563 (GL)
- 12) Gormley EA, Lightner DJ, Faraday M, Vasavada SP; American Urological Association; Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment. *J Urol* 2015; 193: 1572-1580 (GL)
- 13) Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL et al; American Urological Association; Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. *J Urol* 2012; 188 (6 Suppl): 2455-2463 (GL)
- 14) Wolff GF, Kuchel GA, Smith PP. Overactive bladder in the vulnerable elderly. *Res Rep Urol* 2014; 6: 131-138 (総説)
- 15) Hutchinson A, Nesbitt A, Joshi A et al. Overactive bladder syndrome: management and treatment options.

- Aust J Gen Pract* 2020; 49: 593-598 (総説)
- 16) Marcelissen T, Rashid T, Antunes Lopes T; EAU Young Academic Urologists (YAU) functional urology working group. Oral pharmacologic management of overactive bladder syndrome: where do we stand? *Eur Urol Focus* 2019; 5: 1112-1119 (総説)
  - 17) Chancellor MB, Migliaccio-Walle K, Bramley TJ et al. Long-term patterns of use and treatment failure with anticholinergic agents for overactive bladder. *Clin Ther* 2013; 35: 1744-1751 (III)
  - 18) Brucker BM, Lee RK, Newman DK. Optimizing nonsurgical treatments of overactive bladder in the United States. *Urology* 2020; 145: 52-59 (総説)
  - 19) Palmtag H. The patient's perspective: redefining end points. *Urology* 2004; 64 (6 Suppl 1): 17-20 (総説)
  - 20) Cartwright R, Srikrishna S, Cardozo L, Robinson D. Patient-selected goals in overactive bladder: a placebo controlled randomized double-blind trial of transdermal oxybutynin for the treatment of urgency and urge incontinence. *BJU Int* 2011; 107: 70-76 (I)
  - 21) Khullar V, Marschall-Kehrel D, Espuna-Pons M et al. European content validation of the Self-Assessment Goal Achievement (SAGA) questionnaire in patients with overactive bladder. *Int Urogynecol J* 2013; 24: 1529-1536 (II)
  - 22) Khullar V, Espuna-Pons M, Marschall-Kehrel D et al. Clinical value of a patient-reported goal-attainment measure: the global development of self-assessment goal achievement (SAGA) questionnaire for patients with lower urinary tract symptoms. *Neurourol Urodyn* 2014; 33: 90-94 (II)
  - 23) Anger JT, Cameron AP, Madison R et al; Urologic Diseases in America Project. The effect of sacral neuromodulation on anticholinergic use and expenditures in a privately insured population. *Neuromodulation* 2014; 17: 72-74 (III)
  - 24) Toglia MR, Serels SR, Laramée C et al. Solifenacin for overactive bladder: patient-reported outcomes from a large placebo-controlled trial. *Postgrad Med* 2009; 121: 151-158 (I)

## 3 行動療法

### CQ4-1

生活習慣の改善は、過活動膀胱の治療として推奨されるか？

過活動膀胱と生活習慣には関係があるとされ、肥満、運動、喫煙、食事、飲水、炭酸飲料摂取、便秘などの生活習慣の改善は、過活動膀胱の治療として推奨されている。

推奨グレード A に該当するのは体重減少のみである。食事療法と運動療法の併用による体重減少は単独としても十分なエビデンスがある〔レベル 1〕。 **【推奨グレード A】**

Overactive bladder (過活動膀胱), diet (食事), lifestyle (生活指導) をキーワードとして検索し、238 の論文を抽出、2 編の総説、7 編の RCT 論文、1 編の前向き観察研究論文を引用した。

過活動膀胱と生活習慣には関係があるとされており、生活指導では食事療法と運動療法の併用による体重減少、重症の便秘、過度のカフェインやアルコール摂取、水分制限、排尿障害につながる薬剤に関する情報提供、長時間の座位や下半身の冷えを避けることなどが提唱されている。これは単独で行われるよりも、他の行動療法との組み合わせで行われていることが多い<sup>1)</sup>。高齢者に対して一般医が生活指導を行うと下部尿路症状は改善することが大規模 RCT で証明されている<sup>2)</sup>。過活動膀胱は生活習慣に関係があり、肥満、運動、喫煙、食事、飲水、炭酸飲料摂取、カフェイン摂取、便秘などの生活習慣の改善は過活動膀胱を含めた下部尿路症状の改善として推奨されている<sup>3)</sup>。

飲水制限は、過活動膀胱の症状を和らげるよく使われる治療戦略である。Hashim らは飲水量を 25% 減らすことで、排尿回数、尿意切迫感、夜間排尿回数の減少、逆に飲水量を 25%、50% 増加した場合には排尿回数の増加を認めたことを報告しており、飲水量制限は費用がかからず、非侵襲的で簡単な治療法であることを報告している<sup>4)</sup>。また、飲水量についての医療専門職からのアドバイスは 24 時間の排尿日誌にもとづいて患者ごとに検討されるべきである<sup>5)</sup>。当然ながら、飲水制限によって便秘や尿路感染症が発生することも患者に注意すべきである<sup>6)</sup>。

食事と運動療法で体重減少を行った RCT では、体重減少ができた治療群では切迫性尿失禁の有意な減少が報告されている<sup>7,8)</sup>。低脂肪食の指導を閉経後の女性に行うと、尿失禁が改善したという RCT がある<sup>9)</sup>。この RCT では尿失禁に切迫性尿失禁、腹圧性尿失禁、混合性尿失禁を含んでいるが、低脂肪食の指導を受けた群で、尿失禁回数と新規に発生した尿失禁が有意に減少していた。

多くの飲料にカフェインが含まれており、コーヒーはいうまでもないが、お茶やコーラにも含まれている。エビデンスレベルは低いですが、カフェイン摂取制限によって下部尿路症状が改善する可能性がある<sup>10)</sup>。

喫煙が尿意切迫感、排尿回数、切迫性尿失禁のリスク因子なのかどうかはよくわかっていない。インターネットを利用した調査において、20～39 歳の女性で 40 歳以上と比

較すると、より強く喫煙習慣が下部尿路症状と関連していたという報告がある<sup>11)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Wing RR, West DS, Grady D; Program to Reduce Incontinence by Diet and Exercise Group. Effect of weight loss on urinary incontinence in overweight and obese women: results at 12 and 18 months. *J Urol* 2010; 184: 1005-1010 (I)
- 2) van Eijken M, Wensing M, de Konink M et al. Health education on self-management and seeking health care in older adults: a randomised trial. *Patient Educ Couns* 2004; 55: 48-54 (I)
- 3) Le Berre M, Presse N, Morin M et al. What do we really know about the role of caffeine on urinary tract symptoms? a scoping review on caffeine consumption and lower urinary tract symptoms in adults. *Neurourol Urodyn* 2020; 39: 1217-1233 (総説)
- 4) Hashim H, Abrams P. How should patients with an overactive bladder manipulate their fluid intake? *BJU Int* 2008; 102: 62-66 (I)
- 5) Swithinbank L, Hashim H, Abrams P. The effect of fluid intake on urinary symptoms in women. *J Urol* 2005; 174: 187-189 (I)
- 6) Nambiar AK, Arlandis S, Bø K et al. European Association of Urology Guidelines on the diagnosis and management of female non-neurogenic lower urinary tract symptoms. Part 1: Diagnostics, overactive bladder, stress urinary incontinence, and mixed urinary incontinence. *Eur Urol* 2022. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.01.045>; Harding CK, Lapitan MC, Arlandis S et al. EAU guidelines on management of non-neurogenic female lower urinary tract symptoms. European Association of Urology 2022. <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Non-neurogenic-Female-LUTS-2022.pdf> (GL)
- 7) Subak LL, Wing R, West DS et al; PRIDE Investigators. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *N Engl J Med* 2009; 360: 481-490 (I)
- 8) Wing RR, West DS, Grady D et al; Program to Reduce Incontinence by Diet and Exercise Group. Effect of weight loss on urinary incontinence in overweight and obese women: results at 12 and 18 months. *J Urol* 2010; 184: 1005-1010 (I)
- 9) Rogo-Gupta LJ, Yang L, Stefanick ML et al. Low-fat dietary pattern reduces urinary incontinence in postmenopausal women: post hoc analysis of the Women's Health Initiative Diet Modification Trial. *AJOG Global Reports* 2022; 2: 100044 (II)
- 10) Le Berre M, Presse N, Morin M et al. What do we really know about the role of caffeine on urinary tract symptoms? A scoping review on caffeine consumption and lower urinary tract symptoms in adults *Neurourol Urodyn* 2020; 39: 1217-1233 (総説)
- 11) Kawahara T, Ito H, Yao M, Uemura H. Impact of smoking habit on overactive bladder symptoms and incontinence in women. *Int J Urol* 2020; 27: 1078-1086 (IV)

## CQ4-2

### 過活動膀胱に対する行動療法と薬物療法を併用することは推奨されるか？

過活動膀胱における行動療法と薬物療法の併用療法についてのRCTは限られている。併用療法と行動療法単独（主として膀胱訓練と骨盤底筋訓練）の比較では、症例数は少ないながら併用療法の有効性が認められており〔レベル2〕、推奨される。【推奨グレードB】

併用療法と抗コリン薬単独療法の比較では、併用療法がより有効とする研究と差がないとする研究がある〔ともにレベル2〕。【推奨グレード 保留】

$\beta_3$ 受容体作動薬と行動療法の併用と $\beta_3$ 受容体作動薬単独との比較に関するエビデンスはないが、抗コリン薬との効果の同等性から併用療法の有効性は示唆される。

【推奨グレード C1 : Expert Opinion】

Overactive bladder (過活動膀胱), behavior therapy (行動療法), drug therapy (薬物療法) をキーワードとして検索し, 55 の論文が抽出され, このうち本ガイドライン第2版<sup>1)</sup>, 女性下部尿路症状診療ガイドライン第2版<sup>2)</sup>に含まれる論文を除き, RCT 論文1編とガイドライン4編を引用した。

本ガイドライン第2版<sup>1)</sup>, 女性下部尿路症状診療ガイドライン第2版<sup>2)</sup>を参照されたい。

EAU ガイドライン<sup>3)</sup>では, 女性過活動膀胱に対して, 一次治療である行動療法を上回るような薬物療法の効果については一定した報告はないが, 行動療法は薬物療法より患者満足度が高い可能性があるとされている。ただ, 薬物療法に骨盤底筋訓練を加えることの利点に対しては十分なエビデンスはないとされている。一方, AUA ガイドライン<sup>4)</sup>では行動療法と抗コリン薬による治療の併用が推奨されている。

男性の過活動膀胱患者(204例)に対する試験では, 行動療法群(排尿日誌記載の上で, 骨盤底筋訓練, 膀胱訓練: 尿意切迫感のコントロールや排尿間隔を延ばすなど), 薬物療法群(トルテロジン徐放剤4mg+タムスロシン0.4mg)とそれらの併用群の治療開始前から治療6週間後のパラメータの変化を3群で比較している<sup>5)</sup>。プライマリーエンドポイントである24時間の排尿回数の変化量では, 併用群は薬物療法群より有意な改善がみられたが, 行動療法群との間では有意差はみられなかった。過活動膀胱症状スコア(OABSS), 国際前立腺症状スコア(IPSS)の評価では, 併用群はそれぞれの単独群に比較して有意な改善がみられた。

$\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬( $\beta_3$ 受容体作動薬)と行動療法の併用については, エビデンスはないが, 抗コリン薬との効果の同等性から, 併用療法においても同様の有効性が示唆される。

## 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン[第2版]. リッチヒルメディカル, 2015 (GL)
- 2) 日本排尿機能学会/日本泌尿器科学会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン[第2版]. リッチヒルメディカル, 2019 (GL)
- 3) Nambiar AK, Arlandis S, Bø K et al. European Association of Urology Guidelines on the diagnosis and management of female non-neurogenic lower urinary tract symptoms. Part 1: Diagnostics, overactive bladder, stress urinary incontinence, and mixed urinary incontinence. *Eur Urol* 2022. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.01.045>; Harding CK, Lapitan MC, Arlandis S et al. EAU guidelines on management of non-neurogenic female lower urinary tract symptoms. European Association of Urology 2022. <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Non-neurogenic-Female-LUTS-2022.pdf> (GL)
- 4) Lightner DJ, Gomelsky A, Souter L, Vasavada SP. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU Guideline Amendment 2019. *J Urol* 2019; 202: 558-563 (GL)
- 5) Burgio KL, Kraus SR, Johnson TM 2nd et al. Effectiveness of combined behavioral and drug therapy for overactive bladder symptoms in men: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 411-419 (I)

## 4 薬物療法一般

### CQ5-1

過活動膀胱治療において、最初に使用した $\beta_3$ 受容体作動薬が効果不十分・有害事象などで継続困難な場合、別の $\beta_3$ 受容体作動薬あるいは抗コリン薬への変更は推奨されるか？

過活動膀胱治療において、最初に使用した $\beta_3$ 受容体作動薬が効果不十分・有害事象などで継続困難な場合、別の $\beta_3$ 受容体作動薬への変更は考慮されるが（レベル4）、まだ十分な検証がなされているとはいえない。

ミラベグロンからビベグロンへの変更

【推奨グレード C1】

ビベグロンからミラベグロンへの変更

【推奨グレード C1 : Expert Opinion】

$\beta_3$ 受容体作動薬から抗コリン薬への変更

【推奨グレード C1 : Expert Opinion】

Overactive bladder（過活動膀胱），drug treatment（薬物療法）， $\beta_3$ -adrenoceptor agonist（ $\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬），anticholinergic drugs（抗コリン薬），switch（切り替え，変更）をキーワードとして検索し，9編の論文が抽出され，このうち1編とハンドサーチによる2編の合計3編を引用した。

最初に使用した $\beta_3$ 受容体作動薬が効果不十分・有害事象などで継続困難な場合，抗コリン薬の上乗せに関する検討はあるが，抗コリン薬への変更について検討した論文はない。そのため別の $\beta_3$ 受容体作動薬への変更についてのエビデンスを記載するが，ミラベグロンからビベグロンへの変更の検討はあるものの，ビベグロンからミラベグロンへの変更についての検討はなされていない。

実臨床に沿った検討で，212例の過活動膀胱患者に対してビベグロン50mgの8週間投与の有効性と安全性について検討した報告がある。この中でビベグロン投与前にミラベグロンが投与されていた群があるが，この群でのOABSSは投与前の $8.9 \pm 2.5$ から $4.7 \pm 3.3$ と有意に改善した。また，グレード3以上の有害事象は認められていない。ミラベグロンからビベグロンへの変更による有効性と安全性が確認されている<sup>1)</sup>。

抗コリン薬またはミラベグロンによる治療効果不十分である難治性過活動膀胱患者55例に対し，ビベグロン50mgを1日1回投与した報告がある<sup>2)</sup>。この報告では症例を過去治療群（治療効果不十分または副作用にて投与中止：19例），抗コリン薬またはミラベグロンからの切り替え群（27例），抗コリン薬への上乗せ群（ $\alpha_1$ 遮断薬へのビベグロンの追加：9例）の3群に分け，それぞれについて検討を行っている。全体では男性45例，女性10例，年齢は平均77.9歳（54-94歳）であった。副作用，効果不十分にて治療中止例を除く48例において解析を行った。3つの群いずれの場合も4-12週においてOABSSはベースラインから有意な改善を認めた（ $p < 0.05$ ）。また，IPSS，QOLスコアも有意に改善した。残尿の増加はなく，血圧，脈拍には変化を認めず，便秘，口内

乾燥も悪化を認めなかった。ビベグロンは抗コリン薬やミラベグロンに抵抗性の難治性過活動膀胱に対し、安全で有効な薬物であると思われると結論されている。

また、ミラベグロン 50 mg を内服中で効果不十分な過活動膀胱患者に対して、ビベグロン 50 mg に変更し、治療効果および循環器系への影響、副作用の発現について前向きに検討を行った報告がある<sup>3)</sup>。変更時と変更後 2, 4, 12 週の OABSS, QOL スコア, 残尿量, 血圧および脈拍の変化, 副作用の発現を比較検討している。組み入れられた 49 例中最終的に 36 例が評価された。OABSS のトータルスコアと夜間頻尿・尿意切迫感・切迫性尿失禁スコア, QOL スコアにおいて有意な改善を認めた。一方, 残尿量, 血圧および脈拍の変化は認められなかった。副作用は 4 例(残尿増加 2 例, 口内乾燥 1 例, 便秘 1 例)に認めた。ミラベグロンによる治療効果不十分な過活動膀胱患者に対してビベグロンへの変更治療は有効であり, 忍容性は高いと考えられたとされている。

#### 参考文献

- 1) Tachikawa K, Kyoda Y, Fukuta F et al. Efficacy of vibegron in patients with overactive bladder: multicenter prospective study of real-world clinical practice in Japan, SCCOP study 19-01. *Low Urin Tract Symptoms* 2022; 14: 109-116 (III)
- 2) 桑原勝孝, 相川純輝, 渡邊 望ほか. 新規  $\beta_3$  アドレナリン受容体作動薬ビベグロンの難治性過活動膀胱に対する治療効果の検討. *日排尿会誌* 2019; 30: 463-467 (III)
- 3) 鈴木一実, 古清水岳志, 坂田浩一ほか. ミラベグロン治療抵抗性過活動膀胱患者に対するビベグロンへの変更の臨床的検討. *泌外* 2020; 33: 71-75 (IV)

### CQ5-2

過活動膀胱治療において、最初に使用した抗コリン薬が効果不十分・有害事象などで継続困難な場合、別の抗コリン薬あるいは  $\beta_3$  受容体作動薬への変更は推奨されるか？

過活動膀胱の治療において最初に使用した抗コリン薬の変更を考慮するのは、使用した抗コリン薬の効果が不十分な場合と有害事象を認める場合である。最初に使用した抗コリン薬から別の抗コリン薬に変更することにより、過活動膀胱症状の改善と有害事象の軽減が認められる可能性がある〔レベル 4〕。**【推奨グレード C1】**

抗コリン薬から  $\beta_3$  受容体作動薬に変更することにより、抗コリン薬特有の有害事象の軽減が期待される〔レベル 1〕。**【推奨グレード B】**

抗コリン薬の効果が不十分な場合、 $\beta_3$  受容体作動薬に変更することにより過活動膀胱症状の改善が認められる可能性がある〔レベル 2〕。**【推奨グレード C1】**

Antimuscarinics (抗コリン薬),  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist ( $\beta_3$  アドレナリン受容体作動薬), overactive bladder (過活動膀胱) をキーワードとして検索し, 177 編の論文を抽出した。これらのうち RCT およびメタアナリシスを含む適切かつ重要と思われる 10 編を引用した。

過活動膀胱の治療薬としての抗コリン薬の有用性は高く、その有効性と安全性が確立している。しかし、最初に使用した抗コリン薬の効果が不十分な場合や抗コリン薬の有害事象を認める場合には、治療法の変更を考慮する必要がある。最初に使用した抗コリン薬の効果が不十分な場合や有害事象が問題になった場合に、他の抗コリン薬に変更することで症状の改善や有害事象の軽減がどの程度認められるかについてのエビデンスは少ない<sup>1)</sup>。

本邦における研究（安全性解析対象 3,624 例，有効性解析対象 2,932 例<sup>2)</sup>）では、抗コリン薬（ソリフェナシン，イミダフェナシン，トルテロジン徐放剤）を 4 週間以上投与しても過活動膀胱症状が残存する症例に対して、プロピペリンに変更後 4 週，8 週，12 週のすべての時点で OABSS のトータルスコアおよび 4 項目の各スコアのすべてが有意に改善し、安全性に関する懸念は認められなかったことが報告されている。フェソテロジン以外の抗コリン薬による治療に満足していなかった過活動膀胱患者 84 例を対象とした試験<sup>3)</sup>では、12 週間のフェソテロジン投与により切迫性尿失禁以外の過活動膀胱症状が有意に改善し、70% の患者がフェソテロジンによる治療に満足と回答した。

$\beta_3$  受容体作動薬であるミラベグロンとビベグロンは、抗コリン薬と同等の有効性を有し、かつ抗コリン薬に特徴的な口内乾燥や便秘などの有害事象が少ないことが多くの試験で報告されている<sup>4-7)</sup>。したがって、最初に使用した抗コリン薬が有害事象で継続できない場合、 $\beta_3$  受容体作動薬に変更することにより抗コリン薬特有の有害事象の軽減が期待される。欧州およびオーストラリアで行われたミラベグロンの第 III 相臨床試験の post-hoc 解析<sup>8)</sup>では、効果不十分あるいは有害事象を理由に抗コリン薬が中止されていた過活動膀胱患者と抗コリン薬による治療歴がない患者におけるミラベグロンの有効性は同等であり、また、抗コリン薬の中止理由（効果不十分あるいは副作用）はミラベグロンの有効性に影響しないことが報告されている。

抗コリン薬による治療に満足していなかった過活動膀胱患者 387 例を対象として、ミラベグロンを 12 週間投与した試験<sup>9)</sup>では、24 時間あたりの排尿回数，尿意切迫感回数，切迫性尿失禁回数が有意に改善し、69.3% の患者がやや満足あるいはとても満足と回答した。ソリフェナシン 5 mg による治療を受けていた過活動膀胱患者 416 例を対象とした前向き研究<sup>10)</sup>では、171 例が効果不十分あるいは有害事象によりミラベグロンに変更された。ミラベグロンに変更後、尿意切迫感が改善し、尿流量測定での最大尿流量や残尿量には変化が認められなかった。

## 参考文献

- 1) Sahai A, Belal M, Hamid R et al. Shifting the treatment paradigm in idiopathic overactive bladder. *Int J Clin Pract* 2021; 75: e13847 (総説)
- 2) Masumori N, Funato Y, Yamaguchi Y, Itoh K. Evaluation of usefulness of propiverine hydrochloride in poor responders to previous anticholinergics. *Low Urin Tract Symptoms* 2018; 10: 116-121 (IV)
- 3) Choi JB, Cho KJ, Park WH et al. Treatment satisfaction with flexible-dose fesoterodine in patients with overactive bladder who were dissatisfied with previous anticholinergic therapy: a multicenter single-arm clinical study. *Urol J* 2020; 17: 97-101 (IV)
- 4) Kelleher C, Hakimi Z, Zur R et al. Efficacy and tolerability of mirabegron compared with antimuscarinic

- monotherapy or combination therapies for overactive bladder: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol* 2018; 74: 324-333 (Syst/Meta)
- 5) Yoshida M, Takeda M, Gotoh M et al. Vibegron, a novel potent and selective  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist, for the treatment of patients with overactive bladder: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Eur Urol* 2018; 73: 783-790 (I)
  - 6) Staskin D, Frankel J, Varano S et al. International phase III, randomized, double-blind, placebo and active controlled study to evaluate the safety and efficacy of vibegron in patients with symptoms of overactive bladder: EMPOWUR. *J Urol* 2020; 204: 316-324 (I)
  - 7) Su S, Liang L, Lin J et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of vibegron vs antimuscarinic monotherapy for overactive bladder. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e23171 (Syst/Meta)
  - 8) Khullar V, Cambroneiro J, Angulo JC et al. Efficacy of mirabegron in patients with and without prior antimuscarinic therapy for overactive bladder: a post hoc analysis of a randomized European-Australian phase 3 trial. *BMC Urol* 2013; 13: 45 (I)
  - 9) Ko KJ, Choo MS, Chang YS et al. A multicenter prospective study for overactive bladder patient treatment satisfaction with mirabegron after being unsatisfied with antimuscarinic therapy (FAVOR study). *Neurourol Urodyn* 2020; 39: 2417-2424 (IV)
  - 10) Wang CC, Kuo HC. Factors associated with antimuscarinic drug persistence and increasing drug persistence after switching to mirabegron for overactive bladder patients. *J Formos Med Assoc* 2019; 118: 279-284 (IV)

## CQ6-1

過活動膀胱治療において、抗コリン薬または $\beta_3$ 受容体作動薬の単独投与の効果が不十分な場合、抗コリン薬と $\beta_3$ 受容体作動薬の併用投与は推奨されるか？

抗コリン薬であるソリフェナシン単独投与の効果が不十分な場合、 $\beta_3$ 受容体作動薬であるミラベグロンの追加併用投与の有効性・安全性は確認されており〔レベル1〕、推奨される。  
【推奨グレードA】

ミラベグロン単独投与の効果が不十分な場合に、抗コリン薬であるソリフェナシン 5 mg, プロピペリン 20 mg, イミダフェナシン 0.2 mg またはトルテロジン徐放剤 4 mg の追加併用投与は、その有効性・安全性を支持する報告があり〔レベル2〕、推奨される。  
【推奨グレードB】

ソリフェナシン以外の抗コリン薬の単独投与の効果が不十分な場合、ミラベグロンの追加併用投与の有効性は確認されていない。  
【推奨グレードC1】

抗コリン薬または $\beta_3$ 受容体作動薬であるビベグロンの単独投与の効果が不十分な場合、抗コリン薬とビベグロンの併用投与の有効性・安全性を十分に検証した報告はない。  
【推奨グレードC1 : Expert Opinion】

Overactive bladder (過活動膀胱),  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist ( $\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬), mirabegron (ミラベグロン) または vibegron (ビベグロン), antimuscarinics (抗コリン薬), combination therapy (併用療法) をキーワードとして検索し、検出された 89 編の論文のうち 10 編を引用した。

抗コリン薬であるソリフェナシンと $\beta_3$ 受容体作動薬であるミラベグロンの併用投与の

有効性・安全性を支持する複数の臨床試験〔海外で行われた臨床第II相試験(SYMPHONY試験<sup>1)</sup>、臨床第III相試験(SYNERGY試験<sup>2,3)</sup>、BESIDE試験<sup>4)</sup>、SYNERGY II試験<sup>5)</sup>)と国内で行われた臨床第IV相試験(MIRAI試験<sup>6)</sup>、MILAI II試験<sup>7)</sup>〕の成績が報告されている。

海外臨床第II相試験であるSYMPHONY試験<sup>1)</sup>では、ソリフェナシン5mg単独投与に比べて、ソリフェナシン(5mgまたは10mg)とミラベグロン(25mgまたは50mg)の併用投与は、平均1回排尿量、1日あたりの排尿回数および尿意切迫感回数を有意に改善させる相乗効果があることが示された。一方、安全性に関しては、両薬剤の併用投与は、便秘の発生頻度が単独投与に比べてやや増加する傾向(ソリフェナシン10mg単独で5.1%、ソリフェナシン10mg+ミラベグロン50mgで9.9%)があった以外には、有害事象の頻度について単独投与と有意な差を認めず、心拍数、血圧、心電図所見に有意な影響を及ぼさなかった。

さらに、海外臨床第III相試験であるSYNERGY試験では、7日間の排尿日誌上、尿失禁を少なくとも3回認める過活動膀胱患者を対象として、6群〔プラセボ、併用投与群2群(ソリフェナシン5mg+ミラベグロン25mg、ソリフェナシン5mg+ミラベグロン50mg)、単独投与群3群(ソリフェナシン5mg、ミラベグロン25mg、ミラベグロン50mg)〕に無作為に割り付けて12週間投与した。主要評価項目は、1日平均尿失禁回数および1日平均排尿回数の治療前後での変化であったが、1日平均尿失禁回数の減少は、ソリフェナシン5mg+ミラベグロン50mgの併用投与群が単独投与群3群およびプラセボ投与群と比べて有意に大きく、1日平均排尿回数の減少は、併用投与の2群において、単独投与の3群およびプラセボ投与群と比較して有意に大きかった<sup>2)</sup>。加えて、併用投与の2群では、単独投与3群と比べて、OAB-q Symptom bother score、健康関連QOL(HRQOL)トータルスコアおよびPPBC(patient perception of bladder condition)といったQOLに対する効果も有意に高かった<sup>3)</sup>。

また、ソリフェナシン5mg+ミラベグロン50mgの併用療法の長期の安全性と有効性は、OAB-wet患者を対象に12カ月間にわたって検証した海外臨床第III相試験であるSYNERGY II試験<sup>5)</sup>によって実証された。各種抗コリン薬単独投与およびソリフェナシン+ミラベグロンの併用投与の有効性・安全性をミラベグロン50mg単独投与と比較したネットワークメタアナリシス<sup>8)</sup>では、ソリフェナシン5mg+ミラベグロン50mgの併用投与はミラベグロン50mg単独投与と比べて、1日平均排尿回数および1日あたりの切迫性尿失禁回数を有意に減少することが示された。

ソリフェナシンの単独療法(5mg4週間投与)に反応しなかったOAB患者を対象とした海外での臨床第IIIB相試験(BESIDE試験<sup>4)</sup>)では、ソリフェナシン5mgとミラベグロン(25mg4週投与後50mgに増量)の併用投与、ソリフェナシン5mg単独投与、ソリフェナシン10mg単独投与の3群に無作為に割り付けて12週間投与した結果、併用投与群は、ソリフェナシン5mg単独投与群および10mg単独投与群と比較して、1日あたりの平均尿失禁回数(主要評価項目)および1日平均排尿回数が有意に減少し、3日間の尿失禁回数についてもソリフェナシン5mg単独投与群と比較して有意に減少した。

加えて、国内で行われた臨床第IV相試験(MILAI試験)<sup>6)</sup>では、ソリフェナシン(2.5 mgまたは5 mgを少なくとも4週間)投与で過活動膀胱症状が十分に改善しない患者を対象に、ミラベグロン(25 mg 8週投与後、必要に応じて50 mgに増量)を16週間追加併用する治療を行ったところ、重篤な有害事象はなく、OABSS、OAB-q SFならびに排尿日誌上の有効性評価項目は、併用投与前と比べて有意な改善を認めた。

一方、国内で行われた臨床第IV相試験(MILAI II試験)<sup>7)</sup>では、ミラベグロン50 mg単独投与を少なくとも6週間行ったが、その効果が不十分であった過活動膀胱患者を対象として、ミラベグロン50 mgにソリフェナシン5 mg、プロピペリン20 mg、イミダフェナシン0.2 mg、トルテロジン徐放剤4 mgのいずれかを追加併用投与する4群に無作為割り付けして52週間投与し、その安全性と有効性を検証した。ただし、8週間投与した時点で効果が不十分と判断した場合にはトルテロジン徐放剤以外の抗コリン薬は投与量を2倍に増加することが認められ、増量後に有害事象が認められた場合は、元の投与量に戻すこととした。全体で治療薬に関連した有害事象を46.8%の患者に認め、4群いずれも同程度の頻度であった。口内乾燥(25.2%)、鼻咽頭炎(21.6%)、便秘(16.5%)が頻度の高い有害事象であった。有害事象発現率や主な副作用に安全上の懸念は認められなかった。バイタルサイン、QTc間隔、残尿量の変化は、臨床上問題のない範囲であった。また、いずれの投与群も、OABSSおよびOAB-q SFは併用投与前と比べて有意に改善し、52週にわたってその改善は維持され、排尿日誌上の有効性評価項目もすべて有意に改善した。

他方、ソリフェナシン以外の抗コリン薬単独投与で効果が不十分な過活動膀胱患者を対象として、ミラベグロンを追加併用投与した場合の有効性・安全性を直接的に検証した報告はない。

ビベグロンについては、海外臨床第IIb相試験<sup>9)</sup>において、プラセボ投与、トルテロジン徐放剤4 mg単独投与、ビベグロン100 mg単独投与、トルテロジン徐放剤4 mg+ビベグロン100 mg併用投与の4群に無作為割り付けして4週間投与した結果、併用投与群はトルテロジン徐放剤4 mg単独投与と比べて、平均1日排尿回数(主要評価項目)ならびに1日あたりの尿意切迫感回数をより大きく減少し、1日あたりの尿意切迫感回数については群間で有意差があった。本邦でのビベグロンの標準投与量は50 mgであり、100 mgの投与は認められていないため、この結果を参考とすることは困難である。

国内で行われた、ビベグロン50 mg(100 mgへの増量可)を52週間投与した場合の安全性・有効性を検証した臨床第III相長期投与試験<sup>10)</sup>では、抗コリン薬で過活動膀胱症状が残る患者も評価対象として含まれており、抗コリン薬との併用可とされていたが、抗コリン薬(ソリフェナシン、フェソテロジン、イミダフェナシン、プロピペリン)併用の有無別の有効性と安全性の評価は十分には行われていない。

以上の報告から、ソリフェナシンとミラベグロンの併用投与については、それぞれの単独投与で効果が不十分な場合に推奨される。また、ミラベグロン単独投与の効果が不十分な場合に、ソリフェナシン5 mgのほかに、プロピペリン20 mg、イミダフェナシン0.2 mgまたはトルテロジン徐放剤4 mgの追加併用投与も推奨される。

他方、抗コリン薬の単独投与またはビベグロンの単独投与の効果が不十分な場合、抗コリン薬とビベグロンの併用投与の有効性・安全性を直接的に検証した臨床報告はなく、今後、実証されることが待たれる。

#### 参考文献

- 1) Abrams P, Kelleher C, Staskin D et al. Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: efficacy and safety results from a randomised, double-blind, dose-ranging, phase 2 study (Symphony). *Eur Urol* 2015; 67: 577-588 (II)
- 2) Herschorn S, Chapple CR, Abrams P et al. Efficacy and safety of combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in patients with overactive bladder (SYNERGY study). *BJU Int* 2017; 120: 562-575 (I)
- 3) Robinson D, Kelleher C, Staskin D et al. Patient-reported outcomes from SYNERGY, a randomized, double-blind, multicenter study evaluating combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in OAB patients. *Neurourol Urodyn* 2018; 37: 394-406 (I)
- 4) Drake MJ, Chapple C, Esen AA et al; BESIDE study investigators. Efficacy and safety of mirabegron add-on therapy to solifenacin in incontinent overactive bladder patients with an inadequate response to initial 4-week solifenacin monotherapy: a randomised double-blind multicentre phase 3B study (BESIDE). *Eur Urol* 2016; 70: 136-145 (I)
- 5) Gratzke C, van Maanen R, Chapple C et al. Long-term safety and efficacy of mirabegron and solifenacin in combination compared with monotherapy in patients with overactive bladder: a randomised, multicentre phase 3 study (SYNERGY II). *Eur Urol* 2018; 74: 501-509 (I)
- 6) Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y et al. Safety and efficacy of mirabegron as 'add-on' therapy in patients with overactive bladder treated with solifenacin: a post-marketing, open-label study in Japan (MILAI study). *BJU Int* 2015; 116: 612-622 (III)
- 7) Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y et al. Long-term safety and efficacy of antimuscarinic add-on therapy in patients with overactive bladder who had a suboptimal response to mirabegron monotherapy: a multicenter, randomized study in Japan (MILAI II study). *Int J Urol* 2019; 26: 342-352 (I)
- 8) Kelleher C, Hakimi Z, Zur R et al. Efficacy and tolerability of mirabegron compared with antimuscarinic monotherapy or combination therapies for overactive bladder: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol* 2018; 74: 324-333 (Syst/Meta)
- 9) Mitcheson HD, Samanta S, Muldowney K et al. Vibegron (RVT-901/MK-4618/KRP-114V) administered once daily as monotherapy or concomitantly with tolterodine in patients with an overactive bladder: a multicenter, phase IIb, randomized, double-blind, controlled trial. *Eur Urol* 2019; 75: 274-282 (I)
- 10) Yoshida M, Kakizaki H, Takahashi S et al. Long-term safety and efficacy of the novel  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist vibegron in Japanese patients with overactive bladder: a phase III prospective study. *Int J Urol* 2018; 25: 668-675 (I)

### CQ6-2

混合性尿失禁に対して、抗コリン薬または $\beta_3$ 受容体作動薬の投与は推奨されるか？

混合性尿失禁に対する抗コリン薬または $\beta_3$ 受容体作動薬であるミラベグロンの有用性に関しては、切迫性尿失禁が優位な場合には十分なエビデンスがあり、推奨される〔レベル1〕。  
[推奨グレードA]

Mixed urinary incontinence (混合性尿失禁), antimuscarinics (抗コリン薬),  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist ( $\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬) をキーワードとして本ガイドライン第2版以降

の文献を検索し、282編の論文を抽出した。これらのうち適切かつ重要と思われる4編を引用した。

腹圧性尿失禁と切迫性尿失禁を合併する混合性尿失禁に対する治療法には、膀胱訓練や骨盤底筋訓練を含む行動療法、薬物療法、手術療法があるが、初期治療として行動療法と薬物療法を行うことが推奨される<sup>1)</sup>。

これまでに施行された複数の大規模なプラセボ対照二重盲検試験において、切迫性尿失禁が優位な混合性尿失禁患者において、8週間のトルテロジン徐放剤(4 mg)、あるいはソリフェナシン(5 mgまたは10 mg)の投与により、プラセボ投与に比較して24時間あたりの排尿回数、尿意切迫感回数、尿失禁回数が有意に減少したことが報告されている<sup>1)</sup>。

混合性尿失禁患者49例を対象としてプロピペリンの有効性を検討した国内での試験では、12週間のプロピペリン投与により切迫性尿失禁および腹圧性尿失禁がそれぞれ63.9%、44.3%減少したことが報告されている<sup>2)</sup>。

切迫性尿失禁あるいは混合性尿失禁のある患者626例を対象として経皮的オキシブチニンゲル3%の有効性を検討したプラセボ対照二重盲検試験では、オキシブチニンゲル(1日84 mg)を12週間使用することにより、プラセボに比較して24時間あたりの排尿回数および1週間あたりの尿失禁回数が有意に減少した<sup>3)</sup>。

過活動膀胱患者を対象としてミラベグロンの有効性を検討した国内での第III相および第III相のプラセボ対照二重盲検試験を統合したpost-hoc解析では、切迫性尿失禁あるいは混合性尿失禁のある患者群に対するミラベグロンの有効性が検討された<sup>4)</sup>。切迫性尿失禁の患者群では、プラセボ投与に比較して、ミラベグロン投与により24時間あたりの尿意切迫感回数と尿失禁回数が有意に改善した。一方、混合性尿失禁の患者群では、プラセボ投与に比較して、ミラベグロン投与により24時間あたりの尿失禁回数が有意に改善したが、尿意切迫感回数の有意な改善は認められなかった。ミラベグロン投与後の尿失禁正常率(尿失禁消失率)は、切迫性尿失禁の患者群で47.2%、混合性尿失禁の患者群で49.6%であった。

## 参考文献

- 1) Nambiar AK, Arlandis S, Bø K et al. European Association of Urology Guidelines on the diagnosis and management of female non-neurogenic lower urinary tract symptoms. Part 1: Diagnosis, overactive bladder, stress urinary incontinence, and mixed urinary incontinence. *Eur Urol* 2022; 82: 49-59 (GL)
- 2) Minagawa T, Gotoh M, Yokoyama O et al; FRESH study group. Therapeutic effect of propiverine hydrochloride on mixed-type urinary incontinence in women: The Female Urgency and Stress Urinary Incontinence Study of Propiverine Hydrochloride trial. *Int J Urol* 2018; 25: 486-491 (IV)
- 3) Goldfischer ER, Sand PK, Thomas H, Peters-Gee J. Efficacy and safety of oxybutynin topical gel 3% in patients with urgency and/or mixed urinary incontinence: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurourol Urodyn* 2015; 34: 37-43 (I)
- 4) Takahashi S, Mishima Y, Kuroishi K, Ukai M. Efficacy of mirabegron, a  $\beta_3$ -adrenoreceptor agonist, in Japanese women with overactive bladder and either urgency urinary incontinence or mixed urinary incontinence: post-hoc analysis of pooled data from two randomized, placebo-controlled, double-blind studies. *Int J Urol* 2022; 29: 7-15 (I)

## 5 薬物療法の安全性、治療継続性

### CQ7

抗コリン薬投与開始時に、併用薬の抗コリン作用の確認は推奨されるか？

過活動膀胱の際に、治療に安易に抗コリン薬を用いると抗コリン作用のある薬剤の累積投与によって、様々な有害事象が生じる可能性がある。すでに抗コリン作用のある薬剤を投与されている可能性が少なくないため、抗コリン薬投与開始時に、併用薬の抗コリン作用の確認は推奨される〔レベル4〕。  
**〔推奨グレード B : Expert Opinion〕**

Overactive bladder(過活動膀胱), anticholinergic(抗コリン薬), burden(負荷)をキーワードとして検索し、抽出された40論文中11編を引用した。

過活動膀胱で第一選択薬の一つとして使用される抗コリン薬に代表される抗コリン作用のある各種薬剤の累積投与によって、認知機能障害、転倒・転落、骨折などが生じること、さらに入院や死亡にも関連していることが報告されている。

Grayらは、3,434例の65歳以上の認知機能に問題のない高齢者を対象に平均7.3年間にわたって前向きに経過観察をしたところ797例(23.2%)に認知症とアルツハイマー病を認めたが、3年以上の抗コリン薬に代表される抗コリン作用のある薬剤投与があった場合に約1.5~1.6倍の発症リスクの上昇を認めたと報告している<sup>1)</sup>。Dmochowskiらは、同様に6編の論文をもとにしたシステムティックレビューで、3カ月以上の抗コリン作用のある薬剤投与によって、認知症のリスクが1.46倍になり、このリスクは抗コリン作用のある薬剤投与期間が長くなるほど増加すると報告している<sup>2)</sup>。このように、抗コリン作用のある薬剤の累積投与には注意が必要である。

抗コリン作用のある薬剤の投与負荷については、近年 Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) スケールが用いられ、定量的に解析されている<sup>3)</sup>。Reinoldらは、16,470,946例を対象に抗コリン作用のある薬剤の投与負荷の状態についてACBスケールを用いて観察したところ、高齢者ではACBスケールが3点以上となる割合は男女ともに上昇すると報告している<sup>4)</sup>。本邦で行われた調査でも、大学病院および市中病院に通院中の患者を対象にACBスケールを用いて検討したところ、ACBスケールの合計点は3~4点であった<sup>5)</sup>。

ACBスケールの合計点が増加するにつれて認知機能障害や入院のリスクが増加することが報告されている<sup>6,7)</sup>。また、転倒・転落、骨折についても、ACBスケールを用いた抗コリン作用のある薬剤の投与負荷の状態との関連性の検討でも、抗コリン作用のある薬剤の投与負荷の状態が高くなるにつれて転倒・転落、骨折のリスクが増加していた<sup>8)</sup>。さらに、死亡にも関連している<sup>9)</sup>。

一方、過活動膀胱の治療に抗コリン薬を用いるとACBスケールの合計点が高くなることが報告されている。Chatterjeeらは、123,308例の過活動膀胱を伴う施設入所者を対

象に ACB スケールを用いて抗コリン作用のある薬剤の投与負荷の状態について検討したところ、87.2%の対象者で何らかの抗コリン作用のある薬剤が投与されており、27.2%では高度な投与負荷の状態であった<sup>10)</sup>。本邦で行われた研究でも、Yoshidaらは、1,261,126例の外来患者を対象に検討したところ、過活動膀胱患者では非過活動膀胱患者に比べて ACB スケールの合計点が高値であった。さらに、過活動膀胱患者の中でミラベグロンを投与されている患者では ACB スケールの合計点が非過活動膀胱患者と同等であったのに対し、抗コリン薬を投与されている患者では高値であった。このように過活動膀胱患者においても、抗コリン薬の投与の有無が抗コリン作用のある薬剤の累積投与に関与している<sup>11)</sup>。Shiotaらも同様の報告をしている<sup>5)</sup>。

過活動膀胱の治療に安易に抗コリン薬を用いると抗コリン作用のある薬剤の累積投与によって、様々な有害事象が生じる可能性がある。そのため、抗コリン薬投与開始時に併用薬の抗コリン作用の確認は推奨される。一方、抗コリン作用のある薬剤の累積投与の指標として ACB スケールが用いられているが、必ずしも本邦で使用されている薬剤を網羅しているわけではない。そのため、本邦で使用されている薬剤にあった新たなスケールの開発も期待される。

#### 参考文献

- 1) Gray SL, Anderson ML, Dublin S et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 401-407 (IV)
- 2) Dmochowski RR, Thai S, Iglay K et al. Increased risk of incident dementia following use of anticholinergic agents: a systematic literature review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn* 2021; 40: 28-37 (Syst/Meta)
- 3) Boustani M, Campbell N, Munger S et al. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health* 2008; 4: 311-320 (総説)
- 4) Reinold J, Braitmaier M, Riedel O, Haug U. Anticholinergic burden: first comprehensive analysis using claims data shows large variation by age and sex. *PLoS One* 2021; 16: e0253336 (V)
- 5) Shiota T, Torimoto K, Okuda M et al. Cognitive burden and polypharmacy in elderly Japanese patients treated with anticholinergics for an overactive bladder. *Low Urin Tract Symptoms* 2020; 12: 54-61 (V)
- 6) Campbell NL, Perkins AJ, Bradt P et al. Association of anticholinergic burden with cognitive impairment and health care utilization among a diverse ambulatory older adult population. *Pharmacotherapy* 2016; 36: 1123-1131 (V)
- 7) Fox C, Richardson K, Maidment ID et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 1477-1483 (V)
- 8) Szabo SM, Gooch K, Schermer C et al. Association between cumulative anticholinergic burden and falls and fractures in patients with overactive bladder: US-based retrospective cohort study. *BMJ Open* 2019; 9: e026391 (V)
- 9) Suehs BT, Caplan EO, Hayden J et al. The relationship between anticholinergic exposure and falls, fractures, and mortality in patients with overactive bladder. *Drugs Aging* 2019; 36: 957-967 (V)
- 10) Chatterjee S, Walker D, Kimura T, Aparasu RR. Prevalence and factors associated with cumulative anticholinergic burden among older long-stay nursing home residents with overactive bladder. *Drugs Aging* 2021; 38: 311-326 (V)
- 11) Yoshida M, Kato D, Nishimura T et al. Anticholinergic burden in the Japanese elderly population: use of antimuscarinic medications for overactive bladder patients. *Int J Urol* 2018; 25: 855-862 (V)

## CQ8

## 抗コリン薬の副作用に対してどのような対処法が推奨されるか？

抗コリン薬の副作用が生じた際には、その原因となっている薬剤の種類の変更や減量または中止が第一選択となるが、エビデンスレベルは低いものの、様々な対処法が報告されている。薬剤の減量または中止が困難な症例では、抗コリン薬を継続した上で個々の症例の症状にあわせて対応していくことが勧められる〔レベル5〕。

【推奨グレード C1 : Expert Opinion】

抗コリン薬の代表的な副作用に対する対処法として重要と考えられる文献、ガイドラインを引用した。

抗コリン薬を使用する際には、全身のムスカリン受容体を遮断することによる副作用が生じることがあり、その重症度によっては抗コリン薬の服薬コンプライアンスに影響を与えることが少なくない。副作用が生じた際には、その原因となっている抗コリン薬の減量または中止や他の抗コリン薬、 $\beta_3$ 受容体作動薬などほかの薬剤への変更を行う<sup>1)</sup>。

本CQでは、抗コリン薬の代表的な副作用である口内乾燥と便秘、さらにオキシブチニン経皮吸収型製剤による皮膚反応に対する対処法を以下に記す。

### 1. 口内乾燥

抗コリン薬による口内乾燥に対する対処法に関する有益な論文はなかったため、口内乾燥に関する1編の論文を引用し、また本ガイドライン第2版<sup>2)</sup>を参考にした。

一般に抗コリン薬による口内乾燥は可逆的であり、抗コリン薬の使用を中止または減量することで正常もしくはそれに近い唾液分泌量になることが多い。しかし、過活動膀胱では抗コリン薬を中止または減量することが困難であることが少なくない。

エビデンスレベルは低いが、口内乾燥に対して一般的に行われている対処法を以下に記した。

#### ●唾液腺マッサージ

唾液腺である耳下腺、顎下腺、舌下腺を指圧によって刺激を行い、唾液の分泌を促す方法である。確立された方法はないが、唾液腺のある部位を的確にマッサージすることで、有効に唾液の分泌を促すことができる<sup>2,3)</sup>。

#### ●保湿剤

スプレー状またはジェル状の保湿剤が数多く市販されているが、口腔粘膜への直接的な保湿としてヒアルロン酸などのムコ多糖を含有している保湿剤が有効であり、保湿力が高いのが特徴である。スプレータイプが使いやすく、口腔内にスプレーを5~6回程度噴霧しなじませるように使用する。唾液の分泌が低下する食後1~2時間ほど経った食間の時間帯に行くと効率的である。ジェル状のタイプは、口腔内へ停留するため、保湿効果の持続が期待できる。また、ジェル状のタイプを塗布した後に口腔内をマッサージすることで唾液の分泌を促す効果も期待できる<sup>2,3)</sup>。

表5 口内乾燥に有効と考えられる漢方薬<sup>4)</sup>

薬剤名	分類	主な証	症状・備考	主な適応症
白虎加人参湯 (ビャッコカニンジントウ)	清熱剤	実～中	歯髄炎などの疼痛にも有効	口腔乾燥症
滋陰降火湯(ジインコウカトウ)	滋潤剤	中～虚	皮膚乾燥, 粘性痰	口腔乾燥症
五苓散(ゴレイサン)	利水剤	実～虚	舌苔湿潤, 舌胖大, 歯痕	頭痛
麦門冬湯(バクモンドウトウ)	滋潤剤	中～虚	痰が切れにくい, 乾燥傾向	咳・気管支喘息
十全大補湯(ジュウゼンタイホトウ)	気血双補	中～虚	溝上舌, 疲れやすい	貧血, 舌痛症
柴胡桂枝乾姜湯 (サイコケイシカンキョウトウ)	和解剤	中～虚	顔色すぐれず, 精神症状あり	神経症
小柴胡湯(ショウサイコトウ)	和解剤	中程度	口中不快, 舌苔	リンパ腺炎
八味地黄丸(ハチミジオウガン)	温裏補陽	実～虚	舌は湿で, 淡白	貧血, 舌痛症
当帰芍薬散(トウキシャクヤクサン)	利水剤	中～虚	冷え性, 舌薄白苔	貧血, 更年期障害
柴朴湯(サイボクトウ)	和解剤	中～虚	喉の詰まる感じ, 神経症状	不安神経症

(Copyright 2006 The Journal of the Kyushu Dental Society)

### ●含嗽剤

保湿剤を含有した含嗽剤が多数市販されている。含嗽剤を決められた濃度で希釈し、1回あたり10～15秒程度のうがいを1日3回程度行う<sup>2)</sup>。

### ●人工唾液

本邦ではサリベート<sup>®</sup>が医薬品として処方されているが、シェーグレン症候群または頭頸部放射線照射による唾液腺障害における口内乾燥症に保険適用されているのみである<sup>2)</sup>。

### ●漢方薬

口内乾燥に有効とされる漢方薬を表5に示す。口内乾燥症の病名で処方可能なものは、白虎加人参湯と滋陰降火湯であるが、そのほかの漢方薬についても口内乾燥に有効との報告がある<sup>5)</sup>。漢方薬は、身体のバランスを改善することによって症状の改善をもたらすことから、一般に症状の改善までに2週間～3カ月と経過が長くなる。漢方薬とともに保湿剤などによる口腔内の保湿を行うことを併用しながら治療をすると効果が出やすい。

### ●ピロカルピン塩酸塩(サラジェン<sup>®</sup>)

ムスカリン受容体に作用を示す副交感神経刺激薬で、唾液分泌促進作用を有する口腔乾燥症状改善薬である。抗コリン薬とピロカルピンの併用で抗コリン薬による口腔乾燥の頻度が減少したという報告があるものの<sup>6)</sup>、本邦でのピロカルピン(サラジェン<sup>®</sup>)の保険適用は頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状、およびシェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状となっている。ただし、消化管および膀胱頸部に閉塞のある患者では、「消化管または膀胱筋を収縮または緊張させ、症状を悪化させるおそれがある」ので慎重に

表6 本邦において便秘で使用される主な薬剤名

	薬剤名
浸透圧性下剤	・酸化マグネシウム ・水酸化マグネシウム など
刺激性下剤	・センナ ・センノシド ・ピコスルファートナトリウム ・ピサコジル (坐薬) ・炭酸水素ナトリウム・無水リン酸二水素ナトリウム (坐薬) など
新規薬剤	・ルビプロストン：クロライドチャネルアクチベーター ・リナクロチド：グアニル酸シクラーゼC受容体アゴニスト
その他	・グリセリン (浣腸) ・ポリカルボフィルカルシウム (過敏性腸症候群) ・大黃甘草湯, 大建中湯などの漢方薬 など

投与する。

### ● チューイングガム

シュガーフリーのチューイングガムは、味覚神経を刺激し唾液の分泌を促す<sup>2,3,7)</sup>。

### ● ビタミンC

口内乾燥に対して、人工唾液よりも効果があると報告されている<sup>2,7)</sup>。しかし、長期使用では歯のエナメル質への悪影響がある。

### ● リンゴ酸、クエン酸

酸の作用によって、唾液分泌が誘発される<sup>3)</sup>。しかし、これらも長期使用では歯のエナメル質への悪影響がある。

## 2. 便秘

抗コリン薬による便秘に対する対処法に関する有益な論文はなかったので、「慢性便秘症診療ガイドライン」<sup>8)</sup>を参照した。下剤は、広く使用されているが、その種類とその効果は多様である (表6)。

### ● 生活習慣の改善・食事療法

可能であれば、原因となっている抗コリン薬の減量を試みるが、それ以外に適度な運動や過度とならない程度の水分摂取、朝食後にトイレに行く時間を確保することなど、規則正しい生活を送るように指導する。また、食事では食物繊維を1日あたり男性20g以上、女性18g以上摂取することを目標に、食物繊維の豊富な食事や食物繊維を含むサプリメントを摂ることが勧められる。また、腹壁マッサージも有効であるとされている。

### ● プロバイオティクス

腸内細菌のバランスを改善することで排便回数を増加することができる。

### ● 浸透圧性下剤

ライフスタイルの改善・食事療法でも便秘の十分な改善が得られない場合に、推奨される薬物療法である。本邦では、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、クエン酸マ



図5 (製品の患者向け医薬品ガイドを参考にして作成)

グネシウム、マグネシウムミルクが使用されている。高齢者では、腎機能障害を認める場合、血清マグネシウムが上昇することが報告されており、注意が必要である。海外ではポリエチレングリコールが推奨されているが、本邦では、大腸内視鏡検査、バリウム注腸X線造影検査および大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除に対してのみ適用があり、便秘には保険適用がない。また、ラクツロースも推奨されているが、本邦においては成人ではアンモニア血症に伴う精神神経障害・手指振戦(ふるえ)・脳波異常の改善と産婦人科手術後の排ガス・排便の促進に保険適用があるのみである。

#### ● 刺激性下剤

浸透圧性下剤で効果が不十分な場合、単独または浸透圧性下剤との併用が勧められる。長期連用により耐性が出現し難治性便秘になることもあるため、屯用または短期間の投与が勧められる。

#### ● 新規薬剤

慢性便秘症に対して、新規薬剤としてルビプロストン(クロライドチャンネルアクチベーター)やりナクロチド(グアニル酸シクラーゼC受容体アゴニスト)が使用されている。両薬剤とも慢性便秘症に有効であり、推奨される。

#### ● その他

本邦ではそのほかの薬剤も経験上使用されているが、適切な量を使用すれば、安全に十分な効果が得られる。

### 3. 皮膚反応

オキシブチニン経皮吸収型製剤の副作用である皮膚反応に対する対処法に関する有益な論文はなかったので、製造・販売元で推奨されている対処法を参考にした。

#### ● オキシブチニン経皮吸収型製剤の貼り方

1日1回、1枚を下腹部、腰部または大腿部のいずれかに貼付するが、皮膚刺激などの適用部位の皮膚症状を回避するために、毎回貼る場所を変更することが勧められている(図5)。

#### ● 一般的な皮膚障害に対する予防

保湿・保護を目的とする保湿剤は、皮膚の乾燥を防止し、皮膚の掻痒感の軽減に有用であるとされている(表7)。保湿剤の使い方としては、経皮吸収型製剤の貼付予定部

表7 主な保湿剤

カテゴリ	代表的な製品名	作用と特徴
ヘパリン類似物質含有製剤	ヒルドイド® など	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ヘパリン類似物質はその水分保有能により高い保湿効果を発揮するほか、血行促進作用も有する</li> <li>・皮膚への刺激性がなく、ベタつきも少ないが、製剤種類によりわずかなにおいがある</li> </ul>
油脂性基剤型製剤（ワセリンなど）	白色ワセリン プロベト® など	<ul style="list-style-type: none"> <li>・油脂成分が皮膚表面を覆って水分の蒸発を防ぐことで、角質層における水分の貯留を促す</li> <li>・皮膚への刺激性はほとんどないが、ベタつきがある</li> </ul>
尿素含有製剤	セラチナミンコーワ® ウレパール® パスタロン® など	<ul style="list-style-type: none"> <li>・尿素がもつ水分保有能を利用したもので、保湿効果や角質層を柔らかくする効果がある</li> <li>・ベタつきは少ないが、皮膚へのわずかな刺激性がある</li> </ul>
ビタミン類含有製剤	ユベラ® 軟膏 ザーネ® 軟膏 など	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ビタミンAによる皮膚乾燥抑制作用がある（製剤により血行促進作用のあるビタミンE配合もある）</li> <li>・ベタつきは少ない</li> </ul>

ヘパリン類似物質が勧められるが、皮膚が傷ついたり、ひび割れがある場合はワセリンを使用する。

[塩原哲夫. 薬局 2013; 64: 3159-3166 (大谷道輝, 宮地良樹 編. 薬局で役立つ皮膚科治療薬 FAQ. メディカルレビュー, 2010 をもとに作成) より一部改変]

位全体に保湿剤を十分塗ること、塗布する時期は入浴後、皮膚が湿っている間に塗ること、などが勧められている。また、塗布回数は1日1回塗布よりも1日2回塗布のほうがより効果的であるとされており、可能ならば経皮吸収型製剤を貼付する1週間前から保湿剤を塗布しておくことが勧められる。

過活動膀胱の治療を継続する上で、抗コリン薬の副作用への対応が一つの大きな要因となっている。エビデンスレベルは低いものの、様々な対処法が報告されているので、個々の症例の状態にあわせて対応していくことが勧められる。

#### 参考文献

- 1) Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL et al; American Urological Association; Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. *J Urol* 2012; 188 (6 Suppl): 2455-2463 (GL)
- 2) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2015 (GL)
- 3) Kapourani A, Kontogiannopoulos KN, Manioudaki AE et al. A review on xerostomia and its various management strategies: the role of advanced polymeric materials in the treatment approaches. *Polymers (Basel)* 2022; 14: 850 (総説)
- 4) 柿木保明. 高齢者における口腔乾燥症. 九州歯会誌 2006; 60: 43-50 (総説)
- 5) 王 宝禮. 口腔乾燥症治療への漢方薬の選択の展望. 歯薬物療 2017; 36: 37-40 (総説)
- 6) Dmochowski RR, Staskin DR, Duchin K et al. Clinical safety, tolerability and efficacy of combination tolterodine/pilocarpine in patients with overactive bladder. *Int J Clin Pract* 2014; 68: 986-994 (III)
- 7) Visvanathan V, Nix P. Managing the patient presenting with xerostomia: a review. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 404-407 (総説)
- 8) 日本消化器病学会関連研究会 慢性便秘の診断・治療研究会. 慢性便秘症診療ガイドライン. 南江堂, 2017 (GL)

## CQ9

残尿を有する過活動膀胱患者に対して、抗コリン薬や $\beta_3$ 受容体作動薬は安全か？

抗コリン薬および $\beta_3$ 受容体作動薬を投与する際の安全な残尿量については、明らかとなっていない。 $\beta_3$ 受容体作動薬では有意な残尿量の増加を認めないが、抗コリン薬では有意な残尿量の増加を認める。しかし、 $\beta_3$ 受容体作動薬についても、尿閉の報告があるため、抗コリン薬および $\beta_3$ 受容体作動薬ともに残尿を有する過活動膀胱患者に対して投与する際には、投与後の定期的な残尿測定などの経過観察が推奨される〔レベル1〕。

〔推奨グレード B : Expert Opinion〕

Overactive bladder (過活動膀胱), residual urine (残尿), medication (薬剤) をキーワードとして検索し、80 編の論文が抽出され、17 編を引用した。

男女ともに正常な残尿量の基準に国際的に統一されたものはない<sup>1)</sup>。一般的に、成人では残尿量 50 mL 未満は正常な排尿状態を意味し<sup>2)</sup>、高齢者では残尿量 50~100 mL では正常な排尿状態と考えてよい<sup>3-5)</sup>。

本ガイドライン第2版<sup>6)</sup>にも記載されているように、抗コリン薬および $\beta_3$ 受容体作動薬ともに投与する際の安全な残尿量についての基準は明らかではないが、抗コリン薬および $\beta_3$ 受容体作動薬ともに、臨床研究の中の検討項目の一つとして残尿量の変化について検討されている。

$\beta_3$ 受容体作動薬であるミラベグロンについて、本邦で行われた市販後調査の結果から残尿量の変化についても検討されている。ミラベグロン投与後 12 週の時点の検討では、残尿量増加が 0.71%、尿閉が 0.31% に認められた。尿閉の多くは 75 歳以上の高齢者であり、男性は全員前立腺肥大症に罹患していた<sup>7)</sup>。ミラベグロン投与後 1 年の時点の検討では、ベースライン (19 mL) からの有意な残尿量の増加を認めないものの、残尿量の増加が 0.79% に認められた<sup>8)</sup>。ミラベグロン投与後 3 年の時点の検討では、残尿量の増加が 1.29% に認められたが、有意な残尿量の増加は認められなかった<sup>9)</sup>。一方、前立腺肥大症を有する患者についても、ミラベグロン投与による有意な残尿量の増加は認められない。Shen らは、膀胱内前立腺突出 (intravesical prostatic protrusion: IPP) が 5 mm を超えていても 50 mL を超える残尿量の増加や尿閉の頻度は増えないと報告している<sup>10)</sup>。Takahashi らは、前立腺肥大症を有する患者でも有意な残尿量の増加は認めない一方で、尿閉のリスクが増すことを指摘している<sup>11)</sup>。

ビベグロンについても、第 III 相試験の結果より、投与後 4 週目に 9.1 mL の残尿量の増加を認めるも、その後の増加傾向はなく 52 週目の段階では残尿量の増加は 4.1 mL であった<sup>12)</sup>。このように、 $\beta_3$ 受容体作動薬の投与による残尿量の増加はほとんど認められない。しかし、尿閉を呈する報告もあるため、投与の際には注意を要する。

一方、抗コリン薬についても残尿量について検討した報告がある。Shim らは、後方視的検討で、低用量の抗コリン薬 (プロピペリン 10 mg またはトルテロジン 2 mg) を投与されている過活動膀胱を有する 556 例の男性患者を対象に、通常用量であるソリフェ

ナシン 5 mg に変更した際に、残尿量は 36.4 mL から 68.9 mL に有意に増加した ( $p = 0.015$ )<sup>13</sup>). Kobayashi らは、抗コリン薬またはミラベグロンで治療を行い十分な効果が得られていない過活動膀胱患者を対象に、抗コリン薬からミラベグロン (60 例) またはミラベグロンから抗コリン薬 (57 例) に変更した。抗コリン薬からミラベグロンに変更した群では、有意な残尿量の増加はみられなかったが、ミラベグロンから抗コリン薬に変更した群では残尿量が有意に増加した。この結果は、男性患者で顕著であった<sup>14</sup>).

Vecchioli Scaldazza らは、80 例の女性過活動膀胱患者を対象に無作為にソリフェナシン 5 mg (29 例) とミラベグロン 50 mg (31 例) に分けて検討したところ、ミラベグロン群では有意な変化を認めなかったのに対し、ソリフェナシン投与群で有意な排尿筋圧の低下およびわずかではあるが残尿量の有意な増加を認めた<sup>15</sup>). Sakalis らは、前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者を対象に無作為にタムスロシン 0.4 mg 単独 (34 例) またはタムスロシン 0.4 mg とソリフェナシン 5 mg の併用療法に分けて検討を行ったところ、タムスロシン単独群では残尿量の変化を認めなかったが、併用療法群では 25.6 mL から 54.1 mL に有意に残尿量が増加した<sup>16</sup>). 一方、本邦で行われた MILAI II study では、ミラベグロンに抗コリン薬を追加投与した際に著しい残尿量の増加や尿閉を認めた患者は認められなかったが、残尿量の増加を 2% で認めた<sup>17</sup>). このように、抗コリン薬投与では残尿量の増加を認める。しかし、その増加量は著しい増加量ではない。

以上より、 $\beta_3$  受容体作動薬では、有意な残尿量の増加を認めないが、抗コリン薬では有意な残尿量の増加を認める。しかし、 $\beta_3$  受容体作動薬についても尿閉の報告があるため、抗コリン薬および  $\beta_3$  受容体作動薬ともに、残尿を有する過活動膀胱患者に対して投与する際には、投与後の定期的な残尿測定などの経過観察が推奨される。

## 参考文献

- 1) Kaplan SA, Wein AJ, Staskin DR et al. Urinary retention and post-void residual urine in men: separating truth from tradition. *J Urol* 2008; 180: 47-54 (総説)
- 2) Sakakibara R, Yamamoto T, Uchiyama T et al. Is lumbar spondylosis a cause of urinary retention in elderly women? *J Neurol* 2005; 252: 953-957 (総説)
- 3) Alagiakrishnan K, Valpreda M. Ultrasound bladder scanner presents falsely elevated postvoid residual volumes. *Can Fam Physician* 2009; 55: 163-164 (V)
- 4) Kolman C, Girman CJ, Jacobsen SJ, Lieber MM. Distribution of post-void residual urine volume in randomly selected men. *J Urol* 1999; 161: 122-127 (III)
- 5) Shimoni Z, Fruger E, Froom P. Measurement of post-void residual bladder volumes in hospitalized older adults. *Am J Med* 2015; 128: 77-81 (III)
- 6) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2015 (GL)
- 7) Nozawa Y, Kato D, Tabuchi H, Kuroishi K. Safety and effectiveness of mirabegron in patients with overactive bladder in a real-world clinical setting: a Japanese post-marketing study. *Low Urin Tract Symptoms* 2018; 10: 122-130 (V)
- 8) Kato D, Tabuchi H, Uno S. Safety, efficacy, and persistence of long-term mirabegron treatment for overactive bladder in the daily clinical setting: interim (1-year) report from a Japanese post-marketing surveillance study. *Low Urin Tract Symptoms* 2019; 11: 14-23 (V)
- 9) Kato D, Tabuchi H, Uno S. Three-year safety, efficacy and persistence data following the daily use of mirabegron for overactive bladder in the clinical setting: a Japanese post-marketing surveillance study. *Low Urin Tract Symptoms* 2019; 11: O152-O161 (V)

- 10) Shen YC, Wang HJ, Lee WC et al. Intravesical prostatic protrusion does not compromise the therapeutic effects of mirabegron in male patients with overactive bladder. *Int J Clin Pract* 2020; 74: e13537 (IV)
- 11) Takahashi S, Kato D, Tabuchi H, Uno S. Safety and effectiveness of mirabegron in male patients with overactive bladder with or without benign prostatic hyperplasia: a Japanese post-marketing study. *Low Urin Tract Symptoms* 2021; 13: 79-87 (III)
- 12) Yoshida M, Kakizaki H, Takahashi S et al. Long-term safety and efficacy of the novel  $\beta_3$ -adrenoreceptor agonist vibegron in Japanese patients with overactive bladder: a phase III prospective study. *Int J Urol* 2018; 25: 668-675 (V)
- 13) Shim M, Kim JK, Bang WJ et al. Efficacy and safety of dose escalation in male patients with overactive bladder showing poor efficacy after low-dose antimuscarinic treatment: a retrospective multicenter study. *Investig Clin Urol* 2020; 61: 600-606 (V)
- 14) Kobayashi M, Nukui A, Kamai T. Comparative efficacy and tolerability of antimuscarinic agents and the selective  $\beta_3$ -adrenoreceptor agonist, mirabegron, for the treatment of overactive bladder: which is more preferable as an initial treatment? *Low Urin Tract Symptoms* 2018; 10: 158-166 (IV)
- 15) Vecchioli Scaldazza C, Morosetti C. Comparison of therapeutic efficacy and urodynamic findings of solifenacin succinate versus mirabegron in women with overactive bladder syndrome: results of a randomized controlled study. *Urol Int* 2016; 97: 325-329 (II)
- 16) Sakalis V, Sfiggas V, Vouros I et al. Combination of solifenacin with tamsulosin reduces prostate volume and vascularity as opposed to tamsulosin monotherapy in patients with benign prostate enlargement and overactive bladder symptoms: results from a randomized pilot study. *Int J Urol* 2018; 25: 737-745 (II)
- 17) Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y et al. Long-term safety and efficacy of antimuscarinic add-on therapy in patients with overactive bladder who had a suboptimal response to mirabegron monotherapy: a multicenter, randomized study in Japan (MILAI II study). *Int J Urol* 2019; 26: 342-352 (I)

## CQ10

過活動膀胱の薬物治療において、服薬継続促進のための患者指導は推奨されるか？

過活動膀胱では、服薬継続率における服薬指導の効果についてのエビデンスは乏しいが、他の疾患での結果を含めて考えると、服薬継続促進のための患者指導は推奨される。一方、服薬継続を促進するためには、服薬指導に適した資料を開発すること、薬剤師と連携し適切な服薬指導を行うことなどが課題として挙げられる〔レベル3〕。

〔推奨グレード C1 : Expert Opinion〕

服薬指導、服薬継続をキーワードとして、医中誌で検索し、抽出された84論文中4編と薬効別服薬指導マニュアル第9版を引用した。

本邦における保険レセプト ( $n=3,970$ ) および調剤レセプト ( $n=16,648$ ) を用いた後ろ向き研究によると、服薬期間の中央値はミラベグロンで44~105日、抗コリン薬で21~84日であり、服薬継続率もミラベグロンで14.0~25.9%、抗コリン薬で5.4~21.3%であることから、過活動膀胱に対する薬物療法の服薬継続率は高くない<sup>1)</sup>。

服薬継続率は他疾患でも課題とされており、服薬継続促進のために患者に対する服薬指導が行われている<sup>2)</sup>。うつ病に対して抗うつ薬であるデュロキセチン塩酸塩カプセルをはじめて処方された患者を対象に、3カ月間の薬局薬剤師による積極的な服薬指導を

表8 服用を忘れたとき<sup>2)</sup>

● 思い出したときすぐに服用する。ただし、次の服用時間が近いとき（バップフォー <sup>*1</sup> ：8時間以内）は忘れた分は服用しない。 〔2回分を一度に服用しないこと（ブラダロン <sup>*2</sup> 、ポラキス <sup>*3</sup> 、バップフォー <sup>*1</sup> ）〕
● 飲み忘れに気づいても服用しない。次の服用時に決められた用量を服用（使用）する。 〔2回分を一度に服用しないこと（ベシケア <sup>*4</sup> 、ウリトス <sup>*5</sup> 、ステープラ <sup>*5</sup> 、ペタニス <sup>*6</sup> ）〕
● 思い出したときすぐに服用（使用）する。次の服用時に決められた用量を服用する。 〔2回分を一度に服用しないこと（デトルシトルール <sup>*7</sup> 、トビエース <sup>*8</sup> 、ネオキシテープ <sup>†*9</sup> ）〕
†途中でわがれたときは、すみやかに新しい薬を貼り、次はいつもと同じ時間に貼る。

〔一般名〕	*1 プロピペリン	*4 ソリフェナシン	*7 トルテロジン
	*2 フラボキサート	*5 イミダフェナシン	*8 フェソテロジン
	*3 オキシブチニン	*6 ミラベグロン	*9 オキシブチニン経皮吸収型製剤

行った介入群と指導を行わなかった非介入群について3カ月間の服薬継続率を比較したところ、介入群で服薬継続率が有意に改善していた<sup>3)</sup>。また、積極的な服薬指導後のフォローアップについても6カ月間の経過観察を行ったところ、非介入群に比べて介入群で服薬継続率が有意に改善していたが、時間とともにその差が縮まる傾向があった。そのため、介入の継続が必要であると報告されている<sup>4)</sup>。

一方、過活動膀胱における服薬指導の効果についての報告は限定されている。影山らは、抗コリン薬であるフェソテロジンによる治療開始時に医院と薬局で連携し、共通の資材を用いて副作用の発現を含めた適切な服薬指導を行った際の効果について検討を行った。医院と薬局の間で連携が取れていなかった時期に比べて、連携後は1年後の服薬継続率が24.2%から50%に有意に改善したと報告している<sup>5)</sup>。

過活動膀胱では、服薬継続率における服薬指導の効果についてのエビデンスは乏しいが、他の疾患での結果を含めて考えると、服薬継続促進のための患者指導は推奨される。一方、薬剤師向けの服薬指導マニュアルである「薬効別服薬指導マニュアル第9版」には、過活動膀胱治療薬の服用を忘れた際の対応が表8のように記載されている<sup>2)</sup>。服薬継続を促進するためには、服薬指導に適した資材を開発すること、薬剤師と連携し適切な服薬指導を行うことなどが課題として挙げられる。

## 参考文献

- 1) Kato D, Uno S, Van Schyndle J et al. Persistence and adherence to overactive bladder medications in Japan: a large nationwide real-world analysis. *Int J Urol* 2017; 24: 757-764 (V)
- 2) 田中良子 監編, 木村 健 編. 薬効別服薬指導マニュアル 第9版. じほう, 2018 (総説)
- 3) 長谷川隆子, 平野良真, 武田泰昭 ほか. 抗うつ薬のアドヒアランスにおける薬局薬剤師の積極的な服薬指導の効果. *Ther Res* 2012; 33: 1693-1700 (III)
- 4) 福岡勝志, 平野良真, 少林正彦. 抗うつ薬のアドヒアランスにおける薬局薬剤師の積極的な服薬指導の効果—第2報 介入終了後のフォローアップ—. *Ther Res* 2013; 34: 659-664 (III)
- 5) 影山慎二, 佐々木美晴, 清 哲也 ほか. 抗コリン薬開始時の有害事象の説明は医院と薬局の連携で行った方がよい. *新薬と臨* 2019; 68: 1404-1411 (V)

## 6 男性過活動膀胱・前立腺肥大症

### CQ11-1

男性過活動膀胱患者の初期治療として、抗コリン薬の単独投与は推奨されるか？

前立腺肥大症を伴わない過活動膀胱には抗コリン薬単独投与は有効であり、初期治療として推奨される〔レベル1〕。  
〔推奨グレードB〕

前立腺肥大症を伴う過活動膀胱には、抗コリン薬単独投与は一定の有効性を示すと考えられるが〔レベル1〕、尿閉や排尿困難に十分注意すべきである。

〔推奨グレードC1：Clinical Principle〕

Overactive bladder (過活動膀胱), man (男性), antimuscarinics (抗ムスカリン薬) をキーワードとして検索した論文のうち 21 編を引用した。

各種抗コリン薬の RCT のほとんどが、女性の比率が高いものの、男性も含まれていることから、男性過活動膀胱患者への有用性はあると考えられる。しかし、男性過活動膀胱患者の初期治療として、抗コリン薬の単独療法を行う場合は、前立腺肥大症（膀胱出口部閉塞）の有無を考慮する必要がある。

システマティックレビューでは、男性への抗コリン薬の投与は排尿（排出）症状が強くない場合に処方量を調整して行うべきとされ、膀胱出口部閉塞、前立腺肥大症、尿閉の既往、多い残尿量、低い尿流量には推奨されていないと報告されている<sup>1)</sup>。

#### ●前立腺肥大症を伴わない過活動膀胱患者に対する抗コリン薬単独療法 有効性

男性の過活動膀胱患者に対する抗コリン薬単独投与についての RCT は 2 件、男性だけを対象に事後解析した報告は 3 件あり、いずれの試験も治療期間は 12 週間と短期で、種々の条件（症状や残尿量や尿流量）で明らかな膀胱出口部閉塞（BOO）が疑われる症例は除外している。

男性過活動膀胱患者を対象とした、トルテロジン徐放剤を用いた RCT や post-hoc 解析では、過活動膀胱症状の有意な改善が認められたと報告している。尿閉の発生頻度もプラセボ群と比較して有意差はなかったことを報告している<sup>2-4)</sup>。

フェソテロジンの過活動膀胱に対する 2 試験を解析した報告では、切迫性尿失禁などが有意に改善し、尿閉はプラセボ群 1 例(0.8%)、4 mg 群 1 例(0.8%)、8 mg 群 6 例(5.3%)にみられたと報告している<sup>5)</sup>。

ソリフェナシンの過活動膀胱に対する有効性を検討した 2 つの大規模比較研究から男性患者を抽出した post-hoc 解析では、過活動膀胱質問票（OAB-q）や QOL 関連指標の改善が有意に良好で、急性尿閉の発生もなかったと報告している<sup>6)</sup>。

## 安全性

システマティックレビューによると、トルテロジン単独療法 (2~4 mg) における尿閉の発生率は0~1.3%である<sup>7)</sup>。尿閉の発生率は過活動膀胱症状と排尿筋低活動を伴う男性患者を対象としたソリフェナシン (5 mg) の尿流動態検査上の影響を検討した前向き研究では、有意に尿流量や排尿筋収縮力は低下したが軽度であり、症状の悪化はなく、尿閉は49例中1例に認めたと報告している<sup>8)</sup>。

抗コリン薬を投与されている primary care database を用いた集団ベース後ろ向きコホート研究では、尿閉は高齢者に多く、抗コリン薬の使用 (相対リスク 2.9) は、ステロイドや抗うつ薬の使用 (同 1.5-1.8) より尿閉のリスクが高く、抗コリン薬投与開始から30日以内 (同 8.3)、排尿障害治療薬の使用 (同 4.0) などガリスク因子であったが、抗コリン薬の投与量はリスク因子ではなかったと報告している<sup>9)</sup>。

以上のことから、前立腺肥大症を伴わない過活動膀胱には抗コリン薬単独投与は有効であり、初期治療として推奨されるが、尿閉や排尿困難も頻度は少ないが報告されていることから、注意は必要である。

## ● 前立腺肥大症を伴う過活動膀胱患者に対する抗コリン薬単独療法

### 有効性

前立腺肥大症を伴う過活動膀胱患者においては、通常は排尿症状を伴うため、 $\alpha_1$ 遮断薬単独療法でも過活動膀胱症状は一定の改善を認めることから、 $\alpha_1$ 遮断薬を先行投与してから過活動膀胱症状が残存する場合に抗コリン薬の追加投与 (もしくは最初から併用療法) を行うことが一般的である (CQ13 p.77 参照)。そのため、抗コリン薬単独療法の RCT は決して多くない。

トルテロジン徐放剤単独投与、タムスロシン単独投与、トルテロジン徐放剤+タムスロシンの併用投与の大規模 RCT では、切迫性尿失禁の頻度はすべての群でプラセボ群に比べて有意に低下したが、尿意切迫感、頻尿の頻度は併用投与群のみで有意に改善し、トルテロジン徐放剤単独投与では有意な改善はなかったと報告されている<sup>10)</sup>。残尿量や尿流量の変化に群間差はなく、尿閉はトルテロジン徐放剤群 (2例)、併用群 (2例) にみられたが、有意差は認めていない<sup>10)</sup>。また、血清 PSA、前立腺体積の中央値 (1.3 ng/mL, 29 mL) で2群に分けると、PSA 高値の症例ではタムスロシン単独投与が、PSA 低値の症例ではトルテロジン徐放剤単独投与が有効であったと報告されている<sup>11, 12)</sup>。

その他、RCTではないが、トルテロジン、プロピペリン、オキシブチニン貼付剤、イミダフェナシン単独療法の有効性を示した報告は多い<sup>13-20)</sup>。

### 安全性

前立腺肥大症に伴う過活動膀胱患者に対して、抗コリン薬を投与する場合、最も懸念される有害事象は、排尿困難や尿閉である。

尿流動態検査で膀胱出口部閉塞と排尿筋過活動が確認された前立腺肥大症を伴う過活動膀胱患者を対象に、トルテロジン (4 mg) の安全性を検討した RCT では、最大尿流時

の排尿筋圧と最大尿流量にはプラセボに比べて有意差はなかったが、膀胱容量の増大、残尿の増大、膀胱収縮能の減弱、閉塞の解除がみられたと報告されている<sup>21)</sup>。本研究では、尿閉の既往や膀胱容量の40%以上の残尿のある例は対象から除外されている。

以上のことから、前立腺肥大症を伴う過活動膀胱には、抗コリン薬単独投与は一定の有効性を示すと考えられるが、尿閉や排尿困難に十分注意すべきである。

## 参考文献

- 1) Kaplan SA, Roehrborn CG, Abrams P et al. Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 487-507 (Syst)
- 2) Kaplan SA, Roehrborn CG, Dmochowski R et al. Tolterodine extended release improves overactive bladder symptoms in men with overactive bladder and nocturia. *Urology* 2006; 68: 328-332 (I)
- 3) Roehrborn CG, Abrams P, Rovner ES et al. Efficacy and tolerability of tolterodine extended-release in men with overactive bladder and urgency urinary incontinence. *BJU Int* 2006; 97: 1003-1006 (II)
- 4) Dmochowski R, Abrams P, Marschall-Kehrel D et al. Efficacy and tolerability of tolterodine extended release in male and female patients with overactive bladder. *Eur Urol* 2007; 51: 1054-1064 (IV)
- 5) Herschorn S, Jones JS, Oelke M et al. Efficacy and tolerability of fesoterodine in men with overactive bladder: a pooled analysis of 2 phase III studies. *Urology* 2010; 75: 1149-1155 (I)
- 6) Kaplan SA, Goldfischer ER, Steers WD et al. Solifenacin treatment in men with overactive bladder: effects on symptoms and patient-reported outcomes. *Aging Male* 2010; 13: 100-107 (I)
- 7) Gacci M, Sebastianelli A, Salvi M et al. Tolterodine in the treatment of male LUTS. *Curr Urol Rep* 2015; 16: 60 (Syst)
- 8) Ronchi P, Gravina GL, Galatioto GP et al. Urodynamic parameters after solifenacin treatment in men with overactive bladder symptoms and detrusor underactivity. *Neurourol Urodyn* 2009; 28: 52-57 (IV)
- 9) Martín-Merino E, García-Rodríguez LA, Massó-González EL et al. Do oral antimuscarinic drugs carry an increased risk of acute urinary retention? *J Urol* 2009; 182: 1442-1448 (V)
- 10) Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES et al. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 2319-2328 (I)
- 11) Roehrborn CG, Kaplan SA, Kraus SR et al. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. *Urology* 2008; 72: 1061-1067 (II)
- 12) Roehrborn CG, Kaplan SA, Jones JS et al. Tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms including overactive bladder symptoms: effects of prostate size. *Eur Urol* 2009; 55: 472-479 (II)
- 13) Oelke M, Murgas S, Baumann I et al. Efficacy of propiverine ER with or without  $\alpha$ -blockers related to maximum urinary flow rate in adult men with OAB: results of a 12-week, multicenter, non-interventional study. *World J Urol* 2011; 29: 217-223 (V)
- 14) Höfner K, Burkart M, Jacob G, Jonas U. Symptomatic and quality of life response to tolterodine in subgroups of men with overactive bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 2010; 28: 353-357 (V)
- 15) Höfner K, Burkart M, Jacob G, Jonas U. Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 2007; 25: 627-633 (V)
- 16) Staskin DR, Rosenberg MT, Dahl NV et al. Effects of oxybutynin transdermal system on health-related quality of life and safety in men with overactive bladder and prostate conditions. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 27-38 (IV)
- 17) Michel MC, Schneider T, Kregge S, Goepel M. Does gender or age affect the efficacy and safety of tolterodine? *J Urol* 2002; 168: 1027-1031 (III)
- 18) Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005; 174: 2273-2276 (IV)
- 19) Chung DE, Te AE, Staskin DR, Kaplan SA. Efficacy and safety of tolterodine extended release and dutasteride in male overactive bladder patients with prostates >30 grams. *Urology* 2010; 75: 1144-1148 (II)

- 20) Homma Y, Yamaguchi O. Long-term safety, tolerability, and efficacy of the novel anti-muscarinic agent imidafenacin in Japanese patients with overactive bladder. *Int J Urol* 2008; 15: 986-991 (II)
- 21) Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ et al. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol* 2006; 175: 999-1004 (II)

## CQ11-2

男性過活動膀胱患者の初期治療として、 $\beta_3$ 受容体作動薬の単独投与は推奨されるか？

前立腺肥大症を伴わない過活動膀胱にはミラベグロン単独投与は有効であり、初期治療として推奨される〔レベル1〕。 **【推奨グレードB】**

前立腺肥大症を伴う過活動膀胱には、ミラベグロン単独投与は一定の有効性を示すと考えられるが、尿閉や排尿困難に注意が必要である〔レベル1〕。 **【推奨グレードB】**

男性過活動膀胱に限定したビベグロン単独投与に関する報告はなく、有用性は期待できるが、十分なエビデンスはない。 **【推奨グレードC1】**

Benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症), overactive bladder (過活動膀胱) と  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist ( $\beta_3$  アドレナリン受容体作動薬), mirabegron (ミラベグロン), vibegron (ビベグロン) をキーワードとして検索し、7編の論文を得た。

男性過活動膀胱に対するミラベグロン単独投与についての報告は、5つの第III相試験のサブ解析1編、RCT2編、前向き試験2編、市販後調査1編を認めた。男性過活動膀胱に限定したビベグロン単独投与に関する報告はない。

### ●ミラベグロン

Tubaro らは男性過活動膀胱患者におけるミラベグロン (50 mg) の有効性と安全性について、5つの第III相試験を用いた解析を行っている<sup>1)</sup>。ミラベグロンの3つの第III相大規模RCTを用いたプール解析において、男性過活動膀胱患者における有効性と安全性を報告している。37%が前立腺肥大症による下部尿路症状を有し、 $\alpha_1$ 遮断薬を内服している男性患者が22%含まれている。1日排尿回数はプラセボ群に比較して有意に改善したものの、1日の尿意切迫感回数、切迫性尿失禁回数には有意差を認めなかったと報告している。尿閉の頻度も有意差を認めなかったと報告している。さらに、前立腺肥大症の既往の有無にかかわらず残尿量の変化はなかったと報告している。

また、ソリフェナシン (5 mg) と比較した非劣性試験 (33%の前立腺肥大症患者、20%の $\alpha_1$ 遮断薬を内服している男性患者を含む) では、排尿回数、尿意切迫感、切迫性尿失禁の改善に関してはソリフェナシンと同等で、尿閉も0.1%にしか認めなかったと報告している<sup>1)</sup>。さらに、トルテロジン徐放剤 (4 mg) との追加52週間の安全性比較では (41%の前立腺肥大症患者、20%の $\alpha_1$ 遮断薬を内服している男性患者を含む)、ト

ルテロジン徐放剤において尿閉を 1.4% に認めたのに対して、ミラベグロンでは認めなかったと報告している。

Nitti らは、下部尿路症状および膀胱出口部閉塞を有する 45 歳以上の男性 200 例における小規模 RCT で、ミラベグロンの有効性と安全性について報告している<sup>2)</sup>。ミラベグロン 50 mg/日、100 mg/日投与により、1 日排尿回数は、プラセボ群に比較して有意に改善しており、また 1 日あたりの尿意切迫感の回数もミラベグロン 50 mg/日においてプラセボ群に比較して有意に改善したと報告している。また、ミラベグロン 50 mg/日、100 mg/日投与前後で尿流動態検査を行い、最大尿流量、1 回排尿量、最大尿流時排尿筋圧 (PdetQ<sub>max</sub>)、Bladder Contractility Index (BCI)、膀胱排尿効率 (bladder voiding efficiency: BVE) はプラセボ群に比較して、ミラベグロン投与群は有意差がなかったことから、ミラベグロンの有効性と安全性を報告している。

男性過活動膀胱患者を対象としたミラベグロン (50 mg) の有効性と安全性を検討した多施設大規模 RCT では、1 日排尿回数はミラベグロン群、プラセボ群いずれも改善し、両群に有意差を認めなかったが、過活動膀胱症状スコア (OABSS) はミラベグロン群で有意に改善したと報告されている<sup>3)</sup>。一方で、最大尿流量、排尿量、排尿後残尿量には両群で有意差を認めなかったと報告している。

前立腺肥大症を伴う男性過活動膀胱患者に対してミラベグロンを投与した前向き研究では、OABSS の有意な改善を認め、前立腺体積 30 mL 以上と 30 mL 以下では OABSS に有意差を認めなかったと報告されている<sup>4)</sup>。また、 $\alpha_1$  遮断薬併用ありの患者においては  $\alpha_1$  遮断薬併用なしの患者に比較して、OABSS の切迫性尿失禁スコアが投与後 8 週において低い傾向があったが有意差はなかった一方で、IPSS-QOL は  $\alpha_1$  遮断薬併用なしの患者において有意に低かったと報告されている。

Liao らは、男性過活動膀胱患者においてミラベグロン単独療法の有効性について膀胱出口部閉塞の有無による効果の違いを検討している<sup>5)</sup>。患者の満足度 [global response assessment (GRA) score] は膀胱出口部閉塞有無の両群間で有意差を認めず、QOL index、PPBC (patient perception of bladder condition) は両群ともに改善していたが、膀胱出口部閉塞のない患者においてのみ IPSS、OABSS、PPIUS (patient perception on intensity of urgency scale) の有意な改善を認めた。また、膀胱出口部閉塞のある患者において、排尿困難を含めた有害事象の発現率は高かったことから、膀胱出口部閉塞を伴う男性過活動膀胱患者に対するミラベグロン単独療法は、蓄尿症状改善効果は少なく、有害事象が高いと結論づけている。

男性患者が 4,588 例 (46.8%) であるミラベグロンの市販後調査では (男性過活動膀胱患者のうち 69.2% が前立腺肥大症とすでに診断され、81% が前立腺肥大症の治療を受けている)、21 例に尿閉を認めたと報告されている<sup>6)</sup>。この 21 例のうちすべての患者が前立腺肥大症を合併し、16 例 (76.2%) が  $\alpha_1$  遮断薬もしくは  $5\alpha$  還元酵素阻害薬を内服しており、残りの 5 例 (23.8%) は前立腺肥大症の治療を受けていなかったと報告されている。

以上から、前立腺肥大症を伴わない過活動膀胱にはミラベグロン単独投与は有効であ

り、初期治療として推奨される。一方、前立腺肥大症を伴う過活動膀胱には、ミラベグロン単独投与は一定の有効性を示すと考えられるが、尿閉や排尿困難に注意が必要であると考えられる。

## ●ビベグロン

前立腺肥大症を伴う男性下部尿路症状を有する過活動膀胱患者に対するビベグロン単独投与の有効性を示す大規模 RCT はない。ただし、 $\beta_3$  受容体作動薬の過活動膀胱に対する有用性を示した日欧米の大規模 RCT の中で、男性患者は 10～15% 程度であり<sup>7)</sup>、その有用性は期待できるが、十分なエビデンスがあるとはいえない。

### 参考文献

- 1) Tubaro A, Batista JE, Nitti VW et al. Efficacy and safety of daily mirabegron 50 mg in male patients with overactive bladder: a critical analysis of five phase III studies. *Ther Adv Urol* 2017; 9: 137-154 (Syst)
- 2) Nitti VW, Rosenberg S, Mitcheson DH et al. Urodynamics and safety of the  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *J Urol* 2013; 190: 1320-1327 (II)
- 3) Shin DG, Kim HW, Yoon SJ et al. Mirabegron as a treatment for overactive bladder symptoms in men (MIRACLE study): efficacy and safety results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel comparison phase IV study. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 295-304 (I)
- 4) Otsuki H, Kosaka T, Nakamura K et al.  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist mirabegron is effective for overactive bladder that is unresponsive to antimuscarinic treatment or is related to benign prostatic hyperplasia in men. *Int Urol Nephrol* 2013; 45: 53-60 (IV)
- 5) Liao CH, Kuo HC. Mirabegron 25 mg monotherapy is safe but less effective in male patients with overactive bladder and bladder outlet obstruction. *Urology* 2018; 117: 115-119 (III)
- 6) Nozawa Y, Kato D, Tabuchi H, Kuroishi K. Safety and effectiveness of mirabegron in patients with overactive bladder in a real-world clinical setting: a Japanese post-marketing study. *Low Urin Tract Symptoms* 2018; 10: 122-130 (V)
- 7) Shi H, Chen H, Zhang Y, Cui Y. The efficacy and safety of vibegron in treating overactive bladder: a systematic review and pooled analysis of randomized controlled trials. *Neurourol Urodyn* 2020; 39: 1255-1263 (Syst)

## CQ12-1

前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対して、 $\alpha_1$  遮断薬単独投与は推奨されるか？

$\alpha_1$  遮断薬は、前立腺肥大症に伴う下部尿路症状（排尿症状、蓄尿症状）に対して、有効性と安全性が示されており、過活動膀胱に対しても一定の効果が期待できる〔レベル 1〕。したがって、初期治療としての単独投与は推奨できる。

**【推奨グレード B：タムスロシン、ナフトピジル、シロドシン】**

一般的には  $\alpha_1$  遮断薬を初期治療として先行投与し、過活動膀胱症状が残存する場合には、抗コリン薬もしくは  $\beta_3$  受容体作動薬を追加投与することが推奨される〔レベル 1；CQ13 p.77, CQ14 p.80 参照〕。なお、 $\alpha_1$  遮断薬の健康保険適用は「前立腺肥大症に伴う排尿障害」であり、「過活動膀胱」に対する健康保険適用はない。

Benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症),  $\alpha_1$ -blockers ( $\alpha_1$ 遮断薬), overactive bladder (過活動膀胱), storage symptoms (蓄尿症状)をキーワードとして検索し, また本文第8章「治療 6 前立腺肥大症に合併する男性の過活動膀胱に対する薬物療法」(p.220 参照)で単独投与として記載されている3種類のサブタイプ選択的な $\alpha_1$ 遮断薬〔tamsulosin (タムスロシン), naftopidil (ナフトピジル), silodosin (シロドシン)]もキーワードとして検索した。検索された原著論文・総説のうち, 蓄尿症状, 過活動膀胱に関連する論文31編, 総説1編および男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン<sup>1)</sup>を引用した。

$\alpha_1$ 遮断薬は, 排尿症状を緩和するのみならず, 過活動膀胱症状(尿意切迫感)を含む蓄尿症状も改善する。その機序として, 排尿障害を緩和することにより二次的に膀胱の異常が改善されることや, 膀胱の尿路上皮に存在する $\alpha_1$ 受容体の関与, 尿道の求心性刺激の低下, 膀胱や中枢神経系に存在する $\alpha_{1D}$ 受容体の関与が報告されているが, 一定した見解は得られていない<sup>1,2)</sup>。また,  $\alpha_1$ 遮断薬は, 過活動膀胱症状のみならず, 尿流動態検査上の排尿筋過活動の改善を認めることが一般的に知られている<sup>3-6)</sup>。

本邦で頻用されている3種類のサブタイプ選択的な $\alpha_1$ 遮断薬(タムスロシン, ナフトピジル, シロドシン)の中で, タムスロシンは $\alpha_{1A}$ 受容体に比較的選択性が高く, ナフトピジルは $\alpha_{1D}$ 受容体に比較的選択性が高く, シロドシンは $\alpha_{1A}$ 受容体に最も選択性の高い薬剤である。いずれも国内外の大規模のRCTによって下部尿路症状, QOL, 尿流量や残尿の改善が認められている<sup>7-13)</sup>。これら大規模RCTの副次評価項目として過活動膀胱症状(尿意切迫感)を含む蓄尿症状の解析が行われ, いずれの薬剤においてもプラセボと比較して有意な改善が報告されている<sup>7-13)</sup>。蓄尿症状の改善効果が $\alpha_1$ 遮断薬の種類により異なるとの報告もあるが, 結論は得られていない<sup>2,14-19)</sup>。

なお, 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン<sup>1)</sup>では, 前立腺肥大症に伴う過活動膀胱に対しては, 一般的には $\alpha_1$ 遮断薬を先行投与し, 過活動膀胱症状が残存する場合には, 抗コリン薬もしくは $\beta_3$ 受容体作動薬を追加投与することが推奨されている。

### ●タムスロシン

前立腺肥大症を有する過活動膀胱に対するタムスロシン単独投与のRCTはないが,  $\alpha_1$ 遮断薬と抗コリン薬の併用投与の有用性を検討したRCTの中で, タムスロシン単独投与は, プラセボと比較して有意に切迫性尿失禁を改善させたことが報告されている<sup>20)</sup>。最近の退役軍人を対象とした前向き研究でも, タムスロシン単独投与は過活動膀胱症状(尿意切迫感)を有意に改善させたと報告されている<sup>21)</sup>。また, 過活動膀胱を伴う前立腺肥大症患者に対するタムスロシン単独投与の有効性を主要評価項目としてOABSSやOAB-qを用いた研究もみられる<sup>22-26)</sup>。

### ●ナフトピジル

本邦において, 前立腺肥大症に伴う過活動膀胱・蓄尿症状に対するナフトピジルの有

効性を報告した論文は、エビデンスレベルは高くないものの比較的多い<sup>3, 27-30</sup>)。OABSSを用いた過活動膀胱の改善度を主要評価項目とした研究もみられる<sup>29, 30</sup>)。過活動膀胱を伴う前立腺肥大症患者に対してのナフトピジル単独投与とナフトピジルと抗コリン薬の併用投与の2群の無作為化12週間前向き試験では、ナフトピジルの単独投与と併用投与は同等の効果であったと報告されている<sup>31</sup>)。

## ● シロドシン

3つの海外大規模RCTをまとめた1,494例を対象とした副次的解析で、シロドシンは蓄尿症状の有意な改善を認めたと報告されている<sup>32</sup>)。5つの大規模RCTをまとめた2,595例のメタアナリシスでは、シロドシンは蓄尿症状の改善ではタムスロシンと同等であった<sup>18</sup>)。シロドシン投与により、OABSSは有意に改善(-2.1)したと報告されている<sup>33</sup>)。過活動膀胱を伴う前立腺肥大症患者において、シロドシンはナフトピジルに比較して有意に過活動膀胱症状を改善させたとの報告もある<sup>19</sup>)。

