

# 女性下部尿路症状 診療ガイドライン 〔第2版〕

編集 ■ 日本排尿機能学会／日本泌尿器科学会  
協力 ■ 日本女性骨盤底医学会

# 女性下部尿路症状 診療ガイドライン [第2版]

編集 ■ 日本排尿機能学会／日本泌尿器科学会  
協力 ■ 日本女性骨盤底医学会

---

## **Clinical Guidelines for Female Lower Urinary Tract Symptoms 2nd Edition**

### **Committee Members:**

**Satoru Takahashi, Mineo Takei, Hirotaka Asakura, Momokazu Gotoh,  
Osamu Ishizuka, Kumiko Kato, Masayasu Koyama, Masami Takeyama,  
Hikaru Tomoe, Tomonori Yamanishi, Osamu Yokoyama, Masaki Yoshida,  
Yasukuni Yoshimura**

**©2019 The Japanese Continence Society**

**©2019 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-Ward, Tokyo 113-0034 Japan

Tel: +81-3-3814-7921 Fax: +81-3-3814-4117 <http://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

ISBN978-4-903849-41-6

---

# 発刊に寄せて

2013年に「女性下部尿路症状診療ガイドライン」が発刊されました。女性下部尿路症状を包括的に捉え、初期診療と専門的診療のアルゴリズムを区別してわかりやすく記述したことが特徴でした。使いやすいだけでなく、個別の疾患に対して要約と詳細な記載がされていたため、疾患の深い理解にも繋がるガイドラインとして好評を博してきました。

女性下部尿路症状に特化した診療ガイドラインは世界で初めてで、ガイドラインのエッセンスは英文論文として広く世界に公開され、日本における診療の標準化に貢献しただけでなく、世界に向けて我が国のスタンスとプレゼンスを示したものと評価されてきました。しかし、この数年の医療の進歩と社会的ニーズは大きく変化し、6年の年月を経て改訂を行い、第2版として出版することとなりました。

超高齢社会を迎え、泌尿器疾患の罹患数の増加とその対策は国民の福祉にとって大きな課題です。特に男女を問わず排尿あるいは蓄尿に関わる症状は最も頻度の高い泌尿器疾患です。患者さんのQOLを損なうので、速やかな解決が必要とされる一方、様々な疾患と関連し、専門的な知識と経験も必要とされます。過活動膀胱診療ガイドライン、夜間頻尿診療ガイドライン、間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドラインも同様にこれらのニーズに対応した実践的なガイドラインです。

今回、日本排尿機能学会の作成委員会が中心となって、第1版の構成と内容を継承しながらもこの数年の変化に対応し、最新の知見を取り入れつつさらに使いやすいガイドラインが出来上がりました。日本泌尿器科学会を代表して敬意を表すとともにとても心強く感じております。このガイドラインが泌尿器科専門医だけでなく、初期診療に携わる医師、看護師、保健師の方々に広く活用されることを願っております。

最後になりましたが、本ガイドラインの作成にご尽力をいただいた高橋 悟委員長ならびに委員会の皆様に厚く御礼申し上げます。

2019年8月

一般社団法人 日本泌尿器科学会  
理事長 大家 基嗣

# 序

女性下部尿路症状診療ガイドラインは、2013年に日本排尿機能学会から第1版が発刊されましたが、今回6年ぶりに日本排尿機能学会・日本泌尿器科学会から第2版が改訂・発刊されました。男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドラインが2017年に日本泌尿器科学会から発刊されていますが、本ガイドラインは女性下部尿路症状に特化した診療ガイドラインとして作成され、世界に類を見ない貴重な指針となっています。

男性と女性の下部尿路や骨盤底の構造と機能は必ずしも同一ではなく、それぞれ特徴的な病態・症候を呈することが少なくなく、診断や治療選択においても女性特有の要因を勘案することが必要となります。本ガイドラインは女性における下部尿路機能障害のみならず骨盤臓器脱など女性特有の骨盤底機能障害を広く網羅し、多様な患者への対応が求められる日常診療において、的確な臨床判断を支援するものと思います。

本ガイドラインでは第1版を継承し、泌尿器科医、婦人科医、プライマリケア医などの診療連携を念頭において、初期診療と専門診療の2つの連携アルゴリズムが提示されています。また、実践的なCQに加え、疫学、病態、診断、治療に関しても詳細に解説され、最新のエビデンスにもとづく実践的なガイドラインであるばかりでなく、女性下部尿路機能障害を深く理解するのに有用な書となっています。また、この第2版のガイドラインでは、治療ニーズが大きく、下部尿路機能障害とも密接に関連する骨盤臓器脱についても十分な解説が加えられました。

本ガイドラインが、広く下部尿路症状を訴える患者の診療に関わる医師、看護師、保健師などの医療従事者に活用され、適切な女性下部尿路症状の診療の普及に貢献することを心より期待いたします。また、本ガイドラインの作成にあたりご尽力いただきました高橋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。

2019年8月

一般社団法人 日本排尿機能学会  
理事長 後藤 百万

# はじめに

## 背景と目的

本ガイドライン「女性下部尿路症状診療ガイドライン第2版」は、女性下部尿路症状を有する患者を包括的に診療するために作成された。初版の女性下部尿路症状診療ガイドライン<sup>1)</sup>は2013年11月に刊行され、女性下部尿路症状診療を包括的に扱ったガイドラインとしては、世界初のものである。今回、これを基に6年ぶりに内容を改訂した。

女性下部尿路症状には、尿失禁、頻尿をはじめとする蓄尿症状に加えて、排尿症状と排尿後症状が含まれる。すなわち、尿失禁だけでなく、尿意切迫感、頻尿、夜間頻尿などの蓄尿症状、尿勢低下、腹圧排尿などの排尿症状、さらに残尿感などの排尿後症状にも対応し、より適切な女性下部尿路症状の診療の指針の提示とその普及に貢献するものを目指した。

## 対象患者・利用者・使用方法

本ガイドラインの対象患者はなんらかの下部尿路症状を訴える成人女性である。未成年女性と要介護高齢女性の症状は病態がかなり異なるので対象としなかった。利用者としては、泌尿器科医師を中心に、広く下部尿路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、「初期診療」と「専門的診療」のための2つの診療アルゴリズムを記載した。

前述のように、本ガイドラインは女性下部尿路症状の診療を網羅するように作成したが、必要に応じて、すでにある過活動膀胱、夜間頻尿、間質性膀胱炎などのガイドライン<sup>2-4)</sup>も併せて参照・利用することが望まれる。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>5)</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。

## 作成方法

本ガイドラインは、日本排尿機能学会の推薦による委員（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会による校閲後、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。また、日本女性骨盤底医学会の協力を得た。

## 論文検索

論文の収集はPubMed または MEDLINE を用いて、2011年9月から2018年までの論文を検索した(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証拠の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(2011年以前および2018年以降の論文を含む)も採用した。また、これに前刊の女性下部尿路症状診療ガイドライン<sup>1)</sup>に引用されている論文の一部、およびDPC データやFDA のアナウンスメントなどの検索以外の方法で得られた資料を加えて記述した。

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)と欧州泌尿器科学会(EAU)の尿失禁に関するガイドライン<sup>6,7)</sup>、およびInternational Consultation on Incontinence (ICI) のIncontinence (6th Edition 2017)<sup>8)</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。

## レベルの表示

治療に関する論文のレベル(I~V)は表Iのように定め、文献リストの末尾に記載した。ただし、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。

推奨のグレードは、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き2007」<sup>9)</sup>、「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル2014」<sup>10)</sup>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、委員の議論と合意を反映させて定めた(Consensual recommendation)(表III)。

表I 論文のレベル

レベル	内容
I	大規模な RCT で結果が明らかな研究 <sup>注1, 注2)</sup>
II	小規模な RCT で結果が明らかな研究 <sup>注2)</sup>
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 <sup>注3)</sup>
V	後ろ向きの症例研究か専門家の意見

RCT：無作為化比較試験

注1：「大規模」の基準は各群の症例数100例以上を目安とする。

注2：結果が明らかでない場合はレベルを1つ繰り下げる。

注3：一定のプロトコールに従った介入研究など。

表 II 根拠のレベル

レベル	内容
1	複数の大規模 RCT または Meta-analysis や Systematic review に裏付けられる
2	単独の大規模 RCT または複数の小規模 RCT に裏付けられる
3	無作為割り付けによらない比較対照研究に裏付けられる
4	前向き対照のない観察研究に裏付けられる
5	後ろ向きの症例研究か専門家の意見に裏付けられる

表 III 推奨のグレード

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	行うよう勧めるだけの根拠が明確でない
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

推奨のグレードは、

1) 根拠のレベル, 2) 結論の一貫性, 3) 効果の大きさ, 4) 臨床上の適用性, 5) 副作用, 6) 費用に関する委員の議論と合意で定めた。

## 用語・訳語

2002 年の国際禁制学会 (International Continence Society: ICS) による用語基準<sup>11)</sup>と、その和訳「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」<sup>12)</sup>に準拠した。

## 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。

## 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。

## 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 JUAacademy 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。

本ガイドラインが女性下部尿路症状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る。

2019年8月

女性下部尿路症状診療ガイドライン[第2版]作成委員一同

## 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 女性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2013
- 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 夜間頻尿診療ガイドライン作成委員会 編. 夜間頻尿診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 2009
- 4) 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
- 5) 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. <http://minds4.jcqh.or.jp/minds/guideline/pdf/Proposal1.pdf>
- 6) American Urological Association (AUA)/Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction (SUFU). Surgical Treatment of Female Stress Urinary Incontinence (SUI): AUA/SUFU Guideline (2017). [https://www.auanet.org/guidelines/stress-urinary-incontinence-\(sui\)-guideline](https://www.auanet.org/guidelines/stress-urinary-incontinence-(sui)-guideline)
- 7) EAU Guidelines on Urinary Incontinence in Adults. European Association of Urology (EAU), 2019. [https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urinary-Incontinence\\_2018-V3.pdf](https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urinary-Incontinence_2018-V3.pdf)
- 8) Abrams P, Cardozo L, Wagg A, Wein A eds. Incontinence, 6th Edition 2017: 6th International Consultation on Incontinence; 2016 Sep; Tokyo. Bristol, UK: ICUD-ICS. International Continence Society, 2017
- 9) Minds 診療ガイドライン選定部会 監. 診療ガイドライン作成の手引き 2007. 医学書院, 2007
- 10) 福井次矢, 山口直人監. 森實俊雄, 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
- 11) Abrams P, Cardozo L, Fall M et al; Standardization Sub-committee of the International Continence Society. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardization Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167–178
- 12) 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

## 女性下部尿路症状診療ガイドライン [第2版]

### 作成委員 (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
副委員長	武井 実根雄	原三信病院泌尿器科 部長
委員	朝倉 博孝	埼玉医科大学泌尿器科学 教授
	石塚 修	信州大学医学部泌尿器科学 教授
	後藤 百万	名古屋大学大学院医学系研究科泌尿器科学 教授
	加藤 久美子	名古屋第一赤十字病院女性泌尿器科 部長
	古山 将康	大阪市立大学大学院医学研究科女性生涯医学講座 教授
	竹山 政美	第一東和会病院女性泌尿器科・ウロギネコロジーセンター長
	巴 ひかる	東京女子医科大学東医療センター骨盤底機能再建診療部・泌尿器科 教授
	山西 友典	獨協医科大学泌尿器科学 教授/排泄機能センター長
	横山 修	福井大学医学部器官制御医学講座泌尿器科学 教授
	吉田 正貴	国立長寿医療研究センター 副院長/泌尿器外科 部長
	嘉村 康邦	昭和大学医学部泌尿器科学講座 教授
事務局	吉澤 剛	日本大学医学部泌尿器科学系泌尿器科学分野

### 評価委員会

委員長	武田 正之	山梨大学大学院総合研究部泌尿器科学講座 教授
委員	柿崎 秀宏	旭川医科大学腎泌尿器外科学講座 教授
	野口 満	佐賀大学医学部泌尿器科学 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
	明樂 重夫	日本医科大学産婦人科学 教授

# 目次

発刊に寄せて	iii
序	iv
はじめに	v
作成委員, 評価委員	ix
<b>1</b> アルゴリズム	2
● 初期診療のアルゴリズム	2
● 専門的診療のアルゴリズム	4
<b>2</b> Clinical Questions	6
CQ1 ■ 女性下部尿路症状のリスク因子は何か?	6
CQ2 ■ 女性下部尿路症状の評価に, 排尿日誌は推奨されるか?	10
CQ3 ■ 女性下部尿路症状の基本評価として, 残尿測定は推奨されるか?	11
CQ4 ■ 女性下部尿路症状の診断において, 尿流動態検査は推奨されるか?	12
CQ5 ■ 女性下部尿路症状の診断・治療において, 上部尿路の評価はどのような場合に推奨されるか?	13
CQ6 ■ 骨盤臓器脱に伴う下部尿路症状にはどのようなものがあるか?	14
CQ7 ■ 間質性膀胱炎・膀胱痛症候群の診断のポイントは何か?	15
CQ8 ■ 女性下部尿路症状は, 性機能へどのような影響を与えるか?	18
CQ9 ■ 女性下部尿路症状に対して, どのような行動療法(生活指導・理学療法)が推奨されるか?	21
CQ10 ■ 女性過活動膀胱に対する行動療法と薬物療法の併用は推奨されるか?	22
CQ11 ■ 女性下部尿路症状に対して, ホルモン補充療法は推奨されるか?	23
CQ12 ■ 女性過活動膀胱に対して, 抗コリン薬, $\beta_3$ 作動薬の種類による有効性, 安全性に違いはあるか?	24
CQ13 ■ 女性過活動膀胱に対して, 抗コリン薬と $\beta_3$ 作動薬の併用療法は推奨されるか?	26
CQ14 ■ 過活動膀胱治療薬は, 認知機能に影響を与えるか?	29
CQ15 ■ 女性難治性過活動膀胱に対する仙骨神経刺激療法と膀胱鏡下ボツリヌス毒素注入手術は推奨されるか?	30
CQ16 ■ 混合性尿失禁に対して, 抗コリン薬, $\beta_3$ 作動薬は推奨されるか?	33
CQ17 ■ 女性下部尿路症状に対して, 健康食品・サプリメントなどの代替療法は推奨されるか?	34
CQ18 ■ 女性低活動膀胱の治療には何があるか?	36
CQ19 ■ 再発性細菌性膀胱炎にはどのように対処すべきか?	40

CQ20 ■ 女性下部尿路症状を訴える患者は、どのような場合に専門医への紹介を考慮すべきか？	43
CQ21 ■ 女性下部尿路症状を訴える患者は、どのような場合に専門医から一般医への紹介を考慮すべきか？	44
CQ22 ■ FDA（アメリカ食品医薬品局）警告における中部尿道スリング手術の評価と影響はどのようなものか？	45
CQ23 ■ 混合性尿失禁に対して、中部尿道スリング手術は推奨されるか？	48
CQ24 ■ 骨盤臓器脱手術後に起こる尿失禁に対して、予防的腹圧性尿失禁手術は推奨されるか？	49
CQ25 ■ 腹圧性尿失禁手術後の排尿困難に対して、どう対処するか？	50
CQ26 ■ 女性下部尿路症状の保険診療上の留意点は何か？	51
<b>3</b> 女性下部尿路症状とは	55
1 下部尿路症状	55
1) 蓄尿症状	57
2) 排尿症状	58
3) 排尿後症状	58
その他の症状	59
4) 性交に伴う症状	59
5) 骨盤臓器脱に伴う症状	59
6) 生殖器痛・下部尿路痛	59
7) 生殖器・尿路痛症候群	59
8) 下部尿路機能障害（lower urinary tract dysfunction: LUTD）を示唆する症状症候群	60
2 女性下部尿路症状（female lower urinary tract symptom: FLUTS）	60
3 下部尿路症状と類似・関連した用語	60
<b>4</b> 女性下部尿路症状の疫学	63
<b>5</b> 女性下部尿路症状と QOL	71
1 QOL に対する影響	71
2 QOL の評価方法	73
3 推奨される質問票	73
<b>6</b> 病態と疾患	79
1 蓄尿症状を呈するもの	79
1) 膀胱の病態・疾患	80
a. 尿路感染症（膀胱炎、尿道炎）	80
b. 膀胱結石	80
c. 膀胱腫瘍	80
d. 間質性膀胱炎	80
e. 過活動膀胱	80

f. 低コンプライアンス膀胱, 萎縮膀胱	81
2) 腹圧性尿失禁	81
3) 骨盤臓器脱	82
a. 骨盤臓器脱と腹圧性尿失禁	82
b. 骨盤臓器脱と過活動膀胱	82
c. 骨盤臓器脱修復による下部尿路症状の変化	83
4) 子宮筋腫	83
5) 子宮内膜症	84
6) 女性ホルモン(エストロゲン)欠乏	84
7) 神経系の疾患	85
a. 脳血管障害	85
b. パーキンソン病	85
c. 多系統萎縮症	86
d. 脳腫瘍	86
e. 認知症	86
f. 脊髄損傷	86
g. 多発性硬化症	86
h. 脊椎変性疾患	86
i. 脊髄血管障害	87
j. 二分脊椎	87
k. 末梢神経障害	87
8) その他	87
a. 薬剤性	87
b. 多尿	87
c. 睡眠障害	88
d. 心因性(蓄尿障害, 排尿障害ともに関連する)	88
<b>2 排尿症状を呈するもの</b>	<b>93</b>
1) 膀胱・尿道の病態・疾患	93
a. 膀胱頸部閉塞	93
b. 加齢に伴う排尿筋低活動	94
c. 膀胱憩室	94
d. 膀胱結石	94
e. 尿道狭窄	94
f. 尿道憩室	95
2) 骨盤臓器脱・子宮筋腫・子宮内膜症	95
3) 尿失禁手術後	96
4) 神経系の疾患	96
5) その他	96
a. 薬剤性	96
b. 心因性	97
<b>3 排尿後症状を呈するもの</b>	<b>98</b>

<b>7 診断</b>	99
<b>1 症状, 問診票</b>	99
1) 病歴の聴取	99
a. 現病歴	99
b. 既往歴・合併症	99
2) 症状・QOL 評価	100
a. 主要下部尿路症状スコア (CLSS)	101
b. International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form (ICIQ-SF)	101
c. キング健康質問票 (KHQ)	101
d. 過活動膀胱症状スコア (OABSS)	101
e. Overactive Bladder-questionnaire (OAB-q)	102
f. 夜間頻尿特異的 QOL 質問票 (N-QOL)	102
g. 間質性膀胱炎症状スコア・問題スコア (ICSI・ICPI)	102
3) 排尿記録	102
<b>2 診察</b>	111
<b>3 検査</b>	114
1) 尿検査	114
2) 残尿測定	114
3) 血清クレアチニン測定	114
4) 超音波検査	115
a. 経腹的超音波検査	115
b. 経会陰的超音波検査	115
c. 経腔的超音波検査	115
d. 経直腸的超音波検査	115
5) パッドテスト	116
6) 尿流動態検査 (urodynamic study: UDS)	116
a. 尿流測定 (uroflowmetry: UFM)	116
b. 膀胱内圧測定 (cystometry)	117
c. 尿道内圧検査 (urethral pressure profilometry: UPP)	117
d. 腹圧下漏出時圧 (abdominal leak point pressure: ALPP)	118
e. その他の尿流動態検査	118
7) 内視鏡検査 (膀胱・尿道内視鏡検査)	118
8) 鎖膀胱尿道造影 (chain cystourethrography: chain CUG)	118
9) その他の検査	119
10) 検査・診断の手順	119
<b>8 治療</b>	122
<b>1 行動療法</b>	122
1) 生活指導 (lifestyle interventions)	122
a. 体重減少	122

b. 身体活動 (physical activity)	124
c. 禁煙	125
d. 飲水制限 (アルコール, 炭酸飲料を含む)	125
e. 便秘の改善	126
2) 骨盤底筋訓練 (pelvic floor muscle training: PFMT)	128
a. 骨盤底筋訓練	128
b. 妊婦または産後に対する骨盤底筋訓練の尿失禁予防効果	131
c. フィードバックあるいはバイオフィードバック訓練	131
3) 膀胱訓練 (bladder training), 計画療法 (scheduled voiding regimens)	134
a. 膀胱訓練 (bladder training)	135
b. 定時排尿法 (timed voiding)	136
c. 排尿促進法 (prompted voiding)	136
4) その他の保存療法	137
a. 腔コーン	137
b. 鍼治療 (acupuncture)	137
c. 蒸気温熱シート	137
d. 催眠療法 (hypnotherapy)	138
2 薬物療法	139
1) 過活動膀胱の薬物療法	139
a. 抗コリン薬	139
b. $\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬	154
c. フラボキサート (flavoxate)	159
d. 三環系抗うつ薬	160
e. 漢方薬 (牛車腎気丸)	161
f. エストロゲン (estrogen)	161
g. ボツリヌス毒素 (botulinum toxin)	163
h. 抗利尿ホルモン (デスマプレシン)	167
i. $\alpha$ アドレナリン受容体遮断薬	167
2) 腹圧性尿失禁の薬物療法	169
a. $\beta_2$ アドレナリン受容体作動薬 (クレンブテロール clenbuterol)	169
b. 漢方薬など (補中益気湯, 植物抽出物)	169
c. 三環系抗うつ薬	170
d. エストロゲン (estrogen)	170
e. $\alpha$ アドレナリン受容体刺激薬	171
f. デュロキセチン (duloxetine)	172
3) 排出障害の薬物療法	175
a. 排尿筋の収縮力を増強させる薬剤	175
b. 尿道抵抗を減弱させる薬剤	176
c. 低活動膀胱に対する新規薬剤の開発	178
3 神経変調療法	179
1) 電気刺激療法 (electrical stimulation: ES)	179

2) 磁気刺激療法 (magnetic stimulation: MS)	180
3) 仙骨神経刺激療法 (sacral nerve stimulation: SNS) または 仙骨神経変調療法 (sacral neuromodulation: SNM)	181
4) 後脛骨神経刺激療法 (posterior tibial nerve stimulation: PTNS)	183
5) その他の電気刺激療法	184
<b>4 手術療法</b>	<b>186</b>
1) 腹圧性尿失禁に対する主な術式	186
a. 中部尿道スリング手術 (mid-urethral sling: MUS)	187
● 尿道括約筋不全症例における中部尿道スリング手術の治療成績	191
● 混合性尿失禁症例に対する中部尿道スリング手術の治療成績	192
● 骨盤臓器脱修復手術と同時に施行した腹圧性尿失禁手術の治療成績	193
b. 筋膜スリング手術 (fascial suburethral sling)	194
c. 経腹的恥骨後式膀胱頸部挙上術 (open abdominal retropubic colposuspension)	195
d. 腹腔鏡下恥骨後式膀胱頸部挙上術 (laparoscopic retropubic colposuspension)	196
e. 前腔壁形成術 (anterior colporrhaphy)	197
f. 針式膀胱頸部挙上術 (needle bladder neck suspension)	197
g. 尿道周囲注入術 (periurethral injection of bulking agent)	198
h. 人工尿道括約筋 (artificial urinary sphincter: AUS)	199
2) 過活動膀胱・低コンプライアンス膀胱に対する膀胱拡大術 (augmentation)	207
<b>5 その他の治療法</b>	<b>208</b>
尿道留置カテーテル, 清潔間欠 (自己) 導尿	208
a. 尿道留置カテーテル	208
b. 清潔間欠 (自己) 導尿 [clean intermittent (self) catheterization]	208
<b>索引</b>	<b>210</b>