以上のことから、 $\alpha_1$ 遮断薬は、過活動膀胱に対しても一定の効果が期待でき、初期治療としての単独投与は推奨できる。

なお、 $\alpha_1$ 遮断薬の健康保険適用は「前立腺肥大症に伴う排尿障害」であり、「過活動膀胱」に対しての健康保険適用はない。

## ■ 参考文献

- 1) 日本泌尿器科学会 編. 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2017 (GL)
- 2) Kojima Y, Hayase M, Sasaki S et al. New pharmacologic horizons in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Curr Drug Ther* 2010; 5: 262-270 (総説)
- 3) Kakizaki H, Tanaka H, Mitsui T, Nonomura K. Clinical efficacy of  $\alpha_1$ -blocker naftopidil in patients with overactive bladder associated with benign prostatic hyperplasia. *Low Urin Tract Symptoms* 2009; 1: 35-39 (IV)
- 4) Oh-oka H. Effect of naftopidil on nocturia after failure of tamsulosin. *Urology* 2008; 72: 1051-1055 (III)
- 5) Matsukawa Y, Gotoh M, Komatsu T et al. Efficacy of silodosin for relieving benign prostatic obstruction: prospective pressure flow study. *J Urol* 2009; 182: 2831-2835 (IV)
- 6) Yamanishi T, Mizuno T, Tatsumiya K et al. Urodynamic effects of silodosin, a new  $\alpha_{1A}$ -adrenoceptor selective antagonist, for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 558-562 (IV)
- 7) Kawabe K, Ueno A, Takimoto Y et al; YM617 Clinical Study Group. Use of an alpha<sub>1</sub>-blocker, YM617, in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *J Urol* 1990; 144: 908-912 (I)
- 8) Lepor H; Tamsulosin Investigator Group. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1998; 51: 892-900 (I)
- 9) Narayan P, Tewari A; United States 93-01 Study Group. A second phase III multicenter placebo controlled study of 2 dosages of modified release tamsulosin in patients with symptoms of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1998; 160: 1701-1706 (I)
- 10) 山口 脩, 深谷保男, 白岩康夫 ほか. 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対するナフトピジル (KT-611) の臨床評価—塩酸プラゾシンを対照薬とした二重盲検比較試験—. *臨医薬* 1992; 8: 699-722 (I)
- 11) 山口 脩, 深谷保男, 白岩康夫 ほか. 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対するナフトピジル (KT-611) の用量反応性および臨床的有用性の検討—プラセボ対照二重盲検比較試験—. *基礎と臨* 1997; 31: 1315-1360 (I)
- 12) Kawabe K, Yoshida M, Homma Y; Silodosin Clinical Study Group. Silodosin, a new  $\alpha_{1A}$ -adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-

- controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int* 2006; 98: 1019-1024 (I)
- 13) Marks LS, Gittelmann MC, Hill LA et al. Rapid efficacy of the highly selective  $\alpha_{1A}$ -adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. *J Urol* 2009; 181: 2634-2640 (I)
  - 14) Nishino Y, Masue T, Miwa K et al. Comparison of two  $\alpha_1$ -adrenoceptor antagonists, naftopidil and tamsulosin hydrochloride, in the treatment of lower urinary tract symptoms with benign prostatic hyperplasia: a randomized crossover study. *BJU Int* 2006; 97: 747-751 (II)
  - 15) Gotoh M, Kamihira O, Kinukawa T et al; Urological Clinical Trial Group. Comparison of tamsulosin and naftopidil for efficacy and safety in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized controlled trial. *BJU Int* 2005; 96: 581-586 (II)
  - 16) Kojima Y, Sasaki S, Kubota Y et al. Expression of  $\alpha_1$ -adrenoceptor subtype mRNA as a predictor of the efficacy of subtype selective  $\alpha_1$ -adrenoceptor antagonists in the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2008; 179: 1040-1046 (II)
  - 17) Momose H, Hosokawa Y, Kishino T et al. Crossover comparison study on the therapeutic effects of tamsulosin hydrochloride and naftopidil in lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Drugs Today (Barc)* 2007; 43 (Suppl A): 1-10 (II)
  - 18) Wu YJ, Dong Q, Liu LR, Wei Q. A meta-analysis of efficacy and safety of the new  $\alpha_{1A}$ -adrenoceptor-selective antagonist silodosin for treating lower urinary tract symptoms associated with BPH. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013; 16: 79-84 (Meta)
  - 19) Matsukawa Y, Funahashi Y, Takai S et al. Comparison of silodosin and naftopidil for efficacy in the treatment of benign prostatic enlargement complicated by overactive bladder: a randomized, prospective study (SNIPER Study). *J Urol* 2017; 197: 452-458 (I)
  - 20) Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES et al. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 2319-2328 (I)
  - 21) Johnson TM 2nd, Goode PS, Hammtree L et al. An exploratory analysis of tamsulosin for overactive bladder (OAB) in men with varying voiding symptom burden. *Urology* 2021; 153: 42-48 (IV)
  - 22) 鈴木康之, 高坂 哲, 鈴木英訓 ほか. 前立腺肥大症に伴う過活動膀胱に対するタムスロシン塩酸塩の生活の質改善効果の検討. Overactive bladder questionnaire: OAB-q による評価. 泌外 2009; 22: 1293-1301 (IV)
  - 23) 小川良雄, 富士幸蔵, 島田 誠 ほか. 過活動膀胱を有する前立腺肥大症患者のタムスロシン塩酸塩による症状改善効果. 泌外 2009; 22: 445-452 (IV)
  - 24) Tsujimura A, Takao T, Miyagawa Y et al. Survey of overactive bladder symptoms influencing bother before and after treatment with tamsulosin hydrochloride in Japanese patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2011; 78: 1058-1062 (IV)
  - 25) 納谷佳男, 牛嶋 壮, 金沢元洪 ほか. 過活動膀胱を有する前立腺肥大症患者に対するタムスロシン単独治療の有用性に関する検討. *Prog Med* 2008; 28: 2955-2959 (IV)
  - 26) 吉田正貴, 稲留彰人, 松本賢士, 米納 誠; 熊本 SAFETY 研究グループ. 過活動膀胱を有する前立腺肥大症患者に対するタムスロシン塩酸塩の有効性と安全性に対する検討. 泌外 2008; 21: 595-602 (IV)
  - 27) Takahashi S, Tajima A, Matsushima H et al. Clinical efficacy of an  $\alpha_{1AD}$ -adrenoceptor blocker (naftopidil) on overactive bladder symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2006; 13: 15-20 (IV)
  - 28) Awa Y, Suzuki H, Hamano S et al. Clinical effect of alpha 1D/A adrenoceptor inhibitor naftopidil on benign prostatic hyperplasia: an International Prostate Symptom Score and King's Health Questionnaire assessment. *Int J Urol* 2008; 15: 709-715 (IV)
  - 29) 酒井英樹, 井川 掌, 大仁田亨 ほか. 過活動膀胱症状を有する前立腺肥大症に対するナフトピジルの有効性の検討—朝投与と夕投与の前向き無作為化比較試験—. 泌紀 2011; 57: 7-13 (II)
  - 30) 宮島次郎, 松岡 啓, 川越伸俊 ほか. 過活動膀胱を伴う前立腺肥大症患者に対するナフトピジルの臨床的効果. 西日泌 2012; 74: 8-15 (IV)
  - 31) Maruyama O, Kawachi Y, Hanazawa K et al. Naftopidil monotherapy vs naftopidil and an anticholinergic agent combined therapy for storage symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a prospective randomized controlled study. *Int J Urol* 2006; 13: 1280-1285 (II)
  - 32) Novara G, Chapple CR, Montorsi F. A pooled analysis of individual patient data from registrational trials of silodosin in the treatment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU Int* 2014; 114: 427-433 (I)

- 33) Matsukawa Y, Hattori R, Sassa N et al. What are the factors contributing to failure in improvement of subjective symptoms following silodosin administration in patients with benign prostatic hyperplasia? Investigation using a pressure-flow study. *Neurourol Urodyn* 2013; 32: 266–270 (III)

## CQ12-2

前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対して、PDE5 阻害薬単独投与は推奨されるか？

PDE5 阻害薬（タダラフィル）の前立腺肥大症患者に対する薬物療法の位置づけはすでに確立している。タダラフィルはプラセボと比べて IPSS の蓄尿症状スコアを有意に改善させる〔レベル 1〕。タダラフィルの効果は  $\alpha_1$  遮断薬と比べて同程度であり〔レベル 1〕、抗コリン薬より優れている可能性がある〔レベル 3〕。ただし、OABSS、排尿日誌に基づく過活動膀胱症状、妥当性の検証された QOL に関する質問票を主要・副次評価項目とするプラセボ対照 RCT は行われていない点に留意する必要がある。以上のことから、前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対するタダラフィルの単独投与は推奨しうる。

〔推奨グレード B〕

Phosphodiesterase 5 inhibitor（ホスホジエステラーゼ 5 型阻害薬）、tadalafil（タダラフィル）、overactive bladder（過活動膀胱）、benign prostatic hyperplasia（前立腺肥大症）をキーワードとして検索し、英語論文 192 編、日本語論文 46 編を得、このうちの重要な論文に男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン<sup>1)</sup>、添付文書を加え合計 22 編引用した。

本邦の男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン<sup>1)</sup>において、ホスホジエステラーゼ 5 型（PDE5）阻害薬であるタダラフィルは、有効性と安全性の観点から、 $\alpha_1$  遮断薬とともに前立腺肥大症を有する下部尿路症状（MLUTS/BPH）患者に対する薬物療法のファーストラインとして強く推奨（推奨グレード A）されており、前立腺肥大症の薬物療法における位置づけは確立している。タダラフィルは、添付文書<sup>2)</sup>の内容を遵守すれば安全性の高い薬剤であり<sup>1)</sup>、本邦で実施された 1,393 例を対象とした市販後調査の結果でもそれが裏づけられている<sup>3)</sup>。このため、以下は有効性に関してのみ記載した。

一般的に、下部尿路症状治療薬の有効性は、症状、症状の困窮度、QOL、治療に対する満足度などの患者報告アウトカム（patient-reported outcome: PRO）で評価され、さらに当該疾患の治療効果の評価に必要な他覚的所見が PRO に追加される。過活動膀胱の薬物療法の有効性の評価において、PRO としては、OABSS、排尿日誌に基づく過活動膀胱症状、妥当性の検証された QOL 質問票（OAB-q など）、Treatment Benefit Scale などが、他覚的所見としては排尿日誌に基づく 1 回排尿量などが用いられる。

一方、PDE5 阻害薬であるタダラフィルの欧米およびアジアで実施されたプラセボ対照 RCT では、PRO として、IPSS、前立腺影響スコア（BPH Impact Index: BII）、IPSS-QOL

などが評価され、他覚的所見として最大尿流量 ( $Q_{max}$ ) や残尿量などが評価されている<sup>4-6)</sup>。このため、以下に提示したタダラフィルのプラセボ対照 RCT やそのサブ解析、これらを含むメタアナリシスに基づく過活動膀胱への有効性の解釈には注意が必要である。

欧米人とアジア人を対象としたタダラフィルのプラセボ対照 RCT<sup>4-6)</sup> やアジア人を対象とした統合解析<sup>7)</sup>、勃起障害を認めない患者における検討<sup>8)</sup> において、IPSS 蓄尿症状スコアはタダラフィル群でプラセボ群に比べて有意な改善が得られることが示されている。用量設定試験後のオープンラベル延長試験でも IPSS 蓄尿症状スコアに対する効果は維持されていた<sup>9,10)</sup>。一方、Oelke らが報告したタダラフィルと  $\alpha_1$  遮断薬であるタムスロシンをプラセボと比較した並行群間比較による RCT によれば、IPSS 蓄尿症状スコアの変化には、プラセボ群と比べてタダラフィル群、タムスロシン群いずれの群でも有意差は認められなかった<sup>11)</sup>。MLUTS/BPH と勃起障害を合併した欧米人とアジア人を対象とした検討も行われている<sup>12,13)</sup>。欧米人を対象とした試験では、IPSS 蓄尿症状スコアはタダラフィル群でプラセボ群と比べて有意な改善が認められたが<sup>12)</sup>、アジア人を対象としたタムスロシンとの並行群間比較試験では両群とも有意差は認められなかった<sup>13)</sup>。一方、75 歳未満と以上との患者で層別化した検討では、IPSS 蓄尿症状スコアは、75 歳未満の患者ではタダラフィル群でプラセボ群に比べて有意な改善が認められたが、75 歳以上の患者では有意差が認められず、年齢による有意な交互作用が存在した<sup>14)</sup>。

McVary らは、タダラフィルの RCT に組み入れられた患者 1,500 例を対象とした構造方程式モデリングを用いた解析で、BII への影響の大きさは IPSS 蓄尿症状スコアが排尿症状スコアの約 2 倍であり、BII は IPSS-QOL に最も強く影響していることを示している<sup>15)</sup>。さらに、治療の因子は、IPSS, BII, IPSS-QOL のうち、IPSS 蓄尿症状スコアに最も大きな影響を及ぼしていた。Chapple らは同様の患者群を対象とした検討で、ベースラインでの IPSS 蓄尿症状スコアのトータルスコアに占める比率は 38.8%、試験終了時にも 39.2% であり、この比率が 40% 以上と未満との患者で検討したところ、IPSS 上の奏効は蓄尿症状スコアの比率に影響されない、つまり蓄尿症状の重症度にかかわらずなく、タダラフィルは有効であることを示している<sup>16)</sup>。これらの検討は、タダラフィルが蓄尿症状の重症度にかかわらず MLUTS/BPH に対して有効であり、しかも、蓄尿症状の改善は QOL に大きく影響している可能性があることを示唆している。

他剤との RCT に関しては以下の通りである。Yoshida らはシロドシンとの 8 週間の RCT の結果を報告している<sup>17)</sup>。8 週目での IPSS 蓄尿症状スコアの変化には両群間で有意差を認めなかったが、OABSS にはシロドシン群でタダラフィル群に比べて有意な改善が認められ、シロドシン群のベースラインからの変化の平均値である -3.2 は OABSS の最小臨床重要差 (MID) である -3 を超えていた (タダラフィル群の平均は -2.7)。Singh らはタムスロシン (インドでの臨床試験のため 0.4 mg/日) との 8 週間の RCT の結果を報告しており、IPSS 蓄尿症状スコアはタダラフィル群でタムスロシン群に比べて有意な改善が認められた<sup>18)</sup>。タダラフィルとタムスロシン (0.4 mg/日を含む) とのメタアナリシスによれば、IPSS 蓄尿症状スコアの標準化平均差は -0.17 で有意差は認められ

なかった<sup>19)</sup>。

Dell'Atti らはフェソテロジン (8 mg/日と高用量) との 65 歳以上の患者を対象とした 12 週間の RCT の結果を報告している<sup>20)</sup>。この研究は、単施設かつ割り付け方法が明記されていない研究ではあるが、排尿日誌を用いた過活動膀胱症状の評価が行われている。12 週時点での OABSS の変化には両群間で有意差を認めなかったが、両群とも投与前と比べて MID である -3 を超える変化が認められた。タダラフィル群はフェソテロジン群と比べて、排尿日誌に基づく 1 日排尿回数、尿意切迫感回数、切迫性尿失禁回数に有意な改善が認められた。

推奨度を検討する上で参考になるタダラフィルのシングルアームの介入あるいは観察研究は以下の通りである。Matsukawa らは、未治療前立腺肥大症患者を対象とした介入研究において、タダラフィル投与後 3 カ月、12 カ月目に IPSS 蓄尿症状スコア、OABSS、初発尿意時膀胱容量が、投与後 12 カ月目に最大膀胱容量が投与前と比べて有意な改善を示し、排尿筋過活動を認めた割合も有意に減少したと報告している<sup>21)</sup>。また、OABSS 上の診断基準による過活動膀胱の症例数も半減した。黒田らは、MLUTS/BPH に対する未治療および既治療患者を含む 328 例のタダラフィル新規投与患者を対象とした観察研究において、タダラフィル単独療法のみで治療された患者では、1~3 年後の OABSS が投与前と比べて有意な改善を示したと報告している<sup>22)</sup>。

結論としては、前立腺肥大症に対する治療としてタダラフィルを投与すると過活動膀胱症状の改善も得られる可能性がある。このため、前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対して、タダラフィルの単独投与は推奨しうると結論される。

## 参考文献

- 1) 日本泌尿器科学会 編. 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2017 (GL)
- 2) ザルティア錠 2.5 mg, ザルティア錠 5 mg 添付文書 (2022 年 4 月改訂, 第 2 版)  
[https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2590016F1020\\_2\\_03/?view=frame&style=XML&lang=ja](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2590016F1020_2_03/?view=frame&style=XML&lang=ja) (2022.04.15. 閲覧)
- 3) Yamazaki H, Tsujimoto N, Koyanagi M et al. Real-world safety and effectiveness of tadalafil in patients with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a Japanese post-marketing surveillance study. *Pragmat Obs Res* 2020; 11: 45-54 (IV)
- 4) Porst H, Kim ED, Casabé AR et al; LVHJ study team. Efficacy and safety of tadalafil once daily in the treatment of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: results of an international randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011; 60: 1105-1113 (I)
- 5) Yokoyama O, Yoshida M, Kim SC et al. Tadalafil once daily for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a randomized placebo- and tamsulosin-controlled 12-week study in Asian men. *Int J Urol* 2013; 20: 193-201 (I)
- 6) Takeda M, Yokoyama O, Lee SW et al. Tadalafil 5 mg once-daily therapy for men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial carried out in Japan and Korea. *Int J Urol* 2014; 21: 670-675 (I)
- 7) Nishizawa O, Yoshida M, Takeda M et al. Tadalafil 5 mg once daily for the treatment of Asian men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: analyses of data pooled from three randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Int J Urol* 2015; 22: 378-384 (I)
- 8) Brock G, Broderick G, Roehrborn CG et al. Tadalafil once daily in the treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH) in men without erectile dysfunction.

- BJU Int* 2013; 112: 990-997 (I)
- 9) Donatucci CF, Brock GB, Goldfischer ER et al. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a 1-year, open-label extension study. *BJU Int* 2011; 107: 1110-1116 (I)
  - 10) Takeda M, Nishizawa O, Imaoka T et al. Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms in Japanese men with benign prostatic hyperplasia: results from a 12-week placebo-controlled dose-finding study with a 42-week open-label extension. *Low Urin Tract Symptoms* 2012; 4: 110-119 (I)
  - 11) Oelke M, Giuliano F, Mirone V et al. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol* 2012; 61: 917-925 (I)
  - 12) Porst H, Roehrborn CG, Secrest RJ et al. Effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia and on erectile dysfunction in sexually active men with both conditions: analyses of pooled data from four randomized, placebo-controlled tadalafil clinical studies. *J Sex Med* 2013; 10: 2044-2052 (I)
  - 13) Zhang Z, Li H, Zhang X et al. Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once-daily in Asian men with both lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction: a phase 3, randomized, double-blind, parallel, placebo- and tamsulosin-controlled study. *Int J Urol* 2019; 26: 192-200 (I)
  - 14) Oelke M, Wagg A, Takita Y et al. Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once daily in the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia in men aged  $\geq 75$  years: integrated analyses of pooled data from multinational, randomized, placebo-controlled clinical studies. *BJU Int* 2017; 119: 793-803 (I)
  - 15) McVary KT, Peterson A, Donatucci CF et al. Use of structural equation modeling to demonstrate the differential impact of storage and voiding lower urinary tract symptoms on symptom bother and quality of life during treatment for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2016; 196: 824-830 (I)
  - 16) Chapple CR, Roehrborn CG, McVary K et al. Effect of tadalafil on male lower urinary tract symptoms: an integrated analysis of storage and voiding international prostate symptom subscores from four randomised controlled trials. *Eur Urol* 2015; 67: 114-122 (I)
  - 17) Yoshida M, Origasa H, Seki N. Comparison of silodosin versus tadalafil in patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Low Urin Tract Symptoms* 2017; 9: 176-186 (I)
  - 18) Singh I, Tk A, Gupta S. Efficacy and safety of tadalafil vs tamsulosin in lower urinary tract symptoms (LUTS) as a result of benign prostate hyperplasia (BPH) — open label randomised controlled study. *Int J Clin Pract* 2020; 74: e13530 (I)
  - 19) Guo B, Chen X, Wang M et al. Comparative effectiveness of tadalafil versus tamsulosin in treating lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostate hyperplasia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Sci Monit* 2020; 26: e923179 (Meta)
  - 20) Dell'Atti L. Efficacy of tadalafil once daily versus fesoterodine in the treatment of overactive bladder in older patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 1559-1563 (II)
  - 21) Matsukawa Y, Takai S, Majima T et al. Objective impacts of tadalafil on storage and voiding function in male patients with benign prostatic hyperplasia: 1-year outcomes from a prospective urodynamic study. *World J Urol* 2019; 37: 867-872 (IV)
  - 22) 黒田秀也. タダラフィルの長期有効性と安全性. 日排尿機能会誌 2019; 30: 456-462 (IV)

## CQ12-3

前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対して、5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬単独投与は推奨されるか？

通常は $\alpha_1$ 遮断薬との併用投与が推奨される〔レベル1〕。5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬の単独投与により、体積30 mL以上の前立腺肥大症患者のIPSSの蓄尿症状スコアは改善されるが、同じ投与期間内の $\alpha_1$ 遮断薬単独投与と比較して、同等およびそれ以上の効果を得るには、6カ月～1年以上を要する〔レベル1〕。 **〔推奨グレード C1 : Expert Opinion〕**

5-alpha reductase inhibitor (5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬), dutasteride (デュタステリド), finasteride (フィナステリド), overactive bladder (過活動膀胱) をキーワードとして検索し、60編の英語論文、26編の日本語論文を得たが、前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対する5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬の単独投与に関する新たな論文はなかった。推奨度の検討に寄与すると考えられる論文2編とハンドサーチで抽出された2015年以前の1編、さらに本ガイドライン第2版(CQ22)を参考にして合計7編を引用した。

海外および本邦で実施された大規模臨床試験のpost-hoc解析において、前立腺肥大症患者に対する5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬の投与によって国際前立腺症状スコア(IPSS)の蓄尿症状スコアが改善することは報告されている。しかし、過活動膀胱に対する5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬の治療効果を評価するために、過活動膀胱症状スコア(OABSS)、排尿日誌に基づく過活動膀胱症状、妥当性の検証されたQOL質問票〔過活動膀胱症状質問票(OAB-q)など〕を主要・副次評価項目として実施されたプラセボ対照RCTは存在しない。

海外では、CombAT試験のpost-hoc解析を行った報告の中で、蓄尿症状についてのデュタステリド単独投与の有効性を示した報告がある<sup>1,2)</sup>。ただし、本研究はプラセボ群がない。デュタステリド単独投与群とタムスロシン単独投与群との比較を行ったところ、投与後9カ月まではタムスロシン単独投与がIPSS蓄尿症状スコアを有意に改善させるが、12～27カ月の間は両群間で有意差を認めず、27カ月以降はむしろデュタステリド単独投与のほうが、蓄尿症状スコアを有意に改善させたと報告されている。また、投与2年後、4年後のIPSS蓄尿症状スコアはベースラインと比較して、それぞれデュタステリド単独投与群-1.7, -1.9, タムスロシン単独投与群-1.6, -1.4で、投与後2年で認められなかった有意差が4年後には認められた。特にベースラインの前立腺体積が42 mL以上の患者において、デュタステリド単独投与はタムスロシン単独投与と比較して投与4年後の蓄尿症状スコアを有意に改善させた<sup>2)</sup>。同様にフィナステリド単独投与も蓄尿症状を改善させるものの、投与後比較的早期はタムスロシン単独投与よりも効果が弱く、26週以降で両者の効果は同等になったとの報告がある<sup>3)</sup>。

本邦では、デュタステリドに関する国内第II相および第III相試験のpost-hoc解析が行われ、日本人前立腺肥大症患者における排尿症状と蓄尿症状に対するデュタステリドの効果についてプラセボを対照として検討した報告がある<sup>4)</sup>。ただし、本研究はタムスロシンを4週間以上継続使用していた患者(約70%)が組み入れられているため、デュ

タステリド単独投与の症例は少ない。第Ⅱ相試験では、投与24週目のIPSS蓄尿症状スコアのベースラインからの変化量には有意差を認めなかったものの、変化量はプラセボ群に比しデュタステリド群で大きかった(プラセボ群-1.4, デュタステリド群-2.0)。一方、第Ⅲ相試験では、投与52週目における蓄尿症状スコアは、ベースラインからの変化量はプラセボ群で-1.4, デュタステリド群で-2.0であり、プラセボ群に比較してデュタステリド群で蓄尿症状スコアの有意な改善が認められている。第Ⅱ相試験では、蓄尿症状スコアは、投与12週目からプラセボ群との間に差が認められ、24週目まで持続、第Ⅲ相試験では、蓄尿症状スコアは投与36週目からプラセボ群との間に差が認められ、52週目まで持続した。いずれもプラセボ群との間に差が認められるようになるまでの期間は、排尿症状(それぞれ4週目, 24週目)より長かったと報告している。

Matsukawaらは、未治療前立腺肥大症患者97例を対象として、1年間のデュタステリド単独投与の有効性を報告している<sup>5)</sup>。IPSS蓄尿症状スコア、OABSSとも投与開始2カ月以降に投与前と比べて有意な改善を示し、12カ月までの間、経時的な改善も認められた。ただし、OABSSに関しては最小臨床重要差である-3以上の低下は得られなかった(12カ月で-1.9)。さらに、尿流動態検査上、6カ月以降に初発尿意時膀胱容量と最大膀胱容量が有意な増大を示し、排尿筋過活動の割合は有意に減少した(投与前51.5%, 6カ月目28.9%, 12カ月目27.8%)。

しかし、一般的には、CombAT試験で示されたように、 $\alpha_1$ 遮断薬と5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬の併用投与のほうが、5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬単独投与に比較して下部尿路症状の早期からの改善が認められ、前立腺肥大症に伴う過活動膀胱患者に対しては、排尿症状、蓄尿症状両者を改善させることを目的として、単独投与よりは $\alpha_1$ 遮断薬との併用投与が推奨されると考えられる。実際、UK Clinical Practice Research Datalink GOLDを用いた検討では、男性下部尿路症状患者( $n=48,690$ )に対する5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬の単独療法の割合はわずか4.7%ときわめて低く、5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬と $\alpha_1$ 遮断薬の併用療法(11.4%)の半分以下であった<sup>6)</sup>。なお、5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬の有害事象として、リビドーの低下、射精障害、女性化乳房、EDなどがあり、長期経過観察の研究ではリビドー低下とEDの率が上昇するとされる<sup>7)</sup>。

結論的には、治療に伴う「益」と「害」を勘案すると、前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対して、過活動膀胱症状の改善を主目的とした5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬の単独療法を積極的に推奨することは難しいと考えられる。

## 参考文献

- 1) Becher E, Roehrborn CG, Siami P et al. The effects of dutasteride, tamsulosin, and the combination on storage and voiding in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the Combination of Avodart and Tamsulosin study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009; 12: 369-374 (I)
- 2) Montorsi F, Roehrborn C, Garcia-Penit J et al. The effects of dutasteride or tamsulosin alone and in combination on storage and voiding symptoms in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH): 4-year data from the Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) study. *BJU Int* 2011; 107: 1426-1431 (I)
- 3) Rigatti P, Brausi M, Scarpa RM; MICTUS Study Group. A comparison of the efficacy and tolerability of

- tamsulosin and finasteride in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2003; 6: 315–323 (I)
- 4) 塚本泰司, 白井 尚, 酒本貞昭 ほか. 前立腺肥大症男性における排尿症状および蓄尿症状に対するデュタステリドの効果. *泌要* 2010; 56: 677–682 (I)
  - 5) Matsukawa Y, Gotoh M, Kato M et al. Effects of dutasteride on storage and voiding symptoms in male patients with lower urinary tract symptoms as a result of benign prostatic obstruction: the 1-year outcomes from a prospective urodynamic study. *Int J Urol* 2014; 21: 826–830 (IV)
  - 6) Ali M, Landeira M, Covernton PJO et al. The use of mono- and combination drug therapy in men and women with lower urinary tract symptoms (LUTS) in the UK: a retrospective observational study. *BMC Urol* 2021; 21: 119 (V)
  - 7) Kim JH, Baek MJ, Sun HY et al. Efficacy and safety of 5 alpha-reductase inhibitor monotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13: e0203479 (Meta)

## CQ13

前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対して、 $\alpha_1$ 遮断薬と抗コリン薬の併用投与は推奨されるか？

前立腺肥大症を有する男性過活動膀胱患者に対して、 $\alpha_1$ 遮断薬と抗コリン薬の併用治療は推奨される〔レベル 1〕。まずは $\alpha_1$ 遮断薬単独療法を行い、過活動膀胱が残存する場合に追加治療として行うことが望ましい〔レベル 1〕。また、特に排尿症状の程度が強い場合、前立腺体積が大きい場合、残尿量が多い場合、高齢者に投与する場合に、抗コリン薬を併用するに当たっては、排尿困難・尿閉などの有害事象に十分に気をつけながら、低用量から開始するなど慎重な投与が推奨される。 **〔推奨グレード A〕**

Benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症) と antimuscarinics (抗コリン薬) をキーワードとして検索し、蓄尿症状、過活動膀胱に関連する論文 24 編を引用した。男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン<sup>1)</sup>も参考とした。

$\alpha_1$ 遮断薬 + 抗コリン薬の有効性と安全性は多くの RCT やメタアナリシスにおいて証明されている<sup>2-25)</sup>。また、男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドラインにおいても推奨グレード A とされている<sup>1)</sup>。

### 有用性

前立腺肥大症もしくは男性下部尿路症状に伴う過活動膀胱に対する $\alpha_1$ 遮断薬と抗コリン薬の有用性については、トルテロジン徐放剤<sup>2-10)</sup>、フェソテロジン<sup>11)</sup>、ソリフェナシン<sup>12-17)</sup>、プロピペリン<sup>18-20)</sup>、オキシブチニン<sup>21)</sup>、イミダフェナシン<sup>22)</sup>と、各種抗コリン薬において、プラセボ群もしくは $\alpha_1$ 遮断薬単独療法群もしくは抗コリン薬単独療法群に比較して良好であることが証明されている。

### 安全性

カテーテル留置が必要な尿閉の頻度は最大 3% で、ほとんどの報告で 0~1% である<sup>2, 3, 7, 8, 17-22)</sup>。また、尿流測定における最大尿流量に関しては、いずれの報告において

もプラセボ群もしくは $\alpha_1$ 遮断薬単独療法群もしくは抗コリン薬単独療法群に比較して有意差を認めていない<sup>2, 3, 14, 18, 19, 21, 22</sup>。排尿後残尿においては、有意に増加したという報告が多い<sup>3, 14, 18-20</sup>。また、尿流動態検査上、下部尿路症状および下部尿路閉塞を有する患者においても、最大尿流時排尿筋圧 (PdetQ<sub>max</sub>)、Bladder Contractility Index (BCI)、膀胱排尿効率 (bladder voiding efficiency: BVE) のいずれも、プラセボ群に比較し併用療法群は有意な変化を認めず、併用療法は安全との報告がある<sup>13</sup>。

Roehrbornらは、前立腺体積が29 mL未満のもの、PSAが $\leq$ 1.3 ng/mL未満のものにおいては尿閉の可能性がないと報告している<sup>7, 8</sup>。一方で、PSAに関係なく併用療法は安全であるとの報告もあるが<sup>4</sup>、前立腺体積やPSAが抗コリン薬を安全に併用できるか否かの一つの目安になる可能性がある。特に排尿症状の程度が強い場合、前立腺体積が大きい場合、残尿量が多い場合、高齢者に投与する場合に、有害事象を回避するためには抗コリン薬を低用量から開始するなど、用量設定が重要と思われる<sup>10, 14, 17, 20</sup>。

### 投与方法

$\alpha_1$ 遮断薬単独療法にて過活動膀胱症状の改善がある程度期待できる (CQ12-1 p.67 参照)。また、Kaplanらはシステマティックレビューの中で、 $\alpha_1$ 遮断薬+抗コリン薬併用療法は、下部尿路閉塞および過活動膀胱を有する患者で、 $\alpha_1$ 遮断薬単独療法もしくは $5\alpha$ 還元酵素阻害薬単独療法が無効の場合に対して行うべきで、強い下部尿路閉塞のある患者に対しては推奨しないと結論づけている<sup>24</sup>。

したがって、投与方法については、最初から $\alpha_1$ 遮断薬+抗コリン薬を併用投与する方法も選択肢としてありうるが、前述した通り前立腺肥大症に合併した過活動膀胱患者に対しては、 $\alpha_1$ 遮断薬単独療法によってもある程度の効果が得られることから、 $\alpha_1$ 遮断薬を先行投与し、有効でない症例に抗コリン薬を追加投与する方法が望ましい。

### 参考文献

- 1) 日本泌尿器科学会 編. 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2017 (GL)
- 2) Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES et al. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 2319-2328 (I)
- 3) Chapple C, Herschorn S, Abrams P et al. Tolterodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with alpha-blockers. *Eur Urol* 2009; 56: 534-541 (I)
- 4) Chapple CR, Herschorn S, Abrams P et al. Efficacy and safety of tolterodine extended-release in men with overactive bladder symptoms treated with an  $\alpha$ -blocker: effect of baseline prostate-specific antigen concentration. *BJU Int* 2010; 106: 1332-1338 (I)
- 5) Höfner K, Burkart M, Jacob G, Jonas U. Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 2007; 25: 627-633 (I)
- 6) Kaplan SA, Roehrborn CG, Chancellor M et al. Extended-release tolterodine with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: effects on urinary symptoms assessed by the International Prostate Symptom Score. *BJU Int* 2008; 102: 1133-1139 (I)
- 7) Roehrborn CG, Kaplan SA, Jones JS et al. Tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms including overactive bladder symptoms: effects of prostate size. *Eur Urol* 2009; 55: 472-479 (I)
- 8) Roehrborn CG, Kaplan SA, Kraus SR et al. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. *Urology* 2008; 72: 1061-1067 (I)

- 9) Rovner ES, Kreder K, Sussman DO et al. Effect of tolterodine extended release with or without tamsulosin on measures of urgency and patient reported outcomes in men with lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2008; 180: 1034-1041 (I)
- 10) Kim TH, Jung W, Suh YS et al. Comparison of the efficacy and safety of tolterodine 2 mg and 4 mg combined with an  $\alpha$ -blocker in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and overactive bladder: a randomized controlled trial. *BJU Int* 2016; 117: 307-315 (II)
- 11) Kaplan SA, Roehrborn CG, Gong J et al. Add-on fesoterodine for residual storage symptoms suggestive of overactive bladder in men receiving  $\alpha$ -blocker treatment for lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2012; 109: 1831-1840 (I)
- 12) Kaplan SA, McCammon K, Fincher R et al. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to  $\alpha$ -blocker treated men with residual urgency and frequency. *J Urol* 2009; 182: 2825-2830 (I)
- 13) Kaplan SA, He W, Koltun WD et al. Solifenacin plus tamsulosin combination treatment in men with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction: a randomized controlled trial. *Eur Urol* 2013; 63: 158-165 (II)
- 14) Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y et al; ASSIST Study Group. Solifenacin as add-on therapy for overactive bladder symptoms in men treated for lower urinary tract symptoms — ASSIST, randomized controlled study. *Urology* 2011; 78: 126-133 (I)
- 15) van Kerrebroeck P, Chapple C, Drogendijk T et al; NEPTUNE Study Group. Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomised controlled NEPTUNE trial. *Eur Urol* 2013; 64: 1003-1012 (I)
- 16) Drake MJ, Chapple C, Sokol R et al; NEPTUNE Study Group. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II open-label extension. *Eur Urol* 2015; 67: 262-270 (I)
- 17) Lee KW, Hur KJ, Kim SH et al. Initial use of high-dose anticholinergics combined with alpha-blockers for male lower urinary tract symptoms with overactive bladder: a prospective, randomized preliminary study. *Low Urin Tract Symptoms* 2017; 9: 129-133 (II)
- 18) Lee KS, Choo MS, Kim DY et al. Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. *J Urol* 2005; 174: 1334-1338 (I)
- 19) Yokoyama T, Uematsu K, Watanabe T et al; Okayama Urological Research Group. Naftopidil and propiverine hydrochloride for treatment of male lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia and concomitant overactive bladder: a prospective randomized controlled study. *Scand J Urol Nephrol* 2009; 43: 307-314 (II)
- 20) Nishizawa O, Yamaguchi O, Takeda M, Yokoyama O; TAABO Study Group. Randomized controlled trial to treat benign prostatic hyperplasia with overactive bladder using an alpha-blocker combined with anticholinergics. *Low Urin Tract Symptoms* 2011; 3: 29-35 (II)
- 21) MacDiarmid SA, Peters KM, Chen A et al. Efficacy and safety of extended-release oxybutynin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 1002-1010 (I)
- 22) Takeda M, Nishizawa O, Gotoh M et al. Clinical efficacy and safety of imidafenacin as add-on treatment for persistent overactive bladder symptoms despite  $\alpha$ -blocker treatment in patients with BPH: the ADDITION study. *Urology* 2013; 82: 887-893 (I)
- 23) Filson CP, Hollingsworth JM, Clemens JQ, Wei JT. The efficacy and safety of combined therapy with  $\alpha$ -blockers and anticholinergics for men with benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis. *J Urol* 2013; 190: 2153-2160 (Meta)
- 24) Kaplan SA, Roehrborn CG, Abrams P et al. Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 487-507 (Syst)
- 25) Serati M, Andersson KE, Dmochowski R et al. Systematic review of combination drug therapy for non-neurogenic lower urinary tract symptoms. *Eur Urol* 2019; 75: 129-168 (Syst)

## CQ14

前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対して、 $\alpha_1$ 遮断薬と $\beta_3$ 受容体作動薬の併用投与は推奨されるか？

前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対して、 $\alpha_1$ 遮断薬とミラベグロンの併用投与には十分なエビデンスがあり、推奨される〔レベル1〕。 **【推奨グレードA】**

$\alpha_1$ 遮断薬とビベグロンの併用投与については、エビデンスが十分とはいえない〔レベル4〕。 **【推奨グレードC1】**

$\alpha_1$ -blocker ( $\alpha_1$ 遮断薬),  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist ( $\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬), overactive bladder (過活動膀胱) をキーワードとして検索し、20編の論文を抽出した。これらのうち、適切かつ重要と思われる9編を引用し、男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン<sup>1)</sup>も参考とした。

$\alpha_1$ 遮断薬とミラベグロンの併用投与については、国内での研究が先行した。8週間以上のタムスロシン0.2mg単独投与を受けた後も過活動膀胱症状が残存する前立腺肥大症患者94例に対し、タムスロシン単独投与群とタムスロシンにミラベグロン50mgを追加した群を比較した小規模RCTがある。8週間の治療後、併用群は単独群と比較して、OABSSのトータルスコアおよび尿意切迫感スコア、IPSSの昼間頻尿スコア、蓄尿症状スコアおよびIPSS-QOLスコアが有意に改善した<sup>2)</sup>。しかし、残尿量は併用群で有意に増加し(平均3.9mL vs. 37.3mL)、尿閉1例を含めた有害事象が13.9%(単独群0%)に認められた。

8週間以上タムスロシンを服用している男性の過活動膀胱患者に、ミラベグロン50mgを8週間追加投与して尿流動態検査で評価したところ、ミラベグロンは膀胱容量を有意に増加させ、排尿筋過活動も改善したことが報告されている<sup>3)</sup>。残尿量には有意な変化は認められず、排尿機能に影響を与えなかった。

12週間以上 $\alpha_1$ 遮断薬を服用後も過活動膀胱症状が残存する男性患者に対して、ミラベグロン50mgを12週間追加投与した試験では、OABSS、IPSS、IPSS-QOLの有意な改善が認められ、1回排尿量、最大尿流量は有意に改善し、残尿量には変化は認められなかった<sup>4)</sup>。75歳未満と75歳以上の2群の比較では、1回排尿量の有意な増加は前者でのみ観察され、残尿量については両群とも有意な変化は認められなかった。

$\alpha_1$ 遮断薬とミラベグロンの併用に関する大規模なプラセボ対照二重盲検試験が2つ行われている。

タムスロシン0.4mgを先行投与後に過活動膀胱症状が残存する男性患者に対し、ミラベグロン併用の効果を検討したPLUS試験では、投与12週間後の24時間あたりの排尿回数はプラセボ併用群に比較してミラベグロン併用群で有意に改善し、1回排尿量や24時間あたりの尿意切迫感回数も有意に改善した<sup>5)</sup>。

タムスロシン先行投与後に過活動膀胱症状が残存する男性患者を対象とした日韓共同のMATCH試験(日本人95%、韓国人5%)では、ミラベグロンあるいはプラセボが12

週間併用された<sup>6)</sup>。24時間あたりの排尿回数はプラセボ併用群に比較してミラベグロン併用群で有意に改善し、1回排尿量やOABSSもミラベグロン併用群で有意に改善したが、24時間あたりの尿意切迫感回数には有意差は認められなかった。臨床的に問題となるような有害事象は観察されず、尿閉例もなかった。

過活動膀胱症状のある前立腺肥大症患者に対して、タムスロシン0.4 mgに加えてミラベグロン50 mgあるいはプラセボを治療開始時から無作為に割り付けて8週間併用した試験では、プラセボ併用群に比較して、ミラベグロン併用群でOABSS, IPSS, IPSS-QOLの有意な改善が認められ、1回排尿量および最大尿流量も有意に改善した<sup>7)</sup>。残尿量は両群とも減少し、両群間に有意差は認められなかった。

シロドシン単独投与後も過活動膀胱症状が残存する前立腺肥大症患者に対し、フェソテロジン4 mgあるいはミラベグロン50 mgを無作為に割り付けして12週間追加投与した試験では、両群ともOABSS, IPSSは有意に改善した<sup>8)</sup>。OABSSのトータルスコアおよび尿意切迫感スコア、IPSS-QOLは、フェソテロジン併用群がミラベグロン併用群に比較して有意な改善を示した。尿流動態検査では、排尿筋過活動の軽減率はフェソテロジン併用群で有意に高く(52.6% vs. 28.9%)、排尿機能には両群で悪化は認められなかった。残尿量はフェソテロジン併用群で有意に増加した(16 mL vs. -3 mL)。

タムスロシン0.4 mgを12週間以上単独投与しても過活動膀胱症状が残存する前立腺肥大症患者に対して、ミラベグロン50 mgあるいはソリフェナシン5 mgを無作為に割り付けして12週間追加投与した試験では、両群とも過活動膀胱症状は追加投与前に比較して有意に改善し、両群間に有意差は認められなかった<sup>9)</sup>。ソリフェナシン併用群で尿閉が1例(2%)観察され、有害事象発現率はソリフェナシン併用群で高かった(10.9% vs. 26.1%)。

$\alpha_1$ 遮断薬あるいはPDE5阻害薬を12週間以上単独投与しても過活動膀胱症状が残存する前立腺肥大症患者に対して、ビベグロン50 mgを12週間追加投与した試験では、ビベグロンの併用によりOABSS, IPSS, IPSS-QOLが有意に改善したことが報告されている<sup>10)</sup>。

## 参考文献

- 1) 日本泌尿器科学会 編. 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2017 (GL)
- 2) Ichihara K, Masumori N, Fukuta F et al. A randomized controlled study of the efficacy of tamsulosin monotherapy and its combination with mirabegron for overactive bladder induced by benign prostatic obstruction. *J Urol* 2015; 193: 921-926 (II)
- 3) Wada N, Iuchi H, Kita M et al. Urodynamic efficacy and safety of mirabegron add-on treatment with tamsulosin for Japanese male patients with overactive bladder. *Low Urin Tract Symptoms* 2016; 8: 171-176 (IV)
- 4) Matsuo T, Miyata Y, Kakoki K et al. The efficacy of mirabegron additional therapy for lower urinary tract symptoms after treatment with  $\alpha_1$ -adrenergic receptor blocker monotherapy: prospective analysis of elderly men. *BMC Urol* 2016; 16: 45 (IV)
- 5) Kaplan SA, Herschorn S, McVary KT et al. Efficacy and safety of mirabegron versus placebo add-on therapy in men with overactive bladder symptoms receiving tamsulosin for underlying benign prostatic hyperplasia: A randomized, phase 4 study (PLUS). *J Urol* 2020; 203: 1163-1171 (I)
- 6) Kakizaki H, Lee KS, Yamamoto O et al. Mirabegron add-on therapy to tamsulosin for the treatment of over-

- active bladder in men with lower urinary tract symptoms: a randomized, placebo-controlled study (MATCH). *Eur Urol Focus* 2020; 6: 729-737 (I)
- 7) Singh I, Behera DP, T K A, Gupta S. Efficacy and safety of tamsulosin vs its combination with mirabegron in the management of lower urinary tract non-neurogenic overactive bladder symptoms (OABS) because of benign prostatic enlargement (BPE) — an open label randomised controlled clinical study. *Int J Clin Pract* 2021; 75: e14184 (II)
- 8) Matsukawa Y, Takai S, Majima T et al. Comparison in the efficacy of fesoterodine or mirabegron add-on therapy to silodosin for patients with benign prostatic hyperplasia complicated by overactive bladder: a randomized, prospective trial using urodynamic studies. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 941-949 (II)
- 9) Soliman MG, El-Abd SA, Tawfik AM et al. Efficacy and safety of mirabegron versus solifenacin as additional therapy for persistent OAB symptoms after tamsulosin monotherapy in men with probable BPO. *World J Urol* 2021; 39: 2049-2054 (II)
- 10) Ishikawa K, Tsujimura A, Miyoshi M et al. Efficacy and safety of vibegron add-on therapy in men with persistent storage symptoms after receiving alpha1-blocker or phosphodiesterase 5 inhibitor: a preliminary study. *Urology* 2021; 153: 256-263 (IV)

## CQ15

前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対して、PDE5 阻害薬と抗コリン薬あるいは $\beta_3$ 受容体作動薬の併用投与は推奨されるか？

前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対して、PDE5 阻害薬と $\beta_3$ 受容体作動薬の併用投与については、エビデンスが十分とはいえない〔レベル3〕。

〔推奨グレード (PDE5 阻害薬 +  $\beta_3$  受容体作動薬 ミラベグロン) B : Expert Opinion〕

〔推奨グレード (PDE5 阻害薬 +  $\beta_3$  受容体作動薬 ビベグロン) C1 : Expert Opinion〕

PDE5 阻害薬と抗コリン薬の併用投与については、エビデンスがない。

〔推奨グレード C1 : Expert Opinion〕

Tadalafil (タダラフィル), overactive bladder (過活動膀胱) をキーワードとして検索し、21 編の論文を抽出した。これらのうち適切と思われる 2 編を引用した。

タダラフィル 5 mg を 8 週間以上投与しても過活動膀胱症状が残存する男性患者に対し、タダラフィル単独あるいはタダラフィルにミラベグロン 50 mg を併用する 2 群に無作為に割り付けして 12 週間後に比較した CONTACT 試験では、タダラフィル単独群に比較してミラベグロン併用群で OABSS, IPSS トータルスコア, IPSS 蓄尿症状スコア, IPSS-QOL スコアが有意に改善した。また、24 時間あたりの排尿回数と尿意切迫感、および夜間排尿回数も、タダラフィル単独群に比較してミラベグロン併用群で有意に改善した<sup>1)</sup>。

$\alpha_1$  遮断薬 (22 例) あるいは PDE5 阻害薬 (20 例) を 12 週間以上単独投与しても過活動膀胱症状が残存する前立腺肥大症患者に対して、ビベグロン 50 mg を 12 週間追加投与した試験では、ビベグロンの併用により OABSS, IPSS, IPSS-QOL が有意に改善したことが報告されている<sup>2)</sup>。

## 参考文献

- 1) Yamanishi T, Kaga K, Sakata K et al. A randomized controlled study of the efficacy of tadalafil monotherapy versus combination of tadalafil and mirabegron for the treatment of persistent overactive bladder symptoms in men presenting with lower urinary tract symptoms (CONTACT Study). *Neurourol Urodyn* 2020; 39: 804-812 (II)
- 2) Ishikawa K, Tsujimura A, Miyoshi M et al. Efficacy and safety of vibegron add-on therapy in men with persistent storage symptoms after receiving alpha1-blocker or phosphodiesterase 5 inhibitor: a preliminary study. *Urology* 2021; 153: 256-263 (IV)

## CQ16

前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対して、前立腺肥大症の手術は推奨されるか？

手術治療により、すべての症例ではないものの、前立腺肥大症に伴う過活動膀胱症状の改善が期待できるが〔レベル4〕、十分なエビデンスはない。 **【推奨グレードC1】**

Benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症) と surgery (手術), detrusor overactivity (排尿筋過活動), overactive bladder (過活動膀胱), transurethral resection (経尿道的切除), enucleation (核出術), vaporization (蒸散術) をキーワードとして検索し、その参考文献を含めて12編を引用し、さらに男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン<sup>1)</sup>を参考にした。

前立腺肥大症の手術術式は多数存在し、A) 組織の切除 (resection, ablation) や蒸散 (vaporization) を主体とする術式と、B) 組織の熱凝固・変性を主体とする術式、C) その他に大別される。この中でA) の術式が最も効果があるとされている<sup>1)</sup>。

手術治療により、排尿症状 (排尿障害) のみならず、蓄尿症状 (蓄尿障害) の改善が見込まれ、すべての症例ではないものの、前立腺肥大症に伴う過活動膀胱症状の改善が期待できる。しかしながら、前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者を対象とした手術の有効性について、過活動膀胱の改善を主要評価項目とした大規模前向き試験は行われていないため、十分なエビデンスがあるとはいえない。

一方、前立腺肥大症手術、特にA) 組織の切除 (resection, ablation) により、過活動膀胱症状が改善したという報告は散見される<sup>2-9)</sup>。経尿道的前立腺切除術により、OABSSが平均9.6から2.7に有意に改善したとの報告がある<sup>2)</sup>。ホルミウムレーザー前立腺核出術後、OAB-qの各スコアがいずれも有意な改善を示し、排尿日誌上も昼間・夜間排尿回数、膀胱容量が有意な改善を示したとの報告もある<sup>3)</sup>。ホルミウムレーザー前立腺核出術により尿意切迫感の改善を約半数に認めたとの報告もある<sup>4)</sup>。

経尿道的前立腺切除術後の過活動膀胱症状の改善に関連するのは、術前の排尿筋収縮力であるとの報告もある<sup>5)</sup>。IPSS蓄尿症状スコアの改善は-2.7~-5.5ポイントと報告されている<sup>6)</sup>。ただし、男性過活動膀胱の原因が、患者によって必ずしも前立腺肥大症

と限らないため、手術による膀胱出口部閉塞の改善が過活動膀胱の改善につながらない可能性がある。

術式の違いによる過活動膀胱への有効性を検討した報告も散見される<sup>10-12)</sup>。経尿道的前立腺切除術とトリウムレーザー前立腺切除術の有用性を比較した前向き研究では、術後3カ月までは、経尿道的前立腺切除術のほうがOABSSの改善は有意であったが、それ以降に有意差を認めなかったと報告している<sup>10)</sup>。National databaseを用いた経尿道的前立腺切除術とホルミウムレーザー前立腺核出術を比較した検討では、術後に過活動膀胱に対する追加薬物治療が必要になった患者は、術後12カ月までは経尿道的前立腺切除術で少なかったものの、12カ月では有意差を認めなかったと報告している<sup>11)</sup>。経尿道的前立腺切除術を対照として比較したレーザー選択的前立腺蒸散術の非劣性試験では、OABq-SF symptomsは術後6カ月、OABq-SF healthは術後6, 12カ月においてレーザー選択的前立腺蒸散術のほうが有意に低かったが、術後24カ月では有意差が消失していたと報告されている<sup>12)</sup>。術式間での過活動膀胱症状の改善度の違いは十分なエビデンスがないものの、特に長期成績ではほぼ同等と考えられる。

前立腺肥大症手術による排尿筋過活動の改善率は、術後2~12カ月の経過観察において、57.1~83.3%と報告されている<sup>6)</sup>。9つの論文を解析したシステムティックレビュー・メタアナリシスでは、術前の排尿筋過活動の有無は、術後の前立腺肥大症手術による症状改善の予測にはならず、その理由として男性下部尿路症状患者の排尿筋過活動所見の原因は多岐にわたることと、排尿筋過活動の存在が、必ずしも過活動膀胱の存在を意味しているわけではないことが考えられている<sup>13)</sup>。

## 参考文献

- 1) 日本泌尿器科学会 編. 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2017 (GL)
- 2) Zhao YR, Liu WZ, Guralnick M et al. Predictors of short-term overactive bladder symptom improvement after transurethral resection of prostate in men with benign prostatic obstruction. *Int J Urol* 2014; 21: 1035-1040 (V)
- 3) Kwon O, Lee HE, Bae J et al. Effect of holmium laser enucleation of prostate on overactive bladder symptoms and urodynamic parameters: a prospective study. *Urology* 2014; 83: 581-585 (IV)
- 4) Hur WS, Kim JC, Kim HS et al. Predictors of urgency improvement after holmium laser enucleation of the prostate in men with benign prostatic hyperplasia. *Investig Clin Urol* 2016; 57: 431-436 (V)
- 5) Seki N, Yuki K, Takei M et al. Analysis of the prognostic factors for overactive bladder symptoms following surgical treatment in patients with benign prostatic obstruction. *Neurourol Urodyn* 2009; 28: 197-201 (V)
- 6) Creta M, Collà Ruvolo C, Longo N et al. Detrusor overactivity and underactivity: implication for lower urinary tract symptoms related to benign prostate hyperplasia diagnosis and treatment. *Minerva Urol Nephrol* 2021; 73: 59-71 (総説)
- 7) Saito K, Hisasue S, Ide H et al. The impact of increased bladder blood flow on storage symptoms after holmium laser enucleation of the prostate. *PLoS One* 2015; 10: e0129111 (V)
- 8) De Nunzio C, Brassetti A, Gacci M et al. Patients with prostatic inflammation undergoing transurethral prostatic resection have a larger early improvement of storage symptoms. *Urology* 2015; 86: 359-365 (V)
- 9) Lee YJ, Oh SA, Kim SH, Oh SJ. Patient satisfaction after holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP): a prospective cohort study. *PLoS One* 2017; 12: e0182230 (V)
- 10) Shoji S, Hanada I, Otaki T et al. Functional outcomes of transurethral thulium laser enucleation versus bipolar transurethral resection for benign prostatic hyperplasia over a period of 12 months: a prospective

- randomized study. *Int J Urol* 2020; 27: 974-980 (II)
- 11) Kim A, Hak AJ, Choi WS et al. Comparison of long-term effect and complications between holmium laser enucleation and transurethral resection of prostate: nations-wide health insurance study. *Urology* 2021; 154: 300-307 (V)
  - 12) Thomas JA, Tubaro A, Barber N et al. A multicenter randomized noninferiority trial comparing GreenLight-XPS laser vaporization of the prostate and transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic obstruction: two-yr outcomes of the GOLIATH Study. *Eur Urol* 2016; 69: 94-102 (I)
  - 13) Kim M, Jeong CW, Oh SJ. Effect of urodynamic preoperative detrusor overactivity on the outcomes of transurethral surgery in patients with male bladder outlet obstruction: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol* 2019; 37: 529-538 (Syst/Meta)

## 7 女性過活動膀胱・骨盤臓器脱・混合性尿失禁

### CQ17

女性の混合性尿失禁患者の過活動膀胱に対して、腹圧性尿失禁手術は推奨されるか？

尿道スリング手術は、腹圧性尿失禁が優位な混合性尿失禁患者の過活動膀胱症状に対して推奨される〔レベル2〕。混合性尿失禁に対する手術治療は、腹圧性尿失禁が優位であれば切迫性尿失禁が優位の場合よりも高い尿失禁治癒率が得られるとされる〔レベル4〕。

〔推奨グレードB：Expert Opinion〕

Mixed urinary incontinence (混合性尿失禁), surgery (手術), overactive bladder (過活動膀胱), colposuspension (膀胱頸部挙上術), sling (スリング手術) をキーワードとして検索し、本ガイドライン第2版に引用された文献も参考にして合計12編を引用した。

混合性尿失禁に対する手術療法の尿失禁治癒率は、報告によって20～90%とかなりの幅があるものの、Burch手術、膀胱頸部筋膜スリング手術、中部尿道スリング手術いずれも有効性はあるとされる<sup>1)</sup>。

混合性尿失禁に対するTVT (tension-free vaginal tape) やTOT (transobturator tape) 手術の成績は、腹圧性尿失禁に対する治療効果は腹圧性尿失禁単独症例と同等であるが、切迫性尿失禁に対する治療効果は劣る<sup>2-4)</sup>。また、腹圧性尿失禁優位のほうが切迫性尿失禁優位の混合性尿失禁よりも尿失禁治癒率が高い<sup>2-4)</sup>。過活動膀胱を合併する腹圧性尿失禁(切迫性尿失禁を認める症例を含む)に対する検討では、TVTとTOT手術による腹圧性尿失禁の治癒率がそれぞれ85%、80%、尿意切迫感の治癒率が53%、51%、切迫性尿失禁の治癒率が55%、52%、1日あたりの尿意切迫感回数は6.3回から1.6回、5.1回から1.8回にそれぞれ低下し、両者間に成績差はない<sup>3)</sup>。EAUガイドライン(2022年版)によると、「混合性尿失禁に対する手術は、純粋な腹圧性尿失禁の手術よりも成功しにくいと注意喚起すべきである(強い推奨)」、「混合性尿失禁の治療は、単一治療では治癒は難しく、他の治療も必要であるとインフォームすべきである(弱い推奨)」と記載されている<sup>5)</sup>。

また、AUAガイドラインでは、「腹圧性尿失禁あるいは腹圧性尿失禁優位の混合性尿失禁患者においては、コンチネンスペッサリー、膣インサート、骨盤底筋訓練などの非手術的治療オプションを示してよい(Expert Opinion)」あるいは、「臨床医は、腹圧性尿失禁と下部尿路機能障害に影響する神経疾患が混在する患者の場合、適切な評価とコンサルトを行った後、腹圧性尿失禁手術を提案してもよい(Expert Opinion)」と記載されており、積極的には、手術療法を推奨していない<sup>6)</sup>。

一方、混合性尿失禁に対する中部尿道スリング手術のメタアナリシスは、TVT・TOT手術は自覚的・他覚的改善に有意差はなく、排尿筋過活動を認めない症例に限定しても

同様の結果であり、切迫性尿失禁改善率にも有意な違いはなかったという<sup>7)</sup>。混合性尿失禁に対するTVT手術後7カ月と38カ月での混合性尿失禁の自覚的治癒率は、腹圧性尿失禁優位群で67%から60%、腹圧性尿失禁と切迫性尿失禁が同等な群で48%から42%、切迫性尿失禁優位群で45%から38%へと低下し、他覚的治癒率もそれぞれ74%から64%、61%から51%、49%から45%へと低下し、切迫性尿失禁優位であるほど成績は悪いという<sup>4)</sup>。

長期間の経過観察中の治癒率については、腹圧性尿失禁治癒率は経時的にほとんど低下しなかったが、大部分の研究で混合性尿失禁の治癒率は経時的に低下する<sup>6,8)</sup>。ただし、切迫性尿失禁優位群でもストレステストで75%、24時間パッドテストで52%の症例が尿禁制となり、患者満足度も38カ月時点で60%と、一般的に報告されている薬物療法の成績よりも良好である<sup>4)</sup>。

術後の過活動膀胱症状の持続を予測しうる術前因子に関する一定の見解はまだない。TVT手術、SPARC<sup>TM</sup>手術、TOT手術を施行された混合性尿失禁症例に対する検討では、多変量解析上、腹圧性尿失禁改善不良の予測因子は同定できなかったが、切迫性尿失禁改善不良については最大尿道閉鎖圧低下、排尿筋過活動が独立の予測因子であった<sup>9)</sup>。腹圧性尿失禁に尿意切迫感あるいは切迫性尿失禁を合併した症例を対象としたTVTとTOTの術前後の検討では、術前の排尿筋過活動の存在、ベースラインでの尿意切迫感が術後も持続するリスクを増し、TOT手術や同時骨盤臓器脱手術はそのリスクを減らした。また、術後切迫性尿失禁持続に関しては、排尿筋過活動、ベースラインでの尿意切迫感の困窮度、尿失禁手術の既往はリスクを増し、膣尖部脱に対する手術はそのリスクを減らした<sup>10)</sup>。

混合性尿失禁患者における中部尿道スリング手術に行動療法・骨盤底筋訓練を併用しても、手術単独群と比較して治療成績には有意差はなく、行動療法・骨盤底筋訓練の併用効果は認めなかった<sup>11)</sup>。

混合性尿失禁に対する中部尿道スリング手術にボツリヌス毒素膀胱壁投与を併用すると、治療後3カ月の評価では、尿失禁については付加的な改善効果はないが、尿意切迫感については、付加的改善効果があると報告されている<sup>12)</sup>。

## 参考文献

- 1) Dmochowski R, Staskin D. Mixed incontinence: definitions, outcomes, and interventions. *Curr Opin Urol* 2005; 15: 374-379 (総説)
- 2) Kulseng-Hanssen S, Husby H, Schiøtz HA. The tension free vaginal tape operation for women with mixed incontinence: do preoperative variables predict the outcome? *Neurourol Urodyn* 2007; 26: 115-122 (IV)
- 3) Han JY, Choo MS, Lee YS et al. Effectiveness of retropubic tension-free vaginal tape and transobturator inside-out tape procedures in women with overactive bladder and stress urinary incontinence. *Int Neurourol J* 2013; 17: 145-151 (IV)
- 4) Kulseng-Hanssen S, Husby H, Schiøtz HA. Follow-up of TVT operations in 1,113 women with mixed urinary incontinence at 7 and 38 months. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19: 391-396 (V)
- 5) Nambiar AK, Arlandis S, Bø K et al. European Association of Urology Guidelines on the diagnosis and management of female non-neurogenic lower urinary tract symptoms. Part 1: Diagnostics, overactive bladder, stress urinary incontinence, and mixed urinary incontinence. *Eur Urol* 2022; <https://doi.org/10.1016/j.eururo>.

- 2022.01.045; Harding CK, Lapitan MC, Arlandis S et al. EAU guidelines on management of non-neurogenic female lower urinary tract symptoms. European Association of Urology 2022. <https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Non-neurogenic-Female-LUTS-2022.pdf> (GL)
- 6) Kobashi KC, Albo ME, Dmochowski RR et al. Surgical treatment of female stress urinary incontinence: AUA/SUFU guideline. *J Urol* 2017; 198: 875-883 (GL)
  - 7) Jain P, Jirschele K, Botros SM, Latthe PM. Effectiveness of midurethral slings in mixed urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J* 2011; 22: 923-932 (Syst/Meta)
  - 8) Abdel-Fattah M, Cao G, Mostafa A. Long-term outcomes for transobturator tension-free vaginal tapes in women with urodynamic mixed urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 902-908 (III)
  - 9) Paick JS, Oh SJ, Kim SW, Ku JH. Tension-free vaginal tape, suprapubic arc sling, and transobturator tape in the treatment of mixed urinary incontinence in women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19: 123-129 (III)
  - 10) Lee JK, Dwyer PL, Rosamilia A et al. Persistence of urgency and urge urinary incontinence in women with mixed urinary symptoms after midurethral slings: a multivariate analysis. *BJOG* 2011; 118: 798-805 (IV)
  - 11) Sung VW, Borello-France D, Newman DK et al; NICHD Pelvic Floor Disorders Network. Effect of behavioral and pelvic floor muscle therapy combined with surgery vs surgery alone on incontinence symptoms among women with mixed urinary incontinence: the ESTEEM randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322: 1066-1076 (I)
  - 12) Komar A, Bretschneider CE, Mueller MG et al. Concurrent retropubic midurethral sling and onabotulinum-toxinA for mixed urinary incontinence: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2021; 137: 12-20 (II)

## CQ18

骨盤臓器脱を有する過活動膀胱患者に対して、抗コリン薬または $\beta_3$ 受容体作動薬の単独投与は推奨されるか？

骨盤臓器脱を有する過活動膀胱患者では、骨盤臓器脱を伴わない症例に比し、その効果は劣るもののトルテロジンの有効性が確認されている〔レベル3〕。

〔推奨グレード B : Expert Opinion〕

他の抗コリン薬および $\beta_3$ 受容体作動薬投与の有効性・安全性を検証した報告はない。

〔推奨グレード C1 : Expert Opinion〕

Overactive bladder (過活動膀胱), pelvic organ prolapse (骨盤臓器脱), antimuscarinics (抗コリン薬),  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist ( $\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬)をキーワードとして検索し、1編の論文が抽出され、これを引用した。

骨盤臓器脱を有する過活動膀胱患者に関する薬物治療の論文<sup>1)</sup>は1件のみで、過活動膀胱症状と排尿筋過活動をともに有する stage 2 以上の前腔壁脱の女性 235 例にトルテロジン (SR) 4 mg を 12 週間投与した結果、骨盤臓器脱を伴わない群 ( $n=184$ ) では 85.9% で過活動膀胱症状が治癒または改善し、前腔壁脱を伴う群 ( $n=51$ ) では 60.8% であった。前腔壁脱を伴う群でトルテロジン (SR) が無効であった 20 例中 8 例が外科的修復を受け、8 例中 6 例で術後過活動膀胱症状が治癒または改善した。

抗コリン薬や $\beta_3$ 受容体作動薬は、骨盤臓器脱を伴う過活動膀胱患者の症状を減らす一時的治療のオプションとなりうる。しかし、骨盤臓器脱による膀胱出口部閉塞は過活

動膀胱の一因と考えられているが、過活動膀胱治療薬によって膀胱出口部閉塞を治療することはできない。また、膀胱出口部閉塞を有する症例への過活動膀胱治療薬の投与は、残尿量の増加や尿閉に注意を払う必要がある。さらに、薬物療法では長期コンプライアンス、副作用、高齢者における認知症の悪化などについても考慮する必要がある。

したがって、骨盤臓器脱を有する過活動膀胱患者では過活動膀胱治療薬投与で効果が期待できる症例があるが、効果不十分の場合にはペッサリーや外科治療による出口部閉塞の修復を考慮する必要がある。

#### 参考文献

- 1) Salvatore S, Serati M, Ghezzi F et al. Efficacy of tolterodine in women with detrusor overactivity and anterior vaginal wall prolapse: is it the same? *BJOG* 2007; 114: 1436-1438 (III)

### CQ19

骨盤臓器脱を有する過活動膀胱患者に対して、骨盤臓器脱手術は推奨されるか？

骨盤臓器脱を有する過活動膀胱の一因として膀胱出口部閉塞が考えられるため、骨盤臓器脱を解剖学的に修復することは、過活動膀胱症状の消失や改善が期待できる〔レベル3〕。  
**【推奨グレード B : Expert Opinion】**

Overactive bladder (過活動膀胱), pelvic organ prolapse (骨盤臓器脱), surgery (外科手術) をキーワードとして検索し、162 編の論文が抽出され、さらに追加検索により文献を得て、うち 5 編を引用した。

大規模の前向き観察研究<sup>1)</sup>で術後 6 カ月の頻尿、切迫性尿失禁の改善が示された。

また、膀胱瘤に対して経膈メッシュ手術と前膈壁形成術を各 45 例施行した場合、ともに尿意切迫感の頻度が減少したとの報告<sup>2)</sup>があるほか、膈閉鎖術<sup>3)</sup>や腹腔鏡下仙骨膈固定術<sup>4)</sup>でも過活動膀胱症状が改善し、排尿筋過活動も消失した<sup>4)</sup>。過活動膀胱症状の改善は、術前の骨盤臓器脱の重症度とは関係ないとの報告が多い<sup>5)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Karjalainen PK, Tolppanen AM, Mattsson NK et al. Pelvic organ prolapse surgery and overactive bladder symptoms – a population-based cohort (FINPOP). *Int Urogynecol J* 2022; 33: 95-105 (IV)
- 2) Sivaslioglu AA, Unlubilgin E, Dolen I. A randomized comparison of polypropylene mesh surgery with site-specific surgery in the treatment of cystocele. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19: 467-471 (II)
- 3) Foster RT Sr, Barber MD, Parasio MF et al. A prospective assessment of overactive bladder symptoms in a cohort of elderly women who underwent transvaginal surgery for advanced pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 82.e1-e4 (III)
- 4) Illiano E, Natale F, Giannantoni A et al. Urodynamic findings and functional outcomes after laparoscopic sacrocolpopexy for symptomatic pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J* 2019; 30: 589-594 (V)
- 5) Kim MS, Lee GH, Na ED et al. The association of pelvic organ prolapse severity and improvement in overactive bladder symptoms after surgery for pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol Sci* 2016; 59: 214-219 (V)

## CQ20

女性過活動膀胱患者に対して、エストロゲンの局所投与は推奨されるか？

エストロゲンの局所投与は過活動膀胱治療に有用である〔レベル2〕。しかし、本邦では過活動膀胱に対する保険適用となるエストロゲン局所投与製剤はない。

〔推奨グレード C1 : Expert Opinion (保険適用外)〕

Overactive bladder (過活動膀胱), estrogen (エストロゲン) のキーワードで検索し、本ガイドライン第2版の文献と併せて合計16編を引用した。

EAUのガイドラインでは、LUTSやGSM (genitourinary syndrome of menopause: 閉経関連尿路生殖器症候群)に関連した症状を有する患者に対して、エストロゲン腔所投与療法を推奨している(弱い推奨)<sup>1)</sup>。一般的に、主観的評価、尿流動態検査所見、膣の成熟、膣内pHについては、プラセボよりもエストロゲンの局所投与は有利とされ、低用量エストロゲンが有効であるとされる<sup>2)</sup>。

エストロゲンの局所投与による過活動膀胱における有用性について検討した研究には2つのRCTがある。17 $\beta$ -エストラジオール腔錠の二重盲検プラセボ対照試験では、164例の患者に腔錠を12週間投与し、膣萎縮に関連した下部尿路症状について主観的に改善したとする割合は、実薬群62.4%、プラセボ群32.4%で、実薬群で有意に改善の割合が高かった<sup>3)</sup>。また、別の多施設二重盲検プラセボ対照試験において、17 $\beta$ -エストラジオール腔錠を1,612例の患者に12カ月間投与し、下部尿路症状の有意な改善に加えて、尿流動態検査における排尿筋過活動の頻度が有意に減少し、最大膀胱容量が有意に改善した<sup>4)</sup>。また、経口投与抗コリン薬にエストロゲン局所投与製剤を併用した治療についても報告されているが、併用療法に有効性があるという報告<sup>5,6)</sup>と併用療法に相乗効果はないという報告<sup>7-9)</sup>があり、一貫性がない。また、骨盤底電気刺激療法+エストロゲン局所療法(結合型エストロゲンPremarin<sup>®</sup>)の併用療法が切迫性尿失禁、腹圧性尿失禁の改善に有効であった<sup>10)</sup>。従来、局所療法に使用するエストロゲンは、基本的にはエストラジオールであったが、エストリオールの局所投与でも尿流動態検査所見が変化し、有効性が示された<sup>11)</sup>。

一方、大規模な2つのエストロゲン補充療法の疫学調査により、エストロゲンの全身投与は尿失禁を悪化させると報告された<sup>12,13)</sup>。しかし、これらの研究は過活動膀胱に絞って検討したものではない。エストロゲン全身投与の過活動膀胱における有用性を検討した研究では、70歳代の下部尿路症状を呈する女性患者34例を対象にエストリオール投与二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験を施行し、尿意切迫感と混合性尿失禁は改善したが、腹圧性尿失禁の改善は認められなかった<sup>14)</sup>。別の二重盲検プラセボ対照試験では、64例の切迫性尿失禁患者を対象にエストリオール3mgを3カ月经口投与し、症状の改善は認められたもののプラセボ群と有意差はなかった<sup>15)</sup>。また、17 $\beta$ -エストラジオールデポ剤25mgを6カ月投与した二重盲検プラセボ対照試験では、尿意切迫感や切迫性尿失禁は改善したが、プラセボ群と有意差はなかった。この研究ではエスト

ラジオール投与群の9例が陰出血を起こし、5例は子宮摘出に至った<sup>16)</sup>。これらの結果から、エストロゲンの全身投与は過活動膀胱に対しても有用とはいえない。また、全身投与の場合は、子宮内膜症や乳癌の発生について考慮しなければならないことも示唆された。

以上より、エストロゲンの局所投与（陰錠）は過活動膀胱に有用であると考えられる。本邦のエストロゲン陰剤としてはエストリオール陰剤（ホーリンV<sup>®</sup>）があるが、過活動膀胱に対する保険適用はない。また、OTC（over the counter）薬剤（第2類医薬品）として、エストラジオール軟膏（ヒメロス<sup>®</sup>、バストミン<sup>®</sup>）はあるが、適応としてはホルモン補充療法としての意味合いが強く、過活動膀胱を念頭に置いたものではない。局所投与であっても血栓発生の可能性があり、漫然とした長期使用には注意が必要である。

### 参考文献

- 1) Nambiar AK, Arlandis S, Bø K et al. European Association of Urology Guidelines on the diagnosis and management of female non-neurogenic lower urinary tract symptoms. Part 1: Diagnostics, overactive bladder, stress urinary incontinence, and mixed urinary incontinence. *Eur Urol* 2022; <https://doi.org/10.1016/j.euro.2022.01.045>; Harding CK, Lapitan MC, Arlandis S et al. EAU guidelines on management of non-neurogenic female lower urinary tract symptoms. European Association of Urology 2022. <https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Non-neurogenic-Female-LUTS-2022.pdf> (GL)
- 2) Weber MA, Kleijn MH, Langendam M et al. Local oestrogen for pelvic floor disorders: a systematic review. *PLoS One* 2015; 10: e0136265 (Syst)
- 3) Eriksen PS, Rasmussen H. Low-dose 17 $\beta$ -estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a double-blind placebo controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 44: 137-144 (II)
- 4) Simunić V, Banović I, Ciglar S et al. Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 82: 187-197 (I)
- 5) Tseng LH, Wang AC, Chang YL et al. Randomized comparison of tolterodine with vaginal estrogen cream versus tolterodine alone for the treatment of postmenopausal women with overactive bladder syndrome. *Neurourol Urodyn* 2009; 28: 47-51 (II)
- 6) Chughtai B, Forde JC, Buck J et al. The concomitant use of fesoterodine and topical vaginal estrogen in the management of overactive bladder and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Post Reprod Health* 2016; 22: 34-40 (II)
- 7) Serati M, Salvatore S, Uccella S et al. Is there a synergistic effect of topical oestrogens when administered with antimuscarinics in the treatment of symptomatic detrusor overactivity? *Eur Urol* 2009; 55: 713-719 (I)
- 8) Ellington DR, Szychowski JM, Malek JM et al. Combined tolterodine and vaginal estradiol cream for overactive bladder symptoms after randomized single-therapy treatment. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2016; 22: 254-260 (II)
- 9) Jiang F, Zhu L, Xu T et al. Efficacy and safety of solifenacin succinate tablets versus solifenacin succinate tablets with local estrogen for the treatment of overactive bladder in postmenopausal women — a multicenter, randomized, open-label, controlled comparison study. *Menopause* 2016; 23: 451-457 (II)
- 10) Abdelbary AM, El-Dessoukey AA, Massoud AM et al. Combined vaginal pelvic floor electrical stimulation (PFS) and local vaginal estrogen for treatment of overactive bladder (OAB) in perimenopausal females. randomized controlled trial (RCT). *Urology* 2015; 86: 482-486 (I)
- 11) Matarazzo MG, Caruso S, Giunta G et al. Does vaginal estriol make urodynamic changes in women with overactive bladder syndrome and genitourinary syndrome of menopause? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 222: 75-79 (IV)
- 12) Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005; 293: 935-948 (I)
- 13) Grady D, Brown JS, Vittinghoff E et al; HERS Research Group. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 116-120 (I)
- 14) Samsioe G, Jansson I, Mellström D, Svanborg A. Occurrence, nature and treatment of urinary incontinence

- in a 70-year-old female population. *Maturitas* 1985; 7: 335-342 (IV)
- 15) Cardozo L, Rekers H, Tapp A et al. Oestriol in the treatment of postmenopausal urgency: a multicentre study. *Maturitas* 1993; 18: 47-53 (II)
- 16) Rufford J, Hextall A, Cardozo L, Khullar V. A double-blind placebo-controlled trial on the effects of 25 mg estradiol implants on the urge syndrome in postmenopausal women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003; 14: 78-83 (III)

## 8 難治性過活動膀胱の治療： ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法

### CQ21-1

ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法は、尿失禁を伴う難治性特発性過活動膀胱患者に対して推奨されるか？

尿失禁を伴う難治性特発性過活動膀胱患者に対するボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法は、プラセボと比較して過活動膀胱症状と患者報告アウトカム〔レベル1〕を、抗コリン薬と比較して尿失禁回数〔レベル2〕を有意に改善させる。主な有害事象として、尿路感染症、清潔間欠導尿を必要とする尿閉などがあるが〔レベル1〕、これらの有害事象が認められても患者報告アウトカムの改善はプラセボに比べて良好である〔レベル2〕。以上のことから、尿失禁を伴う難治性特発性過活動膀胱患者に対するボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法は強く推奨しうる治療法であると結論される。 **〔推奨グレードA〕**

Overactive bladder（過活動膀胱）と botulinum toxin A（ボツリヌス毒素）をキーワードとして検索し抽出された英語論文 72 編、日本語論文 33 編のうち 21 編を引用した。

### 1. プラセボを対照とした臨床試験

表9～11に、尿失禁を伴う難治性特発性過活動膀胱に対する onabotulinumtoxinA 100 U を用いたボツリヌス毒素（BoNT-A）膀胱壁内注入療法に関する、欧米と本邦で行われた3つの第III相臨床試験の患者背景、12週時点での有効性、安全性を示した<sup>1-3)</sup>。これらの試験の結果をリアルワールドの難治性特発性過活動膀胱診療に適用する場合には、組み入れられた患者の背景（表9）として、平均年齢が約60～65歳、平均残尿量が30 mLに満たないといった点に留意する必要がある。性別に関しても欧米の試験<sup>1,2)</sup>では約85～90%が女性である点に留意すべきであるが、本邦で行われた試験<sup>3)</sup>では女性が約75%であり欧米の試験よりもリアルワールドでの難治性特発性過活動膀胱診療に近い可能性がある。

欧米と本邦の第III相試験後に、反復投与試験が行われておりその結果も報告されている<sup>4,5)</sup>。

#### 1) 有効性（表10）

BoNT-A膀胱壁内注入療法は、プラセボと比べて過活動膀胱症状、OABSSやQOLの指標を含む患者報告アウトカム（PRO）を有意に改善させることが示された<sup>1-3)</sup>。欧米で行われた試験での層別解析では、BoNT-A膀胱壁内注入療法はプラセボと比較して、先行抗コリン薬の数や難治化の理由にかかわらず、尿失禁回数、尿意切迫感回数、1日排尿回数、Treatment Benefit Scale（TBS、 $\geq$  improvedの割合）を有意に改善させた<sup>6)</sup>。

PROとしては表10に示した以外の指標も検討されている。欧米の臨床試験<sup>1,2)</sup>において、BoNT-A群では、尿失禁QOL質問票（I-QOL）とキング健康調査票（KHQ）のす

表9 難治性特発性過活動膀胱に対する BoNT-A 膀胱壁内注入療法の第 III 相臨床試験の患者背景

		例数	年齢 (歳)	女性 (%)	先行 抗コリン 薬数	抗コリン薬 投与期間 (年)	尿失禁 回数	切迫性 尿失禁 回数	尿意 切迫感 回数	1日 排尿 回数	夜間 排尿 回数	1回 排尿量 (mL)	残尿量 (mL)
Nitti et al. <sup>1)</sup>	BoNT-A	280	61.7	90.0	2.4	2.6	5.5	4.8	8.5	12.0	2.2	156.4	27.8
	プラセボ	277	61.0	88.4	2.5	2.3	5.1	4.5	7.9	11.2	2.0	161.1	25.0
Chapple et al. <sup>2)</sup>	BoNT-A	277	59.5	88.1	2.3	2.2	5.5	5.1	9.1	12.0	2.2	NR	17.2
	プラセボ	271	59.2	84.5	2.5	2.1	5.7	5.2	8.8	11.8	2.1	NR	13.8
Yokoyama et al. <sup>3)</sup>	BoNT-A	124	65.6	74	NR	NR	7.01	6.56	9.18	12.20	1.71	132.06	19.15
	プラセボ	124	66.2	76	NR	NR	6.12	5.71	9.54	12.72	1.86	130.56	18.10

数値は平均値を示す。BoNT-A：ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法群（onabotulinumtoxinA 100 U），NR：報告なし

表10 難治性特発性過活動膀胱に対する BoNT-A 膀胱壁内注入療法の第 III 相臨床試験の12週時点での有効性

		尿失禁 回数	50% 以上の 減少 (%)	100% の減少 (%)	切迫性 尿失禁 回数*	尿意 切迫感 回数	1日 排尿 回数	夜間 排尿 回数	1回 排尿量 (mL)	OABSS	TBS** (≥improved, %)
Nitti et al. <sup>1)</sup>	BoNT-A	-2.65	57.5	22.9	-2.65	-2.93	-2.15	-0.45	+41.1	NR	60.8
	プラセボ	-0.87	28.9	6.5	-0.87	-1.21	-0.91	-0.24	+9.7	NR	29.2
Chapple et al. <sup>2)</sup>	BoNT-A	-2.95	63.5	31.4	-2.80	-3.67	-2.56	-0.54	+43.0	NR	62.8
	プラセボ	-1.03	33.2	10.3	-0.82	-1.24	-0.83	-0.25	+12.6	NR	26.8
Yokoyama et al. <sup>3)</sup>	BoNT-A	-3.42	58	19	-3.13	-3.40	-1.87	-0.30	+29.47	-3.4 <sup>††</sup>	57.3
	プラセボ	-1.25	24	3	-1.02	-1.17	-0.42	0.03	-0.22	-0.7 <sup>††</sup>	16.9

数値は平均値を示す。BoNT-A 群では、すべての有効性指標にプラセボ群と比べて統計学的に有意な改善が認められた。略語は本文、表9 参照。

\* Yokoyama らの報告における primary endpoint, \*\* Nitti らおよび Chapple らの報告における co-primary outcomes, †† ベースラインは BoNT-A 11.5, プラセボ 11.7

すべてのドメインがプラセボ群に比べて有意かつ、最小臨床重要差 (MID) を大きく超える改善効果が認められた。本邦の臨床試験<sup>3)</sup>でも、KHQの仕事・家事の制限、社会的活動の制限のドメインで有意な改善が示された。以上の有効性に関しては、難治性特発性過活動膀胱患者(女性が89%)を対象とした第IV相臨床試験においても同様の結果が報告されている<sup>7)</sup>。

欧米で実施された反復投与試験<sup>4)</sup>では、最高6回までの再治療の結果が報告されており、治療効果の持続期間の中央値は7.6カ月であった。また、それぞれの再治療の効果は再治療後12週時点で評価された。Co-primary outcomes(尿失禁回数とTBS)、それ以外の有効性の指標(I-QOL, 尿意切迫感回数, 1日排尿回数)のすべてで、試験期間中一貫した改善が維持された。本邦の反復投与試験<sup>5)</sup>は最高3回の再治療が行われ、症状、OABSS, TBSに試験期間中一貫した改善効果が示された。

表 11 難治性特発性過活動膀胱に対する BoNT-A 膀胱壁内注入療法の第 III 相臨床試験の 12 週時点での安全性

		尿路感染症 (%)	尿閉 (%)	CIC* (%)	残尿量** (mL)	残尿量の変化 $\geq$ 200 mL (%)
Nitti et al. <sup>1)</sup>	BoNT-A	15.5	5.4	6.1	+32.6	6.8
	プラセボ	5.9	0.4	0.0	+2.5	0.0
Chapple et al. <sup>2)</sup>	BoNT-A	20.4	5.8	6.9	NR	8.8 <sup>†</sup>
	プラセボ	5.2	0.4	0.7	NR	1.1 <sup>†</sup>
Yokoyama et al. <sup>3)</sup>	BoNT-A	12.9	5.6	5.6	+15.53	6.6 at wk 2 → 0.0 at wk 12
	プラセボ	7.3	1.6	1.6	+1.54	0.0 at wks 2 & 12

数値は平均値を示す。有害事象の割合は、12 週までのいずれかの時点で認められた割合。略語は本文、表 9 参照。  
\* 文献<sup>1)</sup> 再治療を受けるまであるいは再治療せず試験終了まで、文献<sup>2)</sup> 24 週まで、文献<sup>3)</sup> 12 週まで  
\*\* 12 週時点の残尿量、<sup>†</sup> 24 週までのいずれかの時点

欧米での臨床試験<sup>1,2)</sup>を含む難治性特発性過活動膀胱に対する BoNT-A 膀胱壁内注入療法のメタアナリシスもいくつか報告されており、基本的には第 III 相臨床試験の結果<sup>1-3)</sup>と一貫性のある解析結果が示されている<sup>8-10)</sup>。ただし、本邦の添付文書上の用量や注入方法と異なる研究なども含まれているので、難治性特発性過活動膀胱の実臨床に適用する際には、結果の解釈に注意すべきである。

## 2) 安全性 (表 11)

BoNT-A 膀胱壁内注入療法で問題となる有害事象は、尿路感染症、残尿増加、清潔間欠導尿 (CIC) を必要とする尿閉である。第 III 相臨床試験における尿路感染症の定義は、症状の有無にかかわらず細菌尿と膿尿が認められた場合、CIC を必要とする尿閉の定義は、残尿量が 200 mL 以上 350 mL 未満で有症状あるいは症状にかかわらず残尿量が 350 mL 以上とされている<sup>1-3)</sup>。これらの点は、有害事象の結果を実臨床に適用する際に注意を要する。Chapple らの報告<sup>2)</sup>では、24 週までで残尿量 100 mL 以下が BoNT-A 群 75.8%、プラセボ群 94.1%、Yokoyama らの報告<sup>3)</sup>では 2 週目と 12 週目でそれぞれ 76% → 91%、97% → 94% であった。以上の安全性に関しては、難治性特発性過活動膀胱患者を対象とした第 IV 相臨床試験においても同様の結果が報告されており、この試験での CIC 実施率は 6.3%、CIC 実施期間の中央値は 78.5 日であった<sup>7)</sup>。

Everaert らは、欧米で行われた第 III 相臨床試験<sup>1,2)</sup>の PRO (TBS, I-QOL, KHQ) を、CIC と尿路感染症の有無とでそれぞれ層別化した検討を行っている<sup>11)</sup>。CIC の平均回数と持続期間の中央値は、BoNT-A 群で 2.3 回/日、8.3 週、プラセボ群で 4.7 回/日、2.6 週、尿路感染症発生までの期間の中央値は 4.7 週、6.2 週であった。CIC の有無にかかわらず BoNT-A 群ではプラセボ群と比較して PRO に良好な改善が認められた。一方、BoNT-A 群において、尿路感染症を認めた患者は認めなかった患者に比べて若干 PRO の改善が劣っていたものの、プラセボ群と比較すると BoNT-A 群ではやはり良好な改善効果が示された。

欧米で実施された 3 年間の反復投与試験<sup>4)</sup>と本邦で実施された 36 週間の試験<sup>5)</sup>において、尿路感染症の発生率は、それぞれ 13.5~17.5% と 22~33% (薬剤関連のみでは 3

～9%)、尿閉の発生率は、それぞれ 1.6～3.9% と 0～5% (薬剤関連のみでは 0～4%) であり、増加傾向は認められなかった。なお、欧米で実施された試験<sup>4)</sup>での CIC の実施期間の中央値は、1 回目と 6 回目注入後がそれぞれ 8.3 週、5.0 週であり、反復投与による CIC 実施期間の延長は認められなかった。中和抗体の出現頻度は、欧米で実施された試験<sup>4)</sup>では 0.4%、本邦で実施された試験<sup>5)</sup>では認められなかった。

欧米での臨床試験<sup>1,2)</sup>を含む難治性特発性過活動膀胱に対する BoNT-A 膀胱壁内注入療法の安全性に関するメタアナリシス<sup>8-10)</sup>においても、基本的には第 III 相臨床試験の結果<sup>1-3)</sup>と一貫性のある解析結果が示されている。ただし、1) 有効性の項目で述べた通り結果の解釈には注意を要する。

## 2. 抗コリン薬あるいは $\beta_3$ 受容体作動薬を対照とした臨床試験

難治性特発性過活動膀胱のみを対象とした臨床試験としては、BoNT-A 膀胱壁内注入療法と抗コリン薬であるソリフェナシンとプラセボを比較した第 III 相臨床試験が 1 件あるのみである<sup>12)</sup>。ソリフェナシンは 6 週目で 5 mg から 10 mg への増量 (31.8%) が許可されている。Co-primary outcomes は 12 週目での尿失禁回数の変化と尿禁制率であり、尿失禁回数に関しては BoNT-A 群がソリフェナシン群に比べて有意に良好な改善を示した。尿禁制率も BoNT-A 群のほうが高かったが有意差は認められなかった。尿失禁回数が 75% あるいは 50% 以上減少した患者の割合に関しては BoNT-A 群がソリフェナシン群よりも有意に高率であった。有害事象はそれぞれの治療法の既存の報告と同様であった。

難治性特発性過活動膀胱に対する BoNT-A 膀胱壁内注入療法と抗コリン薬や $\beta_3$ 受容体作動薬との head-to-head の第 III 相臨床試験を行うことは現実的には難しい。このため、ネットワークメタアナリシスの手法を用いた間接的な比較検討が行われており<sup>13-15)</sup>、BoNT-A 膀胱壁内注入療法は抗コリン薬や $\beta_3$ 受容体作動薬と比べて尿失禁回数<sup>13-15)</sup>やその 50%<sup>14)</sup>あるいは 100%<sup>13,14)</sup>の減少、1 日排尿回数<sup>13-15)</sup>、尿意切迫感回数<sup>13,14)</sup>、尿意切迫感回数の 100% 減少<sup>13)</sup>などの過活動膀胱症状を良好に改善させることが示されている。

## 3. CIC 実施率

BoNT-A 膀胱壁内注入療法に伴う有害事象の発現頻度は決して高くない。しかし、CIC を必要とする尿閉が生じうる点は、インフォームドコンセントを取得する段階で CIC に関する了解も得る必要があるため、BoNT-A 膀胱壁内注入療法の実施に際してハードルの一つとなっている。しかし、リアルワールドでの CIC の実施率はソフトウェアアウトカムであり、当該施設や担当医師の CIC の実施基準に加え、実際に CIC を考慮する事態になった際の医師・患者関係などの影響を受けるため<sup>16)</sup>明確な結論は得られていない。

Osborn らは、BoNT-A 100 U 注入後の CIC 実施率は 32% であったが、200 U 注入後に CIC が必要となった患者を含めた 56 例の CIC 実施症例においても、57% で自覚的改善

が認められ、50%の患者は再治療に進んだと報告している<sup>17)</sup>。一方、最近の報告(本邦の添付文書とは異なる用量や注入方法も含まれる)では、CICの実施率は1.0~2.7%とされる<sup>16, 18, 19)</sup>。反応不良(poor response)と有害事象に関する最新のシステムティックレビュー<sup>20)</sup>においては、CICを必要とする尿閉の予測因子として、患者背景では、男性、年齢60歳以上、フレイル、治療前の尿流動態検査所見では、残尿量>100 mL、最大尿流量低下、膀胱収縮力指数低値、膀胱出口部閉塞指数高値などが挙げられている。また、最近発表されたSUFU Research Networkの11施設からの後ろ向き観察研究では、初回BoNT-A 100 U投与後6カ月以内のCIC実施率は、男女でそれぞれ27.1%、13.9%であり、CICの実施あるいは300 mL以上の残尿の有意な予測因子は男性のみであった<sup>21)</sup>。

以上の知見を踏まえ、CICのリスクを過大・過小評価することなく、インフォームドコンセントを取得することが重要であると考えられる。

## 参考文献

- 1) Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S et al; EMBARK Study Group. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol* 2013; 189: 2186-2193 (I)
- 2) Chapple C, Sievert KD, MacDiarmid S et al. OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2013; 64: 249-256 (I)
- 3) Yokoyama O, Honda M, Yamanishi T et al. OnabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) for the treatment of Japanese patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of single-dose treatment from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (interim analysis). *Int J Urol* 2020; 27: 227-234 (I)
- 4) Nitti VW, Ginsberg D, Sievert KD et al; 191622-096 Investigators. Durable efficacy and safety of long-term onabotulinumtoxinA treatment in patients with overactive bladder syndrome: final results of a 3.5-year study. *J Urol* 2016; 196: 791-800 (I)
- 5) 横山 修, 本田正史, 山西友典 ほか. A型ボツリヌス毒素製剤(Botulinum Toxin Type A)の過活動膀胱に対する臨床評価ープラセボ対照二重盲検群間比較試験ならびにオープンラベル反復投与試験(最終解析結果)ー. *泌外* 2020; 33: 999-1007 (I)
- 6) Sievert KD, Chapple C, Herschorn S et al. OnabotulinumtoxinA 100U provides significant improvements in overactive bladder symptoms in patients with urinary incontinence regardless of the number of anticholinergic therapies used or reason for inadequate management of overactive bladder. *Int J Clin Pract* 2014; 68: 1246-1256 (I)
- 7) McCammon K, Gousse A, Kohan A et al. Early and consistent improvements in urinary symptoms and quality of life with onabotulinumtoxinA in patients with overactive bladder and urinary incontinence: results from a randomized, placebo-controlled, phase IV clinical trial. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2021; 27: 450-456 (I)
- 8) Cui Y, Zhou X, Zong H et al. The efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in treating idiopathic OAB: a systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn* 2015; 34: 413-419 (Syst/Meta)
- 9) Sun Y, Luo D, Tang C et al. The safety and efficiency of onabotulinumtoxinA for the treatment of overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2015; 47: 1779-1788 (Syst/Meta)
- 10) López Ramos H, Torres Castellanos L, Ponce Esparza I et al. Management of overactive bladder with onabotulinumtoxinA: systematic review and meta-analysis. *Urology* 2017; 100: 53-58 (Syst/Meta)
- 11) Everaert K, Gruenenfelder J, Schulte-Baukloh H et al. Impact of onabotulinumtoxinA on quality of life and practical aspects of daily living: a pooled analysis of two randomized controlled trials. *Int J Urol* 2015; 22: 1131-1137 (I)
- 12) Herschorn S, Kohan A, Aliotta P et al. The efficacy and safety of onabotulinumtoxinA or solifenacin compared with placebo in solifenacin naïve patients with refractory overactive bladder: results from a multicenter,

- randomized, double-blind phase 3b trial. *J Urol* 2017; 198: 167-175 (I)
- 13) Freemantle N, Ginsberg DA, McCool R et al. Comparative assessment of onabotulinumtoxinA and mirabegron for overactive bladder: an indirect treatment comparison. *BMJ Open* 2016; 6: e009122 (Meta)
- 14) Drake MJ, Nitti VW, Ginsberg DA et al. Comparative assessment of the efficacy of onabotulinumtoxinA and oral therapies (anticholinergics and mirabegron) for overactive bladder: a systematic review and network meta-analysis. *BJU Int* 2017; 120: 611-622 (Syst/Meta)
- 15) Lozano-Ortega G, Walker D, Rogula B et al. The relative efficacy and safety of mirabegron and onabotulinumtoxinA in patients with overactive bladder who have previously been managed with an antimuscarinic: a network meta-analysis. *Urology* 2019; 127: 1-8 (Meta)
- 16) Kennelly M, Green L, Alvandi N et al. Clean intermittent catheterization rates after initial and subsequent treatments with onabotulinumtoxinA for non-neurogenic overactive bladder in real-world clinical settings. *Curr Med Res Opin* 2018; 34: 1771-1776 (V)
- 17) Osborn DJ, Kaufman MR, Mock S et al. Urinary retention rates after intravesical onabotulinumtoxinA injection for idiopathic overactive bladder in clinical practice and predictors of this outcome. *Neurourol Urodyn* 2015; 34: 675-678 (V)
- 18) Patel DN, Jamnagerwalla J, Houman J et al. What is the true catheterization rate after intravesical onabotulinumtoxinA injection? *Int Urogynecol J* 2018; 29: 1005-1009 (V)
- 19) Hamid R, Lorenzo-Gomez MF, Schulte-Baukloh H et al. OnabotulinumtoxinA is a well tolerated and effective treatment for refractory overactive bladder in real-world practice. *Int Urogynecol J* 2021; 32: 65-74 (IV)
- 20) Abrar M, Pindoria N, Malde S et al. Predictors of poor response and adverse events following botulinum toxin A for refractory idiopathic overactive bladder: a systematic review. *Eur Urol Focus* 2021; 7: 1448-1467 (Syst)
- 21) Reynolds WS, Suskind AM, Anger JT; SUFU Research Network. Incomplete bladder emptying and urinary tract infections after botulinum toxin injection for overactive bladder: multi-institutional collaboration from the SUFU research network. *Neurourol Urodyn* 2022; 41: 662-671 (V)

## CQ21-2

ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法は、女性の難治性過活動膀胱に対して推奨されるか？

経口薬・貼付薬抵抗性の女性過活動膀胱患者に対するボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法（ボツリヌス療法）の有効性は、大規模なプラセボ対照 RCT を含む多数の研究によって証明されており、女性患者はボツリヌス療法の好適例と考えられる。【推奨グレード A】

Botulinum toxin（ボツリヌス毒素）、overactive bladder（過活動膀胱）、detrusor overactivity（排尿筋過活動）、female, women（女性）、male, men（男性）をキーワードとして検索し、検出された 44 編のうち 2 編と他の重要な論文 7 編を引用した。

ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法に関する大規模第 III 相試験において、症例全体における女性の比率は高く（80.6～89.2%）、有効性や安全性についての評価も十分になされているが<sup>1-3)</sup>、男女間で比較した報告は限られている。男性患者の比率が高い多施設の実臨床下での前向き研究（89 例中男性 46 例、女性 43 例）ではボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法後 3 カ月の時点で、女性であること、注入前 OABSS が低値、OAB-wet が有効性の独立した予測因子であったと報告されている<sup>4)</sup>。単施設のデータベース調査によ

ると、ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法後、男女間で自己導尿や尿路感染の頻度には差がなく、QOLスコアも男女ともにベースラインに比べて有意に改善したが、男女間で比較すると女性のほうがより改善したとしている<sup>5)</sup>。しかし、女性では高齢者、肥満、合併症が多い症例ほど尿失禁改善率は低くなるとされ<sup>6)</sup>、また子宮摘出術を施行された女性はボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法後、間欠導尿のリスクが高いとも報告されている<sup>7)</sup>。

2020年3月の時点で、ボツリヌス療法に関する1,579編からレベル3以上のコホート研究17を採用したシステマティックレビューでは、女性は男性に比較して有効であり、間欠導尿のリスクも低い、尿路感染のリスクは高いとされている<sup>8)</sup>。本邦で行われた第III相試験を男女に分けたpost-hoc解析では、尿失禁回数、排尿回数、尿意切迫感回数、OABSS、キング健康調査票(KHQ)でも女性は男性に比較し明らかに改善効果が高いことがわかる<sup>9)</sup>。したがって、男性に比較し女性の過活動膀胱はボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法に適していると考えられる。

#### 参考文献

- 1) Chapple C, Sievert KD, MacDiarmid S et al. OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2013; 64: 249-256 (I)
- 2) Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S et al; EMBARK Study Group. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol* 2013; 189: 2186-2193 (I)
- 3) Yokoyama O, Honda M, Yamanishi T et al. OnabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) for the treatment of Japanese patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of single-dose treatment from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (interim analysis). *Int J Urol* 2020; 27: 227-234 (I)
- 4) Hsiao SM, Lin HH, Kuo HC. Factors associated with therapeutic efficacy of intravesical onabotulinumtoxinA injection for overactive bladder syndrome. *PLoS One* 2016; 11: e0147137 (IV)
- 5) Faure Walker NA, Syed O, Malde S et al. Onabotulinum toxin A injections in men with refractory idiopathic detrusor overactivity. *Urology* 2019; 123: 242-246 (III)
- 6) Richter HE, Amundsen CL, Erickson SW; NICHD Pelvic Floor Disorders Network. Characteristics associated with treatment response and satisfaction in women undergoing onabotulinumtoxinA and sacral neuromodulation for refractory urgency urinary incontinence. *J Urol* 2017; 198: 890-896 (III)
- 7) Abrar M, Stroman L, Malde S et al. Predictors of poor response and adverse events following botulinum toxin-A for refractory idiopathic overactive bladder. *Urology* 2020; 135: 32-37 (V)
- 8) Abrar M, Pindoria N, Malde S et al. Predictors of poor response and adverse events following botulinum toxin A for refractory idiopathic overactive bladder: a systematic review. *Eur Urol Focus* 2021; 7: 1448-1467 (Syst/Meta)
- 9) Yokoyama O, Honda M, Yamanishi T et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with overactive bladder: subgroup analyses by sex and by serum prostate-specific antigen levels in men from a randomized controlled trial. *Int Urol Nephrol* 2021; 53: 2243-2250 (I)

## CQ21-3

ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法は、男性の難治性過活動膀胱に対して推奨されるか？

男性患者に対するボツリヌス療法の報告は限られており、女性に比べて治療成績が劣るとする報告もみられるが、一方で前立腺肥大などによる下部尿路閉塞がみられない患者においては、女性と同程度の効果を得られる可能性も示唆されている。海外の小規模な研究において一定の有効性が示されていることも踏まえ、男性においては下部尿路閉塞がみられない患者への選択的投与が推奨される。**【推奨グレード B】**

Botulinum toxin (ボツリヌス毒素), overactive bladder (過活動膀胱), detrusor overactivity (排尿筋過活動), male, men (男性) をキーワードとして検索し、検出された 65 論文のうち 6 編と他の重要な論文 3 編を引用した。

大規模第 III 相試験において女性に対する男性症例の比率は低く (10.8~19.4%), 有効性や安全性についての評価は十分とはいえない<sup>1-3)</sup>。平均年齢 70.1 歳の男性 146 例に対し 100 単位を注入したところ 91 例 (62.3%) に改善がみられ、19 例 (13%) に尿閉、2 例 (1.3%) に血尿、3 例 (2%) に尿路感染が認められたと報告されている<sup>4)</sup>。BOOI (bladder outlet obstruction index) 高値すなわち膀胱出口部閉塞が poor response と合併症の予測因子であったとしている<sup>4)</sup>。2020 年 3 月の時点で、ボツリヌス療法に関する 1,579 論文からレベル 3 以上のコホート研究 17 を採用しシステマティックレビューを行った報告によると、女性に比較し男性は poor response で、間欠導尿や尿路感染のリスクも高いとされている<sup>5)</sup>。

前立腺癌に対する前立腺全摘術や前立腺肥大症に対する経尿道的前立腺切除術を施行された症例に対するボツリヌス療法の効果は、前立腺手術を施行されていない症例と同等であり、また、前立腺全摘症例のほうが経尿道的前立腺切除術を施行された症例より改善効果が高かったと報告されている<sup>6)</sup>。

平均 6 年の経過観察期間で、男性 88 例中 22 例 (25%) がボツリヌス療法を継続していたとの報告もある<sup>7)</sup>。継続できなかった理由は、40% が効果不十分、31% が尿閉などの排尿症状であった。前立腺手術症例では尿閉はみられていないが、注入量は一定でないので評価は難しい。特発性の排尿筋過活動の男性患者のみを抽出して、同時期の女性患者と比較すると、有効性では女性に及ばないものの、間欠導尿の施行率や尿路感染の発症率では差がなく、また BOOI や膀胱収縮の指標 (Bladder Contractility Index) も間欠導尿の必要性を予測できなかったと報告している<sup>8)</sup>。これも注入量が 100 単位から 300 単位まで様々であり (最多は 100 単位)、厳密な比較は難しい。

本邦で行われた第 III 相試験を男女に分け、男性では PSA < 1.5 ng/mL ( $n=40$ ) と  $\geq 1.5$  ng/mL ( $n=22$ ) で post-hoc 解析を施行した結果が報告されている<sup>9)</sup>。それによると、PSA 1.5 ng/mL 未満ではボツリヌス毒素注入群はプラセボ群に比較し尿失禁、尿意切迫感回数、排尿回数の減少効果は大きく、また 200 mL 以上の残尿増加や尿閉もみられなかつ

たことより、PSA の低い症例がよい適応であり、PSA 値から推定される前立腺腫大はボツリヌス療法の効果予測する因子ではないかと報告している。

### 参考文献

- 1) Chapple C, Sievert KD, MacDiarmid S et al. OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2013; 64: 249-256 (I)
- 2) Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S et al; EMBARK Study Group. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol* 2013; 189: 2186-2193 (I)
- 3) Yokoyama O, Honda M, Yamanishi T et al. OnabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) for the treatment of Japanese patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of single-dose treatment from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (interim analysis). *Int J Urol* 2020; 27: 227-234 (I)
- 4) Mateu Arrom L, Mayordomo Ferrer O, Sabiote Rubio L et al. Treatment response and complications after intradetrusor onabotulinumtoxinA injection in male patients with idiopathic overactive bladder syndrome. *J Urol* 2020; 203: 392-397 (V)
- 5) Abrar M, Pindoria N, Malde S et al. Predictors of poor response and adverse events following botulinum toxin A for refractory idiopathic overactive bladder: a systematic review. *Eur Urol Focus* 2021; 7: 1448-1467 (Syst/Meta)
- 6) Habashy D, Losco G, Tse V et al. Botulinum toxin (OnabotulinumtoxinA) in the male non-neurogenic overactive bladder: clinical and quality of life outcomes. *BJU Int* 2015; 116 (Suppl 3): 61-65 (V)
- 7) Rahnama'i MS, Marcelissen TAT, Brierley B et al. Long-term compliance and results of intravesical botulinum toxin A injections in male patients. *NeuroUrol Urodyn* 2017; 36: 1855-1859 (V)
- 8) Faure Walker NA, Syed O, Malde S et al. Onabotulinum toxin A injections in men with refractory idiopathic detrusor overactivity. *Urology* 2019; 123: 242-246 (III)
- 9) Yokoyama O, Honda M, Yamanishi T et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with overactive bladder: subgroup analyses by sex and by serum prostate-specific antigen levels in men from a randomized controlled trial. *Int Urol Nephrol* 2021; 53: 2243-2250 (I)

## CQ22

ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法と抗コリン薬、 $\beta_3$  受容体作動薬の併用投与は推奨されるか？

ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法と抗コリン薬、 $\beta_3$  受容体作動薬の併用投与について、抗コリン薬の併用が有効、抗コリン薬より $\beta_3$  受容体作動薬の併用が有効との報告がある。ボツリヌス毒素再注入までの期間を延長させる可能性もあるが、エビデンスは限られておりさらなるエビデンスの蓄積が必要である。 **【推奨グレード C1】**

Botulinum toxin (ボツリヌス毒素), overactive bladder (過活動膀胱), adding (併用) をキーワードとして検索し、検出された9編のうち3編、さらに他の重要な論文3編を引用した。

ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法の効果は2~3日で現れ、1回の治療で6~10カ月程度持続する<sup>1-3)</sup>。欧州4カ国の実臨床で有効性および安全性の評価を行った GRACE

試験では、504例に対しボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法を行い、注入直後10.3%が他の過活動膀胱治療薬(経口)を併用していたが、20週までには1.8%にまで低下がみられ、その後52週の時点で2.6%と再増加していたと報告している<sup>3)</sup>。ただし、その間にボツリヌス毒素膀胱壁内再注入が行われており、再注入に至った日数の中央値は218日であった。ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法後、次第に効果は減弱するが、効果を補う目的で経口抗コリン薬あるいは $\beta_3$ 受容体作動薬の併用療法が始まっている<sup>4-6)</sup>。

ソリフェナシン10mgを3カ月間投与しても難治であった患者132例に対しボツリヌス毒素100単位を膀胱壁内注入し、効果が減弱した(注入前のOABSSに近くなった)時点で65例にはソリフェナシン10mgを12週間、66例にはプラセボを12週間投与、その後ソリフェナシン10mgを6週間投与した結果を報告している<sup>4)</sup>。その結果、ソリフェナシンを追加投与すると有意に過活動膀胱の症状とQOLが改善し、尿流動態検査では排尿筋過活動の頻度とその収縮圧も低下した。ボツリヌス毒素の効果が減弱してきたとき、抗コリン薬の再使用は有用で、ボツリヌス毒素の再注入の時期を遅らせることができるとしている<sup>4)</sup>。

後方視的研究ではあるが、ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法1回目の治療で効果が得られなかった26例に経口過活動膀胱治療薬(抗コリン薬、 $\beta_3$ 受容体作動薬)の併用を行い、17例(65%)が満足、9例(35%)が不満足という結果が報告されている<sup>5)</sup>。また、ボツリヌス毒素100単位の膀胱壁内注入を行って1カ月後90例を、無作為に無投薬群、ソリフェナシン(5mg/日)群、ミラベグロン群(50mg/日)に割り付け、3カ月と6カ月で切迫性尿失禁を有する患者の割合を比較すると、ミラベグロン追加群では、他の2群と比較してその割合が有意に低かったと報告している。なぜミラベグロンの追加投与がソリフェナシン追加より有効なのか明確な機序は不明としている。

以上のようにボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法は難治性過活動膀胱に有効であり、1回の治療の効果が減弱してきた際に経口過活動膀胱治療薬を追加投与することは有用と考えるが、いつから投与するのか、どの治療薬がよいのかエビデンスは不足している。

## 参考文献

- 1) Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S et al; EMBARK Study Group. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol* 2013; 189: 2186-2193 (I)
- 2) Chapple C, Sievert KD, MacDiarmid S et al. OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2013; 64: 249-256 (I)
- 3) Hamid R, Lorenzo-Gomez MF, Schulte-Baukloh H et al. OnabotulinumtoxinA is a well tolerated and effective treatment for refractory overactive bladder in real-world practice. *Int Urogynecol J* 2021; 32: 65-74 (IV)
- 4) Elbaset MA, Taha DE, El-Hefnawy AS et al. Assessment of anticholinergic use after fading of BTX-A effects in refractory idiopathic overactive bladder: a prospective blinded randomized trial. *Int Neurourol J* 2019; 23: 240-248 (II)
- 5) Woll A, Edenfield A, Locke M, Swift S. Treatment outcomes of overactive bladder with combined therapies of botulinum toxin injections and oral agents. *Int Urogynecol J* 2021; 32: 2803-2806 (V)
- 6) Wang CC, Lee CL, Hwang YT, Kuo HC. Adding mirabegron after intravesical onabotulinumtoxinA injection improves therapeutic effects in patients with refractory overactive bladder. *Low Urin Tract Symptoms* 2021; 13: 440-447 (II)

## CQ23

ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法の副作用に対して、どのような対処法が推奨されるか？

残尿量増加は一過性であり、排尿が不能な尿閉を生じる患者はほとんどみられない。よって通常は経過観察を継続し、患者が腹部膨満感などの不快な症状を訴えた場合、または著明に残尿が増加した場合に清潔間欠自己導尿（CIC）を開始させる。

【推奨グレード B : Clinical Principle】

尿路感染については抗菌薬の予防的投与および発症時の標準的な抗菌薬投与が推奨される。

【推奨グレード B : Clinical Principle】

ボツリヌス毒素の注入に伴う出血や血尿は、発現頻度が低く、処置の不要なケースが大半である。

Botulinum toxin (ボツリヌス毒素), overactive bladder (過活動膀胱), adverse events (副作用) をキーワードとして検索し、検出された 117 論文のうち 8 編と他の重要な論文 3 編を引用した。

過活動膀胱および神経因性膀胱に対してボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法（ボツリヌス療法）を施行する際の注意すべき比較的頻度の高い副作用として、残尿量増加（尿閉）、尿路感染、血尿・膀胱出血、自律神経過（緊張）反射が挙げられる<sup>1-4)</sup>。

ボツリヌス療法後に、尿閉と診断されてもほとんどの患者は自排尿可能である<sup>5)</sup>。本邦での臨床試験では、残尿量が 350 mL 以上、もしくは残尿量が 200 mL 以上 350 mL 未満かつ排尿困難・膀胱充満感などの症状があり、清潔間欠自己導尿を必要と判断した場合を尿閉と定義しており、尿閉の発現率は 5% であった<sup>1)</sup>。全例清潔間欠自己導尿が施行され、ボツリヌス毒素注入から尿閉発現までの期間は 5~16 日で、持続期間は 7~250 日であった。

海外の大規模臨床試験における尿閉の発現率は、北米で 5.4%、欧州と米国では 5.8% であった<sup>2,3)</sup>。この比率は、男性患者の占める割合が高くなる、あるいは対象年齢が高くなると大きくなると考えられる。前向きの臨床研究によると、尿閉の発現率は 4.3~9%、清潔間欠自己導尿の使用率は 1~10% であったと報告されている<sup>4-6)</sup>。エキスパートによるガイドラインでは、残尿のピークは注入後 2 週とされ、清潔間欠自己導尿の開始時期についてのコンセンサスはないが、残尿量が 200 mL 以上で不快な自覚症状があり、排尿効率が 40% 以下という基準が提唱されている<sup>6)</sup>。尿閉発現のリスク因子として、ベースライン時の残尿量高値、男性（前立腺肥大）、虚弱高齢者などが報告されている<sup>6-8)</sup>。

尿路感染の頻度（ボツリヌス毒素注入後 12 週）は、本邦の臨床試験で 13%、北米で 15.5%、欧州と米国では 20.4% であった<sup>1-3)</sup>。尿路感染発現のリスク因子は「女性」「前立腺肥大症を有する男性」で、間欠自己導尿例や残尿量増加例では特に注意が必要である<sup>9,10)</sup>。ボツリヌス療法後に混濁尿、頻尿、排尿痛、発熱、悪寒、血尿などの症状があ

らわれた場合には抗菌薬を投与して対処する。間欠自己導尿中の脊髄損傷患者を対象とした海外の研究では、高い排尿筋圧を低下させることにより尿路感染が減少したという報告もある<sup>11)</sup>。

本邦の臨床試験では、ボツリヌス療法後に232例中8例(3%)の患者に血尿が発現したが、いずれも軽度から中等度であった<sup>1)</sup>。重篤な症例は膀胱出血が232例中1例であった<sup>1)</sup>。欧州と米国の大規模臨床試験では、ボツリヌス毒素注入後12週の時点で3.6%であった<sup>3)</sup>。血尿や非重篤な膀胱出血は時間をかけて自然止血を待つが、重篤な症例では、電気凝固による止血も検討する。

自律神経過(緊張)反射については次項CQ24を参照。

### 参考文献

- 1) Yokoyama O, Honda M, Yamanishi T et al. OnabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) for the treatment of Japanese patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of single-dose treatment from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (interim analysis). *Int J Urol* 2020; 27: 227-234 (I)
- 2) Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S et al; EMBARK Study Group. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol* 2013; 189: 2186-2193 (I)
- 3) Chapple C, Sievert KD, MacDiarmid S et al. OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2013; 64: 249-256 (I)
- 4) Hamid R, Lorenzo-Gomez MF, Schulte-Baukloh H et al. OnabotulinumtoxinA is a well tolerated and effective treatment for refractory overactive bladder in real-world practice. *Int Urogynecol J* 2021; 32: 65-74 (IV)
- 5) Kennelly M, Green L, Alvandi N et al. Clean intermittent catheterization rates after initial and subsequent treatments with onabotulinumtoxinA for non-neurogenic overactive bladder in real-world clinical settings. *Curr Med Res Opin* 2018; 34: 1771-1776 (IV)
- 6) Kennelly M, Chapple CR, Hale D et al. Expert consensus guidance on appropriate management of incomplete voiding of the bladder post-onabotulinumtoxinA injection in patients with idiopathic overactive bladder. *EMJ Urol* 2020; 8 (Suppl 1): 2-12 (Syst/Meta)
- 7) Abrar M, Stroman L, Malde S et al. Predictors of poor response and adverse events following botulinum toxin-A for refractory idiopathic overactive bladder. *Urology* 2020; 135: 32-37 (V)
- 8) Liao CH, Kuo HC. Increased risk of large post-void residual urine and decreased long-term success rate after intravesical onabotulinumtoxinA injection for refractory idiopathic detrusor overactivity. *J Urol* 2013; 189: 1804-1810 (V)
- 9) Kuo HC, Liao CH, Chung SD. Adverse events of intravesical botulinum toxin A injections for idiopathic detrusor overactivity: risk factors and influence on treatment outcome. *Eur Urol* 2010; 58: 919-926 (V)
- 10) Abrar M, Pindoria N, Malde S et al. Predictors of poor response and adverse events following botulinum toxin A for refractory idiopathic overactive bladder: a systematic review. *Eur Urol Focus* 2021; 7: 1448-1467 (Syst/Meta)
- 11) Jia C, Liao LM, Chen G, Sui Y. Detrusor botulinum toxin A injection significantly decreased urinary tract infection in patients with traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord* 2013; 51: 487-490 (V)

## CQ24

ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法において、どのような症例に入院治療が推奨されるか？

国内外の臨床試験がいずれも局所麻酔下での外来投与であること、入院治療は医療費や患者負担を増加させることを踏まえ、ボツリヌス療法は原則として外来で行う。自律神経過（緊張）反射のリスクが高い第6胸髄以上の高位脊髄疾患の神経因性過活動膀胱患者では、入院治療の対象とすることが推奨される。 **【推奨グレードB】**

なお、2022年の保険改定により、短期滞在手術等基本料3（4泊5日までの場合）24,703点（生活療養を受ける場合にあっては、24,629点）が新設された。

Botulinum toxin（ボツリヌス毒素）、neurogenic detrusor overactivity（神経因性排尿筋過活動）をキーワードとして検索し、検出された504論文、さらにbotulinum toxin, neurogenic detrusor overactivity, autonomic dysreflexia〔自律神経過（緊張）反射〕をキーワードとして検索し、検出された12論文のうち5編と他の重要な論文6編を引用した。

ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法（ボツリヌス療法）は手技の簡便な治療であり、入院治療と外来治療の成績を比較した研究においても、外来で安全かつ容易に実施できる治療と結論づけられている<sup>1)</sup>。2015年、本治療のオピニオンリーダーらによるコンセンサス会議でも外来治療が原則で、膀胱の局所麻酔で施行可能としている<sup>2)</sup>。本邦および欧米で施行された大規模第III相試験においては、原則局所麻酔での注入が行われている<sup>3-5)</sup>。本邦の適正使用指針でも、膀胱への局所麻酔は、カテーテルから膀胱内に麻酔薬（1～4%リドカイン液20～50mL）を注入し15～20分程度滞留させるとなっている<sup>6)</sup>。

一般に第6胸髄以上の高位脊髄損傷患者でみられる自律神経過（緊張）反射は、膀胱の充満や直腸拡張など、損傷レベル以下の刺激で生じ、突発性の血圧上昇、迷走神経を介する徐脈が特徴で、脳出血や不整脈など重大な合併症をきたすおそれがあるため、早急な原因の除去と突発性高血圧に対する治療が必要とされる。収縮期血圧が150mmHg以上で持続する場合は降圧薬投与を考慮する<sup>6)</sup>。

神経因性膀胱に対するボツリヌス療法は、報告により麻酔方法は様々である。脊髄損傷あるいは多発性硬化症を対象に施行された2つの第III相試験では無麻酔、局所麻酔（鎮静剤は主治医判断）、全身麻酔のいずれかを選択し、その結果自律神経過（緊張）反射が発生した患者はそれぞれ275例中2例、416例中7例であったと報告されている<sup>7,8)</sup>。どの麻酔で発生したのか詳細は不明である。本邦で施行された脊髄損傷患者を対象にした臨床試験では、48週までのオープンラベル期まで含めて21例中2例に発生していた<sup>9)</sup>。二分脊椎症に対しては外来局所麻酔で施行したとの報告もある<sup>10)</sup>。また、台湾からの報告では、脳血管障害、パーキンソン病、認知症患者に対して全身麻酔で施行し、翌日まで入院としている<sup>11)</sup>。

このように神経因性膀胱に対しては、外来、入院いずれの報告もあるが、第6胸髄以上の高位脊髄損傷患者には、緊急時に十分対応できる医療施設において、入院の上、全

身麻酔や血圧モニタリングを実施できる環境のもとでボツリヌス療法を実施することが望ましい<sup>6)</sup>。

なお、2022年の保険改定により、短期滞在手術等基本料3(4泊5日までの場合)24,703点(生活療養を受ける場合にあっては、24,629点)が新設された。DPC(診断群分類別包括評価)対象病院、診療所では算定できない。

## 参考文献

- 1) Giannantoni A, Proietti S, Costantini E et al. OnabotulinumtoxinA intravesical treatment in patients affected by overactive bladder syndrome: best practice in real-life management. *Urologia* 2015; 82: 179-183 (IV)
- 2) Giannantoni A, Carbone A, Carone R et al. Real-life clinical practice of onabotulinum toxin A intravesical injections for overactive bladder wet: an Italian consensus statement. *World J Urol* 2017; 35: 299-306 (GL)
- 3) Yokoyama O, Honda M, Yamanishi T et al. OnabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) for the treatment of Japanese patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of single-dose treatment from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (interim analysis). *Int J Urol* 2020; 27: 227-234 (I)
- 4) Chapple C, Sievert KD, MacDiarmid S et al. OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2013; 64: 249-256 (I)
- 5) Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S et al; EMBARK Study Group. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol* 2013; 189: 2186-2193 (I)
- 6) 横山 修, 柿崎秀宏, 後藤百万 ほか: 過活動膀胱・神経因性膀胱に対するボツリヌス療法適正使用指針作成委員会. 過活動膀胱・神経因性膀胱に対するボツリヌス療法適正使用指針. 日本排尿機能学会・日本泌尿器科学会, 2021. 日本排尿機能学会  
<http://japanese-continenence-society.kenkyuukai.jp/special/?id=15894> (GL)
- 7) Cruz F, Herschorn S, Aliotta P et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011; 60: 742-750 (I)
- 8) Ginsberg D, Gousse A, Keppenne V et al. Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 2012; 187: 2131-2139 (I)
- 9) Honda M, Yokoyama O, Takahashi R et al. Botulinum toxin injections for Japanese patients with urinary incontinence caused by neurogenic detrusor overactivity: clinical evaluation of onabotulinumtoxinA in a randomized, placebo-controlled, double-blind trial with an open-label extension. *Int J Urol* 2021; 28: 906-912 (II)
- 10) Peyronnet B, Even A, Capon G et al; GENULF and the AFU Committee of NeuroUrology. Intradetrusor injections of botulinum toxin A in adults with spinal dysraphism. *J Urol* 2018; 200: 875-880 (V)
- 11) Jiang YH, Liao CH, Tang DL, Kuo HC. Efficacy and safety of intravesical onabotulinumtoxinA injection on elderly patients with chronic central nervous system lesions and overactive bladder. *PLoS One* 2014; 9: e105989 (V)

## 9 難治性過活動膀胱の治療： 神経変調療法/磁気刺激療法，仙骨神経刺激療法

### CQ25

薬物療法後の二次治療として，磁気刺激療法は推奨されるか？

磁気刺激療法は抗コリン薬抵抗性あるいは副作用などで服用が困難な女性過活動膀胱に対して推奨される。本邦でプラセボ (sham 刺激) を対照とした大規模 RCT における有効性，安全性が報告され保険適用となっている〔レベル 2〕。 **【推奨グレード B】**

Overactive bladder (過活動膀胱)，magnetic stimulation (磁気刺激) をキーワードとして検索し，39 の論文を抽出，2 編の RCT 論文，2 編のシステマティックレビューを引用した。

磁気刺激療法は着衣のまま非侵襲的に神経，筋を刺激し，本邦では薬物療法抵抗性または副作用などで服用が困難な症例に対して使用される。ほとんど疼痛がなく，神経変調療法の中では最も非侵襲的といえる<sup>1)</sup>。

過活動膀胱患者に対する効果は，本ガイドライン第 2 版では，1 編の大規模 RCT を含む 8 編が引用され〔レベル 2〕，QOL の改善，切迫性尿失禁の回数の減少が報告された<sup>2,3)</sup>。2014 年に本邦において「尿失禁を伴う成人女性の過活動膀胱患者で，尿失禁治療薬を 12 週間以上服用しても改善のみられない患者，あるいは副作用などのために尿失禁治療薬が使用できない患者」に保険適用となっている。2015 年以降の RCT では神経因性排尿筋過活動 (過活動膀胱) 80 例に対する 1 編が認められた。電気刺激 (表面電極) 療法と磁気刺激療法の効果を尿流動態検査で比較し，後者のほうが最大膀胱容量と第一排尿筋過活動出現時の膀胱容量，最大尿流量が有意に改善した<sup>4)</sup>。

薬物療法後の二次治療として非侵襲的で副作用も少なく，磁気刺激療法は推奨される治療法である<sup>5)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Yamanishi T, Kaga K, Fuse M et al. Neuromodulation for the treatment of lower urinary tract symptoms. *Low Urin Tract Symptoms* 2015; 7: 121-132 (Syst)
- 2) Yamanishi T, Homma Y, Nishizawa O et al; SMN-X Study Group. Multicenter, randomized, sham-controlled study on the efficacy of magnetic stimulation for women with urgency urinary incontinence. *Int J Urol* 2014; 21: 395-400 (I)
- 3) 日本排尿機能学会/日本泌尿器科学会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン [第 2 版]. リッチヒルメディカル, 2019 (GL)
- 4) Fergany LA, Shaker H, Arafa M, Elbadry MS. Does sacral pulsed electromagnetic field therapy have a better effect than transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with neurogenic overactive bladder? *Arab J Urol* 2017; 15: 148-152 (II)
- 5) Lim R, Lee SW, Tan PY et al. Efficacy of electromagnetic therapy for urinary incontinence: a systematic review. *Neurourol Urodyn* 2015; 34: 713-722 (Syst)

## CQ26

## 難治性過活動膀胱に対して、仙骨神経刺激療法は推奨されるか？

ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法と異なり、プラセボを使用しての大規模 RCT を設定するのは困難で、本邦でも開発治験 RCT が施行されていない。しかしながら、有効性はボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法と同等である〔レベル 2〕。 **【推奨グレード A】**

Overactive bladder (過活動膀胱), sacral neuromodulation (仙骨神経刺激療法) をキーワードとして検索し、387 の論文を抽出、1 編の総説、1 編のシステマティックレビュー、3 編の RCT 論文を引用した。

難治性過活動膀胱に対して仙骨神経刺激療法 (sacral neuromodulation: SNM) は 2017 年に本邦において保険適用となっている。これは埋込み手術を必要とする神経刺激療法で、下部尿路を支配する仙髄神経を刺激し、膀胱に対して抑制性と興奮性の両方の効果をもたらし、切迫性尿失禁、骨盤痛、尿閉などの様々な下部尿路障害に対応できる<sup>1)</sup>。最も効果のあるのは難治性過活動膀胱とされている<sup>2)</sup>。長所としては植込み術の際にテスト刺激を行って改善がみられたものに刺激装置を植込むことができること、植込み装置は長時間持続すること、便失禁にも効果があること、また長期的には費用が安くなることなどがある。短所としては手術が 2 回必要になること、頭部を除いて MRI が撮影できなくなること、電極装置やリードを装着するため感染、疼痛などの合併症があることである。本邦においては開発治験 RCT が施行されておらず、日本人における有用性が必ずしも証明されていないことは留意すべきである。

Siegel らの報告では、147 例の過活動膀胱患者に対し、仙骨神経刺激療法と薬物療法 (抗コリン薬) を RCT により 6 カ月治療した結果、仙骨神経刺激療法のほうが、有意に成功例が多かった (61% vs. 42%)<sup>3)</sup>。

Elterman らの報告では、刺激強度を知覚閾値 (刺激を感じる強度) とその 80%、50% の 3 条件により効果を比較した少数例 (48 例) の RCT において、12 週後の 1 日あたりの切迫性尿失禁の回数の改善はそれぞれ -3.6 回、-2.9 回、-3.0 回と同等であった<sup>4)</sup>。

ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法と仙骨神経刺激療法の比較については (ROSETTA 試験など) 6 編みられたが、これについては、次項 CQ27-1 にまとめて記載した。

仙骨の片側と両側の刺激療法を比較した RCT が報告されている<sup>5)</sup>。55 例の難治性過活動膀胱患者に対して片側 (27 例)、両側 (28 例) に刺激療法を施行したところ、臨床的な改善は 1 カ月後で片側 84%、両側 62% であり、1 日あたりの排尿回数、切迫性尿失禁回数、尿意切迫感回数とも有意差を認めなかったが、片側よりも両側の仙骨神経刺激療法群で有意に合併症が多かった。

仙骨神経刺激療法においては (特にプラセボを対照とした) 大規模 RCT は、手術療法という性質上、設定するのが困難である。また、本邦では開発治験 RCT が施行されずに承認されている。しかしながら、その有効性はボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法と同等と評価されていることから、推奨グレードは A とした。

## 参考文献

- 1) Yamanishi T, Kaga K, Fuse M et al. Neuromodulation for the treatment of lower urinary tract symptoms. *Low Urin Tract Symptoms* 2015; 7: 121-132 (Syst)
- 2) Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A eds. Incontinence. Edition 2005. Volume 2. Plymouth, UK: Health Publication, 2005. p.855-964 (総説)
- 3) Siegel S, Noblett K, Mangel J et al. Results of a prospective, randomized, multicenter study evaluating sacral neuromodulation with InterStim therapy compared to standard medical therapy at 6-months in subjects with mild symptoms of overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2015; 34: 224-230 (I)
- 4) Elterman D, Ehlert M, De Ridder D et al. A prospective, multicenter, international study to explore the effect of three different amplitude settings in female subjects with urinary urge incontinence receiving interstim therapy. *Neurourol Urodyn* 2021; 40: 920-928 (II)
- 5) Wagner L, Alonso S, Le Normand L et al. Unilateral versus bilateral sacral neuromodulation test in the treatment of refractory idiopathic overactive bladder: a randomized controlled pilot trial. *Neurourol Urodyn* 2020; 39: 2230-2237 (II)

## CQ27-1

難治性過活動膀胱に対する初回治療として、ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法と仙骨神経刺激療法のいずれが推奨されるか？

難治性過活動膀胱に対する治療としてボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法と仙骨神経刺激療法は有効性、安全性、費用対効果の点から2者には一長一短あり、総合的には優劣がつけがたいが、両方とも有効である〔レベル2〕。ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法の注入量に関して本邦では100単位が保険承認されているが、海外では100単位と200単位の報告があり、厳密には仙骨神経刺激療法と比較することはできない。

【推奨グレード B : Expert Opinion】

Overactive bladder (過活動膀胱), sacral neuromodulation (仙骨神経刺激療法), botulinum toxin (ボツリヌス毒素) をキーワードとして検索し、20編の論文を抽出した。このうち、RCT 2編、診療ガイドライン 1編、システマティックレビュー 1編を含めて9編を引用した。

AUA/SUFU ガイドラインでは成人の過活動膀胱の治療として、行動療法、薬物療法後の三次治療として、ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法と仙骨神経刺激療法が推奨されている<sup>1)</sup>。両治療法の比較におけるシステマティックレビューによると、1日あたりの排尿回数、尿失禁回数、50%以上の症状軽減という点でみると両者とも同等に改善していた<sup>2)</sup>。仙骨神経刺激療法のほうがボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法より切迫性尿失禁の回数を減少させ、1日あたりの排尿回数を減少させた。ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法は仙骨神経刺激療法に比べ尿閉と尿路感染の発症が多かった<sup>2)</sup>。

ボツリヌス毒素 (200 U) 膀胱壁内注入療法 (192 例) と仙骨神経刺激療法 (194 例) を比較した RCT で 2 年後の比較では尿失禁の減少回数は同等 (-3.88 回 vs. -3.5 回) であり、両治療とも完全治癒した患者は 5% であった<sup>3)</sup>。

Singh らの報告では、6 カ月間の短期における仙骨神経刺激療法 (65 例) とボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法 (63 例) を後方視的に比較した結果、ボツリヌス毒素 (200 U) 膀胱壁内注入療法は仙骨神経刺激療法よりも不成功例が多かったが (31.8% vs. 10.8%)、抗コリン薬を併用した症例は両者に違いはなかった (18.5% vs. 27%)<sup>4)</sup>。両者の有効性についての比較はボツリヌス毒素の注入量にも影響され、厳密には比較できない。

2,680 例の過活動膀胱患者を対象に、仙骨神経刺激療法とボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法 (200 U) の実臨床における安全性と費用を比較した Chughtai らの報告では、仙骨神経刺激療法では 1 年以内で 15.8%、3 年では 26.1% に再手術が行われ、総費用は 1 年後および 3 年後でボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法のほうが低かった<sup>5)</sup>。

仙骨神経刺激療法の手術費は高価であるが、4~6 年間は効果が持続する。一方、ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法は少なくとも 1 年以内に再注入が必要となる。したがって、短期的にはボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法のほうが費用対効果に優れるが、5 年以上の長期では、仙骨神経刺激療法のほうが費用対効果に優れると報告された<sup>6,7)</sup>。

386 例の難治性過活動膀胱に対するボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法と仙骨神経刺激療法における RCT (ROSETTA 試験) での費用対効果の報告では、2 年間での費用は \$7,460 vs. \$35,680、5 年間では \$12,020 vs. \$36,550 であった。しかし、2 年後における 1 日あたりの平均尿失禁回数の減少の差はなく (-3.00 vs. -3.12,  $p=0.66$ )、質調整生存年 (QALY) も同等であった (1.41 vs. 1.39,  $p=0.60$ )。したがって、増分費用効果比 (incremental cost-effectiveness ratio: ICER) 評価により、仙骨神経刺激療法はボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法に比べて費用対効果には優れていないと結論された<sup>8)</sup>。

費用対効果を比較したシステマティックレビューでは、5 編が引用され、うち 3 編は企業主導のものであった<sup>9)</sup>。これら 3 編では 5 年間に於いてボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法 (200 U) が仙骨神経刺激療法よりも費用対効果に優れていた。他の 2 編は仙骨神経刺激療法のほうが費用対効果に優れていると報告された。

## 参考文献

- 1) Lightner DJ, Gomelsky A, Souter L, Vasavada SP. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment 2019. *J Urol* 2019; 202: 558-563 (GL)
- 2) Lo CW, Wu MY, Yang SS et al. Comparing the efficacy of onabotulinumtoxinA, sacral neuromodulation, and peripheral tibial nerve stimulation as third line treatment for the management of overactive bladder symptoms in adults: systematic review and network meta-analysis. *Toxins (Basel)* 2020; 12: 128 (Syst/Meta)
- 3) Amundsen CL, Komesu YM, Chermansky C et al; Pelvic Floor Disorders Network. Two-year outcomes of sacral neuromodulation versus onabotulinumtoxinA for refractory urgency urinary incontinence: a randomized trial. *Eur Urol* 2018; 74: 66-73 (I)
- 4) Singh R, El Nashar SA, Trabuco EC et al. Comparison of short term outcomes of sacral nerve stimulation and intradetrusor injection of onabotulinumtoxinA (Botox) in women with refractory overactive bladder. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2015; 21: 369-373 (III)
- 5) Chughtai B, Clemens JQ, Thomas D et al. Real world performance of sacral neuromodulation and onabotulinumtoxinA for overactive bladder: focus on safety and cost. *J Urol* 2020; 203: 179-184 (IV)
- 6) Leong RK, de Wachter SG, Joore MA, van Kerrebroeck PE. Cost-effectiveness analysis of sacral neuromodulation and botulinum toxin A treatment for patients with idiopathic overactive bladder. *BJU Int* 2011; 108: 558-564 (III)
- 7) Bertapelle MP, Vottero M, Popolo GD et al. Sacral neuromodulation and botulinum toxin A for refractory

idiopathic overactive bladder: a cost-utility analysis in the perspective of Italian Healthcare System. *World J Urol* 2015; 33: 1109-1117 (III)

- 8) Harvie HS, Amundsen CL, Neuwahl SJ et al. Cost-effectiveness of sacral neuromodulation versus onabotulinumtoxinA for refractory urgency urinary incontinence: results of the ROSETTA randomized trial. *J Urol* 2020; 203: 969-977 (I)
- 9) Gerjevic KA, Ahmad S, Strohbehn K, Riblet N. Cost-effectiveness analysis between sacral neuromodulation and onabotulinumtoxinA for the treatment of refractory overactive bladder in women: a systematic review. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2021; 27: 481-487 (Syst)

## CQ27-2

難治性過活動膀胱に対して、ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法あるいは仙骨神経刺激療法のいずれかの効果が不十分な場合、さらに他方を行うことは推奨されるか？

難治性過活動膀胱に対する治療としてボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法あるいは仙骨神経刺激療法のいずれかの効果が不十分な場合、さらに他方を行うことが有効である可能性がある〔レベル3〕。

〔推奨グレード B : Expert Opinion〕

Overactive bladder (過活動膀胱), sacral neuromodulation (仙骨神経刺激療法), botulinum toxin (ボツリヌス毒素) をキーワードとして検索し、106 の論文を抽出、このうち RCT 1 編を含む原著論文 3 編とシステマティックレビュー 1 編を引用した。

Amundsen らは、ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法 (192 例) と仙骨神経刺激療法 (194 例) を比較した RCT において、2 年後の比較で 1 日あたりの尿失禁回数の改善は -3.88 回 vs. -3.5 回であり、両治療とも完全治癒した患者は 5% であることを報告している<sup>1)</sup>。しかしながら、ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法は尿路感染や尿閉の可能性があり、37% の割合で無効であることが報告されている。

ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法後に仙骨神経刺激療法を施行した症例と先行するボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法なしに単独で仙骨神経刺激療法を施行した症例を比較したシステマティックレビューでは、効果において両者に差はなかった<sup>2)</sup>。Smits らの報告では、ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法が無効またはより長期間の効果を期待した 20 例の女性過活動膀胱患者に対して仙骨神経刺激療法を施行した結果、14 例 (70%) において試験刺激が有効で刺激装置植込み術を施行した。その結果、5 例で 90% 以上の尿失禁消失がみられ、1 年後には 11 例 (79%) が仙骨神経刺激療法に満足であった<sup>3)</sup>。また、逆に Baron らは、仙骨神経刺激療法の不成功例に対して、ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法を施行した結果、43% に改善がみられたことを報告している<sup>4)</sup>。

### 参考文献

- 1) Amundsen CL, Komesu YM, Chermansky C et al; Pelvic Floor Disorders Network. Two-year outcomes of

- sacral neuromodulation versus onabotulinumtoxinA for refractory urgency urinary incontinence: a randomized trial. *Eur Urol* 2018; 74: 66-73 (I)
- 2) Yang G, Xu Y, Qu G, Zhang Y. Refractory overactive bladder patients who chose sacral neuromodulation therapy after failed onabotulinumtoxinA treatment: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020; 15: e0230355 (Syst/Meta)
  - 3) Smits MA, Oerlemans D, Marcelissen TA et al. Sacral neuromodulation in patients with idiopathic overactive bladder after initial botulinum toxin therapy. *J Urol* 2013; 190: 2148-2152 (III)
  - 4) Baron M, Perrouin-Verbe MA, Lacombe S et al. Efficacy and tolerance of botulinum toxin injections after sacral nerve stimulation failure for idiopathic overactive bladder. *NeuroUrol Urodyn* 2020; 39: 1012-1019 (III)

## CQ28

難治性過活動膀胱に対して、仙骨神経刺激療法と抗コリン薬あるいは $\beta_3$ 受容体作動薬の併用は推奨されるか？

女性の難治性過活動膀胱に対して仙骨神経刺激療法と抗コリン薬トルテロジンの併用は有効である〔レベル2〕。 【推奨グレードB】

他の抗コリン薬および $\beta_3$ 受容体作動薬の併用も有効であると予想されるが、エビデンスレベルの高い報告はみられない〔レベル5〕。 【推奨グレードC1: Expert Opinion】

Overactive bladder (過活動膀胱), sacral neuromodulation (仙骨神経刺激療法), anticholinergic agent (抗コリン薬),  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist ( $\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬), mirabegron (ミラベグロン) と combination therapy をキーワードとして検索し、34の論文を抽出、難治性過活動膀胱に対して仙骨神経刺激療法と薬物療法の併用療法に関する総説を1編、後ろ向き研究を1編、RCTを1編引用した。

難治性過活動膀胱に対する併用療法は長期的な症状改善のため必要となってくる。仙骨神経刺激療法と抗コリン薬の併用療法の報告は非常に少ない<sup>1)</sup>。

仙骨神経刺激療法が施行された148例の過活動膀胱患者を対象にカルテ記録を参照して抗コリン薬の処方率を後ろ向きに検討した報告がある<sup>2)</sup>。仙骨神経刺激療法が施行された患者のうち、18%が症状改善のため抗コリン薬を要求しており、全体で25%の患者が最終的に抗コリン薬を投与され、そのうち84.2%に自覚的な改善を認めた。

トルテロジン単独療法とトルテロジンに仙骨神経刺激療法を併用した治療を比較したRCTがある<sup>3)</sup>。18~70歳の240例の女性の特発性過活動膀胱患者を無作為にトルテロジン2mgのみ投与する群とトルテロジン2mgに間欠的な仙骨神経刺激療法を施行した群に分け、3ヵ月後に排尿日誌と尿流動態検査、自己評価式抑うつ尺度 (Self-rating Depression Scale: SDS) と不安尺度 (Self-rating Anxiety Scale: SAS) を比較すると、有意に後者で初発尿意、最大膀胱容量、1日平均排尿量、1日の最大排尿量の改善および抑うつ尺度と不安尺度の減少がみられた。

以上から、難治性過活動膀胱に対して仙骨神経刺激療法と抗コリン薬トルテロジンの併用は有効であると考えられる。 $\beta_3$ 受容体作動薬の併用も有効であると予想されるが、

調べ得た範囲ではエビデンスレベルの高い報告はなかった。

#### 参考文献

- 1) Kasman A, Stave C, Elliott CS. Combination therapy in overactive bladder-untapped research opportunities: a systematic review of the literature. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 2083-2092 (Syst)
- 2) George E, Lane F, Noblett K. Use of combined anticholinergic medication and sacral neuromodulation in the treatment of refractory overactive bladder. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2011; 17: 97-99 (V)
- 3) Tang H, Chen J, Wang Y et al. Combination of sacral neuromodulation and tolterodine for treatment of idiopathic overactive bladder in women: a clinical trial. *Urol J* 2014; 11: 1800-1805 (I)

## 10 高齢者・フレイル

### CQ29-1

生活指導は、高齢の過活動膀胱患者に対して推奨されるか？

適正な飲水指導、バランスのとれた食生活、運動、便秘の改善、適正な塩分摂取、アルコール・カフェイン制限が生活指導として推奨される〔レベル1〕。〔推奨グレードA〕

減量は一般的に尿失禁などの下部尿路機能障害に対して推奨されているが、高齢者の中でもフレイル高齢者、認知機能低下高齢者においては不適切な場合があり、個々の患者特性により減量の可否を考慮する〔レベル1〕。〔推奨グレードB〕

Overactive bladder (過活動膀胱), elderly (高齢者), lifestyle interventions (生活指導) をキーワードとして検索し46編の論文を抽出し、ハンドサーチと併せて9編を引用した。

生活習慣病やメタボリックシンドロームと下部尿路機能障害の関連性が報告されている。肥満、運動、喫煙、食事、飲水、カフェイン、炭酸飲料摂取、便秘など種々の生活要因が下部尿路機能障害と関連し、これらの因子の是正は、高齢者下部尿路機能障害の発症予防や症状改善に寄与すると考えられている<sup>1,2)</sup>。生活指導には、体重減少、飲水指導、塩分制限、アルコールやカフェインなどの摂取制限、バランスのとれた食生活、適度な身体活動、禁煙、便秘の改善、下部尿路機能障害につながる薬剤に関する情報提供などが含まれる。また、これらの生活指導は、単一に行うのではなく統合的に行われ、膀胱訓練や骨盤底筋訓練などの行動療法〔次項CQ29-2参照〕と併用されていることが多い。若年者や健康な(フレイルではない)高齢者に対して、一般医が生活指導を行う群は行わない群より有意に改善することが報告されている<sup>1)</sup>。また、高齢者に対する行動療法が、ある種の抗コリン薬による尿失禁や、夜間頻尿に対する効果と同等であることも示されている<sup>3,4)</sup>。

注意すべきは、非高齢者に対して有効性が示された生活指導による減量は、下部尿路症状(尿失禁)の改善に寄与するが、フレイル高齢者に対して不適切な場合があり、同様に、過度の飲水制限による脱水は、便秘やせん妄と関連し尿失禁のリスクを高める可能性が指摘されている<sup>5)</sup>。

一方、高齢者は発汗機能や体温調節機能が低下し、口渇を感じにくく水分を摂取しない傾向がある。そのため、介護者は脱水症を恐れ、フレイル高齢者、認知機能低下高齢者に対して過剰な水分量を提供し、夜間多尿や頻尿・尿失禁を誘発する場合がある。飲水過多が心血管疾患、便秘、静脈血栓、頭痛、認知障害、膀胱癌の予防となるエビデンスはみられなかった。また、飲水増加は脳卒中再発の予防になるかもしれないが、脳卒中全体の発生予防には有効ではないと結論されている<sup>6)</sup>。しかしながら、飲水量を制限することで尿失禁や過活動膀胱が改善したというRCTによるエビデンスはみられなかった。高齢者に特化するものではないが、Fluids affecting bladder urgency and lower

urinary symptoms (FABULUS)<sup>7)</sup>といった精度の高いRCTも検討されており、今後の結果が期待される。

飲水指導については、一律に水分摂取量を制限するのではなく、患者の食事や水分摂取状況を把握し、体重を目安に1日尿量を推測した上で個々の患者に適した水分量を指導することは重要である<sup>8)</sup>。塩分摂取については、中央値年齢66.7歳に対して、1日塩分摂取量が10.4gから7.7gまでの減量に成功した群では介入前後でOABSSが有意に改善したことが報告されている<sup>9)</sup>。しかし、フレイル高齢者、認知機能低下高齢者では塩分制限による低ナトリウム血症に注意が必要である。偏った食事内容や運動不足はフレイルや認知機能低下のリスク因子であり、高齢者のフレイル・認知機能低下の予防の観点からも食事指導や運動療法は強く推奨される生活指導である<sup>2)</sup>。

以上より、高齢者における下部尿路機能障害に対して、適正な飲水指導、バランスのとれた食生活(減塩を含む)、運動、便秘の改善、アルコール・カフェイン制限などの生活指導は非侵襲的であり、初期治療の第一選択として推奨される。しかしながら、減量の適用は個々の患者の特性に応じて考慮されるべきである。

#### 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2015 (GL)
- 2) 日本サルコペニア・フレイル学会, 国立長寿医療研究センター 編. フレイル高齢者・認知機能低下高齢者の下部尿路機能障害に対する診療ガイドライン 2021. ライフサイエンス出版, 2021 (GL)
- 3) Burgio KL, Locher JL, Goode PS et al. Behavioral vs drug treatment for urge urinary incontinence in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1995-2000 (I)
- 4) Johnson TM 2nd, Burgio KL, Redden DT et al. Effects of behavioral and drug therapy on nocturia in older incontinent women. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 846-850 (I)
- 5) Wagg A, Chen LK, Johnson T II et al. Incontinence in frail older persons. Abrams P, Cardozo L, Wagg A, Wein A eds. Incontinence 6th edition 2017. ICUD-ICS, 2016. p.1309-1441 (GL)
- 6) Wood LN, Markowitz MA, Parameshwar PS et al. Is it safe to reduce water intake in the overactive bladder population? a systematic review. *J Urol* 2018; 200: 375-381 (Syst)
- 7) Schimpf MO, Smith AR, Miller JM et al. Fluids affecting bladder urgency and lower urinary symptoms (FABULUS): methods and protocol for a randomized controlled trial. *Int Urogynecol J* 2020; 31: 1033-1040 (I)
- 8) 日本排尿機能学会/日本泌尿器科学会 編. 夜間頻尿診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2020 (GL)
- 9) Matsuo T, Miyata Y, Otsubo A et al. Efficacy of salt reduction for managing overactive bladder symptoms: a prospective study in patients with excessive daily salt intake. *Sci Rep* 2021; 11: 4046 (III)

## CQ29-2

行動療法は、高齢の過活動膀胱患者に対して推奨されるか？

高齢女性の過活動膀胱に対する行動療法は効果が期待でき推奨される〔レベル2〕。

〔推奨グレードA：Clinical Principle〕

高齢男性の過活動膀胱に対する行動療法には十分なエビデンスはないが、介入に害はなく推奨される〔レベル4〕。

〔推奨グレードA：Clinical Principle〕

Overactive bladder (過活動膀胱), urinary incontinence (尿失禁), elderly (高齢者), behavioral therapy (行動療法), pelvic floor muscle training / pelvic floor muscle exercise (骨盤底筋訓練), bladder training (膀胱訓練) をキーワードとして検索し、ハンドサーチによる抽出およびガイドラインを含めて13編を引用した。

高齢者の過活動膀胱に対する行動療法は介入に害はなく、二次治療の前に試みられるべき治療である。骨盤底筋訓練と膀胱訓練に対する報告が多いが、どちらも精度が高い高齢者を中心としたRCTは少ない。なお、フレイル高齢者、認知機能低下高齢者の下部尿路機能障害に対する行動療法については、ガイドライン<sup>1)</sup>も参考にしていきたい。

#### ●骨盤底筋訓練

組み入れ全例が高齢者ではないが(55~92歳)、切迫性尿失禁に対する有効性を示す報告がある<sup>2)</sup>。尿失禁エピソードでは、介入群(67.3歳、骨盤底筋訓練および尿意切迫感に対する行動療法、平均80.7%減少)は、薬物療法群(平均68.5%減少)よりも有効であり、両群ともプラセボ群(平均39.4%減少)よりも有効であった。閉経後の過活動膀胱女性(介入群66.11歳、対照群65.67歳)を対象として骨盤底筋訓練を実施したRCTでは、骨盤底筋訓練後に骨盤底筋筋力の指標であるsEMGと触診によって筋力増加が認められ、ICIQ-OAB (International Consultation on Incontinence Questionnaire-overactive bladder), ICIQ-UI SF (ICIQ-Urinary Incontinence Short Form)の改善が認められた<sup>3)</sup>。また、3カ月以上過活動膀胱症状を有する女性(55歳以上)を対象に、骨盤底筋訓練や膀胱訓練などを含むオンライン自己管理プログラムを実施したRCTでは、OAB-q QOLにて介入群は統計学的に有意な改善を認めた<sup>4)</sup>。

腹圧性尿失禁あるいは混合性尿失禁を有する高齢女性を対象としたRCTでは、個別骨盤底筋訓練と集団骨盤底筋訓練の有効性は同等であり、集団骨盤底筋訓練の非劣性が認められた。ただし、両群の女性は、理学療法士による個人セッションで骨盤底筋の効果的な収縮方法を学んだ後、経験豊富な骨盤底筋理学療法士の指導のもと、個人またはグループセッションで12週間の骨盤底筋訓練プログラムを受けた<sup>5)</sup>。クラスター無作為化試験では、尿失禁を有する女性(集団での骨盤底筋訓練と教育を実施した介入群335例、教育のみ群290例)を対象として、集団での骨盤底筋訓練と教育を実施した介入群は、理学療法士主導の集団運動教室を、週2回12週間かつ自宅での運動を行い、24週目における介入の有効性が示唆された<sup>6)</sup>。

軽度から中等度の尿失禁を有する 65 歳以上 (平均 74.3 歳) の女性 55 例を対象とした RCT では、介入群は 12 週間 8 セッションの尿失禁に関する教育、徒手的な触診と言語フィードバックによる骨盤底筋訓練および行動療法を実施し、尿失禁エピソードの回数と QOL の有意な改善を認めた<sup>7)</sup>。腹圧性、切迫性、混合性尿失禁を有する 70 歳以上の地域在住女性 127 例 (介入群 63 例、対照群 64 例) を対象とした RCT では、介入群は週 2 回、3 カ月間の運動療法セッションに参加し、骨盤底筋訓練とストレッチ、フィットネスを行った<sup>8)</sup>。介入群では治療後 44.1%、追跡調査後 39.3% の尿失禁治癒率を示し、尿失禁の治癒率は、コンプライアンスおよび BMI 低下と有意な関連性を認めた。腹圧性あるいは混合性尿失禁女性を対象とした研究では、バイオフィードバック群では骨盤底筋訓練群あるいは対照群と比較して有意な改善を認めた<sup>9)</sup>。また、治療前の尿失禁と治療前の筋活動に有意な負の関係を認め、骨盤底筋群の弱い収縮がより多くの尿量と関連していることを示した。

尿失禁を有する軽度の認知症あるいはアルツハイマー病の女性 (骨盤底筋訓練群 42 例、対照群 40 例) を対象とした RCT では、12 週間の骨盤底筋訓練実施後、骨盤底筋訓練群は対照群と比較して、24 時間あたりの平均尿失禁回数、平均排尿回数と ICIQ-SF の合計得点の有意な改善が認められた<sup>10)</sup>。

男性では、前立腺全摘除術後の尿失禁に対する骨盤底筋訓練を除外すると、高齢男性患者への骨盤底筋訓練の効果を検証した RCT は 1 件のみであった。脳卒中後の下部尿路症状を有する高齢男性 (介入群 68 歳、対照群 70 歳) に対する RCT では、3 カ月間 (週 1 回全 12 回)、集中的な骨盤底筋訓練プログラムを実施した結果、SF-36 の感情的健康および活力領域で改善が認められたが、対照群との群間比較では有意差は認められなかった<sup>11)</sup>。過活動膀胱を有する高齢男性のみを対象とした質の高い RCT は非常に少なく、今後の検討が期待される。

## ●膀胱訓練

下部尿路症状を有するパーキンソン病患者 (介入群 63.6 歳 vs. 対照群 69.8 歳、男女比 1 対 1) を対象とした研究では、膀胱訓練はアドバイスのみと比較して、改善に対する患者の認識で有意に優れ、24 時間以内の排泄回数の減少や日常生活への支障が大きく減少したが、切迫感については有意な減少は確認されなかったとしている<sup>12)</sup>。

尿失禁を有する高齢女性に対して、骨盤底筋訓練や膀胱訓練といった、自己管理に関するシステマティックレビューでは、これらの介入が有用であるとの報告も散見されるが、構成要素の組み合わせのうち、尿失禁の改善において最も効果的な介入を判断するためのエビデンスは不十分であり、介入の有効性や効果の比較のためには、プロトコルを共通化した質の高い研究が必要であるとしている<sup>13)</sup>。

以上より、骨盤底筋訓練は高齢女性の過活動膀胱への介入方法として一般的に推奨されており、エビデンスレベルは高くないが、介入に害はなく、推奨グレード A とした。

高齢男性への行動療法は、エビデンスはほとんどみられないが、介入に害はなく、二次治療の前に試みられるべき治療である。

### 参考文献

- 1) 日本サルコペニア・フレイル学会, 国立長寿医療研究センター 編. フレイル高齢者・認知機能低下高齢者の下部尿路機能障害に対する診療ガイドライン 2021. ライフサイエンス出版, 2021 (GL)
- 2) Burgio KL, Locher JL, Goode PS et al. Behavioral vs drug treatment for urge urinary incontinence in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1995-2000 (I)
- 3) Alves FK, Riccetto C, Adami DB et al. A pelvic floor muscle training program in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Maturitas* 2015; 81: 300-305 (I)
- 4) Andrade AD, Anam R, Karanam C et al. An overactive bladder online self-management program with embedded avatars: a randomized controlled trial of efficacy. *Urology* 2015; 85: 561-567 (I)
- 5) Dumoulin C, Morin M, Danieli C et al; Urinary Incontinence and Aging Study Group. Group-based vs individual pelvic floor muscle training to treat urinary incontinence in older women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 1284-1293 (I)
- 6) Wagg A, Chowdhury Z, Galarneau JM et al. Exercise intervention in the management of urinary incontinence in older women in villages in Bangladesh: a cluster randomised trial. *Lancet Glob Health* 2019; 7: e923-e931(I)
- 7) Leong BS, Mok NW. Effectiveness of a new standardised Urinary Continence Physiotherapy Programme for community-dwelling older women in Hong Kong. *Hong Kong Med J* 2015; 21: 30-37 (I)
- 8) Kim H, Yoshida H, Suzuki T. The effects of multidimensional exercise treatment on community-dwelling elderly Japanese women with stress, urge, and mixed urinary incontinence: a randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud* 2011; 48: 1165-1172 (I)
- 9) Burns PA, Pranikoff K, Nochajski T et al. Treatment of stress incontinence with pelvic floor exercises and biofeedback. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38: 341-344 (I)
- 10) Lee BA, Kim SJ, Choi DK et al. Effects of pelvic floor muscle exercise on urinary incontinence in elderly women with cognitive impairment. *Int Neurourol J* 2017; 21: 295-301 (I)
- 11) Tibaek S, Gard G, Dehlendorff C et al. Can pelvic floor muscle training improve quality of life in men with mild to moderate post-stroke and lower urinary tract symptoms? *Eur J Phys Rehabil Med* 2017; 53: 416-425 (I)
- 12) McDonald C, Rees J, Winge K et al. Bladder training for urinary tract symptoms in Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology* 2020; 94: e1427-e1433 (I)
- 13) Fu Y, Nelson EA, McGowan L. Multifaceted self-management interventions for older women with urinary incontinence: a systematic review and narrative synthesis. *BMJ Open* 2019; 9: e028626 (Syst)

### CQ29-3

抗コリン薬は、高齢の過活動膀胱患者に対して推奨されるか？

高齢者の過活動膀胱の薬物治療には抗コリン薬の投与が推奨される。しかし、頻度は低いが薬剤によると考えられる認知機能低下症例が報告されていることから、注意深い投与、観察が必要である〔レベル1〕。 **【推奨グレードA】**

抗コリン薬の中で経口オキシブチニンは脳血管関門を通過し、認知機能障害を起こすことが報告されており、使用は推奨されない〔レベル2〕。 **【推奨グレードC2】**

Overactive bladder (過活動膀胱), elderly (高齢者), antimuscarinics (抗コリン薬) をキーワードとして検索し 200 編の論文を抽出し、ハンドサーチと併せて 27 編を引用した。

抗コリン薬の過活動膀胱に対する有効性については十分なエビデンスがあり、75 歳

以上の高齢者に対しても同様の有効性が示されている<sup>1)</sup>。高齢の過活動膀胱患者に対するネットワークメタアナリシスでは、有効性において $\beta_3$ 受容体作動薬と差はないが、抗コリン作用特有の口内乾燥と便秘については、プラセボと比較してその発生頻度が高いことが報告されている<sup>2)</sup>。一方で、抗コリン薬については認知機能に対する影響が危惧されており、高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015<sup>3)</sup>では、過活動膀胱治療薬のうち抗コリン薬は認知機能障害のリスクの観点から「特に慎重な投与を要する薬剤」に分類され、経口オキシブチニンは「可能な限り使用せず、代替薬として他のムスカリン受容体拮抗薬を使用すること」が推奨されている。ただし、オキシブチニン経皮吸収型製剤（貼付剤）については言及されていない。

近年、過活動膀胱治療薬の認知機能に及ぼす影響に関する報告が増加している。抗コリン薬の認知機能に対する影響については、本邦において非ランダム化試験あるいはプラセボを用いたRCTによる検討が行われている<sup>4-9)</sup>。多くの報告は投与期間2~12週と比較的短期間で、長谷川式簡易知能評価スケール、MMSE (Mini-Mental State Examination) スコアなどを用いて検討し、有意な認知機能の変化はなかったと報告している。

長期の観察研究では、軽度認知機能障害を有する過活動膀胱患者187例にイミダフェナシンを投与し、1年の観察期間でMMSEによる認知機能の評価では有意な変化はなく、また軽度認知機能低下から認知症への移行率は3.6%/年であったものの、疫学調査により報告される認知症への自然移行率(6.8~16.1%/年)を超えるものではなかったことから、イミダフェナシンの認知機能への明らかな影響はないものと結論されている<sup>10)</sup>。

その他のRCTにおいては、65歳以上のボランティア129例(認知機能障害なし、あるいは軽度認知機能低下)にダリフェナシンあるいはプラセボを投与し、2週後の認知機能に有意差はなかったことが報告されている<sup>11)</sup>。高齢過活動膀胱患者794例にフェソテロジンあるいはプラセボを12週投与した検討でも、MMSEスコアに有意差はなかった<sup>12)</sup>。また、高齢過活動膀胱患者60例(中央値年齢77歳)への12カ月の抗コリン薬投与においても、MoCA (Montreal Cognitive Assessment) の低下について、対照群(抗コリン薬不使用)との間に有意差がなかったことが報告されている<sup>13)</sup>。過活動膀胱を有する65歳以上の軽度認知機能低下を伴うフレイル高齢者562例に対して、フェソテロジンとプラセボを12週投与したRCTでは、フェソテロジン群はプラセボ群と比較して、MMSEによる認知機能評価では有意な変化を認めなかったと報告された<sup>14)</sup>。

以下は、認知機能への影響を示唆する報告である。65歳以上の過活動膀胱患者168例(11.9%の認知症を含む)に対して、ダリフェナシン、経口オキシブチニン、トルテロジン徐放剤、トロスピウム のいずれかの抗コリン薬を投与し、6カ月間経過観察した研究では、MMSEによる認知機能検査においてダリフェナシン群のみ有意なスコアの低下を認めたと報告されている<sup>15)</sup>。Waggらによるランダム化クロスオーバー試験では、軽度認知機能障害を有する75歳以上の26例に対して、オキシブチニンはプラセボに比べて一部の認知機能で有意な低下がみられたと報告されている<sup>16)</sup>。過活動膀胱患者152例(平均年齢68歳)に対する検討では、経口オキシブチニンではプラセボに対して認知機能の有意な低下がみられたと報告されている<sup>17)</sup>。他方、75歳以上の過活動膀胱患者

15例に対して抗コリン薬（ソリフェナシン、イミダフェナシン、トルテロジン徐放剤）を投与し、長谷川式簡易知能評価スケール、MMSEを用いて投与開始前、投与後2～4週、6～8週、14～16週に認知機能を評価したところ、2例（トルテロジン徐放剤、イミダフェナシン）で認知機能低下がみられ、 $\beta_3$ 受容体作動薬ミラベグロンへの薬剤変更によって改善したことが報告されている<sup>18)</sup>。

認知症の発生に関するシステマティックレビューでは、6つの報告によるメタアナリシスを行っている<sup>19)</sup>。この場合に検討期間が短いことが問題になると考えられるが、3カ月以上の抗コリン薬の使用による検討では、認知症リスクが46%上がることを報告している。また、別のシステマティックレビューでは、各報告の組み入れ患者が大きく異なりメタアナリシスは困難としている<sup>20)</sup>。システマティックレビュー・メタアナリシスにおいては、明らかな認知機能に対する副作用を結論づけることは難しいとの報告もあるが<sup>21)</sup>、一方で脳血管閥門を通過しやすいオキシブチニンは認知機能障害のリスクがあるとの報告もある<sup>22)</sup>。

高齢者に対する薬剤選択においてポジティブ・ネガティブの両面を勘案して有用な薬剤を提唱するという提案が行われている〔FORTA (Fit FOR the Aged) 分類〕。高齢者に対する有効性・安全性の面から推奨薬剤の検討が行われ、2015年に過活動膀胱治療薬のFORTA 分類が公表された<sup>23)</sup>〔第8章「治療 2 薬物療法 g. フェソテロジン」p.196 参照〕。過活動膀胱の治療薬としては、フェソテロジンのみがClass B（高齢者における有効性は明らかであるが安全性に懸念がある薬剤）に分類された。また、日本版FORTA (JAPAN-FORTA) も公表され、同様の結果となっている<sup>24)</sup>。

以上より、抗コリン薬は高齢の過活動膀胱患者に対して認知機能を悪化させるという報告は少ないが、経口オキシブチニンは、認知機能を障害する可能性も示唆されているため高齢者への投与には注意を要する。それ以外の抗コリン薬では、軽度認知機能低下高齢者への投与で、明らかな認知機能の悪化作用に関する十分なエビデンスは示されていない。米国のナーシングホーム入居者の検討では、過活動膀胱を有する患者の87.2%が何らかの抗コリン薬による治療を受けており、27.3%は抗コリン負荷が高いことが報告されている<sup>25)</sup>。また、抗コリン負荷の指標の一つとして、Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) スコアがあるが、このACBスコアが1点増えるごとに認知機能障害 (OR 1.13, 95% CI 1.004-1.27,  $p=0.043$ ) や入院のリスク (OR 1.11, 95% CI 1.02-1.29,  $p=0.014$ ) が増加することが報告されている<sup>26)</sup>。

そのため、抗コリン作用負荷の大きい患者、あるいは明らかな認知症高齢者においては、抗コリン薬の使用は可能な限り避け、 $\beta_3$ 受容体作動薬を標準治療薬として投与することが、フレイル高齢者・認知機能低下高齢者の下部尿路機能障害に対する診療ガイドライン 2021<sup>27)</sup>では推奨されている。

#### 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2015 (GL)

- 2) Lozano-Ortega G, Walker DR, Johnston K et al. Comparative safety and efficacy of treatments for overactive bladder among older adults: a network meta-analysis. *Drugs Aging* 2020; 37: 801-816 (Meta)
- 3) 日本老年医学会 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班編. 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015. メジカルビュー社, 2015 (GL)
- 4) 榎原隆次, 館野冬樹, 矢野 仁 ほか. 過活動膀胱患者における尿意と脳機能に対するイミダフェナシンの影響—リアルタイム NIRS-ウロダイナミクス同時測定による検討—. *自律神経* 2012; 49: 180-185 (IV)
- 5) 榎原隆次, 館野冬樹, 矢野 仁 ほか. 神経疾患に伴う過活動膀胱 (OAB) と認知機能に対するイミダフェナシンの安全性と効果. *臨泌* 2012; 66: 775-781 (IV)
- 6) 小林晴名. 高齢在宅要介護過活動膀胱患者に対するコハク酸ソリフェナシンの有効性と自立度, 認知機能への影響. *日排尿機能会誌* 2011; 22: 277-282 (IV)
- 7) 町田恵子, 小林俊光, 宗 政博. 過活動膀胱に対するコハク酸ソリフェナシン (ベシケア) 投与例における認知機能障害への影響の検討: 「ベシケア錠認知機能障害患者に対する特定使用成績調査」結果報告. *泌外* 2012; 25: 199-208 (IV)
- 8) 実形剛樹, 泉 直子, 大島純一 ほか. 過活動膀胱に対するフェソテロジン (トビエース®錠) の使用実態下における安全性と有効性: 使用成績調査. *Prog Med* 2018; 38: 1241-1256 (IV)
- 9) 森 健一, 野口 満, 畑田鉄平 ほか. 高齢 OAB 患者におけるトルテロジン内服治療の有効性と認知機能への影響. *新薬と臨* 2008; 57: 1982-1986 (IV)
- 10) Sakakibara R, Hamano H, Yagi H. Cognitive safety and overall tolerability of imidafenacin in clinical use: a long-term, open-label, post-marketing surveillance study. *Low Urin Tract Symptoms* 2014; 6: 138-144 (III)
- 11) Lipton RB, Kolodner K, Wesnes K. Assessment of cognitive function of the elderly population: effects of darifenacin. *J Urol* 2005; 173: 493-498 (I)
- 12) Wagg A, Khullar V, Marschall-Kehrel D et al. Flexible-dose fesoterodine in elderly adults with overactive bladder: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled study of fesoterodine in an aging population trial. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61: 185-193 (I)
- 13) Iyer S, Lozo S, Botros C et al. Cognitive changes in women starting anticholinergic medications for overactive bladder: a prospective study. *Int Urogynecol J* 2020; 31: 2653-2660 (III)
- 14) Dubeau CE, Kraus SR, Griebing TL et al. Effect of fesoterodine in vulnerable elderly subjects with urgency incontinence: a double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2014; 191: 395-404 (I)
- 15) Esin E, Ergen A, Cankurtaran M et al. Influence of antimuscarinic therapy on cognitive functions and quality of life in geriatric patients treated for overactive bladder. *Aging Ment Health* 2015; 19: 217-223 (III)
- 16) Wagg A, Dale M, Tretter R et al. Randomised, multicentre, placebo-controlled, double-blind crossover study investigating the effect of solifenacin and oxybutynin in elderly people with mild cognitive impairment: the SENIOR study. *Eur Urol* 2013; 64: 74-81 (I)
- 17) Kay GG, Staskin DR, MacDiarmid S et al. Cognitive effects of oxybutynin chloride topical gel in older healthy subjects: a 1-week, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study. *Clin Drug Investig* 2012; 32: 707-714 (I)
- 18) 塩田隆子, 鳥本一匡, 百瀬 均 ほか. 後期高齢者における過活動膀胱治療薬 (抗コリン薬) 服薬中の認知機能モニタリング. *日排尿機能会誌* 2014; 25: 322-326 (IV)
- 19) Dmochowski RR, Thai S, Iglay K et al. Increased risk of incident dementia following use of anticholinergic agents: a systematic literature review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn* 2021; 40: 28-37 (Syst/Meta)
- 20) Duong V, Iwamoto A, Pennycuff J et al. A systematic review of neurocognitive dysfunction with overactive bladder medications. *Int Urogynecol J* 2021; 32: 2693-2702 (Syst)
- 21) Paquette A, Gou P, Tannenbaum C. Systematic review and meta-analysis: do clinical trials testing antimuscarinic agents for overactive bladder adequately measure central nervous system adverse events? *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 1332-1339 (Syst/Meta)
- 22) Scheife R, Takeda M. Central nervous system safety of anticholinergic drugs for the treatment of overactive bladder in the elderly. *Clin Ther* 2005; 27: 144-153 (総説)
- 23) Oelke M, Becher K, Castro-Diaz D et al. Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: results of a systematic literature review and international consensus validation process (LUTS-FORTA 2014). *Age Ageing* 2015; 44: 745-755 (Syst)
- 24) Pazan F, Gercke Y, Weiss C, Wehling M; FORTA Raters. The JAPAN-FORTA (Fit for The Aged) list: consensus validation of a clinical tool to improve drug therapy in older adults. *Arch Gerontol Geriatr* 2020; 91: 104217 (Syst)

- 25) Chatterjee S, Walker D, Kimura T, Aparasu RR. Prevalence and factors associated with cumulative anticholinergic burden among older long-stay nursing home residents with overactive bladder. *Drugs Aging* 2021; 38: 311-326 (V)
- 26) Campbell NL, Perkins AJ, Bradt P et al. Association of anticholinergic burden with cognitive impairment and health care utilization among a diverse ambulatory older adult population. *Pharmacotherapy* 2016; 36: 1123-1131 (V)
- 27) 日本サルコペニア・フレイル学会, 国立長寿医療研究センター 編. フレイル高齢者・認知機能低下高齢者の下部尿路機能障害に対する診療ガイドライン 2021. ライフサイエンス出版, 2021 (GL)

## CQ29-4

$\beta_3$  受容体作動薬は、高齢の過活動膀胱患者に対して推奨されるか？

高齢者の過活動膀胱の薬物治療には、 $\beta_3$  受容体作動薬の投与が推奨される〔レベル 1〕。  
〔推奨グレード A〕

明らかな認知機能障害を有する高齢者、あるいは他疾患に対して抗コリン作用を有する薬剤を服用している高齢者、および高齢男性患者では、 $\beta_3$  受容体作動薬を優先することが望ましい〔レベル 4〕。  
〔推奨グレード B : Expert Opinion〕

Overactive bladder (過活動膀胱), elderly (高齢者),  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist ( $\beta_3$  アドレナリン受容体作動薬) をキーワードとして検索し 46 編の論文を抽出し、ハンドサーチと併せて 15 編を引用した。

$\beta_3$  受容体作動薬の過活動膀胱に対する有効性については十分なエビデンスがあり、近年は 75 歳以上の高齢者に対しても同様の有効性が示されており<sup>1)</sup>、フレイル高齢者・認知機能低下高齢者の下部尿路機能障害に対する診療ガイドライン 2021<sup>2)</sup>において、フレイル高齢者、軽度認知機能低下高齢者の過活動膀胱の薬物治療においても推奨されている。また、男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン<sup>3)</sup>における高齢男性に対しては、排尿障害の自覚症状を伴わなくても前立腺肥大症を有することがあり、高齢者では膀胱収縮機能が低下していることも多く、 $\beta_3$  受容体作動薬は安全性が高いと考えられる。また、 $\beta_3$  受容体作動薬の高齢者に対する一般的な副作用については、非高齢者と比較して明らかな差がないことが本ガイドライン第 2 版<sup>4)</sup>に示されている〔第 2 版<sup>4)</sup> p.150 および本改訂第 3 版 第 8 章「治療 2 薬物療法」p.185 参照〕。

平均 77 歳の過活動膀胱患者 44 例にミラベグロンを投与した報告では、12 週の評価で症状の改善が得られ、副作用は軽度であったと報告された<sup>5)</sup>。また、65 歳以上の過活動膀胱患者に対して、ミラベグロンとプラセボを 12 週投与し有効性と安全性を検討した RCT では、認知機能を MoCA (Montreal Cognitive Assessment) を用いて評価したところ、治療前と比較して認知機能に有意な変化はなかったと報告されている<sup>6)</sup>。過活動膀胱治療において認知症の発症に関する抗コリン薬とミラベグロンの比較試験がなされ、抗コリン薬のほうがミラベグロンに比較して認知症の新規発症のリスクが高いことが報

告されている (オッズ比 1.23, 95% CI 1.12-1.35)<sup>7)</sup>。RCT ではないが, 75 歳以上の過活動膀胱患者 15 例に対して抗コリン薬を投与し, 認知機能を評価したところ, 2 例 (トルテロジン徐放剤, イミダフェナシン) で認知機能低下がみられ,  $\beta_3$  受容体作動薬ミラベグロンへの薬剤変更によって改善したことが報告されている<sup>8)</sup>。ケースコントロール研究による抗コリン薬と  $\beta_3$  受容体作動薬の認知症発症リスクの比較では, 6 カ月の抗コリン薬の投与は認知症発症のリスクが  $\beta_3$  受容体作動薬に比べて高かったことが報告されている<sup>9)</sup>。高齢者に対するミラベグロンの有効性について, Nakagomi らは日本人の 80 歳以上に対する有効性と安全性を検討し, OABSS, IPSS, IPSS-QOL, OAB-q スコアの有意な改善と Vulnerable Elderly Survey (VES-13) スコアの改善も認めている。本試験では尿閉症例はなく, 平均残尿量および尿流測定での流量にベースラインからの有意な変化は認めなかった。さらに, Fridericia の補正式による QT 時間 (QTcF), MMSE スコアに有意な変化はなかった<sup>10)</sup>。以上のように,  $\beta_3$  受容体作動薬は軽度認知機能低下高齢者に対して認知機能を悪化させるという報告は少ない。

高齢者における多剤併用が問題となっている。高齢者では複数の抗コリン作用を有する薬剤の内服により, 総抗コリン負荷が高まる可能性がある。Yoshida らは過活動膀胱治療と Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) スコアの関係を調査し, 過活動膀胱患者は非過活動膀胱患者に比べて ACB スコアが高かったが, ミラベグロンのみが処方されている患者では過活動膀胱治療薬の抗コリン薬が処方されている患者より ACB スコアが低かったことを報告している<sup>11)</sup>。抗コリン作用負荷の大きい患者, あるいは明らかな認知症高齢者においては, 抗コリン薬の使用はできる限り避け  $\beta_3$  受容体作動薬を第一選択薬として投与することが推奨される。

また,  $\beta_3$  受容体作動薬は, アドレナリン受容体 (AR) のサブタイプで心臓などに発現している  $\beta_1$ -AR に対するアゴニスト作用の可能性から, 血圧上昇や心拍数上昇など心血管系に対する副作用を引き起こすことが危惧されていた。ミラベグロンの 65 歳以上の高齢者 (PILLAR study) における安全性解析において, 高血圧, 動悸, 頻脈といった心血管系の副作用が増加することはなかった<sup>12)</sup>。また, ミラベグロンの大規模市販後調査として, 英国, 米国のデータにおいて心血管系に対するリスク評価を行ったところ, 抗コリン薬と比較して有意に増加することはなく, 65 歳以上においてもその傾向は変わらなかったと報告されている<sup>13)</sup>。ビベグロンについては, 65 歳以上と 65 歳以下で過活動膀胱に対する有効性に違いはなく, 心血管系副作用としての血圧や脈拍の変化は確認されなかった<sup>14)</sup>。また, ビベグロンの第 III 相試験の post-hoc 解析において, 65 歳以上あるいは 75 歳以上においても血圧上昇といった心血管系副作用の増加はみられなかった<sup>15)</sup>。

以上より,  $\beta_3$  受容体作動薬は高齢者に対して, 非高齢者と同様の効果があるとの報告が多く, 認知機能障害や心血管系副作用などに関する報告は少ない。

## 参考文献

- 1) Yoshida M, Nozawa Y, Kato D et al. Safety and effectiveness of mirabegron in patients with overactive

- bladder aged  $\geq 75$  years: analysis of a Japanese post-marketing study. *Low Urin Tract Symptoms* 2019; 11: 30-38 (III)
- 2) 日本サルコペニア・フレイル学会, 国立長寿医療研究センター 編. フレイル高齢者・認知機能低下高齢者の下部尿路機能障害に対する診療ガイドライン 2021. ライフサイエンス出版, 2021 (GL)
  - 3) 日本泌尿器科学会 編. 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2017 (GL)
  - 4) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2015 (GL)
  - 5) Chen SF, Kuo HC. Therapeutic efficacy of low-dose (25 mg) mirabegron therapy for patients with mild to moderate overactive bladder symptoms due to central nervous system diseases. *Low Urin Tract Symptoms* 2019; 11: O53-O58 (IV)
  - 6) Griebing TL, Campbell NL, Mangel J et al. Effect of mirabegron on cognitive function in elderly patients with overactive bladder: MoCA results from a phase 4 randomized, placebo-controlled study (PILLAR). *BMC Geriatr* 2020; 20: 109 (I)
  - 7) Welk B, McArthur E. Increased risk of dementia among patients with overactive bladder treated with an anticholinergic medication compared to a beta-3 agonist: a population-based cohort study. *BJU Int* 2020; 126: 183-190 (III)
  - 8) 塩田隆子, 鳥本一匡, 百瀬 均 ほか. 後期高齢者における過活動膀胱治療薬 (抗コリン薬) 服薬中の認知機能モニタリング. *日排尿機能会誌* 2014; 25: 322-326 (IV)
  - 9) Matta R, Gomes T, Juurlink D et al. Receipt of overactive bladder drugs and incident dementia: a population-based case-control study. *Eur Urol Focus* 2021. doi: 10.1016/j.euf.2021.10.009 (III)
  - 10) Nakagomi H, Mitsui T, Shimura H et al. Mirabegron for overactive bladder in frail patients 80 years or over (HOKUTO study). *BMC Urol* 2022; 22: 40 (IV)
  - 11) Yoshida M, Kato D, Nishimura T et al. Anticholinergic burden in the Japanese elderly population: use of antimuscarinic medications for overactive bladder patients. *Int J Urol* 2018; 25: 855-862 (III)
  - 12) Herschorn S, Staskin D, Schermer CR et al. Safety and tolerability results from the PILLAR study: a phase IV, double-blind, randomized, placebo-controlled study of mirabegron in patients  $\geq 65$  years with overactive bladder-wet. *Drugs Aging* 2020; 37: 665-676 (I)
  - 13) Hoffman V, Hallas J, Linder M et al; mirabegron PMR-PASS study group. Cardiovascular risk in users of mirabegron compared with users of antimuscarinic treatments for overactive bladder: findings from a non-interventional, multinational, cohort study. *Drug Saf* 2021; 44: 899-915 (I)
  - 14) Yoshida M, Takeda M, Gotoh M et al. Cardiovascular safety of vibegron, a new  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist, in older patients with overactive bladder: post-hoc analysis of a randomized, placebo-controlled, double-blind comparative phase 3 study. *Neurourol Urodyn* 2021; 40: 1651-1660 (I)
  - 15) Varano S, Staskin D, Frankel J et al. Efficacy and safety of once-daily vibegron for treatment of overactive bladder in patients aged  $\geq 65$  and  $\geq 75$  years: subpopulation analysis from the EMPOWUR randomized, international, phase III study. *Drugs Aging* 2021; 38: 137-146 (I)

## CQ30

残尿を有する高齢過活動膀胱患者に対して、抗コリン薬あるいは $\beta_3$ 受容体作動薬の投与は推奨されるか？

高齢過活動膀胱患者に対して、抗コリン薬あるいは $\beta_3$ 受容体作動薬の投与における安全な残尿量についての基準は明らかではない。高齢者であっても、女性では比較的安全に抗コリン薬あるいは $\beta_3$ 受容体作動薬は投与可能と考えられる〔レベル1〕。

〔推奨グレードB〕

高齢男性では、自覚症状を伴わなくても前立腺肥大症などの膀胱出口部閉塞を有することがあり、また男女とも高齢者では膀胱収縮機能が低下していることも多い。抗コリン薬は尿排出障害を悪化させるリスクがあることから、 $\beta_3$ 受容体作動薬のほうがより安全性が高いと考えられる〔レベル5〕。しかしながら、残尿量の多い高齢過活動膀胱患者への投与の安全性ならびに有効性は十分には検証されていないので一定の注意が必要と思われる。

〔推奨グレードB : Expert Opinion〕

Overactive bladder (過活動膀胱), elderly (高齢者), antimuscarinics (抗コリン薬),  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist ( $\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬), residual urine (残尿) をキーワードとして検索し、202編の論文を抽出し、さらにハンドサーチと併せて10編を引用した。

CQ9 (p.58) の「残尿を有する過活動膀胱患者に対して、抗コリン薬や $\beta_3$ 受容体作動薬は安全か？」における、高齢過活動膀胱患者に対するエビデンスを中心に検討した。高齢過活動膀胱患者において、あらかじめ残尿を有する患者に対して抗コリン薬あるいは $\beta_3$ 受容体作動薬を投与し、残尿量の変化を報告した論文はほとんどない。本邦における過活動膀胱に対する抗コリン薬あるいは $\beta_3$ 受容体作動薬の試験では残尿量が100 mL以上の症例はエントリーされていない。本ガイドライン第2版<sup>1)</sup>において、各種抗コリン薬の臨床試験の結果より、投与による残尿量の変化について記載されているが、臨床試験の組み入れに高齢者は多くないために、その結果をもって高齢過活動膀胱患者に対するエビデンスとはできない。

脆弱な65歳以上の過活動膀胱患者562例におけるフェソテロジンのプラセボに対する有効性を検証した検討(プラセボ群75.3歳、男性16%、フェソテロジン群74.8歳、男性20%)において、過活動膀胱を有する高齢者に対する抗コリン薬の有効性は明らかであり、臨床的に有意な残尿量の変化はなかったと報告されている<sup>2)</sup>。本試験では、9例のフェソテロジン群に尿閉が発生しているが、これは若年者の報告と同様の発生頻度であった。また、65歳以上の過活動膀胱患者785例に対するフェソテロジンの検討(プラセボ群72.8歳、男性48%、フェソテロジン群72.6歳、男性46%)では、5例のフェソテロジン群に尿閉が発生した<sup>3)</sup>。

高齢者に対する $\beta_3$ 受容体作動薬の作用については、75歳以上の過活動膀胱患者に対するミラベグロンの安全性および有効性の解析がある<sup>4)</sup>。本報告では、男女比はほぼ半々(男性50.5%)での検討がなされており、治療前の残尿量において75歳以上の患者

のほうが75歳以下の患者より有意に多い状態であった。しかし、ミラベグロンの投与によって75歳以上の患者の残尿量がより増加することはなかった<sup>4)</sup>。また、ビベグロンの第III相試験では、65歳以上の患者においても有意な残尿量の増加はみられなかったことが報告されている(変化量  $0.4 \pm 14.2$  mL)<sup>5)</sup>。

フレイル高齢者・認知機能低下高齢者の下部尿路機能障害に対する診療ガイドライン2021<sup>6)</sup>では、前立腺肥大症に合併した過活動膀胱を有するフレイル高齢者、認知機能低下高齢者に対しては、受容体サブタイプ選択性の交感神経 $\alpha_1$ 遮断薬あるいはホスホジエステラーゼ5型(PDE5)阻害薬の投与を優先することが推奨されている。

残存する過活動膀胱に対して、抗コリン薬あるいは $\beta_3$ 受容体作動薬を投与することは、実臨床において可能性が高いと考えられる。前立腺肥大症を有する男性過活動膀胱患者に対するシロドシンへのフェソテロジンあるいはミラベグロンのadd-on療法(フェソテロジン群72.4歳、ミラベグロン群71.5歳)の検討において、投与前後の残尿量の変化は $34 \pm 32$  mLから $50 \pm 42$  mL(フェソテロジン群)、 $39 \pm 34$  mLから $36 \pm 33$  mL(ミラベグロン群)となり、フェソテロジン群において有意差が認められたものの、いずれの群においても尿閉をきたした患者はみられなかった<sup>7)</sup>。また、前立腺肥大症を有する男性過活動膀胱患者に対するタムスロシンへのミラベグロンadd-on療法(MATCH study)の検討では、65歳以上が58.2%ではあるものの、ミラベグロンのアドオンによる残尿量の増加はプラセボ群と変わらなかったことが報告されている<sup>8)</sup>。また、 $\alpha_1$ 遮断薬あるいはPDE5阻害薬を12週間以上単独投与しても過活動膀胱症状が残存する前立腺肥大症患者( $72.0 \pm 8.2$ 歳)に対して、ビベグロン50mgを12週間追加投与した試験では、ビベグロンの併用により過活動膀胱症状が改善し、残尿量は $30.3 \pm 45.4$  mLから $39.2 \pm 39.5$  mLとなり有意な増加はみられなかった<sup>9)</sup>。

残尿を有する女性の高齢過活動膀胱患者については、下部尿路閉塞が19.7%、排尿筋収縮力低下が3.3%にみられたことが尿流動態検査によって確認されたとの報告があり、抗コリン薬あるいは $\beta_3$ 受容体作動薬の投与は女性においても注意が必要である<sup>10)</sup>。高齢男性では、排尿障害の自覚症状を伴わなくても前立腺肥大症を有することがあり、また男女とも高齢者では膀胱収縮機能が低下していることも多く、抗コリン薬は尿排出障害を悪化させるリスクがあることから、 $\beta_3$ 受容体作動薬のほうがより安全性が高いと考えられる<sup>6)</sup>。

残尿を有する高齢過活動膀胱患者に対する抗コリン薬あるいは $\beta_3$ 受容体作動薬の投与に関する質の高い検討は十分ではなく、残尿量の多い患者における安全性は十分には検証されていないので、一定の注意が必要と思われる。

## 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン[第2版]. リッチヒルメディカル, 2015 (GL)
- 2) Dubeau CE, Kraus SR, Griebing TL et al. Effect of fesoterodine in vulnerable elderly subjects with urgency incontinence: a double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2014; 191: 395-404 (I)
- 3) Wagg A, Khullar V, Marschall-Kehrel D et al. Flexible-dose fesoterodine in elderly adults with overactive

- bladder: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled study of fesoterodine in an aging population trial. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61: 185-193 (I)
- 4) Yoshida M, Nozawa Y, Kato D et al. Safety and effectiveness of mirabegron in patients with overactive bladder aged  $\geq 75$  years: analysis of a Japanese post-marketing study. *Low Urin Tract Symptoms* 2019; 11: 30-38 (III)
  - 5) Yoshida M, Takeda M, Gotoh M et al. Cardiovascular safety of vibegron, a new  $\beta 3$ -adrenoceptor agonist, in older patients with overactive bladder: post-hoc analysis of a randomized, placebo-controlled, double-blind comparative phase 3 study. *Neurourol Urodyn* 2021; 40: 1651-1660 (I)
  - 6) 日本サルコペニア・フレイル学会, 国立長寿医療研究センター 編. フレイル高齢者・認知機能低下高齢者の下部尿路機能障害に対する診療ガイドライン 2021. ライフサイエンス出版, 2021 (GL)
  - 7) Matsukawa Y, Takai S, Majima T et al. Comparison in the efficacy of fesoterodine or mirabegron add-on therapy to silodosin for patients with benign prostatic hyperplasia complicated by overactive bladder: a randomized, prospective trial using urodynamic studies. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 941-949 (II)
  - 8) Kakizaki H, Lee KS, Yamamoto O et al. Mirabegron add-on therapy to tamsulosin for the treatment of overactive bladder in men with lower urinary tract symptoms: a randomized, placebo-controlled study (MATCH). *Eur Urol Focus* 2020; 6: 729-737 (I)
  - 9) Ishikawa K, Tsujimura A, Miyoshi M et al. Efficacy and safety of vibegron add-on therapy in men with persistent storage symptoms after receiving alpha 1-blocker or phosphodiesterase 5 inhibitor: a preliminary study. *Urology* 2021; 153: 256-263 (IV)
  - 10) Santis-Moya F, Calvo CI, Rojas T et al. Urodynamic and clinical features in women with overactive bladder: when to suspect concomitant voiding dysfunction? *Neurourol Urodyn* 2021; 40: 1509-1514 (V)

## CQ31-1

ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法は、高齢の尿失禁を伴う難治性特発性過活動膀胱患者に対して推奨されるか？

ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法は、非フレイル高齢者においては、若年者と比べて臨床的な有効性・安全性に大きな遜色はない可能性がある〔レベル2〕。一方、フレイル高齢者においては若年者に比べて有効性・安全性が劣る可能性があるが、それでも一定の効果は期待できる〔レベル4〕。高齢者、特にフレイル高齢者においては清潔間欠導尿に関する十分なインフォームドコンセントの取得が必要である〔レベル4〕。結論としては、尿排出障害を慎重に除外した上で、有効性と安全性に関する十分なインフォームドコンセントが取得できれば、尿失禁を伴う高齢者の難治性特発性過活動膀胱患者に対するボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法は推奨しうると考えられる。

非フレイル高齢者

【推奨グレード B】

フレイル高齢者

【推奨グレード C1】

低活動膀胱・下部尿路閉塞などの尿排出障害を有する高齢者

【推奨グレード C2】

Overactive bladder (過活動膀胱), botulinum toxin (ボツリヌス毒素), age (年齢) をキーワードとして検索し、英語論文 176 編と日本語論文 3 編を抽出し、このうちの 11 編とその参考文献を含む 18 編を引用した。

尿失禁を伴う難治性特発性過活動膀胱患者に対するボツリヌス毒素 (BoNT-A) 膀胱壁内注入療法の有効性と安全性はよくデザインされた質の高いプラセボ対照 RCT で明ら

かにされている〔本章 CQ21-1 p.93 参照〕。わが国における臨床試験データによれば、非フレイル高齢者は、フレイル高齢者や低活動膀胱・下部尿路閉塞などの尿排出障害を有する高齢者と比較して、尿閉、残尿量の増加頻度は有意に低かった<sup>1,2)</sup>。

BoNT-A 膀胱壁内注入療法の奏効不良、尿路感染症、清潔間欠導尿 (CIC) を要する残尿増加や尿閉などの有害事象に関する最近のシステマティックレビューでは、年齢は奏効不良と CIC の予測因子の一つであるとされている<sup>3)</sup>。ただし、フレイル高齢者・認知機能低下高齢者の下部尿路機能障害に対する診療ガイドライン 2021<sup>4)</sup>でも述べられているように、高齢者の評価としては暦年齢のみでは不十分であり、特定の年齢あるいは年代のみで区切った層別解析には限界がある。

### 1) 有効性

高齢者に対する BoNT-A 膀胱壁内注入療法の主な研究の結果を表 12 に示した<sup>5-12)</sup>。RELAX 試験のサブ解析では、表中に示した有効性の指標の単変量解析において、年齢は尿意切迫感、排尿回数、Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) 上の奏効や尿禁制達成の有意な因子ではなく、多変量解析においても排尿回数と PGI-I 上の奏効の有意な因子ではなかった<sup>11)</sup>。BoNT-A 膀胱壁内注入療法と仙骨神経刺激療法との RCT である ROSETTA 試験<sup>13)</sup>で事前に計画されていた、6 カ月時点での年齢による層別解析の結果のうち、有効性に有意差が認められた項目は表中に示した<sup>12)</sup>。これ以外の項目として、主要評価項目である切迫性尿失禁回数の変化に関しては 65 歳未満の患者は 65 歳以上の患者と比べて有意差を認めなかった。さらに、OAB-q の QOL, Urinary Distress Inventory (UDI), Incontinence Impact Questionnaire (IIQ), OAB Satisfaction with Treatment Questionnaire (OAB-SAT-q) Adverse Effects, PGI-I に関しても年齢による有意差は認められず、年齢にかかわらず QOL の改善は得られると結論されている。

ROSETTA 試験ではこれとは別に事前に計画されたサブ解析として、切迫性尿失禁回数の変化、切迫性尿失禁回数の 50% 以上の減少、OAB-SAT-q Treatment Satisfaction に関する予測因子の検討も行われており、年齢は、単変量および多変量解析でこの両者に対する有意な予測因子であった<sup>14)</sup>。なお、Functional Comorbidity Index も単変量および多変量解析において切迫性尿失禁回数の 50% 以上の減少に対する有意な予測因子であった。Liao らの報告では、12 カ月目での BoNT-A 膀胱壁内注入療法の成功率は、Fried らの基準に基づくフレイル群で劣るものの 6 カ月目までは有意差は認められず、3 カ月時点での切迫性尿失禁回数はすべての群でベースラインと比べて有意な改善が認められた<sup>8)</sup>。

表に示した研究以外では、Abrar らが、UDI 上の奏効不良の因子として単変量解析で年齢は有意であったが、多変量解析で有意な因子とならなかったと報告している<sup>15)</sup>。Hendrickson ら<sup>16)</sup>は抗コリン薬と BoNT-A の RCT<sup>17)</sup>と ROSETTA 試験<sup>13)</sup>の結果から、12 カ月以内の再発と切迫性尿失禁回数に関する予測モデルを作成しており、年齢は双方の有意な因子として含まれている。以上の結果は、RCTに参加できるような高齢者では、有効性の指標のうちで最も重要と考えられる QOL の改善に若年者と比べて大きな遜色はなく、さらにフレイル高齢者においても一定の効果は期待できることを示唆し

ている。

ROSETTA 試験では併存疾患が有効性に関与していることが示されている<sup>14)</sup>。一方、Jiang らは、60 歳を超える患者を中枢神経疾患の有無で層別化した解析を行っている<sup>9)</sup>。3 カ月目での Urgency Severity Score、尿意切迫感と切迫性尿失禁の回数、さらに効果の持続期間に両群間で有意差は認められなかった。

## 2) 安全性

高齢者に対する BoNT-A 膀胱壁内注入療法の主な研究の結果を表 12 に示した<sup>5-12)</sup>。BoNT-A 膀胱壁内注入療法の「害」として最も問題となるのは CIC を必要とする尿閉と考えられるが、表 12 に示した通り、年齢そのものは尿閉の有意なリスク因子とは言い難い。表に示した研究以外でも、年齢は、Osborn ら<sup>18)</sup>の報告では尿閉の予測因子として、Abrar ら<sup>15)</sup>の報告では尿路感染症と CIC の予測因子として、いずれも単変量・多変量解析とも有意な因子ではなく、Hendrickson ら<sup>16)</sup>の検討でも 6 カ月以内の CIC の必要性に関する予測モデルに年齢は含まれていない。一方、Miotla らは、女性難治性特発性過活動膀胱を対象とした検討で、2 週目で 201~350 mL の残尿あるいは尿閉を認めた患者の平均年齢は、残尿量 51~200 mL の患者よりも有意に高齢であったが、12 週目で CIC を要した患者はいなかったと報告している<sup>19)</sup>。

高齢者においては併存疾患が安全性に影響する可能性が考えられ、Kuo らの検討では、併存疾患（糖尿病、慢性腎臓病、うっ血性心不全、慢性閉塞性肺疾患など）の存在は単変量、多変量解析のいずれにおいても残尿量 >150 mL に有意な関連が認められた<sup>7)</sup>。一方、Jiang らは、尿閉、残尿量 >200 mL、尿路感染症の発生率は併存疾患（中枢神経疾患、冠動脈疾患、うっ血性心不全、糖尿病、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患）の有無で有意な違いを認めなかったと報告している<sup>10)</sup>。最近発表された SUFU Research Network の後ろ向き観察研究でも、初回 BoNT-A 注入後 6 カ月以内の incomplete bladder emptying (CIC が必要あるいは残尿量  $\geq$  300 mL) と尿路感染症に関して検討した結果、年齢と Functional Comorbidity Index は、いずれも有意な予測因子ではなかった<sup>20)</sup>。Liao らのフレイル、非フレイル高齢患者と 65 歳未満の患者を対象とした検討では、尿閉率に有意差を認めなかったが、CIC の持続期間には有意差が認められた<sup>8)</sup>。残尿量 >150 mL に関与する因子に関しては、多変量解析で年齢は有意な因子ではなく、フレイルが有意な因子として残った。フレイル高齢者や中枢神経疾患を有する患者では、治療前に CIC の実現性を評価するとともに CIC やカテーテル留置に関する十分なインフォームドコンセントを取得すべきであることが示唆される<sup>8,9)</sup>。

最後に、有効性・安全性を考慮する上で、表 12 に引用した文献<sup>5-12)</sup>の除外基準、なかでも尿流動態検査によって有意な尿排出障害を除外している研究が 75% にのぼる点に注意する必要がある。最近のシステムティックレビューにおいても、膀胱出口部閉塞指数 (BOOI) 高値は奏効不良と CIC の、膀胱収縮力指数 (Bladder Contractility Index or projected iso-volumetric detrusor pressure) 低値は CIC と尿路感染症の、残尿量 >100 mL、最大尿流量低値は CIC の予測因子であることが示されている<sup>3)</sup>。高齢者においては若年者以上に、有意な尿排出障害を有する患者を慎重に除外すべきであることが示唆される。

表 12 高齢者におけるボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法の有効性と安全性

	年齢 (平均)	例数	女性, %	失禁, %	DO, %	NLUTD または 神経疾患, %	投与部位	用量, 単位	
White <sup>5)</sup>	≥75 歳 (81.2 歳)	21	85.7	100	100	33.3	排尿筋, 20 力所	200	
Cohen <sup>6)</sup>		47	87.2	57.4	55.3	0	排尿筋, 10~15 力所	100~150	
Kuo <sup>7)</sup>	<75 歳 ≥75 歳	120 97	48.4	84.8	100	0	排尿筋あるいは 粘膜下, 三角部含む	100~200	
Liao <sup>8)</sup>	フレイル 高齢者: 75.8 非フレイル 高齢者: 75.7 65 歳未満: 44.6	61 63 42	44.3 30.2 64.3	93.4 76.2 73.8	100	0	粘膜下, 40 力所	100	
Jiang <sup>9)</sup>	>60 歳 CNS 疾患 あり: 74.6 CNS 疾患 なし: 74.0	40 160	NR	NR	NR	CNS 疾患: 20.0	粘膜下, 20 力所	100	
Jiang <sup>10)</sup>	≤60 歳 61-75 歳 ≥76 歳	79 104 107	50.0	85.5	NR	CNS 疾患: 31.0	粘膜下, 20~40 力所	100	
Owen <sup>11)</sup> †	60.7	122	100	NR	100	0	排尿筋, 20 力所	200	
Komesu <sup>12)</sup> ††	<65 歳 ≥65 歳	90 100	100	100	NR	0	排尿筋, 15~20 力所	200	

\* フレイル群が他の 2 群に比べて  $p < 0.05$ , \*\* 非フレイルと 65 歳未満, フレイルと 65 歳未満が  $p < 0.05$ .