# 女性下部尿路症状 診療ガイドライン [第2版]

**1** アルゴリズム

**2** Clinical Questions

**3** 女性下部尿路症状とは

**4** 女性下部尿路症状の疫学

**5** 女性下部尿路症状とQOL

**6** 病態と疾患

**7** 診断

**8** 治療

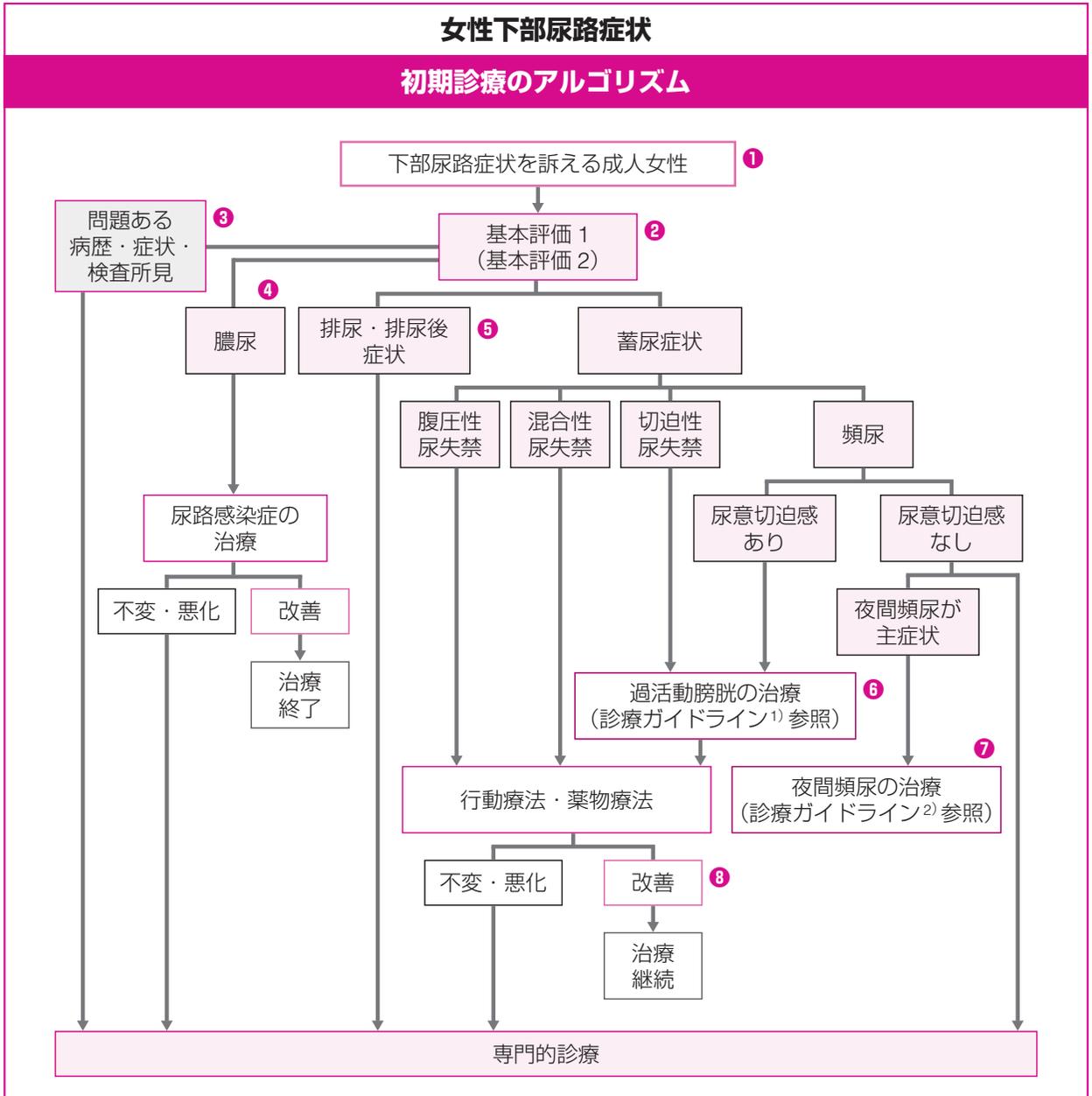
# 1

# アルゴリズム

## ● 初期診療のアルゴリズム

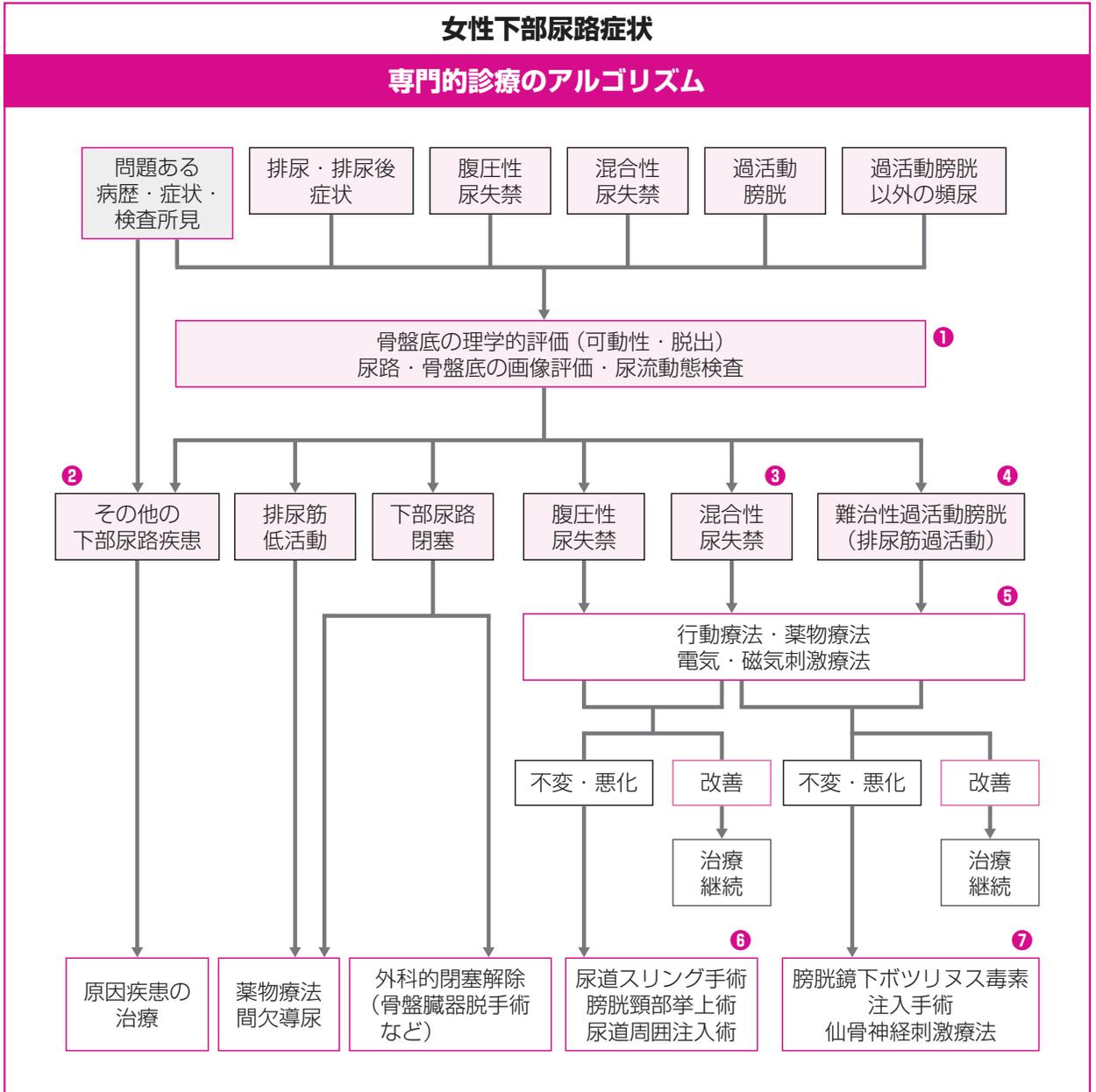
### 女性下部尿路症状

### 初期診療のアルゴリズム



- ① このアルゴリズムはなんらかの下部尿路症状(頻尿, 夜間頻尿, 尿意切迫感, 尿失禁, 排尿困難, 膀胱痛など)を訴える成人女性を対象とする。未成年女性と要介護高齢女性は対象としない。女性の下部尿路症状の原因となる疾患・病態は多数ある\*。  
\* 原因となる疾患・病態の例: 過活動膀胱, 細菌性膀胱炎, 間質性膀胱炎, 膀胱癌, 膀胱結石, 尿道炎, 尿道狭窄, 尿道憩室, 骨盤底の脆弱化(尿道過可動, 骨盤臓器脱など), 骨盤部手術・放射線治療後遺症, 膀胱・尿道陰瘻, 多尿, 夜間多尿, 各種神経疾患(神経因性膀胱)など。
- ② 基本評価には, 必ず行うべき評価(基本評価1)として, 症状と病歴の聴取, 身体所見, 尿検査がある。症例を選択して行う評価(基本評価2)としては, 症状・QOL 質問票による評価, 排尿記録, 残尿測定, 尿細胞診, 尿培養, 血清クレアチニン測定, 超音波検査などがある。これらの所見と治療方針を患者に説明し, 治療に関する希望を確認する。
- ③ 問題ある病歴・症状・検査所見がある場合は, 専門的診療(専門医への紹介)を考慮する。すなわち, 尿閉, 再発性尿路感染症, 肉眼的血尿, 骨盤部の手術や放射線治療, 神経疾患, 下腹部膨隆, 生殖器(卵巣, 子宮, 膣, 外陰部)の異常, 膣外に突出する骨盤臓器脱, 膀胱・尿道陰瘻, 尿道憩室が示唆される場合, 発熱を伴う膿尿, 尿細胞診陽性, 腎機能障害, 多い残尿量(100 mL以上を目安とする), 膀胱結石, 超音波検査異常などである。  
なお, 症状が重度の場合や膀胱痛・会陰痛を認める場合も, 専門的診療(専門医への紹介)を考慮する。頻尿とともに, 尿が膀胱にたまったときに強くなる膀胱痛・会陰痛を認める場合は, 間質性膀胱炎の可能性がある。
- ④ 発熱を伴わない膿尿は尿路感染症(膀胱炎)として適切な抗菌薬により治療する。閉経前の女性で, 原因菌が不明またはグラム陽性球菌が確認されている場合にはキノロン系薬を第一選択とし, 尿検査でグラム陰性桿菌が確認されている場合にはセフェム系薬または $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤(BLI)配合ペニシリン系薬を使用する。一方, 閉経後の女性における急性膀胱炎の分離菌としては, グラム陽性球菌の分離頻度が低く, *E. coli*はキノロン耐性率が高いので, セフェム系薬またはBLI配合ペニシリン系薬を第一選択とする。ただし, 治癒した場合も基礎疾患が存在する可能性に注意する。
- ⑤ 排尿・排尿後症状が主体の場合には, 専門的診療(専門医への紹介)を考慮する。排尿症状と蓄尿症状の両者がある場合には残尿測定を行う。残尿が100 mL未満であれば, 蓄尿症状の診断・治療を優先させ, 残尿が100 mL以上であれば, 専門的診療(専門医への紹介)を考慮する。
- ⑥ 過活動膀胱症状(尿意切迫感を伴う頻尿や尿失禁)がある場合は, 「8章 治療 1. 行動療法 p.122」ならびに「8章 治療 2. 薬物療法 1) 過活動膀胱の薬物療法 p.139」を参照されたい。また, 過活動膀胱診療ガイドライン<sup>1)</sup>を参照してもよい。
- ⑦ 夜間頻尿が主たる症状である場合は, 夜間多尿や睡眠障害が原因として考えられるので, 夜間頻尿診療ガイドライン<sup>2)</sup>を参照されたい。
- ⑧ 一時的な治療で症状が改善することがあるので, 症状が改善した後も漫然と治療を継続することなく, 薬剤の中止や減量を含めて定期的に治療の変更・修正を考慮する。

● 専門的診療のアルゴリズム



- ① 骨盤底の理学的評価を腹圧負荷時も含めて行い、尿道過可動、骨盤臓器脱の有無と程度を評価する。「7章 診断 2. 診察 p.111」を参照されたい。尿路・骨盤部の画像評価・尿流動態検査については、「7章 診断 3. 検査 p.114」を参照されたい。これらの所見と治療方針を患者に説明し、治療に関する希望を確認する。
- ② その他の下部尿路疾患の例：再発性尿路感染症、間質性膀胱炎（間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン<sup>3)</sup>参照）、膀胱癌、膀胱結石、膀胱・尿道腔瘻、膀胱・尿道憩室、神経因性膀胱、心因性頻尿など。
- ③ 混合性尿失禁には腹圧性尿失禁が優位なものと切迫性尿失禁（過活動膀胱症状）が優位なものがある。基本的には、それぞれ優位な症状に対する治療を選択する。
- ④ 難治性過活動膀胱は、初期診療における行動療法、薬物療法を少なくとも12週間継続しても抵抗性である場合であり<sup>1)</sup>、尿流動態検査で重度の膀胱容量減少、排尿筋過活動を認める場合が含まれる。
- ⑤ 専門的診療における行動療法は、専門医による生活指導、膀胱訓練、骨盤底筋訓練（バイオフィードバック療法を含む）から成る。薬物療法は、専門医による治療薬の選択と用量変更、あるいは併用療法から成る。神経変調療法には、経陰的・経肛門的あるいは経皮的電気刺激治療、磁気刺激治療と、より侵襲的な体内埋め込み式装置による治療がある。干渉低周波療法は、電気刺激療法に属するものであり、本邦で保険適用が認められた唯一の経皮的電気刺激治療法である。これらの保存的療法を必要に応じて行う。詳細については「8章 治療 1. 行動療法 p.122, 3. 神経変調療法 p.179」を参照されたい。 **CQ9 CQ10 参照 (p.21, p.22)**
- ⑥ 尿道周囲注入術は尿道括約筋不全症例を適応とするが、現在本邦で使用可能な注入剤はない。詳細については「8章 治療 4. 手術療法 g. 尿道周囲注入術 p.198」を参照されたい。
- ⑦ 膀胱鏡下ボツリヌス毒素注入手術は難治性過活動膀胱に有用であるが、本邦では現在臨床試験（治験）中であり、保険適用未承認である。一方、体内植込み式装置による仙骨神経刺激療法は2017年に保険適用となった。詳細については「8章 治療 2. 薬物療法 g. ボツリヌス毒素 p.163, 3. 神経変調療法 3) 仙骨神経刺激療法または仙骨神経変調療法 p.181」を参照されたい。 **CQ15 参照 (p.30)**

## 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 夜間頻尿診療ガイドライン作成委員会 編. 夜間頻尿診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 2009
- 3) 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

**CQ1****女性下部尿路症状のリスク因子は何か？**

加齢、肥満、便秘、高血圧、糖尿病などが様々な下部尿路症状に共通するリスク因子と報告されているが、女性特有のリスクとして分娩、特に経膈分娩や出産回数が下部尿路症状、特に腹圧性尿失禁、骨盤臓器脱の重要なリスク因子である。

Female (女性), lower urinary tract symptoms (下部尿路症状), pelvic organ prolapse (骨盤臓器脱), risk factor (リスク因子) をキーワードとして 2011 年 9 月以降の文献を PubMed により検索し、検出された 187 編のうち適切な 62 編を引用した。

近年、下部尿路症状 (LUTS) とメタボリック症候群や生活習慣病との関連が注目されているが、様々な下部尿路症状のリスク因子の評価を目的とした疫学調査が行われている。下部尿路症状の治療、あるいは予防を考慮するにあたり、リスク因子を検討することは重要である。

下部尿路症状全般のリスク因子を検討した報告では<sup>1-6)</sup>、肥満/高 BMI、加齢、出産回数、喫煙、高血圧、糖尿病、アルコール摂取、運動といった生活習慣病に関わる要因や女性特有の妊娠・出産に関わる要因との関係が指摘されているが、特に肥満、加齢、出産回数は多くの文献で下部尿路症状のリスク因子として挙げられている。

女性下部尿路症状の個別の症状についてのリスク因子の検討も欧米やアジアなどにおいて行われている。特に尿失禁に関するリスク因子の検討は多く<sup>7-48)</sup>、加齢、分娩 (出産回数、経膈分娩)、肥満/高 BMI、小児時の遺尿、運動 (激しいスポーツ)、糖尿病、慢性呼吸器疾患、尿路感染症、便秘、アルコール摂取、喫煙、高血圧などがリスク因子として報告されている。特に分娩に関する因子については 42 文献中 25 文献、肥満/高 BMI については 22 文献で挙げられており、重要なリスク因子と考えられ、次いで加齢 (14 文献)、便秘 (7 文献) が続いていた。また、分娩については、経膈分娩が帝王切開に比較して尿失禁、特に腹圧性尿失禁のリスク因子になると報告されている<sup>39, 41, 49)</sup>。子宮摘除が尿失禁のリスク因子となるかどうかについては議論があるが、リスク因子ではないという文献<sup>50)</sup> に比べて、リスク因子として挙げる報告<sup>15, 23, 36, 51, 52)</sup> が多い。

過活動膀胱のリスク因子の検討では<sup>53-58)</sup>、年齢、肥満/高 BMI、ストレス、睡眠時間、出産歴、喫煙、高血圧、糖尿病、脂質異常症、脳卒中、骨盤臓器脱、人種による差など多くの因子が報告されているが、加齢と肥満/高 BMI が重要な因子として多くの文献で報告されている。

夜間頻尿については 2007~2008 年にアメリカ、イギリス、スウェーデンの 3 カ国で

インターネットを用いて行われた住民ベースの大規模疫学調査である EpiLUTS study のサブ解析<sup>59)</sup> でリスク因子が検討され、女性においては、人種（ヒスパニック・黒人）、糖尿病、高血圧、不安・うつ、遺尿の既往、関節炎、喘息、心疾患、子宮脱、子宮摘除、閉経がリスク因子として挙げられている。中国において行われた大規模住民調査による夜間頻尿のリスク因子の検討では、心疾患、過活動膀胱、高血圧、糖尿病がリスク因子として報告された<sup>60)</sup>。台湾における40歳以上の1,011名を対象とした夜間頻尿の調査では、年齢、高血圧、糖尿病、肥満がリスク因子として挙げられた<sup>16)</sup>。本邦で65歳以上の高齢者4,427名を対象とした、夜間頻尿とリスク因子の検討を行った調査では、性別（男性）、排尿症状悪化、年齢、高BMI、過活動膀胱発症が夜間頻尿の独立したリスク因子であった<sup>61)</sup>。

骨盤臓器脱のリスク因子は腹圧性尿失禁と類似しているが、経膈分娩が帝王切開に比べて骨盤臓器脱発症のリスクが高く<sup>27, 41, 62)</sup>、その他に高BMI、出産回数、出産児体重<sup>23, 62)</sup> がリスク因子として報告されている。

## 参考文献

- 1) Tähtinen RM, Auvinen A, Cartwright R et al. Smoking and bladder symptoms in women. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 643–648
- 2) Maserejian NN, Kupelian V, Miyasato G et al. Are physical activity, smoking and alcohol consumption associated with lower urinary tract symptoms in men or women? Results from a population based observational study. *J Urol* 2012; 188: 490–495
- 3) Zhang L, Zhu L, Xu T et al. A population-based survey of the prevalence, potential risk factors, and symptom-specific bother of lower urinary tract symptoms in adult Chinese women. *Eur Urol* 2015; 68: 97–112
- 4) Wang Y, Hu H, Xu K et al. Prevalence, risk factors and the bother of lower urinary tract symptoms in China: a population-based survey. *Int Urogynecol J* 2015; 26: 911–919
- 5) Sever N, Oskay U. An investigation of lower urinary tract symptoms in women aged 40 and over. *Low Urin Tract Symptoms* 2017; 9: 21–26
- 6) Fraga LGA, Sampaio A, Boa-Sorte N et al. Obesity and lower urinary tract dysfunction in children and adolescents: further research into new relationships. *J Pediatr Urol* 2017; 13: 387.e1–387.e6
- 7) Arrue M, Diez-Itza I, Ibañez L et al. Factors involved in the persistence of stress urinary incontinence from pregnancy to 2 years post partum. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 115: 256–259
- 8) Al-Badr A, Brasha H, Al-Raddadi R et al. Prevalence of urinary incontinence among Saudi women. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 117: 160–163
- 9) Altaweel W, Alharbi M. Urinary incontinence: prevalence, risk factors, and impact on health related quality of life in Saudi women. *Neurourol Urodyn* 2012; 31: 642–645
- 10) Senturk S, Kara M. Risk factors and prevalence of urinary incontinence in postmenopausal women living in Turkey. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2012; 39: 69–71
- 11) Liang CC, Wu MP, Lin SJ et al. Clinical impact of and contributing factors to urinary incontinence in women 5 years after first delivery. *Int Urogynecol J* 2013; 24: 99–104
- 12) Bø K, Pauck Øglund G, Sletner L et al. The prevalence of urinary incontinence in pregnancy among a multi-ethnic population resident in Norway. *BJOG* 2012; 119: 1354–1360
- 13) Cerruto MA, D'Elia C, Aloisi A et al. Prevalence, incidence and obstetric factors' impact on female urinary incontinence in Europe: a systematic review. *Urol Int* 2013; 90: 1–9
- 14) Horng SS, Huang N, Wu SI et al. The epidemiology of urinary incontinence and its influence on quality of life in Taiwanese middle-aged women. *Neurourol Urodyn* 2013; 32: 371–376
- 15) García-Pérez H, Harlow SD, Sampsel CM, Denman C. Measuring urinary incontinence in a population of women in northern Mexico: prevalence and severity. *Int Urogynecol J* 2013; 24: 847–854
- 16) Jokhio AH, Rizvi RM, Rizvi J, MacArthur C. Urinary incontinence in women in rural Pakistan: prevalence, severity, associated factors and impact on life. *BJOG* 2013; 120: 180–186

- 17) Devore EE, Minassian VA, Grodstein F. Factors associated with persistent urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 145.e1–145.e6
- 18) Khullar V, Sexton CC, Thompson CL et al. The relationship between BMI and urinary incontinence subgroups: results from EpiLUTS. *Neurourol Urodyn* 2014; 33: 392–399
- 19) Gyhagen M, Bullarbo M, Nielsen TF, Milsom I. A comparison of the long-term consequences of vaginal delivery versus caesarean section on the prevalence, severity and bothersomeness of urinary incontinence subtypes: a national cohort study in primiparous women. *BJOG* 2013; 120: 1548–1555
- 20) Fritel X, Khoshnood B, Fauconnier A. Specific obstetrical risk factors for urinary versus anal incontinence 4 years after first delivery. *Prog Urol* 2013; 23: 911–916
- 21) Prabhu SA, Shanbhag SS. Prevalence and risk factors of urinary incontinence in women residing in a tribal area in Maharashtra, India. *J Res Health Sci* 2013; 13: 125–130
- 22) Pizzoferrato AC, Fauconnier A, Quiboef E et al. Urinary incontinence 4 and 12 years after first delivery: risk factors associated with prevalence, incidence, remission, and persistence in a cohort of 236 women. *Neurourol Urodyn* 2014; 33: 1229–1234
- 23) Wu JM, Vaughan CP, Goode PS et al. Prevalence and trends of symptomatic pelvic floor disorders in U.S. women. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 141–148
- 24) Matthews CA. Risk factors for urinary, fecal, or double incontinence in women. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014; 26: 393–397
- 25) Sumardi R, Mochtar CA, Junizaf et al. Prevalence of urinary incontinence, risk factors and its impact: multivariate analysis from Indonesian nationwide survey. *Acta Med Indones* 2014; 46: 175–182
- 26) Reigota RB, Pedro AO, de Souza Santos Machado V et al. Prevalence of urinary incontinence and its association with multimorbidity in women aged 50 years or older: a population-based study. *Neurourol Urodyn* 2016; 35: 62–68
- 27) Gyhagen M, Åkervall S, Milsom I. Clustering of pelvic floor disorders 20 years after one vaginal or one cesarean birth. *Int Urogynecol J* 2015; 26: 1115–1121
- 28) MacArthur C, Wilson D, Herbison P et al; Prolong study group. Urinary incontinence persisting after childbirth: extent, delivery history, and effects in a 12-year longitudinal cohort study. *BJOG* 2016; 123: 1022–1029
- 29) Kaşıkçı M, Kılıç D, Avşar G, Şirin M. Prevalence of urinary incontinence in older Turkish women, risk factors, and effect on activities of daily living. *Arch Gerontol Geriatr* 2015; 61: 217–223
- 30) Bardino M, Di Martino M, Ricci E, Parazzini F. Frequency and determinants of urinary incontinence in adolescent and young nulliparous women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015; 28: 462–470
- 31) Wang R, Lefevre R, Hacker MR, Golen TH. Diabetes, glycemic control, and urinary incontinence in women. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2015; 21: 293–297
- 32) Tähtinen RM, Cartwright R, Tsui JF et al. Long-term impact of mode of delivery on stress urinary incontinence and urgency urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016; 70: 148–158
- 33) Leroy Lda S, Lúcio A, Lopes MH. Risk factors for postpartum urinary incontinence. *Rev Esc Enferm USP* 2016; 50: 200–207
- 34) Çayan S, Yaman Ö, Orhan İ et al. Prevalence of sexual dysfunction and urinary incontinence and associated risk factors in Turkish women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 203: 303–308
- 35) Kok G, Seven M, Guvenc G, Akyuz A. Urinary incontinence in pregnant women: prevalence, associated factors, and its effects on health-related quality of life. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2016; 43: 511–516
- 36) Juliato CR, Baccaro LF, Pedro AO et al. Factors associated with urinary incontinence in middle-aged women: a population-based household survey. *Int Urogynecol J* 2017; 28: 423–429
- 37) Lu S, Zhang HL, Zhang YJ, Shao QC. Prevalence and risk factors of urinary incontinence among perimenopausal women in Wuhan. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2016; 36: 723–726
- 38) Townsend MK, Lajous M, Medina-Campos RH et al. Risk factors for urinary incontinence among postmenopausal Mexican women. *Int Urogynecol J* 2017; 28: 769–776
- 39) Jiang Y, Yan L, Du FD et al. Prevalence and associated factors of female urinary incontinence in Hebei province. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2016; 51: 914–920
- 40) Eshkoor SA, Hamid TA, Shahar S, Mun CY. Factors related to urinary incontinence among the Malaysian elderly. *J Nutr Health Aging* 2017; 21: 220–226
- 41) Ng K, Cheung RYK, Lee LL et al. An observational follow-up study on pelvic floor disorders to 3–5 years after delivery. *Int Urogynecol J* 2017; 28: 1393–1399

- 42) Gaibullaev AA, Iskandarova GT, Abdurizaev AA. Prevalence and risk factors for urinary incontinence in women living in the South Priaralye region. *Urologiia* 2016; (2): 37–42
- 43) Demir O, Sen V, Irer B et al. Prevalence and possible risk factors for urinary incontinence: a cohort study in the City of Izmir. *Urol Int* 2017; 99: 84–90
- 44) Schreiber Pedersen L, Lose G, Høybye MT et al. Prevalence of urinary incontinence among women and analysis of potential risk factors in Germany and Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96: 939–948
- 45) Pathiraja R, Prathapan S, Goonawardena S. Urinary incontinence of women in a nationwide study in Sri Lanka: prevalence and risk factors. *Urol J* 2017; 14: 3075–3080
- 46) Rocha J, Brandão P, Melo A et al. Assessment of urinary incontinence in pregnancy and postpartum: observational study. *Acta Med Port* 2017; 30: 568–572
- 47) Almousa S, Bandin van Loon A. The prevalence of urinary incontinence in nulliparous adolescent and middle-aged women and the associated risk factors: a systematic review. *Maturitas* 2018; 107: 78–83
- 48) Zhou HH, Shu B, Liu TZ et al. Association between parity and the risk for urinary incontinence in women: a meta-analysis of case-control and cohort studies. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e11443
- 49) Kim Ha, Yoshida H, Hu X et al. Association between self-reported urinary incontinence and musculoskeletal conditions in community-dwelling elderly women: a cross-sectional study. *Neurol Urodyn* 2015; 34: 322–326
- 50) Christiansen UJ, Hansen MJ, Lauszus FF. Hysterectomy is not associated with de-novo urinary incontinence: a ten-year cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 215: 175–179
- 51) Kudish BI, Shveiky D, Gutman RE et al. Hysterectomy and urinary incontinence in postmenopausal women. *Int Urogynecol J* 2014; 25: 1523–1531
- 52) Chmaj-Wierzchowska K, Pięta B, Kotecka M et al. Three most important etiological factors of occurrence of stress urinary incontinence in nulliparous pre- and postmenopausal Polish women. *Ann Agric Environ Med* 2012; 19: 581–585
- 53) Coyne KS, Sexton CC, Bell JA et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) and overactive bladder (OAB) by racial/ethnic group and age: results from OAB-POLL. *Neurol Urodyn* 2013; 32: 230–237
- 54) Sarici H, Ozgur BC, Telli O et al. The prevalence of overactive bladder syndrome and urinary incontinence in a Turkish women population; associated risk factors and effect on quality of life. *Urologia* 2016; 83: 93–98
- 55) An F, Yang X, Wang YJ et al. OAB epidemiological survey of general gynaecology outpatients and its effects on patient quality of life. *Neurol Urodyn* 2016; 35: 29–35
- 56) Juliato CR, Baccaro LF, Pedro AO et al. Subjective urinary urgency in middle age women: a population-based study. *Maturitas* 2016; 85: 82–87
- 57) 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
- 58) 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
- 59) Madhu C, Coyne K, Hashim H et al. Nocturia: risk factors and associated comorbidities; findings from the EpiLUTS study. *Int J Clin Pract* 2015; 69: 1508–1516
- 60) Wen L, Wen YB, Wang ZM et al. Risk factors of nocturia (two or more voids per night) in Chinese people older than 40 years. *Neurol Urodyn* 2015; 34: 566–570
- 61) Hirayama A, Torimoto K, Matsusita C et al. Evaluation of factors influencing the natural history of nocturia in elderly subjects: results of the Fujiwara-kyo Study. *J Urol* 2013; 189: 980–986
- 62) Gyhagen M, Bullarbo M, Nielsen TF, Milsom I. Prevalence and risk factors for pelvic organ prolapse 20 years after childbirth: a national cohort study in singleton primiparae after vaginal or caesarean delivery. *BJOG* 2013; 120: 152–160

## CQ2

## 女性下部尿路症状の評価に、排尿日誌は推奨されるか？

排尿日誌は下部尿路症状を有する女性における診断や治療選択に有用であり、24時間・昼間・夜間の排尿回数や尿量、最大・平均1回排尿量などの排尿の基本情報が得られる。特に夜間頻尿を含む蓄尿症状・過活動膀胱症状を有する女性には行うことが推奨される。

**〔推奨グレードA〕**

Female (女性), lower urinary tract symptoms (下部尿路症状), urinary diary, frequency/volume chart, bladder diary (排尿日誌) をキーワードとして、2011年9月以降の文献をPubMedにより検索した適切な1編と、本ガイドライン(第1版)<sup>1)</sup>およびそこに引用された5編を引用した。

正確な評価のためには1週間の記録が望ましいが、実臨床では1~3日間の記録が行われる<sup>1-6)</sup>。排尿日誌の妥当性を検討した最近の報告によると、3日間の記録でより長い記録とよく一致し、再現性も良好であったとされる<sup>7)</sup>。排尿日誌により、排尿回数、尿失禁回数、機能的膀胱容量、尿量を昼間、夜間別に知ることができる。排尿状態を正確に評価することに加えて、下部尿路症状の病態診断に有用な情報を得ることができる。診療アルゴリズムでは選択評価の一つとされているが、蓄尿症状・過活動膀胱症状、特に夜間頻尿を有する場合には夜間多尿の有無が判るため行うことが強く推奨される<sup>2-6)</sup>。

[7章 診断 3) 排尿記録 p.102~103 参照]

#### 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 女性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2013
- 2) van Melick HH, Gisolf KW, Eckhardt MD et al. One 24-hour frequency-volume chart in a woman with objective urinary motor urge incontinence is sufficient. *Urology* 2001; 58: 188-192
- 3) Yap TL, Cromwell DC, Emberton M. A systematic review of the reliability of frequency-volume charts in urological research and its implications for the optimum chart duration. *BJU Int* 2007; 99: 9-16
- 4) Larsson G, Blixt C, Janson G, Victor A. The frequency/volume chart as a differential diagnostic tool in female urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 1994; 5: 273-277
- 5) Tincello DG, Richmond DH. The Larsson frequency/volume chart is not a substitute for cystometry in the investigation of women with urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1998; 9: 391-396
- 6) Rembratt A, Norgaard JP, Andersson KE. Differences between nocturics and non-nocturics in voiding patterns: an analysis of frequency-volume charts from community-dwelling elderly. *BJU Int* 2003; 91: 45-50
- 7) Bright E, Cotterill N, Drake M, Abrams P. Developing and validating the International Consultation on Incontinence Questionnaire bladder diary. *Eur Urol* 2014; 66: 294-300

## CQ3

## 女性下部尿路症状の基本評価として、残尿測定は推奨されるか？

女性も下部尿路症状を有する場合は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〕

Postvoid residual (残尿量), female lower urinary tract symptoms (女性下部尿路症状) をキーワードとして検索し、588編の原著論文を得た。過活動膀胱診療ガイドライン [第2版] を加えた6編を引用した。

残尿量の増加は下部尿路閉塞や排尿筋収縮力の低下、もしくはその両者の因子を示唆すると考えられることから、下部尿路症状の原因疾患を鑑別し治療方針を立てる上で残尿測定は必須である。

特に排尿症状を主訴とする患者、抗コリン作用のある薬剤を服用している患者、腹圧性尿失禁の手術既往のある患者<sup>1,2)</sup>、骨盤臓器脱のある患者<sup>3,4)</sup>、神経疾患 (パーキンソン病、糖尿病、馬尾神経障害など) を伴っている患者、さらには高齢者においては排尿筋収縮力が低下している場合が少なくないことから、過活動膀胱などの治療の前後で残尿量を確認することが望ましい。

本邦の過活動膀胱診療ガイドライン [第2版] では、抗コリン薬投与の際の残尿量の安全域上限は、100 mL に設定されている<sup>5)</sup>。欧米では臨床試験における残尿量の安全域を150 mL 未満としている<sup>6)</sup>。なお、高齢者においては残尿量の安全域上限を50 mL としてもよい<sup>5)</sup>。

### 参考文献

- 1) Hsiao SM, Chang TC, Lin HH. Risk factors affecting cure after mid-urethral tape procedure for female urodynamic stress incontinence: comparison of retropubic and transobturator routes. *Urology* 2009; 73: 981–986
- 2) McCrery R, Appell R. Transvaginal urethrolysis for obstruction after antiincontinence surgery. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007; 18: 627–633
- 3) Schimpf MO, O'Sullivan DM, LaSala CA, Tulikangas PK. Anterior vaginal wall prolapse and voiding dysfunction in urogynecology patients. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007; 18: 721–725
- 4) Serati M, Salvatore S, Siesto G et al. Urinary symptoms and urodynamic findings in women with pelvic organ prolapse: is there a correlation? Results of an artificial neural network analysis. *Eur Urol* 2011; 60: 253–260
- 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
- 6) 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

## CQ4

## 女性下部尿路症状の診断において、尿流動態検査は推奨されるか？

女性下部尿路症状の基本評価に尿流動態検査は必須な検査ではないが、病態が複雑な場合や侵襲的治療を要する場合には、尿流動態検査を施行することが推奨される。

〔推奨グレードB〕

Urodynamic study (尿流動態検査), female (女性), incontinence (尿失禁), cystocele (膀胱瘤), bladder outlet obstruction (膀胱出口部閉塞) をキーワードとして検索し、122 編の原著論文を得た。うち 12 編を引用した。

女性下部尿路症状の診断における尿流動態検査の必要性を検討したエビデンスレベルの高い報告はない。しかし、簡便で非侵襲的な尿流測定は、治療前後に施行することが望ましい<sup>1)</sup>。膀胱内圧・尿道内圧測定などの尿道にカテーテルを挿入する尿流動態検査については、腹圧性尿失禁や骨盤臓器脱の術前検査として有用であるとする報告がある<sup>2-5)</sup> 一方、典型例においては必ずしも必要でないとする報告もある<sup>6-8)</sup>。したがって、尿道カテーテル挿入を要する検査は、病態が複雑で診断に苦慮したり、侵襲的治療の効果に影響を与える病態が示唆される場合に行うことが推奨される。

各検査の詳細は「7 章 診断 p.99」を参照されたい。

なお、女性における尿流動態検査のうち、内圧尿流検査 (pressure flow study: PFS) の意義はいまだ確定していない。その理由として、女性の下部尿路閉塞の診断基準が明確でないことが挙げられる。これまで、 $P_{det}Q_{max} > 2 \times Q_{max}$ <sup>9)</sup> や  $P_{det}Q_{max} > 1.5 \times Q_{max} + 10$ <sup>10)</sup> などの診断基準の提案が報告されており、おおむね  $Q_{max} < 12 \sim 15 \text{ mL/s}$  かつ  $P_{det} > 20 \sim 40 \text{ cmH}_2\text{O}$  の範囲とするものが多い<sup>11)</sup>。しかし、現時点では女性下部尿路閉塞の診断基準のコンセンサスは得られていない<sup>12)</sup>。

〔7 章 診断 6) 尿流動態検査 p.116～118 参照〕

## 参考文献

- 1) Weber AM, Taylor RJ, Wei JT et al. The cost-effectiveness of preoperative testing (basic office assessment vs urodynamics) for stress urinary incontinence in women. *BJU Int* 2002; 89: 356–363
- 2) Duggan PM, Wilson PD, Norton P et al. Utilization of preoperative urodynamic investigations by gynecologists who frequently operate for female urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003; 14: 282–287
- 3) Serati M, Salvatore S, Siesto G et al. Urinary symptoms and urodynamic findings in women with pelvic organ prolapse: is there a correlation? Results of an artificial neural network analysis. *Eur Urol* 2011; 60: 253–260
- 4) Nager CW, FitzGerald M, Kraus SR et al; Urinary Incontinence Treatment Network. Urodynamic measures do not predict stress continence outcomes after surgery for stress urinary incontinence in selected women. *J Urol* 2008; 179: 1470–1474
- 5) Digesu GA, Hendricken C, Fernando R, Khullar V. Do women with pure stress urinary incontinence need urodynamics? *Urology* 2009; 74: 278–281
- 6) Lowenstein L, Dooley Y, Kenton K et al. The volume at which women leak first on urodynamic testing is not associated with quality of life, measures of urethral integrity or surgical failure. *J Urol* 2007; 178: 193–196
- 7) Lemack GE, Krauss S, Litman H et al; Urinary Incontinence Treatment Network. Normal preoperative urodynamic testing does not predict voiding dysfunction after Burch colposuspension versus pubovaginal sling.

- J Urol* 2008; 180: 2076–2080
- 8) Harris N, Swithinbank L, Hayek SA et al. Can maximum urethral closure pressure (MUCP) be used to predict outcome of surgical treatment of stress urinary incontinence? *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 1609–1612
  - 9) Solomon E, Yasmin H, Jenks J et al. The development and validation of a new nomogram for diagnosing bladder outlet obstruction in women. *J Urol* 2014; 191 (4 Suppl): e882 (MP76-02)
  - 10) Dybowski B, Bres-Niewada E, Radziszewski P. Pressure-flow nomogram for women with lower urinary tract symptoms. *Arch Med Sci* 2014; 10: 752–756
  - 11) Gammie A, Kirschner-Hermanns R, Rademakers K. Evaluation of obstructed voiding in the female: how close are we to a definition? *Curr Opin Urol* 2015; 25: 292–295
  - 12) Meiera K, Padmanabhan P. Female bladder outlet obstruction: an update on diagnosis and management. *Curr Opin Urol* 2016; 26: 334–341

## CQ5

女性下部尿路症状の診断・治療において、上部尿路の評価はどのような場合に推奨されるか？

尿閉、腎機能低下、尿所見異常、高度の骨盤臓器脱、子宮癌術後排尿障害がある場合、低コンプライアンス膀胱により高圧蓄尿となっている場合、膀胱尿管逆流が疑われる場合には推奨される。 【推奨グレードB】

Lower urinary tract symptoms (下部尿路症状), female (女性), voiding dysfunction (排尿障害), incontinence (尿失禁), hydronephrosis (水腎症) をキーワードとし 313 文献を得、このうち 6 編を引用した。

上部尿路の評価はすべての症例に必須ではないが、腎機能低下、尿所見異常を認める場合、尿閉、重度の骨盤臓器脱、子宮癌術後排尿障害の場合には必要である。重度の骨盤臓器脱では下垂した子宮により尿管が屈曲、圧迫されることにより水腎症をきたしやすい<sup>1-4)</sup>。低コンプライアンス膀胱により蓄尿時排尿筋圧が 15 cmH<sub>2</sub>O 以上になる例<sup>5,6)</sup>や膀胱尿管逆流が疑われる場合には上部尿路の評価を行うべきである。

超音波検査は初期評価としては推奨される。造影剤を用いた検査は副作用の可能性、放射線被曝などを考慮すると、症例を選んで施行することが推奨される。

[7 章 診断 9) その他の検査 p.119 参照]

## 参考文献

- 1) Ahmed F, Sotelo T. Management of pelvic organ prolapse. *Can J Urol* 2011; 18: 6050–6053
- 2) Costantini E, Lazzeri M, Mearini L et al. Hydronephrosis and pelvic organ prolapse. *Urology* 2009; 73: 263–267
- 3) Costantini E, Lazzeri M, Porena M. Pelvic organ prolapse and lower urinary tract symptoms: experience from a high-volume uro-gynecologic center. *Urologia* 2012; 79: 19–23
- 4) Gemer O, Bergman M, Segal S. Prevalence of hydronephrosis in patients with genital prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 86: 11–13
- 5) Ghobish AG. Storage detrusor pressure in bilateral hydronephrosis. *Eur Urol* 2001; 39: 571–574
- 6) Kerr LA, Bauer SB, Staskin DR. Abnormal detrusor function precipitating hydronephrosis identified by extended voiding cystometry. *J Urol* 1994; 152: 89–92

## CQ6

## 骨盤臓器脱に伴う下部尿路症状にはどのようなものがあるか？

骨盤臓器脱は蓄尿障害と排尿障害の両方を伴うことが多い。蓄尿症状には腹圧性尿失禁、切迫性尿失禁、混合性尿失禁、尿意切迫感などが、排尿症状には尿勢低下、尿線途絶、腹圧排尿など、排尿後症状として残尿感がある。軽度の骨盤臓器脱に腹圧性尿失禁の、中等度以上の骨盤臓器脱に切迫性尿失禁、尿意切迫感、および排尿症状の頻度が高い。(レベル3)

Pelvic organ prolapse と lower urinary tract symptoms をキーワードとして検索して 1,361 件から最も適切な 7 編を引用し、女性下部尿路症状診療ガイドライン(第1版)も引用した。

2,979 名の一般女性に対するアンケート調査で骨盤臓器脱を有する女性のうち、53.9% に腹圧性尿失禁を、30.5% に切迫性尿失禁を、24.2% に混合性尿失禁を認め、18.7% に排尿困難、28.7% に残尿を認め、Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q) stage I, II の症例に腹圧性尿失禁を、stage III, IV の症例に切迫性尿失禁を有する頻度が高く、残尿感と残尿を有する頻度は stage III, IV の症例に高かった<sup>1)</sup>。症状質問票を用いた大規模疫学調査によれば、骨盤臓器脱を有する女性のうち、44% が腹圧性尿失禁を、37% が過活動膀胱を有していた<sup>2)</sup>。

また、Romanzi らによると、ペッサリーで POP を修復した状態で行った pressure flow videourodynamics 検査では排尿困難と尿道過可動が stage III, IV の中等度以上 POP でより顕著であり、排尿筋過敏が stage I, II の軽度 POP でより顕著であったが ISD は POP の stage による差はなかった<sup>3)</sup>。

Obinata らは、骨盤臓器脱患者の下部尿路症状と tension-free vaginal mesh (TVM) による骨盤底再建の影響について国際前立腺症状スコア (IPSS) などを用いて解析し、以下の結果を報告している。IPSS では術前には排尿後症状としての残尿感、排尿症状としての尿線途絶、尿勢低下、腹圧排尿などのスコアが高く、それらの値は POP-Q stage が高いほど、大であり、TVM 手術の術後には有意に改善した。また、蓄尿症状として手術前には頻尿、尿意切迫感、夜間頻尿などのスコアが高く、TVM 術後に頻尿および尿意切迫感のスコアは有意に改善していた<sup>4)</sup>。

一般に骨盤臓器脱による排尿症状は骨盤臓器脱の進行に伴い尿道が屈曲することによる下部尿路閉塞が主となると考えられているが、高度の骨盤臓器脱で排尿症状を有する場合、下部尿路閉塞型の排尿パターンに加えて尿意切迫感や切迫性尿失禁などの蓄尿症状の合併が多い<sup>5)</sup>。FitzGerald らによると、stage III, IV の膀胱瘤ではペッサリーや手術によって骨盤臓器脱を修復することにより、尿流動態検査所見で認められた閉塞性排尿パターンは 94% の患者で消失するとされる<sup>6)</sup>。一方、骨盤臓器脱による慢性的な膀胱過伸展や下部尿路閉塞のために排尿筋低活動になる可能性が報告されている<sup>3)</sup>。

骨盤臓器脱が排尿症状を引き起こすメカニズムは、機械的閉塞のみならず神経系への

影響なども推定されており、骨盤臓器脱の修復で排尿症状が改善するメカニズムも単なる機械的閉塞の解除だけではない可能性がある<sup>7)</sup>。

近年、POPとDU (detrusor underactivity) との関連に関する報告がある。518例のPOP患者についてDUとLUTSとの関連を後ろ向きに検討したところ、POP患者の40.9%にDUが認められた。DUは排尿症状の存在と残尿に関連しており、さらに膀胱瘤の程度はDUのあるグループで重度であった。POPを手術で修復後にはDU症例にみられた排尿症状はDUのない症例と同等に改善したことから、尿路の閉塞解除がこれらの患者のDUを改善した可能性がある<sup>8)</sup>。

### 参考文献

- 1) Slieker-ten Hove MC, Pool-Goudzwaard AL, Eijkemans MJ et al. The prevalence of pelvic organ prolapse symptoms and signs and their relation with bladder and bowel disorders in a general female population. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009; 20: 1037–1045 (III)
- 2) Lawrence JM, Lukacz ES, Nager CW et al. Prevalence and co-occurrence of pelvic floor disorders in community-dwelling women. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 678–685 (III)
- 3) Romanzi LJ, Chaikin DC, Blaivas JG. The effect of genital prolapse on voiding. *J Urol* 1999; 161: 581–586 (IV)
- 4) Obinata D, Yamaguchi K, Ito A et al. Lower urinary tract symptoms in female patients with pelvic organ prolapse: efficacy of pelvic floor reconstruction. *Int J Urol* 2014; 21: 301–307 (II)
- 5) 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 (IV)
- 6) FitzGerald MP, Kulkarni N, Fenner D. Postoperative resolution of urinary retention in patients with advanced pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1361–1363 (V)
- 7) 日本排尿機能学会 女性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会 編. b. 骨盤臓器脱と過活動膀胱. 女性下部尿路症状診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2013. p.38–39
- 8) Frigerio M, Manodoro S, Cola A et al. Detrusor underactivity in pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J* 2018; 29: 1111–1116 (III)

## CQ7

### 間質性膀胱炎・膀胱痛症候群の診断のポイントは何か？

間質性膀胱炎・膀胱痛症候群の診断は、下記の2点に集約できる。

- ① 間質性膀胱炎・膀胱痛症候群 (IC/BPS) は、膀胱痛・頻尿などの症状があり、感染、結石、癌、膀胱周囲の病変は否定 (除外診断) される状態と定義される。
- ② 間質性膀胱炎・膀胱痛症候群は、ハンナ型間質性膀胱炎と膀胱痛症候群の2つのタイプに分かれる。ハンナ病変の確認のため膀胱鏡所見が必須である。

Interstitial cystitis (間質性膀胱炎), bladder pain syndrome (膀胱痛症候群), diagnosis (診断) のキーワードによる文献検索で得た492件のうち、適切な7文献を引用した。さらに、間質性膀胱炎診療ガイドライン (2007年) と間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン (2019年) と公益法人難病医学研究財団 (厚生労働省補助事業) 難病情報センターのホームページ情報を採用した。

(1) 間質性膀胱炎診療ガイドライン(2007年)での間質性膀胱炎の定義は、「膀胱の非特異的な慢性炎症を伴い、頻尿・尿意亢進・尿意切迫感・膀胱痛などの症状を呈する疾患」とされ、膀胱固有あるいは膀胱周辺の病変が除外されるというものであった<sup>1)</sup>。

同ガイドラインの改訂版 間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン(2019年)では、上述の要約①のように定義された<sup>2)</sup>。すなわち、すべてのIC/BPSが必ずしも慢性炎症を伴わないので「非特異的な慢性炎症」という文言は削除された。また、2018年ICI(International Consultation on Incontinence)の報告では間質性膀胱炎(interstitial cystitis: IC)はハンナ病変を有するものに限定し、ハンナ病変を認めないものを包括するために、膀胱痛症候群(bladder pain syndrome: BPS)という名称が追加され、総称を「間質性膀胱炎・膀胱痛症候群」(IC/BPS)とした。

間質性膀胱炎の罹患率は、0.01~6%以上と報告され、病態生理として多くの因子が関連しており、尿路上皮機能障害、炎症、神経過敏症、外因性の物質、膀胱外の病気などが挙げられる<sup>3)</sup>。

IC/BPSの主症状は、膀胱痛・不快感であるが、本邦における各症状の頻度は、頻尿90.7%、尿意切迫感61.6%、膀胱痛は46%であった<sup>4)</sup>。

除外診断としては、表のような疾患が想定される<sup>2)</sup>。まず鑑別すべき疾患として、過活動膀胱(OAB)がある。IC/BPSの特徴は膀胱痛であるのに対して、過活動膀胱は切迫性尿失禁が特徴とされる。また、排尿日誌による評価では、間質性膀胱炎患者のほうが過活動膀胱患者よりも排尿回数は多い(1回排尿量200mL以下)という報告がある。また、過活動膀胱と間質性膀胱炎が併存することもある<sup>5)</sup>。尿意亢進は、尿意切迫感のように突然起こる強い尿意でなく、蓄尿早期から認める尿意である。したがって、IC/BPSでは「いつもトイレに行きたい感じがする」、「トイレに行った後にまたすぐに行きたくなる」などと表現される。

病歴聴取のポイントは、過活動膀胱治療薬の無効、膀胱炎症状、症状の反復、正常尿所見である。また、尿を我慢した後に症状が悪化した場合などもIC/BPSを疑う。女性では、内診時の膀胱部の圧痛も特徴的である。尿流動態検査では間質性膀胱炎に特異的所見はないが、排尿筋過活動は14.9%で認識されたという<sup>6)</sup>。また、排尿筋過活動を伴わない膀胱容量の低下(膀胱知覚過敏)は間質性膀胱炎を示唆する<sup>7)</sup>。

(2) 間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン(2019年)の分類では、ハンナ型間

表 間質性膀胱炎の鑑別診断<sup>1)</sup>

膀胱疾患	前立腺・尿道疾患	尿路生殖器感染症	婦人科疾患	その他
過活動膀胱	前立腺肥大症	細菌性膀胱炎	子宮内膜症	神経性頻尿 多尿
神経因性膀胱	前立腺癌	膀胱結核	子宮筋腫	
膀胱癌	尿道憩室	尿道炎	陰炎	
膀胱結石	尿道狭窄	前立腺炎	更年期障害	
放射線性膀胱炎				

質性膀胱炎と点状出血の有無にかかわらずハンナ病変を認めない膀胱痛症候群に二分され、よりシンプルになった<sup>2)</sup>。なお、膀胱鏡はハンナ病変の有無を確認するため必須の検査とされる。

ハンナ病変は、従来はハンナ潰瘍と称していたが<sup>8)</sup>、同病変は上皮の脱落のみで、上皮の下の固有層の欠失まで及んでいないので、「潰瘍」ではなく、「病変」とした。ハンナ病変の膀胱鏡所見は、発赤、癬痕、周囲粘膜のひきつれ、血管増生を認めるものである。最近の知見では組織学的、遺伝子発現の見地からも明らかな炎症性疾患であり<sup>9)</sup>、同病変の焼灼・切除が有効であるとされる。また、以前より指摘されていた点状出血やMBAD (mucosal bleeding after distention) は、症状重症度や遺伝子発現とは関連がなく、正常患者でも認めるとされる。

以上のように、いまだ議論の余地があるが、ICD10 (International Classification of Disease) では膀胱炎の下位に間質性膀胱炎と間質性膀胱炎 (ハンナ型) が登録されている。また、本邦では2015年にハンナ型間質性膀胱炎は難病指定 (指定難病226) されている<sup>10)</sup>。

#### 参考文献

- 1) 日本間質性膀胱炎研究会ガイドライン作成委員会 編. 間質性膀胱炎診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 2007
- 2) 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
- 3) Homma Y, Ueda T, Tomoe H et al. Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder updated in 2015. *Int J Urol* 2016; 23: 542–549
- 4) 伊藤貴章, 上田朋宏, 武井実根雄, 本間之夫. 本邦における間質性膀胱炎 282 例の臨床統計と最近の動向. 間質性膀胱炎研究会誌 2004; 2: 19–23
- 5) Minaglia S, Ozel B, Bizhang R, Mishell DR Jr. Increased prevalence of interstitial cystitis in women with detrusor overactivity refractory to anticholinergic therapy. *Urology* 2005; 66: 702–706
- 6) Kirkemo A, Peabody M, Diokno AC et al. Associations among urodynamic findings and symptoms in women enrolled in the Interstitial Cystitis Data Base (ICDB) Study. *Urology* 1997; 49 (5 Suppl): 76–80
- 7) Salo JO, Rannikko S, Haapiainen R. Serum acid phosphatase in patients with localised prostatic cancer, benign prostatic hyperplasia or normal prostates. *Br J Urol* 1990; 66: 188–192
- 8) Hunner GL. A rare type of bladder ulcer in women; report of cases. *Boston Med Surg J* 1915; 172: 660–664
- 9) Maeda D, Akiyama Y, Morikawa T et al. Hunner-type (classic) interstitial cystitis: a distinct inflammatory disorder characterized by pancystitis, with frequent expansion of clonal B-cells and epithelial denudation. *PLoS One* 2015; 10: e0143316
- 10) 難病情報センター <http://www.nanbyou.or.jp>

## CQ8

## 女性下部尿路症状は、性機能へどのような影響を与えるか？

下部尿路症状を有する女性の約半数が性機能障害を伴い、下部尿路症状は女性性機能障害の独立したリスク因子と報告されている。性機能障害は尿失禁を伴う過活動膀胱（OAB wet）では OAB dry より高率で、過活動膀胱に対する治療により改善する。性交時尿失禁は腹圧性尿失禁の関与が大きく、尿道抵抗の低下が最も関与する。腹圧性尿失禁・骨盤臓器脱の手術では性機能の改善が報告される一方、経膈メッシュ手術などにより性交痛、慢性疼痛の懸念もされている。下部尿路症状や骨盤臓器脱の患者では、妥当性の検証された質問票などにより性機能についても評価する意義がある。

Female（女性）、lower urinary tract symptoms（下部尿路症状）、sexual function（性機能）をキーワードとして文献を PubMed により検索し、検出された 756 編のうち適切な 22 編と、その他の 9 編を引用した。

男性性機能障害に比べて女性性機能障害の受診率は低く研究が遅れたが、その頻度は高く、QOL や対人関係に影響する。1992 年の米国コホート研究による分析では、性機能障害は女性では 43% と男性の 31% より多く、加齢や学業成績、情緒的問題と関連していた<sup>1)</sup>。他の諸研究でも女性性機能障害のほうが多く、加齢、合併症での増加が報告されている<sup>2,3)</sup>。また、下部尿路症状や、下部尿路症状を示す個々の疾患（過活動膀胱、間質性膀胱炎、腹圧性尿失禁、骨盤臓器脱など）は女性性機能障害のリスク因子となる。

下部尿路症状と性機能障害の関連を 40～65 歳の男女で調べたデンマークの研究では、下部尿路症状はパートナーの状態、合併症とともに、男女の性機能障害の独立したリスク因子であった<sup>4)</sup>。ここから、性機能障害の患者で下部尿路症状を評価し、下部尿路症状の診療で性機能障害に配慮すべきと結論している。BACH Study の一部として行われた分析で、性欲減少や他の性機能障害は女性で男性より多く（40% vs 20%）、下部尿路症状があると男女ともその頻度が増加した<sup>2)</sup>。両者が関連する理由として、ライフスタイルの変化やうつなどの心理社会的要因が挙げられた。最近の分析では、両者の背景に神経血管系の変化があることが示されている。また、下部尿路障害の治療により女性性機能障害も改善することが報告されているが、そのメカニズムは不明確とされている<sup>5)</sup>。Female Sexual Function Index (FSFI) 質問票によるイタリアの検討では、尿失禁など下部尿路症状を有する女性の 46% が性機能障害と診断され、性欲、潤滑、性的満足、性交痛の 4 項目がコントロールより有意に劣っていた<sup>6)</sup>。FSFI を用いた日本の検討では、性機能は腹圧性尿失禁を有する女性はそうでない女性より低値を示した<sup>7)</sup>。

過活動膀胱についてのオーストリアの研究では、女性では男性より切迫性尿失禁を伴う OAB wet の割合が高く、性活動への影響について女性の 31%、男性の 24% がありと答えた<sup>8)</sup>。また、性生活の支障は過活動膀胱あり群、なし群の間だけでなく（17.6% vs 4.7%）、OAB wet、OAB dry の間でも有意差があった（25% vs 14.4%）<sup>9)</sup>。過活動膀胱に伴

う女性性機能障害は、抗コリン薬、 $\beta_3$ 作動薬、膀胱鏡下ボツリヌス毒素注入手術などで改善することが報告されている<sup>10-13)</sup>。間質性膀胱炎では、頻尿、尿意切迫感、疼痛のいずれも性的活動を低下させていた<sup>14)</sup>。

腹圧性尿失禁、切迫性尿失禁、混合性尿失禁はいずれも性機能に影響するが、タイプによる差がないとの報告<sup>15)</sup>、混合性尿失禁が最も影響が大きいとの報告<sup>16,17)</sup>がある。性交時尿失禁 (coital incontinence) の割合は高く、尿失禁のある女性の56%に認められた<sup>16)</sup>、腹圧性尿失禁患者の65%にあり、尿失禁の不安や困惑で性的活動を制約していた<sup>18)</sup>との報告がある。性交時尿失禁は腹圧性尿失禁の関与が大きく、その重症度や最大尿道閉鎖圧、腹圧下漏出時圧と関係した<sup>16,18,19)</sup>。

骨盤臓器脱は多彩な下部尿路症状を伴うほか、挿入困難や膣壁乾燥によっても性機能に影響し、骨盤臓器脱と尿失禁によるQOL・性機能の低下について多数の報告がある〔5章女性下部尿路症状とQOL p.71 参照〕。1990年代後半から腹圧性尿失禁に対してポリプロピレンメッシュテープを用いた中部尿道スリング手術 (TVT手術・TOT手術)、2004年ごろから骨盤臓器脱に対して経膣メッシュ手術が普及した。FDA警告〔CQ22 p.45 参照〕を機に膣壁メッシュ露出や性交痛、慢性疼痛が問題視され、性機能については改善と悪化、両方の報告がある<sup>20-26)</sup>。メッシュを使用しない手術や腹腔鏡手術でも性交痛や慢性疼痛は報告されており<sup>27-30)</sup>、妥当性の検証された質問票などによる検討が今後重要と考えられる。

性的活動は文化的背景により大きな差違があるため、多文化的枠組みに基づいて開発されたPelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire, IUGA-Revised (PISQ-IR) はよいツールになる可能性がある<sup>31)</sup>。

〔5章女性下部尿路症状とQOL p.72, 74 参照〕

## 参考文献

- 1) Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281: 537-544
- 2) Rosen RC, Link CL, O'Leary MP et al. Lower urinary tract symptoms and sexual health: the role of gender, lifestyle and medical comorbidities. *BJU Int* 2009; 103 (Suppl 3): 42-47
- 3) Pohnholzer A, Roehlich M, Racz U et al. Female sexual dysfunction in a healthy Austrian cohort: prevalence and risk factors. *Eur Urol* 2005; 47: 366-374
- 4) Hansen BL. Lower urinary tract symptoms (LUTS) and sexual function in both sexes. *Eur Urol* 2004; 46: 229-234
- 5) Apostolidis A, Rantell A, Anding R et al. How does lower urinary tract dysfunction (LUTD) affect sexual function in men and women? ICI-RS 2015-Part 2. *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 869-875
- 6) Salonia A, Zanni G, Nappi RE et al. Sexual dysfunction is common in women with lower urinary tract symptoms and urinary incontinence: results of a cross-sectional study. *Eur Urol* 2004; 45: 642-648
- 7) Sako T, Inoue M, Watanabe T et al. Impact of overactive bladder and lower urinary tract symptoms on sexual health in Japanese women. *Int Urogynecol J* 2011; 22: 165-169
- 8) Temml C, Heidler S, Pohnholzer A, Madersbacher S. Prevalence of the overactive bladder syndrome by applying the International Continence Society definition. *Eur Urol* 2005; 48: 622-627
- 9) Heidler S, Mert C, Wehrberger C et al. Impact of overactive bladder symptoms on sexuality in both sexes. *Urol Int* 2010; 85: 443-446
- 10) Rogers R, Bachmann G, Jumadilova Z et al. Efficacy of tolterodine on overactive bladder symptoms and sexual and emotional quality of life in sexually active women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19: 1551-1557

- 11) Zachariou A, Filiponi M. The effect of extended release tolterodine used for overactive bladder treatment on female sexual function. *Int Braz J Urol* 2017; 43: 713–720
- 12) Zachariou A, Mamoulakis C, Filiponi M et al. The effect of mirabegron, used for overactive bladder treatment, on female sexual function: a prospective controlled study. *BMC Urol* 2018; 18: 61
- 13) Balzarro M, Rubilotta E, Braga A et al. OnabotulinumtoxinA detrusor injection improves female sexual function in women with overactive bladder wet syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 225: 228–231
- 14) Yoon HS, Yoon H. Correlations of interstitial cystitis/painful bladder syndrome with female sexual activity. *Korean J Urol* 2010; 51: 45–49
- 15) Urwitz-Lane R, Ozel B. Sexual function in women with urodynamic stress incontinence, detrusor overactivity, and mixed urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1758–1761
- 16) Lau HH, Huang WC, Su TH. Urinary leakage during sexual intercourse among women with incontinence: incidence and risk factors. *PLoS One* 2017; 12: e0177075
- 17) Doğan K, Vural M, Akyüz F. Evaluation of effects of urinary incontinence subtypes on women's sexual function using the Golombok-Rust Inventory of Sexual Satisfaction. *J Obstet Gynaecol Res* 2017; 43: 551–556
- 18) Grzybowska ME, Wydra DG. Coital incontinence: a factor for deteriorated health-related quality of life and sexual function in women with urodynamic stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2017; 28: 697–704
- 19) El-Azab AS, Yousef HA, Seifeldein GS. Coital incontinence: relation to detrusor overactivity and stress incontinence. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 520–524
- 20) Aslan E, Gungor Ugurlucan F, Bilgic D et al. Effects of transobturator midurethral sling surgery on sexual functions: one-year follow-up. *Gynecol Obstet Invest* 2018; 83: 187–197
- 21) Mengerink BB, Van Leijssen SA, Vierhout ME et al. The impact of midurethral sling surgery on sexual activity and function in women with stress urinary incontinence. *J Sex Med* 2016; 13: 1498–1507
- 22) Lindquist AS, Glavind K. Long-term follow-up of sexual function in women before and after tension-free vaginal tape operation for stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2016; 27: 1571–1576
- 23) Mazouni C, Karsenty G, Bretelle F et al. Urinary complications and sexual function after the tension-free vaginal tape procedure. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 955–961
- 24) Kinjo M, Yoshimura Y, Kitagawa Y et al. Sexual activity and quality of life in Japanese pelvic organ prolapse patients after transvaginal mesh surgery. *J Obstet Gynaecol Res* 2018; 44: 1302–1307
- 25) Lucot JP, Cosson M, Bader G et al. Safety of vaginal mesh surgery versus laparoscopic mesh sacropexy for cystocele repair: results of the prosthetic pelvic floor repair randomized controlled trial. *Eur Urol* 2018; 74: 167–176
- 26) Takahashi S, Obinata D, Sakuma T et al. Tension-free vaginal mesh procedure for pelvic organ prolapse: a single-center experience of 310 cases with 1-year follow up. *Int J Urol* 2010; 17: 353–358
- 27) Lukacz ES, Warren LK, Richter HE et al. Quality of life and sexual function 2 years after vaginal surgery for prolapse. *Obstet Gynecol* 2016; 127: 1071–1079
- 28) Helström L, Nilsson B. Impact of vaginal surgery on sexuality and quality of life in women with urinary incontinence or genital descensus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 79–84
- 29) Dandolu V, Akiyama M, Allenback G, Pathak P. Mesh complications and failure rates after transvaginal mesh repair compared with abdominal or laparoscopic sacrocolpopexy and to native tissue repair in treating apical prolapse. *Int Urogynecol J* 2017; 28: 215–222
- 30) 加藤久美子, 鈴木省治, 川西秀治 ほか. 骨盤臓器脱の術式別にみた術後慢性疼痛の検討. *日泌尿会誌* 2018; 109: 90–95
- 31) 巴 ひかる, 井上 雅, 木元康介 ほか. 骨盤臓器脱, 尿失禁, 便失禁を伴う女性の性機能質問票 (PISQ-IR) の日本語版作成と言語学的妥当性の検討. *日泌尿会誌* 2014; 105: 102–111