† 一部のデータは Tincello et al. *Eur Urol* 2012; 62: 507-514 を参考にした, †† 一部のデータは Amundsen et al.<sup>13)</sup> を参考にした

	奏効あるいは成功, %	尿閉, %	残尿量 > 150 mL, %	尿路感染症, %	除外基準 (一部を抜粋)
	76.2 at 1 mo	0	0 (平均: 61 mL at 1 mo)	9.5	残尿量 > 150 mL, UDS 上の排尿筋低活動, 排尿筋無収縮, BOO
OAB-dry (n=20)	奏効: 75.0, 平均年齢 48 歳; 非奏効: 25.0, 平均年齢 59 歳 ( $p=0.11$ )				
OAB-wet (n=27)	奏効: 63.0, 平均年齢 55 歳; 非奏効: 37.0, 平均年齢 68 歳 ( $p=0.03$ , ただし多変量解析では $p=0.13$ )	NR	NR	NR	NLUTD, 残尿量 > 100 mL, UDS 上の BOO
	68 65 (at 3 mo, $p=0.400$ )	4 13 ( $\leq 6$ mo, $p=0.014$ , 多変量解析では $p=0.221$ )	42 55 ( $\leq 6$ mo, $p=0.039$ , 多変量解析では $p=0.191$ )	17 11 ( $\leq 6$ mo, $p=0.179$ )	NLUTD, 残尿量 > 150 mL, UDS 上の BOO
	83.4/44.9/6.82 91.2/52.1/22.3 88.9/49.4/23.1 (3/6/12 mo, $p=0.041$ at 12 mo)	11.5 6.3 2.4 ( $p=0.203$ )	60.7 39.7 35.7 ( $p=0.018^*$ )	13.1 9.5 28.6 ( $p=0.025^{**}$ )	NLUTD, 残尿量 > 150 mL, UDS 上の BOO
	NR (本文も参照)	12.5 10.0 ( $p=0.682$ )	40.0 39.3 ( $p=0.224$ )	7.5 13.8 ( $p=0.247$ )	排尿日誌記載不能, 車椅子, 寝たきり, 残尿量 > 150 mL, UDS 上の BOO
	NR	1.3 10.6 11.2 ( $p=0.020$ )	16.5 35.6 29.0 ( $> 200$ mL, $p=0.019$ )	21.5 15.4 10.3 ( $p=0.035$ )	BOO (UDS 上が大部分)
尿意切迫感	奏効: 63.9%, 平均年齢 59.3 歳; 非奏効: 23.8%, 平均年齢 59.8 歳				
排尿回数	奏効: 70.5%, 平均年齢 58.8 歳; 非奏効: 19.7%, 平均年齢 63.2 歳				
尿失禁	奏効: 74.6%, 平均年齢 59.3 歳; 非奏効: 15.6%, 平均年齢 62.2 歳	NR	NR	NR	NLUTD, 尿排出障害
尿禁制	達成: 36.9%, 平均年齢 58.4 歳; 非達成: 48.4%, 平均年齢 61.3 歳				
PGI-I	奏効: 65.6%, 平均年齢 59.0 歳; 非奏効: 23.0%, 平均年齢 63.7 歳 (本文も参照)				
切迫性尿失禁回数 $\geq 75\%$ の減少: < 65 歳は $\geq 65$ 歳と比べて OR 3.31 ( $p=0.002$ ) OAB-q Symptom bother: -49.8 vs -44.3 ( $p=0.0006$ ) OAB-sat Treatment Satisfaction: 73.7 vs 61.3 ( $p=0.011$ ) OAB-sat Endorsement: 85.3 vs 70.4 ( $p=0.006$ ) OAB-sat Convinience: 71.5 vs 63.3 ( $p=0.032$ )	22.8 17.6 (CIC の率, $p=0.535$ )	NR	30.7 43.3 ( $p=0.014$ )	NLUTD, 残尿量 > 150 mL	

BOO: 膀胱出口部閉塞, CIC: 清潔間欠導尿, CNS: 中枢神経疾患, DO: 排尿筋過活動, NLUTD: 神経因性下部尿路機能障害,  
NR: not reported, OAB-q: 過活動膀胱質問票, OAB-sat: overactive bladder satisfaction of treatment, OR: オッズ比,  
PGI-I: Patient Global Impression of Improvement, UDS: 尿流動態検査

### 3) 結論

以上の BoNT-A 膀胱壁内注入療法の「益」と「害」を勘案すると、尿排出障害を除外した上で、有効性と安全性に関する十分なインフォームドコンセントが取得できれば、尿失禁を伴う高齢者の難治性特発性過活動膀胱患者に対する BoNT-A 膀胱壁内注入療法は推奨しうると考えられる。

#### 参考文献

- 1) Yokoyama O, Honda M, Yamanishi T et al. OnabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) for the treatment of Japanese patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of single-dose treatment from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (interim analysis). *Int J Urol* 2020; 27: 227-234 (I)
- 2) Yokoyama O, Honda M, Yamanishi T et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with overactive bladder: subgroup analyses by sex and by serum prostate-specific antigen levels in men from a randomized controlled trial. *Int Urol Nephrol* 2021; 53: 2243-2250 (I)
- 3) Abrar M, Pindoria N, Malde S et al. Predictors of poor response and adverse events following botulinum toxin A for refractory idiopathic overactive bladder: a systematic review. *Eur Urol Focus* 2021; 7: 1448-1467 (Syst)
- 4) 日本サルコペニア・フレイル学会, 国立長寿医療研究センター 編. フレイル高齢者・認知機能低下高齢者の下部尿路機能障害に対する診療ガイドライン 2021. ライフサイエンス出版, 2021 (GL)
- 5) White WM, Pickens RB, Doggweiler R, Klein FA. Short-term efficacy of botulinum toxin a for refractory overactive bladder in the elderly population. *J Urol* 2008; 180: 2522-2526 (IV)
- 6) Cohen BL, Caruso DJ, Kanagarajah P, Gousse AE. Predictors of response to intradetrusor botulinum toxin-A injections in patients with idiopathic overactive bladder. *Adv Urol* 2009; 2009: 328364 (I)
- 7) Kuo HC, Liao CH, Chung SD. Adverse events of intravesical botulinum toxin a injections for idiopathic detrusor overactivity: risk factors and influence on treatment outcome. *Eur Urol* 2010; 58: 919-926 (IV)
- 8) Liao CH, Kuo HC. Increased risk of large post-void residual urine and decreased long-term success rate after intravesical onabotulinumtoxinA injection for refractory idiopathic detrusor overactivity. *J Urol* 2013; 189: 1804-1810 (IV)
- 9) Jiang YH, Liao CH, Tang DL, Kuo HC. Efficacy and safety of intravesical onabotulinumtoxinA injection on elderly patients with chronic central nervous system lesions and overactive bladder. *PLoS One* 2014; 9: e105989 (V)
- 10) Jiang YH, Ong HL, Kuo HC. Predictive factors of adverse events after intravesical suburothelial onabotulinumtoxinA injections for overactive bladder syndrome — a real-life practice of 290 cases in a single center. *NeuroUrol Urodyn* 2017; 36: 142-147 (V)
- 11) Owen RK, Abrams KR, Mayne C et al. Patient factors associated with onabotulinum toxin A treatment outcome in women with detrusor overactivity. *NeuroUrol Urodyn* 2017; 36: 426-431 (I)
- 12) Komesu YM, Amundsen CL, Richter HE et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Pelvic Floor Disorders Network. Refractory urgency urinary incontinence treatment in women: impact of age on outcomes and complications. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: 111.e1-111.e9 (I)
- 13) Amundsen CL, Richter HE, Menefee SA et al. OnabotulinumtoxinA vs sacral neuromodulation on refractory urgency urinary incontinence in women: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316: 1366-1374 (I)
- 14) Richter HE, Amundsen CL, Erickson SW et al; NICHD Pelvic Floor Disorders Network. Characteristics associated with treatment response and satisfaction in women undergoing onabotulinumtoxinA and sacral neuromodulation for refractory urgency urinary incontinence. *J Urol* 2017; 198: 890-896 (I)
- 15) Abrar M, Stroman L, Malde S et al. Predictors of poor response and adverse events following botulinum toxin-A for refractory idiopathic overactive bladder. *Urology* 2020; 135: 32-37 (V)
- 16) Hendrickson WK, Xie G, Rahn DD et al. Predicting outcomes after intradetrusor onabotulinumtoxinA for non-neurogenic urgency incontinence in women. *NeuroUrol Urodyn* 2022; 41: 432-447 (I)
- 17) Visco AG, Brubaker L, Richter HE; Pelvic Floor Disorders Network. Anticholinergic therapy vs. onabotulinumtoxinA for urgency urinary incontinence. *N Engl J Med* 2012; 367: 1803-1813 (I)
- 18) Osborn DJ, Kaufman MR, Mock S et al. Urinary retention rates after intravesical onabotulinumtoxinA

injection for idiopathic overactive bladder in clinical practice and predictors of this outcome. *Neurourol Urodyn* 2015; 34: 675-678 (V)

- 19) Miotla P, Cartwright R, Skorupska K et al. Urinary retention in female OAB after intravesical Botox injection: who is really at risk? *Int Urogynecol J* 2017; 28: 845-850 (IV)
- 20) Reynolds WS, Suskind AM, Anger JT et al; SUFU Research Network. Incomplete bladder emptying and urinary tract infections after botulinum toxin injection for overactive bladder: multi-institutional collaboration from the SUFU research network. *Neurourol Urodyn* 2022; 41: 662-671 (V)

## CQ31-2

仙骨神経刺激療法は、高齢の難治性過活動膀胱患者に対して推奨されるか？

有効性に関するエビデンス〔レベル2〕はあるが、高齢の難治性過活動膀胱患者に対する仙骨神経刺激療法の有効性と安全性に関するエビデンスの確実性は低い〔レベル4~5相当〕。しかし、高齢の難治性過活動膀胱患者に対する仙骨神経刺激療法の有効性と安全性が若年患者に比べて劣るとする明確なエビデンスもない。このため、十分な患者選択を行った上であれば、仙骨神経刺激療法は高齢の難治性過活動膀胱患者に対して選択肢になりうると考えられる。**【推奨グレードC1】**

Overactive bladder (過活動膀胱), sacral neuromodulation (仙骨神経刺激療法), age (年齢) をキーワードとして検索し 176 編の論文を得た。このうちの 19 編を選択し、その中の システマティックレビューを参照し合計 27 編とガイドライン 1 編を引用した。

仙骨神経刺激療法 (SNM) の高齢者における有効性や安全性に関しては、SNM によって再構築されるべき神経系の加齢に伴う全般的な機能低下、認知機能の障害あるいは併存疾患の影響などのために、若年者に比べて劣る可能性が危惧される<sup>1,2)</sup>。SNM の効果の予測因子に関する最近のシステマティックレビューにおいて、年齢を予測因子として検討した難治性過活動膀胱を対象とする研究が 12 研究あり、試験刺激の成功に関して 3 研究で、長期効果に関して 1 研究で年齢が予測因子 (若年のほうが良好) であったと報告されている<sup>1)</sup>。一方、難治性過活動膀胱と非閉塞性尿閉の双方を対象とする研究は 13 研究あり、年齢は、2 つの研究で peripheral nerve evaluation による試験刺激に対する反応性の予測因子 (若年のほうが良好) であった<sup>1)</sup>。

本項では、SNM の有効性と安全性に関して、「益」と「害」を判定するための臨床的アウトカムとして、1) 試験刺激への反応、2) 神経刺激装置植込み後の効果、3) 有害事象に分けて検討した (難治性過活動膀胱に対する研究<sup>2-14)</sup> および難治性過活動膀胱の割合が 50% 以上である研究<sup>15-26)</sup>)。

ただし、結果の解釈に当たっては以下の点に留意する必要がある。① ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法との RCT である ROSETTA 試験のサブ解析<sup>11,27)</sup> を除くと引用した論文のエビデンスレベルは高くない、② 大部分がこの分野における専門的かつ high-volume な施設からの報告である、③ 患者選択の詳細、特に高齢者における患者選択の

詳細に関する記載がない，④ 試験刺激として percutaneous nerve evaluation と tined lead procedure のものが混在する，⑤ 試験刺激に対する反応が不良でも医師・患者間の話し合いの結果，刺激装置植込みに移行した症例が含まれる，⑥ 電極を両側に挿入している症例が含まれる，⑦ 経過観察期間が不均一である，そして何よりも，⑧ SNM 実施症例のそもそもの年齢の平均値や中央値が比較的低いことである。

### 1) 試験刺激への反応

試験刺激への反応に関しては，主たる症状の $>50\%$ の改善，あるいは，刺激装置植込みへの移行で判定されている。難治性過活動膀胱のみを対象とした研究でこのアウトカムの記載がある7研究<sup>4,6-8,10,12,14)</sup>では，年齢が影響していることを示唆する研究は2つ<sup>6,14)</sup>のみであった。Greenbergらは80歳以上の集団のみでサブ解析を行っているが，刺激装置植込みへの移行の有無〔83.0歳 ( $n=21$ ) vs. 84.3歳 ( $n=16$ )〕に関して年齢には有意差を認めなかった<sup>12)</sup>。Highらは，刺激装置植込みへの移行に関する年齢のカットオフ値をROC解析で検討したが，明確なカットオフ値は見出せなかったとしている<sup>14)</sup>。難治性過活動膀胱以外の疾患も対象とした研究の中では，Cameronらの報告でメディケア受給者の集団のみで有意差が認められた<sup>19)</sup>。一方，Cameronらの報告以外にこのアウトカムの記載がある8研究<sup>15,17,18,21,22,24-26)</sup>で，年齢が影響していることを示唆する研究は2つ<sup>17,25)</sup>のみであった。

### 2) 神経刺激装置植込み後の効果

難治性過活動膀胱を対象とした研究のうち，Komesuらの報告は，事前に予定されていたROSETTA試験の年齢別の解析結果である<sup>11)</sup>。主要評価項目である6カ月時点での切迫性尿失禁回数の変化は，65歳以上の群に比べて65歳未満の群が $-0.698$ 回 ( $p=0.227$ )で年齢による有意な違いを認めず，尿失禁回数の75%以上の低下に関しても65歳未満のオッズ比(OR)は1.16 ( $p=0.721$ )で有意な違いは認められなかった。さらに，OAB-qのSymptom botherとQOL, Urinary Distress Inventory (UDI), Incontinence Impact Questionnaire (IIQ), OAB Satisfaction with Treatment Questionnaire (OAB-SAT-q)などのQOL関連指標にも2群間で有意差は認められなかった。一方，ROSETTA試験で事前に予定されていた有効性の予測因子に関する研究において，切迫性尿失禁回数に対して年齢は有意な予測因子(相関係数 $-0.32/10$ 歳,  $p<0.001$ )であったが尿失禁回数の50%以上の低下〔OR 0.78(95% CI 0.57-1.08)〕とOAB-SAT-q〔相関係数 $-0.68$ (95% CI  $-4.86-3.47$ )〕に関しては有意な因子ではなかった<sup>27)</sup>。

これ以外の7研究<sup>3,5,7,9,12-14)</sup>では，神経刺激装置植込み後の効果を，症状やQOL指標の改善，SNM以外の追加治療の必要性などで評価している。症状の改善に関しては，55歳<sup>5)</sup>あるいは70歳<sup>7)</sup>で層別解析した研究で年齢の関与が示唆されており，前者<sup>5)</sup>ではQOL指標への影響も示唆された。一方，追加治療の必要性に関しては，1つの研究<sup>14)</sup>で年齢の関与が示唆され，80歳で層別解析した研究<sup>12)</sup>でも80歳以上で追加治療を受けた患者が多い傾向が認められた。

Petersらの年齢を3つに区分した層別解析においては，40歳未満の群の症例数が少なかったためにOAB-qのSymptom botherなどの解析では年齢による治療効果の相違に関

して明確な結論が得られなかったものの、OAB-q QOL のスコアでは3群とも有意な改善が認められた<sup>8)</sup>。さらに、65歳以上の群を65～74歳 ( $n=83$ ) と75歳以上 ( $n=62$ ) に分けて検討したところ (この解析には難治性過活動膀胱以外の疾患も含まれている)、夜間排尿回数は両群で有意に改善したが、排尿回数、尿失禁回数、尿意切迫感スコア (0～10点で評価) は65～74歳の群のみで有意に改善した。一方、尿失禁重症度 (0～10点で評価) は75歳以上の群のみで有意な改善が認められた。なお、両群ともOAB-qに関してはSymptom botherと健康関連QOLのいずれのスコアとも有意な改善が認められた。難治性過活動膀胱以外の疾患も対象とした研究でこのアウトカムの記載がある研究は1研究<sup>23)</sup>しかなく、治療満足度や使用されたプログラムの種類において年齢の影響は明らかではなかった。

### 3) 有害事象

有害事象に関しては、再留置、システム抜去、再プログラミング、全有害事象などで評価されている。KomesuらのROSETTA試験のサブ解析においては、尿路感染症は高齢者で有意に多かったが、再留置や抜去に関しては2群間で有意差を認めなかった (65歳未満2.0% vs. 65歳以上4.6%,  $p=0.258$ )<sup>11)</sup>。そのほかの今回検討した難治性過活動膀胱のみを含む研究、難治性過活動膀胱以外を含む研究において、有害事象と年齢との関係を検討している10研究<sup>7, 8, 12, 16-18, 20, 21, 24, 25)</sup>で、年齢の影響が示唆されたのは、再留置 (実施年齢は有意に若い)<sup>21)</sup>、抜去 (70歳以上が有意に高率)<sup>7)</sup>の2研究のみであった。Morganらの報告では、65歳以上が再留置の予測因子である傾向を認めた<sup>25)</sup>、Schönburgらの検討では、再留置と抜去とも高齢者のほうがむしろ低率であった<sup>24)</sup>。Petersらの研究でも若年者のほうが再留置や抜去は多い傾向が認められている<sup>8)</sup>。これに関しては、高齢者では効果不良に対する再留置や抜去を検討する状況になっても、併存疾患などのために内服治療などの追加が行われ外科的な処置が行われない傾向があるためではないかと考察されている<sup>12, 14, 24)</sup>。

### 4) 結論

難治性過活動膀胱患者に対するSNMの有効性と安全性に対する「暦年齢」の影響に関しては、ROSETTA試験のサブ解析はあるものの、全体としてエビデンスの確実性が低いため今後のさらなる検討が必要である。現時点では、高齢者において若年者と比べて有効性と安全性が劣るとする明確なエビデンスはない。このため、高齢者総合的評価などの実施も考慮し<sup>28)</sup>、十分な患者選択を行った上であれば、1)～3)で述べた「益」と「害」を勘案すると、SNMは高齢の難治性過活動膀胱患者において選択肢になりうると考えられる。

### 参考文献

- 1) Jairam R, Drossaerts J, Marcelissen T et al. Predictive factors in sacral neuromodulation: a systematic review. *Urol Int* 2022; 106: 323-343 (Syst)
- 2) Edlund C, Dijkema HE, Hassouna MM et al. Sacral nerve stimulation for refractory urge symptoms in elderly patients. *Scand J Urol Nephrol* 2004; 38: 131-135 (IV)
- 3) Janknecht RA, Hassouna MM, Siegel SW et al. Long-term effectiveness of sacral nerve stimulation for

- refractory urge incontinence. *Eur Urol* 2001; 39: 101-106 (IV)
- 4) Amundsen CL, Webster GD. Sacral neuromodulation in an older, urge-incontinent population. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1462-1465 (V)
  - 5) Amundsen CL, Romero AA, Jamison MG, Webster GD. Sacral neuromodulation for intractable urge incontinence: are there factors associated with cure? *Urology* 2005; 66: 746-750 (IV)
  - 6) South MM, Romero AA, Jamison MG et al. Detrusor overactivity does not predict outcome of sacral neuromodulation test stimulation. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007; 18: 1395-1398 (V)
  - 7) White WM, Mobley JD 3rd, Doggweiler R et al. Sacral nerve stimulation for refractory overactive bladder in the elderly population. *J Urol* 2009; 182: 1449-1452 (V)
  - 8) Peters KM, Killinger KA, Gilleran J, Boura JA. Does patient age impact outcomes of neuromodulation? *Neurol Urodyn* 2013; 32: 30-36 (IV)
  - 9) Ismail S, Chartier-Kastler E, Perrouin-Verbe MA et al. Long-term functional outcomes of S3 sacral neuromodulation for the treatment of idiopathic overactive bladder. *Neuromodulation* 2017; 20: 825-829 (V)
  - 10) Jairam R, Marcelissen T, van Koevinge G, van Kerrebroeck P. Optimal lead positioning in sacral neuromodulation: which factors are related to treatment outcome? *Neuromodulation* 2017; 20: 830-835 (IV)
  - 11) Komesu YM, Amundsen CL, Richter HE et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Pelvic Floor Disorders Network. Refractory urgency urinary incontinence treatment in women: impact of age on outcomes and complications. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: 111.e1-111.e9 (I)
  - 12) Greenberg DR, Syan R, Young-Lin N et al. Outcomes of sacral nerve stimulation for treatment of refractory overactive bladder among octogenarians. *Neuromodulation* 2019; 22: 738-744 (V)
  - 13) Kaaki B, Gupta D. Medium-term outcomes of sacral neuromodulation in patients with refractory overactive bladder: a retrospective single-institution study. *PLoS One* 2020; 15: e0235961 (V)
  - 14) High RA, Winkelman W, Panza J et al. Sacral neuromodulation for overactive bladder in women: do age and comorbidities make a difference? *Int Urogynecol J* 2021; 32: 149-157 (V)
  - 15) Scheepens WA, Jongen MM, Nieman FH et al. Predictive factors for sacral neuromodulation in chronic lower urinary tract dysfunction. *Urology* 2002; 60: 598-602 (V)
  - 16) Guralnick ML, Benouni S, O'Connor RC, Edmiston C. Characteristics of infections in patients undergoing staged implantation for sacral nerve stimulation. *Urology* 2007; 69: 1073-1076 (V)
  - 17) Marcelissen TA, Leong RK, Nieman FH et al. Psychological and psychiatric factors as predictors for success in sacral neuromodulation treatment. *BJU Int* 2011; 108: 1834-1838 (IV)
  - 18) Yazdany T, Bhatia N, Nguyen J. Determining outcomes, adverse events, and predictors of success after sacral neuromodulation for lower urinary disorders in women. *Int Urogynecol J* 2011; 22: 1549-1554 (V)
  - 19) Cameron AP, Anger JT, Madison R et al; Urologic Diseases in America Project. National trends in the usage and success of sacral nerve test stimulation. *J Urol* 2011; 185: 970-975 (V)
  - 20) Peters KM, Killinger KA, Gilleran JP et al. Predictors of reoperation after sacral neuromodulation: a single institution evaluation of over 400 patients. *Neurol Urodyn* 2017; 36: 354-359 (V)
  - 21) Faris AER, Gill BC, Pizarro-Berdichevsky J et al. Impact of age and comorbidities on use of sacral neuromodulation. *J Urol* 2017; 198: 161-166 (V)
  - 22) Adelstein SA, Lee W, Gioia K et al. Outcomes in a contemporary cohort undergoing sacral neuromodulation using optimized lead placement technique. *Neurol Urodyn* 2019; 38: 1595-1601 (IV)
  - 23) Banakhar M, Hassouna M. Patients with sacral neuromodulation: what are the factors affecting their therapy satisfaction? *Urol Int* 2019; 103: 450-453 (V)
  - 24) Schönburg S, Bukethal T, Fornara P. Does age alone negatively predict the outcome of sacral neuromodulation? a single-centre retrospective observational study. *BMC Urol* 2020; 20: 55 (V)
  - 25) Morgan TN, Pace N, Mohapatra A et al. Sacral neuromodulation: determining predictors of success. *Urology* 2021; 153: 124-128 (V)
  - 26) Dobberfuhr AD, Mahal A, Dallas KB et al. Statewide success of staged sacral neuromodulation for the treatment of urinary complaints in California (2005-2011). *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2020; 26: 437-442 (V)
  - 27) Richter HE, Amundsen CL, Erickson SW et al; NICHD Pelvic Floor Disorders Network. Characteristics associated with treatment response and satisfaction in women undergoing onabotulinumtoxinA and sacral neuromodulation for refractory urgency urinary incontinence. *J Urol* 2017; 198: 890-896 (I)
  - 28) 日本サルコペニア・フレイル学会, 国立長寿医療研究センター 編. フレイル高齢者・認知機能低下高齢者の下部尿路機能障害に対する診療ガイドライン 2021. ライフサイエンス出版, 2021 (GL)

# 11 小児の過活動膀胱

## CQ32-1

小児過活動膀胱患者に対して、行動療法は推奨されるか？

小児過活動膀胱において行動療法は初期治療の第一選択として行われるべき治療であり、推奨される。とりわけ重要なのは、定時排尿〔レベル2〕と排便管理〔レベル3〕であり、過活動膀胱の症状を改善することができる。 **〔推奨グレード B : Expert Opinion〕**

Overactive bladder (過活動膀胱), child (小児) をキーワードとして検索し、抽出された 328 論文中 7 編を引用した。

小児過活動膀胱に対する行動療法の主体は成人とは異なる。成人では膀胱訓練、骨盤底筋訓練などが主であるのに対して、小児では生活指導を行った上で、尿意切迫感による排尿から正常尿意獲得による尿意による随意排尿獲得への移行を目的とした定時排尿と排便管理が行われる。

排尿日誌を使用しながらの飲水指導、食事指導、カフェインや炭酸水の摂取制限などの指導を行うことが勧められる<sup>1-3)</sup>。定時排尿は、起床後の排尿から始まって、尿意がなくても 2~3 時間ごとに排尿するように指導する。昼間の切迫性尿失禁を認める患児では、定時排尿により尿失禁の改善が期待される<sup>4,5)</sup>。

また、小児過活動膀胱患者に対して、便秘の治療など排便管理を行うことで過活動膀胱症状の改善が可能であることが報告されている<sup>6,7)</sup>。

このように行動療法は、本ガイドラインのアルゴリズム (8 章「治療 8 小児過活動膀胱患者に対する治療」図 9 p.234 参照) にも示したが、小児の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であり、推奨される。

### 参考文献

- 1) Chang SJ, Van Laecke E, Bauer SB et al. Treatment of daytime urinary incontinence: a standardization document from the International Children's Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 43-50 (総説)
- 2) Tekgul S, Stein R, Bogaert G et al. EAU-ESPU guidelines recommendations for daytime lower urinary tract conditions in children. *Eur J Pediatr* 2020; 179: 1069-1077 (GL)
- 3) Kakizaki H, Kita M, Watanabe M, Wada N. Pathophysiological and therapeutic considerations for non-neurogenic lower urinary tract dysfunction in children. *Low Urin Tract Symptoms* 2016; 8: 75-85 (総説)
- 4) Allen HA, Austin JC, Boyt MA et al. Initial trial of timed voiding is warranted for all children with daytime incontinence. *Urology* 2007; 69: 962-965 (V)
- 5) Hagstroem S, Rittig S, Kamperis K, Djurhuus JC. Timer watch assisted urotherapy in children: a randomized controlled trial. *J Urol* 2010; 184: 1482-1488 (II)
- 6) Hodges SJ, Colaco M. Daily enema regimen is superior to traditional therapies for nonneurogenic pediatric overactive bladder. *Glob Pediatr Health* 2016. doi: 10.1177/2333794X16632941 (III)
- 7) Choi YJ, Seo BS, Lee JH, Jeong SJ. Treatment of fecal retention is important in the management of overactive bladder in children. *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 490-494 (IV)

## CQ32-2

小児過活動膀胱患者に対して、抗コリン薬または $\beta_3$ 受容体作動薬の投与は推奨されるか？

小児過活動膀胱においても薬物療法は根幹となる治療法の一つである。小児過活動膀胱に対する抗コリン薬および $\beta_3$ 受容体作動薬(ミラベグロン)の有効性と安全性が報告されている。小児過活動膀胱に対して抗コリン薬は推奨されるが〔レベル2〕、本邦ではミラベグロンの投与に関して小児患者への警告があることから、 $\beta_3$ 受容体作動薬の投与については検討が必要である。

〔推奨グレード 抗コリン薬：B〕

〔推奨グレード  $\beta_3$ 受容体作動薬：保留〕

Overactive bladder (過活動膀胱), child (小児) をキーワードとして検索し、抽出された328論文中3編を引用した。

小児過活動膀胱においても薬物療法は根幹となる治療法の一つである。しかし、本邦では小児を対象とした大規模な臨床試験は行われていないため、抗コリン薬と $\beta_3$ 受容体作動薬の添付文書上は小児に対する安全性は確立されていないと記載されている。

抗コリン薬については、海外を中心に有効性、安全性に関する多くの報告がある。小児過活動膀胱に対する抗コリン薬の有効性、安全性に関するメタアナリシスでは、プラセボに比べて平均1回排尿量の有意な増加がみられると同時に、頻尿、切迫性尿失禁の改善も得られることが明らかとなった。有害事象については、口内乾燥、便秘などの報告があるが、プラセボに比べて有意な増加を示したのは尿路感染のみであった<sup>1)</sup>。

一方、 $\beta_3$ 受容体作動薬については、ミラベグロンは2021年にアメリカで3歳以上の神経因性排尿筋過活動に適用が認められ、35 kg以上の児では錠剤が、35 kg未満の児では経口懸濁液が使用されている<sup>2)</sup>。ビベグロンについては、小児過活動膀胱に関する報告はないのが現状である。小児の過活動膀胱および神経因性排尿筋過活動に対する $\beta_3$ 受容体作動薬の効果と安全性についてのシステマティックレビューによると、有効性については、ミラベグロン単独または抗コリン薬の併用によって尿流動態検査では膀胱コンプライアンス、排尿筋過活動の改善を認めた。さらに、主観的な膀胱の状態の改善(PPBC)、最大膀胱容量の増大、尿禁制の獲得、神経因性排尿筋過活動患者における導尿時の最大容量の増大が得られた。安全性については、約10%で有害事象を認めたが、重篤なものは稀であった。主な事象としては頭痛(3~5.9%)、便秘(3.5~5.7%)、鼻炎(1.7~5.8%)、霧視(1.7~2.9%)であった<sup>3)</sup>。

以上より、小児過活動膀胱に対する抗コリン薬および $\beta_3$ 受容体作動薬(ミラベグロン)の有効性と安全性が報告されている。しかし、 $\beta_3$ 受容体作動薬については、ミラベグロンの本邦での添付文書に、警告として「生殖可能な年齢の患者への本剤の投与はできる限り避けること」と記載されている。そのため、小児過活動膀胱に対して抗コリン薬は推奨されるが、 $\beta_3$ 受容体作動薬の投与についてはさらなる検討が必要である。

## 参考文献

- 1) Noh JW, Lee B, Kim JH. Efficacy and safety of anticholinergics for children or adolescents with idiopathic overactive bladder: systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2019; 51: 1459-1471 (Syst/ Meta)
- 2) Keam SJ. Mirabegron: pediatric first approval. *Paediatr Drugs* 2021; 23: 411-415 (総説)
- 3) Kim JK, De Jesus MJ, Lee MJ et al.  $\beta$ 3-adrenoceptor agonist for the treatment of bladder dysfunction in children: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2022; 207: 524-533 (Syst/Meta)

## 12 夜間頻尿と過活動膀胱

### CQ33

過活動膀胱患者の夜間頻尿に対して、抗コリン薬または $\beta_3$ 受容体作動薬の投与は推奨されるか？

抗コリン薬および $\beta_3$ 受容体作動薬は、夜間頻尿を伴う過活動膀胱に対して、過活動膀胱症状のみならず、夜間排尿回数を減少させ QOL や睡眠の質を改善させる効果が期待され推奨される〔レベル 1〕。

#### 【推奨グレード A】

抗コリン薬：イミダフェナシン、オキシブチニン経皮吸収型製剤、ソリフェナシン、トルテロジン、フェソテロジン、プロピベリン  
 $\beta_3$ 受容体作動薬：ミラベグロン、ビベグロン

#### 【推奨グレード B】

抗コリン薬：オキシブチニン経口薬

夜間頻尿診療ガイドライン第2版<sup>1)</sup>出版以降の論文を1編追加し、夜間頻尿診療ガイドライン第2版のCQ11およびCQ12を参考・引用した。

抗コリン薬および $\beta_3$ 受容体作動薬は、夜間頻尿の有無にかかわらず、過活動膀胱症状を改善させるため、夜間頻尿を伴う過活動膀胱に対しても当然のことながら推奨される薬剤である。夜間頻尿診療ガイドライン第2版<sup>1)</sup>には過活動膀胱治療薬として保険収載されている抗コリン薬および $\beta_3$ 受容体作動薬の推奨グレードが記載されており、本ガイドラインの本文(第8章「治療 9 過活動膀胱患者における夜間頻尿の治療」p.247 参照)にも記載した。

### 1. 抗コリン薬

#### 1) 有効性

##### ●イミダフェナシン【推奨グレード A】

第III相試験のpost-hoc解析によれば、過活動膀胱に伴う夜間排尿回数をプラセボおよびベースラインと比較して有意に低下させるのみでなく、夜間多尿患者において、夜間排尿回数、夜間1回排尿量、夜間尿産生量、夜間尿量、夜間多尿指数、就寝後夜間第一尿(覚醒)までの時間(HUS)を有意に改善させる効果が示された<sup>2,3)</sup>。また、夜間排尿回数と夜間尿生成速度、夜間尿量との間、HUSと夜間排尿回数、夜間尿生成速度との間には有意な相関が認められたと報告されている<sup>3)</sup>。

ソリフェナシンと比較した2つのRCTでは、夜間排尿回数と夜間頻尿QOL質問票(N-QOL)スコアの変化量には群間で有意な違いを認めなかったと報告されている<sup>4,5)</sup>。前立腺肥大症に合併する過活動膀胱患者の夜間頻尿に対するRCTにおいては、用法(1

日2回投与あるいは就寝前投与)による効果に若干の相違が認められるものの、 $\alpha_1$ 遮断薬単独群と比較してイミダフェナシンの併用は、夜間排尿回数、N-QOLスコア、HUS、夜間1回排尿量、夜間尿量を有意に改善させることが示されている<sup>6,7)</sup>。

以上のことから、イミダフェナシンは夜間頻尿も過活動膀胱症状も改善させることから、夜間頻尿に伴う過活動膀胱に対して有効であると考えられる。また、イミダフェナシンの作用機序としては、膀胱容量増加効果のほかに夜間尿量減少効果が関与している可能性が示唆されている<sup>1)</sup>。

#### ● オキシブチニン経皮吸収型製剤 [推奨グレード A]

本邦で実施された過活動膀胱患者を対象とした第III相試験のpost-hoc解析では、オキシブチニン経皮吸収型製剤は、夜間排尿回数、夜間平均1回排尿量、夜間初回排尿量、HUSをプラセボに比べて有意に改善させたと報告されている<sup>8)</sup>。オキシブチニン経皮吸収型製剤は過活動膀胱に有効な薬剤であることから、夜間頻尿を伴う過活動膀胱には有効と考えられる。なお、オキシブチニン経口薬は推奨グレードBである<sup>1)</sup>。

#### ● トルテロジン [推奨グレード A]

過活動膀胱と夜間頻尿を有する患者を対象としたプラセボ対照大規模RCTでは、トルテロジン徐放剤は尿意切迫感に関連する夜間排尿のみをプラセボに比べて有意に減少させることが示された<sup>9)</sup>。過活動膀胱患者に対してトルテロジン徐放剤単剤群を対照群としたデスマプレシン口腔内崩壊錠25 $\mu$ g併用とのRCTでは、夜間排尿回数、夜間尿量、HUSの変化量には両群間で有意差は認められなかったが、夜間多尿を有する患者に限定すると、併用療法群において、夜間尿量の低下、HUSの延長、奏効(夜間排尿回数の33%以上の減少と3日間の排尿日誌記録中に少なくとも一晚夜間排尿なし)達成率に有意差が認められた<sup>10)</sup>。切迫性尿失禁女性を対象とした行動療法併用とのRCTにおいては、夜間排尿回数の変化に群間で有意差は認められなかった<sup>11)</sup>。

以上のことから、トルテロジン徐放剤は、尿意切迫感に関連する夜間排尿回数を減少させる効果があることから、夜間頻尿を伴う過活動膀胱に対して有効であると考えられる<sup>1)</sup>。

#### ● ソリフェナシン [推奨グレード A]

欧米<sup>12)</sup>および本邦<sup>13)</sup>で実施された過活動膀胱患者を対象とした第III相試験から夜間排尿回数1回以上の患者を抽出し、夜間頻尿に対するソリフェナシンの効果を検討したpost-hoc解析では、ソリフェナシンはプラセボと比較して夜間排尿回数、夜間1回排尿量、HUS、キング健康調査票(KHQ)の睡眠/活力のドメインを有意に改善させた<sup>12,13)</sup>。夜間多尿指数への有意な影響は認められなかった<sup>13)</sup>。夜間排尿回数が50%以上低下した割合と1回以上低下した割合もプラセボと比較して高値であった<sup>12)</sup>。夜間多尿の有無で層別化すると、非夜間多尿群では、プラセボと比較して有意に夜間排尿回数を低下させたが、夜間多尿群では有意な低下は認められなかった<sup>12)</sup>。夜間頻尿を伴う過活動膀胱患者を対象としたソリフェナシンを朝食後あるいは夕食後に投与するRCTでは、いずれの用法でもソリフェナシンは夜間頻尿と睡眠の質を改善させ、用法による効果の違いは認められなかった<sup>14)</sup>。

以上のことからソリフェナシンは、過活動膀胱症状のみならず、夜間排尿回数、

QOL, 睡眠の質を改善させる効果を有し, 膀胱容量低下による夜間頻尿を伴う過活動膀胱患者に対して有効であると考えられる<sup>1)</sup>。

### ●フェソテロジン〔推奨グレードA〕

過活動膀胱患者を対象としたプラセボ対照大規模 RCT では, フェソテロジンはプラセボに比べて, 夜間排尿回数, 尿意切迫感に関連する夜間排尿回数, 夜間の frequency-urgency sum を有意に低下させたと報告されている<sup>15)</sup>。排尿に関連した夜間尿意切迫感回数が1回以上減少した群(奏効群)と非奏効群とに層別化すると, 奏効群では夜間膀胱容量指数, 夜間尿量, 夜間頻尿指数, 夜間多尿指数, 夜間排尿回数がベースラインに比べて有意に低下し, 過活動膀胱質問票(OAB-q)の睡眠尺度も最小臨床重要差(minimally important difference: MID)を超えて有意な改善を示したと報告されている<sup>16)</sup>。フェソテロジン群はプラセボ群より奏効群になる可能性が高く, 奏効群になる可能性はベースラインの夜間頻尿指数や夜間膀胱容量指数と相関したが, ベースラインの最大1回排尿量や夜間尿量とは相関しなかった<sup>16)</sup>。

過活動膀胱患者を対象としたアジアでの第II相試験の post-hoc 解析では, フェソテロジン 4 mg および 8 mg とプラセボとの間で夜間1回排尿量およびKHQの睡眠/活力スコアの有意な改善が認められた<sup>17)</sup>。4 mg 群ではプラセボと比べHUSは有意に改善した。夜間多尿患者を除外した解析では, 8 mg 群はプラセボに比して夜間排尿回数が有意に改善した。

以上のことから, フェソテロジンは, 夜間頻尿も過活動膀胱症状も改善させ, 膀胱容量低下による夜間頻尿を伴う過活動膀胱患者に対して有効であると考えられる。なお, その改善機序には, 夜間尿量低下も寄与する可能性が示唆される<sup>1)</sup>。

### ●プロピペリン〔推奨グレードA〕

過活動膀胱に伴う夜間頻尿のみを対象としたRCTや第III相試験の post-hoc 解析は実施されていない。夜間頻尿に対する検討は小規模の研究では, 夜間排尿回数, N-QOLスコアの有意な改善が認められている<sup>1)</sup>。

以上から, プロピペリンは, 夜間頻尿改善効果に関するさらなるエビデンスの蓄積が必要であると考えられるが, 過活動膀胱に有効であることから, 夜間頻尿を伴う過活動膀胱には有効と考えられる。

## 2) 安全性(有害事象)

引用した研究における有害事象は, 抗コリン薬ですでに報告されている有害事象と同等であったが, トルテロジン徐放剤においては就寝前4時間以内の投与で有害事象が軽減される可能性が示唆された<sup>9, 10)</sup>。

## 2. $\beta_3$ 受容体作動薬

### 1) 有効性

#### ●ミラベグロン〔推奨グレードA〕

過活動膀胱患者を対象として実施された第III相試験において, プラセボと比較した

夜間排尿回数の変化は、日本<sup>18)</sup>、アジア<sup>19)</sup>で実施された試験では有意差が認められず、欧州とオーストラリア<sup>20)</sup>、欧州と北米<sup>21)</sup>で実施された試験では評価項目に含まれていない。KHQの睡眠/活力のドメインに関しては、日本で実施された試験ではプラセボに比べて有意な改善を示したが<sup>18)</sup>、アジアで実施された試験では、プラセボとの間に有意差を認めなかったと報告されている<sup>19)</sup>。なお、過活動膀胱を対象とした欧州とオーストラリアで実施された試験では夜間排尿回数がプラセボに比べて有意に減少したことが報告されている<sup>22)</sup>。過活動膀胱患者を対象とした8つのプラセボ対照 RCT のメタアナリシスにおいては、ミラベグロンはプラセボに比べて有意に夜間排尿回数を減少させ、トルテロジン徐放剤 4 mg よりも若干有意な改善を示したと報告されている<sup>23)</sup>。最近の報告では夜間頻尿とともに睡眠障害の改善効果も示されている<sup>24)</sup>。

以上のことから、ミラベグロンは、夜間頻尿も過活動膀胱症状も改善させることから、夜間頻尿を伴う過活動膀胱患者に対して有効であると考えられる。

### ●ビベグロン (推奨グレード A)

本邦で過活動膀胱患者を対象として実施された第 III 相試験から夜間排尿回数 1 回以上の患者に対してなされた post-hoc 解析では、プラセボと比べて夜間排尿回数、夜間 1 回排尿量、夜間初回排尿量は有意に改善し、HUS の変化は夜間排尿回数および夜間初回排尿量の変化と有意な相関を認めたと報告されている<sup>25)</sup>。夜間排尿回数の減少に関連する因子は、ビベグロン投与、1 年以内の抗コリン薬による治療歴なし、1 日 12 回以上の排尿回数、HUS が 180 分未満であったと報告されている。

以上のことから、ビベグロンは、夜間頻尿も過活動膀胱症状も改善させることから、夜間頻尿を伴う過活動膀胱患者に対して有効であると考えられる。

## 2) 安全性 (有害事象)

高齢の過活動膀胱患者に対しては、処方薬の総抗コリン負荷を低減する観点から、抗コリン薬よりも  $\beta_3$  受容体作動薬を考慮すべきという意見もみられる<sup>26)</sup>。

### 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会/日本泌尿器科学会 編. 夜間頻尿診療ガイドライン [第 2 版]. リッチヒルメディカル, 2020 (GL)
- 2) Yokoyama O, Homma Y, Yamaguchi O. Imidafenacin, an antimuscarinic agent, improves nocturia and reduces nocturnal urine volume. *Urology* 2013; 82: 515-520 (I)
- 3) 武田正之, 後藤百万, 吉田正貴 ほか. 夜間頻尿かつ夜間多尿を有する過活動膀胱患者の尿生成、排尿量および第一覚醒時間に対するイミダフェナシンの効果の検討—2 臨床試験の統合解析—. 泌外 2018; 31: 305-311 (I)
- 4) 酒本貞昭, 笠木康弘, 向出智美, 菅 朋子. 夜間頻尿を有する過活動膀胱患者に対するイミダフェナシンとソリフェナシンの比較研究 (Blue Note Study). *Prog Med* 2015; 35: 533-541 (II)
- 5) 山西友典, 榎原隆次, 納谷幸男 ほか. 夜間頻尿に対するイミダフェナシンおよびソリフェナシンの有効性および安全性の無作為比較臨床試験. *医と薬学* 2015; 72: 1219-1226 (II)
- 6) Yokoyama O, Tsujimura A, Akino H et al. Add-on anticholinergic therapy for residual nocturia in patients with lower urinary tract symptoms receiving  $\alpha 1$ -blocker treatment: a multi-centre, prospective, randomised study. *World J Urol* 2015; 33: 659-667 (II)
- 7) 山西友典, 朝倉博孝, 関 成人 ほか. タムスロシン治療によっても OAB 症状が残存する BPH 患者

- に対する、タムスロシン+デュタステリド+イミダフェナシンの3剤併用 (DRecT Study) の夜間頻尿に対するサブ解析. 日排尿機能会誌 2017; 28: 338-344 (II)
- 8) Yokoyama O, Yamaguchi A, Yoshida M et al. Once-daily oxybutynin patch improves nocturia and sleep quality in Japanese patients with overactive bladder: post-hoc analysis of a phase III randomized clinical trial. *Int J Urol* 2015; 22: 684-688 (I)
  - 9) Rackley R, Weiss JP, Rovner ES et al; 037 Study Group. Nighttime dosing with tolterodine reduces overactive bladder-related nocturnal micturitions in patients with overactive bladder and nocturia. *Urology* 2006; 67: 731-736 (I)
  - 10) Rovner ES, Raymond K, Andruczyk E, Juul KV. Low-dose desmopressin and tolterodine combination therapy for treating nocturia in women with overactive bladder: a double-blind, randomized, controlled study. *Low Urin Tract Symptoms* 2018; 10: 221-230 (II)
  - 11) FitzGerald MP, Lemack G, Wheeler T, Litman HJ; Urinary Incontinence Treatment Network. Nocturia, nocturnal incontinence prevalence, and response to anticholinergic and behavioral therapy. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19: 1545-1550 (I)
  - 12) Brubaker L, FitzGerald MP. Nocturnal polyuria and nocturia relief in patients treated with solifenacin for overactive bladder symptoms. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007; 18: 737-741 (I)
  - 13) Yokoyama O, Yamaguchi O, Kakizaki H et al. Efficacy of solifenacin on nocturia in Japanese patients with overactive bladder: impact on sleep evaluated by bladder diary. *J Urol* 2011; 186: 170-174 (I)
  - 14) Kwon T, Oh TH, Choi S et al. Influence of daytime or nighttime dosing with solifenacin for overactive bladder with nocturia: impact on nocturia and sleep quality. *J Korean Med Sci* 2017; 32: 1491-1495 (II)
  - 15) Weiss JP, Jumadilova Z, Johnson TM 2nd et al. Efficacy and safety of flexible dose fesoterodine in men and women with overactive bladder symptoms including nocturnal urinary urgency. *J Urol* 2013; 189: 1396-1401 (I)
  - 16) Khusid JA, Weiss JP, Carlsson MO, Mangan EK. Fesoterodine for the treatment of nocturnal urgency in patients with overactive bladder syndrome: an analysis of responders and nonresponders. *J Urol* 2017; 198: 1119-1123 (I)
  - 17) Yokoyama O, Hiro S, Hotta S et al. Efficacy of fesoterodine on nocturia and quality of sleep in Asian patients with overactive bladder. *Urology* 2014; 83: 750-755 (I)
  - 18) Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H et al. Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist mirabegron, 50mg once daily, in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int* 2014; 113: 951-960 (I)
  - 19) Kuo HC, Lee KS, Na Y et al. Results of a randomized, double-blind, parallel-group, placebo- and active-controlled, multicenter study of mirabegron, a  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder in Asia. *Neurourol Urodyn* 2015; 34: 685-692 (I)
  - 20) Khullar V, Amarengo G, Angulo JC et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol* 2013; 63: 283-295 (I)
  - 21) Herschorn S, Barkin J, Castro-Diaz D et al. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the  $\beta_3$  adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology* 2013; 82: 313-320 (I)
  - 22) Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D et al. Mirabegron 50 mg once-daily for the treatment of symptoms of overactive bladder: an overview of efficacy and tolerability over 12 weeks and 1 year. *Int J Urol* 2014; 21: 960-967 (総説)
  - 23) Sebastianelli A, Russo GI, Kaplan SA et al. Systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of mirabegron for the treatment of storage lower urinary tract symptoms/overactive bladder: comparison with placebo and tolterodine. *Int J Urol* 2018; 25: 196-205 (Syst/Meta)
  - 24) Petrossian RA, Dynda D, Delfino K et al. Mirabegron improves sleep measures, nocturia, and lower urinary tract symptoms in those with urinary symptoms associated with disordered sleep. *Can J Urol* 2020; 27: 10106-10117 (IV)
  - 25) Yoshida M, Takeda M, Gotoh M et al. Efficacy of novel  $\beta_3$ -adrenoreceptor agonist vibegron on nocturia in patients with overactive bladder: a post-hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Int J Urol* 2019; 26: 369-375 (I)
  - 26) Wagg A, Nitti VW, Kelleher C et al. Oral pharmacotherapy for overactive bladder in older patients: mirabegron as a potential alternative to antimuscarinics. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 621-638 (総説)

## 13 前立腺癌と過活動膀胱

### CQ34

限局性前立腺癌治療前後の過活動膀胱の評価は推奨されるか？

限局性前立腺癌に対する放射線治療後では、永久挿入密封小線源治療、外照射の双方で過活動膀胱が出現または悪化することがある。症状は、外照射より小線源治療で遷延しやすい〔レベル3〕。したがって、放射線治療後に過活動膀胱の評価をすることは推奨される。  
〔推奨グレードB〕

前立腺全摘除術後の下部尿路症状は、腹圧性尿失禁が主体であるが、開放手術、内視鏡下手術などの術式を問わず新たに過活動膀胱が出現することがある〔レベル4〕。したがって、手術後に症状が出現した際には過活動膀胱の評価をすることは推奨される。

〔推奨グレードC1〕

Prostate cancer (前立腺癌), radical prostatectomy (前立腺全摘除術), external beam radiation (EBRT, 外照射), low dose rate brachytherapy (LDR, 小線源), overactive bladder (過活動膀胱), urgency (尿意切迫感), urgency urinary incontinence (切迫性尿失禁) および lower urinary tract symptoms (下部尿路症状) をキーワードとして検索し、20編の論文を引用した。

限局性前立腺癌には、多数の治療法が存在するが、その施行頻度から放射線治療〔主に放射線外照射療法 (EBRT), 低線量率小線源療法 (LDR)〕, 前立腺全摘除術, active surveillance (AS, 積極的経過観察) が中心である。Patient reported outcome (PRO, 患者報告アウトカム) の重要性が癌治療で高まっていること, 治療選択のための患者への情報のフィードバックの重要性から, 大規模コホートをを用いた上記治療法の治療前後の一般的ならびに疾患特異的 QOL 評価が施行されてきた<sup>1-3)</sup>。放射線治療, 特に LDR での蓄尿症状の悪化は強く認識されていたため, Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) でも, 前立腺全摘除術に焦点を当てた尿失禁以外の閉塞・刺激症状の評価が重視されている。しかしながら, 明確に過活動膀胱としての評価はなされていない。また, 過活動膀胱特異的な問診票 (OABSS ほか) を取り入れた前向きな治療法間の比較を行った研究はない。

前立腺癌, 過活動膀胱ともに加齢に伴い増加する疾患である。したがって, 両方の疾患が併存する場合も多い<sup>4)</sup>。しかしながら, 限局性前立腺癌において, 過活動膀胱の要因は前立腺癌自体であるよりは, 併存する前立腺肥大症や全身的要因が想定される〔第6章「発症メカニズム」p.154 参照〕。以前より, 放射線治療後ばかりでなく前立腺全摘除術後の過活動膀胱については認識されていたが<sup>5)</sup>, 国際禁制学会 (ICS) での過活動膀胱の定義が症状症候群となり, OABSS などの質問票の国際的な validation と普及により, 男性下部尿路症状の包括的評価が容易となった。前立腺肥大症での過活動膀胱評価ほか

りでなく前立腺癌患者における過活動膀胱の併存および治療後の出現，変化が注目されるようになった<sup>6)</sup>。

放射線治療後の下部尿路症状の問題点は蓄尿症状であり，前立腺全摘除術後のそれは，尿失禁である<sup>1)</sup>。したがって，放射線治療，特にLDR症例では術前から術後長期にわたって，過活動膀胱評価を前向きに検討している報告が複数ある<sup>7-9)</sup>。LDR後の蓄尿症状の頻度は30～79%程度と報告されている<sup>6,10)</sup>。その頻度は，EBRTや前立腺全摘除術に比較して有意に高い<sup>11,12)</sup>。LDRもEBRTも一旦悪化した蓄尿症状は3カ月以内をピークとし，1～3年かけてゆっくり改善の方向に向かうが<sup>7)</sup>，LDRはEBRTより症状が遷延する<sup>9)</sup>。

一方，前立腺全摘除術後の尿失禁は，外尿道括約筋の閉鎖機能低下に伴う腹圧性尿失禁が主体ではあるが，過活動膀胱の存在も報告されており，その頻度は15.2～37.8%程度<sup>13)</sup>，切迫性尿失禁の頻度は3.2～27.3%程度<sup>14)</sup>である。また，*de novo* OAB（術後の新たな過活動膀胱）の頻度は19～25%程度と報告されている<sup>15,16)</sup>。腹圧性尿失禁評価のために，本邦では，パッド枚数評価，パッドテスト，尿失禁特異的質問票であるICIQ-SFによる評価が主に行われているが，切迫性尿失禁を含めた過活動膀胱の評価は十分にできない。過活動膀胱評価のためには，OABSSを同時に施行する必要がある。

前立腺全摘除術後の過活動膀胱の有無についての聞き取り調査<sup>15)</sup>や問診票を用いた検討<sup>13,17,18)</sup>から，前立腺全摘除術後の失禁には，切迫性尿失禁や混合性尿失禁が混在していることが指摘されており<sup>17,19)</sup>，尿失禁の正確な状況把握には継続的な過活動膀胱評価が必要と思われる。また，治療前の過活動膀胱の存在が，ロボット支援下前立腺全摘除術後12カ月の尿失禁の不良因子であることも報告されている<sup>17)</sup>。実臨床としては，前立腺全摘除術後に尿失禁の改善状況が乏しくなるといわれている術後12カ月<sup>20)</sup>の段階で残存している過活動膀胱や，過活動膀胱を惹起または悪化させる可能性が高い術後または救済放射線治療時<sup>15)</sup>の評価が重要になると想定されるが，十分な検討はなされていない。

限局性前立腺癌の治療における過活動膀胱評価は，蓄尿症状が主な問題である放射線治療施行時には実施すべきである。一方，前立腺全摘除術時においても過活動膀胱の評価は，術前に尿失禁の予測因子として，また術後に尿失禁の要因として，実施することが推奨されるが，さらなるエビデンスの構築が必要である。

## 参考文献

- 1) Hoffman KE, Penson DF, Zhao Z et al. Patient-reported outcomes through 5 years for active surveillance, surgery, brachytherapy, or external beam radiation with or without androgen deprivation therapy for localized prostate cancer. *JAMA* 2020; 323: 149-163 (III)
- 2) Chen RC, Basak R, Meyer AM et al. Association between choice of radical prostatectomy, external beam radiotherapy, brachytherapy, or active surveillance and patient-reported quality of life among men with localized prostate cancer. *JAMA* 2017; 317: 1141-1150 (III)
- 3) Garin O, Suárez JF, Guedea F et al; Multicentric Spanish Group of Clinically Localized Prostate Cancer. Comparative effectiveness research in localized prostate cancer: a 10-year follow-up cohort study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021; 110: 718-726 (III)
- 4) Yao HH, Crump RT, Charbonneau C et al. Baseline patient reported outcomes data shows high prevalence

- of overactive bladder, sexual dysfunction, depression and anxiety in Canadian men with newly diagnosed localized prostate cancer. *Transl Androl Urol* 2020; 9: 2046-2053 (IV)
- 5) Porena M, Mearini E, Mearini L et al. Voiding dysfunction after radical retropubic prostatectomy: more than external urethral sphincter deficiency. *Eur Urol* 2007; 52: 38-45 (総説)
  - 6) Boettcher M, Haselhuhn A, Jakse G et al. Overactive bladder syndrome: an underestimated long-term problem after treatment of patients with localized prostate cancer? *BJU Int* 2012; 109: 1824-1830 (IV)
  - 7) Miyake M, Tanaka N, Asakawa I et al. Assessment of lower urinary symptom flare with Overactive Bladder Symptom Score and International Prostate Symptom Score in patients treated with iodine-125 implant brachytherapy: long-term follow-up experience at a single institute. *BMC Urol* 2017; 17: 62 (IV)
  - 8) Onishi K, Tanaka N, Miyake M et al. Changes in lower urinary tract symptoms after iodine-125 brachytherapy for prostate cancer. *Clin Transl Radiat Oncol* 2018; 14: 51-58 (IV)
  - 9) Evans JR, Zhao S, Daignault S et al; PROSTQA Study Consortium. Patient-reported quality of life after stereotactic body radiotherapy (SBRT), intensity modulated radiotherapy (IMRT), and brachytherapy. *Radiother Oncol* 2015; 116: 179-184 (IV)
  - 10) Blaivas JG, Weiss JP, Jones M. The pathophysiology of lower urinary tract symptoms after brachytherapy for prostate cancer. *BJU Int* 2006; 98: 1233-1237 (V)
  - 11) Gore JL, Kwan L, Lee SP et al. Survivorship beyond convalescence: 48-month quality-of-life outcomes after treatment for localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 888-892 (IV)
  - 12) Khan A, Crump RT, Carlson KV, Baverstock RJ. The relationship between overactive bladder and prostate cancer: a scoping review. *Can Urol Assoc J* 2021; 15: E501-E509 (総説)
  - 13) Matsukawa Y, Yoshino Y, Ishida S et al. De novo overactive bladder after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Neurourol Urodyn* 2018; 37: 2008-2014 (IV)
  - 14) Ervandian M, Høyer M, Petersen SE et al. Late urinary morbidity and quality of life after radical prostatectomy and salvage radiotherapy for prostate cancer. *Scand J Urol* 2017; 51: 457-463 (III)
  - 15) Hosier GW, Tennankore KK, Himmelman JG et al. Overactive bladder and storage lower urinary tract symptoms following radical prostatectomy. *Urology* 2016; 94: 193-197 (V)
  - 16) Albkri A, Girier D, Mestre A et al. Urinary incontinence, patient satisfaction, and decisional regret after prostate cancer treatment: a French national study. *Urol Int* 2018; 100: 50-56 (V)
  - 17) Yamada Y, Fujimura T, Fukuhara H et al. Overactive bladder is a negative predictor of achieving continence after robot-assisted radical prostatectomy. *Int J Urol* 2017; 24: 749-756 (IV)
  - 18) Lee DS, Lee SJ. Urodynamic evaluation of patients with localized prostate cancer before and 4 months after robotic radical prostatectomy. *Sci Rep* 2021; 11: 3632 (IV)
  - 19) Sebesta M, Cespedes RD, Luhman E et al. Questionnaire-based outcomes of urinary incontinence and satisfaction rates after radical prostatectomy in a national study population. *Urology* 2002; 60: 1055-1058 (IV)
  - 20) Ficarra V, Novara G, Rosen RC et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012; 62: 405-417 (総説)

**要約** 過活動膀胱症状は地域住民の2.1~33.9%の頻度で見られる。頻度は対象や調査手法、診断基準の違いで変動するが、一般に年齢とともに上昇し、性別では一般に女性に頻度が高く、失禁を伴う過活動膀胱でさらに差が明らかである。過活動膀胱症状は経時的な変動が大きく、長期間の縦断的調査によれば発症率は6~40%、寛解率は40%程度である。リスク因子は肥満、排尿症状の併存、うつ症状などである。過活動膀胱症状は多面的にQOLに悪影響を及ぼす。

Epidemiology (疫学) と overactive bladder (過活動膀胱) で検索された455編のうちの45編とその後の検索による文献を追加して50編を引用した。

成人を対象とした過活動膀胱(OAB)に関する疫学的な調査のうち大規模なもの(サンプル数1,000以上)を表13に示した<sup>1-17)</sup>。

頻度は対象(年齢、性別、民族、地域)の特性に影響される。加齢とともに頻度が上昇することは一貫しているため、対象の年齢構成によって頻度は異なる。性別では一般に女性に頻度が高く、特に失禁のある過活動膀胱ではより明らかである。ただし、高齢者層では男性の頻度が高くなる報告もある。いくつかの民族を同時に調査した結果では、民族差はあまり大きくなかった(男性で26~33%、女性で27~46%)<sup>18)</sup>。調査手法は電話調査、郵便調査、面接調査、診察調査などと多様で、それによるバイアスが生じる。また、過活動膀胱の定義が曖昧であり、過活動膀胱症状と判断する症状の種類や重症度で頻度は大きく異なる<sup>19)</sup>。以上から、成人の過活動膀胱症状の有症状率は15%程度(2.1~33.9%)であり、報告による違いは、遺伝的背景より対象や調査手法、診断基準の影響が大きいようである。

これらの有症状率から、2008年で世界人口の10.7%が過活動膀胱であり、2018年には20.1%(実数:5億4,600万人)になると予測され、特にアジア、アフリカ、南米で増加が著しい<sup>20)</sup>。その医療費は、直接経費だけで、欧州2,000万人で42億ユーロ(約6,000億円)<sup>21)</sup>などの試算がある。米国では、直接費用だけで、2007年は659億ドル、2015年762億ドル、2020年826億ドルと増加している<sup>22)</sup>。

長期間の縦断的な研究がいくつか報告されており、発症率は19.3%(6~40%)、寛解率39%(29.8~43%)であった<sup>23-27)</sup>。

他疾患との関連では、過活動膀胱は肥満や他の健康指標の悪化と関連し、その関連性は腹圧性尿失禁よりも強いとされる<sup>28, 29)</sup>。リスク因子としては、米国女性では肥満、喫煙、炭酸飲料摂取があり<sup>30)</sup>、男性ではBMI 27.5までは過活動膀胱の頻度は低下し、そ

表 13 大規模研究による過活動膀胱症状の有症状率

著者	発表年	地域	年齢	標本数	過活動膀胱症状の有症状率			
					全体	男性	女性	失禁あり
Milsom <sup>†</sup>	2001	欧州 6 カ国	40 歳以上	16,776	16.6%	15.6%	17.4%	6.0%
Lapitan <sup>†</sup>	2001	アジア諸国	18 歳以上	5,502			53.1%	11.4%
Stewart <sup>†</sup>	2003	米国	18 歳以上	5,204	16.6%	16.0%	16.9%	6.1%
Corcos <sup>†</sup>	2004	カナダ	35 歳以上	3,249	18.1%	14.8%	21.2%	2.3%
Moorthy <sup>†</sup>	2004	アジア諸国	18 歳以上	2,369		29.9%		13.0%
Temml <sup>†</sup>	2005	オーストリア	20 歳以上	2,418	13.5%	10.2%	16.8%	4.1%
Homma <sup>†</sup>	2005	日本	40 歳以上	4,570	12.4%	14.3%	10.8%	6.4%
Irwin <sup>†</sup>	2006	西欧 5 カ国	18 歳以上	19,165	11.8%	10.8%	12.8%	4.9%
Yu <sup>†</sup>	2006	台湾	30 歳以上	1,827	16.9%	16.0%	18.3%	4.5%
Kajiwara <sup>†</sup>	2006	日本	7~12 歳	5,282	17.8%	19.1%	16.6%	6.0%
Tikkinen <sup>†</sup>	2007	フィンランド	18 歳以上	3,727	8.0%	6.5%	9.3%	3.2%
Choo <sup>†</sup>	2007	韓国	40 歳以上	2,005	26.1%	20.8%	31.3%	11.3%
Safarinejad <sup>†</sup>	2009	イラン	15~55 歳	8,748			18.2%	5.6%
Chung <sup>†</sup>	2009	韓国	5~13 歳	16,516	16.6%	17.4%	15.8%	4.5%
Lee <sup>†</sup>	2011	韓国	18 歳以上	2,000	12.2%	10.0%	14.3%	2.9%
Wang <sup>†</sup>	2011	中国	18 歳以上	14,844	6.0%	5.9%	6.0%	1.8%
Chen <sup>†</sup>	2012	台湾	20 歳以上	1,581			20.9%	9.1%
Moreira <sup>†</sup>	2013	ブラジル	30 歳以上	3,000	7.6%	5.1%	10.0%	4.0%
Wen <sup>†</sup>	2014	中国	40 歳以上	9,805	2.1%			1.1%
Fang <sup>17)</sup>	2016	中国	18~97 歳*	2,161			8.8%	
Ng <sup>11)</sup>	2017	台湾	≥40 歳	1,469			33.1%	
Kim <sup>12)</sup>	2017	韓国	19~107 歳	10,795			5.2%	
Kim <sup>13)</sup>	2017	韓国	19~107 歳	94,554		2.9%		
Funada <sup>2)</sup>	2018	日本	30~74 歳	4,645	11.8%	15.3%	10.1%	
Ninomiya <sup>10)</sup>	2018	日本	20~79 歳 (平均 40.4 歳)	4,804	8.1%			
Wang <sup>14)</sup>	2018	中国	≥40 歳	4,136	23.9%	21.4%	26.4%	
Yoo <sup>16)</sup>	2018	韓国	≥40 歳	2,080	19.7%	19.5%	19.9%	
Chuang <sup>5)</sup>	2019	中国・台湾・韓国	40 歳以上	8,284	20.8%	19.5%	22.1%	
Mckellar <sup>6)</sup>	2019	米国	18 歳以上	122,606			4.4%	
Plata <sup>7)</sup>	2019	コロンビア	18 歳以上 (18~89 歳)	1,060	31.8%			
Yee <sup>15)</sup>	2019	香港	≥40 歳	1,000	15.1%			
Przydacz <sup>3)</sup>	2020	ポーランド	40 歳以上	6,005	33.9%	26.8%	39.5%	
Xing <sup>9)</sup>	2020	中国	5~14 歳	10,133	9.1%			
Nagai <sup>8)</sup>	2021	日本	27~82 歳**	12,198			9.5%	5.4%
Al Edwan <sup>4)</sup>	2021	中近東	40 歳以上	2,297			53.8%	49.1%
Sheikh <sup>1)</sup>	2022	パキスタン	男性平均 37.8±13.7 歳. 女性平均 38.3±13.7 歳	1,291	6.4%	2.4%	10.2%	

\* 婦人科患者, \*\* 看護師, † 「過活動膀胱診療ガイドライン [第 2 版]. リッチヒルメディカル, 2015」より引用

表 14 本邦の大規模疫学研究による過活動膀胱の類型別有症状率 (%)<sup>49)</sup>

	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 回以上	毎日	小計	
男性	4.9	3.4	8.3	4.3	1.6	5.9	14.3
女性	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。

れ以上では上昇していた<sup>31)</sup>。日本人では、肥満との関連性は低く<sup>32)</sup>、排尿症状の併存、うつ症状<sup>27)</sup>、過敏性腸症候群<sup>33)</sup>、70 歳以上でうつ症状、飲酒、肥満<sup>34)</sup>などがリスク因子とされている。

過活動膀胱は、仕事や QOL、精神衛生に影響し<sup>35,36)</sup>、男女とも性生活に影響があり<sup>37,38)</sup>、自尊心、家族関係、性生活、仕事、精神衛生などに関連する<sup>19,39)</sup>。

帝王切開は、自然分娩と比較して腹圧性尿失禁、過活動膀胱、骨盤臓器脱のハザード比が有意に低く、経膈手術分娩 (operative vaginal delivery) は、便失禁と骨盤臓器脱のハザード比が有意に高かった<sup>40)</sup>。また、同様に分娩様式では、経膈分娩は帝王切開よりも腹圧性尿失禁と過活動膀胱の頻度が高く、それぞれの症状も悪かった<sup>41)</sup>。また、過活動膀胱は子宮脱と巨大児出産歴が有意に関連していた<sup>42)</sup>。抗コリン薬が有効であった過活動膀胱が抗コリン薬中断後に再発する場合、OAB-wet が独立したリスク因子であった<sup>43)</sup>。特発性パーキンソン病も、過活動膀胱の独立したリスク因子で、年齢に依存し 65~74 歳において最も多かった<sup>44)</sup>。過活動膀胱発症率は、特発性パーキンソン病診断後 10 年間で 1.54% であった。年齢は過活動膀胱のリスク因子であり<sup>45)</sup>、フレイルは過活動膀胱の予測因子と報告されている<sup>46)</sup>。

また、ピッツバーグ睡眠質問票 (PSQI) >5 と尿中アルブミン/クレアチニン比  $\geq 9.3 \text{ mg/gCr}$  は、過活動膀胱の症状悪化の独立したリスク因子であった<sup>47)</sup>。さらに、65 歳以上、最近の喫煙、睡眠障害、メタボリック症候群、腸内細菌叢として連鎖球菌が、尿意切迫感・切迫性尿失禁の増悪因子であると報告され、プロトンポンプ阻害薬の使用は、腸内細菌叢の共生バランス失調 (ディスバイオシス) を起こし、増悪させるという仮説も提言された<sup>48)</sup>。

本邦の 40 歳以上を対象とした大規模疫学調査では、過活動膀胱症状を排尿回数が 1 日 8 回以上かつ尿意切迫感が週 1 回以上と定義した<sup>49)</sup>。全体の有症状率は 12.4% で (表 14)、加齢とともに上昇し、50 歳代から 70 歳代では男性が明らかに高かった (図 6)。2002 年の人口構成から過活動膀胱症状を有する人の実数は 810 万人と推定された (2012 年の人口構成では実数は 1,040 万人で有症状率は 14.1% と推定された)。過活動膀胱症状の生活全般に対する影響は、少しある以上が 53.0%、ある以上が 11.2% であった。領域別には、心の問題 (少しある以上 41.9%)、睡眠・活力 (36.9%)、身体的活動 (33.9%)、仕事・家事 (28.7%)、社会的役割 (22.0%) であった (図 7)。医療機関への受診率は過活動膀胱症状のある人の 22.7% (男性 36.4%、女性 7.7%) であった<sup>50)</sup>。

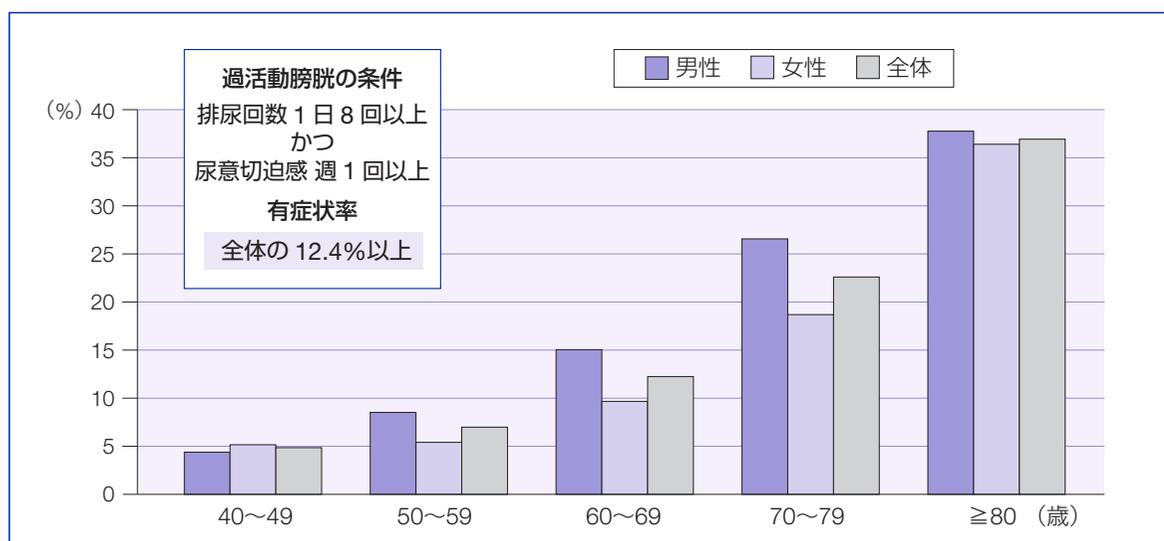


図6 本邦の大規模疫学研究による過活動膀胱の有症状率<sup>49)</sup>

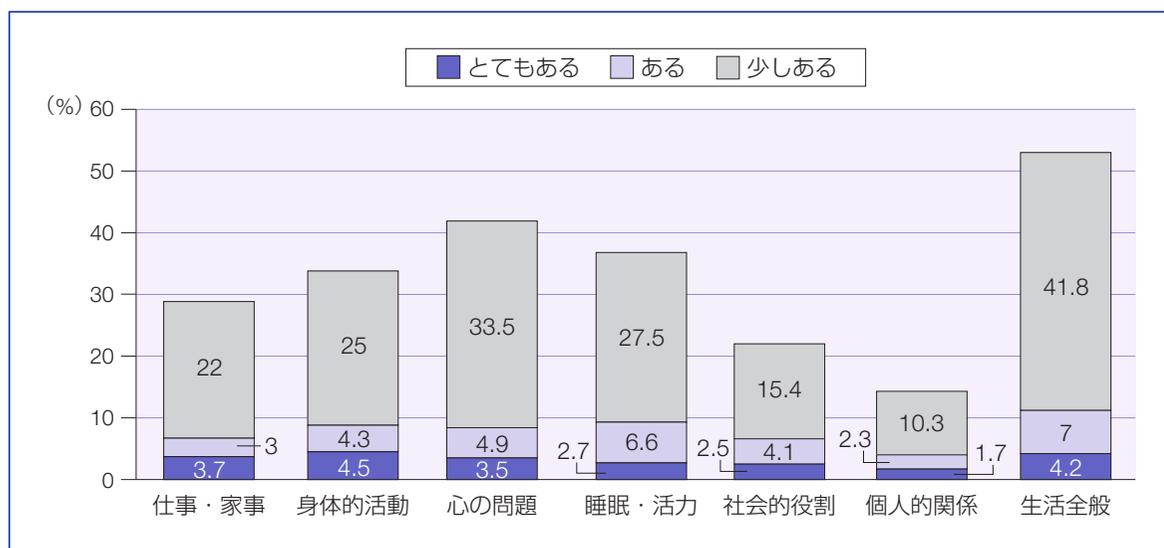


図7 本邦の大規模疫学研究による過活動膀胱のQOLに対する影響<sup>49)</sup>  
(四捨五入のため本文と整合性のない点がある。)

#### 参考文献

- 1) Sheikh MA, Fawad A, Rabbani KJ et al. Overactive bladder: a multicenter study in Pakistan. *J Pak Med Assoc* 2022; 72: 17-21
- 2) Funada S, Kawaguchi T, Terada N et al; Nagahama Study Group. Cross-sectional epidemiological analysis of the Nagahama Study for correlates of overactive bladder: genetic and environmental considerations. *J Urol* 2018; 199: 774-778
- 3) Przydacz M, Golabek T, Dudek P et al. Prevalence and bother of lower urinary tract symptoms and overactive bladder in Poland, an Eastern European Study. *Sci Rep* 2020; 10: 19819
- 4) Al Edwan G, Abdelazim MS, Salhab SE et al. The prevalence of overactive bladder symptoms in women in Algeria, Egypt, Jordan and Lebanon: a cross-sectional population-based survey. *Adv Ther* 2021; 38: 1155-1167

- 5) Chuang YC, Liu SP, Lee KS et al. Prevalence of overactive bladder in China, Taiwan and South Korea: results from a cross-sectional, population-based study. *Low Urin Tract Symptoms* 2019; 11: 48-55
- 6) Mckellar K, Bellin E, Schoenbaum E, Abraham N. Prevalence, risk factors, and treatment for overactive bladder in a racially diverse population. *Urology* 2019; 126: 70-75
- 7) Plata M, Bravo-Balado A, Robledo D et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms and overactive bladder in men and women over 18 years old: the Colombian overactive bladder and lower urinary tract symptoms (COBaLT) study. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 200-207
- 8) Nagai K, Homma Y, Ideno Y, Hayashi K. Prevalence and factors associated with overactive bladder and stress urinary incontinence in the Japan Nurses' Health Study. *Menopause* 2021; 29: 129-136
- 9) Xing D, Wang YH, Wen YB et al. Prevalence and risk factors of overactive bladder in Chinese children: a population-based study. *Neurourol Urodyn* 2020; 39: 688-694
- 10) Ninomiya S, Naito K, Nakanishi K, Okayama H. Prevalence and risk factors of urinary incontinence and overactive bladder in Japanese women. *Low Urin Tract Symptoms* 2018; 10: 308-314
- 11) Ng SC, Hu SW, Chen GD. A community-based epidemiological survey of overactive bladder and voiding dysfunction in female Taiwanese residents aged 40 years and above. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2017; 56: 811-814
- 12) Kim SY, Bang W, Choi HG. Analysis of the prevalence of and factors associated with overactive bladder in adult Korean women. *PLoS One* 2017; 12: e0185592
- 13) Kim SY, Bang W, Choi HG. Analysis of the prevalence and associated factors of overactive bladder in adult Korean men. *PLoS One* 2017; 12: e0175641
- 14) Wang JY, Liao L, Liu M et al. Epidemiology of lower urinary tract symptoms in a cross-sectional, population-based study: the status in China. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e11554
- 15) Yee CH, Chan CK, Teoh JYC et al. Survey on prevalence of lower urinary tract symptoms in an Asian population. *Hong Kong Med J* 2019; 25: 13-20
- 16) Yoo TK, Lee KS, Sumarsono B et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms in population aged 40 years or over, in South Korea. *Investig Clin Urol* 2018; 59: 166-176
- 17) Fang A, Yang X, Wang YJ et al. OAB epidemiological survey of general gynaecology outpatients and its effects on patient quality of life. *Neurourol Urodyn* 2016; 35: 29-35
- 18) Coyne KS, Margolis MK, Kopp ZS, Kaplan SA. Racial differences in the prevalence of overactive bladder in the United States from the epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. *Urology* 2012; 79: 95-101
- 19) Chen YC, Ng SC, Chen SL et al. Overactive bladder in Taiwanese women: re-analysis of epidemiological database of community from 1999 to 2001. *Neurourol Urodyn* 2012; 31: 56-59
- 20) Irwin DE, Kopp ZS, Agatep B et al. Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. *BJU Int* 2011; 108: 1132-1138
- 21) Reeves P, Irwin D, Kelleher C et al. The current and future burden and cost of overactive bladder in five European countries. *Eur Urol* 2006; 50: 1050-1057
- 22) Ganz ML, Smalarz AM, Krupski TL et al. Economic costs of overactive bladder in the United States. *Urology* 2010; 75: 526-532, 532.e1-18
- 23) Donaldson MM, Thompson JR, Matthews RJ et al; Leicestershire MRC Incontinence Study Group. The natural history of overactive bladder and stress urinary incontinence in older women in the community: a 3-year prospective cohort study. *Neurourol Urodyn* 2006; 25: 709-716
- 24) Wennberg AL, Molander U, Fall M et al. A longitudinal population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in women. *Eur Urol* 2009; 55: 783-791
- 25) Malmsten UG, Molander U, Peeker R et al. Urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms: a longitudinal population-based survey in men aged 45-103 years. *Eur Urol* 2010; 58: 149-156
- 26) Heidler S, Mert C, Temml C, Madersbacher S. The natural history of the overactive bladder syndrome in females: a long-term analysis of a health screening project. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 1437-1441
- 27) Hirayama A, Torimoto K, Matsusita C et al. Risk factors for new-onset overactive bladder in older subjects: results of the Fujiwara-kyo study. *Urology* 2012; 80: 71-76
- 28) Teleman PM, Lidfeldt J, Nerbrand C et al; WHILA study group. Overactive bladder: prevalence, risk factors and relation to stress incontinence in middle-aged women. *BJOG* 2004; 111: 600-604
- 29) McGrother CW, Donaldson MM, Hayward T et al; Leicestershire MRC Incontinence Study Team. Urinary storage symptoms and comorbidities: a prospective population cohort study in middle-aged and older women.