## CQ9

## 女性下部尿路症状に対して、どのような行動療法（生活指導・理学療法）が推奨されるか？

医療専門職による生活指導，理学療法（骨盤底筋訓練，バイオフィードバック訓練，電気刺激療法など），膀胱訓練を組み合わせた行動療法統合プログラムは，無治療，薬物療法（抗コリン薬），および単独療法に対する優越性が報告され，推奨される（レベル1）。

〔推奨グレードA〕

Female（女性）および lower urinary tract symptoms（下部尿路症状）， urinary symptoms（排尿症状）， overactive bladder（過活動膀胱）かつ behavioral therapy（行動療法）， physical therapy（理学療法）をキーワードとして検索し，2011年以降において関連したRCT 1編と本ガイドライン（第1版）を引用した。

行動療法には生活指導（生活習慣の改善），理学療法（骨盤底筋訓練，フィードバック訓練，バイオフィードバック訓練，電気・磁気刺激療法），計画療法（膀胱訓練，定時排尿法，習慣排尿法，排尿促進法）などがある〔8章 治療 1. 行動療法 p.122 参照〕。これらの行動療法は単独でも有効であるが，種々の方法を組み合わせることにより効果が増強される。医療専門職が行動療法を組み合わせ，さらに監督下骨盤底筋訓練（supervised PFMT），フィードバック訓練，バイオフィードバック訓練，電気・磁気刺激療法などの専門的な治療法を併用する方法を，行動療法統合プログラム（Conservative Management Programmes または Packages: CMP または Behavioral Modification Programme: BMP）という。

第1版における2010年までの報告では，無治療（プラセボ）とのRCT（6編），抗コリン薬（あるいはその併用）との比較（3編），パンフレットや口頭指導のみの骨盤底筋訓練との比較において，行動療法統合プログラムの優越性が報告されている。それらをプールした結果では，切迫性，腹圧性，混合性尿失禁ともに治癒，改善例は対照に比べて有意に多かった<sup>1)</sup>。

2011年以降の論文としては，個々の行動療法としての報告はみられる。中国において触診などを組み合わせた骨盤底筋訓練とパンフレットのみを比較した少数例での報告はある<sup>2)</sup>。

行動療法統合プログラムと他の治療法（単独療法含む）を比較した大規模RCTの報告はみられなかった。しかしながら，本邦においても，女性下部尿路症状（尿失禁）外来などの専門外来などにおいて，行動療法統合プログラムが行われている。

〔8章 治療 1. 行動療法 p.122～138 参照〕

#### 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 女性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2013 (GL)
- 2) 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 (II)

## CQ10

## 女性過活動膀胱に対する行動療法と薬物療法の併用は推奨されるか？

併用療法と行動療法単独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いる(レベル2)。また、併用療法と抗コリン薬単独の比較でも併用療法の一定の有用性は認められている(レベル2)。 $\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬( $\beta_3$ 作動薬)との併用については、エビデンスはないが、同様の有効性が示唆される。

【抗コリン薬との併用：推奨グレードA】

Female(女性)およびlower urinary tract symptoms(下部尿路症状), urinary symptoms(排尿症状), overactive bladder(過活動膀胱), incontinence(尿失禁), かつbehavioral(行動療法), pelvic floor muscle training(骨盤底筋訓練), physical therapy(理学療法), bladder training(膀胱訓練), かつanticholinergic(抗コリン薬), antimuscarinic(抗ムスカリン薬), mirabegron(ミラベグロン)をキーワードとして検索し、367編の原著論文を得た。そのうち2011年以降における本治療法に関するRCT1編と本ガイドライン(第1版)を引用した。

第1版では、過活動膀胱と行動療法との併用療法について2010年までのRCTの論文6編を引用した。薬物療法はすべてが抗コリン薬であり、併用療法と行動療法単独の比較(2編)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いる。また、併用療法と抗コリン薬単独の比較(4編)では、トルテロジン4mg単独群(257例)とトルテロジン4mg+膀胱訓練群(244例)では改善しなかった症例数に有意差はみられず、トルテロジン4mg単独群と膀胱訓練群、併用療法群の比較では、排尿回数に併用療法群の有意な改善(尿意切迫感は有意差なし)、ソリフェナシン単独群(323例)とソリフェナシンと膀胱訓練の併用群(320例)の比較では有意差なし、トルテロジン4mg単独群(252例)とトルテロジン4mg+骨盤底筋訓練群(223例)の比較では、改善しなかった症例数に有意差はなく、24時間排尿回数、尿失禁回数には両群間に有意差が認められた。すなわち、すべての項目に有意差が認められたわけではないが、一定の有用性は認められているという結論であった<sup>1)</sup>。

2011年以降の報告では、RCTは1編みられた。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と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、尿失禁回数の減少を示した<sup>2)</sup>。

$\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬( $\beta_3$ 作動薬)との併用については、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 女性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会 編. 女性下部尿路症状診療ガイ

ドライン. リッチヒルメディカル, 2013 (GL)

- 2) 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)

## CQ11

### 女性下部尿路症状に対して、ホルモン補充療法は推奨されるか？

下部尿路症状、特に過活動膀胱の諸症状に対しては、経口投与に比べ腔内投与で有効とする報告がある(レベル1)。しかし、本邦では過活動膀胱に保険適用となるエストロゲン腔内投与製剤はない。 **【推奨グレードC1】**

2012年の *Cochrane Database Syst Rev* と2012年以降の報告を中心に female, lower urinary tract symptoms, estrogen をキーワードとして検索した6編と過活動膀胱診療ガイドライン[第2版]を引用した。

閉経後の女性の尿失禁(切迫性, 腹圧性, 混合性)を対象に2012年6月までに報告のあった34のRCTの結果をまとめた *Cochrane Database Syst Rev* では, 19,676例の尿失禁を有する女性を対象に9,599例がエストロゲン経口投与を受けており, プラセボ群に比較すると尿失禁の悪化が認められたと報告された[risk ratio (RR) 1.32, 95% CI 1.17–1.48]<sup>1)</sup>。エストロゲンとプロゲステロン併用療法でも同様の結果であった(RR 1.11, 95% CI 1.04–1.18)。一方, エストロゲン腔内投与を受けた女性では尿失禁の改善をみており(RR 0.74, 95% CI 0.64–0.86), 1日の排尿回数は1回から2回の減少と尿意切迫感の減少も認め, 腔出血, 乳房圧痛, 吐気以外の有害事象は認めなかったと報告されている<sup>1)</sup>。しかし, エストロゲン局所投与中止後も効果が持続するかについてのエビデンスはない。また, ほとんどが抱合型ウマ由来エストロゲン製剤を用いた試験であり, 他の製剤, 投与量, 投与経路などを比較したエビデンスはなかった。

その後, 前述の報告<sup>1)</sup>を含めたシステマティックレビューが報告された<sup>2)</sup>。エストロゲン腔内投与のプラセボに対する有効性が蓄尿症状や尿流動態所見でも認められ, また骨盤底筋訓練との組み合わせで腹圧性尿失禁にも有効性がみられると報告されている。

エストロゲン腔内投与と抗コリン薬との併用については, トルテロジン単独に対して抗コリン薬と経腔エストロゲンクリーム併用が過活動膀胱症状を有意に改善させるとの報告がある<sup>3)</sup>。一方で, 併用による相乗効果はなく, 特に排尿筋過活動を有する症例ではより有効性が低いと報告されている<sup>4)</sup>。この2つの報告の差異については, 患者背景の違いやエストロゲン製剤の違いが関係するのではないかと推測されている<sup>5)</sup>。これ以降の報告については, エストロゲン腔内投与先行後トルテロジンを併用することで, さらなる効果が得られたとの報告がある<sup>6)</sup>。

以上より, エストロゲンの腔内投与は過活動膀胱に有効と考えられるが, 保険適用となるエストロゲン腔内製剤はない。本邦のエストロゲン腔剤としてエストリオール腔剤

はあるが、エストラジオール錠剤ではない。また、OTC (over the counter) 薬剤 (第2種医薬品) としてエストラジオール軟膏があるが、錠剤でないこと、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<sup>7)</sup>。

エストロゲン製剤の使用に際しては経陰投与でも血中濃度の上昇が認められるため、子宮体癌と乳癌、血栓性疾患を否定しておく必要がある。

## 参考文献

- 1) Cody JD, Jacobs ML, Richardson K et al. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD001405 (Syst)
- 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) 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)
- 4) 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)
- 5) Robinson D, Cardozo L, Milsom I et al. Oestrogens and overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2014; 33: 1086–1091 (総説)
- 6) 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 (III)
- 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 (GL)

## CQ12

女性過活動膀胱に対して、抗コリン薬、 $\beta_3$ 作動薬の種類による有効性、安全性に違いはあるか？

抗コリン薬と $\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬 ( $\beta_3$ 作動薬) の有効性はほぼ同等である (レベル1)。 $\beta_3$ 作動薬は抗コリン作用に基づく副作用が少なく、安全性の面では抗コリン薬よりも優れている (レベル1)

抗コリン薬間の種類、用量、剤型により、効果や副作用に差がみられるとの報告はあるが (レベル1)、優劣について評価した報告はない。

抗コリン薬 (antimuscarinic drugs または anticholinergic drugs) と $\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬 ( $\beta_3$  adrenergic receptor agonist) をキーワードにして文献検索し、162編が検出され、このうち5編を引用した。

$\beta_3$ 作動薬と抗コリン薬の過活動膀胱治療薬内での位置づけについては、システマティックレビューが報告されており、ミラベグロン 50 mg を基準においた解析において、ソリフェナシン 10 mg のみに排尿回数、切迫性尿失禁に対する有意に高い改善効果が示された。他の抗コリン薬はいずれの用量もミラベグロン 50 mg と同程度の効果で

あった。また、ミラベグロンの口内乾燥の発現リスクはプラセボと同等であり、ほとんどの抗コリン薬よりも有意に低いことが報告されている<sup>1)</sup>。

また、64の論文のネットワークメタ解析では、ミラベグロンはすべての評価項目においてプラセボと比較して有意な改善が認められた。ミラベグロン 50 mg と比較すると、フェソテロジン 8 mg, ソリフェナシン 10 mg, ソリフェナシン 5 mg とミラベグロン 25 mg または 50 mg の併用療法はいくつかの項目で有意に高い有効性がみられた<sup>2)</sup>。また、本剤 50 mg は口内乾燥, 便秘, 尿閉についても抗コリン薬単独投与, あるいは薬剤の併用療法と比較していくつかの項目で忍容性がより良好であることが示唆された。

また、抗コリン薬間での違いについては、過活動膀胱に対する薬物療法の76試験のシステマティックレビュー<sup>3)</sup>がある。トルテロジン対オキシブチニンでは、QOL や patient reported cure/improvement, 24時間での尿失禁については差はみられなかったが、トルテロジンのほうが、副作用による脱落は少なかった。ソリフェナシン対トルテロジンでは、QOL, patient reported cure/improvement, 24時間の尿失禁, 尿意切迫感回数でソリフェナシンが有意に改善しており、総じてソリフェナシンが好ましかった。副作用による脱落, 口内乾燥は2剤間で差はなかったが、sensitivity分析ではソリフェナシンによる口内乾燥はトルテロジン即放剤に比べて有意に低かった。フェソテロジン 8 mg 対トルテロジン徐放剤の比較では、QOL, patient reported cure/improvement, 24時間の尿失禁回数, 排尿回数, 尿意切迫感回数でフェソテロジンのほうが有意に良好であった。しかし、フェソテロジンでは投与12週後の副作用による脱落, 口内乾燥のリスクが有意に高かった。

徐放剤間での比較では、口内乾燥のリスクはトルテロジン徐放剤のほうがオキシブチニン徐放剤より低かったが、オキシブチニン貼付剤とトルテロジン徐放剤の間での差はなかった。オキシブチニン貼付剤では12週後に皮膚反応がみられた患者がいた。

さらに、最近の53試験を用いたネットワークメタ解析では、ソリフェナシン 5 mg はトルテロジン 4 mg に比べて、尿失禁, 切迫性尿失禁の改善については有意に有効性が優れたが、ソリフェナシン 10 mg に比べると効果が少なかった<sup>4)</sup>。その他の抗コリン薬と比べて有効性に差はみられなかった。排尿回数においてソリフェナシン 5 mg は他の抗コリン薬と有意な差がみられなかった。ソリフェナシン 10 mg は 5 mg より有意に効果が高かった。ソリフェナシン 5 mg は口内乾燥に関してはフェソテロジン 8 mg, オキシブチニン徐放剤 10 mg, オキシブチニン即放剤 9~15 mg, トルテロジン即放剤 4 mg, プロピベリン 20 mg, ソリフェナシン 10 mg よりリスクが低かった。霧視については他の抗コリン薬とは差はみられず、便秘についてもトルテロジン即放剤 4 mg および徐放剤 4 mg, フェソテロジン 4 mg を除いたほとんどの薬剤との間に差はみられなかった。

日本人過活動膀胱患者に対するRCT 10件を対象とした、過活動膀胱治療薬の有効性と安全性に関するメタ解析の報告がある<sup>5)</sup>。薬剤の効果については、抗コリン薬の中ではソリフェナシン 10 mg が排尿回数, 尿意切迫感回数, 切迫性尿失禁回数, 排尿量(結果未表示)の有効性解析項目について最も高い改善効果を示し、ソリフェナシン 5 mg がそれに次いだ。また、 $\beta_3$ 作動薬ミラベグロンについては、上記評価項目ですべての抗

コリン薬の平均差の範囲内にあることが示された。

安全性では、口内乾燥については、イミダフェナシン 0.2 mg が、プラセボに比べ有意に高いオッズ比ではあったが、抗コリン薬の中では発現率が最も低かった。また、ミラベグロンはプラセボと有意差のない発現率であった。便秘については、抗コリン薬の中ではオキシブチニン（貼付）の発現率が最も低く、プラセボと有意差がなかった。ミラベグロンもプラセボと有意差のない発現率であった。

### 参考文献

- 1) Maman K, Aballea S, Nazir J et al. Comparative efficacy and safety of medical treatments for the management of overactive bladder: a systematic literature review and mixed treatment comparison. *Eur Urol* 2014; 65: 755–765 (Syst)
- 2) 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)
- 3) Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G et al. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD005429 (Syst)
- 4) Nazir J, Kelleher C, Aballéa S et al. Comparative efficacy and tolerability of solifenacin 5 mg/day versus other oral antimuscarinic agents in overactive bladder: a systematic literature review and network meta-analysis. *Neurourol Urodyn* 2018; 37: 986–996 (Syst/Meta)
- 5) 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)

## CQ13

### 女性過活動膀胱に対して、抗コリン薬と $\beta_3$ 作動薬の併用療法は推奨されるか？

抗コリン薬であるソリフェナシンと $\beta_3$ 作動薬であるミラベグロンの併用投与の有効性・安全性は、海外で行われた試験によって確認されたことから（レベル1）、ソリフェナシンとミラベグロンの併用投与については単独投与で効果が不十分な場合に推奨される。

〔推奨グレードA〕

他の抗コリン薬とミラベグロンの併用投与についての安全性と有効性についての結果も報告された。

〔推奨グレードB〕

ビベグロンと抗コリン薬との併用療法については十分な検証はなされていない。

〔推奨グレードC1〕

抗コリン薬 (antimuscarinic drugs または anticholinergic drugs),  $\beta_3$  アドレナリン受容体作動薬 ( $\beta_3$  adrenergic receptor agonist), 併用療法 (combination therapy) をキーワードにして文献検索し, 19 編が検出され, このうち 6 編を引用し, 最近の論文を 2 編追加した。

$\beta_3$  作動薬と抗コリン薬との併用については, ミラベグロンとソリフェナシンの併用療法の報告がなされている。

海外臨床第II相試験では, ソリフェナシン 5 mg 単独投与に比べて, ソリフェナシン (5 mg または 10 mg) とミラベグロン (25 mg または 50 mg) 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 10 mg 単独で 5.1%，ソリフェナシン 10 mg + ミラベグロン 50 mg 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<sup>1)</sup>。

ソリフェナシン 5 mg を 4 週間投与後に尿失禁が残存する症例に対して、ミラベグロン 25 mg（4 週後に 50 mg への増量）を追加投与、あるいはソリフェナシン 5 mg を継続、ソリフェナシンを 10 mg に増量する群の 3 群を比較する試験（BESIDE 試験）では、併用療法群はソリフェナシン 5 mg 群に比較して尿失禁回数、排尿回数において有意な改善を示した。併用療法群はソリフェナシン 10 mg 群と同等の有効性を示した<sup>2)</sup>。併用療法群において、問題となるような副作用は認められなかった。

また、ソリフェナシン 5 mg + ミラベグロン 25 mg、ソリフェナシン 5 mg + ミラベグロン 50 mg、ソリフェナシン 5 mg、ミラベグロン 25 mg、ミラベグロン 50 mg、プラセボを 12 週間投与する試験（SYNERGY 試験）においては、ミラベグロンとソリフェナシンの併用の 2 群ではそれぞれの薬剤の単独投与群に比較して、ほぼすべての評価項目で有意な改善を示した<sup>3)</sup>。また、ミラベグロン 50 mg 併用群のほうが、25 mg 併用群より有効性の効果は大きかった。副作用については問題になるようなものは認められなかった。

国内での臨床第 IV 相試験では、ソリフェナシン（2.5 mg または 5 mg）の先行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、必要に応じて 8 週の時点で 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、過活動膀胱症状の有意な改善を認めた<sup>4)</sup>。

海外で行われた併用療法の長期試験（SYNERGY II 試験）では OAB wet 患者を対象として、ソリフェナシン 5 mg + ミラベグロン 50 mg、ソリフェナシン 5 mg、ミラベグロン 50 mg の投与が 12 カ月間行われた<sup>5)</sup>。有害事象の発生率は併用群 49%、ソリフェナシン群 44%、ミラベグロン群 41% であった。重篤な有害事象の発生率は、それぞれ 6.1%、5.9%、3.9% であった。併用群はそれぞれの単独群に比較して尿失禁回数、排尿回数を有意に改善した。

ミラベグロン 50 mg と各種抗コリン薬（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 4 mg）との併用療法（52 週）に関する試験（MILAI II 試験）が本邦で行われた<sup>6)</sup>。すべての併用群で有効性の全項目（OABSS、OAB-q SF、排尿日誌）で、ベースラインに比し有意な改善を認めた。OABSS 合計スコアは MCIC（minimal clinically important change: 3 ポイント）以上の改善を示し、OAB-q SF の各スコアは MID（minimal important difference: 10 ポイント）以上の改善を示した。これらの改善は 4 群でほぼ同様であり、52 週の治療期を通じて維持された。副作用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。

ミラベグロン 50 mg（国内承認用量）を過活動膀胱患者に 52 週間投与した際の安全性お

よび有効性を検討した試験では、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実施されているが(抗コリン薬の併用可)<sup>7)</sup>、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)との併用療法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。

ビベグロンの第II相試験では、トルテロジン4mgとビベグロン50mg、100mgとの併用療法が行われ、併用群ではビベグロンまたはトルテロジン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4mgの併用群ではトルテロジン4mg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>8)</sup>。口内乾燥はトルテロジン単独群、トルテロジンとビベグロン併用群でビベグロン単独群、プラセボ群に比較して高かった。

### 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) 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)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 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. 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)
- 7) 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 (I)
- 8) 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)

## CQ14

## 過活動膀胱治療薬は、認知機能に影響を与えるか？

抗コリン薬の有効性と安全性は確認されているが（レベル 1）、中枢性副作用に関するエビデンスレベルの高い報告は少ない。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。

$\beta_3$ 作動薬の認知機能に対する影響については少数例での報告があり、明らかな副作用を認めていないが、結論を得るためにはエビデンスの集積が必要である。

過活動膀胱診療ガイドライン [第 2 版] の CQ においては、抗コリン薬投与のみに関する記述である。現在、過活動膀胱治療薬として  $\beta_3$  作動薬のミラベグロンが上市されているため、mirabegron（ミラベグロン）と dementia（認知症）もしくは cognitive（認知）をキーワードとして文献を検索し 14 編を得た（2018 年 10 月までの検索）。14 編中 10 編は総説であり、実際の認知症患者に投与した原著論文を 1 編認めた。

平成 30（2018）年 5 月 29 日付けで、厚生労働省より「高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）について」の通知が発出された。その指針の中で、抗コリン作用を有する薬剤は、口渴、便秘のほかに中枢神経系への有害事象として認知機能低下やせん妄などを引き起こすことがあるので注意が必要であると通知された。特に抗コリン作用については、単独の薬剤の作用ではなく、服用薬剤の総コリン負荷が重要とされ、有害事象のリスクを示す指標として Anticholinergic Risk Scale（ARS）などが示された。他の薬効群の薬剤との相互作用に関する注意薬剤としては、過活動膀胱治療薬（ムスカリン受容体拮抗薬）のオキシブチニン、プロピペリン、ソリフェナシンなどが挙げられている<sup>1)</sup>。

本邦では、Yoshida ら<sup>2)</sup> は、調剤レセプトデータベースを用いて、Anticholinergic Cognitive Burden Scale（ACB）により<sup>3)</sup>、処方された抗コリン薬の ACB スコアを計算したところ、非過活動膀胱患者は平均 1.1 であったのに対し、過活動膀胱患者では平均 3.2 であり、抗コリン負荷が大きかったと報告している。

過活動膀胱診療ガイドライン [第 2 版] において、「軽度の認知症を有する高齢過活動膀胱患者に対して、抗コリン薬投与は推奨されるか？」の CQ が掲載されており、「軽度の認知症を有する高齢者においても、抗コリン薬の有効性と安全性は確認されており、抗コリン薬の投与は可能であるが（レベル 1）、中枢性副作用報告については、エビデンスレベルの高い報告が少なく、認知機能悪化の例も報告されていることから、注意深い投与が必要である（レベル 5）」と記載されている<sup>4)</sup>。

高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015 においては、「ムスカリン受容体拮抗薬の投与で認知機能は低下するか？」の CQ が掲載されており、「ムスカリン受容体拮抗薬は中枢系の副作用を及ぼす可能性があり、メタ解析が行われている。経口オキシブチニンは認知機能を低下させる可能性があり、高齢者には可能な限り使用を控える（エビデンスの質：高、推奨度：強）」と記載されている<sup>5)</sup>。なお、フェソテロジンには高齢者の認知機能への影響を評価した報告があり、その詳細は「8 章 2. 薬物療法」p.150 を参照さ

りたい。

$\beta_3$  作動薬ミラベグロンの認知機能に対する影響については、中枢神経疾患 (27 例)、パーキンソン病 (6 例)、認知症 (11 例) 患者の過活動膀胱症状に対するミラベグロン 25 mg 投与の報告を認める。過活動膀胱への有効性は認めているが、副作用としてめまいと排尿困難を 3 例に認めている。しかし、中枢系の副作用は認めていない<sup>6)</sup>。なお、ミラベグロンの市販後調査 (9,795 例) では、中枢系の副作用としては、めまい 27 例 (0.28%)、頭痛 10 例 (0.10%) を認めるが、認知機能に関する有害事象報告は認めていない<sup>7)</sup>。

### 参考文献

- 1) 厚生労働省. 高齢者の医薬品適正使用の指針 (総論編) について (平成 30 年 5 月 29 日付け医政安発 0529 第 1 号・薬生安発 0529 第 1 号) <https://www.mhlw.go.jp/stf/houDou/0000208852.html>
- 2) 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 (IV)
- 3) 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
- 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) 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班. 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)
- 6) 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)
- 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)

## CQ15

女性難治性過活動膀胱に対する仙骨神経刺激療法と膀胱鏡下ボツリヌス毒素注入手術は推奨されるか？

難治性過活動膀胱に対する治療法として、仙骨神経刺激療法と膀胱鏡下ボツリヌス毒素注入手術の有効性は報告されている。両者を比較した RCT では、ほぼ同等であった (レベル 2)。費用対効果は、長期的には仙骨神経刺激療法が優れている。

〔仙骨神経刺激療法：推奨グレード B〕

〔膀胱鏡下ボツリヌス毒素注入手術：推奨グレード保留 (保険申請中)〕

Female (女性) および overactive bladder (過活動膀胱), incontinence (尿失禁), かつ sacral neuromodulation (仙骨神経変調療法) または sacral nerve stimulation (仙骨神経刺激療法) と botulinum toxin (ボツリヌス毒素) をキーワードとして検索し、114 編の原著論文を得た。そのうち 2011 年以降における本治療法に関する RCT 2 編を含めた 9 編を引用した。

難治性過活動膀胱に対して、仙骨神経刺激療法（仙骨神経変調療法）と膀胱鏡下ボツリヌス毒素注入手術の有効性は欧米では多数の報告がある。本邦においては、前者は2017年に保険適用となったが、後者は現在申請中である。

仙骨神経刺激療法の長所としては、植込み時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、植込み装置は長期間効果が持続すること、便失禁にも効果があることなどである。短所としては、手術が2度必要となること、既定の撮像条件下での頭部など一部を除いてMRIが取れなくなること、電極装置、およびリードを装着するために感染、疼痛などの合併症がみられることなどが挙げられる。

膀胱鏡下ボツリヌス毒素注入手術は局所麻酔でも可能で、手技が簡便で、副作用も軽度の尿路感染、出血などで重篤なものは少ないという利点がある反面、毒素の効果の持続は平均6~7カ月（5~11カ月）のために反復して注入を行う必要があること、術後に排尿障害（尿閉含む）がみられることがある、という欠点がある。

仙骨神経刺激療法と膀胱鏡下ボツリヌス毒素注入手術を比較したRCTには以下のものがある。

膀胱鏡下ボツリヌス毒素（200 U）注入手術（192例）と仙骨神経刺激療法（189例）を比較したRCTでは、6カ月後においては前者に少数ながら有意な尿失禁回数の減少がみられ（-3.9回 vs -3.3回,  $p=0.01$ ）、過活動膀胱質問票（OAB-q SF）における有意な改善がみられた（ROSETTA試験<sup>1)</sup>。便利度（convenience）、有害事象、リスクは差がみられず、尿路感染は前者に多かった<sup>1)</sup>。2年後の比較では、尿失禁回数の減少は同等（-3.88回 vs -3.5回）で、膀胱鏡下ボツリヌス毒素注入手術群のほうが満足度、治療の忍容度は高かったが、尿路感染は多く、6%の症例に自己導尿が必要であった<sup>2)</sup>。効果の特徴としては、加齢と体重増加は両治療群における尿失禁改善効果の低下に関連し、高齢と機能的併存疾患指数（functional comorbidity index）の増加は、膀胱鏡下ボツリヌス毒素注入手術群での尿失禁改善効果の低下と関連していた<sup>3)</sup>。

膀胱鏡下ボツリヌス毒素注入手術無効、あるいはより長期の効果を期待した20例の過活動膀胱女性に対し、仙骨神経刺激療法を施行した結果、14例（70%）に試験刺激が有効なため刺激装置植込み術を施行し、5例は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>4)</sup>。

50例の過活動膀胱患者に膀胱鏡下ボツリヌス毒素注入手術と仙骨神経刺激療法のどちらを選択するかという調査を行ったところ、74%が膀胱鏡下ボツリヌス毒素注入手術を選択し、26%が仙骨神経刺激療法を選択した。その理由は、膀胱鏡下ボツリヌス毒素注入手術選択群では、仙骨神経刺激療法で異物が臀部に入ることを嫌がった、膀胱鏡下ボツリヌス毒素注入手術では治療までの待ちが少ない、効果の発現が早い（膀胱鏡下ボツリヌス毒素注入手術は3~5日以内だが、仙骨神経刺激療法は2週間以内）ということであった。仙骨神経刺激療法のほうを選択した理由は、反復注入、膀胱鏡下ボツリヌス毒素注入手術による尿閉リスクを嫌った、とのことであった<sup>5)</sup>。

米国において、膀胱鏡下ボツリヌス毒素注入手術と仙骨神経刺激療法の費用対効果分析を比較した報告では、2年間に於いて仙骨神経刺激療法は膀胱鏡下ボツリヌス毒素注

入手術に比べてより高価(\$15,473 vs \$4,392)で、より有効(質調整生存年: QALY 7.73 vs 1.63)であった。増分費用効果比(incremental cost-effectiveness ratio: ICER)は\$116,427で、この数値は通常受け入れられるICERの境界基準値(\$50,000あるいは\$100,000を設定)を上回っており、膀胱鏡下ボツリヌス毒素注入手術のほうが、仙骨神経刺激療法よりも費用対効果に優れていることが報告された<sup>6)</sup>。また、オランダにおける検討では当初は仙骨神経刺激療法の費用対効果は優れなかったが、5年後でICERは€27,991/QALYとなり、基準の€40,000を下回っていたので費用対効果に優れると結論された<sup>7)</sup>。スペインおよびイタリアにおける費用対効果分析でも同様に、仙骨神経刺激療法における10年後のICERは、膀胱鏡下ボツリヌス毒素注入手術に比較してICER境界基準値の€30,000あるいは€40,000を下回っており、長期的には費用対効果に優れていると結論された<sup>8,9)</sup>。

[8章治療2.薬物療法 g.ボツリヌス毒素 p.163~165,

3.神経変調療法 3)仙骨神経刺激療法または仙骨神経変調療法 p.181~183 参照]

## 参考文献

- 1) 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)
- 2) 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)
- 3) 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 (III)
- 4) 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)
- 5) Balchandra P, Rogerson L. Women's perspective: intra-detrusor botox versus sacral neuromodulation for overactive bladder symptoms after unsuccessful anticholinergic treatment. *Int Urogynecol J* 2014; 25: 1059–1064 (IV)
- 6) Siddiqui NY, Amundsen CL, Visco AG et al. Cost-effectiveness of sacral neuromodulation versus intravesical botulinum A toxin for treatment of refractory urge incontinence. *J Urol* 2009; 182: 2799–2804 (III)
- 7) 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)
- 8) Arlandis S, Castro D, Errando C et al. Cost-effectiveness of sacral neuromodulation compared to botulinum neurotoxin A or continued medical management in refractory overactive bladder. *Value Health* 2011; 14: 219–228 (III)
- 9) 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)

## CQ16

混合性尿失禁に対して、抗コリン薬、 $\beta_3$ 作動薬は推奨されるか？

切迫性尿失禁が優位の混合性尿失禁には、抗コリン薬は有効である（レベル1）。

【推奨グレードA】

混合性尿失禁に対する $\beta_3$ 作動薬を用いたRCTは存在しない。しかし、過活動膀胱に対する $\beta_3$ 作動薬の有効性より、混合性尿失禁にも抗コリン薬と同等の有効性があることが推察される。今後のエビデンスの集積が必要である（レベル5）。

【推奨グレードC1】

Mixed urinary incontinence（混合性尿失禁）、anti-cholinergics（抗コリン薬）、beta-3 adrenergic receptor agonist（ $\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬）をキーワードとして組み合わせ検索したところ、mixed urinary incontinenceとanti-cholinergicsの掛け合わせでは44編の論文を得たが、mixed urinary incontinenceとbeta-3 adrenergic receptor agonistの掛け合わせでは1編も検出されなかった。この44編の論文のうちRCTの論文5編と総説1編を引用した。

Goldfischerらは、切迫性尿失禁あるいは尿意切迫感優位の混合性尿失禁を有する患者626例（女性542例、男性84例）を対象としたオキシブチニン経皮ゲル（OTG）3%の無作為化二重盲検比較試験を行い、OTG 3% 84 mg/日は切迫性尿失禁あるいは尿意切迫感優位の混合性尿失禁症状を有意に改善したとしている<sup>1)</sup>。なお、本邦ではオキシブチニン経皮吸収型製剤は承認済みであるが、オキシブチニン経皮ゲルは未承認である。

Staskinらの報告では、1,041例の混合性尿失禁女性でソリフェナシン（5 mg, 10 mg）とプラセボの12週間にわたる二重盲検試験を行い、過活動膀胱関連の頻尿、尿失禁、尿意切迫感がプラセボに比べて有意に改善したとしている<sup>2)</sup>。さらに、本試験433例のサブグループで、ソリフェナシン（5 mg, 10 mg）の非盲検研究を40週まで継続し、症状の改善が長期に継続することも示している。

Kelleherらは、過活動膀胱に対するソリフェナシンの有効性を評価する目的で行われた研究結果のサブグループ解析を行い、混合性尿失禁（1,041例）あるいは切迫性尿失禁のみ（1,648例）の患者に対するソリフェナシン（5 mg, 10 mg）の有効性を評価している<sup>3)</sup>。これによれば、ソリフェナシン群ではプラセボと比べ、混合性尿失禁（MUI）群および切迫性尿失禁（UII）群ともに有意に多くの患者で尿失禁の消失を認めた（MUI：5 mg 43%、10 mg 49%、UII：5 mg 55%、10 mg 54% vs プラセボ MUI：33%、UII：35%）。

Dmochowskiらは、尿意切迫感とMUIを有する患者を対象にオキシブチニン経皮吸収型製剤（oxybutynin-TDS）の治療効果を評価した2つの二重盲検第III相臨床試験を併せた評価を行い、尿失禁回数および排尿回数、さらに1回排尿量の3項目で、oxybutynin-TDSがプラセボと比較して有意に改善効果のあることを示した<sup>4)</sup>。なお、本研究の参加者は切迫性症状優位の混合性尿失禁患者であった。

Khullarらは、尿意切迫感優位の混合性尿失禁女性854例を対象とし、トルテロジン徐放剤の有効性を、無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験により評価している<sup>5)</sup>。こ

れによれば、トルテロジン徐放剤 4 mg の 8 週間投与は、プラセボと比較し 1 週間の切迫性尿失禁回数を有意に減少させた (-12.3 vs -8.0,  $p < 0.0001$ )。ただし、トルテロジン群の腹圧性尿失禁回数は治療前後で有意な変化を認めず、トルテロジン徐放剤は腹圧性尿失禁の存在に影響を受けることなく、混合性尿失禁女性の切迫性尿失禁回数を減少させると結論している。

$\beta_3$  作動薬の混合性尿失禁に対する効果を RCT で検討した報告は現在までないが、専門家の意見によれば、過活動膀胱に対する  $\beta_3$  作動薬の有効性は確立されているため、抗コリン薬と同様に混合性尿失禁にも有効であろうと推察されている<sup>6)</sup>。今後のエビデンスの集積が必要である。

### 参考文献

- 1) 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)
- 2) Staskin DR, Te AE. Short- and long-term efficacy of solifenacin treatment in patients with symptoms of mixed urinary incontinence. *BJU Int* 2006; 97: 1256-1261 (I)
- 3) Kelleher C, Cardozo L, Kobashi K, Lucente V. Solifenacin: as effective in mixed urinary incontinence as in urge urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006; 17: 382-388 (I)
- 4) Dmochowski RR, Nitti V, Staskin D et al. Transdermal oxybutynin in the treatment of adults with overactive bladder: combined results of two randomized clinical trials. *World J Urol* 2005; 23: 263-270 (I)
- 5) Khullar V, Hill S, Laval KU et al. Treatment of urge-predominant mixed urinary incontinence with tolterodine extended release: a randomized, placebo-controlled trial. *Urology* 2004; 64: 269-274 (I)
- 6) Lee EW, Kobashi KC. Mixed incontinence: what takes precedence in its management? *Curr Urol Rep* 2014; 15: 461 (総説)

## CQ17

女性下部尿路症状に対して、健康食品・サプリメントなどの代替療方は推奨されるか？

適切な摂取量が明確でなく、効果の一貫性が十分でない。 **【推奨グレード C1~C2】**

### 1) ビタミン

ビタミン C の過剰摂取は、下部尿路症状を悪化させるとの報告を認める。ビタミン D の服用は下部尿路症状を改善させるとの報告がある一方で、相関はないとの報告を認める。ビタミン B<sub>12</sub> の服用と尿失禁の変化とは関係がなかったとの報告がある。

**【推奨グレード C2】**

Female (女性) および lower urinary tract symptoms (下部尿路症状), alternative therapy (代替療法), complementary therapy (補完療法), diet (食事), herb, vitamin (ビタミン), cucurbita pepo (ペポカボチャ) をキーワードとして文献を検索し (2018 年 10 月まで) 1,452 編を得た。ビタミンに関する報告を認め、9 編を引用した。

30～79歳の米国男女2,825名に対して、5年間の食事およびサプリメントとしてのビタミンC摂取について健康栄養調査を行った結果では、ビタミンCの摂取と下部尿路症状悪化の相関を認めたとの報告<sup>1)</sup>や、30～79歳の米国女性2,060名に対して過去数年の食事とサプリメントの摂取と下部尿路症状について調査を行ったところ、ビタミンCの過剰摂取は蓄尿症状、尿失禁に相関したとの報告<sup>2)</sup>を認める。

1,881名の20歳以上の米国女性に健康栄養調査を行った結果では、全体の23%で骨盤底疾患を認めたが、年齢にかかわらず血中ビタミンD濃度の低下は骨盤底疾患・尿失禁と有意に相関したとの報告<sup>3)</sup>、平均年齢74歳の米国男女350名に対して血中ビタミンD濃度と尿失禁の関連性を評価したところ、ビタミンD不足と尿失禁の相関を認めたとの報告<sup>4)</sup>、平均年齢72歳のトルコの男女705名を対象として、血中ビタミンD濃度と尿失禁の関連性を評価したところ、ビタミンD不足と過活動膀胱との相関を認め、失禁のタイプではビタミンD不足と切迫性尿失禁と相関を認めたとの報告<sup>5)</sup>、156名のトルコの閉経後女性で骨盤底筋力低下と血中ビタミンD濃度との関連を調べた結果ではビタミンD不足と相関したとの報告<sup>6)</sup>、297名のノルウェーの閉経後女性に対して、ビタミンDを週2回1年間にわたって多く摂取した群と、摂取しなかった群で下部尿路症状の比較を行ったところ、多く摂取した群では尿失禁の程度が改善したとの報告<sup>7)</sup>を認める。

その一方では、20歳以上の韓国女性6,451名での健康栄養調査の結果では、血中ビタミンD濃度と切迫性尿失禁とは関連性を認めなかったとの報告を認める<sup>8)</sup>。

また、平均年齢72歳の119名のカナダの男女に対する健康栄養調査の結果では、血中ビタミンB<sub>12</sub>濃度と尿失禁とは関係がなかったとの報告<sup>9)</sup>を認める。

## 2) ペポカボチャ

薬用ペポカボチャ種子抽出エキスは過活動膀胱症状の改善に有効であったとの報告を認めるが(レベル4)、有効性を支持する根拠は十分ではない。 **【推奨グレードC1】**

Lower urinary tract symptoms (下部尿路症状), incontinence (失禁), overactive bladder (過活動膀胱) と cucurbita pepo (ペポカボチャ) をキーワードとして文献を検索し(2019年3月まで)2編を得た。

ペポカボチャ種子抽出エキスにはビタミン類, リノール酸, オレイン酸, 微量元素が含まれる。

ドイツの前立腺肥大症患者2,245例を対象に12週間投与したところ、国際前立腺症状スコアを41.4%, QOLスコアを46.1%改善したとの報告<sup>10)</sup>を認める。女性を含む本邦での報告では、45名の健常ボランティア(男性25名, 女性20名, 年齢41～80歳)を対象として、ペポカボチャ種子抽出エキスを12週間、毎日経口投与したところ、12週後に過活動膀胱症状スコアのすべての項目が有意に改善したとの報告<sup>11)</sup>があるが、根拠は十分ではない。

## 参考文献

- 1) Curto TM, Giovannucci EL, McKinlay JB, Maserejian NN. Associations between supplemental or dietary intake of vitamin C and severity of lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2015; 115: 134–142 (IV)
- 2) Maserejian NN, Giovannucci EL, McVary KT, McKinlay JB. Intakes of vitamins and minerals in relation to urinary incontinence, voiding, and storage symptoms in women: a cross-sectional analysis from the Boston Area Community Health survey. *Eur Urol* 2011; 59: 1039–1047 (IV)
- 3) Badalian SS, Rosenbaum PF. Vitamin D and pelvic floor disorders in women: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 795–803 (IV)
- 4) Vaughan CP, Tangpricha V, Motahar-Ford N et al. Vitamin D and incident urinary incontinence in older adults. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70: 987–989 (IV)
- 5) Kilic MK, Kizilarslanoglu MC, Kara O et al. Hypovitaminosis D is an independent associated factor of overactive bladder in older adults. *Arch Gerontol Geriatr* 2016; 65: 128–132 (IV)
- 6) Aydogmus S, Kelekci S, Aydogmus H et al. Association of antepartum vitamin D levels with postpartum pelvic floor muscle strength and symptoms. *Int Urogynecol J* 2015; 26: 1179–1184 (IV)
- 7) Oberg J, Verelst M, Jorde R et al. High dose vitamin D may improve lower urinary tract symptoms in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 173: 20–32 (II)
- 8) Lee HS, Lee JH. Vitamin D and urinary incontinence among Korean women: a propensity score-matched analysis from the 2008–2009 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *J Korean Med Sci* 2017; 32: 661–665 (IV)
- 9) Garcia A, Smith M, Freedman M. Vitamin B12 deficiency and incontinence in older people. *Can J Urol* 2000; 7: 1077–1080 (IV)
- 10) Friederich M, Theurer C, Schiebel-Schlösser G. Prosta Fink Forte capsules in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Multicentric surveillance study in 2245 patients. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2000; 7: 200–204 (IV)
- 11) Nishimura M, Ohkawara T, Sato H et al. Pumpkin seed oil extracted from cucurbita maxima improves urinary disorder in human overactive bladder. *J Tradit Complement Med* 2014; 4: 72–74 (IV)

## CQ18

## 女性低活動膀胱の治療には何があるか？

低活動膀胱を適応とした薬剤はないが、尿排出障害の薬剤として、ベタネコール、ジスチグミン、ウラピジルがある。現在、低活動膀胱患者を対象とした薬剤試験が進行中である。

〔ベタネコール、ジスチグミン：推奨グレードC1〕

〔ウラピジル：推奨グレードB〕

間欠導尿は尿道留置カテーテルと比較した場合に、尿路感染症の予防や、尿閉症例の術後の膀胱機能の早期回復に有用とする根拠がある。尿排出障害時の尿ドレナージ法として最も好ましい方法である。

〔推奨グレードB〕

尿道留置カテーテルは尿を膀胱から排出することは可能であるが、長期留置の場合、QOLが障害され、合併症の頻度が高い。短期の留置以外は間欠自己導尿などの他の治療が困難な場合にのみ適応とされる。

〔推奨グレードC1〕

ICS（国際禁制学会）は排尿筋低活動については、「（排尿筋低活動とは）排尿筋収縮力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状態」と定義しているが<sup>1)</sup>、低活動膀胱についての明白な定義はなく、最近ICSが以下のような提言を行っている。「Underactive bladder is characterized by

slow urinary stream, hesitancy and straining to void, with or without a feeling of incomplete bladder emptying and dribbling, often with storage symptoms.」<sup>2)</sup>

これまで明らかな定義がなかったために低活動膀胱についての病態の解明や疫学研究、治療薬の開発などは遅れているのが現状である。低活動膀胱を適応疾患とした薬剤は今のところ存在しないが、尿排出障害の治療薬としていくつの薬剤が使用されている。

## 1. 薬物療法

**ベタネコール、ジスチグミン：推奨グレード C1**

**ウラピジル：推奨グレード B**

低活動膀胱 (underactive bladder) または排尿筋低活動 (detrusor underactivity) と薬物療法 (pharmacological treatment) をキーワードにして検索したが、新たなものはなく、本ガイドライン (第 1 版) と新規開発薬である WEB 上の 2 編を引用した。

ベタネコールとジスチグミンは、「神経因性膀胱を原因とする低緊張性膀胱による排尿障害」が適応となっている。

ベタネコールの作用機序としては、膀胱平滑筋のムスカリン受容体に働き、膀胱平滑筋の収縮を増強する。しかし、ニコチン作用を弱いながら有しているために尿道内圧を増加させ、逆に残尿を増加させる場合があるので、注意が必要である。一般に使用される量では心血管系にはほとんど作用しないが、投与量が多くなると血管拡張、徐脈、心拍出量の低下などがみられる<sup>3)</sup>。

また、ジスチグミンはアセチルコリンを分解するコリンエステラーゼを阻害することにより、アセチルコリンの作用を増強する効果を有する。コリンエステラーゼ阻害薬の一つである。ジスチグミンの作用時間は 12~24 時間と長く、実地診療で用いられており、膀胱内圧を上昇させる作用がある。ジスチグミンの服用により軽度の腹痛や下痢はしばしばみられることがあるが、重篤な副作用として、コリン作動性クリーゼがある<sup>3)</sup>。

また、女性で唯一尿道抵抗を減弱させる薬剤として使用可能な薬剤はウラピジルである。神経因性膀胱に伴う排尿困難に対して、この薬剤は内圧尿流検査 (pressure-flow study: PFS) を用いた RCT がなされ、有効性が確認された<sup>3)</sup>。

最近、低活動膀胱患者を対象とした臨床試験が行われている。TAC-302 はシクロヘキサノン長鎖飽和脂肪アルコールで、フランスのパスツール研究所が東南アジアに生息する *Hygrophilia erecta* Hichr から抽出したもので、ベトナムやインドでは伝統的な創傷治療薬として使われてきた。TAC-302 は神経突起への伸長作用を有することから神経栄養因子作用 (neurotrophic factor action) があるといわれており、神経細胞の生存、成長、機能維持、神経損傷の修復、末梢神経の再生などの作用が認められている。現在、過活動膀胱を有する排尿筋低活動患者を対象とした臨床試験 (治験) が進行中である<sup>4)</sup>。

また、ASP8302 はムスカリン M<sub>3</sub> 受容体陽性アロステリック修飾物質である。陽性アロステリック修飾物質 (positive allosteric modulator: PAM) とは、内因性アゴニスト結合

部位とは異なる部位（アロステリック部位）に結合し、内因性アゴニスト活性を促進する。単独では作用せず、内因性アゴニスト受容体活性化時のみの活性を調節するため受容体選択性を得やすい。また、不必要な受容体活性化や受容体サブタイプ非選択的な副作用を回避できると考えられる。現在、低活動膀胱患者を対象とした第II相試験が進行中である<sup>5)</sup>。

## 2. その他の低活動膀胱の治療法

### 1) 間欠導尿

#### 推奨グレードB

低活動膀胱（underactive bladder）または排尿筋低活動（detrusor underactivity）と間欠導尿（intermittent catheterization）をキーワードにして検索したが、新たなものはなく、本ガイドライン（第1版）に引用された3編を引用した。

患者自身や介護者により間欠的に導尿を行う手技である。患者のQOLは留置カテーテルより優れると推定される。症候性の尿路感染症も、尿道留置カテーテル群（40例）と間欠導尿群（40例）の比較では、後者で有意に発症が少なかった<sup>6)</sup>。

脊髄損傷後の169例の患者の排尿管理に本法を行った群と用手排尿などを行った群を比較すると、本法を行った群において有意に腎機能の改善が良好であった<sup>7)</sup>。尿のドレナージュ法としては好ましい方法であるとされている。尿出血、尿道狭窄などの合併症もみられるとされている<sup>8)</sup>。

### 2) 尿道留置カテーテル

#### 推奨グレードC1

低活動膀胱（underactive bladder）または排尿筋低活動（detrusor underactivity）と尿道留置カテーテル（urethral catheter）をキーワードにして検索し、12編を得て、そのうち3編を引用した。

尿道留置カテーテルの長期留置は推奨される治療とはいいがたい。急性尿閉への応急処置、慢性尿閉による腎機能低下や水腎症に対する一時的な処置、排尿筋低活動による排尿困難<sup>9)</sup>、高齢、寝たきり、合併症などのために他の治療が困難な患者に使用される<sup>10)</sup>。長期留置の際には尿道損傷の可能性がある、長期間の留置は患者のQOLの低下、出血、尿路感染症、尿道皮膚瘻、膀胱結石などを招く危険性が高い<sup>8)</sup>。

### 3) 仙骨神経刺激療法

#### 推奨グレード保留

低活動膀胱（underactive bladder）または排尿筋低活動（detrusor underactivity）と仙骨神経刺激（sacral neuromodulation）をキーワードにして検索し、11編を得て、そのうち3編を引用した。

アメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) は、低活動膀胱、特に神経因性の低活動膀胱を有する患者に対して仙骨神経刺激療法を承認している。多くの論文が仙骨神経刺激による残尿量の減少や、間欠自己導尿の回数の減少を報告している<sup>11-13)</sup>。

#### 4) その他の手術療法

**膀胱頸部切開：推奨グレード C1**

**Detrusor myoplasty：推奨グレード保留**

**Reduction cystoplasty：推奨グレード保留**

低活動膀胱 (underactive bladder) または排尿筋低活動 (detrusor underactivity) と手術療法 (surgical treatment) をキーワードにして検索し、17 編を得て、そのうち 3 編を引用した。

その他の手術療法として、薬物療法が奏効しない難治症例に対する膀胱頸部切開<sup>14)</sup> や排尿筋形成術 (detrusor myoplasty)<sup>15)</sup>、膀胱縮小形成術 (reduction cystoplasty)<sup>16)</sup> などが報告されている。

#### 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) Chapple CR, Wein A, Osman NI eds. Underactive bladder. Switzerland: Springer, 2017
- 3) 日本排尿機能学会 女性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2013 (GL)
- 4) Exploratory study of TAC-302 in detrusor underactivity patients with overactive bladder. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03175029>
- 5) 新薬開発一覧 2019 年 4 月版. Pharm Tech Japan online. <https://ms.jiho.jp/NewMedicine.pdf#search=ASP8302>
- 6) Turi MH, Hanif S, Fasih Q, Shaikh MA. Proportion of complications in patients practicing clean intermittent self-catheterization (CISC) vs indwelling catheter. *J Pak Med Assoc* 2006; 56: 401–404 (II)
- 7) Pettersson-Hammerstad K, Jonsson O, Svennung IB, Karlsson AK. Impaired renal function in newly spinal cord injured patients improves in the chronic state—effect of clean intermittent catheterization? *J Urol* 2008; 180: 187–191 (V)
- 8) Igawa Y, Wyndaele JJ, Nishizawa O. Catheterization: possible complications and their prevention and treatment. *Int J Urol* 2008; 15: 481–485 (総説)
- 9) Abarbanel J, Marcus EL. Impaired detrusor contractility in community-dwelling elderly presenting with lower urinary tract symptoms. *Urology* 2007; 69: 436–440 (V)
- 10) Rogers MA, Mody L, Kaufman SR et al. Use of urinary collection devices in skilled nursing facilities in five states. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 854–861 (V)
- 11) Gross C, Habli M, Lindsell C, South M. Sacral neuromodulation for nonobstructive urinary retention: a meta-analysis. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2010; 16: 249–253 (II)
- 12) Mehmood S, Altaweel WM. Long-term outcome of sacral neuromodulation in patients with idiopathic non-obstructive urinary retention: Single-center experience. *Urol Ann* 2017; 9: 244–248 (IV)
- 13) Yamany T, Elia M, Lee JJ, Singla AK. Female underactive bladder—current status and management. *Indian J Urol* 2019; 35: 18–24 (総説)
- 14) Jamzadeh AE, Xie D, Laudano MA et al. Urodynamic characterization of lower urinary tract symptoms in women less than 40 years of age. *Can J Urol* 2014; 21: 7460–7464 (IV)
- 15) Gakis G, Ninkovic M, van Koeveringe GA et al. Functional detrusor myoplasty for bladder acontractility:

long-term results. *J Urol* 2011; 185: 593–599 (IV)

- 16) Kim DK. Current pharmacological and surgical treatment of underactive bladder. *Investig Clin Urol* 2017; 58 (Suppl 2): S90–S98 (総説)

## CQ19

### 再発性細菌性膀胱炎にはどのように対処すべきか？

- ① 閉経前の女性の急性単純性膀胱炎ではβ-ラクタマーゼ阻害剤 (BLI) 配合ペニシリン系薬, セフェム系薬, キノロン系薬いずれも第一選択となる。 **【推奨グレード B】**
- ② 性交後の抗菌薬単回投与は, 性交後膀胱炎の発生頻度を抑える可能性がある (レベル 4)。 **【推奨グレード C1】**
- ③ 高齢女性 (閉経後) の膀胱炎に対する第一選択薬は, キノロン耐性率が高いことより, 第一選択薬はセフェム系薬または BLI 配合ペニシリンとなる。 **【推奨グレード B】**
- ④ 50 歳以上の女性においてクランベリージュース飲用は, 再発性膀胱炎を予防するという報告 (レベル 2) もあるが, 評価は一定しない。 **【推奨グレード C1】**
- ⑤ 複雑性尿路感染症の原因疾患を除去できれば, 再感染を予防できる可能性がある。 **【推奨グレード C1】**

Recurrent, bacterial cystitis, female のキーワードにより文献検索をしたところ, 75 編の文献が検出されたが, 小児症例, basic research, 英語以外の言語による論文, 論文内容, さらに「JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015 – 尿路感染症・男性性器感染症」<sup>1)</sup> を参考にして, 合計 8 編を引用した。

① 閉経前女性の急性単純性膀胱炎はグラム陰性桿菌が約 80% を占め, そのうちの 90% は *E.coli* である。急性単純性膀胱炎患者 1,009 例, 複雑性尿路感染症患者 752 例から, それぞれ 1,312 株および 994 株を得て, 菌の同定, 薬剤感受性を調べた。その結果, 単純性膀胱炎患者から検出された大腸菌の 90% 以上は, フルオロキノロンとセフェム系薬に感受性を示し, 複雑性膀胱炎から検出された大腸菌の 70.4~88.4% はフルオロキノロンに, 85.4~89.5% はセフェム系薬に感受性があった<sup>2)</sup>。したがって, β-ラクタマーゼ阻害剤 (β-lactamase inhibitor: BLI) 配合ペニシリン系薬, セフェム系薬, キノロン系薬いずれも第一選択となりうる。また, 別の報告では, 170 例の複雑性膀胱炎を有した患者より得た大腸菌の薬剤感受性は, レボフロキサシン, セフトキシム, セフピロムへの感受性は 77%, 96%, 96% であったと報告され<sup>3)</sup>, 原因菌不明の場合またはグラム陽性球菌が確認されている場合には, キノロン系薬を第一選択としてもよいが, 尿検査でグラム陰性桿菌が確認されている場合にはセフェム系薬または BLI 配合ペニシリン系薬が推奨される<sup>1)</sup>。

ESBL 産生菌に対しては, 約 70% はキノロン系薬耐性であるために, セフェム系薬とキノロン系薬は無効な場合が多いので, 経口抗菌薬ではホスホマイシン, ファロペネム,

注射薬ではアミノグリコシド系薬、カルバペネム系薬、タゾバクタム/ピペラシリンなどを使用する<sup>1)</sup>。

②性交後に急性単純性膀胱炎を起こすことは知られている。シプロフロキサシン 125 mg 内服投与が性交後の尿路感染症を抑えるかどうかの検討をしたところ、性交後に内服するグループ1 (70例) と、連日内服するグループ2 (65例) に分けて、12カ月間経過をみた結果、予防投与開始前の膀胱炎の発生頻度が、3.67/patient vs 3.74/patient で、予防レジメン開始後は、0.043 infection/patient vs 0.031 infection/patient とともに有意に膀胱炎の発生率を下げた報告がある<sup>4)</sup>。以上より、この報告を含め、セファレキシン、トリメトプリム/スルファメトキサゾール (TMP/SMX)、フルオロキノロンなどの単回投与、予防的な抗菌薬の定期的な投与の有効性が示されている。

③閉経後の女性における急性膀胱炎の分離菌は、グラム陽性球菌の分離度は低く、*E.coli* はキノロン耐性率が高い。そのため、第一選択としてはセフェム系薬またはBLI配合ペニシリン系薬が推奨される<sup>1)</sup>。グラム陽性球菌が確認されている場合にはキノロン系薬を選択する。ESBL産生菌に対しては、経口抗菌薬としてはファロペネム、ホスホマイシンなどが有効である<sup>1)</sup>。

④クランベリーは、大腸菌の尿路上皮への付着を抑制する効果があり、尿路感染症を予防する効果があると期待されている。一般的には、クランベリーの濃度や投与方法がまちまちで、検討症例数も少ないことより、有用性は確立されていないとされるが<sup>5)</sup>、Takahashiらは、クランベリージュースの感染予防効果を評価する無作為化プラセボ対照二重盲検試験を施行した<sup>6)</sup>。20~79歳の反復性膀胱炎患者を対象に、125 mLのクランベリージュース (65% 飲料) とプラセボ飲料を1日1回就寝前に飲用し、24週間継続し膀胱炎発生率を検討した。50歳以上の患者では、尿路感染症の再燃した頻度は、29.1% (16/55) vs 49.2% (31/63) と有意にクランベリージュース群で低かったと報告した。

再発予防に経膣エストリオール (0.5 mg/日) が有効との報告がされている<sup>1)</sup>。更年期に伴うエストロゲンの低下は、尿路生殖器の萎縮性変化を引き起こし、頻尿、尿意切迫感、夜間頻尿、切迫性尿失禁などの下部尿路症状や再発性尿路感染症の要因になると報告されているものの<sup>7)</sup>、膀胱炎の治療に有効であるという論文はみられなかった。

⑤尿路や全身に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症の場合は、膀胱炎を起こしやすく、再発・再燃を繰り返す。感染が遷延する理由は、感染巣の存在 (尿道憩室、膀胱結石、膀胱異物、先天奇形など)、高齢者では尿路の悪性腫瘍や神経因性膀胱などが多い。また、糖尿病、ステロイド・抗癌剤投与中など、全身性感染防御の低下状態も含まれる。膀胱結石や尿道憩室などの感染巣は、除去することにより治癒する<sup>8)</sup>。

複雑性膀胱炎の原因菌は、グラム陰性桿菌やグラム陽性球菌と多岐にわたる。過去に頻回に抗菌薬治療されていることより、各種抗菌薬に耐性を示す菌が分離されることが

多く、キノロン耐性菌，ESBL 産生菌，メタロ-β-ラクタマーゼ産生菌，MRSA などの存在に注意が必要である<sup>1)</sup>。

推奨される治療薬：新経口セフェム系薬や経口キノロン系薬などの抗菌薬スペクトルに優れている薬剤を選択し，薬剤感受性検査成績の判明後，その結果に基づいて薬剤選択を行う<sup>1)</sup>。難治性感染症においては入院加療として，注射薬も考慮する。

以下，ガイドライン<sup>1)</sup>より具体的な第一選択薬を記載しておく。第二選択薬などの詳細はガイドライン<sup>1)</sup>を参照されたい。

### (1) 急性単純性膀胱炎 (閉経前)

#### 第一選択薬

- LVFX 経口 1 回 500 mg，1 日 1 回，3 日間
- CPFX 経口 1 回 200 mg，1 日 2～3 回，3 日間\*
- TFLX 経口 1 回 150 mg，1 日 2 回，3 日間
- \* グラム陽性球菌が疑われる場合，または検出されている場合は選択しない。

LVFX: レボフロキサシン  
 CPFX: シプロフロキサシン  
 TFLX: トスフロキサシン  
 CCL: セファクロール  
 CVA/AMPC: クラバン/アモキシシリン  
 CFDN: セフジニル  
 CFPN-PI: セフカベンピボキシル  
 CPDX-PR: セフボトキシムプロキセチル  
 STFX: シタフロキサシン  
 SBTPC: スルタミシリン