- Age Ageing* 2006; 35: 16-24
- 30) Dallosso HM, McGrother CW, Matthews RJ, Donaldson MM; Leicestershire MRC Incontinence Study Group. The association of diet and other lifestyle factors with overactive bladder and stress incontinence: a longitudinal study in women. *BJU Int* 2003; 92: 69-77
  - 31) Link CL, Steers WD, Kusek JW, McKinlay JB. The association of adiposity and overactive bladder appears to differ by gender: results from the Boston Area Community Health survey. *J Urol* 2011; 185: 955-963
  - 32) Ohgaki K, Horiuchi K, Kondo Y. Association between metabolic syndrome and male overactive bladder in a Japanese population based on three different sets of criteria for metabolic syndrome and the Overactive Bladder Symptom Score. *Urology* 2012; 79: 1372-1378
  - 33) Matsumoto S, Hashizume K, Wada N et al. Relationship between overactive bladder and irritable bowel syndrome: a large-scale internet survey in Japan using the overactive bladder symptom score and Rome III criteria. *BJU Int* 2013; 111: 647-652
  - 34) Ikeda Y, Nakagawa H, Ohmori-Matsuda K et al. Risk factors for overactive bladder in the elderly population: a community-based study with face-to-face interview. *Int J Urol* 2011; 18: 212-218
  - 35) Coyne KS, Sexton CC, Kopp ZS et al. The impact of overactive bladder on mental health, work productivity and health-related quality of life in the UK and Sweden: results from EpiLUTS. *BJU Int* 2011; 108: 1459-1471
  - 36) Milsom I, Kaplan SA, Coyne KS et al. Effect of bothersome overactive bladder symptoms on health-related quality of life, anxiety, depression, and treatment seeking in the United States: results from EpiLUTS. *Urology* 2012; 80: 90-96
  - 37) Irwin DE, Milsom I, Reilly K et al. Overactive bladder is associated with erectile dysfunction and reduced sexual quality of life in men. *J Sex Med* 2008; 5: 2904-2910
  - 38) Coyne KS, Sexton CC, Thompson C et al. The impact of OAB on sexual health in men and women: results from EpiLUTS. *J Sex Med* 2011; 8: 1603-1615
  - 39) Dmochowski RR, Newman DK. Impact of overactive bladder on women in the United States: results of a national survey. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 65-76
  - 40) Blomquist JL, Muñoz A, Carroll M, Handa VL. Association of delivery mode with pelvic floor disorders after childbirth. *JAMA* 2018; 320: 2438-2447
  - 41) Handa VL, Pierce CB, Muñoz A, Blomquist JL. Longitudinal changes in overactive bladder and stress incontinence among parous women. *Neurourol Urodyn* 2015; 34: 356-361
  - 42) Ahmad SM, Aznal SS, Tham SW. Prevalence of overactive bladder syndrome (OABS) among women with gynaecological problems and its risk factors in a tertiary hospital, Negeri Sembilan, Malaysia: implication for primary healthcare providers. *Malays Fam Physician* 2015; 10: 2-8
  - 43) Kim A, Lee KS, Kim TB et al. Incidence and risk factors of recurrence of overactive bladder symptoms after discontinuation of successful medical treatment. *Investig Clin Urol* 2017; 58: 42-47
  - 44) Lin FY, Yang YC, Lin CL, Lee LJ. Increased risk of overactive bladder in patients with idiopathic Parkinson's disease: insight from a nationwide population-based cohort study. *PLoS One* 2018; 13: e0193783
  - 45) Yang E, Hu SW, Chen SL et al. A 3-year longitudinal survey of overactive bladder in community-dwelling male residents aged 40 years and above. *Low Urin Tract Symptoms* 2021; 13: 356-360
  - 46) Suskind AM, Quanstrom K, Zhao S et al. Overactive bladder is strongly associated with frailty in older individuals. *Urology* 2017; 106: 26-31
  - 47) Okamoto T, Hatakeyama S, Ando M et al. The impact of microalbuminuria on overactive bladders: results from a community-based four-year longitudinal study in Japan. *Neurourol Urodyn* 2020; 39: 1567-1575
  - 48) Okuyama Y, Okamoto T, Sasaki D et al. The influence of gut microbiome on progression of overactive bladder symptoms: a community-based 3-year longitudinal study in Aomori, Japan. *Int Urol Nephrol* 2022; 54: 9-16
  - 49) 本間之夫, 柿崎秀宏, 後藤百万ほか: 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. 日排尿機能会誌 2003; 14: 266-277
  - 50) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2015

# 6

## 発症メカニズム

過活動膀胱症状ならびに排尿筋過活動の発症メカニズムについては、いまだ十分には解明されていないが、明らかに神経疾患に起因すると考えられる神経因性とそれ以外の非神経因性の2つの機序に大別される。過活動膀胱患者全体でみると、原因が同定できない特発性過活動膀胱が大半を占める。その一方で、概念的には、過活動膀胱症状の発症要因は、①膀胱や尿道からの求心性神経伝達の病的亢進と②脳における求心性神経入力の処理障害の2つに分類できる<sup>1)</sup>。

### 1 神経因性 (表15)

**要約** 過活動膀胱の神経因性の発症メカニズムとしては、脳における蓄尿期の下部尿路からの求心性神経入力の処理障害と脊髄・末梢神経レベルでの蓄尿期の下部尿路からの求心性神経伝達の病的亢進が考えられる。

本ガイドライン第2版(2015)<sup>2)</sup>の「第6章 発症メカニズム」を参照し、overactive bladder (OAB, 過活動膀胱), detrusor overactivity (排尿筋過活動), urge/urgency [尿意切迫(感)], pathophysiology (病態, 病態生理), mechanism [(発症)機序・メカニズム], etiology (病因), pathogenesis (病因論), neurogenic/neurogenic bladder (神経因性, 神経因性膀胱)をキーワードとして文献検索し、この中から特に病態に関するものを選定して8編を引用した。

下部尿路機能は、それを制御する複雑な中枢神経系および末梢神経のネットワークによって制御されているため、様々な神経疾患によって障害される。過活動膀胱症状も様々な神経疾患で生じることが知られている<sup>1)</sup>。機能的脳画像解析法の最近の進歩によって、膀胱蓄尿時に働いている中枢神経系を直接解析することが可能となった。このような解析法を用いて、特発性過活動膀胱とされる患者においても、膀胱充満に伴う脳の特定の領域の活動性変化が健常者と異なることが明らかとなってきた<sup>3)</sup>。このことは、明らかな神経疾患の合併のない過活動膀胱患者においても、脳における求心性神経入力の処理が健常者と異なっており、神経因性の要因が関与することを示唆している。このように考えると、厳密に、過活動膀胱の発症メカニズムを神経因性と非神経因性に分けること自体に問題があるが、ここでは過活動膀胱症状を呈する代表的な神経疾患(表15)の概要を解説する。詳細は本ガイドライン第2版<sup>2)</sup>第6章「発症メカニズム」

表 15 過活動膀胱の発症メカニズム (神経因性)

1. 脳疾患
脳血管障害 (脳出血・脳梗塞), パーキンソン病, 多系統萎縮症, 正常圧水頭症, 進行性核上性麻痺, 大脳白質病変, 脳腫瘍 など
2. 脊髄疾患
脊髄損傷, 多発性硬化症, 脊椎変性疾患 (変形性脊椎症・椎間板ヘルニア), 急性散在性脳脊髄炎, 急性横断性脊髄炎, HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) など
3. 馬尾・末梢神経疾患
腰部脊柱管狭窄症, 糖尿病性末梢神経障害 など

HAM: human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) associated myelopathy

p.84 を参照されたい。今回の改訂では特に、機能的脳画像解析を用いた最新知見を追加した。

## 1) 脳疾患

脳幹部橋より上位の中樞は一般に、蓄尿期の排尿反射の抑制や排尿の随意調節にかかわっていると考えられている<sup>1)</sup>。したがって、このレベルでの障害では、一般に、排尿の随意的抑制ができなくなり、排尿筋過活動や過活動膀胱症状を呈することが知られている。とりわけ、前頭葉の障害が排尿筋過活動や過活動膀胱症状の発症に関連しているとされる。

機能的脳画像を用いた検討により、健常者では、膀胱充満に伴って、島の活動性が緩徐に増強するのに対して、過活動膀胱患者では、膀胱充満時に前帯状皮質の活動性が異常に亢進し、この活動性亢進は高齢者ほど低容量で誘発されやすいことが報告されている<sup>3)</sup>。さらに、膀胱を人為的に拡張しない低容量の状態でも、切迫性尿失禁が誘発されやすい患者固有の状況の写像を見せることによって尿意切迫感が誘発された際の機能的脳画像の変化を検討した最近の報告では、尿意切迫感が誘発された際には、前頭前野および帯状皮質や傍海馬領域の活動性亢進が認められることが示された<sup>4,5)</sup>。

興味深いことに、一見特発性過活動膀胱と考えられている高齢患者の中に、前頭葉を中心とした大脳白質病変を多く認めることから、大脳白質病変がその原因として隠れていることが示唆されている<sup>6)</sup>。特発性過活動膀胱患者を対象に、バイオフィードバックを利用した骨盤底筋訓練を行った場合、治療反応者では、治療不応者と比べて大脳白質病変が高度で、治療前には膀胱急速充満によって背側前帯状皮質、補足運動野および島の活動性亢進を認め、治療後は、これらの領域の活動性亢進が抑制されたのに対して、治療不応者では治療前にこれらの領域の活動性亢進を認めず、治療後も変化しなかった<sup>7,8)</sup>。さらに、難治性過活動膀胱患者に対して仙骨神経刺激療法を行った場合も同様に、治療前に前帯状皮質、島、背外側前頭前野の活動性が高いほうが治療によく反応し、治療後にはこれらの領域の活動性が減弱することが報告されている<sup>9)</sup>。これらの報告は、大脳白質の変化に伴って生じる前頭葉や辺縁皮質の機能障害が過活動膀胱の発症に関与することを示唆するものである。

代表的な疾患としては、大脳白質病変のほかに、脳血管障害(脳梗塞, 脳出血), パーキンソン病, 多系統萎縮症, 進行性核上性麻痺, 正常圧水頭症, 脳腫瘍などが挙げられる。

## 2) 脊髄疾患

多発性硬化症, 頸髄症, 脊髄損傷(不完全核上型損傷)などの脊髄疾患では高率に排尿筋過活動を呈し, 膀胱知覚がある程度温存されていると, 過活動膀胱症状を呈する<sup>1)</sup>。他方, 典型的な完全脊髄損傷例では, 膀胱知覚は消失し, 排尿筋過活動と排尿筋外尿道括約筋協調不全を呈する。この場合, 排尿筋過活動はあっても尿意切迫感を伴わないため過活動膀胱とは呼ばない。

## 3) 馬尾・末梢神経疾患

馬尾・末梢神経障害では, 一般的に, 知覚神経障害による尿意低下・消失と, 運動神経障害による排尿筋低活動・無収縮が生じるとされているが, 過活動膀胱症状を呈する場合がある<sup>1)</sup>。代表的な病態として, 腰部脊柱管狭窄症による馬尾神経障害や糖尿病性末梢神経障害が挙げられる。

### 参考文献

- 1) Salvatore S (Chair), Rademakers K, DeLancey J et al. Pathophysiology of urinary incontinence, faecal incontinence and pelvic organ prolapse. Abrams P, Cardozo L, Wagg A, Wein A eds. Incontinence 6th Edition 2017. 6th International Consultation on Incontinence. ICI-ICS. 2017. p.361-495
- 2) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2015
- 3) Griffiths D, Tadic SD, Schaefer W, Resnick NM. Cerebral control of the bladder in normal and urge-incontinent women. *Neuroimage* 2007; 37: 1-7
- 4) Clarkson BD, Wei Z, Karim HT et al. Neuroimaging of situational urgency and incontinence provoked by personal urgency cues. *Neurourol Urodyn* 2022; 41: 166-173
- 5) Locke JA, Macnab A, Garg S et al. Characterizing the cortical pathways underlying visual trigger induced urinary urgency incontinence by functional MRI. *Neurourol Urodyn* 2022; 41: 48-53
- 6) Tadic SD, Griffiths D, Murrin A et al. Brain activity during bladder filling is related to white matter structural changes in older women with urinary incontinence. *Neuroimage* 2010; 51: 1294-1302
- 7) Griffiths D, Clarkson B, Tadic SD, Resnick NM. Brain mechanisms underlying urge incontinence and its response to pelvic floor muscle training. *J Urol* 2015; 194: 708-715
- 8) Clarkson BD, Griffiths D, Resnick NM. Do brain structural abnormalities differentiate separate forms of urgency urinary incontinence? *Neurourol Urodyn* 2018; 37: 2597-2605
- 9) Weissbart SJ, Bhavsar R, Rao H et al. Specific changes in brain activity during urgency in women with overactive bladder after successful sacral neuromodulation: a functional magnetic resonance imaging study. *J Urol* 2018; 200: 382-388

## 2 非神経因性

### 1) 総論 (男女共通)

**要約** 明らかな神経疾患が同定されない非神経因性過活動膀胱の発症メカニズムとして、生活習慣の乱れや関連する異常（高血圧、代謝異常）に伴う血管内皮機能障害、自律神経系の亢進、全身・局所の炎症、あるいは隣接する腸管の機能的異常がその発生に関与している可能性があり、基礎研究、臨床研究からのエビデンスも増えている。加齢は過活動膀胱の重要な発症要因ではあるが、生活習慣の乱れや関連する異常に伴う酸化ストレスは、血管内皮機能障害、自律神経系の亢進、炎症をもたらし、さらには年齢層に関係ない加齢変化の原因と考えることもできることから、さらに上流に位置づけることができる。

**メタボリック症候群** 肥満に複数の関連異常〔高血圧、糖尿病、脂質異常症（ただし、高コレステロール血症は含まない）の2つ以上〕が併存している状態。医学的定義に基づく用語であるが、日本独自の定義に基づく（国際的定義は若干異なる）。併存障害のない肥満単独は、通常想定されていない。日本人には非肥満の高血圧、糖尿病、脂質異常症（メタボリック症候群ではない）が多い。「喫煙や多量飲酒」という生活習慣の乱れでも血管内皮機能障害は起こる。

※以上より、日本人の多数を包含する用語として「生活習慣の乱れや関連する異常（高血圧、代謝異常）」とした。代謝異常には、糖尿病、耐糖能異常、脂質異常症を含む。

本ガイドライン第2版（2015年<sup>1)</sup>の第6章「発症メカニズム」を参照し、「特発性」と考えられていた一群の病態を中心に、PubMed、医中誌などにより2013年以降の文献を中心に、overactive bladder（過活動膀胱）、aging（加齢）、lifestyle（生活習慣）、oxidative stress（酸化ストレス）をキーワードとして検索し、抽出された論文67編のうち主要な13編を引用した。

膀胱血流障害、自律神経の活動亢進、膀胱の加齢、膀胱の炎症は、本ガイドライン第2版<sup>1)</sup> p.91～93を参照されたい。この第3版では新たに酸化ストレス、機能的腸管異常を追加した。

#### a. 酸化ストレス

加齢、生活習慣の乱れや関連する異常（高血圧、代謝異常）は、細胞レベルではエネルギー産生にかかわるミトコンドリアを障害し、reactive oxygen species (ROS) といった細胞内の活性酸素が増大し、脂質、蛋白、炭水化物、DNAが障害されて、最終的に細胞死に至る一連の酸化ストレス反応をもたらす<sup>2-4)</sup>。この機序は、血管内皮機能障害、自律神経の亢進、全身・局所の炎症発生にも関与する。酸化ストレスを伴う膀胱血流障害は、知覚神経の亢進<sup>5)</sup>、膀胱壁内の除神経、除神経過敏の原因となり過活動膀胱が

起こる(本ガイドライン第2版<sup>1)</sup>参照)。尿中の酸化ストレスマーカー(8-hydroxy-2'-deoxyguanosine: 8-OHdG)の上昇が,下部尿路症状と関連するというコホート研究が本邦から報告されている<sup>5,6)</sup>。膀胱血流障害や酸化ストレスがより重度になったり,長時間持続したりした場合には,過活動膀胱が排尿筋低活動を伴う排尿筋過活動(detrusor overactivity with detrusor underactivity: DO-DU = detrusor hyperactivity with impaired contractile function: DHIC)や低活動膀胱に進展する可能性が示唆されている<sup>7-9)</sup>。

## b. 機能的腸管異常

膀胱と腸管は中胚葉総排泄腔由来の同じ発生原基で,ともに骨盤神経,一部迷走神経からの神経支配を受ける<sup>10)</sup>。膀胱と腸管は,後根神経節内で2割程度の同一の神経細胞を共有し,クロストークといわれる現象を起こす<sup>10)</sup>。このことが,知覚系の cross sensitization(相互感作)という病態を引き起こし<sup>11-13)</sup>,過活動膀胱の成因となることが推測される。過敏性腸炎の患者の33.3%が過活動膀胱を有しているとも報告されている<sup>14)</sup>。その他の隣接臓器(前立腺,子宮)の影響も示唆されている。

## 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン[第2版]. リッチヒルメディカル, 2015
- 2) Oakley R, Tharakan B. Vascular hyperpermeability and aging. *Aging Dis* 2014; 5: 114-125
- 3) Andersson KE, Nomiya M, Yamaguchi O. Chronic pelvic ischemia: contribution to the pathogenesis of lower urinary tract symptoms (LUTS): a new target for pharmacological treatment? *Low Urin Tract Symptoms* 2015; 7: 1-8
- 4) Birdler LA. Is there a role for oxidative stress and mitochondrial dysfunction in age-associated bladder disorders? *Ci Ji Yi Xue Za Zhi* 2020; 32: 223-226
- 5) Masuda H, Kihara K, Saito K et al. Reactive oxygen species mediate detrusor overactivity via sensitization of afferent pathway in the bladder of anesthetized rats. *BJU Int* 2008; 101: 775-780
- 6) Matsumoto T, Hatakeyama S, Imai A et al. Relationship between oxidative stress and lower urinary tract symptoms: results from a community health survey in Japan. *BJU Int* 2019; 123: 877-884
- 7) Nomiya M, Yamaguchi O, Akaihata H et al. Progressive vascular damage may lead to bladder underactivity in rats. *J Urol* 2014; 191: 1462-1469
- 8) Yoshida M, Yamaguchi O. Detrusor underactivity: the current concept of the pathophysiology. *Low Urin Tract Symptoms* 2014; 6: 131-137
- 9) Shimizu S, Nagao Y, Kurabayashi A et al. Aging-related severe hypertension induces detrusor underactivity in rats. *Life Sci* 2021; 283: 119855
- 10) Herrity AN, Rau KK, Petruska JC et al. Identification of bladder and colon afferents in the nodose ganglia of male rats. *J Comp Neurol* 2014; 522: 3667-3682
- 11) Peyronnet B, Mironska E, Chapple C et al. A comprehensive review of overactive bladder pathophysiology: on the way to tailored treatment. *Eur Urol* 2019; 75: 988-1000
- 12) Persson R, Wensaas KA, Hanevik K et al. The relationship between irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, chronic fatigue and overactive bladder syndrome: a controlled study 6 years after acute gastrointestinal infection. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 66
- 13) Majima T, Funahashi Y, Kawamorita N et al. Role of microglia in the spinal cord in colon-to-bladder neural crosstalk in a rat model of colitis. *NeuroUrol Urodyn* 2018; 37: 1320-1328
- 14) Matsumoto S, Hashizume K, Wada N et al. Relationship between overactive bladder and irritable bowel syndrome: a large-scale internet survey in Japan using the overactive bladder symptom score and Rome III criteria. *BJU Int* 2013; 111: 647-652

## 2) 女性における発症メカニズム

女性特有の過活動膀胱の発症のメカニズムとして、主に①女性ホルモン、②骨盤底弛緩・骨盤臓器脱 (pelvic organ prolapse: POP) の2点が挙げられる。

### a. 女性ホルモン

#### 要約

女性ホルモンの過活動膀胱を含めた下部尿路症状に対する影響を検討した論文では、過活動膀胱は女性ホルモン低下による閉経関連尿路生殖器症候群と関連づけて述べられることが多い。下部尿路への直接効果を検討した研究は少ないが、エストロゲンの低下は虚血、酸化ストレス反応を起こし障害をもたらす。また、プロゲステロンは、過活動膀胱の原因となっているという報告もある。しかし、女性ホルモンと過活動膀胱の発症については、未知な部分が多い。

Overactive bladder(過活動膀胱), estrogen(エストロゲン), menopause(閉経)をキーワードとして検索し、抽出された42編のうち主要な3編とガイドライン<sup>1)</sup>を引用した。

#### (1) 酸化ストレス

閉経動物モデルによるエストロゲン低下は、膀胱虚血、酸化ストレスをもたらし、エストロゲン補充は予防効果があることが示唆されている<sup>2,3)</sup>。

#### (2) 閉経関連尿路生殖器症候群 (genitourinary syndrome of menopause: GSM)<sup>4)</sup>

外陰萎縮と類義語で、2014年に提唱され、エストロゲン低下に伴う単なる外陰萎縮だけではなく、下部尿路症状および性機能障害を包含する複合的な疾患概念である。本邦での疫学調査は少なく、罹患率は不明な点が多い。

#### 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2015
- 2) Rehfuss A, Schuler C, Maxemous C et al. Cyclical estrogen and free radical damage to the rabbit urinary bladder. *Int Urogynecol J* 2010; 21: 489-494
- 3) Malone L, Schuler C, Leggett RE, Levin RM. Effect of estrogen and ovariectomy on response of the female rabbit urinary bladder to two forms of in vitro oxidative stress. *Int Urogynecol J* 2014; 25: 791-798
- 4) Portman DJ, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause* 2014; 21: 1063-1068

## b. 骨盤臓器脱 (pelvic organ prolapse: POP)

**要約** 様々な疫学調査によると、骨盤臓器脱を有すると過活動膀胱の頻度が高くなる。骨盤臓器脱と過活動膀胱の関係においては、骨盤臓器脱による膀胱出口部閉塞が原因とする説が多い。骨盤臓器脱を手術で修復すると、過活動膀胱が改善する。しかし、成因についてはまだ不明な点が多い。

Overactive bladder (過活動膀胱) と pelvic organ prolapse (骨盤臓器脱) をキーワードとして検索し、抽出された 236 編の論文のうち 12 編を引用した。

骨盤臓器脱は、女性の過活動膀胱の成因として重要な疾患であり、本ガイドライン第3版において診療アルゴリズムに新たに評価項目として追加された。

スウェーデンの地域住民を対象とした疫学調査では、過活動膀胱を有する頻度は、骨盤臓器脱の有無により、ある場合 22.5% (102/454)、ない場合 3.9% (196/5,035) と報告されている<sup>1)</sup>。また、中国の一般婦人科外来受診患者 2,161 例の過活動膀胱有症率は、骨盤臓器脱がある場合 25.8%、ない場合が 8.6% と報告されている<sup>2)</sup>。このように、骨盤臓器脱患者が過活動膀胱を有する頻度は、骨盤臓器脱を有さない患者よりも高い。

骨盤臓器脱の脱出の部位による過活動膀胱の頻度の差については、骨盤臓器脱術後 2,933 例における前向き観察研究で、術前の頻尿は前腔壁と尖部の脱出、切迫性尿失禁は前腔壁の脱出に多く合併していたとの報告がある<sup>3)</sup>。また、骨盤臓器脱の進行度による過活動膀胱の頻度は、進行していない骨盤臓器脱でやや多いとの報告が多い<sup>4,5)</sup>。

骨盤臓器脱が過活動膀胱を起こす基本的誘因は、骨盤臓器脱による膀胱出口部閉塞とされ<sup>6)</sup>、術後に切迫性尿失禁を含む過活動膀胱症状が消失または改善されることが報告されている<sup>3,7)</sup>。一般的に骨盤臓器脱患者の最大尿流量は骨盤臓器脱を有さない患者よりも低く<sup>8)</sup>、さらに排尿筋過活動を認める患者では尿流量が最も低いという報告があり、閉塞と排尿筋過活動は関連があるとされ<sup>9)</sup>、閉塞を解除すると排尿筋過活動の消失または改善がみられたとの報告もある<sup>7)</sup>。また、膀胱伸展により尿路上皮などよりアデノシン三リン酸 (ATP)、アセチルコリンのような化学因子が遊離し、尿路上皮自体や尿路上皮下に存在する知覚神経や間質細胞を介して、尿意切迫感や排尿筋収縮を誘発するという仮説があり<sup>10,11)</sup>、膀胱の過伸展も過活動膀胱と関連があるとされる。さらに、重度の膀胱瘤では膀胱頸部が牽引されて尿道が開き、尿が尿道内に入り、排尿筋収縮が誘発されるという説もある<sup>12)</sup>。過活動膀胱と骨盤臓器脱の病態生理についてはまだ不明な点が多い。

### 参考文献

- 1) Tegerstedt G, Maehle-Schmidt M, Nyrén O, Hammarström M. Prevalence of symptomatic pelvic organ prolapse in a Swedish population. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2005; 16: 497-503
- 2) An F, Yang X, Wang YJ et al. OAB epidemiological survey of general gynaecology outpatients and its effects on patient quality of life. *Neurourol Urodyn* 2016; 35: 29-35
- 3) Karjalainen PK, Tolppanen AM, Mattsson NK et al. Pelvic organ prolapse surgery and overactive bladder

- symptoms — a population-based cohort (FINPOP). *Int Urogynecol J* 2022; 33: 95-105
- 4) Burrows LJ, Meyn LA, Walters MD, Weber AM. Pelvic symptoms in women with pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 982-988
  - 5) Liao YH, Ng SC, Chen GD. Correlation of severity of pelvic organ prolapse with lower urinary tract symptoms. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2021; 60: 90-94
  - 6) de Boer TA, Salvatore S, Cardozo L et al. Pelvic organ prolapse and overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 30-39
  - 7) Tomoe H. Improvement of overactive bladder symptoms after tension-free vaginal mesh operation in women with pelvic organ prolapse: correlation with preoperative urodynamic findings. *Int J Urol* 2015; 22: 577-580
  - 8) Coates KW, Harris RL, Cundiff GW, Bump RC. Uroflowmetry in women with urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Br J Urol* 1997; 80: 217-221
  - 9) Rosenzweig BA, Pushkin S, Blumenfeld D, Bhatia NN. Prevalence of abnormal urodynamic test results in continent women with severe genitourinary prolapse. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 539-542
  - 10) Ferguson DR, Kennedy I, Burton TJ. ATP is released from rabbit urinary bladder epithelial cells by hydrostatic pressure changes — a possible sensory mechanism? *J Physiol* 1997; 505. 2: 503-511
  - 11) Yoshida M, Inadome A, Maeda Y et al. Non-neuronal cholinergic system in human bladder urothelium. *Urology* 2006; 67: 425-430
  - 12) Jung SY, Fraser MO, Ozawa H et al. Urethral afferent nerve activity affects the micturition reflex; implication for the relationship between stress incontinence and detrusor instability. *J Urol* 1999; 162: 204-212

### 3) 男性における発症メカニズム

男性における過活動膀胱の発症メカニズムとして重要なものは、主に①膀胱出口部閉塞とそれに伴う膀胱組織の二次的変化と②加齢に伴うテストステロン低下の2点が挙げられる。本ガイドライン第2版<sup>1)</sup>も参照されたい。

#### a. 膀胱出口部閉塞<sup>1-9)</sup>

##### 要約

膀胱出口部閉塞があると二次的に膀胱機能の変化が誘発され、それに伴い過活動膀胱が生じると推定されている。前立腺肥大症では蓄尿・排尿のサイクルごとに膀胱伸展・高圧・虚血・再灌流が繰り返され、徐々に上皮・神経・平滑筋に様々な変化がもたらされる。特に膀胱血流障害は酸化ストレスを引き起こし、ラジカルが上皮・神経・平滑筋の障害をもたらすと考えられている。

Overactive bladder (過活動膀胱), benign prostatic hyperplasia (前立腺肥大症), bladder outlet obstruction (膀胱出口部閉塞), pathophysiology (病態生理) をキーワードとして検索し、本ガイドライン第2版<sup>1)</sup>を参考として主要な8編を引用した。

##### 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2015
- 2) Speakman MJ, Brading AF, Gilpin CJ et al. Bladder outflow obstruction — a cause of denervation supersensitivity. *J Urol* 1987; 138: 1461-1466
- 3) Christ GJ, Day NS, Day M et al. Increased connexin43-mediated intercellular communication in a rat model of bladder overactivity in vivo. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284: R1241-R1248
- 4) de Jongh R, van Koeveering GA, van Kerrebroeck PE et al. Alterations to network of NO/cGMP-responsive

- interstitial cells induced by outlet obstruction in guinea-pig bladder. *Cell Tissue Res* 2007; 330: 147-160
- 5) Steers WD, Ciambotti J, Etzel B et al. Alterations in afferent pathways from the urinary bladder of the rat in response to partial urethral obstruction. *J Comp Neurol* 1991; 310: 401-410
  - 6) Araki I, Du S, Kamiyama M et al. Overexpression of epithelial sodium channels in epithelium of human urinary bladder with outlet obstruction. *Urology* 2004; 64: 1255-1260
  - 7) Kim JC, Yoo JS, Park EY et al. Muscarinic and purinergic receptor expression in the urothelium of rats with detrusor overactivity induced by bladder outlet obstruction. *BJU Int* 2008; 101: 371-375
  - 8) Yokoyama O, Nagano K, Kawaguchi K et al. The influence of prostatic urethral anesthesia in overactive detrusor in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1994; 151: 1554-1556
  - 9) Yokoyama O, Yusup A, Oyama N et al. Improvement in bladder storage function by tamsulosin depends on suppression of C-fiber urethral afferent activity in rats. *J Urol* 2007; 177: 771-775

## b. 内分泌環境の変化<sup>1-6)</sup>

**要約** テストステロン低下は血管内皮機能障害を介して膀胱機能に影響することから、テストステロン低下が過活動膀胱を惹起する可能性が推定されている。しかし、テストステロン値と過活動膀胱との間に有意の相関があるという報告はきわめて少ない。

Overactive bladder (過活動膀胱), testosterone (テストステロン) をキーワードとして検索し、本ガイドライン第2版<sup>1)</sup>を参考として主要な5編を引用した。

### 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2015
- 2) Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y et al. Low testosterone level is an independent determinant of endothelial dysfunction in men. *Hypertens Res* 2007; 30: 1029-1034
- 3) Tek M, Balli E, Cimen B et al. The effect of testosterone replacement therapy on bladder functions and histology in orchietomized mature male rats. *Urology* 2010; 75: 886-890
- 4) Amano T, Imao T, Takemae K et al. Testosterone replacement therapy by testosterone ointment relieves lower urinary tract symptoms in late onset hypogonadism patients. *Aging Male* 2010; 13: 242-246
- 5) Koritsiadis G, Stravodimos K, Mitropoulos D et al. Androgens and bladder outlet obstruction: a correlation with pressure-flow variables in a preliminary study. *BJU Int* 2008; 101: 1542-1546
- 6) Miwa Y, Kaneda T, Yokoyama O. Association between lower urinary tract symptoms and serum levels of sex hormones in men. *Urology* 2008; 72: 552-555

## 要約

過活動膀胱の診断に必ず必要な評価（基本評価①）として、自覚症状の問診、病歴の聴取、過活動膀胱症状スコア（OABSS）、身体所見・神経学的所見、尿検査、残尿測定を行う。症例を選択して行う評価（基本評価②）には、OABSS以外の症状・QOL質問票による評価、排尿日誌、尿流測定、台上診（女性）、直腸診（男性）、尿細菌検査、超音波検査、血液検査がある。

専門医が行う専門的評価としては、膀胱内圧測定・内圧尿流検査などの尿流動態検査、膀胱鏡、尿細胞診、超音波検査以外の尿路・骨盤底画像検査、フレイル・認知症スクリーニング検査がある。

過活動膀胱の診断については、本ガイドライン第2版<sup>1)</sup>の発行以降大きな変更はなく、本章では第2版の内容に沿って簡潔化して記述した。加えて、今回第3版のアルゴリズムにおいて過活動膀胱診断時における評価項目として追加されたフレイル・認知症の評価についても解説する。

過活動膀胱は尿意切迫感を必須症状とする症状症候群で、通常は頻尿、夜間頻尿を伴う。切迫性尿失禁を伴うこともあるが必須症状ではない。過活動膀胱は自覚症状に基づいて診断される疾患概念であるため、診断においては自覚症状の評価が重要となる。過活動膀胱の一般診療においては、自覚症状・病歴、身体所見・神経学的所見、尿検査、排尿日誌などの基本的評価により、過活動膀胱と鑑別すべき疾患の除外診断を行うとともに、残尿測定により排尿障害（尿排出障害）の有無のスクリーニングを行う。

なお、過活動膀胱と鑑別すべき疾患としては、膀胱の異常（膀胱癌、膀胱結石、間質性膀胱炎・膀胱痛症候群）、膀胱周囲の異常（子宮内膜症など）、前立腺・尿道の病気（前立腺癌、慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群、尿道結石）、尿路感染症（急性細菌性膀胱炎、尿道炎、急性細菌性前立腺炎、慢性細菌性前立腺炎など）、その他、尿閉、多尿、心因性頻尿、薬剤の副作用などがある。また、糖尿病に対するSGLT2阻害薬の使用増加に伴う多尿や感染症も重要である<sup>2)</sup>。

過活動膀胱症状を惹起する病態は多岐にわたり、適切な治療方針の選択には必要に応じて様々な追加検査を行うことが必要となるため、専門診療においては必要に応じて尿流動態検査、内視鏡検査などを行い、より正確な病態の評価を行う。フレイル、認知症は治療選択にかかわることもあるため、一般診療と専門診療においてフレイルや認知症の有無に関してスクリーニング評価を行う。また、過活動膀胱は日常生活の支障となり、QOLを障害する疾患であるため、困窮度・QOLの評価も重要となる。

# 1 自覚症状・病歴

## 1) 自覚症状の問診

過活動膀胱症状である尿意切迫感、昼間・夜間頻尿、切迫性尿失禁について問診を行うが、過活動膀胱の必須症状である尿意切迫感の評価が最も重要である。尿意切迫感は「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もの」という愁訴であるが、患者が理解できるように説明することは必ずしも容易ではなく、問診における工夫が必要になる。尿意切迫感 (urgency) は、膀胱に尿が充満するにつれて徐々に強くなってくる正常な尿意 (urge) とは異なり、「急に強い尿意が起こる」異常な尿意である。この点を強調して問診することが重要である。

また、下部尿路症状全般について把握するため、蓄尿症状のみならず、排尿症状 (尿排出症状)、排尿後症状についても問診を行うことが必要であり、女性においては骨盤臓器脱に関連する症状についても問診を行う。〔第2章「基礎知識」p.6 参照〕

## 2) 病歴の聴取

一般的な疾患に関する病歴聴取に加え、膀胱機能に影響を及ぼす可能性のある脳血管障害、パーキンソン病、多発性硬化症などの神経疾患、糖尿病、骨盤臓器脱・尿失禁手術、婦人科的手術や骨盤内手術、放射線治療などの既往、反復する尿路感染、肉眼的血尿、便失禁・便秘、服薬歴〔本ガイドライン第2版<sup>1)</sup>第7章「診断」p.104 表12 参照〕に関して聴取する。膀胱機能とは関係なく、多尿が蓄尿症状の原因となることもあるため、水分摂取量やカフェイン、アルコール摂取に関する生活習慣の聴取も行う。

## 3) 症状質問票

問診による症状の聴取に加えて、症状の重症度評価、下部尿路症状の包括的評価のために症状質問票による評価を行う。

過活動膀胱に関連した、妥当性の検証された日本語版症状質問票としては、過活動膀胱症状スコア (Overactive Bladder Symptom Score: OABSS)、国際前立腺症状スコア (International Prostate Symptom Score: IPSS)、主要下部尿路症状スコア (Core Lower Urinary Tract Symptom Score: CLSS) などがある。過活動膀胱症状スコアは全例に行うことが推奨され、その他の質問票は必要に応じて行う。各質問票については本ガイドライン第2版<sup>1)</sup>第7章「診断」p.105, p.114, p.115 参照。

# 2 QOL の評価

過活動膀胱は、生活の様々な領域で支障となり、QOL を障害するため、困窮度 (bother) や QOL を評価することが望ましい。QOL の評価は質問票 (questionnaire) によって行われ、質問票には包括的質問票 (generic questionnaire) と疾患特異的質問票 (disease-specific

questionnaire) がある。包括的質問票は、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。

包括的質問票としては、妥当性の検証された日本語版 SF-36 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey) が一般的に用いられ、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、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。QOL 質問票を用いた評価を行うことで、過活動膀胱により様々な領域で QOL が障害され、治療により改善することが示されている。

過活動膀胱において妥当性の検証された日本語版 QOL 質問票としては、キング健康調査票 (King's Health Questionnaire: KHQ)、過活動膀胱質問票 (Overactive Bladder-questionnaire: OAB-q) がある。各質問票については、本ガイドライン第 2 版<sup>1)</sup> 第 7 章「診断 付録」p.116, p.118 参照。

その他、過活動膀胱症状に関連する疾患特異的 QOL 質問票としては、尿失禁に対するものとして IIQ (Incontinence Impact Questionnaire)、I-QOL (Quality of life in persons with UI)、ICIQ-SF (International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form) (本ガイドライン第 2 版<sup>1)</sup> p.121 参照)、夜間頻尿に対するものとして N-QOL (Nocturia-Quality of Life: 夜間頻尿 QOL 質問票)<sup>3)</sup> があり、いずれも妥当性の検証された日本語版が使用できる。

### 3 身体所見・神経学的所見

腹部、骨盤、外陰部の診察のほか、仙髄領域に関する神経学的検査を含めて行う。男性における直腸診では前立腺の触診を行い、大きさ、硬さ、硬結の有無、圧痛(前立腺炎を疑う)などの所見を評価する。女性では、骨盤底、生殖器の異常が過活動膀胱の発生に関連することがあるため、一般医家による診療ではルーチン検査として必須ではないが、専門医による診療においては台上診(碎石位による視診・内診)を行うことが推奨される〔第 4 章 CQ2-2 p.31 参照〕。

### 4 尿検査

尿検査は、過活動膀胱症状に関連する尿路感染症、膀胱癌、尿路結石などの疾患を鑑別するために重要なスクリーニング検査で、全例に基本的検査として行う。血尿、膿尿

の有無について、テストテープ検査あるいは尿沈渣により評価を行う。慢性前立腺炎を疑う場合は、前立腺マッサージ後の初尿の顕微鏡検査を行う。尿路感染症があれば、尿細菌培養検査を行う。尿路感染と関連のない血尿があれば、泌尿器科的精査が必要となる。

## 5 残尿測定

下部尿路閉塞が過活動膀胱の原因となることがあるが、残尿の有無は治療選択の重要な要因となるので、残尿測定は治療開始前の重要な評価項目である〔第4章 CQ2-1 p.29 参照〕。残尿測定は、排尿直後に超音波検査により非侵襲的に行う〔第3章「診療アルゴリズム」図3 p.16, 本ガイドライン第2版<sup>1)</sup>第7章「診断」p.107 参照〕。残尿測定専用の超音波残尿自動測定装置も市販されている。

## 6 排尿日誌〔第4章 CQ2-3 p.32 参照〕

排尿日誌は、患者自身（あるいは介護者）が排尿の時刻と排尿量などを排尿のたびに記録するもので、排尿回数、尿失禁回数、1回排尿量、機能的膀胱容量（日常生活における平均最大排尿量）、総排尿量などを知ることができ、膀胱機能の推測に有用な情報を得ることができる。過活動膀胱では、排尿回数が多く、1回排尿量が減少する。特に、頻尿あるいは夜間頻尿を伴う症例では、多尿・夜間多尿との鑑別診断に有用である。排尿記録は、診断、治療選択、治療効果判定に有用であり、初期評価として推奨される。

排尿記録には3様式がある。排尿時刻記録（micturition time chart）は、24時間にわたり昼間と夜間（就寝後から起床時）の排尿時刻のみを記録する。頻度・尿量記録（frequency volume chart: FVC）は、24時間にわたり、昼間と夜間の排尿時刻および排尿時の排尿量を記録するもので、さらに排尿日誌（bladder diary）は排尿時刻と排尿量の記録を基本として、尿失禁回数、水分摂取状況、尿意切迫感、尿失禁の発生状況や程度など、多くの情報を記録するものである。

それぞれの様式の排尿記録を日本排尿機能学会ホームページからダウンロードできる（<http://japanese-continence-society.kenkyuukai.jp/special/?id=15894>）。

## 7 超音波検査

超音波検査により、膀胱結石、膀胱内腫瘍、膀胱壁肥厚、膀胱憩室、水腎症などの病変を疑わせる所見を認める場合には、尿路の器質的病変が下部尿路症状に関与していることもあり、また器質的疾患の合併も考えられるため、泌尿器科的精査が必要となる。骨盤臓器脱に関しても、臓器脱のステージ診断や手術治療後の再発のフォローにおける

経腹的あるいは経会陰的超音波検査の有用性が報告されている<sup>4,5)</sup>。

## 8 血液検査

下部尿路症状を有する中高年の男性においては、前立腺癌のスクリーニングのために、血清前立腺特異抗原 (prostate specific antigen: PSA) の測定が推奨されている。血清 PSA が 4 ng/mL 以上の場合には、泌尿器科専門医による精査が推奨される。また、上部尿路機能障害が疑われる症例では、血清クレアチニンを測定し、異常値を示す場合には、泌尿器科的精査が必要となる。

## 9 尿流動態検査

尿流動態検査 (尿流測定, 膀胱内圧測定, 内圧尿流検査, 尿道内圧測定) は, 専門医による 2 次検査と位置づけられる詳細な下部尿路機能検査で, 蓄尿時および排尿時の膀胱, 尿道機能, 下部尿路閉塞の有無やその程度などを評価できる。神経疾患や下部尿路閉塞を合併する例, 薬物治療の効果不良な例などについては, 本検査による下部尿路機能の評価が推奨される。各尿流動態検査の適応については, 本ガイドライン第 2 版<sup>1)</sup> 第 7 章「診断」p.109 参照。

## 10 膀胱鏡検査

膀胱鏡検査は, 尿道・膀胱内の観察を行う検査で, 膀胱出口部閉塞の原因の評価, 前立腺肥大の評価, 膀胱結石・膀胱腫瘍の有無の診断などに有用である。過活動膀胱患者では一般的には膀胱鏡検査は不要であるが, 過活動膀胱と鑑別を要する疾患である間質性膀胱炎について膀胱粘膜の観察 (ハンナ病変など) として行うことがある。

## 11 その他の尿路・骨盤底の画像診断

過活動膀胱に関する原因疾患の精査, 鑑別すべき疾患の精査, 骨盤臓器脱における詳細な解剖学的情報が必要な場合に, 専門的評価として MRI, CT, 鎖膀胱尿道造影などの画像検査を行うことがある [女性下部尿路症状診療ガイドライン第 2 版<sup>6)</sup> 第 7 章「診断 2 診察」p.111 参照]。また, 排尿時膀胱尿道造影や逆行性尿道造影は, 男性において膀胱憩室, 膀胱尿管逆流, 尿道狭窄などが疑われる場合には有用である [男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン<sup>7)</sup> 第 6 章「診断 3 その他の検査」p.91 参照]。

表 16 日本版 CHS 基準<sup>8)</sup>

項目	評価基準
体重減少	6 カ月で、2 kg 以上の（意図しない）体重減少（基本チェックリスト #11）
筋力低下	握力：男性<28 kg, 女性<18 kg
疲労感	（ここ 2 週間）わけもなく疲れたような感じがする（基本チェックリスト #25）
歩行速度	通常歩行速度<1.0 m/秒
身体活動	① 軽い運動・体操をしていますか？ ② 定期的な運動・スポーツをしていますか？ 上記の 2 つのいずれも「週に 1 回もしていない」と回答
〔判定基準〕 3 項目以上に該当：フレイル， 1～2 項目に該当：プレフレイル， 該当なし：ロバスト（健常）	

表 17 簡易フレイルインデックス（簡易 FI）<sup>9,10)</sup>

1	6 カ月間で 2～3 kg の体重減少がありましたか？	1. はい	0. いいえ
2	以前に比べて歩く速度が遅くなってきたと思いますか？	1. はい	0. いいえ
3	ウォーキング等の運動を週に 1 回以上していますか？	0. はい	1. いいえ
4	5 分前のことが思い出せませんか？	0. はい	1. いいえ
5	（ここ 2 週間）わけもなく疲れたような感じがする	1. はい	0. いいえ
3 項目以上に該当する場合（3 点以上）をフレイル， 1～2 項目に該当する場合（1～2 点）をプレフレイルと判定。			

## 12 フレイルのスクリーニング検査

厚生労働省研究班により策定されたフレイルの定義〔日本版 CHS（Cardiovascular Health Study）基準〕<sup>8)</sup>（表 16），および日本語版 CHS 基準に基づいてより簡便にフレイルを評価できるよう作成された簡易フレイルインデックス（簡易 FI）<sup>9,10)</sup> がフレイル評価に用いられている（表 17）。

## 13 認知症のスクリーニング検査

日本老年医学会により認知機能障害に関するリスク因子として，「75 歳以上」，「HbA1c 8.5% 以上」，「重症低血糖の既往」，「脳卒中の既往」が挙げられている。

いくつか認知機能障害のスクリーニング検査があるが（表 18），いずれもスクリーニング検査であり，検査の目的，検査の所要時間，実施者の職種などの施設の状況に応じて検査を選択する。

表 18 認知機能スクリーニング検査

1. HDS-R [Hasegawa's Dementia Scale-Revised (改訂長谷川式認知症スケール)]
2. Mini-Cog
3. MoCA (Montreal Cognitive Assessment)
4. DASC-21 [Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System-21 items (地域包括ケアシステムにおける認知症アセスメントシート)]
5. MMSE [Mini-Mental State Examination (ミニメンタルステート検査)]
6. ABC-DS [ABC Dementia Scale (ABC 認知症スケール)]

(日本老年医学会ホームページ [https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/tool/tool\\_02.html](https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/tool/tool_02.html) より作成)

## 14 検査・診断の手順 (表 19)

過活動膀胱の検査・診断は、本ガイドラインに示した診療アルゴリズムに沿って行う。

### 1) 一般医家における検査・診断手順

[第3章「診療アルゴリズム 一般医家向けアルゴリズム」p.12 参照]

過活動膀胱を疑う症状を訴えて受診した患者について、基本評価を行う。基本評価①は必須評価として全例に行い、基本評価②は症例を選択して行う。一般的な病歴・既往歴・服薬歴の聴取、身体所見・神経学的所見の検査を行うが、過活動膀胱は症状症候群であり、自覚症状の把握が最も重要である。

下部尿路症状に関する問診により過活動膀胱を疑う場合には、過活動膀胱症状スコア(OABSS)により過活動膀胱症状の定量的評価を行う。水分摂取などを含む生活習慣の聞き取りも有用である。また、過活動膀胱症状以外に、排尿困難などの排尿障害(尿排出障害)に起因する症状を訴える場合には、国際前立腺症状スコア(IPSS)、主要下部尿路症状スコア(CLSS)を使うことにより、より包括的、定量的に自覚症状を評価することができる。

腹圧性尿失禁(咳・くしゃみで尿が漏れる)・膀胱痛(尿が膀胱にたまると痛い)・高度な排尿障害(排尿困難など)の症状、尿閉の既往、再発性尿路感染症、骨盤部の手術・放射線治療の既往、神経疾患の後遺症・合併症(脳血管障害、パーキンソン病、多発性硬化症などに関連した神経症状を有する例など)、骨盤臓器脱(膀胱瘤、子宮脱など)、前立腺癌の疑い(血清PSAが4 ng/mL以上)、超音波検査での異常などの症状、病歴、検査所見がある場合には、専門的な診療を要する可能性が高いので専門医に紹介あるいは相談する。

尿意切迫感症状が確認され、OABSSで質問3(尿意切迫感スコア)が2点以上、合計スコアが3点以上であれば過活動膀胱として尿検査を行う。血尿がある場合には尿路腫瘍や結石などの尿路の器質的疾患の専門的評価が必要となる。膿尿を認める場合には、尿細菌検査を追加する。尿検査異常を認めない場合には、治療対象となる過活動膀胱と診断して治療に進むが、その前に超音波検査による排尿直後の残尿測定を行い、100

表 19 評価方法

基本評価 ① (必須)	基本評価 ② (症例により選択)	専門的評価 (症例により選択)
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 自覚症状の問診 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 蓄尿症状 (過活動膀胱症状)</li> <li>・ 排尿症状 (尿排出症状)</li> <li>・ 排尿後症状</li> </ul> </li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 病歴の聴取 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 既往歴・合併症</li> <li>・ 服薬歴</li> <li>・ 水分摂取習慣</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 排尿日誌</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 過活動膀胱症状スコア (OABSS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● その他の症状質問票 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 国際前立腺症状スコア (IPSS)</li> <li>・ 主要下部尿路症状スコア (CLSS)</li> </ul> </li> <li>● QOL 質問票 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ キング健康調査票 (KHQ)</li> <li>・ 過活動膀胱質問票 (OAB-q)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 日本版 CHS 基準</li> <li>● 簡易フレイルインデックス (簡易 FI)</li> <li>● 認知機能スクリーニング検査</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 身体所見・神経学的所見</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 台上診 (女性), 直腸診 (男性)</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 尿検査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 尿細菌検査</li> <li>● 超音波検査</li> <li>● 血液検査 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血清前立腺特異抗原 (PSA) (男性)</li> <li>・ 血清クレアチニン</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 尿細胞診</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 残尿測定</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 尿流測定 (泌尿器科診療)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 尿流動態検査 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 膀胱内圧測定</li> <li>・ 内圧尿流検査</li> </ul> </li> <li>● 膀胱鏡</li> <li>● その他の尿路・骨盤底の画像診断</li> </ul>

mL 以上の残尿がある場合には排尿障害について専門的精査・治療が必要となる。残尿が 100 mL 未満の場合には治療を開始するが、排尿症状も訴える例、残尿がある例については抗コリン薬投与により、排尿障害が悪化し、残尿の出現あるいは増加をみることもあるので、薬物治療開始後も定期的に残尿の評価を行うことが望ましい。高齢者では安全域性を考慮して残尿量が 50 mL 以上の場合は、専門医へ紹介する。また、明らかな認知症、フレイルのある症例への抗コリン薬投与はこれらの症候の悪化に注意を要するため、これらのスクリーニング評価を行う。

QOL 質問票、台上診 (女性)、直腸診 (男性)、排尿日誌は、全例に必要なルーチン検査ではないが、症例を選んで施行すべき基本評価 ② に含まれる。過活動膀胱は QOL を障害する疾患であるという点で、重症度評価・治療効果評価において QOL を評価することは重要である。過活動膀胱が骨盤臓器脱に関連して起こることがあるので、女性では台上診による外陰部の診察が必要なことがある。男性における直腸診は、前立腺腫大や前立腺癌 (硬結の触知) に関する情報を得ることができる。排尿記録は、多尿・夜間多尿との鑑別診断に有用であり、頻尿あるいは夜間頻尿を伴う症例では、基本評価として推奨される。

表 20 排尿筋低活動 (DU) の臨床的診断基準

① 国際禁制学会 (ICS) で定義されている低活動膀胱症候群の症状がある <sup>12)</sup> 。 「尿勢低下、遷延性排尿 (排尿遅延) および腹圧排尿で特徴づけられ、残尿感はある場合とない場合があり、ときに蓄尿症状を伴う」
② 残尿量の増加、膀胱排尿効率の低下、最大尿流量の低下を伴う。 例：残尿量 > 100 mL, 膀胱排尿効率 < 90%, 最大尿流量 < 10 mL/s
③ 男性では前立腺腫大および有意な膀胱内前立腺突出を除外できる。 例：前立腺体積 < 30 mL, 膀胱内前立腺突出長 < 10 mm
④ 女性では有意な骨盤臓器脱がない。 例：国際禁制学会病期 < III
①～④ を満たせば臨床的に DU と診断し、初期治療を開始できる。

(文献<sup>11)</sup>を参考にして作成)

## 2) 専門医による検査・診断手順

〔第3章「診療アルゴリズム 専門医向け診療アルゴリズム」p.18 参照〕

専門医による診療では、過活動膀胱症状を訴える患者について、一般医家からの紹介例、初診例を問わず、下部尿路症状全般の評価が必要であり、蓄尿症状、排尿症状、排尿後症状を含む包括的な下部尿路症状に関して十分な問診を行うとともに、OABSSに加えて、IPSSあるいはCLSSなどの症状質問票により、包括的、定量的な症状評価を行う。

専門的診療においては、基本評価①および基本評価②〔IPSSやCLSSによる評価に加えて、QOL評価、排尿日誌、尿流測定、台上診(女性)、直腸診(男性)〕をルーチン検査として行う。専門医による治療において認知症、フレイルの存在は治療選択にかかわることがあるため、高齢者においてはフレイル、認知症に関するスクリーニング評価を行う。

問題ある病歴・症状・検査所見を有する患者、および難治性過活動膀胱患者〔第11章 p.266 参照〕については、必要に応じて、尿流動態検査、膀胱鏡、尿細胞診などの専門的評価を行い、病態の診断、他疾患の鑑別など、専門的な精査を行う。排尿筋低活動の正確な診断には内圧尿流検査が必要となるが、日本排尿機能学会により内圧尿流測定を行わない臨床的診断基準が提唱されている<sup>11)</sup>(表20)。

# 15 フレイル評価と関連する基本チェックリスト<sup>13)</sup>〔参考〕

基本チェックリスト<sup>13)</sup>(表21)は、日常生活関連動作、運動器の機能、低栄養状態、口腔機能、閉じこもり、認知機能、抑うつ気分の7領域25個の質問からなる自己記入式質問票で、近い将来介護が必要となるリスクの高い高齢者を抽出するスクリーニング法として厚生労働省により作成され、介護予防把握事業の一部として導入されたチェック票である。基本チェックリストに含まれる項目はフレイルの要素として重要なものであり、本質問票による評価は他のフレイル評価法と有意な相関を示し、また総合点に基づくフレイル状態の評価は予後予測においても有用性が認められている。フレイル状態

表 21 基本チェックリストと構成<sup>13)</sup>

No.	質問項目	回答 (いずれかに○をお付け下さい)	
		0. はい	1. いいえ
1	バスや電車で1人で外出していますか	0. はい	1. いいえ
2	日用品の買物をしていますか	0. はい	1. いいえ
3	預貯金の出し入れをしていますか	0. はい	1. いいえ
4	友人の家を訪ねていますか	0. はい	1. いいえ
5	家族や友人の相談にのっていますか	0. はい	1. いいえ
6	階段を手すりや壁をつたわずに昇っていますか	0. はい	1. いいえ
7	椅子に座った状態から何もつかまらずに立ち上がっていますか	0. はい	1. いいえ
8	15分くらい続けて歩いていますか	0. はい	1. いいえ
9	この1年間に転んだことがありますか	1. はい	0. いいえ
10	転倒に対する不安は大きいですか	1. はい	0. いいえ
11	6カ月間で2~3kg以上の体重減少がありましたか	1. はい	0. いいえ
12	身長 cm 体重 kg (BMI= ) <sup>(注)</sup>		
13	半年前に比べて固いものが食べにくくなりましたか	1. はい	0. いいえ
14	お茶や汁物等でむせることがありますか	1. はい	0. いいえ
15	口の渇きが気になりますか	1. はい	0. いいえ
16	週に1回以上は外出していますか	0. はい	1. いいえ
17	昨年と比べて外出の回数が減っていますか	1. はい	0. いいえ
18	周りの人から「いつも同じことを聞く」などの物忘れがあると言われますか	1. はい	0. いいえ
19	自分で電話番号を調べて、電話をかけることをしていますか	0. はい	1. いいえ
20	今日が何月何日かわからない時がありますか	1. はい	0. いいえ
21	(ここ2週間) 毎日の生活に充実感がない	1. はい	0. いいえ
22	(ここ2週間) これまで楽しんでやれていたことが楽しめなくなった	1. はい	0. いいえ
23	(ここ2週間) 以前は楽にできていたことが今ではおっくうに感じられる	1. はい	0. いいえ
24	(ここ2週間) 自分が役に立つ人間だと思えない	1. はい	0. いいえ
25	(ここ2週間) わけもなく疲れたような感じがする	1. はい	0. いいえ

(注) BMI=体重(kg)÷身長(m)÷身長(m)が18.5未満の場合に該当とする。

## 基本チェックリストの構成

- # 1-5：日常生活関連動作
- # 6-10：運動器の機能
- # 11-12：低栄養状態
- # 13-15：口腔機能
- # 16-17：閉じこもり
- # 18-20：認知機能
- # 21-25：抑うつ気分

の把握のみならず，介入すべき対象領域の特定にも利用できる。国内外のフレイルに関するガイドラインでも妥当性のあるフレイル評価法として挙げられている。

抑うつ気分(質問項目#21~25)を除く20項目のうち10項目以上に該当する場合には，近い将来自立機能を失うリスクが高く，多面的な評価の重要性が示唆されている。

#### 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2015
- 2) 日本糖尿病学会 SGLT2 阻害薬の適正使用に関する委員会. SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation. 2014年6月13日策定, 2020年12月25日改訂  
[http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation\\_SGLT2.pdf](http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation_SGLT2.pdf)
- 3) 日本排尿機能学会/日本泌尿器科学会 編. 夜間頻尿診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2020: 124-126
- 4) García-Mejido JA, González-Díaz E, Ortega I et al. 2D ultrasound diagnosis of middle compartment prolapse: a multicenter study. *Quant Imaging Med Surg* 2022; 12: 959-966
- 5) Liu Z, Sharen G, Wang P et al. Clinical and pelvic floor ultrasound characteristics of pelvic organ prolapse recurrence after transvaginal mesh pelvic reconstruction. *BMC Women's Health* 2022; 22: 102-108
- 6) 日本排尿機能学会/日本泌尿器科学会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2019
- 7) 日本泌尿器科学会 編. 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2017
- 8) Satake S, Arai H. The revised Japanese version of the Cardiovascular Health Study criteria (revised J-CHS criteria). *Geriatr Gerontol Int* 2020; 20: 992-993
- 9) 荒井秀典, 山田 実, 松井康素 ほか. 介護予防ガイド. 平成30年度老人保健事業推進費等補助金(老人保健健康増進等事業)「介護予防の取り組みによる社会保障費抑制効果の検証および科学的根拠と経験を融合させた介護予防ガイドの作成」. 2019  
<https://www.ncgg.go.jp/ri/topics/documents/cgss1.pdf>
- 10) Yamada M, Arai H. Predictive value of frailty scores for healthy life expectancy in community-dwelling older Japanese adults. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16: 1002.e7-e11
- 11) 吉田正貴, 山口 脩, 関戸哲利 ほか. 日本排尿機能学会 UAB コアワーキンググループ報告書. 日排尿機能会誌 2019; 30: 407-411
- 12) Chapple CR, Osman NI, Birdler L et al. Terminology report from the International Continence Society (ICS) Working Group on Underactive Bladder (UAB). *Neurourol Urodyn* 2018; 37: 2928-2931
- 13) 佐竹昭介. 老年医学の展望. 基本チェックリストとフレイル. 日老医誌 2018; 55: 319-328

## 1 行動療法 (表 22)

**要約** 行動療法の目的の一つは膀胱訓練など、排尿習慣を変えることにより膀胱機能を調整することであり、他の一つは骨盤底筋訓練により尿道を閉塞させ、膀胱収縮を抑制、あるいは尿意切迫感を抑制させることにより膀胱を制御することである (表 22)。

### 1) 生活指導 (lifestyle interventions)

様々な生活に関する要素が切迫性尿失禁や下部尿路症状に関与していると考えられているが、生活指導は、体重減少、運動量の増加、禁煙、食事・飲水指導、カフェイン摂取制限など多岐にわたっている<sup>1)</sup>。これらの指導はそのほかの治療 (薬物療法など) と組み合わせで行われていることがある [第 4 章「CQ4-1 生活習慣の改善は、過活動膀胱の治療として推奨されるか?」p.40 参照]。

本治療に関してはそれぞれの要素に関連したキーワードで検索して抽出した論文数、引用した論文を記載する。

#### a. 体重減少

推奨グレード：A

過活動膀胱単独での報告は少ないが、体重増加、body mass index (BMI) と尿失禁 (切迫性・腹圧性尿失禁を含む) との関係については多数の報告があり、体重減少と尿失禁改善における大規模 RCT としての報告がある [レベル 1]。

Overactive bladder (過活動膀胱)、body weight (体重) をキーワードとして検索し、143 編の論文が抽出され、このうち参考となる総説 2 編、RCT 論文 3 編を引用した。リスク因子としてのメタボリック症候群は男女とも過活動膀胱との関連が示唆されているが、女性の過活動膀胱患者と関連している可能性がある<sup>2)</sup>。

運動療法を実施した結果として体重減少し、過活動膀胱の改善をみた RCT が 2 つあるが、次の運動療法で述べる<sup>3,4)</sup>。

表 22 過活動膀胱の行動療法

治療方法		推奨グレード
生活指導	体重減少	A
	運動	C1
	禁煙	C1
	食事・アルコール・飲水指導	B
	便秘の治療	C1
膀胱訓練 (bladder training), 計画療法 (scheduled voiding regimens)		A
理学療法	骨盤底筋訓練	A
	フィードバック訓練, バイオフィードバック訓練	B
行動療法統合プログラム (behavioral modification program: BMP)		A

## b. 運動療法

### 推奨グレード：C1

3カ月の内臓脂肪を減らす運動プログラムによって過活動膀胱が改善する可能性がある〔レベル2〕。

Overactive bladder (過活動膀胱), exercise, physical activity (運動) をキーワードとして検索し、222 編の論文が抽出され、このうち参考となる 2015 年以降の RCT 論文 2 編を引用した。

平均的な運動量が過活動膀胱の改善や、激しい運動が切迫性尿失禁を増悪させるかどうかについての新たな研究はほとんどないが、70 例の若い肥満症の過活動膀胱の女性患者を対象とした3カ月の内臓脂肪を減少させる運動プログラムの効果を検証した RCT がある。運動には骨盤底筋訓練は含まれておらず、この運動プログラムを受けた群は受けなかった群に比べて、BMI、1日排尿回数と1回平均排尿量が有意に改善していた<sup>3)</sup>。中年の経産婦を対象とした前向き観察研究で、運動量が多い群(週43.2 MET)と少ない群(週0 MET)を比較すると11.5年後には運動量が多い群では、腹圧性尿失禁、切迫性尿失禁、混合性尿失禁のいずれも発症率は、運動量が少ない群に比べて低かった<sup>4)</sup>。

## c. 禁煙

### 推奨グレード：C1

禁煙は過活動膀胱や尿失禁の改善につながる可能性がある〔レベル3〕。

Overactive bladder (過活動膀胱), smoking (喫煙) をキーワードとして検索し、61 の論文が抽出され、このうち参考となる前向き観察研究論文 1 編を引用した。

本ガイドライン第2版<sup>†</sup>ではRCTはみられなかったため(レベル5)、推奨グレードC1と記載されている。本ガイドライン第2版<sup>†</sup>以降の検索でもRCTを認めなかった。

喫煙は切迫性尿失禁と関連があるとされているが、禁煙が切迫性尿失禁の改善につながるかどうかについての新しいRCTはない。

インターネット調査を利用した本邦の研究では喫煙が下部尿路症状のリスク因子であることが示され、40歳以下の女性では禁煙期間が長いほど、尿意切迫感と切迫性尿失禁は改善していた<sup>5)</sup>。

<sup>†</sup>日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン[第2版]. リッチヒルメディカル, 2015

#### d. 食事・アルコール・飲水指導

##### 推奨グレード：B

飲水量、カフェイン、アルコール、炭酸飲料摂取と過活動膀胱の関係についての報告がある。低脂肪食が尿失禁を改善し、発症を予防するRCTがある〔レベル2〕。

Overactive bladder (過活動膀胱), caffeine (カフェイン), diet (食事) をキーワードとして検索し、35編の論文が抽出され、このうち参考となる総説1編、RCTの論文2編を引用した。

本ガイドライン第2版<sup>†</sup>では大規模試験はみられなかったため(レベル2)、推奨グレードC1と記載されている。

食事については低脂肪と果物、野菜と穀物とビタミンDのサプリメントの追加は切迫性尿失禁の回数、夜間尿失禁を改善させる可能性があることが知られている<sup>6)</sup>。Marklandらは閉経後女性で過活動膀胱の患者を対象として12週間のビタミンDのサプリメント投与の効果を見た。投与群では非投与群と比較して、切迫性尿失禁の回数が43.0%減少した<sup>7)</sup>。

低脂肪食の指導を閉経後の女性の過活動膀胱患者に行うと、尿失禁が改善したというRCTがある。このRCTでは尿失禁に切迫性尿失禁、腹圧性尿失禁、混合性尿失禁を含んでいるが、低脂肪食の指導を受けた群で、尿失禁回数と新規に発生した尿失禁が有意に減少していた<sup>8)</sup>。

#### e. 便秘の治療

##### 推奨グレード：C1

便秘は過活動膀胱のリスクになりうるということが報告されているが、便秘の改善が過活動膀胱を改善したという明確なエビデンスはない〔レベル5〕。

Overactive bladder (過活動膀胱), lower urinary tract symptoms (下部尿路症状), constipation (便秘) をキーワードとして検索し、377編の論文が抽出され、このうち参考

となる総説1編，RCTの論文1編を引用した。

経産婦を対象とした前向き観察研究で便秘症状は過活動膀胱と関連していたことが報告されているが，便秘の改善が過活動膀胱を改善することを示したRCTはない<sup>9)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Nitti VW, Patel A, Karram M. Diagnosis and management of overactive bladder: a review. *J Obstet Gynaecol Res* 2021; 47: 1654-1665 (Syst)
- 2) Bunn F, Kirby M, Pinkney E et al. Is there a link between overactive bladder and the metabolic syndrome in women? A systematic review of observational studies. *Int J Clin Pract* 2015; 69: 199-217 (Syst)
- 3) Hagovska M, Švihra J, Buková A et al. Effect of an exercise programme for reducing abdominal fat on overactive bladder symptoms in young overweight women. *Int Urogynecol J* 2020; 31: 895-902 (II)
- 4) Alhababi N, Magnus MC, Joinson C, Fraser A. A prospective study of the association between physical activity and lower urinary tract symptoms in parous middle-aged women: results from the Avon longitudinal study of parents and children. *J Urol* 2019; 202: 779-786 (II)
- 5) Kawahara T, Ito H, Yao M, Uemura H. Impact of smoking habit on overactive bladder symptoms and incontinence in women. *Int J Urol* 2020; 27: 1078-1086 (III)
- 6) Le Berre M, Presse N, Morin M et al. What do we really know about the role of caffeine on urinary tract symptoms? A scoping review on caffeine consumption and lower urinary tract symptoms in adults. *NeuroUrol Urodyn* 2020; 39: 1217-1233 (Syst)
- 7) Markland AD, Tangpricha V, Mark Beasley T et al. Comparing vitamin D supplementation versus placebo for urgency urinary incontinence: a pilot study. *J Am Geriatr Soc* 2019; 67: 570-575 (II)
- 8) Rogo-Gupta LJ, Yang L, Stefanick ML et al. Low-fat dietary pattern reduces urinary incontinence in postmenopausal women: post hoc analysis of the Women's Health Initiative Diet Modification Trial. *AJOG Global Reports* 2022; 2: 100044 (II)
- 9) Alhababi N, Magnus MC, Drake MJ et al. Association between constipation and lower urinary tract symptoms in parous middle-aged women: a prospective cohort study. *J Womens Health (Larchmt)* 2021; 30: 1171-1181 (III)

## 2) 膀胱訓練 (bladder training), 計画療法 (scheduled voiding regimens)

Overactive bladder (過活動膀胱) および urgency (尿意切迫感)，かつ scheduled voiding regimens (計画療法)，bladder training (膀胱訓練)，timed voiding (定時排尿)，habit training (習慣排尿法)，prompted voiding (排尿促進法) をキーワードとして 91 編の原著論文を抽出し，本治療法に参考となる RCT 5 編を引用した。

**推奨グレード：A**

膀胱訓練は，尿を我慢させることにより，蓄尿症状を改善させる方法である。広義の膀胱訓練として，定時排尿，習慣排尿法，排尿促進法とあわせて計画療法という。膀胱訓練は通常過活動膀胱あるいは切迫性尿失禁に行われ，無治療に対する優越性や，抗コリン薬とほぼ同等の効果が報告されている〔レベル 1〕。副作用の報告はなく，安全性は高い。

## a. 膀胱訓練 (bladder training)

尿をなるべく我慢させる訓練法であり， bladder training のほかに bladder drill, bladder re-education, bladder retraining などと称される。本ガイドライン第2版<sup>†</sup>では10編のRCTを引用し(レベル1)，推奨グレードAと記載されている。

膀胱訓練については2編の新しいRCTと長期間フォローアップしている報告がある。Firinciらの報告では，膀胱訓練に電気刺激療法とバイオフィードバック訓練を追加した群が他の3群(膀胱訓練のみの群，膀胱訓練にバイオフィードバック訓練を追加した群，膀胱訓練に電気刺激を追加した群)と比較して，最もQOLと夜間排尿回数が改善していた<sup>1)</sup>。91例の女性過活動膀胱患者を対象としたHulbækらの報告では，膀胱訓練は個人への指導でもグループでの指導でも効果は同等であった<sup>2)</sup>。

膀胱訓練の長期的な効果としては，Azuriらの報告がある。45～75歳の過活動膀胱の女性患者を対象にした抗コリン薬，膀胱訓練，骨盤底筋訓練，併用療法の4年間のフォローアップの比較では，アウトカムはほぼ同等で，尿意切迫感の改善率に有意差がみられず，切迫性尿失禁の改善率も同等であった<sup>3)</sup>。

## b. 定時排尿

定時排尿 (timed voiding) とは自立した排尿ができない患者に対して介護者が一定の時間で排尿する機会をつくるもので，尿失禁が生じる前に膀胱を空にする受動的な排尿の計画療法である。切迫性尿失禁や下部尿路症状に対する治療として施行されている。新しいRCTはみられない。

## c. 排尿促進法

本ガイドライン第2版<sup>†</sup>では，RCT2編が引用された。療養施設に入所している112例に排尿促進法，飲水指導，運動などの組み合わせをした群と対照群とのRCTでは，尿失禁は有意に改善したが，便失禁は改善しなかった<sup>4)</sup>。

第2版以降の報告では，88例の(過活動膀胱以外を含む)尿失禁を認める高齢者に，携帯式超音波膀胱容量測定器を用いての排尿促進法が有効であったというRCTがある<sup>5)</sup>。また，少数例ではあるが，超音波膀胱容量測定器を用いた排尿促進法と従来の2～3時間ごとの排尿促進法を比較して，測定器を用いた群で尿失禁量の減少を認めたというRCTの報告がある<sup>6)</sup>。

### 参考文献

- 1) Firinci S, Yildiz N, Alkan H, Aybek Z. Which combination is most effective in women with idiopathic overactive bladder, including bladder training, biofeedback, and electrical stimulation? A prospective randomized controlled trial. *Neurourol Urodyn* 2020; 39: 2498-2508 (II)
- 2) Hulbæk M, Kaysen K, Kesmodel US. Group training for overactive bladder in female patients: a clinical, randomized, non-blinded study. *Int J Urol Nurs* 2016; 10: 88-96 (II)
- 3) Azuri J, Kafri R, Ziv-Baran T, Stav K. Outcomes of different protocols of pelvic floor physical therapy and anti-cholinergics in women with wet over-active bladder: a 4-year follow-up. *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 755-758 (II)

- 4) Schnelle JF, Leung FW, Rao SS et al. A controlled trial of an intervention to improve urinary and fecal incontinence and constipation. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 1504-1511 (II)
- 5) Iwatsubo E, Suzuki M, Igawa Y, Homma Y. Individually tailored ultrasound-assisted prompted voiding for institutionalized older adults with urinary incontinence. *Int J Urol* 2014; 21: 1253-1257 (II)
- 6) Suzuki M, Miyazaki H, Kamei J et al. Ultrasound-assisted prompted voiding care for managing urinary incontinence in nursing homes: a randomized clinical trial. *NeuroUrol Urodyn* 2019; 38: 757-763 (II)

### 3) 理学療法 (physical therapies)

最も一般的に行われている理学療法は骨盤底筋訓練 (pelvic floor muscle training: PFMT) である。その他の理学療法として、フィードバック訓練 (FT) あるいはバイオフィードバック訓練 (BFT) などがある。

#### a. 骨盤底筋訓練

Overactive bladder (過活動膀胱), pelvic floor muscle training (骨盤底筋訓練) をキーワードとして検索し、160 編の論文が抽出され、本治療法の参考となる 2015 年以降の総説 1 編、ガイドライン 1 編、RCT 7 編を引用した。

#### 推奨グレード: A

骨盤底筋訓練は非侵襲性から腹圧性尿失禁治療の第一選択と考えられるが、切迫性尿失禁 (過活動膀胱), 混合性尿失禁にも有効である。様々な RCT が報告されているが、骨盤底筋訓練の方法は種々であり、骨盤底筋訓練の性質上から完全な RCT は困難で、対象とした尿失禁の種類、併用療法の有無、治療期間、評価方法なども報告により一致していない。副作用はほとんどみられない。バイオフィードバック訓練や膀胱訓練など種々の治療法を組み合わせた方法の有用性を支持する RCT による報告は多い [レベル 1]。

本ガイドライン第 2 版<sup>†</sup>では RCT 8 編を引用し (レベル 1), 推奨グレード A と記載されている。

骨盤底筋訓練は骨盤底筋の筋力を増強させて尿道を収縮させ、膀胱機能を制御することである<sup>1)</sup>。骨盤底筋訓練は禁制のメカニズムに関与しており、女性の腹圧性尿失禁に対して有効であることがすでに示されており、切迫性尿失禁にも有効であることが示された。骨盤底筋訓練は副作用がなく、過活動膀胱にも有効で、様々な治療との組み合わせで行われていることが多い<sup>2)</sup>。方法としては口頭指導、パンフレットを渡すものから、体位を変更したり、フィットネスと連携したり、医療専門職の監督下 (supervised) における方法などがあり、膣や肛門の内診による骨盤底筋の収縮を確認するフィードバック訓練、バイオフィードバック訓練を含む方法などが報告されている。特筆すべきはスマートフォンを使用した指導による切迫性尿失禁と混合性尿失禁に対する骨盤底筋訓練の効果を調べた RCT で、少数であるが、治療群で有意に自覚的な尿失禁スコアの改善と治癒の増加が報告されている<sup>3)</sup>。

骨盤底筋訓練の方法、収縮の強さや訓練の回数、期間などの条件が一定しておらず、組み合わせ方法も種々である(女性下部尿路症状診療ガイドライン第2版<sup>2)</sup>参照)。

骨盤底筋訓練の方法による比較では、医療専門職の監督下の指導があったほうが、パッドを用いた尿失禁において有意に治癒率が高いというRCTがある<sup>4)</sup>。60歳以上の女性において、骨盤底筋訓練の医療専門職の指導については、個人であってもグループであっても効果は同等であるというRCTもある<sup>5)</sup>。

骨盤底筋訓練の治癒率は、介入の方法は様々ではあるが、32~87%である。指導の有無や治療のアドヒアランスも不明のため、“少し症状が改善した”という回答を改善と捉えると改善率が高くなる傾向にある<sup>6,7)</sup>。

骨盤底筋訓練に関する新しい機器である筋電図計を用いること、膣内装置(intravaginal resistance devices)、アドヒアランス改善の効果などについてはまだよくわかっていない。

45~75歳の過活動膀胱の女性患者を対象にした抗コリン薬、膀胱訓練、骨盤底筋訓練、併用療法の4年間のフォローアップの比較では、アウトカムはほぼ同等で、尿意切迫感に有意差がみられず、切迫性尿失禁の改善率も同等であった<sup>8)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Bo K, Frawley HC, Haylen BT et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for the conservative and nonpharmacological management of female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 221-244
- 2) 日本排尿機能学会/日本泌尿器科学会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン[第2版]. リッチヒルメディカル, 2019 (GL)
- 3) Wadensten T, Nyström E, Franzén K et al. A mobile app for self-management of urgency and mixed urinary incontinence in women: randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2021; 23: e19439 (I)
- 4) Fitz FF, Gimenez MM, de Azevedo Ferreira L et al. Pelvic floor muscle training for female stress urinary incontinence: a randomised control trial comparing home and outpatient training. *Int Urogynecol J* 2020; 31: 989-998 (I)
- 5) Dumoulin C, Morin M, Danieli C et al; Urinary Incontinence and Aging Study Group. Group-based vs individual pelvic floor muscle training to treat urinary incontinence in older women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 1284-1293 (I)
- 6) Wagg A, Chowdhury Z, Galarneau JM et al. Exercise intervention in the management of urinary incontinence in older women in villages in Bangladesh: a cluster randomised trial. *Lancet Glob Health* 2019; 7: e923-e931 (I)
- 7) Okayama H, Ninomiya S, Naito K et al. Effects of wearing supportive underwear versus pelvic floor muscle training or no treatment in women with symptoms of stress urinary incontinence: an assessor-blinded randomized control trial. *Int Urogynecol J* 2019; 30: 1093-1099 (I)
- 8) Azuri J, Kafri R, Ziv-Baran T, Stav K. Outcomes of different protocols of pelvic floor physical therapy and anti-cholinergics in women with wet over-active bladder: a 4-year follow-up. *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 755-758 (II)

## b. フィードバック訓練, バイオフィードバック訓練

Overactive bladder (過活動膀胱), biofeedback (バイオフィードバック訓練)をキーワードとして検索し, 120編の論文が抽出され, 本治療法に関する総説1編, RCT3編を引用した。

### 推奨グレード: B

治療法の性質上, 大規模な RCT は困難であるが, 多数の小規模 RCT による有効性を支持する根拠はある〔レベル2〕。

フィードバック訓練は, 医療専門職が, 会陰部, 膣, 肛門の収縮を視診, あるいは膣や肛門を触知し, 有効な筋収縮の仕方を指導する方法である。文献によってはこれを supervised PFMT と定義するものもある。バイオフィードバック訓練とは, 筋収縮について, 膣圧, 肛門圧, 筋電図, 超音波による画像などを用いて, 音や光や図形という形で患者に提示し, 異常となっている生理反応を認知させ, 訓練させる方法である。フィードバック訓練あるいはバイオフィードバック訓練は, 骨盤底筋訓練の補助として行われ, 骨盤底筋の筋力を最大化し, 収縮を維持するために必要とされている。

本ガイドライン第2版<sup>†</sup>では RCT 8編を引用し (レベル1), 推奨グレード B と記載されている。

第2版以降で過活動膀胱の切迫性尿失禁に対して, バイオフィードバック訓練と骨盤底筋訓練の併用療法を調べた RCT は4編あり, 1つの RCT では尿失禁回数は同等であったものの<sup>1)</sup>, Voorham らの報告では骨盤底筋訓練にバイオフィードバック訓練を追加した群で尿意切迫感の有意な減少を認めた<sup>2)</sup>。また, Firinci らの報告では, 膀胱訓練に電気刺激療法とバイオフィードバック訓練を追加した群が他の3群 (膀胱訓練のみの群, 膀胱訓練にバイオフィードバック訓練を追加した群, 膀胱訓練に電気刺激を追加した群) と比較して, 最も QOL と夜間排尿回数が改善していた<sup>3)</sup>。

バイオフィードバック訓練に関連したシステマティックレビューでは24編の報告のうち15編では副作用はみられず, 残りの報告で陰用プローブによる不快感が報告されている程度である<sup>4)</sup>。

### 参考文献

- 1) Burgio KL, Goode PS, Locher JL et al. Behavioral training with and without biofeedback in the treatment of urge incontinence in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2293-2299 (II)
- 2) Voorham JC, De Wachter S, Van den Bos TWL et al. The effect of EMG biofeedback assisted pelvic floor muscle therapy on symptoms of the overactive bladder syndrome in women: a randomized controlled trial. *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 1796-1803 (II)
- 3) Firinci S, Yildiz N, Alkan H, Aybek Z. Which combination is most effective in women with idiopathic overactive bladder, including bladder training, biofeedback, and electrical stimulation? A prospective randomized controlled trial. *Neurourol Urodyn* 2020; 39: 2498-2508 (II)
- 4) Herderschee R, Hay-Smith EC, Herbison GP et al. Feedback or biofeedback to augment pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women: shortened version of a Cochrane systematic review. *Neurourol Urodyn* 2013; 32: 325-329 (Syst)

## 4) 行動療法統合プログラム (behavioral modification program: BMP)

Overactive bladder (過活動膀胱), behavioral modification program (行動療法統合プログラム) をキーワードとして検索し、29 編の論文が抽出され、本治療法に関する RCT 2 編とガイドライン 1 編を引用した。

**推奨グレード：A**

行動療法は単独でも有効であるが、種々の方法を併用することにより効果が増強される。医療専門職による生活指導と膀胱訓練、骨盤底筋訓練を組み合わせた行動療法統合プログラムは、無治療、およびそれぞれの単独療法に対する優越性が報告されている〔レベル 1〕。

本ガイドライン第 2 版<sup>†</sup>では RCT 12 編を引用し (レベル 1)、推奨グレード A と記載されている。

医療専門職による行動療法統合プログラムは、生活指導と膀胱訓練、骨盤底筋訓練 (PFMT) を組み合わせ、さらには医療専門職監督下における強化された骨盤底筋訓練 (supervised PFMT)、フィードバック訓練およびバイオフィードバック訓練、さらには電気刺激療法などを含めた包括的な行動療法プログラムであり、薬物療法との併用で有意な改善をみた報告が多い<sup>1)</sup>。

過活動膀胱の男性患者に対して、行動療法単独、薬物療法単独、行動療法と薬物療法の併用療法を施行したところ、併用療法を行ったほうが 6 週間後には排尿回数、夜間排尿回数は改善傾向となったが、12 週間後ではそれぞれに有意差はなかった<sup>2)</sup>。過活動膀胱の治療では女性の結果から行動療法が第一選択となるが、男性の場合でも行動療法の有効性が示された。

60 例の過活動膀胱の女性患者を対象として、4 つの群 (① 構造化された行動療法の口頭の指導を受け、行動療法の冊子を渡された群、② 構造化された行動療法の口頭の指導のみを受けた群、③ 冊子のみ渡された群、④ 構造化されていない行動療法の口頭の指導のみを受けた群) に分類して転帰を調べた小規模な RCT がある。6~8 週間後のアウトカムでは、4 群とも下部尿路症状の重症度、QOL の改善を認めたが、① の構造化された行動療法の口頭の指導と冊子を渡された群が最も下部尿路症状と QOL の改善度が大きかった<sup>3)</sup>。

### 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン [第 2 版]. リッチヒルメディカル, 2015 (GL)
- 2) Burgio KL, Kraus SR, Johnson TM 2nd et al. Effectiveness of combined behavioral and drug therapy for overactive bladder symptoms in men: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 411-419 (II)
- 3) Gezginci E, Iyigun E, Yilmaz S. Comparison of 3 different teaching methods for a behavioral therapy program for female overactive bladder: a randomized controlled trial. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2018; 45: 68-74 (II)

## 5) その他の保存療法

### a. 鍼治療 (acupuncture)

Overactive bladder (過活動膀胱), acupuncture (鍼治療) をキーワードとして検索し、53 編の論文が抽出され、本治療法に関する総説 1 編と RCT 3 編を引用した。

**推奨グレード: C1**

女性過活動膀胱と男性の TURP 後の過活動膀胱で有効性を示した報告がある〔レベル 2〕。

本ガイドライン第 2 版<sup>†</sup>では RCT 3 編を引用し (レベル 3), 推奨グレード C1 と記載されている。

過活動膀胱に対する鍼治療のツボ (経穴) は、第 1, 2, 3 仙骨孔の上〔それぞれ BL31 : 上髎 (じょうりょう), BL32 : 次髎 (じりょう), BL33 : 中髎 (ちゅうりょう)] の位置が多く、他の部位ポイント〔BL21 : 胃兪 (いゆ), BL23 : 腎兪 (じんゆ)] も報告されている<sup>1,2)</sup>。また、SP6 (三陰交) は脛骨神経の刺激部位であり、後述の経皮的脛骨神経刺激法 (percutaneous tibial nerve stimulation: PTNS) の電気針の穿刺部位に相当する。

鍼治療は女性過活動膀胱と男性の経尿道的前立腺切除術 (TURP) 後の過活動膀胱に対し少数例の RCT で有効性が報告されている<sup>3)</sup>。女性の過活動膀胱に対して週 1 回の針治療を施行した群 (118 例) とトルテロジン投薬群 (122 例) に分けて比較した RCT では、両群とも尿意切迫感の回数および夜間排尿回数を減少、1 回排尿量を増大させ、過活動膀胱の症状が改善していた<sup>4)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Engberg S, Cohen S, Sereika SM. The efficacy of acupuncture in treating urge and mixed incontinence in women: a pilot study. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2009; 36: 661-670 (II)
- 2) Emmons SL, Otto L. Acupuncture for overactive bladder: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 138-143 (II)
- 3) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン [第 2 版]. リッチヒルメディカル, 2015 (GL)
- 4) Yuan Z, He C, Yan S et al. Acupuncture for overactive bladder in female adult: a randomized controlled trial. *World J Urol* 2015; 33: 1303-1308 (II)

### b. 催眠療法 (hypnotherapy)

Overactive bladder (過活動膀胱), hypnotherapy (催眠療法) をキーワードとして検索し、8 編の論文が抽出され、本治療法に関する RCT 2 編を引用した。

**推奨グレード: 保留 (保険適用外)**

過活動膀胱に対しての有効性は十分証明されていない〔レベル 2〕。

本ガイドライン第 2 版<sup>†</sup>では RCT 1 編を引用し (レベル 3), 推奨グレード保留と記載されている。

催眠療法と行動療法は両者とも排尿回数、OAB-q SF (Short-Form) の苦痛スコアを有意に改善し、催眠療法は患者満足度 (Patient Global Impression of Improvement: PGI-I) を行動療法に比べ有意に改善したが、他のパラメータの改善は有意ではなかった<sup>1)</sup>。同じグループによるその後に報告された RCT では、64 例の女性の過活動膀胱患者を 2 群 (催眠療法 30 例、薬物療法 34 例) に無作為に割り付けて群間で比較した。2 カ月後には両群とも治療前と比較して切迫性尿失禁が減少しており、治療前後とも両群間に有意差はみられなかった。この研究では同時に fMRI (functional MRI) も施行しており、膀胱に尿が充満している際の脳内ネットワークを確認している。催眠療法はリラクゼーション効果をもたらし、症状に伴う不安感を軽減して患者が自身で症状に対する対処法を身につけることとされている<sup>2)</sup>。

本邦での保険適用はない。

#### 参考文献

- 1) Komesu YM, Sapien RE, Rogers RG, Ketai LH. Hypnotherapy for treatment of overactive bladder: a randomized controlled trial pilot study. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2011; 17: 308-313 (II)
- 2) Ketai LH, Komesu YM, Schrader RM et al. Mind-body (hypnotherapy) treatment of women with urgency urinary incontinence: changes in brain attentional networks. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 224: 498.e1-498.e10 (II)

### c. 蒸気温熱シート

Overactive bladder (過活動膀胱), urgency urinary incontinence (切迫性尿失禁), steam generating sheet (蒸気温熱シート) をキーワードとして検索したが、2015 年以降新たな RCT はなく、本ガイドライン第 2 版<sup>†</sup>と同じであるが、本治療法に参考となる RCT 2 編を引用した。

#### 推奨グレード: C1

過活動膀胱に対する有効性は十分証明されていない [レベル 2]。

蒸気温熱シートは過活動膀胱に対する有効性は十分証明されていないが、下腹部の蒸気温熱シートは過活動膀胱を改善させる可能性がある<sup>1,2)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Kim H, Yoshida H, Suzuki T. Effects of exercise treatment with or without heat and steam generating sheet on urine loss in community-dwelling Japanese elderly women with urinary incontinence. *Geriatr Gerontol Int* 2011; 11: 452-459 (II)
- 2) 山西友典, 納城隆一, 井垣通人, 仁木佳文. 薬物療法抵抗性過活動膀胱に対する蒸気温熱療法の治療効果. 日排尿機能会誌 2011; 22: 264-269 (II)

## 2 薬物療法 (表 23)

**要約** 過活動膀胱において、薬物療法はその治療の根幹をなすものである。様々な薬剤の中で、有効性や安全性について検討がなされているのは $\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬( $\beta_3$ 受容体作動薬)と抗コリン薬である。難治性過活動膀胱に対する薬物療法としてはボツリヌス毒素の膀胱壁内注入療法が行われる。(表 23)

本改訂版においては、女性下部尿路症状診療ガイドライン第2版#の記載を参考とした。なお、文献検索はoveractive bladder(過活動膀胱)にpharmacological treatment(薬物療法)またはdrug treatmentと各薬剤名をキーワードとして、2019年以降の論文をPubMedおよび医中誌により検索した。検索を2019年以降としたのは女性下部尿路症状診療ガイドライン第2版での文献検索期間が2018年までであったためである。

#日本排尿機能学会/日本泌尿器科学会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン[第2版]. リッチヒルメディカル, 2019

### 1) $\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬( $\beta_3$ 受容体作動薬)

蓄尿期には交感神経の活動が優位になり、膀胱平滑筋の $\beta$ アドレナリン受容体( $\beta$ 受容体)は膀胱を弛緩させる。この $\beta$ 受容体は $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ の3つのサブタイプに分類され、ヒト膀胱では $\beta_3$ 受容体が97%を占めており<sup>1)</sup>、膀胱平滑筋の弛緩を受け持つサブタイプも $\beta_3$ サブタイプであることが明らかになっている<sup>2-4)</sup>。このことから、抗コリン薬とは作用機序が異なる過活動膀胱治療薬として開発が進められた。 $\beta_3$ 受容体作動薬は抗コリン薬と同様の有用性を示し、抗コリン作用に基づく副作用がほとんど認められないという特徴がある。

現在、わが国ではミラベグロンとビベグロンの2剤が健康保険適用となっている。

#### 参考文献

- 1) Nomiya M, Yamaguchi O. A quantitative analysis of mRNA expression of  $\alpha 1$  and  $\beta$ -adrenoceptor subtypes and their functional roles in human normal and obstructed bladders. *J Urol* 2003; 170: 649-653
- 2) Igawa Y, Yamazaki Y, Takeda H et al. Functional and molecular biological evidence for a possible  $\beta_3$ -adrenoceptor in the human detrusor muscle. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 819-825
- 3) Takeda M, Obara K, Mizusawa T et al. Evidence for  $\beta_3$ -adrenoceptor subtypes in relaxation of the human urinary bladder detrusor: analysis by molecular biological and pharmacological methods. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288: 1367-1373
- 4) Fujimura T, Tamura K, Tsutsumi T et al. Expression and possible functional role of the  $\beta_3$ -adrenoceptor in human and rat detrusor muscle. *J Urol* 1999; 161: 680-685

表 23 過活動膀胱（頻尿・尿失禁）の治療薬

一般名	用法・用量	推奨グレード
$\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬（ $\beta_3$ 受容体作動薬）		
ミラベグロン	50 mg を 1 日 1 回食後に経口服用	A
ビベグロン	50 mg を 1 日 1 回食後に経口服用	A
抗コリン薬		
オキシブチニン	1 回 2～3 mg を 1 日 3 回経口服用	B
オキシブチニン経皮吸収型製剤	貼付剤 1 枚（オキシブチニン 73.5 mg/枚含有）を 1 日 1 回、1 枚を下腹部、腰部または大腿部のいずれかに貼付	A
プロピペリン	20 mg を 1 日 1 回経口服用。20 mg を 1 日 2 回まで増量可	A
トルテロジン	4 mg を 1 日 1 回経口服用	A
ソリフェナシン	5 mg を 1 日 1 回経口服用。1 日 10 mg まで増量可	A
イミダフェナシン	1 回 0.1 mg を 1 日 2 回、朝食後および夕食後に経口服用 1 回 0.2 mg、1 日 2 回まで増量可	A
フェソテロジン	4 mg を 1 日 1 回経口服用。1 日 8 mg まで増量可	A
プロパンテリン	成人は 1 回 1 錠（15 mg）を 1 日 3～4 回経口服用	C1
フラボキサート	1 回 200 mg を 1 日 3 回経口服用	C1
三環系抗うつ薬（イミプラミンなど）	小児夜尿症に適用	C1
漢方薬（牛車腎気丸）	1 日 7.5 g 2～3 回分割投与	C1
エストロゲン	局所投与（腔剤）	C1 (Expert Opinion)
ボツリヌス毒素	ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法 保険適用：特発性難治性過活動膀胱 神経因性膀胱による難治性切迫性尿失禁	A

本邦においては徐放性トルテロジン酒石酸カプセル（2 mg、4 mg）が認可されているが、非徐放性製剤は認可されていない（参照 デトルシトール® カプセル添付文書）。

フラボキサート、三環系抗うつ薬（イミプラミンなど）、漢方薬（牛車腎気丸）、エストロゲンは、過活動膀胱に対する健康保険適用はない。なお、本ガイドライン作成の規定によれば推奨グレードを C1：Expert Opinion とすべきではあるが、「過活動膀胱」という疾患名が厚生労働省に承認される前から「頻尿・尿失禁」に対して使用されてきた薬剤であり、本ガイドライン第 2 版（2015）<sup>†</sup>と同じ推奨グレードとした。

### a. ミラベグロン（mirabegron）

Overactive bladder（過活動膀胱）と mirabegron（ミラベグロン）をキーワードとして検索し 198 編が抽出され、女性下部尿路症状診療ガイドライン第 2 版に引用されている文献も参考にして 15 編を引用した。

#### 推奨グレード：A

ミラベグロンは本邦で創製・開発され、世界に先駆けて発売された新規作用機序の過活動膀胱治療薬であり、 $\beta_3$ アドレナリン受容体を選択的に作用することにより、膀胱の蓄尿機能を高め、過活動膀胱の諸症状を改善する。本剤の特徴は、症状

や QOL 改善効果は抗コリン薬と同等であることに加えて、抗コリン薬に特徴的な副作用（口内乾燥や便秘など）がほとんど認められない点であり、国内外の多くの臨床試験において、その有効性と安全性が示されている〔レベル 1〕。また、循環器系に対する安全性が示されている〔レベル 1〕。本剤と抗コリン薬との併用療法の有用性についての報告もある〔レベル 1〕。さらに、高齢過活動膀胱患者への有用性に関する報告も多く〔レベル 1〕、認知機能への影響の少なさも複数報告されている〔レベル 1〕。様々な論文において、高い服薬継続率も示されている〔レベル 5〕。

〔解説は「本ガイドライン第 2 版」<sup>†</sup>、「女性下部尿路症状診療ガイドライン第 2 版」<sup>#</sup>を参照。〕

<sup>†</sup>日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン [第 2 版]. リッチヒルメディカル, 2015

<sup>#</sup>日本排尿機能学会/日本泌尿器科学会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン [第 2 版]. リッチヒルメディカル, 2019

過活動膀胱患者に対するミラベグロンの有用性については国内外で多くの報告があるが、この中から 10 編の第 II～IV 相試験の pooled 解析が報告されて、その有用性が再確認されている<sup>1)</sup>。処方されていた薬剤はミラベグロン (25 mg, 50 mg), ソリフェナシン (2.5 mg, 5 mg, 10 mg), トルテロジン徐放剤 (4 mg), プラセボであった。ソリフェナシン 2.5 mg, 10 mg を処方された患者数は少なく解析から除外された。有効性の面では、プラセボに比較しすべての治療群で 24 時間平均尿失禁回数, 24 時間平均排尿回数, 24 時間平均尿意切迫感回数, 1 回排尿量, 平均夜間排尿回数の変化量で改善が認められた。また、24 時間平均尿失禁回数の変化量については 65 歳未満と 65 歳以上で差はみられず、夜間排尿回数の変化量については 65 歳未満と 65 歳以上および 75 歳未満と 75 歳以上のサブ解析で年齢による差はみられなかった。安全性の面では薬剤関連の有害事象による中止例は 1.8% (ミラベグロン), 2.0% (抗コリン薬), 1.6% (プラセボ) であった。薬剤関連の有害事象は 17.2% (ミラベグロン), 21.4% (抗コリン薬), 16.9% (プラセボ) に観察された。口内乾燥が最も頻度が高い有害事象 (ミラベグロン 2.7%, 抗コリン薬 8.7%, プラセボ 2.4%) であった。便秘はミラベグロン 2.1%, 抗コリン薬 2.4%, プラセボ 1.7% であり、治療を要する高血圧はミラベグロン 3.9%, 抗コリン薬 3.2%, プラセボ 3.9% であった。

ミラベグロンとソリフェナシンの単独投与の有効性と安全性に関する 5 つの RCT のメタアナリシスがある<sup>2)</sup>。過活動膀胱症状 (24 時間平均尿失禁回数, 24 時間平均排尿回数, 24 時間平均尿意切迫感回数), 平均 1 回排尿量に対する有効性については 2 群で同等であった。薬剤関連有害事象, 口内乾燥の発現率はソリフェナシン群に比べてミラベグロン群で有意に少なかった。また、残尿量はソリフェナシン群で有意に多かった。高血圧や頻脈の発生は 2 群間で差はなかったが、脈拍はミラベグロン群で有意に多かった。

抗コリン薬による治療に満足が得られなかった症例をミラベグロン 50 mg へ切り替えて 12 週間投与し、患者満足度などを評価した報告がある<sup>3)</sup>。投与 12 週後の治療満足度 (主要評価項目) は 69.3% であった。OABSS と OAB-q SF は 12 週後に有意に改善し、24

時間平均排尿回数, 24時間平均尿意切迫感回数, 24時間平均切迫性尿失禁回数は4週目から有意な改善が観察され, 12週目まで改善が維持された。Global response assessment (GRA: 治療効果に対する自己評価) では12週後に41.8%が中等度以上の改善がみられ, 80.8%がミラベグロンの投与継続を希望し, ミラベグロンへの切り替えによる有効性が確認された。副作用は便秘7.1%, 口内乾燥5.8%, カテーテル操作を必要としない尿の貯留5.2%などで, 重篤なものはなかった。

なお, 女性の混合性尿失禁に対するミラベグロンの有効性については, 国内の2つのRCTの統合データから, 切迫性尿失禁患者と混合性尿失禁患者に分けてpost-hoc解析が行われている<sup>4)</sup>。両群ともに主要評価項目である24時間排尿回数の変化量, 副次評価項目である平均排尿量と24時間の平均尿失禁回数はプラセボに比較して有意に改善した。ミラベグロン投与による尿失禁正常化率は切迫性尿失禁群, 混合性尿失禁群でそれぞれ47.2%, 49.6% (プラセボ42.6%, 39.3%)であり, これはミラベグロンの混合性尿失禁患者における過活動膀胱症状への有効性を示唆している。また, 本邦の使用成績調査の有効性への影響要因解析において, OAB-dry (失禁のないOAB) を基準とした場合, OAB-wet (失禁のあるOAB) は有効性への好影響因子であることが確認されている<sup>5)</sup>。

最近の心血管系の有害事象をミラベグロンと抗コリン薬で比較した大規模研究がある<sup>6)</sup>。これによると, major adverse cardiovascular events (MACE), 急性心筋梗塞, 脳卒中の発症率はミラベグロン群と抗コリン薬群で差はみられなかった。また, 心血管系有害事象関連死亡率や総死亡率について, ミラベグロン群は抗コリン薬群に比して高率ではなかった。年齢(65歳未満, 65歳以上), 心血管系事象のリスクの有無, 以前に過活動膀胱の薬剤投与の有無でも心血管系有害事象の発症率は全体の結果と同様であった。なお, ラットにおいて生殖器系への影響が認められたため, 生殖可能な年齢の患者への投与はできる限り避けるよう注意されている。

高齢者に対するミラベグロンの有効性について, Nakagomiらは日本人の80歳以上に対する有効性と安全性を検討し, OABSS, IPSS, IPSS-QOL, OAB-qスコアの有意な改善とVulnerable Elders Survey (VES-13) スコアの改善も認めている。本試験では尿閉症例はなく, 平均残尿量および尿流測定での流量にベースラインからの有意な変化は認めなかった。さらに, Fridericiaの補正式によるQT時間(QTcF), MMSEスコアに有意な変化はなかった<sup>7)</sup>。また, 地域在住の65歳以上の過活動膀胱患者を対象としたミラベグロン(初回25mg, ただし投与4週または8週後に50mgに増量可)12週間投与のRCT(PILLAR試験)で, 24時間平均排尿回数, 24時間平均尿失禁回数, 平均1回排尿量, 24時間平均尿意切迫感回数, 24時間平均切迫性尿失禁回数の変化量において, プラセボと比較して有意な改善が認められた。また, 安全性のプロフィールはこれまでの報告と同様であり, 65歳以上の高齢過活動膀胱患者に対するミラベグロンの有用性が確認された<sup>8)</sup>。

本試験ではミラベグロンの認知機能への影響も検討されている<sup>9)</sup>。Montreal Cognitive Assessment (MoCA) による認知機能の評価ではベースライン値はミラベグロン群26.9, プラセボ群26.8であった。この値は両群ともに12週後に有意な変化はみられなかった。

MoCA スコアが 26 未満〔25 以下が MCI (軽度認知障害)〕の患者の割合は、投与前はプラセボ群 25.6%、ミラベグロン群 27.1% で、投与後はそれぞれ 25.8%、24.5% であり変化はみられなかった。これらの結果より、ミラベグロンは認知機能への影響がみられないことが示唆された。また、抗コリン薬のほうがミラベグロンに比較して認知症の新規発症のリスクが高いとの報告もある<sup>10,11)</sup>。

高齢女性で切迫性あるいは混合性尿失禁のある患者へのミラベグロンによる治療における介護者の負担軽減に関する報告もある<sup>12)</sup>。切迫性尿失禁あるいは混合性尿失禁を有する高齢者とその介護者がエントリーされた。尿失禁に対して治療希望のない患者とミラベグロン (50 mg, 12 週間) の治療を受けた 2 群の比較が行われている。介護者の負担度は Zarit Burden Scale (ZBS) によって評価された。ミラベグロンを投与された患者では過活動膀胱症状や 1 回排尿量は有意に改善した。治療なし群の総 ZBS スコアは変化がなかったが、ミラベグロン投与群では総 ZBS スコアは有意な改善がみられた。ミラベグロン投与は患者の症状や QOL の改善のみならず、介護者の負担も改善する可能性が示唆されている。

本邦におけるミラベグロンの継続率に関する研究では、抗コリン薬とミラベグロンの治療中止までの期間の中央値と 12 カ月後の継続率はそれぞれ 91 日と 24%、245 日と 41% であった ( $p < 0.0001$ )<sup>13)</sup>。また、海外のミラベグロンと抗コリン薬の継続率を比較した前向き試験の報告では、有意差はないものの、ミラベグロンのほうが抗コリン薬より投与期間が長い傾向があることが示されている。また、服薬中止・切り替え・追加投与をした患者のうち、最多の 47.4% が「効果がみられない」を理由にしており、薬剤の有効性が継続率と関係していることが示唆されている<sup>14)</sup>。

さらに、英国での後ろ向き試験ではあるが、実臨床に即した下部尿路症状に対する薬剤の単独あるいは併用療法の継続率が報告されている<sup>15)</sup>。男性ではミラベグロン単独投与の 1 年継続率は 40.9%、各種抗コリン薬では 20~30% であった。また、女性ではミラベグロン 43.5%、抗コリン薬 27~39% であった。

なお、男性に対するミラベグロンの投与については、本章「6 前立腺肥大症に合併する男性の過活動膀胱に対する薬物療法」p.220 を参照されたい。

## 参考文献

- 1) Chapple CR, Cruz F, Cardozo L et al. Analysis of a large integrated clinical trial database of patients with overactive bladder receiving mirabegron, antimuscarinics, or placebo. *Eur Urol* 2020; 77: 119-128 (I)
- 2) Wang J, Zhou Z, Cui Y et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of mirabegron and solifenacin monotherapy for overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 22-30 (Meta)
- 3) Ko KJ, Choo MS, Chang YS et al. A multicenter prospective study for overactive bladder patient treatment satisfaction with mirabegron after being unsatisfied with antimuscarinic therapy (FAVOR study). *Neurourol Urodyn* 2020; 39: 2417-2424 (IV)
- 4) Takahashi S, Mishima Y, Kuroishi K, Ukai M. Efficacy of mirabegron, a  $\beta_3$ -adrenoreceptor agonist, in Japanese women with overactive bladder and either urgency urinary incontinence or mixed urinary incontinence: post-hoc analysis of pooled data from two randomized, placebo-controlled, double-blind studies. *Int J Urol* 2022; 29: 7-15 (I)
- 5) 三島裕司, 田淵裕美, 宇野 豊. ミラベグロンの有効性への影響要因分析 — 過活動膀胱患者を対象とした国内製造販売後調査データから —. *泌外* 2021; 34: 861-869 (V)

- 6) Hoffman V, Hallas J, Linder M et al; mirabegron PMR-PASS study group. Cardiovascular risk in users of mirabegron compared with users of antimuscarinic treatments for overactive bladder: findings from a non-interventional, multinational, cohort study. *Drug Saf* 2021; 44: 899-915 (III)
- 7) Nakagomi H, Mitsui T, Shimura H et al. Mirabegron for overactive bladder in frail patients 80 years or over (HOKUTO study). *BMC Urol* 2022; 22: 40 (IV)
- 8) Wagg A, Staskin D, Egel E et al. Efficacy, safety, and tolerability of mirabegron in patients aged  $\geq 65$ yr with overactive bladder wet: a phase IV, double-blind, randomised, placebo-controlled study (PILLAR). *Eur Urol* 2020; 77: 211-220 (I)
- 9) Griebing TL, Campbell NL, Mangel J et al. Effect of mirabegron on cognitive function in elderly patients with overactive bladder: MoCA results from a phase 4 randomized, placebo-controlled study (PILLAR). *BMC Geriatr* 2020; 20: 109 (I)
- 10) Welk B, McArthur E. Increased risk of dementia among patients with overactive bladder treated with an anticholinergic medication compared to a beta-3 agonist: a population-based cohort study. *BJU Int* 2020; 126: 183-190 (V)
- 11) Matta R, Gomes T, Juurlink D et al. Receipt of overactive bladder drugs and incident dementia: a population-based case-control study. *Eur Urol Focus* 2021: S2405-4569 (21) 00288-1. In press (V)
- 12) Zachariou A, Filiponi M, Kaltsas A et al. Mirabegron alleviates the degree of burden experienced by caregivers of older females with mixed or urge incontinence: a prospective study. *Clin Interv Aging* 2021; 16: 291-299 (II)
- 13) Soda T, Tashiro Y, Koike S et al. Overactive bladder medication: persistence, drug switching, and reinitiation. *Neurourol Urodyn* 2020; 39: 2527-2534 (V)
- 14) Carlson KV, Rovner ES, Nair KV et al. Persistence with mirabegron or antimuscarinic treatment for overactive bladder syndrome: findings from the PERSPECTIVE registry study. *Low Urin Tract Symptoms* 2021; 13: 425-434 (III)
- 15) Ali M, Landeira M, Covernton PJO et al. The use of mono- and combination drug therapy in men and women with lower urinary tract symptoms (LUTS) in the UK: a retrospective observational study. *BMC Urol* 2021; 21: 119 (V)

## b. ビベグロン (vibegron)

Overactive bladder (過活動膀胱) と vibegron (ビベグロン) をキーワードとして検索し 39 編が抽出され、女性下部尿路症状診療ガイドライン第 2 版に引用されている文献も参考にして 10 編を引用した。

### 推奨グレード：A

ビベグロンは世界に先駆けて本邦で行われた第 III 相試験により、その安全性と有効性が確認され、2018 年に発売された新規  $\beta_3$  アドレナリン受容体作動薬 ( $\beta_3$  受容体作動薬) である。本剤の特徴は、分子構造にピロリジン環を有し、肝代謝の影響を受けにくい点である。CYP3A4 や 2D6 などの酵素に対する阻害作用・誘導作用を示さなかったため、薬物相互作用がほとんどみられないとされている。また、肝機能や腎機能障害による用量調節は不要な薬剤である。本剤の国内承認用量は 50 mg であり、これまでの報告で過活動膀胱の各症状や QOL に対して効果を示し、副作用も軽微であることが示されている [レベル 1]。国内での第 III 相試験の *post-hoc study* で夜間頻尿や切迫性尿失禁ならびに 65 歳以上の高齢者に対する有用性が確認され [いずれもレベル 2]、循環器系への安全性 [レベル 2] も示されている。また、服薬継続率も高いと考えられる [レベル 5]。

〔解説は「本ガイドライン第2版」<sup>†</sup>，「女性下部尿路症状診療ガイドライン第2版」<sup>#</sup>を参照。〕

海外におけるビベグロンの後期第II相国際共同試験ではトルテロジン徐放剤4mgとビベグロン50mg，100mgとの併用投与群が設定され，併用投与群ではビベグロンまたはトルテロジン徐放剤の単独投与群より過活動膀胱症状の改善が良好であったが，特にビベグロン100mgとトルテロジン徐放剤4mgの併用投与群ではトルテロジン徐放剤4mg単独群に比較して，排尿回数と尿意切迫感回数の有意な改善がみられた<sup>1)</sup>。口内乾燥はトルテロジン徐放剤単独群，トルテロジン徐放剤とビベグロン併用投与群でビベグロン単独群，プラセボ群に比較して高かった。

海外の第III相試験では1,518例の過活動膀胱患者を対象に，プラセボ，ビベグロン75mg，トルテロジン徐放剤(4mg)に無作為に割り付け12週間投与された。2つの主要評価項目については，12週後の排尿回数は，ビベグロン群-1.8回，プラセボ群-1.3回とビベグロン群で有意に減少した(トルテロジン徐放剤群-1.6回)<sup>2)</sup>。また，切迫性尿失禁回数はビベグロン群-2.0回，プラセボ-1.4回とビベグロン群で有意に減少した(トルテロジン徐放剤群-1.8回)。副次評価項目(尿意切迫感回数，排尿量，尿失禁が消失した割合)についてもビベグロン群がまさっていた。有害事象による中止率は，ビベグロン群1.7%，プラセボ群1.1%，トルテロジン徐放剤群3.3%であった。これによりビベグロン75mgの有効性と安全性が検証されている。本邦での承認用量は50mgであるので海外の用量とは異なっている。

国内での第III相試験のpost-hoc studyでは切迫性尿失禁に対する有用性が示された<sup>3,4)</sup>。夜間頻尿に対する有用性<sup>5)</sup>および循環器系への安全性<sup>6,7)</sup>についても評価されている。

リハビリテーション病院での神経因性，非神経因性過活動膀胱患者を対象にビベグロン(132例)，ミラベグロン(180例)の1年間の薬剤継続率を調査した報告では，ミラベグロン58.2%，ビベグロン83.8%とビベグロン群で有意に高かった。中止の理由として最も多かったものは効果不十分であるが，これはミラベグロンで29.1%，ビベグロンで8.7%であった( $p < 0.001$ )<sup>8)</sup>。

なお，安全性と有効性に関して，ビベグロンと抗コリン薬の比較<sup>9)</sup>，ビベグロンとミラベグロンとの比較<sup>10)</sup>に関するシステマティックレビュー・メタアナリシスの報告がなされているが，海外では75mgが使用されているために，解析結果を本邦に反映することは難しい。