### (2) 高齢女性 (閉経後) の膀胱炎

#### 第一選択薬

- CCL 経口 1 回 250 mg，1 日 3 回，7 日間
- CVA/AMPC 経口 1 回 125 mg/250 mg，1 日 3 回，7 日間
- CFDN 経口 1 回 100 mg，1 日 3 回，5～7 日間
- CFPN-PI 経口 1 回 100 mg，1 日 3 回，5～7 日間
- CPDX-PR 経口 1 回 100 mg，1 日 2 回，5～7 日間

### (3) 複雑性尿路感染症

#### 第一選択薬

- LVFX 経口 1 回 500 mg，1 日 1 回，7～14 日間
- CPFX 経口 1 回 200 mg，1 日 2～3 回，7～14 日間
- TFLX 経口 1 回 150 mg，1 日 2 回，7～14 日間
- STFX 経口 1 回 100 mg，1 日 1 回，7～14 日間
- CVA/AMPC 経口 1 回 125 mg/250 mg，1 日 3 回，7～14 日間
- SBTPC 経口 1 回 375 mg，1 日 3 回，7～14 日間

### 参考文献

- 1) 日本感染症学会，日本化学療法学会 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 2015 — 尿路感染症・男性性器感染症 —. 感染症誌 2016; 90 (1)/日治療会誌 2016; 64 (1), p.1–30 (GL)
- 2) Matsumoto T, Hamasuna R, Ishikawa K et al. Nationwide survey of antibacterial activity against clinical isolates from urinary tract infections in Japan (2008). *Int J Antimicrob Agents* 2011; 37: 210–218 (V)
- 3) Shigehara K, Uchibayashi T, Maeda E, Namiki M. Detection of drug-resistant *Escherichia coli* in patients with complicated cystitis: analysis of risk factors. *Int J Urol* 2009; 16: 808–812 (V)
- 4) Melekos MD, Asbach HW, Gerharz E et al. Post-intercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *J Urol* 1997; 157: 935–939 (IV)
- 5) Raz R, Chazan B, Dan M. Cranberry juice and urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1413–1419 (総説)
- 6) Takahashi S, Hamasuna R, Yasuda M et al. A randomized clinical trial to evaluate the preventive effect of cranberry juice (UR65) for patients with recurrent urinary tract infection. *J Infect Chemother* 2013; 19: 112–117 (II)

- 7) Iosif CS, Bekassy Z. Prevalence of genito-urinary symptoms in the late menopause. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63: 257–260 (総説)
- 8) Stamey T. Pathogenesis and Treatment of Urinary Tract Infections. Baltimore: Williams & Wilkins, 1980 (総説)

## CQ20

## 女性下部尿路症状を訴える患者は、どのような場合に専門医への紹介を考慮すべきか？

次の5つの場合に専門医への紹介を考慮すべきである。

- ① 初期診療アルゴリズムに示された問題ある症状・病歴・所見がある場合
- ② 適切な抗菌薬投与によっても尿路感染症が改善しない、あるいは再発する場合
- ③ 排尿・排尿後症状が主体の場合
- ④ 頻尿のみで尿意切迫感がない場合
- ⑤ 行動療法、薬物療法で十分な効果が得られない場合

① 基本評価1もしくは2で、以下に示す問題ある病歴・症状・所見があった場合は、専門医への紹介(専門的診療)を考慮する。

病歴：尿閉、再発性尿路感染症、肉眼的血尿、骨盤部の手術・放射線治療、神経疾患。

症状：重度な下部尿路症状、膀胱・尿道・会陰部の疼痛、不快感(特に尿がたまったりときに強くなる場合、間質性膀胱炎が示唆される)。

身体所見：下腹部膨隆、生殖器(卵巣、子宮、膣、外陰部)の異常、膣外に突出する骨盤臓器脱、膀胱・尿道腔瘻、尿道憩室が示唆される場合。

検査所見：血尿、発熱を伴う膿尿、尿細胞診陽性、腎機能障害、多い残尿量(100 mL以上を目安)、膀胱結石、超音波検査などの画像所見異常。

② 発熱を伴わない膿尿は、尿路感染症として適切な抗菌薬により治療する。急性単純性膀胱炎に対しては、閉経前患者にはキノロン系薬3日間など、閉経後(高齢)患者にはセフェム系薬5~7日間またはβ-ラクタマーゼ配合ペニシリン系薬7日間が第一選択として推奨されている<sup>1)</sup>。ただし、治癒した場合も基礎疾患が存在する可能性に注意し、再発する場合には専門的診療を考慮する。

発熱を伴う膿尿は、腎盂腎炎などの上部尿路感染症が示唆されるので、速やかに専門医へ紹介する。

③ 排尿・排尿後症状が主体の場合には、専門的診療を考慮する。排尿症状と蓄尿症状の両者がある場合には残尿測定を行う。残尿が100 mL未満であれば、蓄尿症状の診断・治療を優先させ、残尿が100 mL以上であれば、専門的診療を考慮する(75歳以上の高齢者の場合には残尿量のカットオフ値を50 mLとする)。

④ 頻尿のみで尿意切迫感がない場合は、1) 多尿による頻尿、2) 自覚はないが、排尿

障害による多量の残尿のための頻尿，3) 心因性頻尿などが考えられるので，専門的診療を考慮する。

⑤ 愁訴が夜間頻尿のみでその他の下部尿路症状に乏しい場合は，夜間多尿や睡眠障害がその原因の可能性が高い。夜間多尿を誘発する生活習慣や疾患(飲水過多，心不全，腎機能障害，高血圧，糖尿病，尿崩症など)，睡眠障害の原因疾患(睡眠時無呼吸症候群，不眠症など)に対する適切な生活指導，薬物療法などを行い，十分な効果が得られない場合には専門的診療を考慮する。

夜間頻尿を含む蓄尿症状を有する場合は，飲水指導などの生活指導や骨盤底筋訓練，膀胱訓練などの行動療法，過活動膀胱に対する抗コリン薬， $\beta_3$ 作動薬などの薬物療法を行う。それで十分な効果が得られない場合に専門的診療を考慮する。

なお，重度の過活動膀胱に対する抗コリン薬と $\beta_3$ 作動薬の併用療法は排尿症状の悪化(残尿量増加)や他の副作用の可能性があるので，専門医に委ねるのが好ましい。

#### 参考文献

- 1) 日本感染症学会，日本化学療法学会 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 2015 - 尿路感染症・男性性器感染症 - . 感染症誌 2016; 90 (1)/日治療会誌 2016; 64 (1), p.1-30

## CQ21

女性下部尿路症状を訴える患者は，どのような場合に専門医から一般医への紹介を考慮すべきか？

一般医への紹介は，一般医が問題とすべき症状・病歴・所見に対する適切な診断と治療が行われており，一般医に推奨される治療・観察によって患者が納得できる症状の改善が安定して見込まれる場合に考慮される。紹介にあたっては，個々の患者や薬物に特有の診療上の注意点を記載するのが望ましい。

専門医の診療を受けていて病状が安定し継続的な治療・観察が必要な場合は，紹介元への逆紹介も含めた一般医への紹介が行われる。女性下部尿路症状を訴える患者を一般医に紹介するには，一般医が問題とすべき症状・病歴・所見〔CQ20 ①参照〕に対する適切な診断と治療が行われていることが前提となる。これは，一般医から専門医に紹介された患者を逆紹介する場合であっても，専門医を直接受診した患者を紹介する場合であっても，同じである。

この前提条件に加えて，一般医に推奨される治療・観察によって患者が納得できる症状の改善があり，今後も症状の改善が安定すると予想される場合に，通院の利便性なども含め一般医への紹介が考慮される。一般医であっても専門的知識や経験のある医師であれば，専門医に推奨される治療を専門医から依頼することもありうる。

紹介にあたっては診療情報提供書を使用する。一般医での診療上の注意点や，専門医

に紹介・確認すべき症状・所見などに関して、一般論ではなく個々の患者に特有の内容を記載すべきである。生活指導だけの治療で紹介する場合は、その生活習慣の維持に関する問診や観察が必要となる。薬物治療の継続で紹介する場合は、必要に応じて薬物の特有の作用・副作用に関する注意喚起を行う。例えば、抗コリン薬の場合は、排尿困難や残尿量の増加（尿閉）の発生に注意が必要である。

なお、紹介を受けた一般医においては、問題とすべき事項（CQ20 ①）については常に留意し、必要に応じて専門医への紹介や確認が求められる。

## CQ22

**FDA（アメリカ食品医薬品局）警告における中部尿道スリング手術の評価と影響はどのようなものか？**

FDA 警告は骨盤臓器脱の経膣メッシュ手術と腹圧性尿失禁の single-incision mini-sling 手術に関するものであったが、その影響がエビデンスの確立した TVT 手術、TOT 手術にも及んでいる。しかし、これらの中部尿道スリング手術の有効性・安全性は長期においても確立しており、米国泌尿器科学会、欧州泌尿器科学会などの関連の学会でも骨盤臓器脱に対する経膣メッシュ手術とは明確に区別すべきであるとの声明を発表している。本邦においても欧米の現状を十分考慮して、適切な術式の選択とインフォームドコンセントを心がける必要がある。

Midurethral sling (MUS, 中部尿道スリング手術) と U.S. Food and Drug Administration (FDA, アメリカ食品医薬品局) をキーワードとして文献を PubMed により検索し、検出された 42 編のうち適切な 9 編と、その他の 11 編を引用した。

中部尿道スリング手術 (midurethral sling: MUS) は中部尿道をポリプロピレンメッシュのテープで支持する腹圧性尿失禁の手術で、恥骨後式の TVT 手術、経閉鎖孔式の TOT 手術の両者とも、EBM (evidence-based medicine) によって確立した標準術式とみなされている [8 章 治療 4. 手術療法 a. 中部尿道スリング手術 p.187 参照]。文献の大半は症例数の多い病院からのもので合併症率が低いが、FDA データベースによると合併症率が過小評価されている可能性が指摘された<sup>1)</sup>。2008 年、経膣手術におけるメッシュ使用に関して FDA 警告が出され、米国では骨盤臓器脱の経膣メッシュ手術だけでなく、腹圧性尿失禁の中部尿道スリング手術に関しても、メッシュ合併症を不安視する意見が広がった。

続く 2011 年に FDA 警告<sup>2)</sup> でエビデンスの不足が指摘されたのは、骨盤臓器脱の経膣メッシュ手術と腹圧性尿失禁の single-incision mini-sling (SIMS) 手術についてのみであったが、米国メディアは骨盤臓器脱と腹圧性尿失禁の手術の違いを明確にせずに報道し<sup>3)</sup>、弁護士事務所のインターネットなどを使った大規模な宣伝などによって、中部尿道スリング手術に対しても医療訴訟が増加する事態となっている<sup>4)</sup>。

Souders らは、2000～2014年の米国訴訟データベースから女性骨盤底医療（女性泌尿器科）領域の73,915件を抽出し、その1%にあたる739件の分析で、63.3%が腹圧性尿失禁、13.3%が骨盤臓器脱、23.4%が両者同時のメッシュ使用手術に対するものであったと報告した<sup>5)</sup>。また、関連する訴訟件数は2011年の730件から、2012年11,798件、2013年34,017件と増加している。

Steele らは、中部尿道スリング手術が世界で360万件以上行われていること、中部尿道スリング手術のTVT・TOT手術、筋膜スリング手術のいずれも良好な成績が報告されており、どの手術がよいかはひとえに術者が最も安定して施行できるかによると述べている<sup>6)</sup>。Mock らは、FDA警告後にTVT手術を行った110例と筋膜スリング手術を行った91例を比較し、治癒率はそれぞれ80.9%と75.8%で合併症、排尿困難も同等であり、メッシュ合併症を心配する場合は筋膜スリング手術を安全に提供できるとしている<sup>7)</sup>。一方で、筋膜スリング手術は腹直筋筋膜や大腿筋膜を採取するために創が大きくなる傾向があり、手術時間、入院期間が長く、排尿困難、尿路感染症の頻度が高いとも報告されている〔8章治療4.手術療法b.筋膜スリング手術p.194参照〕。

2011年FDA警告後の米国の手術トレンドとしては、2007～2013年の7年間で中部尿道スリング手術は減ったが有意差はなかったこと、筋膜スリング手術が増加したこと、尿道剥離術（urethrolisis）やメッシュ除去といった修復手術（revision surgery）が3倍に増加したことが報告されている<sup>8)</sup>。カナダでは、警告前後で中部尿道スリング手術を行う医師数、手術件数に変化はなかったとされる<sup>9)</sup>。

骨盤臓器脱手術時の腹圧性尿失禁手術の同時施行については長く議論があり、同時施行は腹圧性尿失禁を減らすが、合併症を増やす可能性があると考えられる〔CQ24 p.49参照〕。Drain らは、2011年のFDA警告の前後で同時手術の割合が米国では54.8%から38.0%に減ったが、術後1年以内の二次的尿失禁手術の頻度は低いままであったと報告している<sup>10)</sup>。メッシュ合併症への懸念から、同時手術より二次的手術を支持する傾向が強まったと思われる。

DPCのデータによると、本邦においても2012年以降TVT手術、TOT手術の施行件数はピーク時から15%程度の減少が推定されている<sup>11-16)</sup>。しかし、TVT手術、TOT手術は長期における有効性、安全性は確立しており、米国泌尿器科学会と欧州泌尿器科学会はそれぞれ関連する学会と共同で、骨盤臓器脱に対する経膈メッシュ手術と中部尿道スリング手術は明確に区別すべきであるとの声明を発表している<sup>17,18)</sup>。

なお、2019年4月16日にFDAは骨盤臓器脱（膀胱瘤）に対する経膈修復手術に使用するメッシュ製品の販売・出荷停止を発表した<sup>19)</sup>。これにより、米国ではすべてのタイプの骨盤臓器脱に対する経膈修復手術に使用するメッシュ製品の販売・出荷が停止された。重要なのはこの発表の中でも、骨盤臓器脱への経膈メッシュ、骨盤臓器脱への経腹メッシュ、腹圧性尿失禁へのメッシュスリングは、それぞれ固有のリスクとベネフィットを有しており、これらの製品を混同しないこと、骨盤臓器脱に対する経膈メッシュ手術を受けた患者でその経過に満足している場合は、新たに何かアクションを起す必要はなく、定期的フォローアップを推奨している点である。これに対して本邦では、

2014年に骨盤臓器脱に対する経陰メッシュ手術について、関連する4学会による施行基準・指針、合併症報告制度が設定され、その有効性と安全性が確保されてきた<sup>20)</sup>。

以上のように、中部尿道スリング手術は、長期の有効性、安全性が確立しており、骨盤臓器脱への経陰メッシュ手術とは区別すべきものであるが、今後も国内外の状況を十分配慮して適切な術式選択と十分なインフォームドコンセントを心がける必要がある。

## 参考文献

- 1) Deng DY, Rutman M, Raz S, Rodriguez LV. Presentation and management of major complications of midurethral slings: Are complications under-reported? *Neurourol Urodyn* 2007; 26: 46–52
- 2) U.S. Food and Drug Administration. UPDATE on serious complications associated with transvaginal placement of surgical mesh for pelvic organ prolapse: FDA Safety Communication. July 13, 2011.
- 3) Koo K, Gormley EA. Transvaginal mesh in the media following the 2011 US Food and Drug Administration public health notification update. *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 329–332
- 4) Nager CW. Midurethral slings: evidence-based medicine vs the medicolegal system. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 708.e1–708.e5
- 5) Souders CP, Eilber KS, McClelland L et al. The truth behind transvaginal mesh litigation: devices, timelines, and provider characteristics. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2018; 24: 21–25
- 6) Steele SS, Bailly GG. Choosing the right sling for your patient. *Can Urol Assoc J* 2017; 11 (6 Suppl 2): S132–S134
- 7) Mock S, Angelle J, Reynolds WS et al. Contemporary comparison between retropubic midurethral sling and autologous pubovaginal sling for stress urinary incontinence after the FDA advisory notification. *Urology* 2015; 85: 321–325
- 8) Rac G, Younger A, Clemens JQ et al. Stress urinary incontinence surgery trends in academic female pelvic medicine and reconstructive surgery urology practice in the setting of the Food and Drug Administration public health notifications. *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 1155–1160
- 9) Carlson K, Baverstock R, Civitarese A, Crump RT. Case distribution and complications of mid-urethral sling surgery in a Canadian city before and after the Health Canada advisory on pelvic floor mesh. *Int Urogynecol J* 2017; 28: 1801–1806
- 10) Drain A, Khan A, Ohmann EL et al. Use of concomitant stress incontinence surgery at time of pelvic organ prolapse surgery since release of the 2011 notification on serious complications associated with transvaginal mesh. *J Urol* 2017; 197: 1092–1098
- 11) 平成29年度第1回診療報酬調査専門組織・医療技術評価分科会議事次第第  
<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000181578.html>
- 12) 平成28年度第1回診療報酬調査専門組織・医療技術評価分科会議事次第第  
<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000150723.html>
- 13) 平成27年度第1回診療報酬調査専門組織・医療技術評価分科会議事次第第  
<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000104146.html>
- 14) 平成26年度第1回診療報酬調査専門組織・医療技術評価分科会議事次第第  
<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000056344.html>
- 15) 平成25年度第1回診療報酬調査専門組織・医療技術評価分科会議事次第第  
<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000023522.html>
- 16) 平成24年度第1回診療報酬調査専門組織・医療技術評価分科会議事次第第  
<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002hs9l.html>
- 17) AUA position statement on the use of vaginal mesh for the surgical treatment of stress urinary incontinence (SUI). <https://www.auanet.org/guidelines/use-of-vaginal-mesh-for-the-surgical-treatment-of-stress-urinary-incontinence>
- 18) EAU, EUGA issue consensus statement on implant use in treating POP and SUI. <https://uroweb.org/eau-euga-issue-consensus-statement-on-implant-use-in-treating-pop-and-sui/>
- 19) U.S. Food and Drug Administration. Urogynecologic surgical mesh implants. <https://www.fda.gov/medical-devices/implants-and-prosthetics/urogynecologic-surgical-mesh-implants>
- 20) 日本泌尿器科学会. 重要なお知らせ. 骨盤臓器脱に対する経陰メッシュ手術施行に関する指針 (2014年1月31日) <https://www.urol.or.jp/info/info-log.html>

## CQ23

## 混合性尿失禁に対して、中部尿道スリング手術は推奨されるか？

腹圧性尿失禁が優位な混合性尿失禁には中部尿道スリング手術は有効である（レベル2）。  
【推奨グレードB】

Mid-urethral sling（中部尿道スリング手術）と mixed urinary incontinence（混合性尿失禁）をキーワードとして検索し、7編を引用した。

Transobturator tape (TOT) 手術後1年<sup>1)</sup>、3年<sup>2)</sup>で切迫性尿失禁、尿意切迫感ともに50%強が治癒しており、Paickら<sup>3)</sup>は、混合性尿失禁に対して tension-free vaginal tape (TVT) 手術 (72例)、suprapubic arc sling (SPARC) 手術 (22例)、TOT 手術 (50例) を行い、平均10.9カ月において腹圧性尿失禁の治癒率はそれぞれ95.8%、90.0%、94.0%、切迫性尿失禁の治癒率はそれぞれ81.9%、86.4%、82.0%であったと報告した。腹圧性尿失禁の治療不成功に影響する因子はなかったが、低最大尿道閉鎖圧と排尿筋過活動は切迫性尿失禁の治療不成功の独立したリスク因子となると報告した。また、Leeら<sup>4)</sup>は、術後尿意切迫感が続くリスク因子として排尿筋過活動、症状の重症度、年齢を、切迫性尿失禁が続くリスク因子として排尿筋過活動、症状の重症度、尿失禁手術の既往を、Nataleら<sup>5)</sup>は、60歳以上と閉経後を挙げている。

Kulseng-Hanssenら<sup>6)</sup>は、腹圧性尿失禁が優位に煩わしい混合性尿失禁では切迫性尿失禁優位の症例より高い治癒率となる可能性を指摘し、Choeら<sup>7)</sup>は、腹圧性尿失禁が尿意切迫感に先行してあった混合性尿失禁では、排尿筋過活動による症状の改善に手術が有効である可能性を報告しているが、エビデンスは十分でない。

[8章 治療 4. 手術療法 p.192～193 参照]

#### 参考文献

- 1) Abdel-Fattah M, Mostafa A, Young D, Ramsay I. Evaluation of transobturator tension-free vaginal tapes in the management of women with mixed urinary incontinence: one-year outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 150.e1–150.e6 (II)
- 2) Abdel-Fattah M, Hopper LR, Mostafa A. Evaluation of transobturator tension-free vaginal tapes in the surgical management of mixed urinary incontinence: 3-year outcomes of a randomized controlled trial. *J Urol* 2014; 191: 114–119 (II)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) Natale F, Illiano E, La Penna C et al. Mixed urinary incontinence: a prospective study on the effect of trans-obturator mid-urethral sling. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 221: 64–69 (IV)
- 6) Kulseng-Hanssen S, Husby H, Schiotz HA. The tension free vaginal tape operation for women with mixed incontinence: Do preoperative variables predict the outcome? *Neurourol Urodyn* 2007; 26: 115–121 (IV)
- 7) Choe JH, Choo MS, Lee KS. The impact of tension-free vaginal tape on overactive bladder symptoms in women with stress urinary incontinence: significance of detrusor overactivity. *J Urol* 2008; 179: 214–219 (IV)

## CQ24

## 骨盤臓器脱手術後に起こる尿失禁に対して、予防的腹圧性尿失禁手術は推奨されるか？

予防的腹圧性尿失禁手術により骨盤臓器脱手術後の尿失禁は有意に減少するが、術後の排出障害や合併症の発生率は高くなり、リスクがベネフィットを上回る可能性がある（レベル 1）。  
【推奨グレード C2】

Pelvic organ prolapse (骨盤臓器脱), anti-incontinence surgery (尿失禁手術), stress urinary incontinence (腹圧性尿失禁), prophylactic operation (予防的手術), concomitant operation (同時手術) をキーワードとして組み合わせて検索し、145 編の論文を得た。うち RCT 5 編を含む 9 編を引用した。

骨盤臓器脱患者の約 40% に腹圧性尿失禁を合併する<sup>1)</sup>。さらに、骨盤臓器脱修復後に潜在的腹圧性尿失禁が顕在化することが知られているほか、術前に腹圧性尿失禁がない骨盤臓器脱患者でも術後に約 30% で腹圧性尿失禁が発生するとの報告がある<sup>2,3)</sup>。しかし、術前に術後腹圧性尿失禁を予測することは難しく、骨盤臓器脱手術の際に予防的に腹圧性尿失禁の手術を同時に施行することには議論がある。

腹圧性尿失禁のない骨盤臓器脱患者に対する同時腹圧性尿失禁手術の RCT では、TVT 手術群 (165 例) は sham 手術群 (172 例) に比し有意に尿失禁が減ったが、膀胱誤穿刺、尿路感染症、術後 6 週後の尿排出障害が有意に多かった<sup>4)</sup>。また、術前の脱出臓器を還納した状態でのストレステスト陽性は 33.5% で、このうち TVT 手術群の 29.6%、sham 手術群の 71.9% に 3 カ月後に尿失禁を認め、術前ストレステスト陽性例は陰性例に比べて TVT 手術の恩恵を受けていた ( $p=0.06$ )<sup>4)</sup>。

van der Ploeg らは、腹圧性尿失禁を伴う stage II 以上 (90% は処女膜癒痕部を超える) の骨盤臓器脱患者に対して中部尿道スリング手術同時施行群 (63 例) と骨盤臓器脱手術単独群 (71 例) の RCT を行い、術後 12 カ月の腹圧性尿失禁消失率は 78% 対 39% であった。単独群の 17% に術後に中部尿道スリング手術が追加された。手術による合併症は同時手術群で有意に増加していた<sup>5)</sup>。

予防的な腹圧性尿失禁手術により骨盤臓器脱修復後の尿失禁は有意に低下する<sup>4-7)</sup> が、同時に手術を行わなかった場合も骨盤臓器脱手術後に腹圧性尿失禁手術が必要となった症例は 20% 以下だった<sup>3,5,8)</sup>。特に、腹腔鏡下仙骨脛固定術の場合は、経膣メッシュ手術より術後腹圧性尿失禁の発生頻度が低いとされている<sup>9)</sup>。一方、同時腹圧性尿失禁手術で周術期合併症、術後尿排出障害の発生率は高くなることから、全例で予防的腹圧性尿失禁手術を行う必要はないと考えられる。

腹圧性尿失禁手術を同時に行う場合は合併症の可能性、行わない場合は二次的腹圧性尿失禁手術が必要になる可能性を含めた十分なインフォームドコンセントが必要である<sup>9)</sup>。

[8 章 治療 4. 手術療法 p.193~194 参照]

## 参考文献

- 1) Lawrence JM, Lukacz ES, Nager CW et al. Prevalence and co-occurrence of pelvic floor disorders in community-dwelling women. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 678–685 (IV)
- 2) Al-Mandee H, Ross S, Robert M, Milne J. Incidence of stress urinary incontinence following vaginal repair of pelvic organ prolapse in objectively continent women. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 390–394 (V)
- 3) Christmann-Schmid C, Bruehlmann E, Koerting I, Krebs J. Laparoscopic sacrocolpopexy with or without midurethral sling insertion: is a two-step approach justified? A prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 229: 98–102 (V)
- 4) Wei JT, Nygaard I, Richter HE et al; Pelvic Floor Disorders Network. A midurethral sling to reduce incontinence after vaginal prolapse repair. *N Engl J Med* 2012; 366: 2358–2367 (I)
- 5) van der Ploeg JM, Oude Rengerink K, van der Steen A et al; Dutch Urogynaecology Consortium. Transvaginal prolapse repair with or without the addition of a midurethral sling in women with genital prolapse and stress urinary incontinence: a randomised trial. *BJOG* 2015; 122: 1022–1030 (II)
- 6) Groutz A, Gold R, Puzner D et al. Tension-free vaginal tape (TVT) for the treatment of occult stress urinary incontinence in women undergoing prolapse repair: a prospective study of 100 consecutive cases. *Neurourol Urodyn* 2004; 23: 632–635 (II)
- 7) Trabuco EC, Klingele CJ, Blandon RE et al. Burch retropubic urethropexy compared with midurethral sling with concurrent sacrocolpopexy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2016; 128: 828–835 (II)
- 8) Schierlitz L, Dwyer PL, Rosamilia A et al. Pelvic organ prolapse surgery with and without tension-free vaginal tape in women with occult or asymptomatic urodynamic stress incontinence: a randomised controlled trial. *Int Urogynecol J* 2014; 25: 33–40 (II)
- 9) Baessler K, Christmann-Schmid C, Maher C et al. Surgery for women with pelvic organ prolapse with or without stress urinary incontinence. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8: CD013108 (Syst)

## CQ25

## 腹圧性尿失禁手術後の排尿困難に対して、どう対処するか？

術直後の排尿困難に対しては保存的に経過観察を行い、テープ引き下げ操作をする選択肢もある。排尿困難が持続する症例では、テープを切断することにより症状が改善するが、そのタイミングに現時点ではコンセンサスはなく、腹圧性尿失禁の再発リスクを含めた十分なインフォームドコンセントが必要である(レベル3)。 **【推奨グレードC1】**

Voiding dysfunction (排尿障害), anti-incontinence surgery (尿失禁手術), tension-free vaginal tape (TVT), transobturator tape (TOT), treatment (治療)をキーワードとして組み合わせ検索し9編の論文を引用した。

腹圧性尿失禁に対する中部尿道スリング手術後の下部尿路症状出現の頻度は5~20%であり、尿閉や尿排出障害などの排尿症状だけでなく、頻尿、尿意切迫感などの蓄尿症状も少なくない<sup>1)</sup>。

中部尿道スリング手術後の排尿困難に対する治療として、術直後は創部の浮腫、疼痛などの直接的な手術の影響を考慮し、間欠導尿にて経過を観察すると約80%で改善する<sup>2,3)</sup>。一方、術後2週間以内に麻酔下に創を切開し、テープを引き下げることにより、排尿困難が速やかに改善し、尿失禁の再発をみなかったという報告もある<sup>4)</sup>。

排尿困難が持続する場合に対して、テープ切断を含む種々の尿道剥離が行われているが、そのレビューによると、成功率はテープ入れ直しによる同時再支持ありで68%、

なしでも 74% で、腹圧性尿失禁の再発率は 6% であった<sup>5)</sup>。しかし、Goldman は、同時再支持は尿道剥離が不十分だったのか、再支持による閉塞かがわからなくなるので行わないほうがよいとしている<sup>6)</sup>。なお、テープ切断のタイミングに関しては十分なエビデンスはないが<sup>7)</sup>、より早期がよいとする論文がいくつかある。Leng らによると、尿道剥離術後に下部尿路症状が消失した群と残存した群とでそのタイミングを比較したところ、前者は 9.0±10.1 カ月、後者は 31.25±21.9 カ月と有意差 ( $p=0.01$ ) を認めた<sup>8)</sup>。

South らは、スリング切除を施行した 112 例について後ろ向きコホート研究を行っている<sup>1)</sup>。早期切除群 (術後 1 年まで) 74 例と遅期切除群 (術後 1 年以上) 38 例で比較したところ、早期切除群では 91% で改善を認めたのに対し、遅期切除群では 71% と有意に早期切除群で成績がよかった ( $p<0.01$ )。Siddighi らは、尿道剥離術による蓄尿症状の改善は必ずしも良好ではないが、速やかに改善するので 3 カ月以上待たないほうがよいとしている<sup>9)</sup>。

### 参考文献

- 1) South MM, Wu JM, Webster GD et al. Early vs late midline sling lysis results in greater improvement in lower urinary tract symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 564.e1–564.e5 (III)
- 2) Bailey C, Matharu G. Conservative management as an initial approach for post-operative voiding dysfunction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 160: 106–109 (III)
- 3) Huwyler M, Burton C, Renganathan A et al. Retrospective case modelling to assess the impact of early intervention for voiding dysfunction after retropubic tape. When is it best to intervene? *Int Urogynecol J* 2010; 21: 823–827 (III)
- 4) Price N, Slack A, Khong SY et al. The benefit of early mobilisation of tension-free vaginal tape in the treatment of post-operative voiding dysfunction. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009; 20: 855–858 (V)
- 5) Dunn JS Jr, Bent AE, Ellerkmann RM et al. Voiding dysfunction after surgery for stress incontinence: literature review and survey results. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2004; 15: 25–31 (II)
- 6) Goldman HB. Urethrolysis. *Urol Clin North Am* 2011; 38: 31–37 (総説)
- 7) Bazi T, Kerkhof MH, Takahashi SI, Abdel-Fattah M; IUGA Research and Development Committee. Management of post-midurethral sling voiding dysfunction. International Urogynecological Association research and development committee opinion. *Int Urogynecol J* 2018; 29: 23–28 (V)
- 8) Leng WW, Davies BJ, Tarin T et al. Delayed treatment of bladder outlet obstruction after sling surgery: association with irreversible bladder dysfunction. *J Urol* 2004; 172: 1379–1381 (III)
- 9) Siddighi S, Karram MM. Surgical and nonsurgical approaches to treat voiding dysfunction following antiincontinence surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19: 490–495 (V)

## CQ26

### 女性下部尿路症状の保険診療上の留意点は何か？

関連する保険診療において基本的な留意点は以下の通りである<sup>1,2)</sup>。なお、女性下部尿路症状は保険適用病名とはできない。

#### ① 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。

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

## ② 染色加算

尿沈渣の染色検査は、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（尿路上皮癌、炎症など）のみに加算できる。

[参考]・染色標本による検査を行った場合は、9 点を加算する。

## ③ 200 床以上の病院での尿定性・尿沈渣

尿定性・尿沈渣の検査料は、200 床以上の病院の再診では外来診療料に含まれるので、算定できない。

[参考]・尿検査 D000 尿定性検査から D002 尿沈渣（鏡検法）27 点と D002-2 尿沈渣（フローサイトメトリー法）24 点は外来診療料 73 点（200 床以上の病院）に含まれる。

## ④ 尿検査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で提供し説明して診療した場合は、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。

[参考]・外来迅速検体検査加算については、当日当該保険医療機関で行われた検体検査について、当日中に結果を説明した上で文書により情報を提供し、結果に基づく診療が行われた場合に、5 項目を限度として、検体検査実施料の所定点数にそれぞれ 10 点を加算する。

## ⑤ 残尿測定検査の適応傷病名

残尿測定の算定（超音波によるものは 55 点）には、神経因性膀胱または過活動膀胱の傷病名が必要である。

[参考]・D216-2 残尿測定検査は、患者 1 人につき月 2 回に限り算定する。残尿測定検査は、神経因性膀胱または過活動膀胱の患者に対し、超音波もしくはカテーテルを用いて残尿を測定した場合に算定する。

- ・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。

## ⑥ 夜間頻尿（多尿・夜間多尿・睡眠障害）の原因検索のための検査

夜間頻尿の原因として、循環器、呼吸器、腎内分泌、代謝疾患、ならびに精神神経疾患などが疑われる場合、その疑い病名を設定して、関連する検査を適切に施行する。

## ⑦ 留置カテーテル設置の際の膀胱洗浄

留置カテーテル設置の際に膀胱洗浄を同時に行った場合は、膀胱洗浄のみの算定となる。

[参考]・J060 膀胱洗浄 (1日につき) 60点と同時に行う J063 留置カテーテル設置 40点の費用は、膀胱洗浄の所定点数に含まれる。

#### ⑧ 200床以上の病院での膀胱洗浄

膀胱洗浄は、200床以上の病院の再診では外来診療料に含まれるので、算定できない。

[参考]・膀胱洗浄は外来診療料 73点 (200床以上の病院) に含まれる。

#### ⑨ バルーン用水

留置カテーテルに用いるバルーン用水 (注射用蒸留水, 滅菌精製水など) は算定できない。

[参考]・留置カテーテル設置時に使用する注射用蒸留水または生理食塩水等の費用は算定できない。

#### ⑩ カテーテル留置患者の在宅療養指導料

一定の要件を満たす指導を行えば、カテーテル留置患者に対しても在宅療養指導料が算定できる。

[参考]・B001 13 在宅療養指導料 170点は留置カテーテルを装着している患者に医師の指示に基づき、看護師または保健師が在宅療養上必要な指導を個別に30分を超えて行った場合に、患者1人につき月1回 (初回の指導を行った月にあつては、月2回) に限り算定する。

#### ⑪ 排尿自立指導料

一定の条件のもとに、入院中の尿道カテーテルを留置中の患者に包括的な排尿ケアを行った場合に、B005-9 排尿自立指導料 200点が算定できる。詳細は排尿自立指導料に関する手引き<sup>3)</sup>を参照のこと。

[参考]・施設基準に適合し地方厚生局長等へ届け出た保険医療機関に入院中の患者で包括的ケアを行った場合に、週1回に限り、患者1人につき6回を限度として算定する。

#### ⑫ 在宅自己導尿指導管理料における特殊カテーテル加算

2016年4月、C106 在宅自己導尿指導管理料 (1,800点) に、以下のC163 特殊カテーテル加算が改定された。

[参考]・1. 間歇導尿用ディスプレイカテーテル

イ 親水性コーティングを有するもの (親水性コーティングが施されたカテーテルであつて、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) 960点

ロ イ以外のもの 600点

・2. 間歇バルーンカテーテル (いわゆるナイトバルーンカテーテル) 600点

#### ⑬ 在宅自己導尿指導管理料算定時の医療材料など

在宅自己導尿指導管理料算定時には、膀胱洗浄用の生理食塩水, 滅菌グリセリン, キシロカインゼリーなどの医療材料は算定できない。院外処方もできない。

[参考]・保険医療機関が在宅療養指導管理料を算定する場合には、当該医療材料は当該保険医療機関が提供する。当該医療材料の費用は別に診療報酬上の加算として評価されている場合を除き所定点数に含まれ、別に算定できない。

#### ⑭ 入院患者の在宅自己導尿指導管理料

入院中の患者であっても、退院日に限り在宅自己導尿指導管理料が算定できる。

[参考]・入院中の患者に対して、退院時に退院後の在宅療養指導管理料を算定すべき指導管理を行った場合には、退院の日1回に限り、在宅療養指導管理料を算定できる。

#### ⑮ 在宅自己導尿指導管理料と在宅療養指導料の算定

在宅自己導尿指導管理料と在宅療養指導料は、併算定ができる。

#### ⑯ 抗コリン薬、 $\beta_3$ 作動薬同時処方時の留意事項

療養担当規則では、一疾患に対する治療薬が1剤で足りる場合は1剤を投与し、必要であれば2剤以上を投与するとされている。なお、ミラベグロン添付文書情報における使用上の注意(重要な基本注意)には、「過活動膀胱の適応を有する抗コリン剤と併用する際は尿閉などの副作用の発現に十分注意すること」と記載されている。

[参考]・二. 投薬<sup>4)</sup>

- イ 投薬は、必要があると認められる場合に行う。
- ロ 治療上一剤で足りる場合には一剤を投与し、必要があると認められる場合に二剤以上を投与する。
- ハ 同一の投薬は、みだりに反覆せず、症状の経過に応じて投薬の内容を変更する等の考慮をしなければならない。

#### 参考文献

- 1) 医科点数表の解釈 平成 30 年 4 月版. 社会保険研究所, 2018
- 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) 保険医療機関及び保険医療養担当規則. 厚生労働省, 2019  
[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)

# 女性下部尿路症状とは

女性下部尿路症状診療ガイドライン第1版(2013)での59編の文献(2011年8月以前)を参考とし、今回はfemale(女性)とlower urinary tract symptoms(下部尿路症状)とterminology(用語)をキーワードとして、2011年9月以降の文献をPubMedにより検索し、検出された28論文中、2編を選択し、他に2編を加えて、新規3論文を採用し、合計13編を引用した。

なお、本稿で用いた用語・訳語は、2002年の国際禁制学会による用語基準<sup>1)</sup>とその和訳「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」<sup>2)</sup>に準拠した。また、「女性下部尿路症状診療ガイドライン(第1版)」<sup>3)</sup>と「男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン」<sup>4)</sup>との整合性に配慮した。

**要約** 下部尿路症状(LUTS)は、国際禁制学会による用語基準により蓄尿症状、排尿症状、排尿後症状の3種類に大別される。女性下部尿路症状は、性機能、妊娠および分娩、骨盤臓器脱との関連がみられる。その他の症状としては、性交および骨盤臓器脱に伴う症状、生殖器痛・下部尿路痛がある。また、生殖器・尿路痛症候群と下部尿路機能障害を示唆する症状症候群は、尿路感染症や膀胱上皮内癌などの明らかな他の病的状態が認められないものである。

## 1 下部尿路症状

下部尿路症状(lower urinary tract symptoms: LUTS)は、国際禁制学会(ICS)による用語基準<sup>1)</sup>により蓄尿症状(storage symptoms)、排尿症状(voiding symptoms)、排尿後症状(post micturition symptoms)の3種類に大別されている(表1)。

蓄尿症状には昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、尿失禁があり、さらに、尿失禁は腹圧性尿失禁、切迫性尿失禁、混合性尿失禁、夜尿症、持続性尿失禁、その他の尿失禁に分けられる。膀胱知覚に関しては、正常、亢進、低下、欠如、非特異的の5種類に区分される。

膀胱の知覚能は膀胱内圧検査により評価される。尿意は膀胱壁の緊張による求心性刺激が大脳皮質に伝えられて感じる。膀胱内圧検査時に評価する尿意は、初発膀胱伸展感、初発尿意、最大尿意の3種類に区分される。初発膀胱伸展感は膀胱が充満されていることについての初めての感じのことであり、初発尿意は膀胱伸展に対して、はじめて排尿をしたくなる感じのことであり、膀胱容量が150~250 mL、内圧が15~20 cmH<sub>2</sub>O程

度である。最大尿意は尿意をこれ以上我慢できない感じであり、膀胱容量は400～500 mL程度である。尿意があるのにトイレが近くにないなどの理由で排尿ができない状況では、上位中枢からの下行性投射が膀胱壁の収縮を抑制し、緊張を緩め、尿道括約筋の収縮を起こし、排尿が起これないようにしている。なお、膀胱壁が急激に伸展されたり、膀胱炎などで膀胱壁の知覚が敏感になっているとき、寒冷時の反射促進のあるとき、あるいは精神的興奮時には膀胱容量が100 mL以下でも尿意を催すことがある。

排尿症状は尿勢低下、尿線分割・尿線散乱、尿線途絶、排尿遅延、腹圧排尿、終末滴下に分けられる。排尿後症状は残尿感と排尿後尿滴下とに分けられる。

下部尿路症状は、各個人の主観による。通常は、その個人は患者であるが、患者以外のこともある。症状は患者が申し出たり、問診により聴取されたり、介護者が述べたりもする。なお、下部尿路症状が下部尿路機能障害に特有な症状ではなく、尿路感染症、膀胱腫瘍などの疾患でも生じることに留意が必要である。

以下に各下部尿路症状の定義を示す<sup>2)</sup>。

表1 国際禁制学会 (ICS) による下部尿路症状 (LUTS) の分類<sup>1-4)</sup>

<p>1. Storage symptoms (蓄尿症状)</p> <p>Increased daytime frequency (昼間頻尿)            Nocturia (夜間頻尿)            Urgency (尿意切迫感)            Urinary incontinence (尿失禁)                Stress urinary incontinence (腹圧性尿失禁)                Urgency urinary incontinence (切迫性尿失禁)                Mixed urinary incontinence (混合性尿失禁)                Nocturnal enuresis (夜尿症)                Continuous urinary incontinence (持続性尿失禁)                Other type of urinary incontinence (その他の尿失禁)            Bladder sensation (膀胱知覚)                Normal (正常)                Increased (亢進)                Reduced (低下)                Absent (欠如)                Non-specific (非特異的)</p>
<p>2. Voiding symptoms (排尿症状)</p> <p>Slow stream (尿勢低下)            Splitting or spraying (尿線分割, 尿線散乱)            Intermittent stream (Intermittency) (尿線途絶)            Hesitancy (排尿遅延)            Straining (腹圧排尿)            Terminal dribble (終末滴下)</p>
<p>3. Post micturition symptoms (排尿後症状)</p> <p>Feeling of incomplete emptying (残尿感)            Post micturition dribble (排尿後尿滴下)</p>

## 1) 蓄尿症状

蓄尿相にみられる症状である。昼間頻尿, 夜間頻尿, 尿意切迫感, 尿失禁のほか膀胱知覚が含まれる。

- **昼間頻尿** 日中の排尿回数が多すぎるとい患者の愁訴である。英語における pollakisuria と increased daytime frequency とは同義である。
- **夜間頻尿** 夜間に排尿のために1回以上起きなければならないという愁訴である。英語では nocturia である。Nocturia の回数は, 夜間睡眠中に記録された排尿回数であり, その排尿の前後には睡眠していることが必要である。Night time frequency (夜間排尿回数)は, nocturia とは異なっており, 寝ようと思って床に入ってから起きようと思って床を離れるまでの間の排尿回数である。すなわち, 床に入ってから入眠するまでの排尿や早朝に覚醒した後にまだ眠りたいのにそれを妨げる排尿が含まれる。
- **尿意切迫感** 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である。徐々に強くなってきた結果の「強い尿意」ではなく, 予測のできない唐突

(表1 続き)

<b>4. 性交に伴う症状</b>
性交痛, 膣乾燥, 尿失禁
<b>5. 骨盤臓器脱に伴う症状</b>
異物感 (何かが下りてくるような感じ), 腰痛, 重い感じ, 引っ張られる感じ, 排便や排尿のために指で脱を整復させる必要があるなど
<b>6. 生殖器痛・下部尿路痛</b>
Bladder pain (膀胱痛) Urethral pain (尿道痛) Vulval pain (外陰部痛) Vaginal pain (膣痛) Perineal pain (会陰痛) Pelvic pain (骨盤痛)
<b>7. 生殖器・尿路痛症候群および LUTD を示唆する症状症候群</b>
Genito-urinary pain syndromes (生殖器・尿路痛症候群) Painful bladder syndrome (膀胱痛症候群) Urethral pain syndrome (尿道痛症候群) Vulval pain syndrome (外陰痛症候群) Vaginal pain syndrome (膣痛症候群) Perineal pain syndrome (会陰痛症候群) Pelvic pain syndrome (骨盤痛症候群) Symptom syndromes suggestive of lower urinary tract dysfunction (下部尿路機能障害を示唆する症状症候群) Overactive bladder syndrome (過活動膀胱症候群), Urge syndrome (尿意切迫症候群) または Urgency-frequency syndrome (尿意切迫-頻尿症候群) Lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction (膀胱出口部閉塞を示唆する下部尿路症状)

LUTD: lower urinary tract dysfunction (下部尿路機能障害)

に起こってくる「急に起こる強い尿意」を意味する。

- **尿失禁** 尿が不随意に漏れるという愁訴である。尿漏れは、汗や分泌物と鑑別が必要なこともある。
- 腹圧性尿失禁とは、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である。
- 切迫性尿失禁とは、尿意切迫感と同時または尿意切迫感の直後に、不随意に尿が漏れるという愁訴である。
- 混合性尿失禁とは、尿意切迫感だけではなく、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である。
- 夜尿症とは、睡眠中に不随意に尿が出ることを意味する。
- 持続性尿失禁とは、持続的に尿が漏れるという愁訴である。
- その他の尿失禁とは、特有の状況で起こるもの、例えば性交中の尿失禁や、笑ったときに起こる尿失禁（哄笑性尿失禁）などがある。
- **膀胱知覚** 病歴聴取により以下の5つに分類する。
  - 正常（膀胱充満感がわかり、それが次第に増して強い尿意に至るのを感じる。）
  - 充進（早期から持続的に尿意を感じる。）
  - 低下（膀胱充満感はあるが、明らかな尿意を感じない。）
  - 欠如（膀胱充満感や尿意がない。）
  - 非特異的（膀胱に特有の知覚ではないが、膀胱充満を腹部膨満感、自律神経症状として感じる。）

## 2) 排尿症状

排尿相にみられる症状である。同様の意味で、「排出症状」または「尿排出症状」が使われることがある。

- **尿勢低下** 尿の勢いが弱いという愁訴であり、通常は、以前の状態あるいは他人との比較による。
- **尿線分割・尿線散乱** 尿線が排尿中に分割・散乱することがある。
- **尿線途絶** 尿線が排尿中に1回以上途切れるという愁訴である。
- **排尿遅延** 排尿開始が困難で、排尿準備ができてから排尿開始までに時間がかかるという愁訴である。
- **腹圧排尿** 排尿の開始、尿線の維持または改善のために、力を要するという愁訴である。
- **終末滴下** 排尿の終了が延長し、尿が滴下する程度まで尿流が低下するという愁訴である。

## 3) 排尿後症状

排尿直後にみられる症状である。

- **残尿感** 排尿後に完全に膀胱が空になっていない感じがするという愁訴である。

- **排尿後尿滴下** 排尿直後に不随意的に尿が出てくるという愁訴である。この場合の直後とは、通常は、女性では立ち上がった後のことを意味する（男性では便器から離れた後）。

## その他の症状

女性に多くみられるその他の症状としては、性交および骨盤臓器脱に伴う症状、生殖器痛・下部尿路痛がある。生殖器・尿路痛症候群と下部尿路機能障害を示唆する症状症候群は、尿路感染症や膀胱上皮内癌などの明らかな他の病的状態が認められないものである。

## 4) 性交に伴う症状

女性が、性交中あるいは性交後に訴える可能性のある症状の中に、性交痛、膣乾燥および尿失禁がある。尿失禁の時期に関しては、挿入時、性交中、オルガズム時などがある。

## 5) 骨盤臓器脱に伴う症状

骨盤臓器脱を有する女性の愁訴は、異物感（何かが下りてくるような感じ）、腰痛、重い感じ、引っ張られる感じ、排便や排尿のために指で脱を整復させる必要があるなどである。

## 6) 生殖器痛・下部尿路痛

疼痛、不快感および圧迫感は異常な知覚の一種である。疼痛は患者に対する影響が最も大きく、膀胱充満時、排尿時、排尿後、または常に起こる。

- **膀胱痛** 恥骨上部または恥骨後部に感じられる痛みである。膀胱充満につれて増強し排尿後に持続することもある。
- **尿道痛** 尿道に感じられる痛みである。
- **外陰部痛** 外性器およびその周囲に感じられる痛みである。
- **膣痛** 膣口より内部に感じられる痛みである。

## 7) 生殖器・尿路痛症候群

- **膀胱痛症候群** 膀胱充満時に恥骨上部の疼痛（排尿により軽快することが多い）があり、昼間頻尿・夜間頻尿などの他の症状を伴い、尿路感染症や他の明らかな病的状態（膀胱上皮内癌など）が認められないものをいう。間質性膀胱炎は特異的な診断名であり、典型的な膀胱鏡的および組織学的所見による確認を要する。
- **尿道痛症候群** 排尿時に生じる尿道痛があり、通常は昼間頻尿・夜間頻尿を伴うものである。
- **外陰痛症候群** 持続性または反復性の外陰痛があり、排尿周期に関連したり、尿路または性機能障害を示唆する症状を伴うものである。

- **腔痛症候群** 持続性または反復性の腔痛があり，尿路または性機能障害を示唆する症状を伴うものである。
- **会陰痛症候群** 会陰痛が持続性または反復性に起こり，排尿周期と関連したり，尿路または性機能障害を示唆する症状を伴うものである。
- **骨盤痛症候群** 持続性または反復性の骨盤痛があり，下部尿路，腸管または婦人科的機能障害を示唆する症状を伴うものである。

## 8) 下部尿路機能障害 (lower urinary tract dysfunction: LUTD) を示唆する症状症候群

重要なものとして以下の2つがある。

- **過活動膀胱 (overactive bladder: OAB)** 尿意切迫感 (urgency) を必須とする症候群であり，通常は昼間頻尿と夜間頻尿を伴い，切迫性尿失禁は必須ではない。これらの症状の組み合わせは，尿流動態検査で証明される排尿筋過活動を示唆するが，他の尿道-膀胱機能障害による場合もある。ただし，膀胱炎，膀胱腫瘍などの明らかな病的状態が認められないものとする。
- **膀胱出口部閉塞 (bladder outlet obstruction: BOO) を示唆する症状症候群** 前立腺肥大症を有する中高年男性が主として訴える排尿症状であるが，女性では巨大子宮筋腫・高度子宮脱による膀胱出口部の圧迫や膀胱瘤症例で見られる同部の屈曲で生じる。膀胱出口部閉塞以外に感染や他の明らかな病的状態が認められないものをいう。

## 2 女性下部尿路症状 (female lower urinary tract symptom: FLUTS)

下部尿路症状の性質に性差による違いはない。ただし，女性では，骨盤底機能障害による腹圧性尿失禁が多く，蓄尿症状が主体であることが多い。しかし，加齢とともに性差は少なくなる<sup>5,6)</sup>。なお，夜間頻尿は，下部尿路機能障害以外の原因，すなわち夜間多尿や睡眠障害が関与することが多く，症状を有する頻度は男女ともに下部尿路症状の中で最も高い<sup>7)</sup>。

## 3 下部尿路症状と類似・関連した用語

表1に示された下部尿路症状以外の類似・関連した用語を挙げ，その意味と用法を解説する。使用に際しては，以下の内容に沿うことが勧められる。

### ① 従来から使用されている広義の排尿症状

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) と呼

ぶことがある。しかし、上述のように総称としては下部尿路症状 (lower urinary tract symptoms) を用いる。狭義の排尿症状 (voiding symptoms) は、排尿相にみられる症状として使用されるべきである。

なお、狭義の排尿症状の意味で「排出症状」または「尿排出症状」が使われることがある。

## ② 刺激症状 (irritative symptoms), 閉塞症状 (obstructive symptoms)

下部尿路症状を刺激症状と閉塞症状に分類することがあった。刺激症状は蓄尿症状、閉塞症状は排尿症状に概ね該当する。しかし、刺激、閉塞という用語は病因を示唆し、診断、治療の際に誤解を生じる可能性がある。そのため、これらの用語は使用すべきでない。

## ③ 下部尿路機能障害 (lower urinary tract dysfunction: LUTD)

下部尿路の機能障害を総称する。蓄尿 (機能) 障害 (storage dysfunction) と排尿 (機能) 障害 (voiding dysfunction) の2つに分類される。ただし、蓄尿障害が蓄尿症状の、排尿障害が排尿症状の原因となるという意味ではない。また、下部尿路機能障害の意味で排尿障害を使うことがあるが、下部尿路症状の意味で排尿症状を使うことが勧められないのと同様に推奨されない。

下部尿路機能障害には、膀胱出口部閉塞、膀胱機能障害 (排尿筋過活動・排尿筋低活動)、尿道機能障害 (過活動・不全)、骨盤底機能障害が含まれる。

## ④ 低活動膀胱 (underactive bladder)

International Consultation on Incontinence-Research Society 2014 におけるコンセンサスグループが試案としてまとめた定義によれば、「低活動膀胱とは排尿筋低活動 (detrusor underactivity) を示唆する症状群であり、残尿感を伴うまたは伴わない排尿時間の延長として現れ、通常は排尿開始遅延、膀胱充満感の低下、尿勢低下を伴う」とされた<sup>8)</sup>。すなわち、尿流動態検査により診断される排尿筋低活動とは異なる。今後明確に定義されることが待たれる。

## ⑤ 尿閉 (urinary retention)

膀胱内の尿をまったく排出できないか、排出するのが極めて困難で、多量の残尿 (300 mL 以上が目安) が常時ある状態をいう。ICS 用語基準によれば、「急性尿閉とは、尿をまったく排出できず、膀胱痛が強く、触診や打診で膀胱がわかる状態である。慢性尿閉では膀胱痛はなく、排尿後に触診や打診で膀胱がわかる状態である」とされている。

## ⑥ 溢流性尿失禁 (overflow incontinence)

慢性尿閉に伴い膀胱内圧が上昇し、尿道閉鎖圧を超えて尿が溢れ出てくる状態をいう。尿意切迫感を伴う、体動時 (腹圧上昇時) に起こる、尿意がなく無意識に漏れる、夜尿症として起こる、持続的に漏れるなど、その出現様式は多彩である。

ICS 用語基準では、混乱を生じかねないので溢流性尿失禁という用語の使用を推奨していない。しかし、慢性尿閉を示唆する症状であり、放置すると腎機能障害を招く可能性もある。

### ⑦ 過知覚膀胱 (hypersensitive bladder)

ICSによる慢性骨盤痛症候群の用語基準の中で、膀胱痛の原因となる状態として、膀胱痛症候群と間質性膀胱炎に加えて過知覚膀胱が挙げられた<sup>9)</sup>。過知覚膀胱とは、特有の症状(過知覚膀胱症状:膀胱の疼痛・不快感、頻尿)を有する膀胱の知覚亢進を示唆する状態である。ただし、感染や他の明らかな病的状態は証明されていないものとする<sup>10)</sup>。

### ⑧ Genitourinary syndrome of menopause (GSM)

更年期以降のエストロゲン低下に伴う膣、外陰部、下部尿路の萎縮が原因で生じる様々な症状を総括した症状症候群として定義された<sup>11)</sup>[6章病態と疾患 6)女性ホルモン(エストロゲン)欠乏 p.84参照]。主な症状は、外陰部、膣の乾燥、灼熱感、痒痒、性交時の潤滑不足、痛み、尿意切迫感、排尿痛、反復する尿路感染とされる。これまで「閉経後性器尿路症候群」と記されることが多かったが、定まった日本語訳はなく、2019年4月1日付で、日本女性医学学会では「閉経関連泌尿生殖器症候群」とされた<sup>12)</sup>。

本ガイドラインはICS用語基準に準拠している。しかし、ICS用語基準の問題点や改善すべき点も指摘されており、今後とも科学的妥当性に基づいて、より精緻で使いやすいものに変更されていくことが望まれる<sup>13)</sup>。

### 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) 日本排尿機能学会 女性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2013
- 4) 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
- 5) Schatzl G, Temml C, Waldmüller J et al. A comparative crosssectional study of lower urinary tract symptoms in both sexes. *Eur Urol* 2001; 40: 213-219
- 6) Homma Y, Yamaguchi O, Hayashi K; Neurogenic Bladder Society Committee. Epidemiologic survey of lower urinary tract symptoms in Japan. *Urology* 2006; 68: 560-564
- 7) Lepor H, Machi G. Comparison of AUA symptom index in unselected males and females between fiftyfive and seventy-nine years of age. *Urology* 1993; 42: 36-41
- 8) Chapple CR, Osman NI, Birder L et al. The underactive bladder: a new clinical concept? *Eur Urol* 2015; 68: 351-353
- 9) Doggweiler R, Whitmore KE, Meijlink JM et al. A standard for terminology in chronic pelvic pain syndromes: a report from the chronic pelvic pain working group of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 984-1008
- 10) Homma Y. Hypersensitive bladder: a solution to confused terminology and ignorance concerning interstitial cystitis. *Int J Urol* 2014; 21: 43-47
- 11) 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
- 12) 日本女性医学会 <http://www.jmwh.jp/n-oshirase.html>
- 13) Homma Y. Lower urinary tract symptomatology: its definition and confusion. *Int J Urol* 2008; 15: 35-43

# 女性下部尿路症状の疫学

女性下部尿路症状診療ガイドライン第1版(2013)での50編の文献(2011年8月以前)に基づく疫学に関する記述および文献6編に加え、今回はepidemiology(疫学), female(女性), lower urinary tract symptoms(下部尿路症状), pelvic organ prolapse(骨盤臓器脱), risk factor(リスク因子)をキーワードとして2011年9月以降の文献をPubMedにより検索し、検出された187編のうち適切な52編、および他の3編を引用し、合計61編を引用した。

## 要約

多数の中老年女性が下部尿路症状を有し、本邦におけるその頻度は夜間頻尿、昼間頻尿が高く、女性では尿勢低下、腹圧性尿失禁、尿意切迫感、切迫性尿失禁、残尿感、膀胱痛がそれに続く。ほとんどの症状は加齢とともに頻度が増加し、60歳以上の男女の約78%がなんらかの下部尿路症状を有する。女性に特異的にみられる骨盤臓器脱は出産経験者では非出産経験者に比較して頻度が高く、特に経陰分娩では帝王切開に比べて頻度が高い。

疾患や症状の医学的・社会的な位置付けを明確にし、診療体制を構築するためには、頻度・年齢分布・診療需要などに関する疫学調査が不可欠である。また、下部尿路・骨盤底には解剖学的性差が存在するため、下部尿路症状(lower urinary tract symptoms: LUTS)の頻度やリスク要因の検討においても性差を考慮することが重要となる。さらに、下部尿路症状は多彩であり、各症状の定義、質問票デザイン、対象の種類(住民ベース、地域集団、職業集団など)、サンプルサイズ、回答率、調査方法(面接、電話、郵送、インターネット)などによって疫学調査の結果は異なる。