## 参考文献

- 1) Mitcheson HD, Samanta S, Muldowney K et al. Vibegron (RVT-901/MK-4618/KRP-114V) administered once daily as monotherapy or concomitantly with tolterodine in patients with an overactive bladder: a multicenter, phase IIb, randomized, double-blind, controlled trial. *Eur Urol* 2019; 75: 274-282 (I)
- 2) Staskin D, Frankel J, Varano S et al. International phase III, randomized, double-blind, placebo and active controlled study to evaluate the safety and efficacy of vibegron in patients with symptoms of overactive

- bladder: EMPOWUR. *J Urol* 2020; 204: 316-324 (I)
- 3) Yoshida M, Takeda M, Gotoh M et al. Vibegron, a novel potent and selective  $\beta_3$ -adrenoreceptor agonist, for the treatment of patients with overactive bladder: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Eur Urol* 2018; 73: 783-790 (I)
  - 4) Yoshida M, Takeda M, Gotoh M et al. Efficacy of vibegron, a novel  $\beta_3$ -adrenoreceptor agonist, on severe urgency urinary incontinence related to overactive bladder: post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled, double-blind, comparative phase 3 study. *BJU Int* 2020; 125: 709-717 (I)
  - 5) Yoshida M, Takeda M, Gotoh M et al. Efficacy of novel  $\beta_3$ -adrenoreceptor agonist vibegron on nocturia in patients with overactive bladder: a post-hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Int J Urol* 2019; 26: 369-375 (I)
  - 6) Yoshida M, Takeda M, Gotoh M et al. Cardiovascular safety of vibegron, a new  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist, in older patients with overactive bladder: post-hoc analysis of a randomized, placebo-controlled, double-blind comparative phase 3 study. *Neurourol Urodyn* 2021; 40: 1651-1660 (I)
  - 7) Weber MA, Haag-Molkenteller C, King J et al. Effects of vibegron on ambulatory blood pressure in patients with overactive bladder: results from a double-blind, placebo-controlled trial. *Blood Press Monit* 2022; 27: 128-134 (I)
  - 8) Mukai S, Nomi M, Yamada S et al. The 1-year continuation rate and discontinuation factors of vibegron and mirabegron: a retrospective comparative study in a rehabilitation hospital in Japan. *Low Urin Tract Symptoms* 2021; 13: 448-455 (IV)
  - 9) Su S, Liang L, Lin J et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of vibegron vs antimuscarinic monotherapy for overactive bladder. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e23171 (Syst/Meta)
  - 10) Kennelly MJ, Rhodes T, Girman CJ et al. Efficacy of vibegron and mirabegron for overactive bladder: a systematic literature review and indirect treatment comparison. *Adv Ther* 2021; 38: 5452-5464 (Syst/Meta)

## 2) 抗コリン薬

現在、過活動膀胱の治療に第一選択薬として用いられており、その有効性と安全性が確立されている。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。

以下、本邦で使用されている個々の薬剤について解説する。

なお、男性に対する使用については、本章「6 前立腺肥大症に合併する男性の過活動膀胱に対する薬物療法」p.220 および第4章 CQ11-1 p.62, CQ13 p.77, CQ15 p.82 を参照されたい。

### a. オキシブチニン (oxybutynin)

Overactive bladder (過活動膀胱) と oxybutynin (オキシブチニン) をキーワードとして検索したが新たなものはなかった。

#### 推奨グレード：B

オキシブチニンは抗ムスカリン作用に加え、平滑筋の直接弛緩作用と麻痺作用を有している。本剤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〔レベル1〕。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く〔レベル1〕、また本剤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。高齢者の安全な薬物療法ガイドラインにおいても、可能な限り使用しないよう記載されている。なお、本剤即放剤の保険適用疾患は、神経因性膀胱または不安定膀胱（無抑制収縮を伴う過緊張性膀胱状態）における頻尿、尿意切迫感、尿失禁であり、過活動膀胱は含まれていない。

〔解説は「本ガイドライン第2版」<sup>†</sup>，「女性下部尿路症状診療ガイドライン第2版」<sup>#</sup>を参照。〕

## b. オキシブチニン経皮吸収型製剤 (oxybutynin patch)

Overactive bladder（過活動膀胱）と oxybutynin patch（オキシブチニン経皮吸収型製剤）をキーワードとして検索し38編が抽出され、女性下部尿路症状診療ガイドライン第2版に引用されている文献も参考にして4編を引用した。

### 推奨グレード：A

オキシブチニン経皮吸収型製剤は本邦初の経皮吸収型の過活動膀胱治療薬である。本邦での試験で過活動膀胱の各症状に対して有効であり、経口の抗コリン薬に比べて副作用が少ないことが報告されている〔レベル1〕。また、夜間頻尿に対する有用性〔レベル1〕や、高齢者に対する有用性〔レベル1〕も報告されている。ただし、貼付部位の皮膚反応に注意が必要であるが、皮膚刺激低減を目的とした改良型製剤も開発されている。

〔解説は「本ガイドライン第2版」<sup>†</sup>，「女性下部尿路症状診療ガイドライン第2版」<sup>#</sup>を参照。〕

本邦における1,530例の過活動膀胱患者を対象とした本剤（573例）、プロピペリン20mg（576例）、プラセボ（381例）の第III相試験のpost-hoc studyで本剤の夜間頻尿に対する効果が解析された<sup>1)</sup>。夜間排尿回数、夜間平均排尿量、夜間第一排尿量はプラセボに比較して有意に改善し、夜間第一覚醒までの時間（HUS）は平均76.14分延長した（プラセボ群平均56.07分、 $p=0.0257$ ）<sup>2)</sup>。

128試験のネットワークメタアナリシスでは、オキシブチニン経皮吸収型製剤の口内乾燥の発現率はプラセボよりは高いものの、他の抗コリン薬に比べて有意に低いことが示されている<sup>3)</sup>。しかし、本剤では貼付部位の皮膚反応が比較的高率に認められた<sup>3)</sup>。

女性の過活動膀胱患者を対象に、夜間頻尿特異的QOL（Nocturia Quality of Life questionnaire: N-QOL）に対して、本剤とミラベグロンの有効性を検討した報告がある。本剤は夜間排尿回数の有意な減少は呈さなかったが、N-QOLの悩み・心配のコンポーネントを投与後4週で有意に改善した<sup>4)</sup>。

本剤は経口投与が困難な症例や経口の抗コリン薬により副作用がみられる症例、経口薬を多数服用しているような患者で特に有用と考えられる。

## 参考文献

- 1) Yamaguchi O, Uchida E, Higo N et al; Oxybutynin Patch Study Group. Efficacy and safety of once-daily oxybutynin patch versus placebo and propiverine in Japanese patients with overactive bladder: a randomized double-blind trial. *Int J Urol* 2014; 21: 586-593 (I)
- 2) Yokoyama O, Yamaguchi A, Yoshida M et al. Once-daily oxybutynin patch improves nocturia and sleep quality in Japanese patients with overactive bladder: post-hoc analysis of a phase III randomized clinical trial. *Int J Urol* 2015; 22: 684-688 (I)
- 3) Herbison P, McKenzie JE. Which anticholinergic is best for people with overactive bladders? A network meta-analysis. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 525-534 (Meta)
- 4) Suzuki T, Minagawa T, Saito T et al. Effect of oxybutynin patch versus mirabegron on nocturia-related quality of life in female overactive bladder patients: a multicenter randomized trial. *Int J Urol* 2021; 28: 944-949 (II)

### c. プロピベリン (propiverine)

Overactive bladder (過活動膀胱) と propiverine (プロピベリン) をキーワードとして検索したが新たなものはなかった。

#### 推奨グレード：A

プロピベ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。海外を中心に本剤とプラセボや他剤との比較の大規模の RCT が行われており、過活動膀胱の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〔レベル 1〕。混合性尿失禁に対する有用性も示されている〔レベル 4〕。

〔解説は「本ガイドライン第 2 版」<sup>†</sup>，「女性下部尿路症状診療ガイドライン第 2 版」<sup>#</sup>を参照。〕

### d. トルテロジン (tolterodine)

Overactive bladder (過活動膀胱) と tolterodine (トルテロジン) をキーワードとして検索し、62 編が抽出されたが、引用すべきものはなかった。

#### 推奨グレード：A

トルテロジンは、世界初の過活動膀胱治療薬として承認された薬剤である。ムスカリン受容体サブタイプへの選択性はなく、膀胱組織への移行性と結合親和性が高く、唾液腺に比較して膀胱選択性が高いことが確認されている。脂溶性が比較的低いため中樞への移行が少ないと考えられている。後述するフェソテロジンの活性代謝物 (5-ヒドロキシメチルトルテロジン) はトルテロジンのそれと同様である。本剤は 4 mg 1 日 1 回投与によって、過活動膀胱の各症状、QOL の改善を認め、高齢過活動膀胱患者および重症過活動膀胱患者を含めた患者への有効性と安全性が示された薬剤である〔レベル 1〕。

〔解説は「本ガイドライン第 2 版」<sup>†</sup>，「女性下部尿路症状診療ガイドライン第 2 版」<sup>#</sup>を参照。〕

### e. ソリフェナシン (solifenacin)

Overactive bladder (過活動膀胱) と solifenacin (ソリフェナシン) をキーワードとして検索し、98 編が抽出されたが、新たに引用すべきものはなかった。

#### 推奨グレード：A

ソリフェナシンは本邦で創製・開発された抗コリン薬であり、過活動膀胱治療薬としてはじめて承認された薬剤である。ムスカリン受容体  $M_3$  に対して比較的親和性が高く、唾液腺に比べて膀胱に選択性が高いことが確認されている。過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿、切迫性尿失禁、夜間頻尿に対して改善効果が示されている〔レベル 1〕。また、高齢者や重症例に対する有用性が確認されており〔レベル 1〕、認知機能への影響が少ないことが報告されている〔レベル 2〕。

〔解説は「本ガイドライン第 2 版」<sup>†</sup>，「女性下部尿路症状診療ガイドライン第 2 版」<sup>#</sup>を参照。〕

### f. イミダフェナシン (imidafenacin)

Overactive bladder (過活動膀胱) と imidafenacin (イミダフェナシン) をキーワードとして検索し、18 編が抽出された。新たに引用すべきものはなかったが、ハンドサーチによる 1 編を引用した。

#### 推奨グレード：A

イミダフェナシンは本邦で創製・開発された抗コリン薬である。ムスカリン受容体  $M_3$  と  $M_1$  への選択性が高い薬剤であり、唾液腺に比較して膀胱選択性が高い。また、これまで承認された薬剤の中では半減期が短い(2.9 時間)。尿意切迫感、頻尿、切迫性尿失禁に対して改善効果を示し、副作用も少ないことが示されている〔レベル 1〕。国内で行われた過活動膀胱治療薬のプラセボ対照 RCT のメタアナリシスで、コリン薬の中では口内乾燥の発現率が最も低かった〔レベル 1〕。夜間頻尿〔レベル 2〕や睡眠障害〔レベル 4〕への有用性が示されている。軽度認知機能障害患者の認知症への移行率が低かったという報告がある〔レベル 3〕。

〔解説は「本ガイドライン第 2 版」<sup>†</sup>，「女性下部尿路症状診療ガイドライン第 2 版」<sup>#</sup>を参照。〕

山口らは本邦における特徴を明らかにするため、本邦で承認を得ている過活動膀胱治療薬 7 剤〔ソリフェナシン、トルテロジン徐放剤、イミダフェナシン、プロピペリン、フェソテロジン、オキシブチニン経皮吸収型製剤、ミラベグロン〕について、日本人を対象としたプラセボ対照比較試験 10 試験 (8,732 例) のメタアナリシスを実施している<sup>1)</sup>。口内乾燥の発現率は  $\beta_3$  受容体作動薬が最も低かったが、抗コリン薬の中ではイミダフェナシンが最も低い結果であった。

## 参考文献

- 1) 山口 脩, 吉田正貴, 奥村広之 ほか. 日本人過活動膀胱患者における過活動膀胱治療薬の有効性と安全性—プラセボ対照無作為化比較試験のメタ解析—. 泌外 2014; 27: 1731-1744 (Meta)

## g. フェソテロジン (fesoterodine)

Overactive bladder (過活動膀胱) と fesoterodine (フェソテロジン) をキーワードとして検索し 44 編が抽出され, このうちの 2 編と女性下部尿路症状診療ガイドライン第 2 版に引用されている 1 編を併せて 3 編引用した。

### 推奨グレード: A

フェソテロジンは膀胱選択性が高い, 中枢神経への影響が少ないなどの特徴を有し, また 4 mg, 8 mg の 2 製剤を有し, 用量可変の薬剤でもある。これまで様々な試験において, 過活動膀胱の各症状や QOL に対する有効性と安全性が示されている〔レベル 1〕。フェソテロジンはまた, 65 歳以上の過活動膀胱患者のみを対象とした 2 つのプラセボ対照二重盲検比較試験を実施しており, 高齢過活動膀胱患者への有用性も報告されている〔レベル 1〕。これらの試験結果などが評価され, 高齢者に適切な薬物療法を行うためのツールである Fit for The Aged (FORTA) を用いて下部尿路症状の治療薬を評価した LUTS-FORTA において, 過活動膀胱治療薬の中で唯一 FORTA 分類の Class B (高齢者における有効性は明らかであるが安全性に懸念がある薬剤) に分類されている。

[解説は「本ガイドライン第 2 版」<sup>†</sup>, 「女性下部尿路症状診療ガイドライン第 2 版」<sup>#</sup>を参照。]

Fit for The Aged (FORTA) を用いた高齢者における下部尿路症状に対する治療薬の効果や安全性の観点からの適切性を検討したシステムティックレビューがこれまでなされているが<sup>1)</sup>, 2020 年には日本国内で 24 の疾患の治療に用いられている 210 の薬剤について, 日本における処方特性, 承認・流通状況を踏まえて, 日本の高齢者薬物療法の専門家 13 名によって評価された日本版 FORTA (JAPAN-FORTA)<sup>2)</sup> が公表された。JAPAN-FORTA でも前述の LUTS-FORTA と同様に, 他の過活動膀胱治療薬が Class C (高齢者における有効性/安全性プロファイルが疑わしい薬剤) または Class D (高齢者で回避すべき薬剤) に分類されている中で, フェソテロジンは唯一 Class B に分類されている。

前立腺肥大症に伴う過活動膀胱に対して, シロドシン投与により過活動膀胱が残存する症例 (120 例) を無作為にフェソテロジン (4 mg/日) あるいはミラベグロン (50 mg/日) に分け, 12 週間投与した報告がある。IPSS, OABSS は両群で有意な改善が認められたが, OABSS トータルスコアおよび尿意切迫感スコア, IPSS-QOL はフェソテロジン群でミラベグロン群に比較して有意な改善が観察された。また, 尿流動態検査による排尿筋過活動の改善率はフェソテロジン群で有意に高かった (52.6% vs. 28.9%)。排尿機能は両群ともに有意な変化を示さなかったが, 残尿量はフェソテロジン群で有意に増加した

(16 mL)<sup>3)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Oelke M, Becher K, Castro-Diaz D et al. Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: results of a systematic literature review and international consensus validation process. *Age Ageing* 2015; 44: 745-755 (Syst)
- 2) Pazan F, Gercke Y, Weiss C, Wehling M; FORTA Raters. The JAPAN-FORTA (Fit fOR The Aged) list: consensus validation of a clinical tool to improve drug therapy in older adults. *Arch Gerontol Geriatr* 2020; 91: 104217 (Syst)
- 3) Matsukawa Y, Takai S, Majima T et al. Comparison in the efficacy of fesoterodine or mirabegron add-on therapy to silodosin for patients with benign prostatic hyperplasia complicated by overactive bladder: a randomized, prospective trial using urodynamic studies. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 941-949 (II)

### h. プロパンテリン (propantheline bromide)

Overactive bladder (過活動膀胱) と propantheline (プロパンテリン) をキーワードとして検索したが新たなものはなかった。

**推奨グレード: C1**

プロパ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。本剤の尿流動態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、臨床的な有用性についてはある程度確認されている〔レベル2〕。なお、本剤の保険適用疾患には過活動膀胱は含まれていない。

〔解説は「本ガイドライン第2版」<sup>†</sup>，「女性下部尿路症状診療ガイドライン第2版」<sup>#</sup>を参照。〕

### 3) フラボキサート (flavoxate)

Overactive bladder (過活動膀胱) と flavoxate (フラボキサート) をキーワードとして検索したが新たなものはなかった。

**推奨グレード: C1**

フラボキサートには抗ムスカリン作用はないが、脳幹網様体ニューロンのドーパミン D<sub>2</sub> 受容体、アデノシン A<sub>1</sub> 受容体や α<sub>2</sub> アドレナリン受容体の遮断作用から排尿抑制に働くと考えられている。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〔レベル3〕。なお、本剤の保険適用疾患には過活動膀胱は含まれていない。

〔解説は「本ガイドライン第2版」<sup>†</sup>，「女性下部尿路症状診療ガイドライン第2版」<sup>#</sup>を参照。〕

#### 4) 三環系抗うつ薬

Overactive bladder (過活動膀胱) と imipramin (イミプラミン) をキーワードとして検索したが新たなものはなかった。

**推奨グレード：C1**

小児の遺尿症や夜尿症に適用があるが、過活動膀胱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〔レベル2〕。臨床的に最もよく使用されているのはイミプラミンで、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。なお、本剤の保険適用疾患には過活動膀胱は含まれていない。

〔解説は「本ガイドライン第2版」<sup>†</sup>、「女性下部尿路症状診療ガイドライン第2版」<sup>#</sup>を参照。〕

#### 5) 漢方薬 (牛車腎気丸)

Overactive bladder (過活動膀胱) と go-sha-jinkigan (牛車腎気丸) をキーワードとして検索したが新たなものはなかった。

**推奨グレード：C1**

有効性を支持する根拠は十分ではないが、牛車腎気丸は女性過活動膀胱患者に対して有効との報告がある〔レベル3〕。なお、本剤の保険適用疾患には過活動膀胱は含まれていない。

〔解説は「本ガイドライン第2版」<sup>†</sup>、「女性下部尿路症状診療ガイドライン第2版」<sup>#</sup>を参照。〕

#### 6) エストロゲン (estrogen)

Overactive bladder (過活動膀胱) と estrogen (エストロゲン) をキーワードとして検索し33編が抽出され、このうちの2編を引用した。

**推奨グレード：C1 (保険適用外ではあるが、Expert Opinion による)**

エストロゲンは尿意切迫感や切迫性尿失禁の治療に対して長年経験的に使用されてきた。最近、有効性を示すいくつかのRCTが散見されるようになっている。経口投与と局所投与(腔内)がある。特に局所投与についてはその有効性が確認されている〔レベル1〕。全身投与は他の併存する病態(骨粗鬆症など)がある場合に適用が推奨される。なお、本剤の保険適用疾患には過活動膀胱は含まれていない。

〔解説は「本ガイドライン第2版」<sup>†</sup>、「女性下部尿路症状診療ガイドライン第2版」<sup>#</sup>を参照。〕

最近の報告では、閉経後の過活動膀胱患者にプロメストリエンカプセル（エストラジオール誘導体）の腔内挿入＋ソリフェナシン（5 mg）併用群とソリフェナシン（5 mg）単独群の治療を12週間継続し、過活動膀胱症状の改善を比較している。主要評価項目の排尿回数の変化量には有意差はみられなかったが、併用群では過活動膀胱質問票で単独群に比べて有意な改善が認められた<sup>1)</sup>。

過活動膀胱症状を有する閉経後女性に対する選択的エストロゲン受容体モジュレーターであるオスペミフェン（腔萎縮症治療薬）の12週間の投与（1日60 mg内服）は過活動膀胱症状の改善とOAB-qの有意な改善、SF-36の有意な改善を示した。また、VHI（Vaginal Health Index）も有意に改善し、性機能の改善も示唆された<sup>2)</sup>。

経口エストロゲン関連薬剤<sup>2)</sup>は海外では承認されているが、本邦では薬事承認されていない。

#### 参考文献

- 1) Jiang F, Zhu L, Xu T et al. Efficacy and safety of solifenacin succinate tablets versus solifenacin succinate tablets with local estrogen for the treatment of overactive bladder in postmenopausal women — a multicenter, randomized, open-label, controlled comparison study. *Menopause* 2016; 23: 451-457 (III)
- 2) Schiavi MC, Sciuga V, Giannini A et al. Overactive bladder syndrome treatment with ospemifene in menopausal patients with vulvovaginal atrophy: improvement of sexuality? *Gynecol Endocrinol* 2018; 34: 666-669 (IV)

## 7) ボツリヌス毒素 (botulinum toxin) 膀胱壁内注入療法

推奨グレード：A

ボツリヌス毒素は、化学的な除神経作用によりコリン作動性神経からのアセチルコリンの放出抑制や求心性神経に対する作用を有することが示されている。A型ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法の有効性及び安全性についてはエビデンスが蓄積されており、内服治療に対し不応性の神経因性および特発性過活動膀胱患者において有効な治療法と考えられる〔レベル1〕。本邦においても難治性の特発性および神経因性過活動膀胱に対する有効性及び安全性の治験がなされ、2020年に保険適用となった。

ボツリヌス毒素はA, B, C, D, E, F, Gの7種類に大別されており、主としてA型が臨床応用されている。

A型ボツリヌス毒素の膀胱壁への注入療法については「本ガイドライン第2版」<sup>†</sup>、「女性下部尿路症状診療ガイドライン第2版」<sup>#</sup>および第4章「CQ21-1, CQ21-2, CQ21-3, CQ22, CQ23, CQ24, CQ26, CQ27-1, CQ27-2, CQ28」p.93～p.112を参照。

### その他の新しいボツリヌス毒素治療について

#### (1) B型ボツリヌス毒素 (ナーブロック®)

本邦における健康保険適用は痙性斜頸である。

抗コリン薬抵抗性の過活動膀胱患者20例を対象に5,000 UのB型ボツリヌス毒素を

20 mL に溶解し膀胱の 20 カ所に注入する群と生理食塩水を注入する群に無作為に分けクロスオーバーにて効果と安全性が評価された<sup>1)</sup>。B 型ボツリヌス毒素群ではプラセボに比較して、平均 1 回排尿量、排尿回数、尿失禁回数、KHQ の 5 つのドメインの改善が認められた。しかし、効果持続期間が短い(約 10 週)<sup>2)</sup>などの理由で、過活動膀胱に対しては、臨床試験は実施されていない。

## (2) インコボツリヌストキシン A (ゼオマイン®)

効果が減弱しにくい A 型ボツリヌス毒素製剤として期待される。本剤は、A 型ボツリヌス菌 (*Clostridium botulinum*) から産生される A 型ボツリヌス毒素から複合蛋白質を取り除き、神経毒素成分のみを有効成分とした薬剤であり、抗体産生による効果減弱の可能性が低くなると期待されている。本邦では 2020 年 11 月 18 日に薬価収載され、2020 年 12 月 4 日に発売された。適用は「上肢攣縮、下肢攣縮」である。米国では神経因性過活動膀胱患者を対象に、本剤とボトックス(Botox®)との比較試験が進行中である<sup>3)</sup>。

### 参考文献

- 1) Ghei M, Maraj BH, Miller R et al. Effects of botulinum toxin B on refractory detrusor overactivity: a randomized, double-blind, placebo controlled, crossover trial. *J Urol* 2005; 174: 1873-1877 (II)
- 2) Dykstra D, Enriquez A, Valley M. Treatment of overactive bladder with botulinum toxin type B: a pilot study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003; 14: 424-426 (IV)
- 3) NIH ClinicalTrials.gov. Overactive bladder syndrome: incobotulinumtoxin versus onabotulinumtoxin. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03758235> (2022.4.1 閲覧)

## 8) 抗利尿ホルモン(デスモプレシン)

Overactive bladder (過活動膀胱) と desmopressin (デスモプレシン) をキーワードとして検索し 20 編が抽出され、このうちの 3 編と男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン(修正・追加 2020) に引用されている 1 編の併せて 4 編を引用した。夜間頻尿診療ガイドライン第 2 版<sup>1)</sup>も参照されたい。

**推奨グレード(男性)：保留(過活動膀胱には保険適用外)**

**(女性)：保留(未承認)**

本剤は合成のバソプレシンアナログであり、血圧に影響することなく強い抗利尿作用を有している。これまでは主に小児の夜尿症に対して用いられている<sup>2)</sup>。海外では成人の夜尿症や夜間頻尿<sup>3)</sup>を対象として使用されている〔レベル 1〕。本邦においても男性の夜間多尿による夜間頻尿を有意に改善したという報告〔レベル 1〕によりデスモプレシン 25  $\mu$ g, 50  $\mu$ g 製剤が保険適用となった。低ナトリウム血症の患者、習慣性または心因性多飲症の患者、腎機能障害のある患者、利尿薬・副腎皮質ステロイド薬投与中の患者などには投与禁忌であるが、適応さえ誤らなければ有効性は高い。ただし、過活動膀胱に対する保険適用はない。

〔解説は「本ガイドライン第2版」<sup>†</sup>，「女性下部尿路症状診療ガイドライン第2版」<sup>#</sup>，「夜間頻尿診療ガイドライン第2版」<sup>1)</sup>，「男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン（修正・追加2020）」<sup>2)</sup>を参照。〕

本邦ではプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が夜間排尿回数2回以上の55～75歳の男女に施行され<sup>3)</sup>，続いて夜間多尿を有する夜間頻尿患者に対し，男性（342例）では25  $\mu$ gと50  $\mu$ g，女性（190例）では25  $\mu$ gを12週間投与し，プラセボに対する有効性・安全性が検討された（プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験<sup>4)</sup>）。男性では，25  $\mu$ gと50  $\mu$ gがそれぞれ1.21回，0.96回夜間排尿回数を減少させ（群内比較），プラセボとの間に有意差がみられた。女性でも1.11回の減少が認められたが，プラセボとの比較では有意ではなかった。HUSについては男女ともにプラセボと比較して有意な延長が認められた（男性では25  $\mu$ gと50  $\mu$ gでそれぞれ117.6分，93.4分の延長）。

この結果を踏まえ，本邦においては2019年9月20日に「男性における夜間多尿による夜間頻尿」の適用を取得したが，女性に対しての保険適用は得ていない。本剤の詳細については夜間頻尿診療ガイドライン第2版<sup>1)</sup>と男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン（修正・追加2020）<sup>2)</sup>を参照されたい。

#### 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会/日本泌尿器科学会 編. 夜間頻尿診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2020 (GL)
- 2) 日本泌尿器科学会 編. 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン（修正・追加2020）（追加2 デスマプレシン）, 2020.  
[https://www.urol.or.jp/lib/files/other/guideline/27\\_lower-urinary\\_prostatic-hyperplasia\\_rev2020\\_info.pdf](https://www.urol.or.jp/lib/files/other/guideline/27_lower-urinary_prostatic-hyperplasia_rev2020_info.pdf) (GL)
- 3) Yamaguchi O, Nishizawa O, Juul KV, Nørgaard JP. Gender difference in efficacy and dose response in Japanese patients with nocturia treated with four different doses of desmopressin orally disintegrating tablet in a randomized, placebo-controlled trial. *BJU Int* 2013; 111: 474-484 (II)
- 4) Yamaguchi O, Juul KV, Falahati A et al. Efficacy and safety of 25 and 50  $\mu$ g desmopressin orally disintegrating tablets in Japanese patients with nocturia due to nocturnal polyuria: results from two phase 3 studies of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled parallel-group development program. *Low Urin Tract Symptoms* 2020; 12: 8-19 (I)

## 9) $\alpha_1$ アドレナリン受容体遮断薬 ( $\alpha_1$ 遮断薬)

Overactive bladder（過活動膀胱）と $\alpha_1$ -blocker（ $\alpha_1$ 遮断薬）をキーワードとして検索し，8編が抽出されたが，引用すべきものはなかった。

**推奨グレード【男性】：B**

**【女性】：保留（過活動膀胱治療薬としては本邦未承認）**

$\alpha_1$ 遮断薬単独での女性の過活動膀胱に対する効果については，まだ定まった見解は示されていない。前立腺肥大症患者の下部尿路症状に対する $\alpha_1$ 遮断薬のRCTでは，本剤は排尿症状のみならず蓄尿症状も改善することが示されており，前立腺肥

大症に伴う過活動膀胱に対しての有効性が期待できる。男性については、本章「6 前立腺肥大症に合併する男性の過活動膀胱に対する薬物療法」p.220 参照。

[解説は「本ガイドライン第2版」<sup>†</sup>，「女性下部尿路症状診療ガイドライン第2版」<sup>#</sup>を参照。]

## 10) ホスホジエステラーゼ5型阻害薬 (phosphodiesterase type 5 (PDE5) 阻害薬)

### タダラフィル (tadalafil)

Overactive bladder (過活動膀胱) と tadalafil (タダラフィル) をキーワードとして検索し、60編が抽出された。このうちの5編と男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン(修正・追加2020)<sup>1)</sup>を引用した。

**推奨グレード(男性)：B**

**(女性)：保留(過活動膀胱治療薬としては本邦未承認)**

一酸化窒素(NO)は、細胞内のcGMP産生を促進して前立腺や尿道の平滑筋弛緩を促す。タダラフィルはcGMPの分解を阻害してNOの作用を増強し、前立腺肥大症に伴う下部尿路症状を改善させる。本剤は前立腺肥大症に伴う下部尿路症状の治療薬として、第一選択薬である〔レベル1〕。本剤の投与により、尿排出症状のみではなく、過活動膀胱症状の改善もみられ〔レベル1〕、排尿筋過活動の改善も確認されている〔レベル4〕。

タダラフィルは前立腺肥大症に伴う過活動膀胱に対しての有効性が期待できる。本章「6 前立腺肥大症に合併する男性の過活動膀胱に対する薬物療法」p.220を参照。

[解説は「男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン(修正・追加2020)」<sup>1)</sup>を参照。]

前立腺肥大症を有する男性過活動膀胱患者に対して、PDE5阻害薬タダラフィルの単独投与は推奨される〔第4章「CQ12-2：推奨グレードB」p.71参照〕。ただし、タダラフィルは最近3カ月以内の冠動脈疾患に対しては禁忌ないし使用注意である。 $\alpha_1$ 遮断薬や5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬との併用に関しては、エビデンスがほとんどない。

タダラフィルは前立腺肥大症に伴う下部尿路症状の治療薬として、第一選択薬である<sup>1)</sup>。タダラフィルは尿排出症状のみならず、蓄尿症状も改善することが報告されている。Chenらは、タダラフィル(5mg)群とプラセボ群の比較試験を行い、タダラフィル群ではプラセボ群と比較してOABSS、排尿回数、尿失禁回数、切迫性尿失禁回数の有意な改善がみられたと報告している<sup>2)</sup>。また、排尿量、膀胱容量も増加していた。最大尿流量、残尿量、排尿効率には変化はみられなかった。本邦においても、タダラフィルのOABSSに対する効果についての報告はみられる<sup>3,4)</sup>。

Matsukawaらはタダラフィルの効果について、自覚症状のみではなく、尿流動態検査にて評価を行っている<sup>5)</sup>。タダラフィル投与後はOABSSの有意な減少に加えて、膀胱出口部閉塞度指数(BOOI)の有意な減少がみられ、排尿筋過活動は約40%の患者で消失していた。別の報告では1年後のタダラフィルの効果を検討しており、1年後にも約45%の症例で排尿筋過活動の消失が観察され、効果が長期に持続していることが示唆されている<sup>6)</sup>。

#### 参考文献

- 1) 日本泌尿器科学会 編. 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン(修正・追加2020). 2020. [https://www.urol.or.jp/lib/files/other/guideline/guideline\\_list\\_211014.pdf](https://www.urol.or.jp/lib/files/other/guideline/guideline_list_211014.pdf) (GL)
- 2) Chen H, Wang F, Yu Z et al. Efficacy of daily low-dose tadalafil for treating overactive bladder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 2017; 100: 59-64 (II)
- 3) Matsuo T, Miyata Y, Araki K et al. Efficacy of tadalafil therapy and changes in oxidative stress levels in male patients with lower urinary tract symptoms and overactive bladder. *Low Urin Tract Symptoms* 2020; 12: 47-53 (IV)
- 4) Takahashi R, Miyazato M, Nishii H et al. Tadalafil improves symptoms, erectile function and quality of life in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (KYU-PRO Study). *Low Urin Tract Symptoms* 2018; 10: 76-83 (III)
- 5) Matsukawa Y, Majima T, Matsuo K et al. Effects of tadalafil on storage and voiding function in patients with male lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a urodynamic-based study. *Int J Urol* 2018; 25: 246-250 (III)
- 6) Matsukawa Y, Takai S, Majima T et al. Objective impacts of tadalafil on storage and voiding function in male patients with benign prostatic hyperplasia: 1-year outcomes from a prospective urodynamic study. *World J Urol* 2019; 37: 867-872 (III)

## 3 神経変調療法 (neuromodulation)

**要約** 神経変調療法とは、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と定義される<sup>1)</sup>。過活動膀胱における神経変調療法には、骨盤底電気刺激療法、干渉低周波療法、磁気刺激療法、体内植込み式の仙骨神経刺激療法〔sacral neuromodulation: SNM (本ガイドライン第2版では仙髄神経電気刺激療法としたが、便失禁における保険手術手技名に準じて変更した)〕など種々のものがある。このうち仙骨神経刺激療法は侵襲的であり手術療法の範疇に入るが、他は非侵襲的であり、理学療法としての位置づけである。

Overactive bladder (過活動膀胱) および urgency (尿意切迫感)、かつ neuromodulation (神経変調療法)、electrical stimulation (電気刺激療法)、magnetic stimulation (磁気刺激療法) をキーワードとして検索し、154 編の原著論文を得た。

### 1) 電気刺激療法 (electrical stimulation: ES) (仙骨神経刺激療法、後脛骨神経刺激療法を除く)

本治療法に関する論文 12 編 (うち RCT 9 編) を引用した。

**推奨グレード: B**

過活動膀胱、切迫性尿失禁に対する sham 刺激 (プラセボ)、骨盤底筋訓練、バイオフィードバック訓練、薬物療法との比較、あるいはこれらとの併用など種々の RCT の報告がある。大規模 RCT は少なく、方法が一定していないので根拠レベルを評価するのが困難であるが、非侵襲的である〔レベル 2〕。本邦では、干渉低周波療法のみが保険適用となっている。

電気刺激療法には骨盤底電気刺激療法、干渉低周波療法、(体内植込み式) 仙骨神経刺激療法など種々のものがある<sup>1)</sup>。本ガイドライン第2版<sup>2)</sup>では2014年までの論文18編(うちRCT16編)が引用されており、「過活動膀胱、切迫性尿失禁に対する sham 刺激 (プラセボ)、骨盤底筋訓練、バイオフィードバック訓練、薬物療法との比較、あるいはこれらとの併用など種々の RCT の報告がある。大規模 RCT は少なく、方法が一定していないので根拠レベルを評価するのが困難であるが、非侵襲的である」と要約されている。2017年に仙骨神経刺激療法が保険適用として認可されたが、仙骨神経刺激療法については手術療法の範疇に入るので別項で扱い本項ではそれ以外の電気刺激療法について述べる<sup>3)</sup>。

電気刺激療法は、主に仙髄領域への求心路刺激が、骨盤神経 (副交感神経) 遠心性神経の抑制反射、あるいは下腹神経 (交感神経) の刺激により、排尿筋の収縮を抑制すると考えられている<sup>1)</sup>。過活動膀胱に対する電気刺激療法の条件が規定されているわけではない。効果的な刺激条件としては、耐えうる最大刺激で、筋収縮が起こりにくくなる

20 Hz 以下 (5~20 Hz) がよいとされるが、5 Hz のような低周波数では刺激痛が強くなるので、一般に 10~20 Hz 程度の周波数が効果的と報告されている。Duration は 0.1~1.0 msec の範囲での報告がある<sup>1,2)</sup>。切迫性尿失禁に対しての臨床的有効性は治癒 20~50%、改善 54~91% と報告されている<sup>2)</sup>。

干渉低周波療法は、仙骨神経刺激療法以外の非侵襲的電気刺激療法では唯一保険適用となっている。3週に6回を限度とし、その後は2週に1回を限度とされている。診療報酬請求項目は、泌尿器科的処置 (J070-2) : 干渉低周波による膀胱等刺激法である。

排尿筋過活動の症例に対し、理学療法群 (干渉低周波、骨盤底筋訓練と膀胱訓練併用)、薬物療法 (抗コリン薬) 群、理学療法・薬物療法併用群の3群を比較した RCT (46例) では、理学療法群および理学療法・薬物療法併用群のほうが、薬物療法単独群よりも有意に尿流動態検査における改善 (最大膀胱容量の増加) と排尿回数、尿失禁回数の減少がみられた<sup>4)</sup>。

2015年以降の論文は以下の通りである。315例の切迫性尿失禁患者 (女性) に対し、経膈電気刺激療法 ( $n=100$ ) と経膈エストロゲン投与 (クリーム) ( $n=98$ ) および両者の併用 ( $n=102$ ) を比較した結果 (コンピューターによるランダムテーブル法)、切迫性尿失禁および排尿回数 (昼・夜間)、尿意切迫感回数、QOL スコア、機能的膀胱容量、排尿筋過活動は全群で改善した<sup>5)</sup>。切迫性尿失禁は、電気刺激療法群および併用群でエストロゲン単独群よりも有意に改善した。昼間排尿回数、尿失禁回数、QOL 以外のすべてのパラメータは併用群で電気刺激療法単独群よりも有意に改善した。電気刺激療法群はエストロゲン群に比べて (排尿筋過活動の改善を除いて) すべてのパラメータを有意に改善させた。1~6カ月後の経過観察では3群とも効果は減少したものの、併用群では切迫性尿失禁に対する効果は維持された。

40例の女性過活動膀胱患者に対し、経皮的電気刺激療法 (TENS) と sham 刺激を比較し (無作為化法は記載なし)、OABSS (トータルスコアおよび各サブスコア) の改善が TENS で有意に多くみられ、治癒 (Dry) 2例は TENS にみられ、副作用はみられなかった<sup>6)</sup>。60例の女性過活動膀胱患者に対し、経膈式電気刺激療法 (TVES) と骨盤底筋訓練の併用と後脛骨神経刺激療法 (PTNS) を比較した結果 (オンラインでの無作為化)、排尿回数は不変であったが、夜間排尿回数、切迫性尿失禁回数、QOL スコア、患者改善評価度 (PGI-I) は PTNS 群で有意に改善した<sup>7)</sup>。50例の女性過活動膀胱患者に対し、PTNS と傍仙髄領域 (parasacral) 電気刺激療法を比較した結果 (オンラインでの無作為化)、切迫性尿失禁は PTNS では有意に減少し、電気刺激療法では不変であったが、両群での群間有意差はみられなかった。ICIQ (International Consultation on Incontinence Questionnaire)-OAB、ICIQ-SF は両群で有意に改善した ( $p<0.001$ )。副作用はみられなかった<sup>8)</sup>。50例の女性過活動膀胱患者に対し、PTNS と傍仙髄領域電気刺激療法を比較した結果 (computer sequence 法)、OAB-V8 (Overactive Bladder-Validated 8-question Awareness Tool) は PTNS が電気刺激療法より有意に改善したものの、Incontinence Severity Index と KHQ は両群で有意差はみられなかった<sup>9)</sup>。

切迫性尿失禁の女性に対し、膀胱訓練群 (BT, 30例)、BT+バイオフィードバック訓

練群 (BT+BF, 17 例), BT+電気刺激療法群 (BT+ES, 18 例), BT+BF+ES 群 (17 例) の 4 群に分け比較した結果 (無作為化の方法記載なし), 排尿回数, 尿失禁回数, 治療満足度は BT+ES と BT+BF+ES の 2 群が他の群に比べて有意に改善した<sup>10)</sup>。過活動膀胱または混合性尿失禁患者 106 例に対し, 電気刺激療法+PTNS と PTNS を比較した結果, 排尿回数は併用群が PTNS 単独より改善したが, 他のパラメータに関しては記載がなかった<sup>11)</sup>。120 例の切迫性尿失禁 (女性) に対し, 陰部神経刺激療法 ( $n=80$ ) と経膣式電気刺激療法 ( $n=40$ ) を比較した結果, 治癒 42.5% vs. 2.5%, 改善例 70.1% vs. 45% で前者が有意に改善した ( $p<0.05$ )<sup>12)</sup>。

## 参考文献

- 1) Yamanishi T, Kaga K, Fuse M et al. Neuromodulation for the treatment of lower urinary tract symptoms. *Low Urin Tract Symptoms* 2015; 7: 121-132 (Syst)
- 2) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン [第 2 版]. リッチヒルメディカル, 2015 (GL)
- 3) 日本排尿機能学会/日本泌尿器科学会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン [第 2 版]. リッチヒルメディカル, 2019 (GL)
- 4) Kaya S, Akbayrak T, Beksac S. Comparison of different treatment protocols in the treatment of idiopathic detrusor overactivity: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2011; 25: 327-338 (II)
- 5) Abdelbary AM, El-Dessoukey AA, Massoud AM et al. Combined vaginal pelvic floor electrical stimulation (PFS) and local vaginal estrogen for treatment of overactive bladder (OAB) in perimenopausal females. Randomized controlled trial (RCT). *Urology* 2015; 86: 482-486 (I)
- 6) Sharma N, Rekha K, Srinivasan KJ. Efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation in the treatment of overactive bladder. *J Clin Diagn Res* 2016; 10: QC17-QC20 (II)
- 7) Scaldazza CV, Morosetti C, Giampieretti R et al. Percutaneous tibial nerve stimulation versus electrical stimulation with pelvic floor muscle training for overactive bladder syndrome in women: results of a randomized controlled study. *Int Braz J Urol* 2017; 43: 121-126 (II)
- 8) Jacomo RH, Alves AT, Lucio A et al. Transcutaneous tibial nerve stimulation versus parasacral stimulation in the treatment of overactive bladder in elderly people: a triple-blinded randomized controlled trial. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020; 75: e1477 (II)
- 9) Mallmann S, Ferla L, Rodrigues MP et al. Comparison of parasacral transcutaneous electrical stimulation and transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in women with overactive bladder syndrome: a randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; 250: 203-208 (II)
- 10) Firinci S, Yildiz N, Alkan H, Aybek Z. Which combination is most effective in women with idiopathic overactive bladder, including bladder training, biofeedback, and electrical stimulation? A prospective randomized controlled trial. *Neurourol Urodyn* 2020; 39: 2498-2508 (II)
- 11) Bacchi Ambrosano Giarreta F, Milhem Haddad J, Souza de Carvalho Fusco HC et al. Is the addition of vaginal electrical stimulation to transcutaneous tibial nerve electrical stimulation more effective for overactive bladder treatment? A randomized controlled trial. *Actas Urol Esp (Engl Ed)* 2021; 45: 64-72 (I)
- 12) Wang S, Lv J, Feng X, Lv T. Efficacy of electrical pudendal nerve stimulation versus transvaginal electrical stimulation in treating female idiopathic urgency urinary incontinence. *J Urol* 2017; 197: 1496-1501 (II)

## 2) 磁気刺激療法 (magnetic stimulation: MS)

本治療法に関する論文4編(うちRCT1編)を引用した。

推奨グレード: B

電気刺激と機序は同様であるが、より非侵襲的に神経、筋を刺激することができる。本邦では抗コリン薬抵抗性あるいは副作用などで服薬が困難な女性過活動膀胱症例に対して、sham 刺激(プラセボ)を対照とした大規模 RCT における有効性、安全性が報告され、2014年に保険適用された〔レベル2〕。

磁気刺激療法の原理は、以下のように考えられる。コイルに電流を流すことによりそのコイルの軸に沿って磁場が生じる。磁場の性質から磁場の変化速度に比例した大きさの電場が誘導されるので、コイルを生体表面にあて、変動磁場を与えると、生体内部に電流が誘起される。この電流が筋や神経を刺激することになる。磁気刺激では、皮膚や骨などを貫いて深部に刺激が到達するため、電気刺激のように皮膚の刺激や痛みがなく、皮膚や骨の抵抗のために刺激強度が減弱することがない。したがって、着衣のまま治療可能な非侵襲的的刺激法といえる<sup>1)</sup>。切迫性尿失禁における治癒、有効率はそれぞれ20~25%、50~85%と報告されている<sup>1,2)</sup>。

本ガイドライン第2版<sup>3)</sup>では、2014年までの論文10編(うちRCT8編)が引用され、「電気刺激と機序は同様であるが、より非侵襲的に神経、筋を刺激することができる。本邦において抗コリン薬抵抗性あるいは副作用などで服薬が困難な女性過活動膀胱症例に対して、sham 刺激(プラセボ)を対照とした大規模 RCT における有効性、安全性が報告されたため、2014年に保険適用された」と要約されている。

2015年以降のRCTでは、腹圧性尿失禁に対する数編の論文があるが、過活動膀胱ならびに切迫性尿失禁を対象としたRCTは1編のみであった。神経因性排尿筋過活動(過活動膀胱)80例に対し、電気刺激(表面電極)と磁気刺激の効果を尿流動態検査で比較し、後者のほうが最大膀胱容量と第一排尿筋過活動出現時の膀胱容量、最大尿流量が有意に改善した<sup>4)</sup>。

### 参考文献

- 1) Yamanishi T, Kaga K, Fuse M et al. Neuromodulation for the treatment of lower urinary tract symptoms. *Low Urin Tract Symptoms* 2015; 7: 121-132 (Syst)
- 2) Yamanishi T, Homma Y, Nishizawa O et al; SMN-X Study Group. Multicenter, randomized, sham-controlled study on the efficacy of magnetic stimulation for women with urgency urinary incontinence. *Int J Urol* 2014; 21: 395-400 (I)
- 3) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2015 (GL)
- 4) Fergany LA, Shaker H, Arafa M, Elbadry MS. Does sacral pulsed electromagnetic field therapy have a better effect than transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with neurogenic overactive bladder? *Arab J Urol* 2017; 15: 148-152 (II)

### 3) 仙骨神経刺激療法 (sacral neuromodulation: SNM)

本治療法に関する論文9編(うちRCT2編)を引用した。

推奨グレード：A

仙骨孔より挿入した刺激電極により仙髄神経を継続的に電気刺激し、下部尿路機能障害・排便機能障害の症状改善を行う治療法である。その侵襲性などから大規模RCTなどによるエビデンスは十分ではなく、本邦における臨床試験は行われていないが〔レベル2〕、有効性と長期効果は報告されており、2017年に難治性過活動膀胱に対し保険適用となった。

仙骨神経刺激療法は、刺激プログラムを伝達する植込み型の仙骨神経刺激装置を用いて仙骨孔(通常はS3)に挿入された4極インライン型リードを介して仙髄神経を継続的に電気刺激し、過活動膀胱や便失禁等の排尿・排便機能障害の症状改善を行う治療法である。仙骨神経刺激療法は侵襲性が高いので、保存的治療が無効であった難治性切迫性尿失禁に適応となる。また、刺激装置の植込みの適応を決定するために、通常、一時的に経皮的刺激でその効果を評価し、効果の期待できる症例に対して永続的な植込み術を行う<sup>1)</sup>。

過活動膀胱に対する仙骨神経刺激療法の施設基準は、実施施設基準として、①実施医基準を満たす実施医が常勤していること、②緊急事態に対応するための当直やオンコール体制など当該療法を行うにつき必要な体制が整備されていること、③仙骨神経刺激装置植込術、仙骨神経刺激装置交換術を行うにつき、「実施医基準」を満たす実施医の他にも当該疾患の診療の経験を5年以上有する常勤の医師が1名以上配置されていること、となっている。

また、実施医基準は、「下部尿路機能障害の診療の経験を5年以上有する日本泌尿器科学会専門医、もしくは日本排尿機能学会の認定医を取得している日本産科婦人科学会専門医となっている。ただし、日本泌尿器科学会専門医も日本排尿機能学会の認定医を取得していることが望ましい」とされている。また、金属製の刺激用の装置を埋めるために、既定の撮像条件下での頭部など一部を除いてMRIが撮れなくなる問題がある。

本ガイドライン第2版<sup>†</sup>では、2014年までの7編が引用されたが、まだ保険が未承認であったために推奨グレードは保留とされていた。合併症は、3～5年間の観察期間で30～40%にみられるとされ、主なものは、電極の移動、疼痛、感染などである。

2015年以降のRCTでは以下の報告がある。147例の過活動膀胱に対し、仙骨神経刺激療法と薬物療法(抗コリン薬)を無作為に割り付け6カ月治療した結果、仙骨神経刺激療法のほうが有意に成功例が多かった(61% vs. 42%)<sup>2)</sup>。

刺激強度を知覚閾値(刺激を感じる強度)とその80%、50%の3条件により効果を比較した少数例(48例)のRCTでは、12週後の切迫性尿失禁(1日)の改善はそれぞれ平均-3.6回、-2.9回、-3.0回であった<sup>3)</sup>。

ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法と仙骨神経刺激療法の比較については(ROSETTA試験など)6編みられたが、これについては第4章CQ27-1にまとめた(p.109参照)。

長期成績では、340 例中 272 例に刺激装置を装着し、1 年目の成功は 85% であったが、5 年後はベースラインに排尿日誌のデータのある例では 82% (全装着症例では 67%) が成功で、尿失禁は平均 2 回減少 (尿禁制 38%)、排尿回数は平均 5.4 回減少 ( $p < 0.0001$ ) であった。有害事象は刺激による不快感 (22%)、疼痛 (15%)、装置の移動 (migration)・作動不良 (13%) であった。有害事象による再手術は 30.9%、バッテリー交換は 33.5% に行われた<sup>4-6)</sup>。434 例に対し、中央値 4 年 (3 カ月～20.5 年) の長期経過観察で、症状改善は 60%、成功例は 69.3% であった。再手術を要したのは 69.3% の症例で、最初の手術の理由はリード交換のみであった<sup>7)</sup>。

最近欧米では、小型 (体積 5 cm<sup>3</sup>) で充電可能な仙骨神経刺激装置 (Axonics® System) が発売された。これは外部の充電装置より、定期的に充電するもので、15 年以上使用でき、MRI も撮影可能 (ヨーロッパ、カナダ、オーストラリアでは全身 1.5 および 3 テスラ MRI、米国では全身 1.5 テスラと頭部 3 テスラ MRI が承認) とされている。その効果は、2 年で失禁なしが 37%、失禁改善が 82～88% と報告されている<sup>8,9)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Yamanishi T, Kaga K, Fuse M et al. Neuromodulation for the treatment of lower urinary tract symptoms. *Low Urin Tract Symptoms* 2015; 7: 121-132 (Syst)
- 2) Siegel S, Noblett K, Mangel J et al. Results of a prospective, randomized, multicenter study evaluating sacral neuromodulation with InterStim therapy compared to standard medical therapy at 6-months in subjects with mild symptoms of overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2015; 34: 224-230 (I)
- 3) Elterman D, Ehler M, De Ridder D et al. A prospective, multicenter, international study to explore the effect of three different amplitude settings in female subjects with urinary urge incontinence receiving interstim therapy. *Neurourol Urodyn* 2021; 40: 920-928 (II)
- 4) Noblett K, Siegel S, Mangel J et al. Results of a prospective, multicenter study evaluating quality of life, safety, and efficacy of sacral neuromodulation at twelve months in subjects with symptoms of overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2016; 35: 246-251 (IV)
- 5) Siegel S, Noblett K, Mangel J et al. Five-year followup results of a prospective, multicenter study of patients with overactive bladder treated with sacral neuromodulation. *J Urol* 2018; 199: 229-236 (IV)
- 6) Hendrickson WK, Amundsen CL. Sacral neuromodulation: troubleshooting needle placement. *Int Urogynecol J* 2021; 32: 2549-2551 (IV)
- 7) Gandhi S, Gajewski JB, Koziarz A et al. Long-term outcomes of sacral neuromodulation for lower urinary tract dysfunction: a 23-year experience. *Neurourol Urodyn* 2021; 40: 461-469 (IV)
- 8) Blok B, Van Kerrebroeck P, de Wachter S et al. Two-year safety and efficacy outcomes for the treatment of overactive bladder using a long-lived rechargeable sacral neuromodulation system. *Neurourol Urodyn* 2020; 39: 1108-1114 (IV)
- 9) Pezzella A, McCreary R, Lane F et al. Two-year outcomes of the ARTISAN-SNM study for the treatment of urinary urgency incontinence using the Axonics rechargeable sacral neuromodulation system. *Neurourol Urodyn* 2021; 40: 714-721 (IV)

#### 4) 後脛骨神経刺激療法 (percutaneous または transcutaneous posterior tibial nerve stimulation: PTNS または TTNS)

本治療法に関する論文6編(うちRCT5編)とガイドライン1編を引用した。

##### 推奨グレード：保留(未承認)

欧米では大規模 RCT を含めた有効性を支持する根拠はあるが〔レベル 1〕、本邦では保険適用がない。

S3 領域の末梢神経，すなわち後脛骨神経(踝の3~5 cm 頭側の三陰交というツボに当たる)に電気刺激する方法である。以前は同部位に針を挿入 (PTNS) する方法が行われていたが，その侵襲性から表面電極を装着する方法 (TTNS) の有効性も報告されている。

本ガイドライン第2版<sup>1)</sup>では2015年以前のRCTをまとめており，sham 刺激と比較しての有意な改善，骨盤底筋訓練単独，抗コリン薬単独との比較における抗コリン薬と同等あるいはPTNSで有意な改善が報告された。

2018年のシステマティックレビュー(男性，神経因性膀胱を含む)では，RCT10編と前向き試験3編があり，sham との比較(2編)ではICIQの有意な改善(-3.7点)，抗コリン薬との比較(4編)では同等の効果，行動療法との比較(2編)では有意な改善が認められ，有効率は48~93%，治癒は25~45%であった<sup>2)</sup>。

2015年以降のRCTには，以下のものがある。

50例の過活動膀胱または神経因性膀胱に対し，TTNS と sham 刺激を比較したところ，Patient Perception of Bladder Condition (PPBC) および尿失禁量，排尿日誌によるスコアには差はみられなかった<sup>3)</sup>。

薬物療法(抗コリン薬)との比較では70例の過活動膀胱女性に対し，TTNS とオキシブチニン徐放剤との比較を行ったところ，両者とも排尿回数，尿意切迫感，尿失禁量は改善し，群間での有意差はみられなかった<sup>4)</sup>。PTNS とトルテロジンとの比較(36例)では，ともに尿失禁とQOLは改善し，頻尿は不変で，両群に差はみられなかった<sup>5)</sup>。PTNS とソリフェナシン単独およびその併用との比較試験では，治療後はすべての群でOABSS，OAB-q と PGI-I (患者の印象改善度) の改善がみられたが，単独群同士では有意差はなく，併用群は両単独群より有意に改善がみられた。10カ月の長期フォローではPTNS はソリフェナシンより有意に改善していた<sup>6)</sup>。

PTNS とボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法との比較(60例)では，前者では最初に尿失禁の改善がみられたが，9カ月後までには効果が消失したのに対し，後者では9カ月後も改善が続いていた。また，群間では効果は後者のほうが前者より有意な改善がみられた<sup>7)</sup>。

電気刺激療法 (ES) との比較については電気刺激療法の項 p.204 参照。

##### 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2015 (GL)

- 2) Booth J, Connelly L, Dickson S et al. The effectiveness of transcutaneous tibial nerve stimulation (TTNS) for adults with overactive bladder syndrome: a systematic review. *Neurourol Urodyn* 2018; 37: 528-541 (Syst)
- 3) Welk B, McKibbin M. A randomized, controlled trial of transcutaneous tibial nerve stimulation to treat overactive bladder and neurogenic bladder patients. *Can Urol Assoc J* 2020; 14: E297-E303 (II)
- 4) Manríquez V, Guzmán R, Naser M et al. Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation versus extended release oxybutynin in overactive bladder patients. a prospective randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 196: 6-10 (II)
- 5) Preyer O, Umek W, Laml T et al. Percutaneous tibial nerve stimulation versus tolterodine for overactive bladder in women: a randomised controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 191: 51-56 (II)
- 6) Vecchioli-Scaldazza C, Morosetti C. Effectiveness and durability of solifenacin versus percutaneous tibial nerve stimulation versus their combination for the treatment of women with overactive bladder syndrome: a randomized controlled study with a follow-up of ten months. *Int Braz J Urol* 2018; 44: 102-108 (II)
- 7) Sherif H, Khalil M, Omar R. Management of refractory idiopathic overactive bladder: intradetrusor injection of botulinum toxin type A versus posterior tibial nerve stimulation. *Can J Urol* 2017; 24: 8838-8846 (II)

## 5) その他の電気刺激療法

本治療法に関する論文4編およびガイドライン2編を引用した。

**推奨グレード：保留（未承認）**

有効性を支持する報告はあるが〔レベル3〕、本邦では保険適用がない。

その他の電気刺激療法では、陰部神経刺激療法、足底に表面電極を貼る表面電気刺激療法、（経陰）タンポン式電気刺激療法などが報告されているが、本邦での保険適用はない<sup>1)</sup>。

### ● 陰部神経刺激療法 (pudendal nerve stimulation: PNS)

陰部神経を坐骨結節を目印として針を挿入して刺激する方法で、仙骨神経刺激療法とのクロスオーバー試験で有意な効果も報告されている<sup>1,2)</sup>。本邦では未承認である。

120例の切迫性尿失禁（女性）に対し、陰部神経刺激療法（ $n=80$ ）と経陰式電気刺激療法（ $n=40$ ）を比較した結果（drawing lot使用）、治癒42.5% vs. 2.5%、改善例70.1% vs. 45%で前者が有意に改善した（ $p<0.05$ ）<sup>3)</sup>。

### ● 足底皮膚表面電気刺激療法

足底の皮膚からの求心路は仙髄へ流入するため、後脛骨神経刺激療法（TTNS）と同様にその部分の表面電極刺激は排尿反射を抑制すると考えられる。正常ボランティアに刺激を行ったところ膀胱容量が50%増加し、また脊髄損傷患者の膀胱容量を増加させると報告されている<sup>4,5)</sup>。60例の前立腺手術後、あるいは膀胱の手術後の患者を刺激群と対照群に振り分け、術後の膀胱 spasm の症状を比較したところ、治療群で有意に改善がみられた<sup>6)</sup>。

## 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2015 (GL)
- 2) 日本排尿機能学会/日本泌尿器科学会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2019 (GL)
- 3) Wang S, Lv J, Feng X, Lv T. Efficacy of electrical pudendal nerve stimulation versus transvaginal electrical stimulation in treating female idiopathic urgency urinary incontinence. *J Urol* 2017; 197: 1496-1501 (II)
- 4) Chen ML, Chermansky CJ, Shen B et al. Electrical stimulation of somatic afferent nerves in the foot increases bladder capacity in healthy human subjects. *J Urol* 2014; 191: 1009-1013 (IV)
- 5) Chen G, Liao L, Miao D. Electrical stimulation of somatic afferent nerves in the foot increases bladder capacity in neurogenic bladder patients after sigmoid cystoplasty. *BMC Urol* 2015; 15: 26 (IV)
- 6) Zhang C, Xiao Z, Zhang X et al. Transcutaneous electrical stimulation of somatic afferent nerves in the foot relieved symptoms related to postoperative bladder spasms. *BMC Urol* 2017; 17: 58 (IV)

## 4 外科的治療法（骨盤臓器脱，前立腺肥大症は除く）

推奨グレード 中部尿道スリング手術：B

腸管利用膀胱拡大術：C1

**要約** 中部尿道スリング手術は，腹圧性尿失禁が優位な混合性尿失禁患者の過活動膀胱の治療としても有効である〔レベル2〕。

特発性排尿筋過活動による過活動膀胱の治療として，症例を厳密に選択すれば自家あるいは腸管利用膀胱拡大術は有効である〔レベル5〕。

Overactive bladder（過活動膀胱），mixed urinary incontinence（混合性尿失禁），incontinence（失禁），detrusor overactivity（排尿筋過活動），bladder instability（不安定膀胱），surgery（手術），sling（スリング手術），enterocystoplasty（腸管利用膀胱拡大術），augmentation cystoplasty（膀胱拡大術），myectomy（自家膀胱拡大術），diversion（尿路変向），hydrodistension（膀胱水圧拡張），denervation（除神経），transvesical（経膀胱的）をキーワードとして検索し，ガイドラインを含めて19編を引用した。

過活動膀胱に対する外科的治療の適応は保存的治療や低侵襲治療を行っても改善が得られない難治性の場合である。このうち，前立腺肥大症や骨盤臓器脱に伴う過活動膀胱については，それぞれ第4章 CQ16 p.83, CQ19 p.89 を参照されたい。

### 1) 混合性尿失禁に対する外科的治療法

推奨グレード：B

混合性尿失禁に対する手術治療は，腹圧性尿失禁優位のほうが切迫性尿失禁優位の場合よりも良好な治癒率とされる<sup>1)</sup>。尿失禁手術には，Burch手術や膀胱頸部筋膜スリング手術などもあるが，混合性尿失禁に対する治療について最もよく検討されているのは中部尿道スリング手術である。混合性尿失禁に対する中部尿道スリング手術のメタアナリシスの結果では，前向き研究における34.9±22.9カ月の経過観察期間での治癒率は56.4%（95% CI 45.7-69.6%）であり，尿意切迫感/切迫性尿失禁の治癒率は数カ月～5年の経過観察期間で30～85%であった<sup>1,2)</sup>。腹圧性尿失禁の治癒率は経時的にほとんど低下しなかったが，大部分の研究で混合性尿失禁の治癒率には経時的な低下が認められた<sup>2)</sup>。

以上のことから，中部尿道スリング手術は，腹圧性尿失禁が優位な混合性尿失禁患者の過活動膀胱の治療としても有効である。

### 2) 難治性非神経因性過活動膀胱に対する外科的治療法

推奨グレード：C1

膀胱拡大術などの難治性過活動膀胱の外科的治療が施行されることは稀であり，報告

も少ない。さらに、重篤な神経因性過活動膀胱、つまり保存的あるいは低侵襲治療では神経因性排尿筋過活動が制御できず上部尿路障害・症候性尿路感染などを生じている脊髄損傷や二分脊椎に対する外科的治療と、難治性の特発性過活動膀胱に対する外科的治療とを同一に論じることはできない。このため、以下の項目では難治性の非神経因性過活動膀胱に対するものについて取り上げる。

非神経因性過活動膀胱の外科的治療としては、Ingelman-Sundberg 手術、自家膀胱拡大術、腸管利用膀胱拡大術などがある<sup>3)</sup>。Ingelman-Sundberg 手術は本邦ではほとんど行われていないが、近年、TOT (transobturator tape) 手術との併用の報告があるので参考までに記載した。また、膀胱除神経術の亜系である経尿道的選択的膀胱除神経術についても報告されているので、追加した。

### a. 膀胱拡大術

2022年の欧州泌尿器科学会 (EAU) ガイドラインによると、以下のように記載されている<sup>4)</sup>。

- ① 他のすべての方法が無効か、可能性は低いが、悪性腫瘍発生の危険性について認識している場合の過活動膀胱・切迫性尿失禁患者では、膀胱拡大術は推奨される (弱い推奨)。
  - ② 膀胱拡大術を施行した場合は、自己導尿になる可能性が高いことをインフォームし、生涯通じての監視が必要である (強い推奨)。
  - ③ 切迫性尿失禁の治療としての自家膀胱拡大術は推奨しない (弱い推奨)。
  - ④ 過活動膀胱・切迫性尿失禁に対する非侵襲的な治療が無効であり、ストーマの存在、悪性腫瘍発生のリスクを受け入れる患者へは、尿路変向術が提言できる (弱い推奨)。
- 以上のように、最終手段として、これらの術式は推奨されている。

また、米国泌尿器科学会 (AUA) ガイドラインでは、膀胱拡大術と尿路変向術は、第4選択の治療〔第1選択治療：行動療法 (behavioral therapy)、第2選択治療：薬物療法、第3選択治療：経皮的脛骨神経刺激療法および神経変調療法〕として記載され、「稀なケースとして、膀胱拡大術あるいは尿路変向術は、重篤な、難治性、複雑性過活動膀胱患者において、考慮される (Expert Opinion)」と記載されている<sup>5)</sup>。

#### (1) 自家膀胱拡大術 (auto-augmentation cystoplasty)

特発性排尿筋過活動症例に対する改善率は56～79%で、神経因性排尿筋過活動症例に対する効果より良好であるとされる<sup>6,7)</sup>。術後間欠導尿が必要となるのは15%未満とされる<sup>8)</sup>。特発性排尿筋過活動において自家膀胱拡大術と腸管利用膀胱拡大術を比較した後ろ向き検討では、尿流動態検査上の改善がどちらも100%、症状改善が88% vs. 100%、合併症の発生率は3% vs. 20%であった<sup>9)</sup>。膀胱容量が100 mL以上であれば特発性排尿筋過活動に対する自家膀胱拡大術の効果は腸管利用膀胱拡大術とほぼ同等である<sup>9)</sup>。

腸管利用による種々の合併症を回避しうる利点があり、腸管利用膀胱拡大術を行う前

に検討する価値のある外科的治療といえる。

## (2) 腸管利用膀胱拡大術 (augmentation cystoplasty: AC)

特発性排尿筋過活動に対する報告は腸管利用膀胱拡大術の報告全体の 10% 未満である。過活動膀胱の年齢層が高齢であることも一因であろう<sup>10)</sup>。また、その効果の解釈に当たっては最重症例に実施されている点、すなわち、蓄尿障害改善効果と手術合併症との間でトレードオフが成立しうる症例が選択されている点を念頭に置く必要がある<sup>11)</sup>。

特発性排尿筋過活動症例での尿禁制率は 90% 以上であり、長期にわたり効果は持続する<sup>11)</sup>。その一方、特発性排尿筋過活動症例では神経因性排尿筋過活動症例に比べて術後消化管機能障害の新規発生が多く、手術結果に満足が得られない率が神経因性排尿筋過活動症例より高いとする報告もある<sup>12)</sup>。消化管機能障害のために 24% の症例が手術結果を悲観的にとらえているという報告もあり<sup>13)</sup>、腸管利用膀胱拡大術実施に際しては術後の消化管機能障害に関する十分なインフォームドコンセントが必要である。

周術期合併症・長期合併症としては、腸閉塞、吻合部からの尿溢流、反復性尿路感染、膀胱結石、拡大膀胱穿孔、電解質異常、腫瘍形成などが挙げられ、間欠導尿は約 40% の症例で必要になる<sup>11)</sup>。

### b. Ingelman-Sundberg 手術〔保険適用外〕

経腔的に三角部レベルの膀胱外膜まで腔壁と膀胱周囲結合組織を切開し、骨盤神経叢(下下腹神経叢)よりも末梢レベルで副交感・交感神経線維の最遠位を障害(除神経)する手術である<sup>14)</sup>。難治性切迫性尿失禁に対する平均 44.1 カ月時点での効果は、治癒 54%, 改善 14%, 不変 32% であった<sup>15)</sup>。尿閉などの重篤な有害事象は認められないので、主に求心性神経が障害されるものと考えられている<sup>16)</sup>。

近年、混合性尿失禁に対して TOT 手術単独群と TOT 手術に Ingelman-Sundberg 手術を併用した群との RCT の結果が報告された<sup>17)</sup>。奏効率と治癒率は併用群で有意に良好であり、さらに併用群では warning time (最初の尿意切迫感から実際の排尿までの時間) も有意に延長、抗コリン薬継続率も有意に低いという結果であった。

### c. 選択的膀胱除神経術〔保険適用外〕

膀胱三角部に膀胱鏡を用いて、膀胱三角部粘膜下に針状のプロープを刺し込みラジオ波により焼灼する選択的膀胱除神経術 (selective bladder denervation) が報告されている<sup>18)</sup>。施行 1 年後の成績は、排尿日誌による評価では、切迫性尿失禁の減少 68%, 尿失禁の減少 67%, 尿意切迫感の減少 43%, 排尿回数の減少 5%, Total Urgency and Frequency Score (TUFUS) の減少 33% であった。治療効果は、治療後 1 カ月でみられる。治療上の利点 (treatment benefit) は患者の 72% にあり、clinical success rate (切迫性尿失禁回数の 50% 以上の減少) は 69% であったが、尿失禁消失率 (dry rate) は 10% と低かった。

また、23 例の難治性過活動膀胱患者 (排尿筋過活動なし 10 例、あり 13 例) の選択的膀胱除神経術の 12 週間後と 12 カ月後の状態を比較すると、両者とも切迫性尿失禁回数

の50%以上軽減が達成されており，排尿筋過活動の有無は関係ないと推定される<sup>19)</sup>。

## 参考文献

- 1) Dmochowski R, Staskin D. Mixed incontinence: definitions, outcomes, and interventions. *Curr Opin Urol* 2005; 15: 374-379 (V)
- 2) Jain P, Jirschele K, Botros SM, Latthe PM. Effectiveness of midurethral slings in mixed urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J* 2011; 22: 923-932 (Syst/Meta)
- 3) Appell RA. Surgery for the treatment of overactive bladder. *Urology* 1998; 51 (Suppl 2A): 27-29 (V)
- 4) Nambiar AK, Arlandis S, Bø K et al. European Association of Urology guidelines on the diagnosis and management of female non-neurogenic lower urinary tract symptoms. Part 1: Diagnostics, overactive bladder, stress urinary incontinence, and mixed urinary incontinence. *Eur Urol* 2022. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.01.045>; Harding CK, Lapitan MC, Arlandis S et al. EAU guidelines on management of non-neurogenic female lower urinary tract symptoms. European Association of Urology 2022. <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Non-neurogenic-Female-LUTS-2022.pdf> (GL)
- 5) Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL et al; American Urological Association; Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. *J Urol* 2012; 188: 2455-2463 (GL)
- 6) Aslam MZ, Agarwal M. Detrusor myectomy: long-term functional outcomes. *Int J Urol* 2012; 19: 1099-1102 (V)
- 7) Kumar SP, Abrams PH. Detrusor myectomy: long-term results with a minimum follow-up of 2 years. *BJU Int* 2005; 96: 341-344 (V)
- 8) Gross M, Boone TB, Appell RA. Surgical management of overactive bladder. *Curr Urol Rep* 2002; 3: 388-395 (V)
- 9) Leng WW, Blalock HJ, Fredriksson WH et al. Enterocystoplasty or detrusor myectomy? Comparison of indications and outcomes for bladder augmentation. *J Urol* 1999; 161: 758-763 (V)
- 10) Reyblat P, Ginsberg DA. Augmentation cystoplasty: what are the indications? *Curr Urol Rep* 2008; 9: 452-458 (V)
- 11) Reyblat P, Ginsberg DA. Augmentation enterocystoplasty in overactive bladder: is there still a role? *Curr Urol Rep* 2010; 11: 432-439 (V)
- 12) Hasan ST, Marshall C, Robson WA, Neal DE. Clinical outcome and quality of life following enterocystoplasty for idiopathic detrusor instability and neurogenic bladder dysfunction. *Br J Urol* 1995; 76: 551-557 (V)
- 13) Somani BK, Kumar V, Wong S et al; ABACUS Research Group. Bowel dysfunction after transposition of intestinal segments into the urinary tract: 8-year prospective cohort study. *J Urol* 2007; 177: 1793-1798 (V)
- 14) Ingelman-Sundberg A. Partial bladder denervation for detrusor dyssynergia. *Clin Obstet Gynecol* 1978; 21: 797-805 (V)
- 15) Westney OL, Lee JT, McGuire EJ et al. Long-term results of Ingelman-Sundberg denervation procedure for urge incontinence refractory to medical therapy. *J Urol* 2002; 168: 1044-1047 (V)
- 16) Cespedes RD, Cross CA, McGuire EJ. Modified Ingelman-Sundberg bladder denervation procedure for intractable urge incontinence. *J Urol* 1996; 156: 1744-1747 (V)
- 17) Juang CM, Yu KJ, Chou P et al. Efficacy analysis of trans-obturator tension-free vaginal tape (TVT-O) plus modified Ingelman-Sundberg procedure versus TVT-O alone in the treatment of mixed urinary incontinence: a randomized study. *Eur Urol* 2007; 51: 1671-1679 (II)
- 18) Rovner ES, Versi E, Le Mai T et al. One-year results with selective bladder denervation in women with refractory overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 2178-2184 (I)
- 19) Brière R, Versi E, Richard PO et al. A preliminary study on the impact of detrusor overactivity on the efficacy of selective bladder denervation for the treatment of female refractory overactive bladder. *Urology* 2020; 136: 88-94 (IV)

## 5 骨盤臓器脱に合併する女性の過活動膀胱の治療

**要約** 過活動膀胱と骨盤臓器脱 (pelvic organ prolapse: POP) はしばしば合併する。合併の原因が骨盤臓器脱に起因する場合、ペッサリーや手術により骨盤臓器脱を正常の解剖学的な位置に修復すると過活動膀胱症状や排尿筋過活動の多くが消失することが知られている<sup>1)</sup>。

以下、保存療法と手術療法について論述する。

### 1) 保存療法

過活動膀胱に対する保存療法として、行動療法、薬物療法、神経変調療法などが挙げられるが、骨盤臓器脱を有する患者の過活動膀胱の治療を検討した研究で複数報告されているのは、ペッサリー療法のみであった。

#### ペッサリー

Overactive bladder (過活動膀胱), pessary (ペッサリー) をキーワードして検索し、8編の論文が抽出され、さらに追加検索し、6編の論文を引用した。

#### 推奨グレード: C1

骨盤臓器脱の保存療法としてはペッサリーが使用されることが多く、使用後に半数程度の過活動膀胱症状が消失することが報告されている。しかし、大規模 RCT は存在せず十分な根拠は得られていない [レベル 3]。

医療クリニックを受診した 1,216 例 (平均年齢 63 歳) を対象とした看護師らによる後ろ向き研究では、ペッサリー使用前後の過活動膀胱症状の頻度は、9.0% (59/661) から 3.5% (23/661) に低下した<sup>2)</sup>。また、専門医へ紹介された 203 例の患者を対象とした前向き研究では、ペッサリー挿入 4 カ月後の評価で、尿意切迫感が 38% (37/97)、切迫性尿失禁が 29% (28/97) で改善した<sup>3)</sup>。また、73 例を対象とした別の前向き試験でも、ペッサリー挿入 2 カ月後に切迫性尿失禁が 46% 改善した<sup>4)</sup>。しかし、この研究ではペッサリー挿入後、新たに腹圧性尿失禁や切迫性尿失禁がそれぞれ 21%、6% 出現し、さらに排尿困難が 4% に出現した。同様に 74 例の前向き試験でも、ペッサリー挿入 6 週後に排尿回数の減少、1 回排尿量の増加、尿失禁の減少と新たな腹圧性尿失禁 16.7% を認めたと報告された<sup>5)</sup>。ペッサリー ( $n=74$ ) と手術 ( $n=39$ ) の前向き比較試験では、治療 12 カ月後の過活動膀胱症状はともに改善し、両群間で有意差はなかった<sup>6)</sup>。

このように、ペッサリーの過活動膀胱に対する有用性を検討した大規模な RCT が存在せず、使用するペッサリーの種類についても統一性がない研究が多い。しかし、ペッサリー治療は、挿入による不快感や新たに発生する下部尿路症状を認めるものの過活動膀胱症状を抑える効果があり、重篤な合併症が少ない保存療法である。

## 2) 手術療法

Overactive bladder (過活動膀胱), pelvic organ prolapse (骨盤臓器脱), surgery (外科手術) をキーワードとして検索し、162 編の論文が抽出され、さらに追加検索により文献を得て、うち 14 編の論文を引用した。

### 推奨グレード: B

骨盤臓器脱修復術の主たる目的は骨盤臓器脱の解剖学的修復であるが、骨盤臓器脱を有する過活動膀胱患者に、骨盤臓器脱修復術を施行するとその過半数で過活動膀胱が治癒する〔レベル 3, Expert Opinion〕。

128 例における前向き観察研究では、骨盤臓器脱重症度、手術方法、観察期間などがまちまちではあるが、骨盤臓器脱を有する過活動膀胱の患者に骨盤臓器脱修復術を施行すると 61.7% の患者において尿意切迫感は消失し、尿流量の改善と関連があると報告された<sup>7)</sup>。近年、骨盤臓器脱修復術後 2,933 例における前向き観察研究において、煩わしいと感じる頻尿または切迫性尿失禁が術前 40% であったのに対し、術後 6 カ月で 14%、24 カ月で 19% に改善したと報告された<sup>8)</sup>。

骨盤臓器脱に対して経腔的メッシュ手術を施行した場合、術後平均 12 カ月で、術前後の尿意切迫感の頻度は 17.8% (8/45) から 0.09% (1/45) に減少し<sup>9)</sup>、別の研究では経腔的メッシュ手術により 70% 以上の患者において、過活動膀胱症状は改善した<sup>10,11)</sup>。腔前壁縫縮術などメッシュを用いない経腔的手術では、術後観察期間 2.5~12 カ月で、過活動膀胱の頻度は手術前後で 20.5~100% から 18.0~75% まで低下しており<sup>12-17)</sup>、腔閉鎖術でも改善していた<sup>18)</sup>。また、腹腔鏡下仙骨腔固定術において、過活動膀胱症状が 60%、排尿筋過活動が 73.6% で消失したとの報告もある<sup>19)</sup>。なお、術後過活動膀胱症状の改善は、骨盤臓器脱重症度にかかわらないとの報告が多い<sup>20)</sup>。

以上より、術式や骨盤臓器脱の重症度を問わず、手術により骨盤臓器脱を修復すると過活動膀胱が治癒する可能性がある。

### 参考文献

- 1) de Boer TA, Salvatore S, Cardozo L et al. Pelvic organ prolapse and overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 30-39 (総説)
- 2) Hanson LA, Schulz JA, Flood CG et al. Vaginal pessaries in managing women with pelvic organ prolapse and urinary incontinence: patient characteristics and factors contributing to success. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006; 17: 155-159 (V)
- 3) Fernando RJ, Thakar R, Sultan AH et al. Effect of vaginal pessaries on symptoms associated with pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 93-99 (IV)
- 4) Clemons JL, Aguilar VC, Tillinghast TA et al. Patient satisfaction and changes in prolapse and urinary symptoms in women who were fitted successfully with a pessary for pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1025-1029 (IV)
- 5) Zacharakis D, Grigoriadis T, Pitsouni E et al. Assessment of overactive bladder symptoms among women with successful pessary placement. *Int Urogynecol J* 2018; 29: 571-577 (IV)
- 6) Coolen AWM, Troost S, Mol BWJ et al. Primary treatment of pelvic organ prolapse: pessary use versus prolapse surgery. *Int Urogynecol J* 2018; 29: 99-107 (III)
- 7) Basu M, Wise B, Duckett J. Urgency resolution following prolapse surgery: is voiding important? *Int*

- Urogynecol J* 2013; 24: 1309-1313 (IV)
- 8) Karjalainen PK, Tolppanen AM, Mattsson NK et al. Pelvic organ prolapse surgery and overactive bladder symptoms — a population-based cohort (FINPOP). *Int Urogynecol J* 2022; 33: 95-105 (IV)
  - 9) Sivaslioglu AA, Unlubilgin E, Dolen I. A randomized comparison of polypropylene mesh surgery with site-specific surgery in the treatment of cystocele. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19: 467-471 (II)
  - 10) Long CY, Hsu CS, Wu MP et al. Predictors of improved overactive bladder symptoms after transvaginal mesh repair for the treatment of pelvic organ prolapse: predictors of improved OAB after POP repair. *Int Urogynecol J* 2011; 22: 535-542 (IV)
  - 11) Tomoe H. Improvement of overactive bladder symptoms after tension-free vaginal mesh operation in women with pelvic organ prolapse: correlation with preoperative urodynamic findings. *Int J Urol* 2015; 22: 577-580 (IV)
  - 12) Stanton SL, Hilton P, Norton C, Cardozo L. Clinical and urodynamic effects of anterior colporrhaphy and vaginal hysterectomy for prolapse with and without incontinence. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89: 459-463 (IV)
  - 13) Jørgensen L, Lose G, Mølsted-Pedersen L. Vaginal repair in female motor urge incontinence. *Eur Urol* 1987; 13: 382-385 (IV)
  - 14) Chaikin DC, Groutz A, Blaivas JG. Predicting the need for anti-incontinence surgery in continent women undergoing repair of severe urogenital prolapse. *J Urol* 2000; 163: 531-534 (IV)
  - 15) Nguyen JK, Bhatia NN. Resolution of motor urge incontinence after surgical repair of pelvic organ prolapse. *J Urol* 2001; 166: 2263-2266 (V)
  - 16) Basu M, Duckett J. Effect of prolapse repair on voiding and the relationship to overactive bladder and detrusor overactivity. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009; 20: 499-504 (IV)
  - 17) Miedel A, Tegerstedt G, Mörlin B, Hammarström M. A 5-year prospective follow-up study of vaginal surgery for pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19: 1593-1601 (IV)
  - 18) Foster RT Sr, Barber MD, Parasio MF et al. A prospective assessment of overactive bladder symptoms in a cohort of elderly women who underwent transvaginal surgery for advanced pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 82.e1-82.e4 (III)
  - 19) Illiano E, Natale F, Giannantoni A et al. Urodynamic findings and functional outcomes after laparoscopic sacrocolpopexy for symptomatic pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J* 2019; 30: 589-594 (III)
  - 20) Kim MS, Lee GH, Na ED et al. The association of pelvic organ prolapse severity and improvement in overactive bladder symptoms after surgery for pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol Sci* 2016; 59: 214-219 (V)

## 6 前立腺肥大症に合併する男性の過活動膀胱に対する薬物療法

推奨グレード (表 24, 25 参照)

- $\alpha_1$  遮断薬または PDE5 阻害薬の単独投与 : B
- 抗コリン薬の単独投与 (前立腺肥大症を伴わない男性) : B
- 抗コリン薬の単独投与 (前立腺肥大症を伴う男性) : C1
- $\beta_3$  受容体作動薬 ミラベグロンの単独投与 : B
- $\beta_3$  受容体作動薬 ビベグロンの単独投与 : C1
- 5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬 デュタステリドの単独投与 : C1 [Expert Opinion]
- $\alpha_1$  遮断薬 + 抗コリン薬 : A
- $\alpha_1$  遮断薬 +  $\beta_3$  受容体作動薬 ミラベグロン : A
- $\alpha_1$  遮断薬 +  $\beta_3$  受容体作動薬 ビベグロン : C1
- PDE5 阻害薬 +  $\beta_3$  受容体作動薬 ミラベグロン : B [Expert Opinion]
- PDE5 阻害薬 +  $\beta_3$  受容体作動薬 ビベグロン : C1 [Expert Opinion]
- PDE5 阻害薬 + 抗コリン薬 : C1 [Expert Opinion]

### 要約

前立腺肥大症に合併する過活動膀胱に対する治療は、薬物療法が中心となる。

#### I. 薬剤の単独投与

$\alpha_1$  遮断薬または PDE5 阻害薬が中心となる。5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬の単独投与は、即効性が期待できない。

##### 1) $\alpha_1$ 遮断薬または PDE5 阻害薬の単独投与 :

前立腺肥大症を伴う男性の過活動膀胱に対して  $\alpha_1$  遮断薬または PDE5 阻害薬の単独投与は有効であり、初期治療として推奨される [レベル 1]。

##### 2) 抗コリン薬の単独投与 :

前立腺肥大症を伴わない過活動膀胱に抗コリン薬単独投与は有効であり、初期治療として推奨される [レベル 1]。

前立腺肥大症を伴う過活動膀胱には、抗コリン薬単独投与は有効であるが十分とはいえない [レベル 1]。

##### 3) $\beta_3$ 受容体作動薬の単独投与 :

過活動膀胱の男性患者に対して、前立腺肥大症の有無とは無関係に  $\beta_3$  受容体作動薬ミラベグロンの単独療法は有効で安全である [ミラベグロン : レベル 1]。

ただし、少ないながらも尿閉の可能性があるので高齢男性等には注意が必要である。

新しい  $\beta_3$  受容体作動薬ビベグロンは、男性患者を含む過活動膀胱に対する有効性と安全性は確認されているが [レベル 1]、男性のみを対象とした試験はこれまで行われていない。

#### II. 追加療法・併用療法の方針

##### 1) 初期治療として $\alpha_1$ 遮断薬をまず投与し、過活動膀胱症状が残存する場合は、抗コリン薬を半量から追加投与する [レベル 1]。

- 2) 初期治療として $\alpha_1$ 遮断薬をまず投与し、過活動膀胱症状が残存する場合は、 $\beta_3$ 受容体作動薬を追加投与する〔ミラベグロン：レベル1、ビベグロン：レベル4〕。
- 3) 初期治療としてPDE5阻害薬タダラフィルをまず投与し、過活動膀胱症状が残存する場合は、 $\beta_3$ 受容体作動薬ミラベグロンを追加投与してもよい〔レベル3〕。
- 4) 初期治療としてPDE5阻害薬タダラフィルをまず投与して、過活動膀胱症状が残存する場合の抗コリン薬の追加投与の有効性と安全性のエビデンスはない〔レベル4〕。

### III. 前立腺体積が大きいもの (30 mL 以上) に対して

即効性はないものの $5\alpha$ 還元酵素阻害薬を併用することにより過活動膀胱症状の改善が期待できる〔レベル1〕。

なお、 $\alpha_1$ 遮断薬、 $5\alpha$ 還元酵素阻害薬、PDE5阻害薬は、過活動膀胱に対して保険適用とはなっていない。

本項の詳細に関しては、以下を参照されたい。

- ・ 過活動膀胱診療ガイドライン第2版 (2015)<sup>1)</sup>
- ・ 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン (2017)<sup>2)</sup>
- ・ 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン (修正・追加 2020)<sup>3)</sup>
- ・ 本ガイドライン 第4章「Clinical Questions」

単独療法：

- CQ11-1 男性過活動膀胱患者の初期治療として、抗コリン薬の単独投与は推奨されるか？ p.62
- CQ11-2 男性過活動膀胱患者の初期治療として、 $\beta_3$ 受容体作動薬の単独投与は推奨されるか？ p.65
- CQ12-1 前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対して、 $\alpha_1$ 遮断薬単独投与は推奨されるか？ p.67
- CQ12-2 前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対して、PDE5阻害薬単独投与は推奨されるか？ p.71
- CQ12-3 前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対して、 $5\alpha$ 還元酵素阻害薬単独投与は推奨されるか？ p.75

併用療法：

- CQ13 前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対して、 $\alpha_1$ 遮断薬と抗コリン薬の併用投与は推奨されるか？ p.77
- CQ14 前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対して、 $\alpha_1$ 遮断薬と $\beta_3$ 受容体作動薬の併用投与は推奨されるか？ p.80
- CQ15 前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対して、PDE5阻害薬と抗コリン薬あるいは $\beta_3$ 受容体作動薬の併用投与は推奨されるか？ p.82
- ・ 本ガイドライン 第8章「治療 2薬物療法」p.185

## 1) 単独療法 (表 24)

前立腺肥大症に合併する男性の過活動膀胱に対する薬物単独療法を表 24 に示す。

表 24 前立腺肥大症に合併する男性の過活動膀胱の薬物治療：単独療法

一般名	用法・用量	推奨グレード
<b><math>\alpha_1</math> アドレナリン受容体遮断薬 (<math>\alpha_1</math> 遮断薬)</b>		
タムスロシン	0.2 mg を 1 日 1 回経口服用	B
ナフトピジル	25 mg を 1 日 1 回経口服用。1 日 75 mg まで増量可	B
シロドシン	4 mg を 1 日 2 回経口服用	B
ウラピジル	15~45 mg を 1 日 2 回経口服用	B
<b>5<math>\alpha</math>還元酵素阻害薬</b>		
デュタステリド	0.5 mg を 1 日 1 回経口服用	C1
<b>抗アンドロゲン薬</b>		
クオルマジノン	25 mg を 1 日 2 回経口服用 50 mg (徐放錠) を 1 日 1 回経口服用	C1
アリルエストレノール	25 mg を 1 日 2 回経口服用	C1
<b><math>\beta_3</math> アドレナリン受容体作動薬 (<math>\beta_3</math> 受容体作動薬)</b>		
ミラベグロン	50 mg を 1 日 1 回経口服用	B
ビベグロン	50 mg を 1 日 1 回経口服用	C1
<b>ホスホジエステラーゼ 5 型 (PDE5) 阻害薬</b>		
タダラフィル	5 mg を 1 日 1 回経口服用	B
<b>抗コリン薬</b>		
オキシブチニン	1 回 2~3 mg を 1 日 3 回経口服用	C1
オキシブチニン経皮吸収型製剤	貼付剤 1 枚 (オキシブチニン 73.5 mg/枚含有) を 1 日 1 回、1 枚を下腹部、腰部または大腿部のいずれかに貼付	C1
プロピベリン	20 mg を 1 日 1 回経口服用。20 mg を 1 日 2 回まで増量可	C1
トルテロジン	4 mg を 1 日 1 回経口服用	C1
ソリフェナシン	5 mg を 1 日 1 回経口服用。1 日 10 mg まで増量可	C1
イミダフェナシン	1 回 0.1 mg を 1 日 2 回、朝食後および夕食後に経口服用 1 回 0.2 mg、1 日 2 回まで増量可	C1
フェンテロジン	4 mg を 1 日 1 回経口服用。1 日 8 mg まで増量可	C1
<b>植物製剤</b>		
オオウメガサソウエキス他 (エビプロスタット <sup>®</sup> )	1 回 2 錠 (SG 錠) または 1 回 1 錠 (DB 錠) を 1 日 3 回経口服用	C1
セルニチンポーレンエキス錠 (セルニルトン <sup>®</sup> )	1 回 2 錠を 1 日 2~3 回経口服用	C1
<b>漢方薬</b>		
牛車腎気丸 (商品名)	1 日 7.5 g 2~3 回分割服用	C1

前立腺肥大症を合併しない男性過活動膀胱に対する推奨レベルは異なる。

$\alpha_1$ 遮断薬、5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬、抗アンドロゲン薬、ホスホジエステラーゼ 5 型 (PDE5) 阻害薬、植物製剤、漢方薬は、過活動膀胱に対して健康保険適用となっていない。

表 25 前立腺肥大症に合併する男性の過活動膀胱の薬物治療：併用療法（追加療法）

薬剤名	推奨グレード
$\alpha_1$ 遮断薬＋抗コリン薬	A
$\alpha_1$ 遮断薬＋5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬	A*
$\alpha_1$ 遮断薬＋ $\beta_3$ 受容体作動薬	ミラベグロン：A ビベグロン：C1
$\alpha_1$ 遮断薬＋PDE5 阻害薬	C1
5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬＋抗コリン薬	C1
PDE5 阻害薬＋ $\beta_3$ 受容体作動薬	ミラベグロン：B〔Expert Opinion〕 ビベグロン：C1〔Expert Opinion〕
PDE5 阻害薬＋抗コリン薬	C1〔Expert Opinion〕

〔\*  $\alpha_1$  遮断薬投与後に残存する過活動膀胱症状に対して、5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬の追加投与による即時効果は期待できない。〕

## 2) 併用療法（追加療法）(表 25)

前立腺肥大症に合併する過活動膀胱に対する薬物併用療法を表 25 に示す。

### a. $\alpha_1$ 遮断薬と抗コリン薬の併用療法

推奨グレード：A

前立腺肥大症を有する男性過活動膀胱患者に対して、 $\alpha_1$  遮断薬と抗コリン薬の併用療法は推奨される〔レベル 1〕。まずは $\alpha_1$  遮断薬単独療法を行い、過活動膀胱が残存する場合に対して追加治療として行うことが望ましい〔レベル 1〕。また、特に排尿症状の程度が強い場合、前立腺体積が大きい場合、残尿量が多い場合、高齢者に投与する場合に、抗コリン薬を併用するに当たっては、排尿困難・尿閉などの有害事象に十分に気をつけながら、低用量から開始するなど慎重な投与が推奨される。

〔第 4 章「CQ13 前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対して、 $\alpha_1$  遮断薬と抗コリン薬の併用投与は推奨されるか？」p.77 参照〕

### b. $\alpha_1$ 遮断薬と $\beta_3$ 受容体作動薬の併用療法

推奨グレード ミラベグロン：A

ビベグロン：C1

前立腺肥大症を伴う過活動膀胱症状に対して、 $\alpha_1$  遮断薬と $\beta_3$ 受容体作動薬（ミラベグロン）の併用療法の有効性と安全性が示されている〔レベル 1〕。 $\alpha_1$  遮断薬と抗コリン薬の併用療法と同様に $\alpha_1$  遮断薬を先行投与し、過活動膀胱症状が残存する場合に追加投与を行う。排尿症状の程度が強い場合、前立腺体積が大きい場合、高齢者に投与する場合などには、排尿困難・尿閉などの有害事象に十分に注意する。

$\alpha_1$  遮断薬と $\beta_3$ 受容体作動薬であるミラベグロンの併用に関して小規模な非盲検前

向き比較試験<sup>4)</sup>と大規模なプラセボ対照二重盲検試験が2つ行われた(PLUS試験<sup>5)</sup>およびMATCH試験<sup>6)</sup>)。前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対して、 $\alpha_1$ 遮断薬とミラベグロンの併用投与には十分なエビデンスがあり、推奨される〔レベル1〕。

ビベグロンは2018年に上市された新規 $\beta_3$ 受容体作動薬であり、過活動膀胱患者(男性を含む)に対する有効性と安全性が確認されているが<sup>7)</sup>、これまで $\alpha_1$ 遮断薬との併用療法に関する試験は行われておらず、エビデンスが十分とはいえない〔レベル4〕。

〔第4章「CQ14 前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対して、 $\alpha_1$ 遮断薬と $\beta_3$ 受容体作動薬の併用投与は推奨されるか?」p.80 参照〕

### c. PDE5 阻害薬と $\beta_3$ 受容体作動薬の併用療法

推奨グレード ミラベグロン：B〔Expert Opinion〕

ビベグロン：C1〔Expert Opinion〕

前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対するPDE5阻害薬と $\beta_3$ 受容体作動薬の併用投与については、PDE5阻害薬タダラフィルとミラベグロンの併用のCONTACT試験<sup>8)</sup>が行われ、前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対してPDE5阻害薬と $\beta_3$ 受容体作動薬の併用療法の有効性が示されたが、エビデンスが十分とはいえない〔レベル3〕。

〔第4章「CQ15 前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対して、PDE5阻害薬と抗コリン薬あるいは $\beta_3$ 受容体作動薬の併用投与は推奨されるか?」p.82 参照〕

### d. PDE5 阻害薬と抗コリン薬の併用療法

推奨グレード：C1〔Expert Opinion〕

前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対して、PDE5阻害薬と抗コリン薬の併用投与については、エビデンスがない。

〔第4章「CQ15 前立腺肥大症を有する過活動膀胱患者に対して、PDE5阻害薬と抗コリン薬あるいは $\beta_3$ 受容体作動薬の併用投与は推奨されるか?」p.82 参照〕

#### 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2015 (GL)
- 2) 日本泌尿器科学会 編. 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2017 (GL)
- 3) 日本泌尿器科学会 編. 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン (修正・追加2020). 2020. [https://www.urol.or.jp/lib/files/other/guideline/guideline\\_list\\_2111014.pdf](https://www.urol.or.jp/lib/files/other/guideline/guideline_list_2111014.pdf) (GL)
- 4) Ichihara K, Masumori N, Fukuta F et al. A randomized controlled study of the efficacy of tamsulosin monotherapy and its combination with mirabegron for overactive bladder induced by benign prostatic obstruction. *J Urol* 2015; 193: 921-926 (II)
- 5) Kaplan SA, Herschorn S, McVary KT et al. Efficacy and safety of mirabegron versus placebo add-on therapy

- in men with overactive bladder symptoms receiving tamsulosin for underlying benign prostatic hyperplasia: a randomized, phase 4 study (PLUS). *J Urol* 2020; 203: 1163-1171 (I)
- 6) Kakizaki H, Lee KS, Yamamoto O et al. Mirabegron add-on therapy to tamsulosin for the treatment of overactive bladder in men with lower urinary tract symptoms: a randomized, placebo-controlled study (MATCH). *Eur Urol Focus* 2020; 6: 729-737 (I)
  - 7) Yoshida M, Takeda M, Gotoh M et al. Vibegron, a novel potent and selective  $\beta_3$ -adrenoreceptor agonist, for the treatment of patients with overactive bladder: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Eur Urol* 2018; 73: 783-790 (I)
  - 8) Yamanishi T, Kaga K, Sakata K et al. A randomized controlled study of the efficacy of tadalafil monotherapy versus combination of tadalafil and mirabegron for the treatment of persistent overactive bladder symptoms in men presenting with lower urinary tract symptoms (CONTACT Study). *Neurourol Urodyn* 2020; 39: 804-812 (II)

## 7 高齢過活動膀胱患者に対する治療

**要約** 高齢者に対しても過活動膀胱の治療を安全かつ効果的に行い、QOLを改善することができる〔レベル1〕。しかし、日常生活において身体機能が衰えている高齢者、抗コリン作用負荷の大きい患者、あるいは明らかな認知症高齢者においては、抗コリン薬の副作用が出やすく、抗コリン薬の投与の際には慎重な対応が必要である〔レベル2, Expert Opinion〕。

Overactive bladder (過活動膀胱), elderly (高齢者), urinary bladder (膀胱), frailty (フレイル), frail elderly (フレイル高齢者) をキーワードとして検索し、3,256 編の論文を抽出した。高齢者に関する各種ガイドラインを参考にし、ハンドサーチによる抽出を含め 24 編を引用した。なお、第1章「過活動膀胱とフレイル・認知機能低下の関係」p.2~5, 第7章「診断 12 フレイルのスクリーニング検査, 13 認知症のスクリーニング検査」p.168~169 を参照されたい。

本邦における平均寿命は、男性 81.6 歳、女性 87.7 歳で、65 歳以上の老齢人口が 28.7% を占め (2020 年推計)、世界的にみても有数の長寿国となっている<sup>1,2)</sup>。一方、過活動膀胱は年齢とともにその有症状率は上昇しており、本邦でも 80 歳以上の高齢者では 37% に達すると報告されており<sup>3)</sup>、高齢者における過活動膀胱の治療の必要性が高くなっている。実際に 10 年以上にわたって尿意切迫感を含む下部尿路症状を継時的に観察した報告では、過活動膀胱に起因した症状の有症状率は男女ともに増加していた<sup>4,5)</sup>。

この背景には、下部尿路そのものの問題ばかりではなく、フレイルや認知機能といった運動機能や下部尿路を支配している中枢神経系の異常も関与しており<sup>6)</sup>、その原因は多岐にわたると考えられている<sup>7)</sup>。

### 1) フレイル

フレイルの定義については、複数存在する。Fried らの phenotype model により診断されるフレイルが扱いやすく、国内のガイドラインでも採用されている。すなわち、Cardiovascular Health Study (CHS) 基準による評価であり、体重減少、筋力低下、疲労感、歩行速度、身体活動の 5 項目のうち、3 項目以上に該当する場合をフレイル、1~2 項目に該当する場合をプレフレイル、1 項目も該当しない場合を robust (健常) と評価する。

日本語版 CHS (J-CHS) 基準が厚生労働省研究班によって作成され (7 章「診断」p.163 参照)、ADL 低下や死亡をアウトカムとした予測妥当性が検証されており、詳細なスクリーニングとして用いられる。また、J-CHS 基準では握力や歩行速度の測定が必要となるため、より簡便にフレイルを評価できるように J-CHS に基づいた 5 項目の自己記入式の簡易フレイルインデックス (簡易 FI) が開発され (7 章「診断」p.163 参照)、要介護

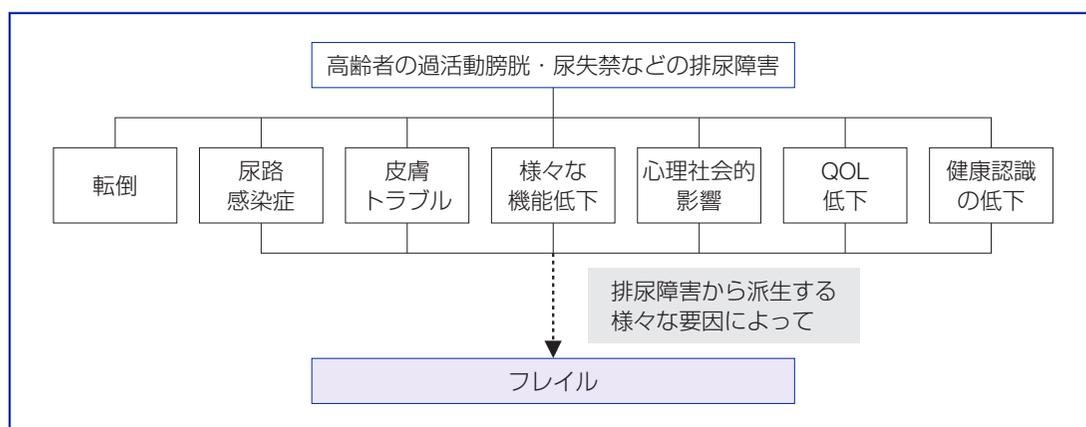


図8 高齢者の排尿障害とフレイルの関係

(荒井秀典 監, 佐竹昭介 編, フレイルハンドブック 2022 年版, ライフ・サイエンス, 2022)

認定をアウトカムとした予測的妥当性の検証が行われている。簡易 FI は、3 項目以上に該当する場合をフレイル、1～2 項目に該当する場合をプレフレイルと判定し、実測を必要としない簡易スクリーニングとして用いられる。

多くの疾患や状態とフレイルとの関係が示されてきている。特に、生活習慣病や循環器疾患、糖尿病、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) や慢性腎臓病 (CKD) などとフレイルとは互いに関係している可能性が指摘されている。下部尿路機能障害についても同様な相互関係が推察される。フレイルやサルコペニアが ADL 低下などを介して排尿障害をきたす可能性が推測されている。サルコペニアとは、筋肉の量が減少していく老化現象のことであり、25～30 歳ごろから進行が始まり生涯を通して進行するとされている。主に不活動が原因と考えられているが、そのメカニズムはまだ解明されていない。一方で、高齢者の尿失禁などの下部尿路機能障害から派生する転倒、尿路感染症、皮膚トラブル、心理社会的影響、QOL 低下などの様々な要因が重なってフレイルをきたすことも十分考えられ、フレイル・サルコペニアと排尿障害は双方向性に関係しあっている可能性が示唆される<sup>7)</sup>(図8)。

フレイルおよび認知機能低下高齢者については、第1章「過活動膀胱とフレイル・認知機能低下の関係」p.2、第7章「診断」p.163も参照されたい。

### フレイルと過活動膀胱

フレイルと下部尿路機能障害には密接な関係があり、さらに、過活動膀胱の治療は転倒リスクの軽減にも有用である。泌尿器科外来に通院する65歳以上の患者1,363例のうち201例が過活動膀胱であり、TUG [Timed Up & Go Test (高齢者における転倒ハイリスク者の選定に有用な評価指標であり、13.5秒がカットオフ値とされている)]<sup>8)</sup>による診断では、フレイルであることが過活動膀胱と有意に関連していた<sup>9)</sup>。Yoshidaらは、国内の高齢者と過活動膀胱の罹患率をフレイルの有無で検討したところ、フレイルを有する高齢者では有意に罹患率が高いことを報告している<sup>10)</sup>。

横断研究からは、フレイルの存在と過活動膀胱との関連が疑われるが、過活動膀胱に特化した研究は限られ、さらにその因果関係は不明であるため、今後のさらなる研究の蓄積が必要である。

## 2) 認知機能障害と過活動膀胱

認知症患者では非認知症患者に比較して明らかに尿失禁をはじめとする下部尿路症状の有病率が高いとされている<sup>7)</sup>。アルツハイマー型認知症と診断された376例(56~92歳, 男性48.9%)を対象とした韓国の検討では、過活動膀胱と診断された患者は72.6%であった<sup>11)</sup>。日本では、65~85歳でアルツハイマー型認知症または健忘型軽度認知障害と診断された461例(平均77.2±5.1歳, 女性69.0%)を対象とした検討において、認知機能障害と過活動膀胱治療薬服用に有意な関連性(オッズ比3.35, 95% CI 1.71-6.57)が示されている<sup>12)</sup>。

認知機能については、その評価方法と介入期間が重要であると考えられる。以下に、一般的に用いられる認知機能評価方法を列記する。

### ① HDS-R (Hasegawa's Dementia Scale-Revised: 改訂長谷川式認知症スケール)

年齢, 見当識, 3単語の即時記銘と遅延再生, 計算, 数字の逆唱, 物品記銘, 言語流暢性の9項目からなる30点満点の認知機能検査である。

### ② Mini-Cog

3語の即時再生と遅延再生と時計描画を組み合わせたスクリーニング検査である。

### ③ MoCA (Montreal Cognitive Assessment)

視空間・遂行機能, 命名, 記憶, 注意力, 復唱, 語想起, 抽象概念, 遅延再生, 見当識からなり, 軽度認知障害(MCI)をスクリーニングする検査である。

### ④ DASC-21 (Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System-21 items: 地域包括ケアシステムにおける認知症アセスメントシート)

認知機能障害と生活機能障害(社会生活の障害)に関連する行動の変化を評価する尺度で, 介護職員やコメディカルでも施行できる21の質問からなる。

### ⑤ MMSE (Mini-Mental State Examination: ミニメンタルステート検査)

時間の見当識, 場所の見当識, 3単語の即時再生と遅延再生, 計算, 物品呼称, 文章復唱, 3段階の口頭命令, 書字命令, 文章書字, 図形模写の計11項目から構成される30点満点の認知機能検査である。

### ⑥ ABC-DS (ABC Dementia Scale: ABC認知症スケール)

13項目9件法の行動観察式スケールである。評価者は、介護者から患者のADL, BPSD (Behavioral and Psychological Symptom of Dementia: 認知症の行動・心理症状), 認知機能に関する最近のエピソードを聴取して採点する。

また、認知機能障害の頻度が高い要因としては、(1)75歳以上, (2)HbA1c 8.5%以上, (3)重症低血糖の既往, (4)脳卒中の既往が挙げられる。

### 3) 高齢者における薬物療法

高齢者は一般的な特徴として複数の疾患を合併している場合が多く、ある疾患の治療が他の疾患の増悪につながらないように注意を払う必要がある<sup>13)</sup>。また、高齢者はすでに多くの薬剤を投与されていることが多く（多剤併用：ポリファーマシー）、過活動膀胱の症状に影響を与えることも少なくないことから服薬内容の確認は必須である<sup>14)</sup>。

高齢者の薬物療法では、以下のような特徴がある<sup>15)</sup>。

- 薬物動態の個体差が大きくなる：薬剤の吸収は若年者と比べて大きな変化はみられないが、薬剤の代謝については、代謝能力が変わらない人がある一方で、加齢とともに低下する人がある。そのため個人差が大きくなることから、対象症例の情報を分析し、薬剤の適切な投与量を知る努力が必要となる。
- 薬物の相互作用のために、薬物の血中濃度が変化する：高齢者では複数の疾患をもつことが少なくないため、服用する薬の種類も多くなり、薬物相互作用も起こりやすい。
- 忍容性の低下のために、低い用量でも副作用が生じることがある。

これらの点から、高齢者においては、一般的に以下のような薬物治療の原則や注意点に従い投薬することが勧められている<sup>15-17)</sup>。しかし、いたずらに薬剤を制限することはQOLの改善に寄与せず、リスク・ベネフィットバランスの観点を考慮し、下記のような点に留意しながら過活動膀胱の治療を行うべきであろう。

- ①少量で開始し、緩やかに増量する：高齢者では少量で開始し、増やす量は少なくして、さらに増量する間隔を長くする。
- ②薬剤用量は若年者より少なくする：高齢者では若年成人投与量の1/2量または1/4量程度の少量から投与し、個々に応じて投与量を決める。
- ③薬効を短期間で評価する：短期間で薬効を評価し、効果に乏しい場合は漫然と増量せずに短期間で中止して別の薬に変更する。
- ④服薬方法を簡易にする：服薬方法を簡単にするために、服薬回数を減らして有害事象の軽減や服薬コンプライアンスの向上を図る。
- ⑤多剤服用を避ける：認知症のある高齢者は様々な身体合併症を有するため、すでに多くの薬剤を服用していることが多い。そのため、可能な限り多剤の投薬は避けるように心がける。
- ⑥服薬コンプライアンス（アドヒアランス）を確認する：在宅高齢者では受け持ち医による一元的な投薬管理と家族、薬剤師、訪問看護師など多職種による服薬管理や有害事象の早期発見が重要である。

### 4) 高齢者における過活動膀胱の特徴

高齢者の場合、過活動膀胱の病態や検査の必要性、治療の内容を理解してもらうことが困難な場合もみられる<sup>18)</sup>。高齢者の過活動膀胱を診察する際には以下の点に注意を要する<sup>14)</sup>。

- ①過活動膀胱以外の合併症が過活動膀胱の診断と治療に影響する。
- ②下部尿路以外の要因が過活動膀胱の症状や治療に関係する。

- ③ 他疾患で処方されている薬剤が過活動膀胱の症状に関与する。
- ④ 過活動膀胱以外の様々な下部尿路症状が混在する。
- ⑤ 治療の選択肢は、患者の状態に合わせて多岐にわたる。
- ⑥ 患者家族や介護者の理解度と協力の程度が治療継続の重要な要因となる。
- ⑦ 抗コリン薬の副作用で患者の全身状態を悪化させることがある。
- ⑧ 治療のゴールは、治癒ではなく QOL の向上である。

## 5) 高齢者における過活動膀胱の治療

非高齢者と同様に、生活指導などを含む行動療法などの保存療法は、高齢者の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である。その上で、十分な効果が得られない場合には、抗コリン薬あるいは $\beta_3$ 受容体作動薬といった薬物療法を考慮することとなる<sup>19)</sup>。特に、高齢者の尿失禁では、通常、運動機能低下、協調運動不全、認知機能障害などの過活動膀胱以外の要因も関与していることが少なくないため、定時排尿、排尿誘導あるいは排尿動作の補助などの治療を薬物療法以外にも行うことが推奨される<sup>7,20)</sup>。

これらは、すべてのタイプの尿失禁に共通するものであるが、フレイル高齢者の尿失禁マネジメントアルゴリズムにおいても<sup>21)</sup>、切迫性尿失禁、多量の残尿、腹圧性尿失禁、もしくはこれらの要因の重複の有無に関する臨床診断をつけてから初期マネジメントを開始することになっている。その上で、過活動膀胱症状としての切迫性尿失禁が存在する場合には、行動療法や薬物療法を検討することが記載されている。しかしながら、高齢者の過活動膀胱に対する治療の有効性や副作用に特化した報告は少ない。各種治療における高齢者の過活動膀胱に対する推奨については第4章「Clinical Questions」を参照していただきたい〔生活指導 (CQ29-1 p.114), 行動療法 (CQ29-2 p.116), 抗コリン薬 (CQ29-3 p.118),  $\beta_3$ 受容体作動薬 (CQ29-4 p.122)〕。

本ガイドライン第2版<sup>22)</sup>において、高齢者の過活動膀胱に対する抗コリン薬の有効性と安全性については、若年成人と比べて劣性のないことが示されている。さらに、近年、 $\beta_3$ 受容体作動薬についても、エビデンスの蓄積にもとづいて有効性と安全性が示されている<sup>23)</sup>。近年は、抗コリン作用を有する薬剤の認知機能に対する影響に関する報告が増えている。認知機能に対する影響を検討する際には、その検討期間(2週間~1年)、認知機能検査方法(前述の2)認知機能障害と過活動膀胱の項参照)、組み入れ時の認知機能(正常~認知症)など多くの要素が関係するため報告結果も様々である。そのため、現時点では抗コリン薬は高齢の過活動膀胱患者に対して認知機能を悪化させるという報告は少ないが、経口オキシブチニンは、認知機能を障害する可能性も示唆されているため高齢者への投与には注意を要する。それ以外の抗コリン薬では、軽度認知機能低下高齢者への投与による明らかな認知機能の悪化作用に関する十分なエビデンスは示されていない〔第4章 CQ29-3 p.118 参照〕。

高齢者の認知機能は、認知機能障害を認めない、軽度認知機能障害、認知症と様々であり、高齢者に対する推奨治療をひとくくりに決めることは困難である。そのため、薬

物療法では認知機能への影響を考慮して、個々の患者に合わせた薬剤選択を行うことが重要である<sup>7,21)</sup>。認知機能に関する報告がなされてから、American Urogynecologic Societyのメンバー 222名へのwebアンケートにおいて、過活動膀胱における処方パターンが、抗コリン薬から $\beta_3$ 受容体作動薬へシフトしていることが報告されている<sup>24)</sup>。

高齢者の治療のゴールは、過活動膀胱の治療ではなくQOLの向上であることから、薬物療法に執着せずに行動療法などで対応するなど、個々の患者に応じた慎重な対応が必要である。このように高齢者に対しても過活動膀胱の治療を安全かつ効果的にを行い、QOLを改善することができるが、さらなる高齢化を迎える将来に向けて、高齢者過活動膀胱診療に関しての今後の検討が期待される。

## 参考文献

- 厚生労働省. 令和2年簡易生命表  
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life20/index.html>
- 総務省統計局. 統計トピックス No.126. 統計からみた我が国の高齢者  
[https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwj\\_Kao\\_bf2AhXsVYBHWAPA8QQFnoECA4QAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.stat.go.jp%2Fdata%2Ftopics%2Fpdf%2Ftopics126.pdf&usg=AOvVaw2GRXuO6Jp2-ofC8QnvQecj](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwj_Kao_bf2AhXsVYBHWAPA8QQFnoECA4QAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.stat.go.jp%2Fdata%2Ftopics%2Fpdf%2Ftopics126.pdf&usg=AOvVaw2GRXuO6Jp2-ofC8QnvQecj)
- Homma Y, Yamaguchi O, Hayashi K; Neurogenic Bladder Society Committee. An epidemiological survey of overactive bladder symptoms in Japan. *BJU Int* 2005; 96: 1314-1318 (V)
- Wennberg AL, Molander U, Fall M et al. A longitudinal population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in women. *Eur Urol* 2009; 55: 783-791 (V)
- Malmsten UG, Molander U, Peeker R et al. Urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms: a longitudinal population-based survey in men aged 45-103 years. *Eur Urol* 2010; 58: 149-156 (V)
- Sakakibara R, Panicker J, Fowler CJ et al. Is overactive bladder a brain disease? The pathophysiological role of cerebral white matter in the elderly. *Int J Urol* 2014; 21: 33-38 (総説)
- 日本サルコペニア・フレイル学会, 国立長寿医療研究センター 編. フレイル高齢者・認知機能低下高齢者の下部尿路機能障害に対する診療ガイドライン 2021. ライフサイエンス出版, 2021 (GL)
- Shumway-Cook A, Brauer S, Woollacott M. Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the Timed Up & Go Test. *Phys Ther* 2000; 80: 896-903 (III)
- Suskind AM, Quanstrom K, Zhao S et al. Overactive bladder is strongly associated with frailty in older individuals. *Urology* 2017; 106: 26-31 (III)
- Yoshida M, Satake S, Ishida K et al. A non-interventional cross-sectional re-contact study investigating the relationship between overactive bladder and frailty in older adults in Japan. *BMC Geriatr* 2022; 22: 68 (III)
- Jung HB, Choi DK, Lee SH et al. Correlation between overactive bladder symptom score and neuropsychological parameters in Alzheimer's disease patients with lower urinary tract symptom. *Int Braz J Urol* 2017; 43: 256-263 (III)
- Ogama N, Yoshida M, Nakai T et al. Frontal white matter hyperintensity predicts lower urinary tract dysfunction in older adults with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* 2016; 16: 167-174 (IV)
- Tinetti ME, Bogardus ST Jr, Agostini JV. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. *N Engl J Med* 2004; 351: 2870-2874 (GL)
- Ouslander JG. Geriatric considerations in the diagnosis and management of overactive bladder. *Urology* 2002; 60 (5 Suppl 1): 50-55 (総説)
- 日本老年医学会 編. 老年医学テキスト 改訂第3版. メジカルビュー, 2008 (総説)
- 日本神経学会 監. 認知症疾患診療ガイドライン作成委員会 編. 認知症疾患診療ガイドライン 2017. 医学書院, 2017 (GL)
- 日本老年医学会, 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班 編. 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015. メジカルビュー, 2015 (GL)

- 18) Smith AL, Nissim HA, Le TX et al. Misconceptions and miscommunication among aging women with overactive bladder symptoms. *Urology* 2011; 77: 55-59 (総説)
- 19) Natalin R, Lorenzetti F, Dambros M. Management of OAB in those over age 65. *Curr Urol Rep* 2013; 14: 379-385 (総説)
- 20) Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC et al; European Association of Urology. EAU guidelines on surgical treatment of urinary incontinence. *Actas Urol Esp* 2013; 37: 459-472 (GL)
- 21) Wagg A, Gibson W, Ostaszkiwicz J et al. Urinary incontinence in frail elderly persons: report from the 5th International Consultation on Incontinence. *Neurourol Urodyn* 2015; 34: 398-406 (総説)
- 22) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2015 (GL)
- 23) Yoshida M, Nozawa Y, Kato D et al. Safety and effectiveness of mirabegron in patients with overactive bladder aged  $\geq 75$  years: analysis of a Japanese post-marketing study. *Low Urin Tract Symptoms* 2019; 11: 30-38 (V)
- 24) Menhaji K, Cardenas-Trowers OO, Chang OH et al. Anticholinergic prescribing pattern changes of urology providers in response to evidence of potential dementia risk. *Int Urogynecol J* 2021; 32: 2819-2826 (V)

## 8 小児過活動膀胱患者に対する治療

推奨グレード 行動療法（定時排尿，排便管理）：B

抗コリン薬：B

$\beta_3$ 受容体作動薬：保留

### 要約

小児過活動膀胱は成人とほぼ同等の頻度で認められ，患児の self-esteem（自尊心）にも多大な影響を及ぼすことから，適切な診断と治療が望まれる。小児の過活動膀胱の初期治療は行動療法であり，特に定時排尿と排便管理が重要である〔レベル3〕。行動療法で効果が認められない場合には，薬物療法を併用する〔レベル2〕。海外の臨床試験では，小児における抗コリン薬と $\beta_3$ 受容体作動薬の有効性，安全性が報告されているが，その使用にあたっては副作用の発現を含め，注意深い観察が必要である。

Overactive bladder（過活動膀胱），child（小児）をキーワードとして検索し，抽出された328論文47編を引用した。

### 1) 小児の過活動膀胱の疫学

小児の過活動膀胱の有症状率は成人とほぼ同等で，15～20%と報告されている。本邦における小児過活動膀胱の有症状率を調査した報告では，「1日8回以上の頻尿，または月1回以上の切迫性尿失禁を認める状態」を過活動膀胱ありと定義した場合，小学生の17.8%に過活動膀胱が認められている<sup>1)</sup>。2006年の国際小児禁制学会（International Children's Continence Society: ICCS）報告の定義に基づいて過活動膀胱の有症状率を調査した韓国からの報告では，5～13歳の小児の16.6%に過活動膀胱が認められている<sup>2)</sup>。

小児および成人の過活動膀胱が同じ状態を反映していると考えられる十分な根拠は現時点ではないが，種々の疫学研究では小児期の過活動膀胱と成人の過活動膀胱には有意な関連があることが示されている<sup>3,4)</sup>。

### 2) 合併しやすいその他の障害

小児の過活動膀胱では，便秘，便失禁などの排便障害が合併することが少なくない<sup>5)</sup>。近年では，下部尿路機能障害に便秘や便失禁などの排便障害を加えた新しい病態として，機能性排尿排便障害（bowel bladder dysfunction: BBD）が定着している<sup>6)</sup>。過活動膀胱に加えて，尿路感染を頻回に発症する患児や膀胱尿管逆流を認める患児では，BBDの有無を必ず評価することが推奨されている。また，行動障害や発達障害の合併頻度が高いことが知られている。特に，注意欠如・多動性障害（attention-deficit/hyperactivity disorder: ADHD）では，過活動膀胱の合併頻度が高い<sup>7,8)</sup>。

### 3) 診療アルゴリズム

小児過活動膀胱の診療アルゴリズムを図9に示す。

## 小児過活動膀胱の診療アルゴリズム

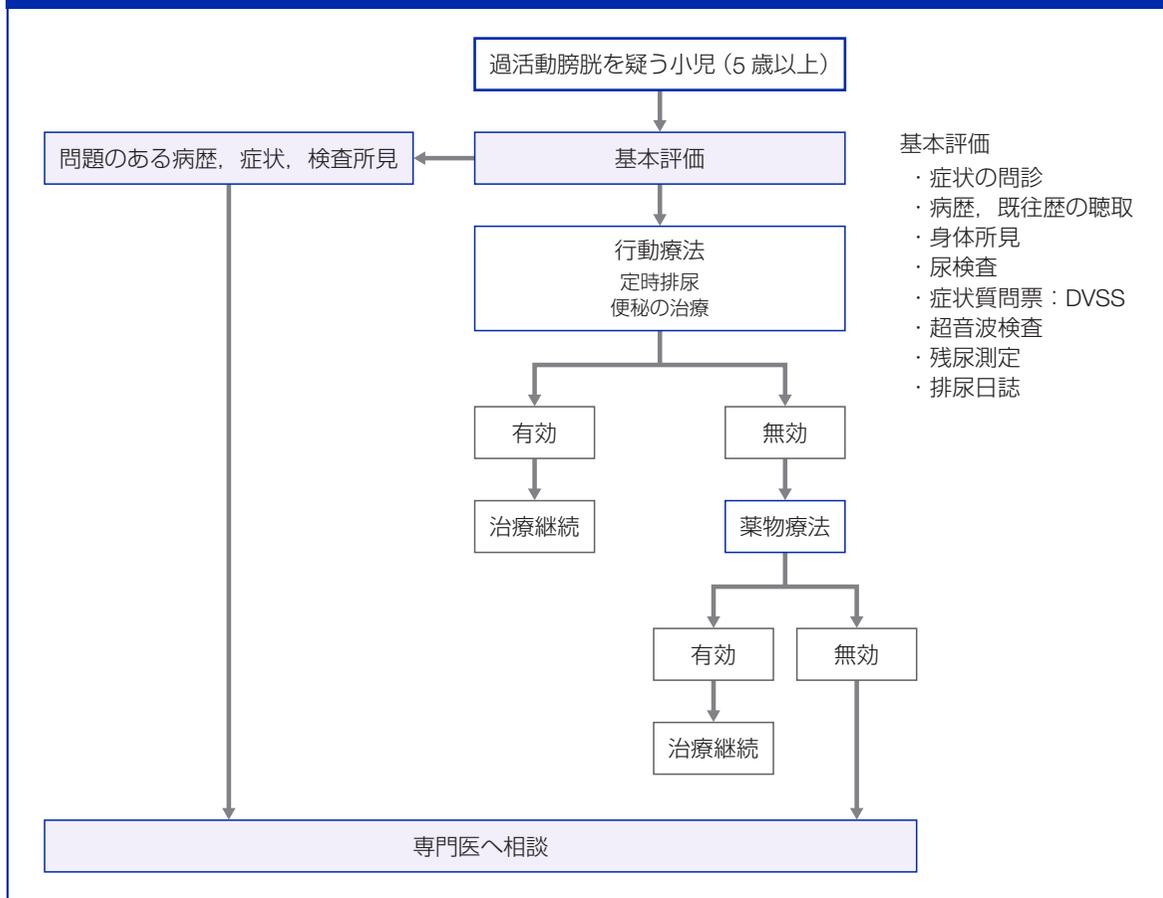


図9 小児過活動膀胱の診療アルゴリズム

## 4) 小児の過活動膀胱の診断

## a. 対象

随意的な蓄尿および排尿調節は、通常は5歳までに確立されている<sup>9)</sup>。したがって、本ガイドラインでは過活動膀胱の治療の対象となるのは、神経学的基礎疾患のない小児(5~15歳)とする。

2015年のICCS報告では、小児の過活動膀胱は成人と同様に尿意切迫感を過活動膀胱の症状の中核に位置づけ、通常は頻尿や夜間頻尿を伴うと定義されている。また、尿流動態検査では、通常、排尿筋過活動を呈する<sup>9)</sup>。

## b. 基本評価 (図9)

## ● 症状の問診

小児の過活動膀胱では、尿意切迫感が起こり、それが単純に排尿行動につながる患児では頻尿を呈する。しかしながら、病的な尿意である尿意切迫感を小児がきちんと自覚しているかどうかは必ずしも明確ではなく、成人における過活動膀胱の診断基準をその

表 26 Rome III<sup>11)</sup>

Neonate/Toddler
<p>4 歳未満の小児では、以下の項目の少なくとも 2 つが 1 カ月以上あること</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 週間に 2 回以下の排便</li> <li>トイレでの排便を習得した後、少なくとも週に 1 回の便失禁</li> <li>過度の便の貯留の既往</li> <li>痛みを伴う、あるいは硬い便通の既往</li> <li>直腸に大きな便塊の存在</li> <li>トイレが詰まるくらい大きな便の既往</li> </ol> <p>随伴症状として、易刺激性、食欲低下、早期満腹感などがある。大きな便の排便後、随伴症状はすぐに消失する。乳児では、排便が週 2 回以下、あるいは硬くて痛みを伴う排便で、かつ診断基準の少なくとも 1 つがある場合、便秘だとみなされる。</p>
Child/Adolescent
<p>発達年齢が少なくとも 4 歳以上の小児では、以下の項目の少なくとも 2 つ以上があり、過敏性腸症候群の基準を満たさないこと</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 週間に 2 回以下のトイレでの排便</li> <li>少なくとも週に 1 回の便失禁</li> <li>便を我慢する姿勢や過度の自発的便の貯留の既往</li> <li>痛みを伴う、あるいは硬い便通の既往</li> <li>直腸に大きな便塊の存在</li> <li>トイレが詰まるくらい大きな便の既往</li> </ol> <p>診断前、少なくとも 2 カ月にわたり、週 1 回以上基準を満たす。</p>

まま小児に適用可能かどうかについては様々な議論がある。

そのため、本人への問診以外に、尿意切迫感を我慢する姿勢やトイレに駆け込むなどの排尿に関連する日常行動から過活動膀胱の存在を推測することも必要となる。また、尿意切迫感が起こると、習慣的に外尿道括約筋を含む骨盤底筋を収縮させて尿意切迫感が消えるまで我慢したり、尿意切迫感に伴う尿失禁をこらえようとしたりする患児では、特徴的な尿保持姿勢 (urine holding maneuvers) が認められる。このような患児では、両脚を交差させたり (crossing the legs)、陰茎をつまんだり (grabbing the penis)、踵の上に陰部をあててしゃがみこむ (squatting on the heels) などの排尿我慢姿勢を示すため、過活動膀胱の診断の補助となる<sup>10)</sup>。

また、過活動膀胱に関連した便秘などの排便習慣の聴取も重要である。慢性機能的便秘症の診断基準である Rome III (表 26) を用いて評価を行う<sup>11)</sup>。

### ● 病歴、既往歴の聴取

過活動膀胱のある小児では、健常な小児に比べて、夜尿症、便秘、便失禁、尿路感染の既往、不十分なトイレ環境の頻度が有意に高いことも報告されている<sup>2)</sup>。また、注意欠如・多動症 (ADHD) と過活動膀胱の関連性も示唆されている<sup>7,8)</sup>。

### ● 身体所見

腹部の診察で便塊が触れる際には、慢性便秘が示唆される。臀部 (腰仙骨領域) における毛髪集簇、皮膚陥凹、血管腫などの皮膚の異常、皮下腫瘤、殿裂の変異は、潜在性

表 27 日本語版 DVSS (Dysfunctional Voiding Symptom Score) — 小児語版<sup>13)</sup>

この 1 かげつのあいだ	ない もしくは ほとんどない	はんぶんより すくない (たまに)	はんぶん くらい (ときどき)	ほとんど いつも (まいにち)	わからない
1 ひるまにおもらしをしたことがある。					
2 (ひるまに) おもらしをしたとき、 ばんつ パンツがびちょびちょになる。					
3 うんち ウンチがでない日がある。					
4 うーんとおなかにちからをいれて、うんち ウンチをだす。					
5 にち かい かい といれ ひ 1日に1回か2回しかトイレにいかない日があった。					
6 あしをとじたり、しゃがんだり、もじもじしたりして、 おしっこ オシッコをがまんすることがある。					
7 おしっこ オシッコしたくなると、もうがまんできない。					
8 おなかにちからをいれないとおしっこ オシッコがでない。					
9 おしっこ オシッコをするとき、いたい。					

二分脊椎を示唆する所見として重要である<sup>12)</sup>。

### ●尿検査

膿尿，細菌尿を認める際には，尿培養検査と尿路感染の治療を行う。

### ●症状質問票（機能障害性排尿症状スコア (Dysfunctional Voiding Symptom Score: DVSS)）

過活動膀胱を含む小児の下部尿路機能障害に関連して，排泄に関する症状を総合的に評価するための症状スコア（機能障害性排尿症状スコア：DVSS）がトロント小児病院において開発され，日本語の公式認証版も発表されている<sup>13)</sup>。DVSSの小児語版（表 27），成人語版（表 28）の活用が望まれる。

### ●超音波検査

水腎症や膀胱変形，膀胱壁厚（通常<3 mm）の有無を調べる。また，慢性機能性便秘

表 28 日本語版 DVSS (Dysfunctional Voiding Symptom Score) — 成人語版<sup>13)</sup>

お子様の排尿，排便の状況についての質問です。あてはまるところに○をつけてください。					
この一か月の間に	ほとんど ない	半分より 少ない	ほぼ半分	ほとんど 常に	わからない
1 日中に服や下着がオシッコでぬれていることがあった。	0	1	2	3	X
2 (日中に) おもらしをする時は，下着がぐっしょりとなる。	0	1	2	3	X
3 大便が出ない日がある。	0	1	2	3	X
4 強くいきんで，大便を出す。	0	1	2	3	X
5 1，2回しかトイレに行かない日があった。	0	1	2	3	X
6 足を交差させたり，しゃがんだり，股間をおさえたりして，オシッコをがまんすることがある。	0	1	2	3	X
7 オシッコしたくなると，もうがまんできない。	0	1	2	3	X
8 お腹に力を入れないとオシッコができない。	0	1	2	3	X
9 オシッコをするときに痛みを感じる。	0	1	2	3	X
お父さん，お母さんへの質問です：					
10 下記のようなストレスを受けることがお子様にありましたか？	いいえ (0)		はい (3)		
弟や妹が生まれた					
引っ越し					
転校，進学など					
学校での問題					
虐待 (性的なもの・身体的なものなど)					
家庭内の問題 (離婚・死別など)					
特別なイベント (特別な日など)					
事故や大きなけが，その他					

の検査として直腸径 (通常 30 mm 以内) の計測を行う<sup>14, 15)</sup>。

### ● 残尿量

通常 < 20 mL を正常と考えるが，バラツキがあるため繰り返して測定をすることが勧められる<sup>14)</sup>。

### ● 排尿日誌

通常 2～3 日にわたって，排尿量，排尿時間，尿失禁の有無，排便の状態などについて記載する<sup>16)</sup>。

表 29 小児過活動膀胱の治療法

	治療法	推奨グレード
行動療法	定時排尿	B
	排便管理	B
	理学療法	B
薬物療法	プロピベリン	B
	トルテロジン	B
	オキシブチニン	C1
	ソリフェナシン	B
	フェソテロジン	B
	オキシブチニン経皮吸収型製剤	C1 [Expert Opinion]
	ミラベグロン	保留
	ビベグロン	保留
電気刺激療法	保留	
ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法	保留	

### ●尿流測定

基本評価として必須の検査項目ではないが、必要に応じて行うべき検査である。小児の過活動膀胱では、尿流曲線の形状が重要である。通常はベル型の排尿パターンとなるが、小児の過活動膀胱ではタワー型を呈することが多い。また、過活動膀胱に関連した機能障害性排尿 (dysfunctional voiding) では、スタッカート型のパターンを呈する<sup>9)</sup>。このように、過活動膀胱におけるスクリーニング検査として有用である。

## 5) 小児の過活動膀胱の治療 (表 29)

小児の過活動膀胱の治療の主体は、行動療法と薬物療法である<sup>15,16)</sup>。本ガイドラインのアルゴリズムでは、小児の過活動膀胱に対しては、まず行動療法を行った上で、十分な効果が認められない際に薬物療法を行うこととした (図 9)。また、行動療法と薬物療法に抵抗性の難治症例では、神経変調療法 (電気刺激療法) やボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法も欧米では施行されている。小児過活動膀胱の治療法について、推奨グレードを表 29 にまとめて示した。

### a. 行動療法

小児の過活動膀胱に対する行動療法は成人とは異なる。成人では、膀胱訓練、骨盤底筋訓練などが主であるのに対して、小児では、ウロセラピーが中心となる。ウロセラピーでは、① 保護者への教育および啓発と本人への病態説明、② 生活指導、その上で、③ 定時排尿による尿意切迫感による排尿から正常尿意獲得による尿意による随意排尿獲得への移行や排便習慣の改善を行う<sup>17)</sup>。

このように、小児の過活動膀胱でとりわけ重要なのは、定時排尿と排便管理である。行動療法是低侵襲で副作用もなく、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である<sup>15, 16)</sup>。

### (1) 生活指導

#### 推奨グレード：C1 [Expert Opinion] [レベル5]

治療を行う上で基本となる方法で、飲水指導、食事指導、カフェインや炭酸水の摂取制限などの指導を行う。排尿日誌を使用しながらの指導が勧められる<sup>15, 16, 18)</sup>。

### (2) 定時排尿

#### 推奨グレード：B [レベル3]

定時排尿は、起床後の排尿から始まって、尿意がなくても2～3時間ごとに排尿するように指導する。昼間の切迫性尿失禁を認める患児で、特に習慣性の排尿延期（排尿延期習慣：voiding postponement）がある場合には、定時排尿により尿失禁の改善が期待される。

昼間尿失禁のある小児63例を対象に定時排尿の有用性を検討した後ろ向き研究では、定時排尿（および便秘のある例では便秘対策を併用）により尿失禁の消失が6.3%、尿失禁の著明改善が38.1%で認められた<sup>19)</sup>。

昼間の切迫性尿失禁を伴う58例の小児を対象に、通常のウロセラピーを行った群（28例）とタイマーを用いて時間管理を行った上でウロセラピーを行った群（30例）に無作為に分けて治療効果を比較したところ、12週目の段階で、タイマー補助下のウロセラピーを行った群で尿失禁のある日が有意に減少した<sup>20)</sup>。タイマー補助下のウロセラピーを行った群では50%以上の尿失禁の減少を60%で認め、30%において尿失禁は消失した。また、タイマー補助下のウロセラピーを行った群では定時排尿のコンプライアンスが高く、治療後7カ月の段階でも60%において尿禁制が保たれていた。

### (3) 排便管理

#### 推奨グレード：B [Expert Opinion] [レベル3]

排便障害を合併する患児では、排便管理が重要である。適切な量の水分摂取や繊維成分の多い食品の摂取を指導するとともに、必要により緩下剤を使用する<sup>11)</sup>。

小児の便秘患者234例を対象とした検討では、対象症例中29%に昼間尿失禁、34%に夜尿症を認めたが、排便管理により1年後に便秘が完治した症例においては、昼間尿失禁が89%、夜尿が63%で治癒した<sup>21)</sup>。

60例の小児過活動膀胱患者を抗コリン薬や行動療法などの通常の治療（40例）または緩下剤の使用と毎日の浣腸を行う治療法（20例）を行った研究では、緩下剤の使用と毎日の浣腸を行う治療法を行った群で便秘の指標である直腸径が有意に改善したのに加えて、過活動膀胱症状も有意に改善した<sup>22)</sup>。71例の便秘を伴う小児過活動膀胱患者を対象に、ポリエチレングリコールを使用して便秘の治療を行ったところ、58例（81.7%）

で過活動膀胱症状が改善し、便秘の改善状況と相関していた<sup>23)</sup>。

#### (4) 理学療法

##### 推奨グレード：B [Expert Opinion] [レベル4]

一次治療に抵抗性の小児過活動膀胱に対する骨盤底筋訓練とバイオフィードバック訓練の効果についての報告がある。

骨盤底筋訓練については、抗コリン薬に抵抗性の小児過活動膀胱患者(17例)を対象に6カ月間の骨盤底筋訓練を行ったところ、尿意切迫感は治癒10例を含む12例(71%)で、14例に認められていた切迫性尿失禁は治癒7例を含む9例(64%)で改善を認められた<sup>24)</sup>。

バイオフィードバック訓練については、ウロセラピーと抗コリン薬(オキシブチニン)による3カ月間の治療に抵抗性の17例の小児過活動膀胱患者に6カ月間のバイオフィードバック訓練を行ったところ、完全寛解7例(41%)を含む15例(88%)で改善が認められた<sup>25)</sup>。抗コリン薬の使用歴のないウロセラピーに抵抗性の136例の小児過活動膀胱患者を対象に6カ月間のバイオフィードバック訓練を行ったところ、53%で尿意切迫感、69%で切迫性尿失禁が改善した<sup>26)</sup>。

#### b. 薬物療法

小児の過活動膀胱に対する薬物療法は抗コリン薬が主体であったが、近年は海外を中心に $\beta_3$ 受容体作動薬の有効性、安全性に関する報告がある。本邦では小児を対象とした大規模な臨床試験は行われていないため、抗コリン薬と $\beta_3$ 受容体作動薬の添付文書上は小児に対する安全性は確立されていないと記載されている。

以下に、小児の過活動膀胱(あるいは排尿筋過活動)に対する抗コリン薬と $\beta_3$ 受容体作動薬の有効性、安全性に関する臨床試験につき概説する。

#### (1) プロピペリン(propiverine)

##### 推奨グレード：B [レベル3]

海外では、小児の過活動膀胱に対するプロピペリンの良好な成績が報告されている。欧州で施行された小児の過活動膀胱に対する第III相試験では、8週間のプロピペリン投与により、プラセボ投与に比較して24時間の排尿回数、1回排尿量、24時間の尿失禁回数が有意に改善し、安全性は良好であった<sup>27)</sup>。

尿失禁のある小児の過活動膀胱を対象としてプロピペリン投与群(437例)とオキシブチニン投与群(184例)を比較した臨床研究では有効性に差はなかったが、有害事象はプロピペリン群で有意に発現率が低かった<sup>28)</sup>。

#### (2) トルテロジン(tolterodine)

##### 推奨グレード：B [レベル3]

海外で施行された小児の過活動膀胱(排尿筋過活動によると思われる切迫性尿失禁を

有する小児患者)を対象とした2つのプラセボ対照二重盲検試験では、12週間のプラセボ投与群とトルテロジン徐放剤投与群において、1回排尿量はトルテロジン徐放剤群において有意に増加した。副作用は、抗コリン薬に特徴的な口内乾燥および便秘であり、安全性は良好であった<sup>29)</sup>。

256例の小児の過活動膀胱患者を対象としたトルテロジンの有効性、安全性に関する後ろ向き研究では、副作用や効果不十分のために従来の抗コリン薬(オキシブチニンとオキシフェンサイクリミン)からトルテロジンに変更された患者群、およびはじめからトルテロジンを投与された患者群のいずれの群においてもトルテロジンは有効で、副作用は全体で3.5%のみと報告されている<sup>30)</sup>。

また、トルテロジン徐放剤の長期的な有効性、安全性に関しても、プラセボ対照二重盲検試験後の1年間のオープンラベル試験で報告されている<sup>31)</sup>。

### (3) オキシブチニン (oxybutynin)

#### 推奨グレード：C1〔レベル4〕

尿失禁のある小児の過活動膀胱<sup>28)</sup>、あるいは神経因性排尿筋過活動のある小児患者<sup>32)</sup>を対象として、プロピペリンとオキシブチニンを比較した臨床研究では、有効性においては両薬剤間に差はなかったが、プロピペリンのほうが有害事象は少なかった。

なお、本剤即放剤の保険適用疾患は、神経因性膀胱または不安定膀胱(無抑制収縮を伴う過緊張性膀胱状態)における頻尿、尿意切迫感、尿失禁であり、過活動膀胱は含まれていない。

### (4) ソリフェナシン (solifenacin)

#### 推奨グレード：B〔レベル2〕

189例の小児過活動膀胱患者を対象に、ウロセラピーに加えて無作為にソリフェナシン(95例)、プラセボ(94例)の2群に分けて薬剤投与したところ、主要評価項目である平均膀胱容量はソリフェナシン群で有意に改善した<sup>33)</sup>。尿失禁回数の改善にはプラセボとの間に有意差を認めなかったが、排尿回数については有意な改善を認めた。ソリフェナシン投与に関連した有害事象は、口内乾燥、心電図でのQT間隔の延長、便秘であったが、その頻度は低かった。

34例の小児過活動膀胱患者を対象にした韓国からの報告では、ソリフェナシン5mgを投与したところ、排尿日誌による昼間の排尿回数の減少、平均膀胱容量の増大に加えて、OABSSのトータルスコア、尿意切迫感、切迫性尿失禁スコアの改善を認めた<sup>34)</sup>。ソリフェナシン投与に関連した有害事象は、7例で軽度の口内乾燥、便秘などが認められた。

さらに、148例の小児過活動膀胱患者を対象に52週間にわたるソリフェナシン長期投与の経過観察を行った研究では、口内乾燥、心電図でのQT間隔の延長、便秘、嘔気などの有害事象を認めたが、尿閉や残尿量の増加を認めた児はなく、ソリフェナシンの効果は持続した<sup>35)</sup>。

**(5) フェソテロジン (fesoterodine)****推奨グレード：B【レベル3】**

21例の小児患者（11例は神経因性排尿筋過活動，10例は非神経因性過活動膀胱，年齢8～17歳，体重25kg超）を対象としたフェソテロジンの用量増加試験において，排尿日誌からは，フェソテロジンによる膀胱蓄尿機能の改善効果が示唆された<sup>36)</sup>。

62例の小児過活動膀胱患者を対象としたオキシブチニン徐放剤とフェソテロジンの8週間ごとのクロスオーバー試験と，さらに12カ月のフェソテロジン投与の効果を観察した研究がある<sup>37)</sup>。オキシブチニン徐放剤とフェソテロジンともに，膀胱容量の増加，24時間排尿回数，尿意切迫感，尿失禁において同等の改善を認めた。また，クロスオーバー試験後のフェソテロジン投与期間でも，これらの改善は継続していた。安全性の面では，口内乾燥や便秘などの抗コリン薬で認められるものであり，生命にかかわるような有害事象は認められなかった。

**(6) オキシブチニン経皮吸収型製剤 (oxybutynin patch)****推奨グレード：C1【Expert Opinion】【レベル5】**

神経因性排尿筋過活動があり，間欠導尿にて排尿管理を施行している41例の小児患者を対象としたオキシブチニン貼付剤（週に2回貼付する製剤を使用，1日用量として1.3～3.9mg）の有効性，安全性に関する研究では，14週間の治療により導尿時の膀胱容量は平均95mLから125mLへと有意に増加し，膀胱内圧測定における最大膀胱容量，不随意収縮の最大圧，最大膀胱容量時の排尿筋圧はすべて有意に改善した<sup>38)</sup>。軽度および中等度の副作用がそれぞれ7例（17%），1例（2.4%）で認められ，貼付部位における皮膚反応がほとんどであった。

**(7) ミラベグロン (mirabegron)****推奨グレード：保留【レベル3】**

本邦で開発された $\beta_3$ 受容体作動薬であるが，海外から有効性，安全性に関する報告がある。米国では2021年に3歳以上の神経因性排尿筋過活動に適用が認められ，35kg以上の児では錠剤が，35kg未満の児では経口懸濁液が使用されている<sup>39)</sup>。

58例の小児過活動膀胱患者にミラベグロン25～50mgを投与したところ，平均膀胱容量の増大に加えて，尿失禁も改善し13例（22%）で尿失禁が消失した<sup>40)</sup>。8例で軽度から中等度の有害事象を認めたが，血圧や脈拍など循環器系への影響は認められなかった。86例の神経因性排尿筋過活動を伴う児を対象にミラベグロンを投与したところ，投与4週目より最大膀胱容量の増大，膀胱コンプライアンスの改善，排尿筋圧の低下，尿失禁の改善を認め，有害事象の内容も成人と同等であった<sup>41)</sup>。

抗コリン薬と比較した検討では，190例の小児過活動膀胱患者を対象にミラベグロン投与71例，ソリフェナシン投与70例，プラセボ投与69例で検討したところ，ミラベグロン，ソリフェナシンともにプラセボに比べて症状の改善を認め，両薬剤間に有意差を認めなかった<sup>42)</sup>。一方，薬剤投与に伴う有害事象は，ソリフェナシン投与群で口内

乾燥、便秘の頻度が有意に増加した。

行動療法、抗コリン薬で十分な効果が得られない37例の小児過活動膀胱患者（ミラベグロン単独投与30例、ソリフェナシンとの併用7例）を対象に、ミラベグロンの効果と安全性について検討したところ、70%の患児で症状の改善がみられた<sup>43)</sup>。

以上のように、小児過活動膀胱に対するミラベグロンの有効性と安全性について報告されているが、本邦の添付文書には、警告として「生殖可能な年齢の患者への本剤の投与はできる限り避けること」と記載されているため、小児への投与は控えるべきである。

## (8) ビベグロン (vibegron)

### 推奨グレード：保留

ミラベグロンと同様に小児過活動膀胱に対する効果が期待されるが、現状では有効性、安全性に関する報告は認められない。

## c. 電気刺激療法

### 推奨グレード：保留（未承認）〔レベル5〕

一次治療に抵抗性の小児過活動膀胱に対して、海外では電気刺激療法が試みられており、複数のRCTの報告がある。刺激部位、刺激方法、刺激条件、刺激時間、治療回数、治療期間は報告によって様々であり、統一した見解は得られていない。電気刺激療法に関する8つのRCTをまとめたシステムティックレビューによれば、コントロール群に比べて電気刺激療法群では、1週間のうちの尿失禁の日数、排尿回数、尿失禁回数、平均および最大膀胱容量などにおいて有意な改善を認めた<sup>44)</sup>。

今後は、小児過活動膀胱治療における各種電気刺激療法の治療方法の確立や効果予測因子に関する検討が望まれる。

## d. ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法

### 推奨グレード：保留（未承認）〔レベル4〕

一次治療で十分な効果が得られない小児過活動膀胱に対して、海外ではボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法が施行されている。

31例の小児過活動膀胱患者に、onabotulinumtoxinA 10 U/kg（最大200 U）を膀胱壁内に注入した後方視的研究では、1回目の注入後には完全寛解の10例を含む25例（80%）で効果が得られた。1回目で完全寛解が得られなかった21例に対して6カ月後に2回目の投与を行ったところ、9例（43%）で完全寛解が得られた一方で、3例（14%）では効果がみられなかった<sup>45)</sup>。1年後の効果としては、完全寛解61%、部分改善29%で、効果なしが10%であった。

43例の小児過活動膀胱患者に onabotulinumtoxinA 100 U を膀胱壁内に注入した研究では、投与後12カ月の時点で91%に効果が認められた<sup>46)</sup>。最大膀胱容量、1回排尿量など客観的な改善がみられるのと同時に、症状スコア、QOLの改善も認められた。31例の小児過活動膀胱患者に onabotulinumtoxinA 5 U/kg（最大150 U）を膀胱壁内に注入した

後方視的研究では、46%で効果が認められた<sup>47)</sup>。膀胱容量の増大がみられる一方で残尿量の増加もあったため、機能的膀胱容量では有意な改善は認められなかった。中央値35カ月の経過観察において、31%の患児はすべての治療を中止しても症状がない状態であった。

## 参考文献

- 1) Kajiwara M, Inoue K, Kato M et al. Nocturnal enuresis and overactive bladder in children: an epidemiological study. *Int J Urol* 2006; 13: 36-41 (IV)
- 2) Chung JM, Lee SD, Kang DI et al; Korean Enuresis Association. Prevalence and associated factors of overactive bladder in Korean children 5-13 years old: a nationwide multicenter study. *Urology* 2009; 73: 63-69 (IV)
- 3) Selvi I, Basar H, Baydilli N et al. Which children are at risk of developing overactive bladder in early adulthood even if lower urinary tract symptoms improve during childhood? *Int J Urol* 2022; 29: 136-142 (IV)
- 4) de Wall LL, Kouwenberg MM, Cobussen-Boekhorst JGL et al. Long-term functional and psychosocial outcome in adolescents and young adults treated for lower urinary tract dysfunction in childhood. *J Pediatr Urol* 2021; 17: 759.e1-759.e8 (V)
- 5) Chang SJ, Van Laecke E, Bauer SB et al. Treatment of daytime urinary incontinence: a standardization document from the International Children's Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 43-50 (総説)
- 6) Santos JD, Lopes RI, Koyle MA. Bladder and bowel dysfunction in children: an update on the diagnosis and treatment of a common, but underdiagnosed pediatric problem. *Can Urol Assoc J* 2017; 11 (1-2 Suppl 1): S64-S72 (総説)
- 7) Mahjani B, Koskela LR, Mahjani CG et al. Systematic review and meta-analysis: relationships between attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary symptoms in children. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2022; 31: 663-670 (Syst/Meta)
- 8) Yousefichaijan P, Sharafkhan M, Rafiei M, Salehi B. Attention-deficit/hyperactivity disorder in children with overactive bladder; a case-control study. *J Renal Inj Prev* 2016; 5: 193-199 (III)
- 9) Austin PF, Bauer SB, Bower W et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2016; 35: 471-481 (総説)
- 10) Franco I. Functional bladder problems in children: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr Clin North Am* 2012; 59: 783-817 (総説)
- 11) 日本小児栄養消化器肝臓学会, 日本小児消化管機能研究会 編. 小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン. 診断と治療社, 2013 (GL)
- 12) 日本排尿機能学会/日本泌尿器科学会 編. 日本小児泌尿器科学会/日本脊髄障害医学会協力. 二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン[2017年版]. リッチヒルメディカル, 2017 (GL)
- 13) 今村正明, 碓井智子, 上仁数義 ほか. 日本語版 DVSS (Dysfunctional Voiding Symptom Score) の公式認証—小児質問票における言語学的問題を中心に—. *日泌尿会誌* 2014; 105: 112-121
- 14) Fuentes M, Magalhães J, Barroso U Jr. Diagnosis and management of bladder dysfunction in neurologically normal children. *Front Pediatr* 2019; 7: 298 (III)
- 15) Di Pace MR, Catalano P, Caruso AM et al. Is rectal disimpact always necessary in children with chronic constipation? Evaluation with pelvic ultrasound. *Pediatr Surg Int* 2010; 26: 601-606 (III)
- 16) Tekgul S, Stein R, Bogaert G et al. EAU-ESPU guidelines recommendations for daytime lower urinary tract conditions in children. *Eur J Pediatr* 2020; 179: 1069-1077 (総説)
- 17) 幼小児排尿指導管理ワーキンググループ. 幼小児の昼間尿失禁の診療とケアの手引き. 日本小児泌尿器科学会 [https://jspu.jp/ippan\\_32.html](https://jspu.jp/ippan_32.html). 2019, <https://jspu.jp/download/guideline/tebiki2019-6.pdf> (総説)
- 18) Kakizaki H, Kita M, Watanabe M, Wada N. Pathophysiological and therapeutic considerations for non-neurogenic lower urinary tract dysfunction in children. *Low Urin Tract Symptoms* 2016; 8: 75-85 (総説)
- 19) Allen HA, Austin JC, Boyt MA et al. Initial trial of timed voiding is warranted for all children with daytime incontinence. *Urology* 2007; 69: 962-965 (V)
- 20) Hagstroem S, Rittig S, Kamperis K, Djurhuus JC. Timer watch assisted urotherapy in children: a randomized controlled trial. *J Urol* 2010; 184: 1482-1488 (II)
- 21) Loening-Baucke V. Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of

- chronic constipation of childhood. *Pediatrics* 1997; 100: 228-232 (IV)
- 22) Hodges SJ, Colaco M. Daily enema regimen is superior to traditional therapies for nonneurogenic pediatric overactive bladder. *Glob Pediatr Health* 2016; 3: 2333794X16632941 (III)
  - 23) Choi YJ, Seo BS, Lee JH, Jeong SJ. Treatment of fecal retention is important in the management of overactive bladder in children. *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 490-494 (IV)
  - 24) Pekbay Y, Ergin O, Topuz B et al. The effects of pelvic floor muscle therapy on symptoms, voiding, and pelvic floor muscle activity parameters in children with overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 1430-1442 (IV)
  - 25) Tugtepe H, Thomas DT, Ergun R et al. Comparison of biofeedback therapy in children with treatment-refractory dysfunctional voiding and overactive bladder. *Urology* 2015; 85: 900-904 (IV)
  - 26) Ebiloglu T, Kaya E, Köprü B et al. Biofeedback as a first-line treatment for overactive bladder syndrome refractory to standard urotherapy in children. *J Pediatr Urol* 2016; 12: 290.e1-290.e7 (IV)
  - 27) Marschall-Kehrel D, Feustel C, Persson de Geeter C et al. Treatment with propiverine in children suffering from nonneurogenic overactive bladder and urinary incontinence: results of a randomized placebo-controlled phase 3 clinical trial. *Eur Urol* 2009; 55: 729-736 (II)
  - 28) Alloussi S, Mürtz G, Braun R et al. Efficacy, tolerability and safety of propiverine hydrochloride in comparison to oxybutynin in children with urge incontinence due to overactive bladder: results of a multicentre observational cohort study. *BJU Int* 2010; 106: 550-556 (IV)
  - 29) Nijman RJ, Borgstein NG, Ellsworth P, Djurhuus JC. Tolterodine treatment for children with symptoms of urinary urge incontinence suggestive of detrusor overactivity: results from 2 randomized, placebo controlled trials. *J Urol* 2005; 173: 1334-1339 (II)
  - 30) Raes A, Hoebeke P, Segaert I et al. Retrospective analysis of efficacy and tolerability of tolterodine in children with overactive bladder. *Eur Urol* 2004; 45: 240-244 (IV)
  - 31) Nijman RJ, Borgstein NG, Ellsworth P, Siggaard C. Long-term tolerability of tolterodine extended release in children 5-11 years of age: results from a 12-month, open-label study. *Eur Urol* 2007; 52: 1511-1516 (V)
  - 32) Madersbacher H, Mürtz G, Alloussi S et al. Propiverine vs oxybutynin for treating neurogenic detrusor overactivity in children and adolescents: results of a multicentre observational cohort study. *BJU Int* 2009; 103: 776-781 (IV)
  - 33) Newgreen D, Bosman B, Hollestein-Havelaar A et al. Solifenacin in children and adolescents with overactive bladder: results of a phase 3 randomised clinical trial. *Eur Urol* 2017; 71: 483-490 (II)
  - 34) Lee SD, Chung JM, Kang DI et al. Efficacy and tolerability of solifenacin 5 mg fixed dose in Korean children with newly diagnosed idiopathic overactive bladder: a multicenter prospective study. *J Korean Med Sci* 2017; 32: 329-334 (II)
  - 35) Newgreen D, Bosman B, Hollestein-Havelaar A et al. Long-term safety and efficacy of solifenacin in children and adolescents with overactive bladder. *J Urol* 2017; 198: 928-936 (II)
  - 36) Malhotra B, El-Tahtawy A, Wang EQ et al. Dose-escalating study of the pharmacokinetics and tolerability of fesoterodine in children with overactive bladder. *J Pediatr Urol* 2012; 8: 336-342 (IV)
  - 37) Ramsay S, Naud É, Simonyan D et al. A randomized, crossover trial comparing the efficacy and safety of fesoterodine and extended-release oxybutynin in children with overactive bladder with 12-month extension on fesoterodine: the FOXY study. *Can Urol Assoc J* 2020; 14: 192-198 (II)
  - 38) Cartwright PC, Coplen DE, Kogan BA et al. Efficacy and safety of transdermal and oral oxybutynin in children with neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 2009; 182: 1548-1554 (V)
  - 39) Keam SJ. Mirabegron: pediatric first approval. *Paediatr Drugs* 2021; 23: 411-415 (総説)
  - 40) Blais AS, Nadeau G, Moore K et al. Prospective pilot study of mirabegron in pediatric patients with overactive bladder. *Eur Urol* 2016; 70: 9-13 (IV)
  - 41) Baka-Ostrowska M, Bolong DT, Persu C et al. Efficacy and safety of mirabegron in children and adolescents with neurogenic detrusor overactivity: an open-label, phase 3, dose-titration study. *Neurourol Urodyn* 2021; 40: 1490-1499 (IV)
  - 42) Soliman MG, El-Abd S, El-Gamal OM et al. Mirabegron versus solifenacin in children with overactive bladder: prospective randomized single-blind controlled trial. *Urol Int* 2021; 105: 1011-1017 (II)
  - 43) Fryer S, Nicoara C, Dobson E et al. Effectiveness and tolerability of mirabegron in children with overactive bladder: a retrospective pilot study. *J Pediatr Surg* 2020; 55: 316-318 (V)
  - 44) Cui H, Yao Y, Xu Z et al. Role of transcutaneous electrical nerve stimulation in treating children with overactive bladder from pooled analysis of 8 randomized controlled trials. *Int Neurourol J* 2020; 24: 84-94 (Syst)

- 45) Uçar M, Akgül AK, Parlak A et al. Non-invasive evaluation of botulinum-A toxin treatment efficacy in children with refractory overactive bladder. *Int Urol Nephrol* 2018; 50: 1367-1373 (V)
- 46) El-Dakhkhny AS, El-Karamany TM, El-Atrebi M, Gharib T. Efficacy and safety of intradetrusor onabotulinumtoxinA injection for managing paediatric non-neurogenic overactive bladder: a prospective case-series study. *Arab J Urol* 2019; 17: 143-149 (IV)
- 47) Ingham J, Angotti R, Lewis M, Goyal A. Onabotulinum toxin A in children with refractory idiopathic overactive bladder: medium-term outcomes. *J Pediatr Urol* 2019; 15: 32.e1-32.e5 (V)

## 9 過活動膀胱患者における夜間頻尿の治療

Nocturia (夜間頻尿), overactive bladder (OAB, 過活動膀胱), treatment (治療) および各薬剤をキーワードとして検索した 696 編のうち 30 編を引用し, 夜間頻尿診療ガイドライン第 2 版<sup>1)</sup>(第 8 章「治療 2 膀胱蓄尿障害 1) 過活動膀胱に伴う夜間頻尿」p.148) を参考とした。

### 1) 過活動膀胱患者の膀胱蓄尿障害による夜間頻尿に対する治療

推奨グレード 抗コリン薬,  $\beta_3$  受容体作動薬 : A (第 4 章 CQ33 p.140 参照)

オキシブチニン経口薬 : B

フラボキサート, ボツリヌス毒素 : C1

過活動膀胱患者に対して, 抗コリン薬や  $\beta_3$  受容体作動薬は過活動膀胱および夜間排尿回数を改善させる。

フラボキサートやボツリヌス毒素については十分なエビデンスはない。

夜間頻尿診療ガイドライン第 2 版<sup>1)</sup>に記載されている過活動膀胱に伴う夜間頻尿の薬物療法は表 30 の通りである。いずれも夜間頻尿に対する保険適用はない。

表 30 過活動膀胱に伴う夜間頻尿の薬物治療<sup>1)</sup>

薬剤	用法・用量	推奨グレード
抗コリン薬		
オキシブチニン	1 回 2~3 mg を 1 日 3 回経口服用	B
オキシブチニン経皮吸収型製剤	貼付剤 1 枚 (オキシブチニン 73.5 mg/枚含有) を 1 日 1 回, 1 枚を下腹部, 腰部または大腿部のいずれかに貼付	A
プロピベリン	20 mg を 1 日 1 回経口服用。20 mg を 1 日 2 回まで増量可	A
トルテロジン	4 mg を 1 日 1 回経口服用	A
ソリフェナシン	5 mg を 1 日 1 回経口服用。1 日 10 mg まで増量可	A
イミダフェナシン	1 回 0.1 mg を 1 日 2 回, 朝食後および夕食後に経口服用 1 回 0.2 mg, 1 日 2 回まで増量可	A
フェソテロジン	4 mg を 1 日 1 回経口服用。1 日 8 mg まで増量可	A
$\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬 ( $\beta_3$ 受容体作動薬)		
ミラベグロン	50 mg を 1 日 1 回食後に経口服用	A
ビベグロン	50 mg を 1 日 1 回食後に経口服用	A
その他薬剤		
フラボキサート	1 回 200 mg を 1 日 3 回経口服用	C1
ボツリヌス毒素	硬性または軟性膀胱鏡を用いて, 膀胱三角部を避けて膀胱壁内に注入する。100 単位 (薬液 10 mL) では 20 カ所, 200 単位 (薬液 30 mL) では 30 カ所に分けて注入する	C1

## a. 抗コリン薬

夜間頻尿を伴う過活動膀胱に対して、過活動膀胱症状を改善させ、夜間排尿回数の減少、QOLや睡眠の質を改善させる効果があり、その投与は推奨される<sup>1)</sup>。ただし、薬剤間にはエビデンスの質的・量的な違いが存在する<sup>1-14)</sup>〔レベル1〕。なお、各薬剤の内容については夜間頻尿診療ガイドライン第2版<sup>1)</sup>を参照されたい。

## b. $\beta_3$ 受容体作動薬

$\beta_3$ 受容体作動薬は、過活動膀胱患者の過活動膀胱症状と夜間排尿回数とQOLや睡眠の質を改善させる<sup>1,15-22)</sup>〔レベル1〕。なお、各薬剤の内容については夜間頻尿診療ガイドライン第2版<sup>1)</sup>を参照されたい。

## c. その他

### (1) フラボキサート (flavoxate)

過活動膀胱とともに夜間排尿回数を改善させたとの報告はあるが〔レベル5〕、エビデンスが少なく、今後の検討が必要である<sup>1,23)</sup>。

### (2) ボツリヌス毒素 (botulinum toxin)

過活動膀胱症状とともに夜間排尿回数を改善させたとの報告はあるが〔レベル2〕、エビデンスが少なく、今後の検討が必要である<sup>1,24-27)</sup>。

## 2) 過活動膀胱患者の夜間多尿による夜間頻尿に対する治療

推奨グレード 抗コリン薬：C1

デスモプレシン〔男性〕：A（過活動膀胱には保険適用外）

デスモプレシン〔女性〕：保留（未承認）

夜間多尿の治療と過活動膀胱の治療を併用することが望ましいが〔レベル3〕、十分なエビデンスはない。男性の夜間多尿に伴う夜間頻尿に対しては、有効性が証明されているが〔レベル1〕、デスモプレシンの過活動膀胱に対する有効性は証明されていない。

夜間多尿については行動療法（詳細は夜間頻尿診療ガイドライン第2版を参照）が重視されており、薬物療法と行動療法の併用についても考慮する<sup>1)</sup>。

夜間多尿が原因による夜間頻尿を伴う過活動膀胱を有する女性患者に対して、低用量デスモプレシンとトルテロジン徐放剤の併用療法とプラセボとトルテロジン徐放剤を併用した小規模RCTでは、デスモプレシン併用群において夜間1回排尿量の増加、夜間

第一覚醒時排尿までの時間が延長したとの報告があるが、過活動膀胱への効果は明らかにされていない<sup>28)</sup>。抗コリン薬の中には夜間尿量減少効果が関与している可能性が示唆されているものも存在している<sup>29)</sup>。なお、夜間多尿による夜間頻尿に対するデスマプレシン投与は、女性には健康保険適用外である。

## 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会/日本泌尿器科学会 編. 夜間頻尿診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2020 (GL)
- 2) Buser N, Ivic S, Kessler TM et al. Efficacy and adverse events of antimuscarinics for treating overactive bladder: network meta-analyses. *Eur Urol* 2012; 62: 1040-1060 (Meta)
- 3) Chapple CR, Cruz F, Cardozo L et al. Safety and efficacy of mirabegron: analysis of a large integrated clinical trial database of patients with overactive bladder receiving mirabegron, antimuscarinics, or placebo. *Eur Urol* 2020; 77: 119-128 (I)
- 4) Johnson TM 2nd, Burgio KL, Redden DT et al. Effects of behavioral and drug therapy on nocturia in older incontinent women. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 846-850 (II)
- 5) Yokoyama O, Yamaguchi A, Yoshida M et al. Once-daily oxybutynin patch improves nocturia and sleep quality in Japanese patients with overactive bladder: post-hoc analysis of a phase III randomized clinical trial. *Int J Urol* 2015; 22: 684-688 (I)
- 6) Rackley R, Weiss JP, Rovner ES et al; 037 Study Group. Nighttime dosing with tolterodine reduces overactive bladder-related nocturnal micturitions in patients with overactive bladder and nocturia. *Urology* 2006; 67: 731-736 (I)
- 7) Brubaker L, FitzGerald MP. Nocturnal polyuria and nocturia relief in patients treated with solifenacin for overactive bladder symptoms. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007; 18: 737-741 (I)
- 8) Yokoyama O, Yamaguchi O, Kakizaki H et al. Efficacy of solifenacin on nocturia in Japanese patients with overactive bladder: impact on sleep evaluated by bladder diary. *J Urol* 2011; 186: 170-174 (I)
- 9) Shin YS, Zhang LT, Zhao C et al. Twelve-week, prospective, open-label, randomized trial on the effects of an anticholinergic agent or antidiuretic agent as add-on therapy to an alpha-blocker for lower urinary tract symptoms. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 1021-1030 (I)
- 10) Yokoyama O, Homma Y, Yamaguchi O. Imidafenacin, an antimuscarinic agent, improves nocturia and reduces nocturnal urine volume. *Urology* 2013; 82: 515-520 (I)
- 11) Weiss JP, Jumadilova Z, Johnson TM 2nd et al. Efficacy and safety of flexible dose fesoterodine in men and women with overactive bladder symptoms including nocturnal urinary urgency. *J Urol* 2013; 189: 1396-1401 (I)
- 12) Khusid JA, Weiss JP, Carlsson MO, Mangan EK. Fesoterodine for the treatment of nocturnal urgency in patients with overactive bladder syndrome: an analysis of responders and nonresponders. *J Urol* 2017; 198: 1119-1123 (I)
- 13) Yokoyama O, Hiro S, Hotta S et al. Efficacy of fesoterodine on nocturia and quality of sleep in Asian patients with overactive bladder. *Urology* 2014; 83: 750-755 (I)
- 14) Suzuki T, Minagawa T, Saito T et al. Effect of oxybutynin patch versus mirabegron on nocturia-related quality of life in female overactive bladder patients: a multicenter randomized trial. *Int J Urol* 2021; 28: 944-949 (II)
- 15) Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H et al. Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist mirabegron, 50mg once daily, in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int* 2014; 113: 951-960 (I)
- 16) Kuo HC, Lee KS, Na Y et al. Results of a randomized, double-blind, parallel-group, placebo- and active-controlled, multicenter study of mirabegron, a  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder in Asia. *Neurol Urodyn* 2015; 34: 685-692 (I)
- 17) Khullar V, Amarencu G, Angulo JC et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol* 2013; 63: 283-295 (I)
- 18) Herschorn S, Barkin J, Castro-Diaz D et al. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-

- controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the  $\beta_3$  adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology* 2013; 82: 313–320 (I)
- 19) Sebastianelli A, Russo GI, Kaplan SA et al. Systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of mirabegron for the treatment of storage lower urinary tract symptoms/overactive bladder: comparison with placebo and tolterodine. *Int J Urol* 2018; 25: 196–205 (Syst/Meta)
- 20) Yoshida M, Takeda M, Gotoh M et al. Vibegron, a novel potent and selective  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist, for the treatment of patients with overactive bladder: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Eur Urol* 2018; 73: 783–790 (I)
- 21) Yoshida M, Takeda M, Gotoh M et al. Efficacy of novel  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist vibegron on nocturia in patients with overactive bladder: a post-hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Int J Urol* 2019; 26: 369–375 (I)
- 22) Petrossian RA, Dynda D, Delfino K et al. Mirabegron improves sleep measures, nocturia, and lower urinary tract symptoms in those with urinary symptoms associated with disordered sleep. *Can J Urol* 2020; 27: 10106–10117 (IV)
- 23) Fehrmann-Zumpe P, Karbe K, Blessman G. Using flavoxate as primary medication for patients suffering from urge symptomatology. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999; 10: 91–95 (V)
- 24) Krhut J, Navratilova M, Sykora R et al. Intravesical instillation of onabotulinum toxin A embedded in inert hydrogel in the treatment of idiopathic overactive bladder: a double-blind randomized pilot study. *Scand J Urol* 2016; 50: 200–205 (II)
- 25) Ravindra P, Jackson BL, Parkinson RJ. Botulinum toxin type A for the treatment of non-neurogenic overactive bladder: does using onabotulinumtoxinA (Botox®) or abobotulinumtoxinA (Dysport®) make a difference? *BJU Int* 2013; 112: 94–99 (V)
- 26) Miotla P, Cartwright R, Futyma K et al. Can Botox improve night-time overactive bladder symptoms in women? *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 648–652 (IV)
- 27) Yokoyama O, Honda M, Yamanishi T et al. OnabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) for the treatment of Japanese patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of single-dose treatment from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (interim analysis). *Int J Urol* 2020; 27: 227–234 (I)
- 28) Rovner ES, Raymond K, Andruczyk E, Juul KV. Low-dose desmopressin and tolterodine combination therapy for treating nocturia in women with overactive bladder: a double-blind, randomized, controlled study. *Low Urin Tract Symptoms* 2018; 10: 221–230 (II)
- 29) Yokoyama O, Tsujimura A, Akino H et al. Add-on anticholinergic therapy for residual nocturia in patients with lower urinary tract symptoms receiving  $\alpha 1$ -blocker treatment: a multi-centre, prospective, randomised study. *World J Urol* 2015; 33: 659–667 (II)

# 低活動膀胱を伴う 過活動膀胱について

## 要約

低活動膀胱を伴う過活動膀胱は、病態生理上、過活動膀胱と低活動膀胱の単なる併存、過活動膀胱から低活動膀胱への進行の移行期、あるいは共通の原因による単一の病態などの説があるが、いまだ結論は出ていない。診断基準に関しても今後の検討課題である（レベル5）。治療法に関しては、抗コリン薬や $\beta_3$ 受容体作動薬などの薬物療法（レベル4）、ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法（レベル5）、仙骨神経刺激療法（レベル4）、前立腺肥大症や骨盤臓器脱に対する外科的治療（レベル5）の報告があるが、確立された治療法はなく今後の検討課題である。

[Expert Opinion]

Overactive bladder（過活動膀胱）、underactive bladder（低活動膀胱）、detrusor underactivity（排尿筋低活動）をキーワードとして検索し、英語論文147編、日本語論文30編を得た。このうち、英語論文16編とその参考文献から検索した2015年以前の論文1編および日本排尿機能学会標準用語集第1版を引用した。

過活動膀胱は蓄尿相の下部尿路機能障害を、低活動膀胱（underactive bladder: UAB）は尿排出相（排尿相）の下部尿路機能障害を反映する症状症候群である（表31）<sup>1,2)</sup>。このため、同一の患者が蓄尿相と尿排出相の下部尿路機能障害をそれぞれ反映する過活動膀胱と低活動膀胱の双方を有する場合は当然ありうる<sup>3)</sup>。

最近、国際失禁会議（International Consultation on Incontinence: ICI）の Research Society（RS）<sup>3)</sup>は、この病態に対して「coexistent overactive-underactive bladder [with or without detrusor overactivity (DO) and underactivity (DU)]: COUB」という概念を提唱しているが（表31）、その用語の定義、病態生理、疫学、診断、治療に関しては現時点では確立していない。また、過活動膀胱と低活動膀胱の尿流動態的なカウンターパートとして排尿筋過活動と排尿筋低活動がある（表31）<sup>1,2)</sup>。しかし、実際には、症状症候群である過活動膀胱と低活動膀胱、尿流動態検査上の異常所見である排尿筋過活動と排尿筋低活動がそれぞれ完全に対応するものではないことはよく知られている<sup>1-3)</sup>。

さらに、国際禁制学会（ICS）は排尿筋低活動（DU）を伴う排尿筋過活動（DO）として、DO-DUという用語も新たに提唱しており（表31）<sup>2)</sup>、COUBの尿流動態的なカウンターパートと考えられるが、COUBとDO-DUも完全に対応するものではない<sup>2,3)</sup>。しかし、現在のところ、COUBとDO-DUはしばしば互換性のある用語として使用されているのが実情である。

表 31 低活動膀胱を伴う過活動膀胱に関連する用語

症状症候群名	定義	尿流動態上の所見	定義
過活動膀胱 Overactive bladder (OAB)	尿意切迫感を必須とし、通常は頻尿および/または夜間頻尿を伴う症状症候群であり、尿失禁を伴う場合(OAB-wet)と尿失禁を伴わない場合(OAB-dry)がある。また、その診断のためには尿路感染および局所的な病態を除外する必要がある。 〔文献2)より引用〕	排尿筋過活動 Detrusor overactivity (DO)	注入法による膀胱内圧測定中に排尿筋収縮を認める病態を指す。これらの排尿筋収縮は、自然にまたは誘発刺激で起こるが、膀胱内圧曲線上に様々な持続と振幅からなる波形を生み出す。収縮は、一過性または終末時かもしれない。これらの収縮は、患者により抑制されることもあるし、制御不能であることもある。症状、例えば、尿意切迫感、切迫性尿失禁、または収縮の知覚はある場合とない場合があるが、ある場合は記載すべきである。 症状と尿流動態検査による排尿筋過活動の診断は、下部尿路症状を伴った患者(過活動膀胱症状がより一般的)において、注入法による膀胱内圧測定中に排尿筋収縮が起こったときになされる。 〔文献2)より一部改変引用〕
低活動膀胱 Underactive bladder (UAB)	尿勢低下、遷延性排尿(排尿遅延)および腹圧排尿で特徴づけられ、残尿感はある場合とない場合があり、ときどき蓄尿症状を伴う。ただし、これらの症状は、排尿筋低活動を示唆するものであるが、排尿筋低活動の診断は、尿流動態検査所見に委ねなければならない。蓄尿症状は多様で、夜間頻尿、昼間頻尿、膀胱充満感減弱および尿失禁などがある。蓄尿症状の発症機序は多様であり、残尿量の増加が関与している場合も多い。 〔文献2)より引用〕	排尿筋低活動 Detrusor underactivity (DU)	通常、尿流量の低下を伴う排尿筋圧の低下または収縮時間の短縮で、排尿時間が延長したり、正常な時間内では膀胱を空にできなくなったりする(参考:「排尿筋低収縮」や「排尿筋収縮力低下」といった用語は収縮強度の低下した排尿筋収縮を示す)。排尿筋低活動は、関連した症状、徴候と併せて、一般的に(いつもではないが)上記の尿流動態検査所見に基づいて診断する。なお、残尿を伴うこともあれば伴わないこともある。 〔文献2)より一部改変引用〕
低活動膀胱を伴う 過活動膀胱 Coexistent overactive- underactive bladder (COUB) 〔文献3)より引用〕	同一患者における蓄尿症状と排尿症状の共存によって特徴づけられる。ただし、特定の尿流動態上の、あるいは機能的な所見や原因となる生理機能を暗示するものではない。これらの症状は、尿流動態上証明可能なDO/DUの共存を示唆するが、他の下部尿路機能異常で引き起こされる場合もある。 <i>COUB syndrome is characterized by coexisting storage and emptying symptoms in the same patient, without implying any specific urodynamic/functional findings or causative physiology; and that these symptoms are suggestive of urodynamically demonstrable coexistent detrusor overactivity/underactivity, but can be caused by other forms of urethrovessical dysfunctions.</i> 〔文献3)より引用〕	排尿筋低活動を 伴う排尿筋過活動 DO with DU (DO-DU)	内圧尿流検査上のDUに併存して、注入法による膀胱内圧測定時にDOを認める場合。この診断は、detrusor hyperactivity with impaired contractility (DHIC)やdetrusor overactivity with impaired contractility (DOIC)という古い表現にとって代わるべきである。それは高齢者グループで最もよくみられる。 〔文献2)より引用〕

## 1) 病態生理

COUB が、過活動膀胱と低活動膀胱の単なる併存なのか、過活動膀胱から低活動膀胱への進行の移行期なのか、共通の原因によって発症した COUB という単一の病態なのか<sup>3,4)</sup> についての結論は出ていない。最近の研究では、COUB は過活動膀胱と低活動膀胱が単に併存したものではなく、過活動膀胱から低活動膀胱への進行の移行期あるいは COUB という単一の病態という考え方が支配的である。

過活動膀胱から低活動膀胱への進行に関しては、これまでの糖尿病、膀胱出口部閉塞 (BOO)、骨盤内虚血に伴う下部尿路機能障害に関する基礎研究<sup>5-7)</sup> において、排尿筋過活動から排尿筋低活動への進行が確認されていることが根拠の一つになっており、症状症候群としての過活動膀胱から低活動膀胱への進行も生じうるはず (OAB progression to UAB hypothesis) と考え、その移行期が COUB であるとするものである<sup>4)</sup>。この仮説によれば、慢性的な排尿筋の過活動状態は筋肉疲労を引き起こし、初期には筋肉量増加、間質細胞の機能障害が生じる<sup>3,4)</sup>。さらに、虚血、慢性炎症、酸化ストレス、線維化の進行が生じ、求心路の障害と排尿筋収縮力の障害をきたし、DO-DU を経て排尿筋低活動に至る<sup>3,4)</sup>。この仮説は現時点でかなり有力な説と言えるが、臨床的に過活動膀胱が低活動膀胱に進行することは明確には示されておらず、依然として仮説の域を出ていない。

一方、先述の ICI-RS は<sup>3)</sup>、COUB を新たなクリニカル・エンティティーとして提唱する方向のようであるが、その後 ICI から追加の報告は出されていない。ICI-RS による COUB の病態生理は、OAB progression to UAB hypothesis と一部共通している。COUB の排尿筋は蓄尿相に異常な活性化をきたしており、尿排出相で必要とされるエネルギーを蓄尿相で浪費してしまう結果、尿排出相での収縮が障害されるというものである<sup>3)</sup>。また、COUB の重症度を決定する要因は、過活動膀胱症状の重症度に関係する異常な求心路活動の程度と低活動膀胱症状に関係する排尿筋収縮力低下の程度であるとしている。

この他に、過活動膀胱の病態生理の一つである部分的除神経の重症度も COUB に関与するとされる<sup>3,8)</sup>。部分的除神経の範囲が狭ければ、尿排出相において、隣接する領域からの興奮伝播によって除神経部分の排尿筋も収縮しうるが、部分的除神経の範囲が広範囲になった場合には、尿排出相に膀胱全体として有効な収縮ができなくなり排尿筋低活動に至ると考えられ、結果的に COUB が生じるとされる<sup>3,8)</sup>。

## 2) 疫学

COUB の診断基準が確立していないため、現時点では DO-DU の有病率に関する報告しかない。Jeong らは、DO-DU の有病率は、男女それぞれ、65~69 歳で 10.9%, 2.7%, 70~74 歳で 19.9%, 7.8%, 75~79 歳で 30.6%, 5.7%, 80 歳以上で 30.4%, 13.9% と加齢に伴う有病率の増加を報告している<sup>9)</sup>。

### 3) 診断および臨床的特徴

排尿筋低活動の正確な診断には内圧尿流検査が必要となるが、内圧尿流検査を行わない臨床的診断基準<sup>10)</sup>が提唱されている。現時点では、この臨床的診断基準はあくまでも参考であり、内圧尿流検査と同等に評価できるかは十分に検証されていない。薬物療法などの有効な治療法が確立していないことから、現時点では内圧尿流検査を実施せずに臨床的診断基準で排尿筋低活動の判定を実施し、難治性過活動膀胱に対する治療に進んでよい。ただし、患者(と介護者)に対して十分な説明を行うことが必要である。〔第3章「診療アルゴリズム」p.12, 第7章「診断」p.163 参照〕

低活動膀胱の症状症候群としての暫定的な定義はあるものの(表 31)、実際には膀胱出口部閉塞との鑑別の問題もあり、過活動膀胱のように症状から低活動膀胱を診断することは困難である。さらに、ICS のワーキンググループ<sup>1)</sup>、あるいは日本排尿機能学会のワーキンググループ<sup>11)</sup>からの報告で指摘されているように、低活動膀胱の背景には過活動膀胱以上に尿流動態検査上の異常所見(この場合は排尿筋低活動)があることが意識されている。このため、現時点では、症状症候群としての COUB を直接対象とした研究はなく、尿流動態検査上の異常所見である DO-DU を有する患者と排尿筋低活動のみ、あるいは排尿筋過活動のみの患者との間で有意に異なる因子を検討した研究<sup>9,12)</sup>があるのみで、COUB の診断基準を提示するまでには至っていない。

Jeong らは、DO-DU と排尿筋過活動のみ、あるいは排尿筋低活動のみの患者との間で患者背景や症状、尿流動態検査所見の違いを検討している<sup>9)</sup>。男性では、排尿筋過活動のみの患者と比べて DO-DU の患者は、年齢が高く、尿流測定上の最大尿流量 ( $Q_{max}$ ) と最大尿流時排尿筋圧 ( $P_{det}Q_{max}$ ) が低かった。一方、排尿筋低活動のみの患者と比べて、年齢が高く、初発膀胱充満感時、初発尿意時、強い尿意時の膀胱容量、最大膀胱容量が少なく、低コンプライアンス膀胱の割合が高く、 $P_{det}Q_{max}$  が高く膀胱排尿効率が低かった。女性では、排尿筋過活動のみの患者と比べて、尿流測定上の  $Q_{max}$  が低く、初発膀胱充満感時と強い尿意時の膀胱容量、最大膀胱容量が少なく膀胱排尿効率が低かった。一方、排尿筋低活動のみの患者と比べて、初発膀胱充満感時、初発尿意時、強い尿意時の膀胱容量、最大膀胱容量が少なく、 $P_{det}Q_{max}$  が高かった。

Gammie らは、DO-DU と排尿筋低活動のみの患者を対象に同様の検討を行っている<sup>12)</sup>。男性においては、DO-DU の患者は排尿筋低活動の患者と比べて、年齢が高く、1日排尿回数が多く、尿意切迫感や切迫性尿失禁を訴える割合が高く、膀胱充満感減弱を訴える割合が低く、尿閉の既往を有する割合が低く、尿流動態検査上の初発尿意時膀胱容量が少なく、1回排尿量と残尿量が少なく、最大尿流時腹圧が低かった。一方、女性においては、年齢や BMI が高く、切迫性尿失禁を訴える割合が高く、日中および夜間の使用パッド枚数が多く、便秘を訴える割合や肛門トーンが減弱している割合が高く、尿流動態検査上、初発尿意時と強い尿意時の膀胱容量が少なく、1回排尿量と残尿量が少なく、最大尿流時腹圧が低く、排尿時間が短かった。

#### 4) 治療

COUB においては、過活動膀胱治療のファーストラインである生活指導を含む行動療法の有効性・安全性は明確ではない<sup>3)</sup>。残尿量が多い場合には清潔間欠導尿の導入が選択肢になりうるが、COUB に対する有効性・安全性に関するまとまった報告はない。

薬物療法に関しては、過活動膀胱に排尿筋低活動を伴う患者に対する抗コリン薬であるソリフェナシン<sup>13)</sup>、 $\beta_3$ 受容体作動薬であるミラベグロン<sup>14)</sup>の有効性と安全性を評価した研究が1報ずつある程度であり、COUB に対する過活動膀胱治療薬の有効性・安全性に関して明確な結論をくだすことはできない。

ソリフェナシン (5 mg,  $n=49$ ) は、過活動膀胱症状、患者報告アウトカムである PPBC (patient perception of bladder condition) を有意に改善させた<sup>13)</sup>。一方、IPSS の排尿症状スコアには有意な変化はきたさず、最大膀胱容量に対する重み付け最小二乗法による一般化線形モデルを用いた尿流動態検査所見の解析では、膀胱出口部閉塞指数 (BOOI)、PdetQ<sub>max</sub>、膀胱収縮力指数 (BCI) に有意ではあるが小さな影響を与えたのみであった。急性尿閉は1例 (2.2%) のみに認められた。

ミラベグロン (25 mg,  $n=25$ ) に関しては、65 歳以上の DO-DU 患者が組み入れられ、排尿筋過活動のみの 40 例を対照として解析が行われた<sup>14)</sup>。患者報告アウトカムは DO-DU 群、排尿筋過活動群とも有意に改善し DO-DU 群の改善の程度は排尿筋過活動群に劣っていなかった。DO-DU 群では IPSS の排尿症状スコアや Q<sub>max</sub> に有意な悪化は認めず、尿閉も認めなかった。ただし、残尿量 > 180 mL の割合は DO-DU 群 16%、排尿筋過活動群 2.5% と DO-DU 群で有意に高かった。興味深いことに、DO-DU 群では、残尿量 (153 → 85.8 mL) と膀胱排尿効率 (40.0 → 52.9%) に有意な改善が認められた。

低活動膀胱あるいは排尿筋低活動に対する薬物療法としては、ムスカリン受容体作動薬、コリンエステラーゼ阻害薬、 $\alpha_1$ 受容体遮断薬があるが<sup>3)</sup>、これらの薬剤の COUB に対する有効性・安全性に関してはまだまとまった報告がない。

難治性過活動膀胱に対する治療法であるボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法<sup>15)</sup>と仙骨神経刺激療法<sup>16)</sup>の COUB 患者を対象とした報告はそれぞれ1報ずつあるのみで、COUB に対するこれらの治療法の有効性・安全性に関して明確な結論をくだすことはできない。

ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法に関しては、DO-DU 群と年齢をマッチさせた排尿筋過活動群との比較検討結果が報告されている<sup>15)</sup>。OABSS を含む患者報告アウトカムは DO-DU 群 ( $n=21$ ) と排尿筋過活動群 ( $n=21$ ) の双方で有意な改善が認められたが、過活動膀胱症状は排尿筋過活動群のみで有意な改善が認められ、QOL が改善したと回答した割合も 33.3%、76.2% と排尿筋過活動群のほうが多かった。残尿量は両群で有意な増加を認めしたが、Q<sub>max</sub> に有意な低下は認められず、急性尿閉は DO-DU 群で 33.3%、排尿筋過活動群で 14.3%、尿路感染症は 38.1%、19.0% で有意差は認められなかった。治療効果持続期間は 4.9 カ月と 7.2 カ月で DO-DU 群が有意に短かった。DO-DU に対するボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法の効果は限定的な可能性が示唆された。

仙骨神経刺激療法に関しては DO-DU 群ワンアームでの報告がある<sup>16)</sup>。Stage I (試験刺激) から Stage II (刺激装置植込み) に進んだのは 20 例中 12 例で、9 例は排尿筋過活

動と排尿筋低活動の両者に関連する指標に改善が認められた。この12例では、Stage I前後で、排尿量、残尿量(175→60 mL)、患者報告アウトカム(ICIQ-OAB)が有意な改善を示した。その後、中央値17カ月の経過観察期間中、11例は仙骨神経刺激療法を使用していた。仙骨神経刺激療法はICSのBest practice statementにおいて非閉塞性慢性尿閉に対して、エビデンスレベルI、推奨度Aを与えられている<sup>17)</sup>ことから、過活動膀胱と低活動膀胱の双方の成分に有効性を示しうる治療法と考えられ、今後のさらなる検討が期待される。

前立腺肥大症や骨盤臓器脱に伴うCOUBに対する前立腺肥大症手術<sup>18)</sup>あるいは骨盤臓器脱手術<sup>19)</sup>の有効性・安全性に関するまとまった報告はない。

排尿筋過活動あるいは排尿筋低活動を有する患者に対する前立腺肥大症手術に関する最近のシステマティックレビューによれば、前立腺肥大症手術による有意な症状改善は、術前排尿筋過活動あるいは排尿筋低活動を有する患者で、それぞれ29~100%、36.4~91.5%で認められ、排尿筋過活動の消失率は57.1~83.3%、排尿筋収縮機能の改善は69.4~78.0%で認められるとされる<sup>18)</sup>。排尿筋過活動を有する患者における効果不良に関与する術前因子は、膀胱出口部閉塞がないあるいは不確定(equivocal)、最大膀胱容量低値、早期からの高圧排尿筋過活動、終末時排尿筋過活動、高齢であった。一方、排尿筋低活動を有する患者においては、排尿筋無収縮や膀胱収縮力指数が低値、膀胱出口部閉塞がない、排尿筋過活動の合併、高齢であった。DO-DUを有する患者に対するCOUB改善目的の前立腺肥大症手術の実施は慎重であるべきと考えられる。

骨盤臓器脱に伴うCOUBに関しては、インテグラル仮説を根拠とした骨盤臓器脱手術を行っているグループからの報告がある<sup>19)</sup>。Posterior fornix syndrome(低活動膀胱、過活動膀胱、夜間頻尿、慢性骨盤痛を有する症候群)の原因となっている仙骨子宮靭帯の弛緩を基靭帯/仙骨子宮靭帯複合体を修復して是正することで、低活動膀胱と過活動膀胱症状の双方が改善するとされ、低活動膀胱症状や残尿の治癒率は、それぞれ50.0~94.2%、63.6%、頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁の治癒率は、それぞれ73.4~90.9%、70.2~87.6%、67.9~93.2%であった。

## 参考文献

- 1) Chapple CR, Osman NI, Birder L et al. Terminology report from the International Continence Society (ICS) Working Group on Underactive Bladder (UAB). *Neurourol Urodyn* 2018; 37: 2928-2931
- 2) 日本排尿機能学会用語委員会 編. 日本排尿機能学会標準用語集 第1版. 中外医学社, 2020
- 3) Mancini V, Tarcan T, Serati M et al. Is coexistent overactive-underactive bladder (with or without detrusor overactivity and underactivity) a real clinical syndrome? ICI-RS 2019. *Neurourol Urodyn* 2020; 39 (Suppl 3): S50-S59 (総説)
- 4) Chancellor MB, Bartolone SN, Lamb LE et al. Underactive bladder; review of progress and impact from the International CURE-UAB Initiative. *Int Neurourol J* 2020; 24: 3-11 (総説)
- 5) Klee NS, Moreland RS, Kendig DM. Detrusor contractility to parasympathetic mediators is differentially altered in the compensated and decompensated states of diabetic bladder dysfunction. *Am J Physiol Renal Physiol* 2019; 317: F388-F398
- 6) Bosch R, Abrams P, Averbek MA et al. Do functional changes occur in the bladder due to bladder outlet obstruction? ICI-RS 2018. *Neurourol Urodyn* 2019; 38 (Suppl 5): S56-S65 (総説)
- 7) Speich JE, Tarcan T, Hashitani H et al. Are oxidative stress and ischemia significant causes of bladder damage

- leading to lower urinary tract dysfunction? Report from the ICI-RS 2019. *Neurourol Urodyn* 2020; 39 (Suppl 3): S16-S22 (総説)
- 8) Drake MJ, Kanai A, Bijos DA et al. The potential role of unregulated autonomous bladder micromotions in urinary storage and voiding dysfunction; overactive bladder and detrusor underactivity. *BJU Int* 2017; 119: 22-29 (総説)
  - 9) Jeong SJ, Lee M, Song SH; SEOUL Study Group. Prevalence and urodynamic characteristics of detrusor overactivity with impaired contractility in the community-dwelling elderly with non-neurogenic lower urinary tract symptoms: is it from a single or two independent bladder dysfunctions? *Investig Clin Urol* 2021; 62: 477-484 (V)
  - 10) 吉田正貴, 山口 脩, 関戸哲利 ほか; UAB コアワーキンググループ. 日本排尿機能学会 UAB コアワーキンググループ報告書. 日排尿機能会誌 2019; 30: 407-411
  - 11) Yoshida M, Sekido N, Matsukawa Y et al. Clinical diagnostic criteria for detrusor underactivity: a report from the Japanese Continence Society working group on underactive bladder. *Low Urin Tract Symptoms* 2021; 13: 13-16
  - 12) Gammie A, Kaper M, Steup A et al. What are the additional signs and symptoms in patients with detrusor underactivity and coexisting detrusor overactivity? *Neurourol Urodyn* 2018; 37: 2220-2225 (V)
  - 13) Ronchi P, Gravina GL, Galatioto GP et al. Urodynamic parameters after solifenacin treatment in men with overactive bladder symptoms and detrusor underactivity. *Neurourol Urodyn* 2009; 28: 52-57 (IV)
  - 14) Lee CL, Kuo HC. Efficacy and safety of mirabegron, a  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist, in patients with detrusor hyperactivity and impaired contractility. *Low Urin Tract Symptoms* 2019; 11: O93-O97 (IV)
  - 15) Wang CC, Lee CL, Kuo HC. Efficacy and safety of intravesical onabotulinumtoxinA injection in patients with detrusor hyperactivity and impaired contractility. *Toxins (Basel)* 2016; 8: 82 (V)
  - 16) Hennessey DB, Hoag N, Gani J. Sacral neuromodulation for detrusor hyperactivity with impaired contractility. *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 2117-2122 (IV)
  - 17) Goldman HB, Lloyd JC, Noblett KL et al. International Continence Society best practice statement for use of sacral neuromodulation. *Neurourol Urodyn* 2018; 37: 1823-1848 (GL)
  - 18) Creta M, Collà Ruvolo C, Longo N et al. Detrusor overactivity and underactivity: implication for lower urinary tract symptoms related to benign prostate hyperplasia diagnosis and treatment. *Minerva Urol Nephrol* 2021; 73: 59-71 (Syst)
  - 19) Liedl B, Goeschen K, Yassouridis A et al. Cure of underactive and overactive bladder symptoms in women by 1,671 apical sling operations gives fresh insights into pathogenesis and need for definition change. *Urol Int* 2019; 103: 228-223 (V)

# 限局性前立腺癌治療に伴う過活動膀胱

Prostate cancer (前立腺癌), radical prostatectomy (前立腺全摘除術), external beam radiation (EBRT, 外照射), low dose rate brachytherapy (LDR, 小線源), overactive bladder (過活動膀胱), urgency (尿意切迫感), urgency urinary incontinence (切迫性尿失禁), lower urinary tract symptoms (下部尿路症状) をキーワードとして検索し、61 編の論文を引用した。

## 1) 限局性前立腺癌の発見率と過活動膀胱

前立腺癌と過活動膀胱はともに加齢に伴い増加する疾患である<sup>1)</sup>。

過活動膀胱を含む下部尿路症状の存在は、前立腺癌精査の契機になるが、同症状は基本的に前立腺癌そのものよりは、併存する前立腺肥大症や全身疾患に起因する〔第6章「発症メカニズム」p.154 参照〕。したがって、前立腺生検時の検討 (PSA 高値例) では、下部尿路症状は前立腺肥大由来である可能性が高い。したがって、IPSS が低いほうが、前立腺癌や high grade の癌発見のリスク因子であったとする報告<sup>2,3)</sup> や有意差はなかったとする報告<sup>4)</sup> などがあるが、下部尿路症状の重症度と癌の発見率が相関するという報告はなかった。

## 2) 前立腺全摘除術と過活動膀胱

### 要約

開腹、ロボット支援を問わず前立腺全摘除術後に新たに過活動膀胱が出現することがある。術後の過活動膀胱の重症度の経時的変化は、腹圧性尿失禁の重症度の推移と連動する場合がある〔レベル4〕。要因として、術後の排尿筋過活動の出現、膀胱コンプライアンスの低下、尿道閉鎖圧の低下が考えられている〔レベル5〕。

治療としては、バイオフィードバック併用の骨盤底筋訓練〔レベル3〕、腹圧性尿失禁に対する人工尿道括約筋埋込術、尿道スリング手術により併存する過活動膀胱の改善が期待できる〔レベル5〕。薬物治療として、抗コリン薬、PDE5 阻害薬が、薬物治療抵抗性の場合、ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法が有効である可能性がある〔レベル4〕。

前立腺全摘除術後の主な下部尿路症状は、外尿道括約筋機能低下を要因とする腹圧性尿失禁であるが、術後新たに過活動膀胱 (*de novo* OAB) が出現することが、複数の研究から報告されている<sup>5,6)</sup>。また、膀胱出口部閉塞の解除に伴い術前に存在した過活動膀胱が消失する場合もある。癌治療である以上、過活動膀胱評価は副次的なものとなるが、下部尿路症状関連の中で最も QOL を低下させるため<sup>7)</sup>、患者報告アウトカム (PRO) の重要性が注目されている現在、過活動膀胱の検討は重要なものと考えられる。また、術

後尿失禁の1/3は、切迫性尿失禁が関与している<sup>8)</sup>とする報告もあり、混合性尿失禁、切迫性尿失禁も存在する<sup>9)</sup>。パッド枚数、パッドテスト、尿失禁特異的質問票であるICIQ-SFによる評価では、過活動膀胱、切迫性尿失禁の十分な評価は難しく、腹圧性尿失禁として誤解している可能性もある。したがって、IPSSや過活動膀胱関連質問票であるOABSSを同時に施行することで、尿失禁状況の正確な把握が可能になると思われる。

過活動膀胱が出現する要因について、前向きに術前後の膀胱尿道機能検査（尿流動態検査）の変化と過活動膀胱症状の相関を検討した複数の論文によれば、排尿筋過活動の出現（*de novo* DO）、膀胱コンプライアンスの低下、尿道閉鎖圧の低下が要因と考えられている。術前の膀胱出口部閉塞に起因する排尿筋過活動（DO）は前立腺摘除により改善するが、手術に伴う膀胱の除神経、虚血、炎症などにより *de novo* DO が出現するため、術後も30～40%程度のDOがみられる<sup>10-12)</sup>。術前のDOの要因には前立腺の閉塞要因が含まれるため、術後消失する例もあり、術後の過活動膀胱と関連する<sup>13)</sup>、関連しない<sup>10)</sup>双方の見解がある。同様に術前のDOの検出が術後の尿失禁の予測に有効かどうか結論は出ていない<sup>14)</sup>。メカニズム解析における尿流動態検査の有用性は一致したコンセンサスであるが、術後の排尿症状の予測因子としては、意見が分かれるところである。

尿流動態検査における尿道閉鎖圧の低下と *de novo* OAB の高い相関<sup>15, 16)</sup>は、手術に伴う尿道閉鎖機能の低下により、近位尿道に尿が流れ込み、陰部神経、骨盤神経の求心路が刺激され、脊髄を介して骨盤神経遠心路が刺激され、膀胱が不随意に収縮するというメカニズム<sup>17, 18)</sup>が *de novo* OAB の要因であることを示唆している。画像的には膀胱頸部の後下方への落ち込みや膜様部尿道長の短縮は腹圧性尿失禁、*de novo* OAB の双方に関連しており<sup>19)</sup>、要因の共通性から、腹圧性尿失禁と *de novo* OAB の相関性<sup>15)</sup>は理解しやすい。

前立腺全摘除術後は、排尿症状に関しては、術前のIPSS軽症の患者群は術後不変～悪化傾向、中等症以上の患者群では改善傾向となることが報告されている<sup>20)</sup>。一方、蓄尿症状も術前のIPSSの重症度に応じて、同様な傾向で変動し、つまり術前のIPSS軽症の患者群は術後不変～悪化傾向、中等症以上の患者群では改善傾向となる。症状は12カ月ほどで安定し、4年後も同様の傾向は続く<sup>21)</sup>とされている。患者全体として評価している論文では、術後悪化した蓄尿症状が経時的に改善する<sup>22, 23)</sup>、そのまま継続する<sup>6, 10, 24)</sup>とする報告もある。開腹例ばかりでなくロボット支援前立腺全摘除術例においても、同様であったとされている<sup>24)</sup>。前立腺肥大症と同様、閉塞解除による過活動膀胱の消失や軽減と除神経、虚血、尿道閉鎖圧低下による過活動膀胱の出現のバランスによって成り立っており、対象コホート群により結果がばらつくのは理解できるところである。

術後の追加および救済放射線療法に関しては、過活動膀胱、腹圧性尿失禁ともに悪化させる可能性が高い<sup>6)</sup>点は、ほぼ一致した意見である。

尿流動態検査の結果から、術後に40%程度の患者で、排尿筋低活動が報告されてい

る<sup>25)</sup>。高齢者での所見と同様、臨床的な過活動膀胱の背景に、排尿筋低活動が存在する可能性があり、薬物治療時の残尿の有無の確認などが必要である。

検査・治療について記載する。尿検査（検尿、細胞診）および膀胱尿道鏡により、吻合部や尿道の狭窄による閉塞要因および尿路感染、放射線性膀胱炎、膀胱癌を除外後に、排尿筋低活動を背景にもつ過活動膀胱、腹圧性尿失禁を合併する過活動膀胱の観点から治療を検討する。狭窄に起因する過活動膀胱は、狭窄解除で改善する可能性がある。また、抗コリン薬使用時の尿閉リスクの改善にもつながる。残尿測定および尿流測定で低活動膀胱が示唆される場合には、低活動膀胱治療を検討する。腹圧性尿失禁と過活動膀胱の合併例では、バイオフィードバック併用の骨盤底筋訓練を徹底する<sup>26)</sup>。中等度以上の腹圧性尿失禁を合併している場合に、人工尿道括約筋埋込術<sup>27)</sup>や男性尿道スリング手術<sup>28)</sup>で、過活動膀胱が有意に改善したとの報告がある。女性の尿道スリング手術による過活動膀胱改善と同様の結果であり、尿道閉鎖圧低下に伴う尿道・膀胱反射説を支持するものである。

抗コリン薬<sup>29)</sup>、PDE5阻害薬（タダラフィル）<sup>30)</sup>が、それぞれ40例、44例の前立腺癌術後の過活動膀胱患者に検討され、有効であったとする報告がある。少数例ではあるが、術後の薬剤抵抗性の過活動膀胱にボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法が有効であったとの報告がある<sup>31)</sup>。自己導尿が必要な症例はなかったと報告されている。

### 3) 放射線治療と過活動膀胱

**要約** 前立腺癌の放射線治療後に蓄尿症状が出現し、その改善は排尿症状より遷延する。蓄尿症状の遷延は、放射線外照射療法より小線源療法で顕著である〔レベル3〕。一旦改善した蓄尿症状が再燃することがある〔レベル4〕。薬物治療としては、 $\alpha_1$ 遮断薬投与が基本であり〔レベル3〕、残存する蓄尿症状には抗コリン薬、 $\beta_3$ 受容体作動薬、PDE5阻害薬が有効である〔レベル4〕。薬物治療抵抗性の場合、ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法が有効である可能性がある〔レベル5〕。

前立腺癌に対する放射線治療後の副作用は、下部尿路障害、直腸障害、性機能障害に分類される。下部尿路障害に関しては、低線量率小線源療法（LDR）の出現、普及後に広く検討されるようになった。下部尿路障害は、一般的にはRTOG（Radiation Therapy Oncology Group）またはCTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）の分類で報告され、前者は急性期と晩期に分類されている<sup>32)</sup>。これらは、頻度を基準としたIPSSやOABSSの重症度とは異なり、放射線性膀胱炎に伴う血尿、排尿痛を伴う頻尿、尿意切迫感、夜間頻尿が重症化に従い、Grade 1～5で分類されている。しかしながら、放射線後の下部尿路症状の評価として、IPSS、OABSSおよびEPIC（Expanded Prostate Cancer Index Composite）<sup>33)</sup>も使用されており、混在しているのが現状である。

メカニズムとして、照射に伴う早期（180日未満）の蓄尿症状は、前立腺および前立腺部尿道での炎症に起因する。一方、後期（180日以後）の蓄尿症状は、下記の影響が

考えられる。膀胱への血流が主に膀胱頸部から分布するため、照射の影響で血管壁の線維化から血流の低下、膀胱の虚血、線維化に結びつき、膀胱コンプライアンスが低下し<sup>34)</sup>、また三角部への影響で膀胱知覚が影響を受けること<sup>35)</sup>が推測される。通常の外照射（前立腺が存在する）と全摘後の救済照射（前立腺が存在しない）と比較してみると、照射後早期の蓄尿症状の悪化の頻度は前者で有意に高く、晩期ではその差がなくなることが報告されていることから、早期の蓄尿症状の悪化は、前立腺および前立腺部尿道での炎症に起因することが示唆されている<sup>36)</sup>。後期の膀胱容量や膀胱コンプライアンスの低下のため、前立腺全摘除術後で救済照射の既往のある患者や照射後の腹圧性尿失禁に対して、人工尿道括約筋埋込術や尿道スリング手術を施行する場合、術後に過活動膀胱に対する薬物治療が必要となる頻度が高いことが報告されている<sup>37)</sup>。前立腺全摘除術後で照射の既往がない場合の混合性尿失禁で、上記手術で切迫性尿失禁が改善する可能性に関する報告と明らかに異なる。

また、肛門拳筋群の電気活動の低下や画像上の変化、尿道長の短縮なども報告されている。特にLDRでの尿道短縮が著明と報告されている<sup>38,39)</sup>。これらの変化が、放射線後の蓄尿症状の出現に関連する可能性が指摘されており、骨盤底筋訓練ほかのリハビリテーションの早期介入が、照射後の早期の蓄尿症状を改善することが報告されている<sup>40,41)</sup>。出血性膀胱炎に対する高圧酸素療法も蓄尿症状を有意に改善させることが報告されている<sup>42)</sup>。

下部尿路症状に関しては、LDRで最も検討されている。LDR後の蓄尿症状の頻度は30～79%程度と報告されている<sup>22,43)</sup>。その頻度は、放射線外照射療法（EBRT）や手術に比較して有意に高い<sup>1,44)</sup>。一旦悪化した排尿症状、蓄尿症状ともに3カ月以内をピークに1～3年をかけてゆっくり改善の方向に向かう<sup>45)</sup>。OABSSをもとにした詳細な検討でも、トータルスコアばかりでなく、尿意切迫感、切迫性尿失禁、夜間頻尿ともに同様の傾向である<sup>45)</sup>。5年以上にわたって、前立腺のサイズが縮小し、残尿量の減少、1回排尿量の増加がみられる<sup>46)</sup>。しかしながら、排尿症状より蓄尿症状の改善が悪く、LDR後に残存する下部尿路症状は、排尿症状より蓄尿症状が主体である<sup>43,46)</sup>。また、一旦改善した後に蓄尿症状が再燃し（urinary symptom flare）、QOLを低下させることが報告されている<sup>45-47)</sup>。Urinary symptom flareのリスク因子としてEBRT併用が挙げられている<sup>46)</sup>。

照射方法の比較では、LDR、強度変調放射線治療（IMRT）、体幹部定位放射線療法（SBRT）後の下部尿路症状の比較データが、最も新しいものと考えられる<sup>48)</sup>。基本的には3カ月以内に、一過性に蓄尿症状が悪化し、SBRT、IMRT、LDRの順で経時的に改善する。すべての治療で、蓄尿症状が残存する可能性がある<sup>48-50)</sup>、LDR後が最も症状が長期化する<sup>48)</sup>。また、上記のurinary symptom flareはどの照射法でも報告されている<sup>49,51)</sup>。長期通院という最大の問題点を解決したSBRT（通常5回）であるが、高線量を短時間で照射するため、晩期の蓄尿症状の遷延、再燃に対する本邦データの蓄積が望まれる。

最近では、EBRT時の直腸線量の低減に有効とされるハイドロゲルスパーサ

(SpaceOAR<sup>®</sup>) が蓄尿症状の軽減にも有効であるとの報告もある<sup>52)</sup>。現時点では重量子線、陽子線と蓄尿症状に関する論文は認めなかった。晩期の下部尿路症状悪化の予測因子としては、IMRTでは、治療前のIPSSが軽症であるほど悪化することが報告されている<sup>49)</sup>。前立腺全摘除術後とほぼ同じである。一方、LDRでは、治療前のIPSSが高いほど悪化しやすいことが報告されている<sup>47)</sup>。内分泌療法の併用もあるため、純粋に照射だけの影響を検討することは難しい。

LDRにおける排尿症状、蓄尿症状ともに、まずは $\alpha_1$ 遮断薬を投与して<sup>53,54)</sup>、残存する蓄尿症状に抗コリン薬や $\beta_3$ 受容体作動薬などを追加するのが基本で、前立腺肥大症の内服治療戦略と同様である。 $\alpha_1$ 遮断薬単独投与で、蓄尿症状が改善する可能性もある<sup>53,55)</sup>。照射後の前立腺および前立腺部尿道における炎症に起因することが示唆されるため、 $\alpha_1$ 遮断薬による膀胱出口部閉塞の改善はあまり期待できず、膀胱の血流改善による膀胱容量の増加などが期待される<sup>55)</sup>。抗コリン薬としては、トロスピウム<sup>56)</sup>がLDR後の過活動膀胱、さらに $\alpha_1$ 遮断薬(タムスロシン)単独よりは、同薬剤の併用が過活動膀胱をより改善すること<sup>57)</sup>が報告されている。 $\alpha_1$ 遮断薬との併用効果は、 $\beta_3$ 受容体作動薬(ミラベグロン)<sup>58)</sup>やPDE5阻害薬(低用量シルデナフィル)<sup>59)</sup>でも報告されている。少数例ではあるが、放射線後の過活動膀胱にボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法が有効であったとの報告がある<sup>60)</sup>。また、ソリフェナシンがEBRT後の蓄尿症状を改善することが報告されている<sup>61)</sup>。

## 参考文献

- 1) Khan A, Crump RT, Carlson KV, Baverstock RJ. The relationship between overactive bladder and prostate cancer: a scoping review. *Can Urol Assoc J* 2021; 15: E501-E509 (総説)
- 2) Porter CR, Latchamsetty KC, Coogan CL, Kim J. Absence of lower urinary tract symptoms is an independent predictor for cancer at prostate biopsy, but prostate-specific antigen is not: results from a prospective series of 569 patients. *Clin Prostate Cancer* 2005; 4: 50-54 (IV)
- 3) Ito M, Masuda H, Kawakami S et al. Impact of lower urinary tract symptoms on prostate cancer risk among Japanese men with prostate-specific antigen <10 ng/mL and non-suspicious digital rectal examination. *Int J Urol* 2013; 20: 1163-1168 (IV)
- 4) Kitagawa Y, Urata S, Narimoto K et al. Cumulative probability of prostate cancer detection using the international prostate symptom score in a prostate-specific antigen-based population screening program in Japan. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 7079-7083 (IV)
- 5) Albkri A, Girier D, Mestre A et al. Urinary incontinence, patient satisfaction, and decisional regret after prostate cancer treatment: a French national study. *Urol Int* 2018; 100: 50-56 (IV)
- 6) Hosier GW, Tennankore KK, Himmelman JG et al. Overactive bladder and storage lower urinary tract symptoms following radical prostatectomy. *Urology* 2016; 94: 193-197 (V)
- 7) Agarwal A, Eryuzlu LN, Cartwright R et al. What is the most bothersome lower urinary tract symptom? Individual- and population-level perspectives for both men and women. *Eur Urol* 2014; 65: 1211-1217 (I)
- 8) Sebesta M, Cespedes RD, Luhman E et al. Questionnaire-based outcomes of urinary incontinence and satisfaction rates after radical prostatectomy in a national study population. *Urology* 2002; 6: 1055-1058 (IV)
- 9) Yamada Y, Fujimura T, Fukuhara H et al. Overactive bladder is a negative predictor of achieving continence after robot-assisted radical prostatectomy. *Int J Urol* 2017; 24: 749-756 (IV)
- 10) Song C, Lee J, Hong JH et al. Urodynamic interpretation of changing bladder function and voiding pattern after radical prostatectomy: a long-term follow-up. *BJU Int* 2010; 106: 681-686 (IV)
- 11) Porena M, Mearini E, Mearini L et al. Voiding dysfunction after radical retropubic prostatectomy: more than external urethral sphincter deficiency. *Eur Urol* 2007; 52: 38-45 (総説)

- 12) Giannantoni A, Mearini E, Zucchi A et al. Bladder and urethral sphincter function after radical retropubic prostatectomy: a prospective long-term study. *Eur Urol* 2008; 54: 657-664 (IV)
- 13) Pastore AL, Palleschi G, Illiano E et al. The role of detrusor overactivity in urinary incontinence after radical prostatectomy: a systematic review. *Minerva Urol Nefrol* 2017; 69: 234-241 (総説)
- 14) Dubbelman Y, Groen J, Wildhagen M et al. Quantification of changes in detrusor function and pressure-flow parameters after radical prostatectomy: relation to postoperative continence status and the impact of intensity of pelvic floor muscle exercises. *Neurourol Urodyn* 2012; 31: 637-641 (II)
- 15) Matsukawa Y, Yoshino Y, Ishida S et al. De novo overactive bladder after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Neurourol Urodyn* 2018; 37: 2008-2014 (IV)
- 16) Lee DS, Lee SJ. Urodynamic evaluation of patients with localized prostate cancer before and 4 months after robotic radical prostatectomy. *Sci Rep* 2021; 11: 3632 (IV)
- 17) Jung SY, Fraser MO, Ozawa H et al. Urethral afferent nerve activity affects the micturition reflex; implication for the relationship between stress incontinence and detrusor instability. *J Urol* 1999; 162: 204-212 (V)
- 18) Shafik A, el-Sibai O, Ahmed I. Effect of urethral dilation on vesical motor activity: identification of the urethrovesical reflex and its role in voiding. *J Urol* 2003; 169: 1017-1019 (V)
- 19) Haga N, Ogawa S, Yabe M et al. Association between postoperative pelvic anatomic features on magnetic resonance imaging and lower tract urinary symptoms after radical prostatectomy. *Urology* 2014; 84: 642-649 (IV)
- 20) Kim JH, Ha YS, Jeong SJ et al. Impact of robot-assisted radical prostatectomy on lower urinary tract symptoms and predictive factors for symptom changes: a longitudinal study. *Urology* 2013; 81: 787-793 (IV)
- 21) Slova D, Lepor H. The short-term and long-term effects of radical prostatectomy on lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2007; 178: 2397-2401 (IV)
- 22) Boettcher M, Haselhuhn A, Jakse G et al. Overactive bladder syndrome: an underestimated long-term problem after treatment of patients with localized prostate cancer? *BJU Int* 2012; 109: 1824-1830 (IV)
- 23) Fujimura T, Igawa Y, Aizawa N et al. Longitudinal change of comprehensive lower urinary tract symptoms and various types of urinary incontinence during robot-assisted radical prostatectomy. *Neurourol Urodyn* 2019; 38: 1067-1075 (IV)
- 24) Aning JJ, MacKenzie KR, Fabricius M et al. Detailed analysis of patient-reported lower urinary tract symptoms and effect on quality of life after robotic radical prostatectomy. *Urol Oncol* 2018; 36: 364.e15-364.e22 (IV)
- 25) Chung DE, Dillon B, Kurta J et al. Detrusor underactivity is prevalent after radical prostatectomy: a urodynamic study including risk factors. *Can Urol Assoc J* 2013; 7: E33-E37 (IV)
- 26) Tienforti D, Sacco E, Marangi F et al. Efficacy of an assisted low-intensity programme of perioperative pelvic floor muscle training in improving the recovery of continence after radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *BJU Int* 2012; 110: 1004-1010 (II)
- 27) Lai HH, Boone TB. Implantation of artificial urinary sphincter in patients with post-prostatectomy incontinence, and preoperative overactive bladder and mixed symptoms. *J Urol* 2011; 185: 2254-2259 (IV)
- 28) Yiou R, Bütow Z, Parisot J et al. Update on 2-year outcomes of the TOMS™ transobturator male sling for the treatment of male stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2016; 35: 44-47 (IV)
- 29) Yang SW, Na YG, Song KH et al. Lower urinary tract symptoms and efficacy of anticholinergic drugs in patients remaining disease-free after radical retropubic prostatectomy. *Urol J* 2016; 13: 2684-2689 (IV)
- 30) Honda M, Kawamoto B, Morizane S et al. Impact of postoperative phosphodiesterase type 5 inhibitor treatment on lower urinary tract symptoms after robot-assisted radical prostatectomy: a longitudinal study. *Scand J Urol* 2017; 51: 33-37 (V)
- 31) Habashy D, Losco G, Tse V et al. Botulinum toxin (onabotulinumtoxinA) in the male non-neurogenic overactive bladder: clinical and quality of life outcomes. *BJU Int* 2015; 116 (Suppl 3): 61-65 (V)
- 32) Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1341-1346 (I)
- 33) Wei JT, Dunn RL, Litwin MS et al. Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. *Urology* 2000; 56: 899-905 (I)
- 34) Marks LB, Carroll PR, Dugan TC, Anscher MS. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1257-1280 (V)
- 35) Schaake W, van der Schaaf A, van Dijk LV et al. Development of a prediction model for late urinary incon-

- tinence, hematuria, pain and voiding frequency among irradiated prostate cancer patients. *PLoS One* 2018; 13: e0197757 (IV)
- 36) Mak RH, Hunt D, Efstathiou JA et al. Acute and late urinary toxicity following radiation in men with an intact prostate gland or after a radical prostatectomy: a secondary analysis of RTOG 94-08 and 96-01. *Urol Oncol* 2016; 34: 430.e1-430.e7 (I)
- 37) Hoffman D, Vijay V, Peng M et al. Effect of radiation on male stress urinary incontinence and the role of urodynamic assessment. *Urology* 2019; 125: 58-63 (V)
- 38) Bernard S, Ouellet MP, Moffet H et al. Effects of radiation therapy on the structure and function of the pelvic floor muscles of patients with cancer in the pelvic area: a systematic review. *J Cancer Surviv* 2016; 10: 351-362 (総説)
- 39) Marigliano C, Donati OF, Vargas HA et al. MRI findings of radiation-induced changes in the urethra and periurethral tissues after treatment for prostate cancer. *Eur J Radiol* 2013; 82: e775-e781 (V)
- 40) Dieperink KB, Johansen C, Hansen S et al. The effects of multidisciplinary rehabilitation: RePCa—a randomised study among primary prostate cancer patients. *Br J Cancer* 2013; 109: 3005-3013 (II)
- 41) Faithfull S, Lemanska A, Aslet P et al. Integrative review on the non-invasive management of lower urinary tract symptoms in men following treatments for pelvic malignancies. *Int J Clin Pract* 2015; 69: 1184-1208 (総説)
- 42) Oscarsson N, Ny L, Mölne J et al. Hyperbaric oxygen treatment reverses radiation induced pro-fibrotic and oxidative stress responses in a rat model. *Free Radic Biol Med* 2017; 103: 248-255 (V)
- 43) Blaivas JG, Weiss JP, Jones M. The pathophysiology of lower urinary tract symptoms after brachytherapy for prostate cancer. *BJU Int* 2006; 98: 1233-1237 (V)
- 44) Gore JL, Kwan L, Lee SP et al. Survivorship beyond convalescence: 48-month quality-of-life outcomes after treatment for localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 888-892 (IV)
- 45) Miyake M, Tanaka N, Asakawa I et al. Assessment of lower urinary symptom flare with overactive bladder symptom score and International Prostate Symptom Score in patients treated with iodine-125 implant brachytherapy: long-term follow-up experience at a single institute. *BMC Urol* 2017; 17: 62 (IV)
- 46) Onishi K, Tanaka N, Miyake M et al. Changes in lower urinary tract symptoms after iodine-125 brachytherapy for prostate cancer. *Clin Transl Radiat Oncol* 2018; 14: 51-58 (IV)
- 47) Eriguchi T, Yorozu A, Kuroiwa N et al. Predictive factors for urinary toxicity after iodine-125 prostate brachytherapy with or without supplemental external beam radiotherapy. *Brachytherapy* 2016; 15: 288-295 (IV)
- 48) Evans JR, Zhao S, Daignault S et al; PROSTQA Study Consortium. Patient-reported quality of life after stereotactic body radiotherapy (SBRT), intensity modulated radiotherapy (IMRT), and brachytherapy. *Radiother Oncol* 2015; 116: 179-184 (IV)
- 49) Ghadjar P, Jackson A, Spratt DE et al. Patterns and predictors of amelioration of genitourinary toxicity after high-dose intensity-modulated radiation therapy for localized prostate cancer: implications for defining postradiotherapy urinary toxicity. *Eur Urol* 2013; 64: 931-938 (IV)
- 50) Rana Z, Hong RL, Abugideiri M et al. Sexual, irritative, and voiding outcomes, following stereotactic body radiation therapy for prostate cancer. *Radiat Oncol* 2015; 10: 182 (V)
- 51) Woo JA, Chen LN, Bhagat A et al. Clinical characteristics and management of late urinary symptom flare following stereotactic body radiation therapy for prostate cancer. *Front Oncol* 2014; 4: 122 (IV)
- 52) Alshak MN, Eidelberg A, Diaz SM et al. Natural history of lower urinary tract symptoms among men undergoing stereotactic body radiation therapy for prostate cancer with and without a Rectal Hydrogel Spacer. *World J Urol* 2022; 40: 1143-1150 (V)
- 53) Oyama N, Aoki Y, Ito H et al. Alpha 1-adrenoceptor blocker may improve not only voiding but also storage lower urinary tract symptoms caused by <sup>125</sup>I brachytherapy for prostate cancer. *ISRN Urol* 2014; 2014: 140654 (V)
- 54) Tsumura H, Satoh T, Ishiyama H et al. Comparison of prophylactic naftopidil, tamsulosin, and silodosin for <sup>125</sup>I brachytherapy-induced lower urinary tract symptoms in patients with prostate cancer: randomized controlled trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: e385-e392 (II)
- 55) Shimizu N, Minami T, Sugimoto K et al. Efficacy of silodosin in patients undergoing brachytherapy: a randomized trial involving a pressure flow study. *World J Urol* 2014; 32: 1423-1432 (II)
- 56) Bittner N, Merrick GS, Brammer S et al. Role of trosipium chloride in brachytherapy-related detrusor over-activity. *Urology* 2008; 71: 460-464 (IV)
- 57) Yan M, Xue P, Wang K et al. Does combination therapy with tamsulosin and trosipium chloride improve

- lower urinary tract symptoms after SEEDS brachytherapy for prostate cancer compared with tamsulosin alone?: a prospective, randomized, controlled trial. *Strahlenther Onkol* 2017; 193: 714-721 (II)
- 58) Nakai Y, Tanaka N, Asakawa I et al. Mirabegron reduces urinary frequency and improves overactive bladder symptoms at 3 months after <sup>125</sup>I-brachytherapy for prostate cancer: an open-labeled, randomized, non-placebo-controlled study. *Urology* 2022; 161: 87-92 (III)
- 59) Yu YD, Kang MH, Choi CI et al. Clinical efficacy of combination therapy with an alpha blocker and low-dose sildenafil on post-therapy lower urinary tract symptoms after low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer. *World J Urol* 2016; 34: 1269-1274 (II)
- 60) Chuang YC, Kim DK, Chiang PH, Chancellor MB. Bladder botulinum toxin A injection can benefit patients with radiation and chemical cystitis. *BJU Int* 2008; 102: 704-706 (V)
- 61) Jaszczyński J, Kojis Z, Stelmach A et al. Post-irradiation bladder syndrome after radiotherapy of malignant neoplasm of small pelvis organs: an observational, non-interventional clinical study assessing VESIcare®/solifenacin treatment results. *Med Sci Monit* 2016; 22: 2691-2698 (IV)

# 難治性過活動膀胱の定義と 将来の治療法の可能性

**要約** 本ガイドライン第2版(2015)では難治性過活動膀胱の定義を定め、その後エビデンスレベルの高い三次治療法が健康保険適用となった。したがって、難治性過活動膀胱の治療は専門医の義務である。 **[Expert Opinion]**

治療成功/有効の世界共通の評価方法は現時点では確定していないが、今後の標準化に期待する。また、難治性過活動膀胱に対して現在開発中の治療法についても紹介する。

**[Expert Opinion]**

Refractory overactive bladder (難治性過活動膀胱), overactive bladder (過活動膀胱), treatment (治療), treatment failure (治療抵抗・不成功)をキーワードとして2000年以降の文献を検索し、ガイドライン6編、総説11編、原著論文15編、前臨床(基礎)研究論文39編の合計71編の文献を引用した。

## 1) 難治性過活動膀胱の定義

過活動膀胱とは、尿意切迫感を必須条件とし、通常、頻尿、および夜間頻尿を伴う症状候群であり、その原因の多くは特発性で病態生理の不明な場合が多い<sup>1,2)</sup>。

一般的に難治性過活動膀胱の定義は、「一次治療に対して抵抗性であること」とされているが、この定義はあいまいである。米国泌尿器科学会ガイドライン2012<sup>3)</sup>では、「十分な期間の行動療法や、6ないし12週間の抗コリン薬の使用に満足できなかった」ものとし、米国泌尿器科学会ガイドライン2019<sup>4)</sup>では、「十分な期間の行動療法や、4ないし8週間の抗コリン薬の使用に満足できなかった」ものと変更された。いわゆる抗コリン薬の効果不十分には、実際の効果不十分と副作用のために継続できなかったものを含むと考えてよい。しかしながら、これらは難治性過活動膀胱の最低の条件であり、より長い期間、行動療法や抗コリン薬を継続したり、別の抗コリン薬や $\beta_3$ 受容体作動薬に変更したり、あるいは抗コリン薬と $\beta_3$ 受容体作動薬の併用を試みることは実臨床では当然である〔第4章CQ4-1, CQ4-2, CQ5-1, CQ5-2, CQ6-1 p.40~p.46参照〕。

そこで本ガイドライン第3版では、第2版<sup>5)</sup>と同様に「一次治療である行動療法および各種抗コリン薬(経口薬、貼付薬)や $\beta_3$ 受容体作動薬を含む薬物療法を単独ないしは併用療法として、少なくとも12週間の継続治療を行っても抵抗性である場合」を難治性過活動膀胱と定義する<sup>5)</sup>。

## 2) 過活動膀胱治療法の有効性の評価方法

過活動膀胱患者が治療に反応しているか、あるいは治療抵抗性かを評価するための標

準化された普遍的な方法はない。過活動膀胱による困窮度は、患者が治療を希望する程度、治療内容や治療による満足度に大きく影響する<sup>6-9)</sup>。したがって、「患者自身による評価 (PRO: patient-reported outcome)」が過活動膀胱に対する治療において重要である。

過活動膀胱症状や尿失禁を訴える患者の症状の程度、困窮度、健康関連 QOL の評価のために多くの質問票が開発されたが、この質問票が標準化されていないことが様々な研究結果の比較を困難としている。そこで、国際失禁会議による質問票である ICIQ (International Consultation on Incontinence Questionnaire) が作成された。ICIQ にはより簡便な Short form (ICIQ-SF) も作成されている〔第 7 章「診断」p.163 参照〕。こうした手段を用いた「患者評価 (PRO) による有効性」評価もしくは「切迫性尿失禁回数の 50% 以上の改善」が治療成功の定義の候補となりうるが、さらなる検討が必要である<sup>5, 10, 11)</sup>。

### 3) 初期治療が不成功な場合の方針

第 3 章「診療アルゴリズム」p.12 参照、第 7 章「診断」p.163 参照。

### 4) 難治性過活動膀胱に対する三次治療法

ボツリヌス毒素治療、仙骨神経刺激療法、その他の神経変調療法など。前立腺肥大症を有する男性では前立腺肥大症に対する外科的治療が、骨盤臓器脱を有する女性では骨盤臓器脱に対する治療が過活動膀胱に奏効する可能性がある。第 3 章「診療アルゴリズム」p.12 を参照。

### 5) 難治性過活動膀胱に対する研究の方向性と将来の治療法<sup>12-14)</sup>

#### a. 疫学研究

過活動膀胱の病態生理、そして過活動膀胱の自然史と経時的変化の研究は必要である。

過活動膀胱が発症するために必要な期間、環境条件と過活動膀胱に関連するリスク因子はよくわかっていない。地域のコホートを長期間にわたって研究することによって、過活動膀胱を含む下部尿路症状が他の全身的な疾患や状態と関連することが明らかとなる<sup>15, 16)</sup>。こうした研究の継続によって、過活動膀胱の予防手段や、過活動膀胱に関連する全身的疾患/状態を標的とした新しい治療法の開発が可能となる<sup>17)</sup>〔第 5 章「疫学」p.148 参照〕。

#### b. 信頼性、再現性の確認された共通の評価手段の開発

信頼性の確認された過活動膀胱症状評価手段や過活動膀胱症状の不快感の評価手段は、いくつも存在する。しかし、過活動膀胱症状の中で必須症状である「尿意切迫感」<sup>1, 2)</sup>の客観的評価方法としては不十分である。尿意切迫感の評価のための信頼性と再現性の高い質問票は多数開発されたが<sup>18-20)</sup>、世界の研究者が常に使用する唯一の評価手段は存在しない。したがって、世界中の研究結果を同じ基準で比較することが困難である〔第 7 章「診断」p.163 参照〕。

高齢者，特に高度なフレイル患者や認知機能障害を有する患者に対する過活動膀胱治療の効果は，さらなる研究が必要である。この研究には，抗コリン薬の認知機能に対する副作用も含まれる〔第1章「過活動膀胱とフレイル・認知機能低下の関係」p.2，第7章「診断」p.163，第8章「治療 7 高齢過活動膀胱患者に対する治療」p.226 参照〕。

### c. 現在臨床開発中の新規薬物療法<sup>21,22)</sup>

#### ● $\beta_3$ 受容体作動薬 — solabegron (ソラベグロン)

Velicept Therapeutics 社 (米国) が過活動膀胱治療用に  $\beta_3$  受容体選択性を高めた solabegron の開発を進めている。過活動膀胱に対する臨床開発に先立って，800 名以上の過敏性腸症候群 (IBS) に対して 2 回/日投与で有効性が示された。その後，2 回/日投与で過活動膀胱に対する第 IIb 相用量設定試験 (VEL-2002) が実施された。この試験では 1,413 名の成人女性過活動膀胱患者を対象としたが，12 週間の投与でプラセボに対して主要評価項目 (24 時間排尿回数) および副次評価項目 (切迫性尿失禁回数，尿失禁消失率，尿意切迫感回数) で有意な改善を示した。

**ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03475706** 現在，1 回/日投与の剤形での臨床試験が進められている。

#### ● 遺伝子治療 — URO-902 (Maxi-K チャンネル DNA プラスミドベクター)<sup>21,22)</sup>

Urovant Sciences 社 (米国) の URO-902 は Maxi-K チャンネルの naked DNA plasmid vector を用いた新しい遺伝子治療薬であり，米国では，尿失禁を伴う女性過活動膀胱患者に対する hMaxi-K 遺伝子治療が 2013 年に開始された<sup>23)</sup>。

その後，2019 年 12 月に米国で第 IIa 相の探索試験が開始された。この試験は，過活動膀胱と切迫性尿失禁に対する URO-902 の有効性と安全性を研究するものであり，経口薬が有効ではなく，三次治療法では尿閉のリスクが高い患者を主な対象としている<sup>24-26)</sup>。

**ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04211831** URO-902 の 24 mg と 48 mg，またはプラセボを過活動膀胱と切迫性尿失禁を訴える患者の膀胱筋層内に 1 回投与し，48 週間まで経過観察するものである。本試験は現在進行中であり，78 名が参加して 2022 年 9 月に終了予定である。

#### ● TAC-302 — 神経突起伸長促進剤

神経突起伸長促進剤 TAC-302 の下部尿路症状治療薬としての可能性が期待されている<sup>21,22)</sup>。

TAC-302 は経口投与薬剤であり，培養ニューロンの神経突起伸長作用が証明されている<sup>27)</sup>。TAC-302 はラットの神経細胞を *in vitro* で伸長させ，ラットにおいて膀胱出口部閉塞による膀胱機能障害を予防した。

**ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03175029** 過活動膀胱と低活動膀胱を有する男女の患者に対する TAC-302 の 12 週間投与の有効性を内圧尿流検査で調べることを目的とした第 II 相臨床探索試験を実施している。

### ● BAY1817080/Eliapixant — P2X3 プリン受容体遮断薬<sup>21, 22)</sup>

BAY1817080 は Bayer 社が開発したプリン作動性の P2X3 受容体の拮抗薬である。

**ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04545580** 過活動膀胱患者の治療目的で 2020 年 9 月に切迫性尿失禁を有する過活動膀胱患者に対する有効性を検証するための第 II 相臨床試験が開始された。

米国国立衛生研究所 (NIH) では、BAY1817080 の体内動態、安全性と十分な忍容性の検討を目的として、肝機能障害者と肝機能正常者、様々な年齢層、性別、人種に対して検討している。

BAY1817080 は過活動膀胱以外に、現在は慢性の咳や、何らかの疾患の治療に関連した疼痛治療の目的で臨床開発中である。また、子宮内膜症に対しても臨床開発中である。

### ● Neuronox/Meditoxin — アセチルコリン拮抗薬・A 型ボツリヌストキシン<sup>21, 22)</sup>

Neuronox<sup>®</sup> は過活動膀胱治療薬候補として韓国の Medy-Tox 社で開発されたアセチルコリン阻害薬で、A 型ボツリヌス毒素成分である。Allergan 社が米国で過活動膀胱に対する第 III 相臨床試験中であり、2020 年 9 月に Allergan 社が Medy-Tox 社から韓国以外の全世界でのライセンスを取得し、その後 AbbiVie 社がライセンスを取得した。

#### 臨床開発第 III 相試験

**ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04113941** 2019 年 8 月に韓国 Medy-Tox 社が過活動膀胱に対する第 III 相臨床試験を開始した。Meditoxin<sup>®</sup> (Neuronox<sup>®</sup>) のプラセボに対する優位性を証明するための無作為化二重盲検プラセボ対照多施設での臨床試験であり、2022 年 8 月に終了予定である。

### ● Botulax — アセチルコリン拮抗薬・A 型ボツリヌストキシン<sup>21, 22)</sup>

韓国製の A 型ボツリヌストキシンで、Botox<sup>®</sup> と同等の効果でより安価である。

**ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04186442** 過活動膀胱患者に対する Botulax<sup>®</sup> の効果を検討するための大規模の第 I 相試験、具体的には多施設共同二重盲検無作為化並行群間陽性対照第 I 相臨床試験を実施中である。過活動膀胱患者に対する Botulax と Botox の有効性と安全性の比較試験も行う予定である。

## d. 過活動膀胱治療の新規標的の可能性<sup>28)</sup>

表 32~34 に過活動膀胱治療薬として開発中の自律神経系に作用する薬剤 (表 32)、イオンチャンネルに作用する薬剤 (表 33)、酵素に作用する薬剤 (表 34) を示す。

大部分は前臨床段階であるが、表 32 では抗コリン薬 afacifenacin は第 II 相試験進行中<sup>31)</sup> であり、 $\beta_3$  受容体作動薬 solabegron も第 II 相試験が進行中である<sup>33)</sup>。表 33 ではイオンチャンネルに作用する薬剤の中では、 $K^+$  channel opener である ZD0947IL/0004 が臨床第 I 相試験中である<sup>43)</sup>。表 34 によれば、PDE-5 inhibitor の tadalafil が臨床第 I 相試験中である<sup>63-65)</sup>。

表 32 過活動膀胱に対して開発中の自律神経系に作用する薬剤

薬剤名	薬剤の分類	進捗度	生物種	文献
Cyclopentolate	Anticholinergic	Preclinical	Goat	29
Homatropine	Anticholinergic	Preclinical	Goat	29
Ipratropium	Anticholinergic	Preclinical	Goat	29
Valethamate	Anticholinergic	Preclinical	Goat	29
Tarafenacin	Anticholinergic	Phase IIb	Human	30
Afacifenacin	Anticholinergic	Phase II	Human	31
Solabegron	$\beta_3$ agonist	Preclinical	Dog	32
Solabegron	$\beta_3$ agonist	Phase II	Human	33
Ritobegron	$\beta_3$ agonist	Preclinical	Cynomolgus	34
Ritobegron	$\beta_3$ agonist	Preclinical	Rat	35

NA : 不明

表 33 過活動膀胱に対して開発中のイオンチャンネルに作用する薬剤

薬剤名	薬剤の分類	進捗度	生物種	文献
Pinacidil	$K^+$ channel opener	Preclinical	Rat, Guinea pig	36, 37
Minoxidil	$K^+$ channel opener	Preclinical	Guinea pig	37
Nicorandil	$K^+$ channel opener	Preclinical	Rat	38
Nicorandil	$K^+$ channel opener	Preclinical	Human	39
Pinacidil	$K^+$ channel opener	Preclinical	Human	40
Pinacidil	$K^+$ channel opener	Preclinical	Pig, Human	41
Pinacidil, minoxidil	$K^+$ channel opener	Preclinical	Pig	42
ZD0947IL/0004	$K^+$ channel opener	Phase I	Human	43
Iberitoxin, apamin K	$K^+$ channel opener	Preclinical	Pig	44
NS1608	$K^+$ channel opener	Preclinical	Guinea pig	45
Nifedipine, nimodipine	CCB	Preclinical	Human	46
Nifedipine	CCB	Preclinical	Mouse	47
Cilnidipine	CCB	Preclinical	Goat	48
SKA-31	TRP channel opener	Preclinical	Human	49
NS309	TRP channel opener	Preclinical	Rat	50
GSK1016790A	TRP channel opener	Preclinical	Guinea pig	51
KPR-5714	TRP channel opener	Preclinical	Rat	52
Diarylpipezazine	TRP channel opener	Preclinical	Guinea pig	53

CCB : calcium channel blocker, SK : small-conductance  $Ca^{2+}$ -activated  $K^+$  channels, TRP : transient receptor potential, NA : 不明

表 34 過活動膀胱治療用に開発されている酵素に作用する薬剤

薬剤名	薬剤の分類	進捗度	生物種	文献
Forskolin	AC activator	Preclinical	Rabbit	54
Forskolin	AC activator	Preclinical	Pig	55
Sodium nitroprusside	sGC stimulator	Preclinical	Human	56
Sodium nitroprusside	sGC stimulator	Preclinical	Rat	57
BAY 41-2272	sGC stimulator	Preclinical	Mouse, Rat, Rabbit	58
Sildenafil	PDE-5 Inhibitor	Preclinical	Human	59
Sildenafil	PDE-5 Inhibitor	Preclinical	Rat	60
Sildenafil	PDE-5 Inhibitor	Preclinical	Spinal cord-injured mice	61
Avanafil	PDE-5 Inhibitor	Preclinical	Goat	62
Tadalafil	PDE-5 Inhibitor	Phase 1	Human	63
Tadalafil	PDE-5 Inhibitor	Phase 1	Human	64
Tadalafil	PDE-5 Inhibitor	Phase 1	Human	65
Roflumilast	PDE-4 Inhibitor	Preclinical	Rat	66
HA-1077, Y-27632	Rho kinase inhibitor	Preclinical	Rabbit	67
HA-1077, Y-27632	Rho kinase inhibitor	Preclinical	Rat	68
Fasudil	Rho kinase inhibitor	Preclinical	Pig	69
Y-27632	Rho kinase inhibitor	Preclinical	Rabbit	70
Y-27632	Rho kinase inhibitor	Preclinical	Human	71

AC : adenylyl cyclase, sGC : soluble guanylyl cyclase, PDE-5 : phosphodiesterase-5, NA : 不明

#### 参考文献

- 1) Abrams P, Cardozo L, Fall M et al; Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167-178 (GL)
- 2) Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM et al; International Urogynecological Association; International Continence Society. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 4-20 (GL)
- 3) Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL; American Urological Association; Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. *J Urol* 2012; 188 (6 Suppl): 2455-2463 (GL)
- 4) Lightner DJ, Gomelsky A, Souter L, Vasavada SP. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment 2019. *J Urol* 2019; 202: 558-563; Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL et al; American Urological Association; Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. *J Urol* 2012; 188 (6 Suppl): 2455-2463. Amended 2014, 2019. <http://www.auanet.org/education/guidelines/overactive-bladder.cfm> (GL)
- 5) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 2015 (GL)
- 6) Wyman JF, Harkins SW, Fantl JA. Psychosocial impact of urinary incontinence in the community-dwelling population. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38: 282-288 (II)

- 7) Liberman JN, Hunt TL, Stewart WF et al. Health-related quality of life among adults with symptoms of overactive bladder: results from a U.S. community-based survey. *Urology* 2001; 57: 1044-1050 (I)
- 8) Abrams P, Kelleher CJ, Kerr LA, Rogers RG. Overactive bladder significantly affects quality of life. *Am J Manag Care* 2000; 6 (11 Suppl): S580-S590 (総説)
- 9) Coyne KS, Payne C, Bhattacharyya SK et al. The impact of urinary urgency and frequency on health-related quality of life in overactive bladder: results from a national community survey. *Value Health* 2004; 7: 455-463 (I)
- 10) Staskin D (Chairman), Kelleher C (Co-Chairman), Avery K et al. Patient-Reported Outcome Assessment. Committee 5 B. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A eds. Incontinence. 4th Edition 2009. 4th International Consultation on Incontinence. Plymouth, UK: Health Publications, 2009. p.363-412 (GL)
- 11) Coyne K, Kelleher C. Patient reported outcomes: the ICIQ and the state of the art. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 645-651 (GL)
- 12) Robinson D, Giarenis I, Cardozo L. The medical management of refractory overactive bladder. *Maturitas* 2013; 74: 386-390 (総説)
- 13) Robinson D, Giarenis I, Cardozo L. The management of overactive bladder refractory to medical therapy. *Maturitas* 2013; 75: 101- 104 (総説)
- 14) Murphy AM, Krlin RM, Goldman HB. Treatment of overactive bladder: what is on the horizon? *Int Urogynecol J* 2013; 24: 5-13 (総説)
- 15) Fitzgerald MP, Link CL, Litman HJ et al. Beyond the lower urinary tract: the association of urologic and sexual symptoms with common illnesses. *Eur Urol* 2007; 52: 407-415 (総説)
- 16) Kupelian V, McVary KT, Kaplan SA et al. Association of lower urinary tract symptoms and the metabolic syndrome: results from the Boston Area Community Health Survey. *J Urol* 2009; 182: 616-625 (II)
- 17) Litman HJ, McKinlay JB. The future magnitude of urological symptoms in the USA: projections using the Boston Area Community Health survey. *BJU Int* 2007; 100: 820-825 (I)
- 18) Brubaker L. Urgency: the cornerstone symptom of overactive bladder. *Urology* 2004; 64 (6 Suppl): 12-16 (総説)
- 19) Lowenstein L, Rickey L, Kenton K et al. Reliability and responsiveness of the Urgency Severity and Life Impact Questionnaire (USIQ). *Int Urogynecol J* 2012; 23: 193-196 (II)
- 20) Lowenstein L, FitzGerald MP, Kenton K et al. Evaluation of urgency in women, with a validated Urgency, Severity and Impact Questionnaire (USIQ). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009; 20: 301-307 (I)
- 21) NIH US National Library of Medicine, Clinical Trials Gov. <https://clinicaltrials.gov/> (臨床開発)
- 22) Overactive bladder pipeline shows rapid advancements in the clinical trials: a review by DelveInsight. DelveInsight Business Research LLP. [\(https://www.globenewswire.com/news-release/2021/06/08/2243181/0/en/Overactive-Bladder-\(2021-20:00-ET\)\)](https://www.globenewswire.com/news-release/2021/06/08/2243181/0/en/Overactive-Bladder-(2021-20:00-ET)) (臨床開発)
- 23) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT1870037> (臨床開発)
- 24) Melman A, Bar-Chama N, McCullough A et al. Plasmid-based gene transfer for treatment of erectile dysfunction and overactive bladder: results of a phase I trial. *Isr Med Assoc J* 2007; 9: 143-146 (III)
- 25) Andersson KE, Christ GJ, Davies KP et al. Gene therapy for overactive bladder: a review of BK-channel  $\alpha$ -subunit gene transfer. *Ther Clin Risk Manag* 2021; 17: 589-599 (総説)
- 26) Rovner E, Chai TC, Jacobs S et al. Evaluating the safety and potential activity of URO-902 (hMaxi-K) gene transfer by intravesical instillation or direct injection into the bladder wall in female participants with idiopathic (non-neurogenic) overactive bladder syndrome and detrusor overactivity from two double-blind, imbalanced, placebo-controlled randomized phase 1 trials. *Neurourol Urodyn* 2020; 39: 744-753 (II)
- 27) Yoshida S, Orimoto N, Tsukihara H et al. TAC-302 promotes neurite outgrowth of isolated peripheral neurons and prevents bladder denervation related bladder dysfunctions following bladder outlet obstruction in rats. *Neurourol Urodyn* 2018; 37: 681-689 (基礎研究)
- 28) Joseph S, Maria SA, Peedicayil JP. Drugs currently undergoing preclinical or clinical trials for the treatment of overactive bladder: a review. *Curr Ther Res Clin Exp* 2022; 96: 100669 (総説)
- 29) George N, Shiny PJ, Miriam J et al. Inhibitory effect of anticholinergics on the contraction of isolated caprine urinary bladder detrusor muscle. *Auton Autacoid Pharmacol* 2010; 30: 173-177 (基礎研究)
- 30) Song M, Kim JH, Lee KS et al. The efficacy and tolerability of tarafenacin, a new muscarinic acetylcholine receptor M3 antagonist in patients with overactive bladder; randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Int J Clin Pract* 2015; 69: 242-250 (I)
- 31) Zacche MM, Giarenis I, Cardozo L. Phase II drugs that target cholinergic receptors for the treatment of

- overactive bladder. *Expert Opin Investig Drugs* 2014; 23: 1365-1374 (総説)
- 32) Hicks A, McCafferty GP, Riedel E et al. GW427353 (solabegron), a novel, selective  $\beta_3$ -adrenergic receptor agonist, evokes bladder relaxation and increases micturition reflex threshold in the dog. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 323: 202-209 (基礎研究)
  - 33) Ohlstein EH, von Keitz A, Michel MC. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist solabegron for overactive bladder. *Eur Urol* 2012; 62: 834-840 (II)
  - 34) Maruyama I, Tatemichi S, Goi Y et al. Effects of ritobegron (KUC-7483), a novel selective  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist, on bladder function in cynomolgus monkey. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 342: 163-168 (基礎研究)
  - 35) Maruyama I, Goi Y, Tatemichi S et al. Bladder selectivity of the novel  $\beta_3$ -agonist ritobegron (KUC-7483) explored by in vitro and in vivo studies in the rat. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2012; 385: 845-852 (基礎研究)
  - 36) Edwards G, Henshaw M, Miller M, Weston AH. Comparison of the effects of several potassium-channel openers on rat bladder and rat portal vein in vitro. *Br J Pharmacol* 1991; 102: 679-686 (基礎研究)
  - 37) Zografos P, Li JH, Kau ST. Comparison of the in vitro effects of  $K^+$  channel modulators on detrusor and portal vein strips from guinea pigs. *Pharmacology* 1992; 45: 216-230 (基礎研究)
  - 38) Zhou Q, Satake N, Shibata S. The inhibitory mechanisms of nicorandil in isolated rat urinary bladder and femoral artery. *Eur J Pharmacol* 1995; 273: 153-159 (基礎研究)
  - 39) Faruqi AR, Mathai J, George J et al. Inhibitory effect of nicorandil on the contraction of isolated human urinary bladder detrusor muscle. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2008; 30: 363-366 (基礎研究)
  - 40) Darblade B, Behr-Roussel D, Oger S et al. Effects of potassium channel modulators on human detrusor smooth muscle myogenic phasic contractile activity: potential therapeutic targets for overactive bladder. *Urology* 2006; 68: 442-448 (基礎研究)
  - 41) Badawi JK, Ding A, Bross S. Inhibitory effects of different ATP-sensitive potassium channel openers on electrically generated and carbachol-induced contractions of porcine and human detrusor muscle. *Fundam Clin Pharmacol* 2008; 22: 75-86 (基礎研究)
  - 42) Badawi JK, Kirschner-Hermanns R, Ding A. Inhibitory effects of the ATP-sensitive potassium channel openers cromakalim, pinacidil and minoxidil on the carbachol-response curve in porcine detrusor muscle. *Arab J Urol* 2012; 10: 207-215 (基礎研究)
  - 43) Chapple CR, Patroneva A, Raines SR. Effect of an ATP-sensitive potassium channel opener in subjects with overactive bladder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (ZD09471L/0004). *Eur Urol* 2006; 49: 879-886 (II)
  - 44) Buckner SA, Milicic I, Daza AV et al. Spontaneous phasic activity of the pig urinary bladder smooth muscle: characteristics and sensitivity to potassium channel modulators. *Br J Pharmacol* 2002; 135: 639-648 (基礎研究)
  - 45) Mora TC, Suarez-Kurtz G. Effects of NS1608, a BK (Ca) channel agonist, on the contractility of guinea-pig urinary bladder in vitro. *Br J Pharmacol* 2005; 144: 636-641 (基礎研究)
  - 46) Badawi JK, Li H, Langbein S et al. Inhibitory effects of L- and T-type calcium antagonists on contractions of human detrusor muscle. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 347-354 (基礎研究)
  - 47) Soder RP, Parajuli SP, Hristov KL et al. SK channel-selective opening by SKA-31 induces hyperpolarization and decreases contractility in human urinary bladder smooth muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013; 304: R155-R163 (基礎研究)
  - 48) Parajuli SP, Hristov KL, Soder RP et al. NS309 decreases rat detrusor smooth muscle membrane potential and phasic contractions by activating SK3 channels. *Br J Pharmacol* 2013; 168: 1611-1625 (基礎研究)
  - 49) Andersson KE. Agents in early development for treatment of bladder dysfunction — promise of drugs acting at TRP channels? *Expert Opin Investig Drugs* 2019; 28: 749-755 (総説)
  - 50) Smith AC, Hristov KL, Cheng Q et al. Novel role for the transient potential receptor melastatin 4 channel in guinea pig detrusor smooth muscle physiology. *Am J Physiol Cell Physiol* 2013; 304: C467-C477 (基礎研究)
  - 51) Isogai A, Lee K, Mitsui R, Hashitani H. Functional coupling of TRPV4 channels and BK channels in regulating spontaneous contractions of the guinea pig urinary bladder. *Pflugers Arch* 2016; 46: 1573-1585 (基礎研究)
  - 52) Nakanishi O, Fujimori Y, Aizawa N et al. KPR-5714, a novel transient receptor potential melastatin 8 antagonist, improves overactive bladder via inhibition of bladder afferent hyperactivity in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2020; 373: 239-247 (基礎研究)

- 53) Daugherty SL, Beckel JM, Kim KA et al. TRP channel agonists activate different afferent neuromodulatory mechanisms in guinea pig urinary bladder. *Front Physiol* 2021; 12: 692719 (基礎研究)
- 54) Truss MC, Uckert S, Stief CG et al. Effects of various phosphodiesterase-inhibitors, forskolin, and sodium nitroprusside on porcine detrusor smooth muscle tonic responses to muscarinic stimulation and cyclic nucleotide levels in vitro. *Neurourol Urodyn* 1996; 15: 59-70 (基礎研究)
- 55) Qiu Y, Kraft P, Craig EC et al. Cyclic nucleotide phosphodiesterases in rabbit detrusor smooth muscle. *Urology* 2002; 59: 145-149 (基礎研究)
- 56) Moon A. Influence of nitric oxide signalling pathways on pre-contracted human detrusor smooth muscle in vitro. *BJU Int* 2002; 89: 942-949 (基礎研究)
- 57) Orman B, Sterin-Borda L, Reina S, Borda ES. Neuronal nitric oxide synthase activity in rat urinary bladder detrusor: participation in M<sub>3</sub> and M<sub>4</sub> muscarinic receptor function. *Auton Autacoid Pharmacol* 2005; 25: 93-100 (基礎研究)
- 58) Báú FR, Mónica FZ, Priviero FB et al. Evaluation of the relaxant effect of the nitric oxide-independent soluble guanylyl cyclase stimulator BAY 41-2272 in isolated detrusor smooth muscle. *Eur J Pharmacol* 2010; 637: 171-177 (基礎研究)
- 59) Oger S, Behr-Roussel D, Gorny D et al. Signalling pathways involved in sildenafil-induced relaxation of human bladder dome smooth muscle. *Br J Pharmacol* 2010; 160: 1135-1143 (基礎研究)
- 60) Bassiouni W, Senbel A, Norel X, Daabees T. Sildenafil corrects the increased contractility of rat detrusor muscle induced by alprostadil in vitro. *Pharmacol Rep* 2019; 71: 659-668 (基礎研究)
- 61) Chakrabarty B, Ito H, Ximenes M et al. Influence of sildenafil on the purinergic components of nerve-mediated and urothelial ATP release from the bladder of normal and spinal cord injured mice. *Br J Pharmacol* 2019; 176: 2227-2237 (基礎研究)
- 62) Dhruva A, Hamsavardhini VK, Kamatham S et al. Avanafil inhibits the contractility of the isolated caprine detrusor muscle. *Int J Appl Basic Med Res* 2019; 9: 231-235 (基礎研究)
- 63) Dell'Atti L. Efficacy of tadalafil once daily versus fesoterodine in the treatment of overactive bladder in older patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 1559-1563 (II)
- 64) Chen H, Wang F, Yu Z et al. Efficacy of daily low-dose tadalafil for treating overactive bladder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 2017; 100: 59-64 (II)
- 65) Matsuo T, Miyata Y, Araki K et al. Efficacy of tadalafil therapy and changes in oxidative stress levels in male patients with lower urinary tract symptoms and overactive bladder. *Low Urin Tract Symptoms* 2020; 12: 47-53 (III)
- 66) Ding H, Li N, He X et al. Treatment of obesity-associated overactive bladder by the phosphodiesterase type-4 inhibitor roflumilast. *Int Urol Nephrol* 2017; 49: 1723-1730 (基礎研究)
- 67) Jezior JR, Brady JD, Rosenstein DI et al. Dependency of detrusor contractions on calcium sensitization and calcium entry through LOE-908-sensitive channels. *Br J Pharmacol* 2001; 134: 78-87 (基礎研究)
- 68) Teixeira CE, Jin L, Priviero FB et al. Comparative pharmacological analysis of Rho-kinase inhibitors and identification of molecular components of Ca<sup>2+</sup> sensitization in the rat lower urinary tract. *Biochem Pharmacol* 2007; 74: 647-658 (基礎研究)
- 69) Tatsumiya K, Yamanishi T, Watanabe M et al. Effects of fasudil, a Rho-kinase inhibitor, on contraction of pig bladder tissues with or without urothelium. *Int J Urol* 2009; 16: 959-966 (基礎研究)
- 70) Poley RN, Dosier CR, Speich JE et al. Stimulated calcium entry and constitutive RhoA kinase activity cause stretch-induced detrusor contraction. *Eur J Pharmacol* 2008; 599: 137-145 (基礎研究)
- 71) Shahab N, Kajioka S, Seki N, Naito S. Functional role of muscarinic receptor subtypes in calcium sensitization and their contribution to rho-kinase and protein kinase C pathways in contraction of human detrusor smooth muscle. *Urology* 2012; 79: 1184.e7-1184.e13 (基礎研究)

# 索引

## あ

悪性腫瘍	13
アセチルコリン	160, 199
アセチルコリン拮抗(阻害)薬	269
アデノシン三リン酸	160
アドヒアランス	229
アルコール(摂取)	40, 164, 176
アルツハイマー型認知症	228
イオンチャンネルに作用する薬剤	269, 270
一次治療法	16, 20
1日排尿回数	65
1回排尿量	66
一酸化窒素	202
一般医家	12, 13
一般医家向け(過活動膀胱)診療アルゴリズム	12
溢流性尿失禁	8, 10
遺伝子治療	268
遺尿症	198
イミダフェナシン	186, 195
イミプラミン	186, 198
医療費	105
インコボツリヌストキシン A	200
飲水(指導)	40, 176
陰部神経刺激療法	211
陰部神経の求心路	259
植込み型の仙骨神経刺激装置	208
植込み術	108
ウロセラピー	238, 239, 240
運動	40, 175
運動機能障害性尿失禁	10
運動療法	40, 175
永久挿入密封小線源治療	145
疫学	148
エストラジオール軟膏	91
エストリオール錠剤	91

エストロゲン	186, 198
——の局所投与	90, 198
エストロゲン低下	159
エビプロスタット	222
炎症	157, 259
炎症性疾患	13
遠心性神経	204
欧州泌尿器科学会	33
オキシブチニン	186, 192, 241
オキシブチニン経皮吸収型製剤	186, 193, 242

## か

外陰陰の萎縮	159
介護者の負担	189
外照射	145
改訂長谷川式認知症スケール	169, 228
外尿道括約筋機能低下	258
外尿道括約筋の閉鎖機能低下	146
外来迅速検体検査加算	26
外来排尿自立指導料	26
化学的な除神経作用	199
過活動膀胱[症候群]	v, 7, 25, 252, 258, 268
——に伴う夜間頻尿の薬物治療	247
過活動膀胱患者の夜間頻尿	140
過活動膀胱質問票	13, 14, 35, 165
過活動膀胱症状スコア	13, 14, 163, 164
過活動膀胱症状の有症状率	148, 149
過活動膀胱・神経因性膀胱に対する ボツリヌス療法適正使用指針	22
過活動膀胱治療薬	186
拡大膀胱穿孔	215
画像診断	19, 167
合併症	3, 20
カテーテル挿入	33
カフェイン摂取	40, 164
下腹神経	204
下部尿管結石	13, 20

下部尿路機能およびその障害に関する 用語基準	6	急性横断性脊髄炎	155
下部尿路機能障害診療におけるガイドライン (フレイル高齢者・認知機能低下高齢者)	4	急性細菌性感染症	14
下部尿路障害	260	急性細菌性前立腺炎	163
下部尿路症状	v, 7, 201	急性細菌性膀胱炎	163
カルシウム拮抗作用	194	急性散在性脳脊髄炎	155
簡易フレイルインデックス (簡易 FI)	4, 168, 226, 227	急性心筋梗塞	188
緩下剤	239	急性尿閉	8
間欠(歇)導尿	26, 27, 242	急性膀胱炎	15
間歇導尿用ディスポーザブルカテーテル	26	強度変調放射線治療	261
間歇バルーンカテーテル	26	虚血	161, 253, 259
間質細胞の機能障害	253	巨大児出産歴	150
間質性膀胱炎	13, 14, 20	禁煙	175
間質性膀胱炎・膀胱痛症候群	v, 20, 163	キング健康調査票	13, 14, 19, 35, 165
患者教育	20	筋肉疲労	253
患者自身による評価	267	筋肉量増加	253
患者指導	60	グアニル酸シクラーゼC受容体アゴニスト	56
患者(と介護者)への教育	37	クエン酸	55
患者負担	105	鎖膀胱造影	19
患者報告アウトカム	35, 71, 93, 258	グラム陰性菌	15
干渉低周波療法	22, 204	グラム陽性球菌	15
感染症	13	クリニカルクエスション	x
含嗽剤	54	クレアチニン	14, 19
浣腸	239	クロストーク	158
冠動脈疾患	202	クロライドチャンネルアクチベーター	56
漢方薬	54, 186, 198	経過観察	17, 23, 24
器質特異性拡張型 $\beta$ -ラクタマーゼ	15	計画療法	16, 20, 177
基礎疾患	15	経口オキシブチニン	230
喫煙	14, 40	経口懸濁液	242
機能障害性尿失禁	8, 10	経口抗菌薬	15
機能障害性排尿	238	頸髄症	156
機能障害性排尿症状スコア	236	継続困難	44
機能性尿失禁	8, 10	携帯式超音波膀胱容量測定器	178
機能性排尿排便障害	233	経腔エストロゲン投与	205
機能的腸管異常	158	経腔(式)電気刺激療法	205
機能的脳画像解析法	154	経腔手術分娩	150
機能的膀胱容量	15, 32, 244	経腔(的)メッシュ手術	89, 218
キノロン系薬	15	軽度認知(機能)障害(患者)	2, 195, 230
基本チェックリスト	171, 172	経尿道的選択的膀胱除神経術	214
基本評価	12, 13, 18, 19, 163, 234	経尿道的前立腺切除術	83
救済照射	261	経皮吸取型の過活動膀胱治療薬	193
求心性神経伝達の病的亢進	154	経皮的脛骨神経刺激療法	23
求心性神経入力	154	経皮的電気刺激療法	205
——の処理障害	154	外科的治療法	213
求心路刺激	204	血圧上昇	105
求心路の障害	253	血管内皮機能障害	157
		血清前立腺特異抗原	14, 19, 167
		血尿	12, 14

原因菌	15
限局性前立腺癌	145, 258
健康保険適用	22
検査	25
現実的な到達目標	37
顕微鏡的血尿	14
高圧	161
高圧酸素療法	261
降圧薬投与	105
高位脊髄疾患	105
——の神経因性過活動膀胱患者	22
効果不十分	44
交感神経	204
抗菌薬	14
——による治療	14
——の予防的投与	103
口腔乾燥症状改善薬	54
後脛骨神経	210
後脛骨神経刺激療法	205, 210
抗コリン薬	16, 43, 44, 49, 58, 118, 138, 140, 186, 240, 248, 258, 260, 262, 269
——と $\beta_3$ 受容体作動薬の併用投与	21, 46
——の単独投与	16, 21, 62, 88, 220
——の追加投与	63
——の副作用	53, 226
酵素に作用する薬剤	269
行動障害	233
行動療法	15, 16, 20, 87, 137, 174, 175, 238
——と薬物療法の併用	16, 21, 41
行動療法統合プログラム	16, 20, 182
高度(な)認知症	2, 20
高度(な)フレイル	2, 20
高度認知症患者	3
口内乾燥	53, 195
——に有効と考えられる漢方薬	54
抗ムスカリン作用	192, 194
肛門拳筋群	261
肛門トーンス	254
抗利尿作用	198
抗利尿ホルモン	200
高齢者における薬物療法	229
高齢(の)過活動膀胱患者	114, 116, 118, 122, 125, 226
高齢の難治性過活動膀胱患者	133
高齢の尿失禁を伴う難治性特発性過活動膀胱患者	127
国際禁制学会	x, 6
国際失禁会議	35, 251

国際小児禁制学会	233
国際前立腺症状スコア	13, 14, 19, 164
牛車腎気丸	186, 198, 222
骨盤神経(求心路・遠心路)	204, 259
骨盤臓器脱	14, 19, 20, 23, 31, 88, 159, 160, 217
——に対する治療	23, 267
——による膀胱出口部閉塞	160
骨盤臓器脱修復術(手術)	89, 218
骨盤底筋訓練	16, 20, 86, 87, 116, 179, 205, 240, 258
骨盤底筋の脆弱化	31
骨盤底弛緩	159
骨盤底電気刺激療法	204
骨盤内虚血	253
骨盤内腫瘍	13
コリン作動性神経	199
困窮度	14, 20, 163
混合性尿失禁(患者)	8, 9, 49, 86, 213, 259, 261

## さ

再灌流	161
細菌顕微鏡検査	25
細菌性膀胱炎	13, 14
最初の尿意切迫感から実際の排尿までの時間	215
最大尿流時排尿筋圧	66, 254
最大尿流量	64, 72, 254
最大膀胱容量	242
最大膀胱容量時の排尿筋圧	242
在宅高齢者	229
在宅自己導尿指導管理料	26
再発性尿路感染症	14, 15, 19
催眠療法	183
再利用型カテーテル	26
サルコペニア	227
酸化ストレス	157, 159, 253
酸化ストレスマーカー	158
三環系抗うつ薬	186, 198
三次治療(法)	22, 109, 266, 267, 268
残尿	64, 125
——を有する過活動膀胱患者	58
残尿感	8
残尿測定(検査)	15, 19, 29, 163, 166
残尿量(測定)	15, 16, 25, 237, 244
産婦人科	28
自覚症状	164

自家膀胱拡大術	23, 214	自律神経過(緊張)反射	22, 104, 105
磁気刺激療法	22, 107, 204, 207	自律神経系に作用する薬剤	269, 270
子宮腫瘍	28	自律神経系の亢進	157
子宮脱	28, 31, 150	シロドシン	67, 69, 222
子宮内膜症	13, 163	心因性多飲症	200
刺激強度	108	心因性頻尿	13, 163
刺激性下剤	56	腎盂尿管癌	14
刺激装置	108	腎機能障害	200
自己導尿	260	神経因性	154
視診	31	神経因性過活動膀胱	22, 105
持続性尿失禁	8	神経因性排尿筋過活動	22, 241, 242
自尊心	233	神経因性膀胱	20, 25
疾患特異的質問票	164	神経学的所見	13, 19, 165
質調整生存年	110	神経刺激療法	108
習慣性の排尿延期	239	神経疾患	14, 16, 29
習慣排尿法	177	神経突起伸長促進剤	268
収縮期血圧	105	神経内科医	2
周術期合併症	215	神経変性疾患	16
重症低血糖	228	神経変調療法	22, 107, 204, 267
縦断的調査	148	進行性核上性麻痺	155
充電可能な仙骨神経刺激装置	209	人工唾液	54
重量子線	262	人工尿道括約筋埋込術	258, 260, 261
手術	28	侵襲的検査	14
出血性膀胱炎	261	身体所見	13, 19, 165
術後の消化管機能障害	215	診断	163
主要下部尿路症状スコア	13, 14, 164	診断群分類別包括評価	28, 106
循環器疾患	227	浸透圧性下剤	55
蒸気温熱シート	184	診療所	106
症候性尿路感染(症)	15, 214	水腎症	236
上行性尿路感染	15	水分摂取習慣	19
症状質問票	164, 236	水分摂取量	32, 164
症状としての尿失禁	9	睡眠の質	248
小線源療法	260	ストレステスト	31, 87
小児過活動膀胱(患者)	13, 137, 138, 233	生活指導	16, 20, 174, 239
——の診療アルゴリズム	233, 234	生活習慣の改善	40, 55
——の治療法	238	生活習慣病	227
上部尿路障害	214	性機能障害	260
除外診断	13	整形外科医	2
食事(療法)	40, 55, 176	清潔間欠(自己)導尿	93, 95, 103
食事・アルコール・飲水指導	176	正常圧水頭症	155
植物製剤	222	生殖器系への影響	188
除神経	259	成人の過活動膀胱症状の有症状率	148
女性骨盤底障害	13	脊髓疾患	155, 156
女性の過活動膀胱	217	脊髓損傷(患者)	104, 155, 156, 214
女性の難治性過活動膀胱	98	脊柱管狭窄症	16
女性ホルモン	159	脊椎変性疾患	155
処置	26	積極的経過観察	145
処方	27		
徐脈	105		

切迫性尿失禁	7, 8, 9, 259
切迫性尿失禁回数	65
セフェム系薬	15
セルニルトン	222
セロトニンとノルアドレナリンの再取り込み	
阻害	198
線維化	253
遷延性排尿	8
仙骨孔	23, 208
仙骨神経刺激装置植込術	208
仙骨神経刺激装置交換術	208
仙骨神経刺激療法	
	23, 107, 108, 133, 204, 208, 267
— と抗コリン薬あるいは $\beta_3$ 受容体	
作動薬の併用	112
潜在性二分脊椎	235
染色加算	25
全身麻酔	105
仙髄神経	108
仙髄領域	204
前帯状皮質	155
選択的膀胱除神経術	23, 215
前腔壁形成術	89
前頭葉の障害	155
専門医	14, 15, 19
専門医向け診療アルゴリズム	18
専門家の意見	viii
前立腺影響スコア	71
前立腺炎	13, 14, 17, 20
前立腺癌	13, 14, 20, 163
— の放射線治療	260
前立腺手術	29
前立腺全摘除術	145, 259
— と過活動膀胱	258
前立腺体積	221
前立腺特異抗原	14
前立腺肥大症 (患者)	
	v, 13, 20, 23, 25, 62, 65, 68, 201, 220
— に対する外科的治療	267
— に合併する過活動膀胱	220
— の手術	83
— を有する男性過活動膀胱患者	223
総 ZBS スコア	189
増分費用効果比	110
足底皮膚表面電気刺激療法	211
ソラベグロン	268
ソリフェナシン	65, 186, 195, 241, 262

## た

体位依存性排尿	8
第一選択薬	15
第一排尿筋過活動出現時の膀胱容量	207
体幹部定位放射線療法	261
体重減少	16, 20, 40, 174
台上診	14, 19, 31, 163, 170
大腸菌	15
体内植込み式	204
大脳白質病変	155
タイマー補助下のウロセラピー	239
第4選択の治療	214
第6胸髄	105
唾液腺	195
唾液腺マッサージ	53
多系統萎縮症	155
多剤併用 (服用)	229
タダラフィル	17, 21, 71, 202, 224, 260
多尿	8, 13, 32, 163
多発性硬化症	155, 156
タムスロシン	42, 63, 67, 80, 81, 222
短期滞在手術等基本料	22, 28, 105, 106
炭酸飲料摂取	40
単純性	15
男性下部尿路症状	68
男性における発症メカニズム	161
男性尿道スリング手術	260
男性 (の) 過活動膀胱 (患者)	16, 17, 62, 65, 220
男性の難治性過活動膀胱	100
単独投与	46
知覚閾値	108
知覚系の cross sensitization (相互感作)	158
蓄尿 [時] 症状	v, 7
腔インサート	86
腔下垂感	31
腔尖部脱	87
腔前壁縫縮術	218
注意欠如・多動症/注意欠如・多動性障害	233, 235
チューイングガム	55
昼間多尿	8
昼間尿失禁	239
昼間頻尿	v, 8, 9
中枢神経系	68, 154
— の副作用	192
中枢神経への影響	196

中部尿道スリング手術	86, 213
超音波検査	14, 25, 163, 166, 236
超音波残尿自動測定装置	166
超音波断層法による残尿量測定	16
腸管の機能的異常	157
腸管利用膀胱拡大術	23, 213, 214, 215
長期合併症	215
腸内細菌	55
腸内細菌叢の共生バランス失調	150
腸閉塞	215
直腸径(通常 30 mm 以内)の計測	237
直腸障害	260
直腸常在菌	15
直腸診	14, 19, 163, 170
直腸瘤	31
治療	174
——の到達目標	37
治療継続	17
治療効果	3
——の評価	37
治療効果判定	32
治療目標	37
——の設定	20
鎮痛薬	14
追加療法	223
椎間板ヘルニア	155
通常の外照射(前立腺が存在する)	261
ソリウムレーザー前立腺切除術	84
帝王切開	150
低活動膀胱	251, 252, 268
——を伴う過活動膀胱	251, 252
定期的な残尿測定	29
低コンプライアンス膀胱	254
定時排尿	177, 178, 230, 233, 238, 239
ディスプレイオシス	150
低線量率小線源療法	145, 260
低ナトリウム血症	200
テスト刺激	108
テストステロン低下	161, 162
デスマプレシン	200
デュタステリド	75, 220, 222
電解質異常	215
電気凝固	104
電気刺激療法	22, 204, 243
転倒リスク	227
臀部(腰仙骨領域)	235

トイレ環境	235
トイレ恐怖症	8
導尿	25
糖尿病	13, 29, 227, 253
糖尿病性末梢神経障害	156
島の活動性	155
投薬	27
特殊カテーテル加算	26
特徴的な尿保持姿勢	235
突発性高血圧	105
特発性排尿筋過活動	22
トルテロジン(徐放剤)	42, 63, 186, 194, 240

## な

内圧尿流検査	19, 24, 163, 167
内視鏡下手術	145
内視鏡手術支援機器	28
内診	31
内分泌環境	162
ナフトビジル	67, 68, 222
難治性過活動膀胱	23, 93, 98, 100, 108, 111, 133, 266
——に対する初回治療	109
——の定義	266
難治性女性過活動膀胱	23, 98, 99
難治性特発性過活動膀胱	93, 94, 95, 127
難治性非神経因性過活動膀胱に対する外科的 治療法	213
肉眼的血尿	14
二次治療(法)	16, 21, 107
二重排尿	8
24時間の排尿回数の変化量	42
24時間パッドテスト	87
二分脊椎(症)	105, 214
日本語版 CHS (J-CHS) 基準	168, 226
日本語版 DVSS	236, 237
——の小児語版	236
——の成人語版	237
日本語版 SF-36	165
日本語版フレイル基準	4
日本排尿機能学会	6
日本排尿機能学会(JCS)標準用語集	6, 7
日本版 CHS 基準	168
日本版 FORTA	196
入院治療	105
尿意切迫感	v, 7, 8, 9, 13, 19, 32

尿意切迫感回数	65
尿管結石	13, 14, 20
尿検査	25, 163, 165, 236, 260
尿細菌検査	14, 163
尿細胞診	19, 163
尿失禁	v, 7, 32
——の影響に関する質問票	35
尿失禁回数	32
尿失禁 QOL 質問票	35
尿失禁手術	28
尿失禁症状	8, 9
尿失禁定量テスト	26
尿失禁特異的質問票	259
尿失禁マネジメントアルゴリズム	230
尿勢低下	8
尿潜血	14
尿線途絶	8
尿線分割	8
尿沈渣	25
尿沈渣フローサイトメトリー法	25
尿道炎	13, 14, 20, 163
尿道カテーテル	26
尿道狭窄	19
尿道結石	13, 14, 20, 163
尿道スリング手術	258, 261
尿道長の短縮	261
尿道内圧測定	167
尿道の狭窄	260
尿道閉鎖圧	258, 259
——の低下	259
尿排出[時] 症状	7
尿培養検査	15, 236
尿閉	8, 14, 62, 163
尿流測定	163, 167, 238
尿流動態検査	19, 33, 66, 163, 167, 234
尿路悪性腫瘍	14
尿路感染(症)	7, 14, 15, 20, 163, 235, 236
尿路結石	13, 14
尿路・骨盤底の画像診断	19, 167
尿路上皮	68, 160
尿路上皮癌	14
尿路変向術	214
認知機能	226
認知機能検査	19
認知機能障害	168, 228
認知機能障害性尿失禁	10
認知機能低下	vi, 2, 3, 4, 5
認知機能低下高齢者	3, 4
認知機能評価方法	228
認知機能への影響	188
認知症(患者)	20, 105, 163, 230
——の行動・心理症状	228
——のスクリーニング検査	168
認知障害	192
認知症高齢者	226
忍容性	229
脳血管閥門	192
脳血管障害	105, 155
脳疾患	155
脳出血	105
脳腫瘍	155
脳卒中	188, 228
膿尿	14

## は

バイオフィードバック訓練	16, 20, 181, 240
バイオフィードバック併用の骨盤底筋訓練	258, 260
ハイドロゲルスパーサ	261
排尿延期習慣	239
排尿我慢姿勢	235
排尿管理	242
排尿記録	14, 19, 166
排尿筋圧	64, 242
排尿筋過活動	68, 234, 252, 258, 259
排尿筋収縮障害	13
排尿筋収縮力	23
——の障害	253
排尿筋収縮力低下	30
排尿筋低活動	19, 24, 171, 252, 259
——の臨床的診断基準	171
——を伴う排尿筋過活動	158, 252
排尿筋不随意収縮	33
排尿後症状	v, 7
排尿後尿意切迫感	8, 10
排尿後尿滴下	8
排尿困難	14, 62
排尿時刻	32
排尿時刻記録	166
排尿[時] 症状	v, 7
排尿時痛	8
排尿終末時尿滴下	8
排尿自立支援加算	26
排尿自立指導料	26
排尿促進法	177, 178

排尿遅延	8	腹圧性尿失禁手術	29, 86
排尿直後尿意	8	腹圧排尿	8
排尿動作の補助	230	副交感神経	204
排尿日誌	14, 19, 32, 163, 166, 237, 239	副交感神経刺激薬	54
排尿誘導	230	複雑性	15
排尿量	32	複雑性尿路感染症	15
排便管理	233, 238, 239	複雑性膀胱炎	15
排便機能障害	208	副腎皮質ステロイド	200
排便習慣	235	腹部超音波断層法	15, 19
排便障害	233, 239	服薬継続促進	60
パーキンソン病	29, 105, 155	服薬継続(率)	60, 61, 187, 190
バソプレシナアナログ	200	服薬コンプライアンス	53, 229
発症メカニズム	154	服薬指導	60
発達障害	233	服薬指導マニュアル(薬効別)	61
パッドテスト	26, 259	服薬歴	19
パッド枚数	259	婦人科	28
馬尾神経障害	29, 156	不随意収縮の最大圧	242
馬尾・末梢神経疾患	156	不整脈	105
鍼治療	183	腹腔鏡下仙骨陰固定術	28, 89
反復性尿路感染	215	部分的除神経	253
非神経因性	157	プライマリーエンドポイント	42
非神経因性過活動膀胱	33, 242	プラセボ	62
非侵襲的電気刺激療法	205	フラボキサート	186, 197, 248
ビタミンC	55	プリン作動性	269
ピッツバーグ睡眠質問票	150	フレイル	vi, 2, 20, 163, 226, 227
泌尿器科(専門医)	17, 28	——と過活動膀胱	227
皮膚刺激低減	193	——のスクリーニング検査	168
皮膚障害	56	フレイル高齢者	2, 3, 4
皮膚の乾燥	56	フレイル評価と関連する基本チェックリスト	171
皮膚の掻痒感	56	フレイル評価のための基本チェックリスト	4
皮膚反応	56, 193	プレフレイル	227
ビベグロン	43, 65, 220, 221, 222, 223, 224, 243	プロバイオティクス	55
肥満	40	プロパンテリン	186, 197
標準的な抗菌薬投与	103	プロピペリン	186, 194, 240
費用対効果	109	吻合部の狭窄	260
病歴	164	平滑筋弛緩	202
ピロカルピン塩酸塩	54	平均膀胱容量	242
ピロリジン環	190	閉経関連尿路生殖器症候群	10, 90, 159
頻度・尿量記録	32, 166	閉経後の女性	15
頻尿	7, 8, 9, 15	閉経前の女性	15
ファロペナム	15	米国泌尿器科学会	33
フィードバック訓練	181	米国泌尿器科学会ガイドライン	266
フィナステリド	75	併用投与	46
フェソテロジン	186, 196, 242	併用薬の抗コリン作用の確認	51
フェナセチン	14	併用療法	223
腹圧性尿失禁	8, 9, 14, 20, 145, 213, 258, 259	ベッサリー	23, 86, 217
——と <i>de novo</i> OAB の相関性	259	ペニシリン系薬	15

便塊	235
変形性脊椎症	155
便失禁	150, 208, 235
便秘	40, 53, 55, 235
——の治療	176
包括的質問票	164
膀胱悪性腫瘍	28
膀胱炎	20
膀胱拡大術	213, 214
膀胱癌	13, 14, 163
膀胱鏡(検査)	14, 163, 167
膀胱虚血	159
膀胱訓練	16, 20, 117, 177, 178
膀胱頸部筋膜スリング手術	86, 213
膀胱頸部の後下方への落ち込み	259
膀胱結石	13, 14, 20, 163, 215
膀胱コンプライアンス	242, 258, 259, 261
膀胱収縮能	64
膀胱充満感減弱	254
膀胱充満感亢進	9
膀胱充満(感)症状	8, 9
膀胱腫瘍	20
膀胱伸展	160, 161
膀胱選択性	196
膀胱組織の二次的変化	161
膀胱知覚	156
膀胱蓄尿機能	242
膀胱蓄尿障害	247
膀胱痛	14
膀胱出口部閉塞	19, 62, 66, 160, 161, 253
膀胱出口部閉塞度指数	203
膀胱内圧測定	19, 163, 167, 242
膀胱尿管逆流	233
膀胱尿道鏡	260
膀胱の異常	163
膀胱排尿効率	66, 254
膀胱壁厚	236
膀胱変形	236
膀胱容量	64, 244
膀胱瘤	28, 31
放射線科	28
放射線外照射療法	145, 260, 261
放射線性膀胱炎	20, 260
放射線治療(療法)	14, 145, 259
——と過活動膀胱	260
放射線治療後の副作用	260
保険改定	105
保険診療	25

保湿剤	53, 56, 57
ホスホジエステラーゼ5型阻害薬	71, 202
ホスホマイシン	15
ボツリヌス毒素(治療)	22, 186, 267
ボツリヌス毒素膀胱壁投与	87
ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法	93, 98, 100, 105, 127, 186, 243, 258, 260, 262
——と抗コリン薬, $\beta_3$ 受容体作動薬の併用投与	101
——の副作用	103
ポリエチレングリコール	239
ポリファーマシー	229
ホルミウムレーザー前立腺核出術	83

## ま

膜様部尿道長の短縮	259
麻酔科	28
末梢神経	154
慢性炎症	253
慢性機能性便秘(症)	235, 236
慢性細菌性前立腺炎	163
慢性腎臓病	227
慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群	163
慢性尿閉	8
慢性閉塞性肺疾患	227
慢性便秘(症)	56, 235
ミトコンドリア	157
ミニメンタルステート検査	228
ミラベグロン	43, 65, 186, 220, 221, 222, 223, 224
ムスカリン受容体	53, 192, 195
無麻酔	105
迷走神経	105
メタアナリシス	195
メタボリック症候群	157
目標の再設定	37
問診	164

## や

夜間第一覚醒までの時間	193
夜間多尿	8, 32, 248
——による夜間頻尿	200, 249

夜間排尿回数 (の減少)	248
夜間頻尿	v, 7, 8, 9, 140, 200, 247
夜間頻尿特異的 QOL	193
薬剤感受性	15
薬剤師	60
薬物相互作用	229
薬物単独療法	221
薬物動態	229
薬物併用療法	223
薬物療法	15, 16, 21, 185, 238, 240, 247
夜尿 (症)	8, 198, 235
有害事象	44
陽子線	262
腰部脊柱管狭窄症	156
用量可変	196
抑制反射	204

## 5

理学療法	16, 20, 179, 238, 240
リスク因子	14
利尿薬	200
リハビリテーション医	2
リンゴ酸	55
臨床原理	viii
レーザー選択的前立腺蒸散術	84
老年科医	2
ロボット支援仙骨脛固定術	28
ロボット支援前立腺全摘除術	259

## 欧文

$\alpha_1$ (アドレナリン受容体) 遮断薬	
	17, 21, 65, 66, 67, 68, 69, 75, 76, 77, 80, 81, 201, 220, 221, 222, 223, 224, 260, 262
— と抗コリン薬の併用投与 (療法)	
	77, 220, 221, 223
— と $\beta_3$ 受容体作動薬の併用投与 (療法)	
	80, 81, 220, 221, 223
$\alpha_1$ 遮断薬先行投与	63
$\alpha_1$ 遮断薬 (の) 単独療法 (投与)	63, 67, 220
$\alpha_1$ 受容体	68
$\alpha_{1A}$ 受容体	68
$\alpha_{1D}$ 受容体	68
5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬	75, 76, 222, 223
5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬 (の) 単独投与	
	75, 76, 220, 222
A 型ボツリヌス菌	200
A 型ボツリヌストキシン	269
A 型ボツリヌス毒素	199, 200, 269
ABC 認知症スケール	228
ABC Dementia Scale (ABC-DS)	228
active surveillance (AS)	145
acupuncture	183
acute urinary retention (AUR)	8
ADL 低下	227
afacifenacin	269
Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) スケール	
	51, 52
ATP	160
attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)	
	233, 235
AUA	33
AUA/SUFU ガイドライン	109
augmentation cystoplasty (AC)	215
auto-augmentation cystoplasty	214
$\beta$ 受容体のサブタイプ	185
$\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬	15
$\beta_3$ (アドレナリン) 受容体作動薬	
	16, 43, 44, 46, 49, 58, 65, 122, 138, 142, 185, 186, 240, 248, 260, 262, 268, 269
— の単独投与	16, 21, 65, 220, 222
17 $\beta$ -エストラジオール脛錠	90
B 型ボツリヌス毒素	199
BAY1817080	269
Behavioral and Psychological Symptom of Dementia (BPSD)	228

- behavioral modification program (BMP) ..... 182
- behavior therapy ..... 42
- Bladder Contractility Index (BCI) ..... 66, 100
- bladder diary ..... 166
- bladder filling (sensory) symptoms ..... 8, 9
- bladder training ..... 177, 178
- bladder voiding efficiency (BVE) ..... 66
- BoNT-A ..... 93, 94, 95, 96, 97
- BOO ..... 62, 253
- BOOI ..... 100, 203
- Botulax ..... 269
- botulinum toxin ..... 199
- bowel bladder dysfunction (BBD) ..... 233
- BPH ..... 20, 23
- BPH Impact Index (BII) ..... 71
- Burch 手術 ..... 86, 213
- Cardiovascular Health Study (CHS) (基準)  
..... 168, 226
- cGMP ..... 202
- chronic urinary retention (CUR) ..... 8
- CIC ..... 95, 103
- CKD ..... 227
- Clinical Principle ..... viii
- Clostridium botulinum* ..... 200
- coexistent overactive-underactive bladder [with  
or without detrusor overactivity (DO) and  
underactivity (DU)] (COUB) ..... 251, 252, 253
- continuous urinary incontinence ..... 8
- COPD ..... 227
- Core Lower Urinary Tract Symptom Score (CLSS)  
..... 13, 14, 164
- CQ ..... x
- crossing the legs ..... 235
- CYP2D6 ..... 190
- CYP3A4 ..... 190
- Dementia Assessment Sheet for Community-based  
Integrated Care System-21 items (DASC-21) ..... 228
- de novo* DO ..... 259
- de novo* OAB ..... 258, 259
- detrusor hyperactivity with impaired contractile  
function (DHIC) ..... 158
- detrusor overactivity (DO) ..... 252, 259
- detrusor overactivity with detrusor underactivity  
(DO with DU) (DO-DU) ..... 158, 252
- detrusor underactivity (DU) ..... 252
- disability associated incontinence ..... 8, 10
- disease-specific questionnaire ..... 164
- diurnal polyuria ..... 8
- DPC ..... 106
- drug therapy ..... 42
- dutasteride ..... 75
- dysfunctional voiding ..... 238
- Dysfunctional Voiding Symptom Score (DVSS)  
..... 236, 237  
—— の小児語版 ..... 236  
—— の成人語版 ..... 237
- EAU ..... 33
- EBRT ..... 145, 261
- electrical stimulation (ES) ..... 204
- ESBL ..... 15
- estrogen ..... 198
- Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC)  
..... 260
- Expert Opinion ..... viii
- feeling of incomplete (bladder) emptying ..... 8
- fesoterodine ..... 196, 242
- finasteride ..... 75
- Fit for The Aged (FORTA) ..... 196
- flavoxate ..... 197, 248
- FOM ..... 15
- frequency volume chart (FVC) ..... 32, 166
- FRPM ..... 15
- generic questionnaire ..... 164
- genitourinary syndrome of menopause (GSM)  
..... 10, 90, 159
- global response assessment (GRA) score ..... 66
- grabbing the penis ..... 235
- Hasegawa's Dementia Scale-Revised (HDS-R) ..... 228
- HbA1c ..... 228
- hesitancy ..... 8
- hMaxi-K 遺伝子治療 ..... 268
- HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) ..... 155
- HUS ..... 193
- hypnotherapy ..... 183
- ICS (標準) 用語基準 ..... 6, 7
- imidafenacin ..... 195
- impaired cognition urinary incontinence ..... 10
- impaired mobility urinary incontinence ..... 10
- IMRT ..... 261
- Incontinence Impact Questionnaire (IIQ) ..... 35
- Incontinence Specific Quality of Life (I-QOL) ..... 35

increased bladder filling sensation	9	neuromodulation	204
increased daytime urinary frequency	8, 9	Neuronox	269
increased urinary frequency	8, 9	NO	202
incremental cost-effectiveness ratio (ICER)	110	nocturia	8, 9
Ingelman-Sundberg 手術	214, 215	Nocturia Quality of Life questionnaire (N-QOL)	193
intermittency	8	nocturnal enuresis	8
International Children's Continence Society (ICCS)	233	nocturnal polyuria	8
International Consultation on Incontinence (ICI)	35, 251	OAB-dry	7
International Consultation on Incontinence Questionnaire (ICIQ)	267	OAB-wet	7
International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form (ICIQ-SF)	14, 205, 259, 267	onabotulinumtoxinA	93, 243
International Consultation on Incontinence Questionnaire (ICIQ)-OAB	205	operative vaginal delivery	150
International Continence Society (ICS)	v, x, 6	overactive bladder [syndrome] (OAB)	v, 7, 252
International Prostate Symptom Score (IPSS)	13, 14, 164, 258, 259	Overactive Bladder-questionnaire (OAB-q)	13, 14, 19, 35, 199
Japanese Continence Society (JCS)	6	Overactive Bladder Symptom Score (OABSS)	13, 14, 19, 35, 66, 163, 164, 259
JAPAN-FORTA	196	Overactive Bladder-Validated 8-question Awareness Tool (OAB-V8)	205
J-CHS 基準	4, 226	overflow incontinence	8, 10
K <sup>+</sup> channel opener	269, 270	oxybutynin	192, 241
King's Health Questionnaire (KHQ)	13, 14, 35, 165	oxybutynin patch	193, 242
LDR	145, 260	P2X3 プリン受容体遮断 (拮抗) 薬	269
lifestyle interventions	174	pain on micturition	8
lower urinary tract symptoms (LUTS)	v, 7	paruresis ("bashful" or "shy bladder")	8
LUTS-FORTA	196	Patient Perception of Bladder Condition (PPBC)	35, 66, 210
magnetic stimulation (MS)	207	patient perception on intensity of urgency scale (PPIUS)	66
major adverse cardiovascular events (MACE)	188	patient-reported outcome (PRO)	35, 71, 93, 258, 267
Maxi-K チャネル DNA プラスミドベクター	268	PDE5 阻害薬	17, 21, 71, 202, 220, 221, 222, 258, 260, 269, 271
micturition time chart	166	—— と抗コリン薬の併用投与 (療法)	82, 223, 224
Mild Cognitive Impairment (MCI)	2, 189	—— と $\beta_3$ 受容体作動薬の併用投与 (療法)	82, 223, 224
Mini-Cog	228	PDE5 阻害薬 (の) 単独投与 (療法)	21, 71, 72, 73, 220, 221, 222
Mini-Mental State Examination (MMSE)	228	PdetQ <sub>max</sub>	66, 254
mirabegron	186, 242	pelvic organ prolapse (POP)	19, 20, 23, 159, 160, 217
mixed urinary incontinence (MUI)	8, 9	percutaneous posterior tibial nerve stimulation (PTNS)	23, 205, 210
Montreal Cognitive Assessment (MoCA)	188, 228	PFMT	182
MOS 36-Item Short-Form Health Survey	165	PGI-I	205
MRI	19, 108, 208	physical therapies	179
naked DNA plasmid vector	268		
need to immediately re-void	8		

- PICO 方式 ..... x
- polyuria ..... 8
- position-dependent voiding ..... 8
- post-hoc 解析 ..... 62
- post-micturition urgency ..... 8, 10
- post-voiding incontinence ..... 8
- post-voiding symptoms ..... v, 7
- propantheline bromide ..... 197
- propiverine ..... 194, 240
- prostate specific antigen (PSA) (値)  
..... 14, 100, 101, 167, 258
- PSQI ..... 150
- pudendal nerve stimulation (PNS) ..... 211
- Q<sub>max</sub> ..... 72, 254
- QALY ..... 110
- QOL ..... 14, 20, 248  
—— の改善 ..... 3
- QOL (の) 評価 ..... 35, 163, 164
- RCT ..... 62
- reactive oxygen species (ROS) ..... 157
- Rome III ..... 235
- sacral neuromodulation (SNM) ..... 23, 204, 208
- SBRT ..... 261
- scheduled voiding regimens ..... 177
- selective bladder denervation ..... 23, 215
- self-esteem ..... 233
- SF-36 ..... 199
- SGLT2 阻害薬 ..... 13, 163
- slow (weak) stream ..... 8
- solabegron ..... 268, 269
- solifenacin ..... 195, 241
- spraying (splitting) of urinary stream ..... 8
- squatting on the heels ..... 235
- storage symptoms ..... v, 7
- straining to void ..... 8
- stress urinary incontinence (SUI) ..... 8, 9
- TAC-302 ..... 268
- tadalafil ..... 202, 269
- TENS ..... 205
- tension-free vaginal tape (TVT) ..... 86
- terminal dribbling ..... 8
- Timed Up & Go Test (TUG) ..... 227
- timed voiding ..... 178
- tolterodine ..... 194, 240
- transcutaneous posterior tibial nerve stimulation  
(TTNS) ..... 210
- transobturator tape (TOT) ..... 86, 214
- Treatment Benefit Scale (TBS) ..... 93
- TVES ..... 205
- underactive bladder (UAB) ..... 251, 252
- urgency ..... 8, 9
- urgency urinary incontinence (UI) ..... 8, 9
- Urinary Distress Inventory (UDI) ..... 35
- urinary incontinence symptoms ..... 8, 9
- urinary retention ..... 8
- urinary symptom flare ..... 261
- urine holding maneuvers ..... 235
- URO-902 ..... 268
- Vaginal Health Index (VHI) ..... 199
- vibegron ..... 190, 243
- voiding postponement ..... 239
- voiding symptoms ..... v, 7
- Vulnerable Elders Survey (VES-13) スコア ..... 188
- warning time ..... 215
- Zarit Burden Scale (ZBS) ..... 189
- ZD0947IL/0004 ..... 269

## 過活動膀胱診療ガイドライン [第3版]

2005年8月30日	第1版	第1刷	発行
2015年4月30日	第2版	第1刷	発行
2022年9月1日	第3版	第1刷	発行

編集 日本排尿機能学会／日本泌尿器科学会

発行 リッチヒルメディカル株式会社  
代表取締役 村田嘉久  
101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-14 朝日神保町プラザ  
電話 03-3230-3511

印刷 小倉美術印刷株式会社

©日本排尿機能学会／日本泌尿器科学会, 2022 Printed in Japan

本書の内容を無断で複写・転載することを禁じます。

落丁・乱丁の場合は、お取替えいたします。

ISBN978-4-903849-44-7

# 過活動膀胱診療ガイドライン [第3版]



9784903849447



1923047045003

ISBN978-4-903849-44-7  
C3047 ¥4500E

リッチヒルメディカル  
定価(本体4,500円+税)