欧米での下部尿路症状に関する住民ベースの大規模な疫学調査については、2編報告されている。一つは2005年にカナダ、ドイツ、イタリア、スウェーデン、イギリスの5カ国で2002年の国際禁制学会(ICS)の定義<sup>1,2)</sup>に準拠して実施されたEPIC study<sup>3)</sup>で、大規模な住民ベースの下部尿路症状の疫学調査である。18歳以上の58,139例を対象に電話調査を行い、19,165例(33%)から回答が得られた。女性66.6%、男性62.5%がなんらかの下部尿路症状を有していた。蓄尿症状(storage symptoms)は女性59.2%、男性51.3%と女性に多く、排尿症状(voiding symptoms)は女性19.5%、男性25.7%、排尿後症状(post micturition symptoms)は女性14.2%、男性16.9%と女性のほうが少なかった。男女とも、最も頻度の高い症状は夜間頻尿(1回以上)で、女性54.5%、男性48.6%(2回以上とすると、女性24.0%、男性20.9%)、次に頻度の高い症状は尿意切迫感で、女性12.8%、男性10.8%の頻度で、本調査ではこれを過活動膀胱(overactive bladder: OAB)

と定義している。尿失禁は女性 13.1%、男性 5.4% と女性に多く、女性尿失禁の約半数 (48.9%) を腹圧性尿失禁が占めた。男性ではすべての下部尿路症状の頻度が、女性でもその多くが年齢とともに上昇した。

2007～2008 年にアメリカ、イギリス、スウェーデンの3カ国でインターネットを用いて行われた EpiLUTS study も、国際禁制学会の定義に基づいた住民ベースの大規模疫学調査である<sup>4)</sup>。40 歳以上の 30,000 例の解析で、下部尿路症状が時々以上が女性 76.3%、男性 72.3%、しばしば以上が女性 52.5%、男性 47.9% であった。

アジアでは、2015 年に中国で行われた女性下部尿路症状に関する大規模全国調査が発表されている<sup>5)</sup>。18,992 名を対象に 2006 年に実施された Bristol FLUTS 質問票を用いた調査で、下部尿路症状は 55.5% にみられ、蓄尿症状 (53.9%) は排尿症状 (12.9%) より多く、いずれも年齢とともに増加し、最も頻度の多い症状は夜間頻尿 (23.4%)、次いで尿意切迫感 (23.3%)、腹圧性尿失禁 (18.9%) の順であった。

本邦における下部尿路症状に関する住民ベースの大規模疫学調査は、2002 年 11 月から 2003 年 3 月に日本排尿機能学会によって行われた調査であり、包括的な下部尿路症状の住民ベース疫学調査として現時点でも唯一のものと考えられる<sup>6)</sup>。この調査では、全国 75 地点から 40 歳以上の男女を含む一般世帯を無作為に選び、40 歳以上の男女 10,096 例に調査票を郵送し、最終的に 4,570 例が解析対象となった。下部尿路症状に関して、頻度、程度、重症度、QOL・生活への影響、医療経済、受診行動について解析を行った。

頻度の男女差では、排尿症状の尿勢低下、残尿感は男性において頻度が高く、蓄尿症状の腹圧性尿失禁は女性の頻度が顕著に高かった。年齢・性別の頻度から症状を有する住民の実数を推定すると、夜間頻尿 (1 回以上)、昼間頻尿 (8 回以上) が最も頻度の高い症状であることは男女共通であったが、男性では次いで尿勢低下、残尿感、尿意切迫感、切迫性尿失禁、腹圧性尿失禁、膀胱痛の順であり、女性では尿勢低下、腹圧性尿失禁、尿意切迫感、切迫性尿失禁、残尿感、膀胱痛の順であった (図 1)。過活動膀胱を週 1 回以上の尿意切迫感と排尿回数 1 日 8 回以上で規定すると、女性 10.8%、男性 14.3%、全体で 12.4% であった。いずれの下部尿路症状も男女ともに加齢につれて頻度は上昇した (図 2)。

症状の中では、昼間排尿回数は調査範囲の年齢では加齢による上昇傾向は弱く、夜間頻尿、尿勢低下、残尿感、膀胱痛は直線的に増加し、尿失禁、オムツ使用は 70 歳代以降で急激に増加した。60 歳以上の高齢者では約 78% がなんらかの下部尿路症状を有していた。下部尿路症状による医療機関受診率は、加齢に伴って増加するが、全体では 18.0% と低く、特に女性では 9.0% と男性の 27.4% に比べ著しく低率であった。

下部尿路症状の個別の症状に関する疫学調査が、2011 年 9 月以降、欧米に加え、中東、アジア、南アメリカなどにおいて報告されている。女性尿失禁に関する疫学調査が最も多く、2005 年の ICI (International Consultation on Incontinence) 報告では、17 カ国の 36 調査のメタアナリシスで、すべての尿失禁 (あるいは過去 12 カ月に最低 1 回) の頻度は 5～69% と幅があるが、大半の調査で 25～45% であった<sup>7)</sup>。尿失禁のタイプでは、腹圧

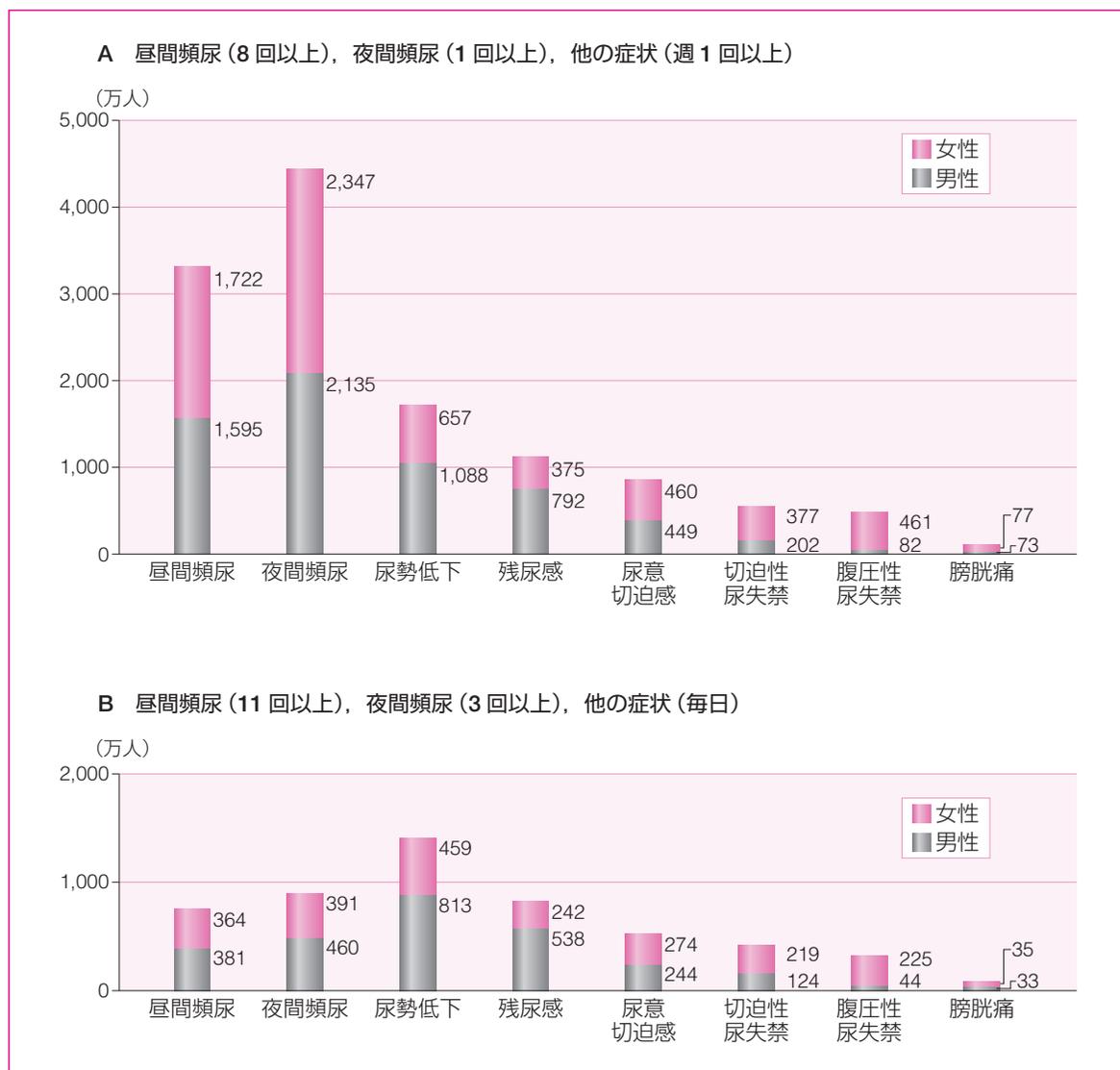


図 1 本邦における下部尿路症状の頻度別推定有症状者数<sup>6)</sup>

性尿失禁が49%と約半数を占め、次に混合性尿失禁29%、切迫性尿失禁21%の順であった。2013年の女性尿失禁に関する欧州における疫学調査の最新のシステマティックレビューにおいても、2000～2010年の間の17論文の検討で尿失禁頻度は16.1～68.8%で年齢とともに頻度が増加し、最も頻度の高い尿失禁タイプは腹圧性尿失禁であると報告されている<sup>8)</sup>。2011年9月以降の尿失禁頻度に関するその他の40編の文献において、女性における尿失禁頻度は3.8～66.5%と報告されており、尿失禁タイプでは腹圧性尿失禁が最も頻度が高いとの報告が多い<sup>9-48)</sup>。

女性特有の生活上あるいは身体的変化として妊娠・出産があり、下部尿路症状との関連は重要である。妊娠・出産後の尿失禁に関する疫学調査も報告されており、妊娠中の尿失禁は5編の文献で21.3～51.9% (平均36.5%)であった<sup>19, 23, 33, 36, 47)</sup>。出産後女性にお

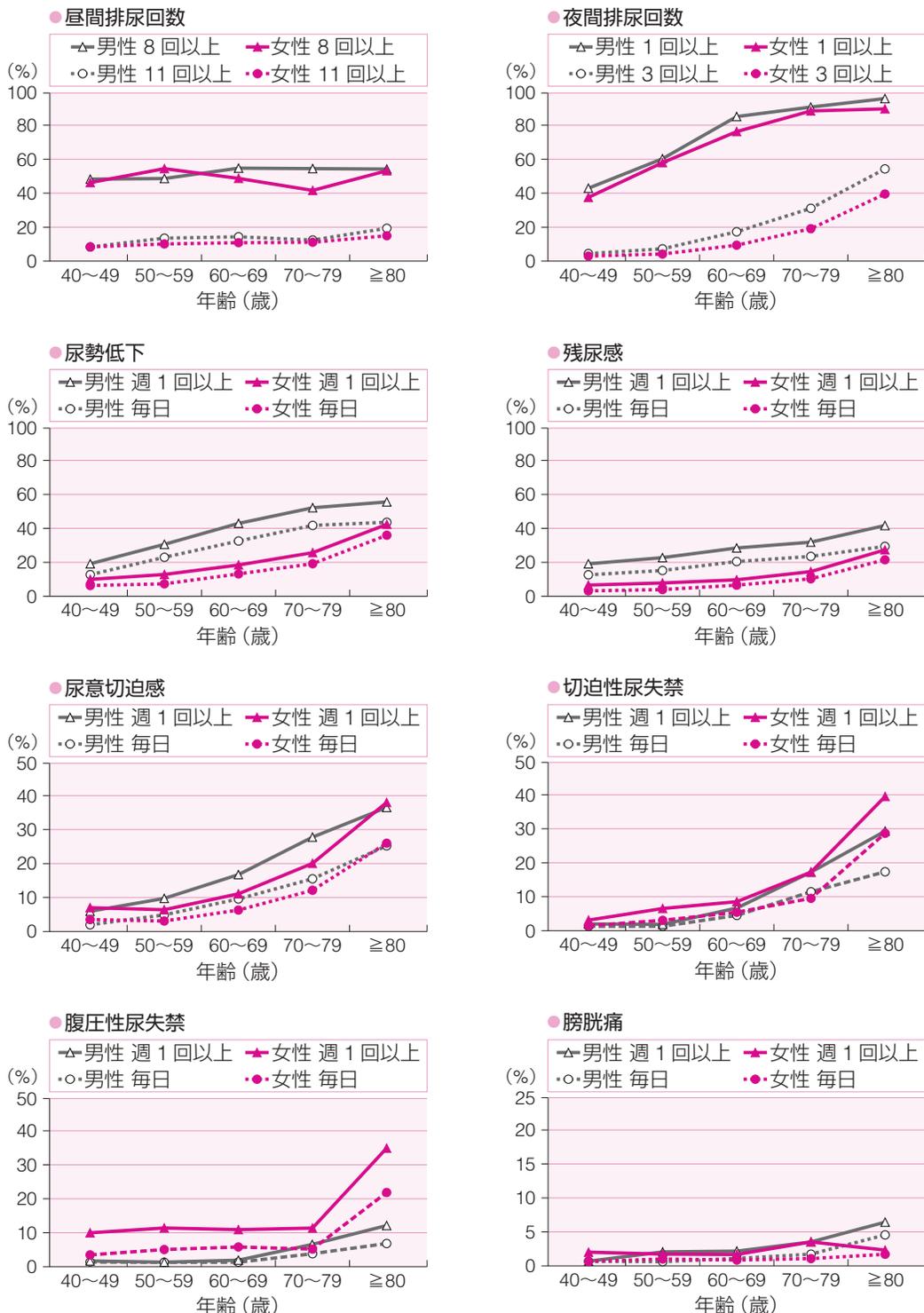


図2 本邦における下部尿路症状の性別・年齢別頻度<sup>6)</sup>

ける尿失禁頻度（6文献）は9.5～62.8%（平均38.6%）で<sup>9, 14, 20, 28, 34, 42)</sup>、若年から中年の未産婦群での頻度3.8～66.5%（平均23.6%）と未産婦で低い傾向がみられた<sup>15, 29, 48)</sup>。性交中の尿失禁に関する報告では、505名の調査で56%に性交中の尿失禁がみられた<sup>49)</sup>。米国における縦断疫学調査では、1998年に尿失禁のない51～74歳の女性を10年後に調査したところ、尿失禁は37.2%に発症し、そのうち49.1%が切迫性尿失禁と報告されている<sup>50)</sup>。

本邦における近年の女性尿失禁に関する疫学調査では、札幌市における住民ベースの高齢者尿失禁に関する縦断的調査が実施され、女性の前期高齢者（65歳以上74歳以下）1,600名を無作為抽出し、2010年から2012年の3年間、毎年追跡調査を行った結果、尿失禁有病率は30.3%、37.1%、42.2%と増加しICIQ-SFで評価した重症度も経時的に有意に悪化したと報告された<sup>51)</sup>。愛知県の地域住民から抽出した女性1,218名（平均年齢61歳）で週2回以上尿失禁の有病率は16.0%で、治療を受ける者は4.6%と報告されている<sup>52)</sup>。

骨盤臓器脱は、自覚症状だけでは確定診断ができず、住民ベースの調査は難しいが、2011年以降報告された骨盤臓器脱の頻度に関する比較的大規模な調査では、出産経験のある女性については506名中10.2%<sup>42)</sup>、また5,236名の出産経験女性のうち経陰分娩者では14.6%、帝王切開出産者では6.3%と報告され<sup>53)</sup>、出産非経験女性では2.9%と報告されている<sup>54)</sup>。本邦ではデータがなく、女性下部尿路症状に関係する疾患として、骨盤臓器脱の疫学調査が行われることが望まれる。

日本排尿機能学会が実施した本邦における前述の住民ベース大規模疫学調査では、40歳以上の成人におけるOAB頻度は12.4%で、男性14.3%、女性10.6%であった<sup>6)</sup>。女性において、頻度によらず切迫性尿失禁を伴う者は81%であり、週1回以上46.3%、毎日18.5%とOABを有する女性では切迫性尿失禁の頻度は高い。海外でも2011年以降、欧米以外にもアジアや中東でOABに関する疫学調査が行われているが、OABの頻度には差が大きく、OABの定義、調査方法、対象者の背景の違いによるものと推測される。大規模な調査では、女性のOABは、台湾での調査で33.1%（うち切迫性尿失禁26.8%）<sup>55)</sup>、韓国で5.2%<sup>56)</sup>、中国で8.8%<sup>57)</sup>、トルコで20.7%<sup>58)</sup>、ベルギーで46.9%<sup>59)</sup>、米国で20.0%<sup>60)</sup>と報告されている。本邦における最近の疫学調査では、40歳以上男女15,000名（平均年齢59.5歳）のインターネット調査で、OAB有病率は男性24.8%、女性15.7%で加齢とともに頻度は上昇し、医療機関受診率は男性34.5%、女性14.6%であった<sup>61)</sup>。

夜間頻尿は下部尿路症状に関する疫学調査では、ほとんどの報告で男女とも、最も頻度の高い症状であり、前述の欧米<sup>3, 4)</sup>、中国<sup>5)</sup>、日本<sup>6)</sup>における下部尿路症状の大規模疫学調査でも夜間頻尿が最も頻度が高く、加齢とともに増加する。

## 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) 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) Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006; 50: 1306–1315
  - 4) Coyne KS, Sexton CC, Thompson CL et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. *BJU Int* 2009; 104: 352–360
  - 5) Wang Y, Hu H, Xu K et al. Prevalence, risk factors and the bother of lower urinary tract symptoms in China: a population-based survey. *Int Urogynecol J* 2015; 26: 911–919
  - 6) 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
  - 7) Hunskaar S, Burgio K, Clark A et al. Epidemiology of urinary (UI) and faecal (FI) incontinence and pelvic organ prolapse (POP). In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A eds. Incontinence. Edition 2005. Volume 1. Plymouth, UK: Health Publications, 2005. p.255–312
  - 8) Cerruto MA, D'Elia C, Aloisi A et al. Prevalence, incidence and obstetric factors' impact on female urinary incontinence in Europe: a systematic review. *Urol Int* 2013; 90: 1–9
  - 9) Arrue M, Diez-Itza I, Ibañez L et al. Factors involved in the persistence of stress urinary incontinence from pregnancy to 2 years post partum. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 115: 256–259
  - 10) Al-Badr A, Brasha H, Al-Raddadi R et al. Prevalence of urinary incontinence among Saudi women. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 117: 160–163
  - 11) Wehrberger C, Madersbacher S, Jungwirth S et al. Lower urinary tract symptoms and urinary incontinence in a geriatric cohort—a population-based analysis. *BJU Int* 2012; 110: 1516–1521
  - 12) Altaweel W, Alharbi M. Urinary incontinence: prevalence, risk factors, and impact on health related quality of life in Saudi women. *Neurourol Urodyn* 2012; 31: 642–645
  - 13) Senturk S, Kara M. Risk factors and prevalence of urinary incontinence in postmenopausal women living in Turkey. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2012; 39: 69–71
  - 14) Liang CC, Wu MP, Lin SJ et al. Clinical impact of and contributing factors to urinary incontinence in women 5 years after first delivery. *Int Urogynecol J* 2013; 24: 99–104
  - 15) O'Halloran T, Bell RJ, Robinson PJ, Davis SR. Urinary incontinence in young nulligravid women: a cross-sectional analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157: 87–93
  - 16) Horng SS, Huang N, Wu SI et al. The epidemiology of urinary incontinence and its influence on quality of life in Taiwanese middle-aged women. *Neurourol Urodyn* 2013; 32: 371–376
  - 17) García-Pérez H, Harlow SD, Sampselle CM, Denman C. Measuring urinary incontinence in a population of women in northern Mexico: prevalence and severity. *Int Urogynecol J* 2013; 24: 847–854
  - 18) Jokhio AH, Rizvi RM, Rizvi J, MacArthur C. Urinary incontinence in women in rural Pakistan: prevalence, severity, associated factors and impact on life. *BJOG* 2013; 120: 180–186
  - 19) Sangsawang B, Sangsawang N. Stress urinary incontinence in pregnant women: a review of prevalence, pathophysiology, and treatment. *Int Urogynecol J* 2013; 24: 901–912
  - 20) Gyhagen M, Bullarbo M, Nielsen TF, Milsom I. A comparison of the long-term consequences of vaginal delivery versus caesarean section on the prevalence, severity and bothersomeness of urinary incontinence subtypes: a national cohort study in primiparous women. *BJOG* 2013; 120: 1548–1555
  - 21) Prabhu SA, Shanbhag SS. Prevalence and risk factors of urinary incontinence in women residing in a tribal area in Maharashtra, India. *J Res Health Sci* 2013; 13: 125–130
  - 22) Kim H, Yoshida H, Hu X et al. Association between self-reported urinary incontinence and musculoskeletal conditions in community-dwelling elderly women: a cross-sectional study. *Neurourol Urodyn* 2015; 34: 322–326
  - 23) Martin-Martin S, Pascual-Fernandez A, Alvarez-Colomo C et al. Urinary incontinence during pregnancy and postpartum. Associated risk factors and influence of pelvic floor exercises. *Arch Esp Urol* 2014; 67: 323–330
  - 24) Kudish BI, Shveiky D, Gutman RE et al. Hysterectomy and urinary incontinence in postmenopausal women. *Int Urogynecol J* 2014; 25: 1523–1531
  - 25) Matthews CA. Risk factors for urinary, fecal, or double incontinence in women. *Curr Opin Obstet Gynecol*

- 2014; 26: 393–397
- 26) Sumardi R, Mochtar CA, Junizaf et al. Prevalence of urinary incontinence, risk factors and its impact: multivariate analysis from Indonesian nationwide survey. *Acta Med Indones* 2014; 46: 175–182
  - 27) Reigota RB, Pedro AO, de Souza Santos Machado V et al. Prevalence of urinary incontinence and its association with multimorbidity in women aged 50 years or older: a population-based study. *Neurourol Urodyn* 2016; 35: 62–68
  - 28) MacArthur C, Wilson D, Herbison P et al; Prolong study group. Urinary incontinence persisting after childbirth: extent, delivery history, and effects in a 12-year longitudinal cohort study. *BJOG* 2016; 123: 1022–1029
  - 29) Bardino M, Di Martino M, Ricci E, Parazzini F. Frequency and determinants of urinary incontinence in adolescent and young nulliparous women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015; 28: 462–470
  - 30) Wang R, Lefevre R, Hacker MR, Golen TH. Diabetes, glycemic control, and urinary incontinence in women. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2015; 21: 293–297
  - 31) Luo X, Chuang CC, Yang E et al. Prevalence, management and outcomes of medically complex vulnerable elderly patients with urinary incontinence in the United States. *Int J Clin Pract* 2015; 69: 1517–152
  - 32) Gözükkara F, Koruk I, Kara B. Urinary incontinence among women registered with a family health center in the Southeastern Anatolia Region and the factors affecting its prevalence. *Turk J Med Sci* 2015; 45: 931–939
  - 33) Balik G, Güven ES, Tekin YB et al. Lower urinary tract symptoms and urinary incontinence during pregnancy. *Lower Urin Tract Symptoms* 2016; 8: 120–124
  - 34) Leroy Lda S, Lúcio A, Lopes MH. Risk factors for postpartum urinary incontinence. *Rev Esc Enferm USP* 2016; 50: 200–207
  - 35) Çayan S, Yaman Ö, Orhan İ et al. Prevalence of sexual function and urinary incontinence and associated risk factors in Turkish women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 203: 303–308
  - 36) Kok G, Seven M, Guvenc G, Akyuz A. Urinary incontinence in pregnant women: prevalence, associated factors, and its effects on health-related quality of life. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2016; 43: 511–516
  - 37) Juliato CR, Baccaro LF, Pedro AO et al. Factors associated with urinary incontinence in middle-aged women: a population-based household survey. *Int Urogynecol J* 2017; 28: 423–429
  - 38) Lu S, Zhang HL, Zhang YJ, Shao QC. Prevalence and risk factors of urinary incontinence among perimenopausal women in Wuhan. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2016; 36: 723–726
  - 39) Townsend MK, Lajous M, Medina-Campos RH et al. Risk factors for urinary incontinence among postmenopausal Mexican women. *Int Urogynecol J* 2017; 28: 769–776
  - 40) Jiang Y, Yan L, Du FD et al. Prevalence and associated factors of female urinary incontinence in Hebel province. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2016; 51: 914–920
  - 41) Eshkoor SA, Hamid TA, Shahar S, Mun CY. Factors related to urinary incontinence among Malaysian elderly. *J Nutr Health Aging* 2017; 21: 220–226
  - 42) Ng K, Cheung PYK, Lee LL et al. An observational follow-up study on pelvic floor disorders to 3-5 years after delivery. *Int Urogynecol J* 2017; 28: 1393–1399
  - 43) Gaibullaev AA, Iskandarova GT, Abdurizaev AA. Prevalence and risk factors for urinary incontinence in women living in the South Priaralye region. *Urologiia* 2016; (2): 37–42
  - 44) Demir O, Sen V, Irer B et al. Prevalence and possible risk factors for urinary incontinence: a cohort study in the city of Izmir. *Urol Int* 2017; 99: 84–90
  - 45) Schreiber Pedersen L, Lose G, Høybye MT et al. Prevalence of urinary incontinence among women and analysis of potential risk factors in Germany and Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96: 939–948
  - 46) Pathiraja R, Prathapan S, Goonawardena S. Urinary incontinence of women in a nationwide study in Sri Lanka: prevalence and risk factors. *Urol J* 2017; 14: 3075–3080
  - 47) Rocha J, Brandão P, Melo A et al. Assessment of urinary incontinence in pregnancy and postpartum: observational study. *Acta Med Port* 2017; 30: 568–572
  - 48) Alves JO, Luz STD, Brandão S et al. Urinary incontinence in physically active young women: prevalence and related factors. *Int J Sports Med* 2017; 38: 937–941
  - 49) Lau HH, Huang WC, Su TH. Urinary leakage during sexual intercourse among women with incontinence: incidence and risk factors. *PLoS One* 2017; 12: e0177075
  - 50) Erekson EA, Cong X, Townsend MK, Ciarleglio MM. Ten-year prevalence and incidence of urinary incontinence in older women: a longitudinal analysis of the health and retirement study. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64: 1274–1280
  - 51) 原井美佳, 大浦麻絵, 森 満. 日本の高齢女性における尿失禁の有病率と重症度に関する時系列調

- 査. 札幌医学雑誌 2014; 83: 17–20
- 52) Osuga Y, Okamura K, Ando F, Shimokata H. Prevalence of lower urinary tract symptoms in middle-aged and elderly Japanese. *Geriatr Gerontol Int* 2013; 13: 1010–1017
- 53) Gyhagen M, Bullarbo M, Nielsen TF, Milsom I. Prevalence and risk factors for pelvic organ prolapse 20 years after childbirth: a national cohort study in singleton primiparae after vaginal or caesarean delivery. *BJOG* 2013; 120: 152–160
- 54) Wu JM, Vaughan CP, Goode PS et al. Prevalence and trends of symptomatic pelvic floor disorders in U.S. women. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 141–148
- 55) Ng SC, Hu SW, Chen GD. A community-based epidemiological survey of overactive bladder and voiding dysfunction in female Taiwanese residents aged 40 year and above. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2017; 56: 811–814
- 56) 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
- 57) 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
- 58) Sarici H, Ozgur BC, Telli O et al. The prevalence of overactive bladder syndrome and urinary incontinence in a Turkish women population; associated risk factors and effect on quality of life. *Urologia* 2016; 83: 93–98
- 59) de Ridder D, Roumeguère T, Kaufman L. Overactive bladder symptoms, stress urinary incontinence and associated bother in women aged 40 and above; a Belgian epidemiological survey. *Int J Clin Pract* 2013; 67: 198–204
- 60) Coyne KS, Sexton CC, Bell JA et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) and overactive bladder (OAB) by racial/ethnic group and age: results from OAB-POLL. *Neurourol Urodyn* 2013; 32: 230–237
- 61) 吉田正貴, 大菅陽子, 野尻佳克, 永田卓士. 過活動膀胱に関する疫学調査. 泌外 2014; 27: 399–403

# 女性下部尿路症状とQOL

女性下部尿路症状診療ガイドライン第1版(2013)での76編の文献(2011年8月以前)を参考とし、今回はfemale(女性), lower urinary tract symptoms(下部尿路症状), QOL(生活の質)をキーワードとして2011年9月以降の文献をPubMedから検索し、検出された28編から21編、および他の14編を加えた合計62編を引用した。

**要約** 下部尿路症状を引き起こす下部尿路機能障害は基本的にはQOL疾患であり、その重症度評価、治療選択、治療効果判定においてQOL評価が重要である。下部尿路症状の中で、女性により多い蓄尿症状は排尿症状・排尿後症状に比べてQOLへの影響が大きい傾向がある。日本語で妥当性の検証された症状・QOL質問票が、尿失禁全般、過活動膀胱、夜間頻尿、骨盤臓器脱、女性性機能などについて、臨床・研究に使用されるようになっている。

## 1 QOL に対する影響

下部尿路症状(lower urinary tract symptoms: LUTS)を引き起こす下部尿路機能障害は基本的にはQOL疾患であり、その治療においては他覚所見より自覚症状とQOLの改善が目標となる。下部尿路症状は、蓄尿症状(storage symptoms), 排尿症状(voiding symptoms), 排尿後症状(post micturition symptoms)の3つに分類され、疫学の章[4章 p.63 参照]にあるように、いずれも男女双方で高い有病率を示すが、女性では男性に比べて蓄尿症状、ことに尿失禁の有病率が高いことが知られている<sup>1-3)</sup>。また、蓄尿症状は排尿症状・排尿後症状よりも、日常生活支障度やQOLに対する影響がより大きい傾向がある<sup>1,3)</sup>。蓄尿障害は、生命に関わる上部尿路障害などの身体的障害をもたらすことは排尿障害に比べても稀であるが、QOLを大きく障害する。

本邦で日本排尿機能学会が行った下部尿路症状の住民ベース大規模疫学調査<sup>1,3)</sup>では、下部尿路症状のQOLに対する影響についても包括的検討が行われた。それによると、なんらかの下部尿路症状で生活に影響のあった者は14.7%であり、心の健康(10.2%), 活力(10.1%), 身体的活動(7.1%), 家事・仕事(5.9%), 社会活動(4.0%)と広い領域に影響がみられた。個々の症状を問題とする者の割合は、夜間頻尿、昼間頻尿、腹圧性尿失禁、尿意切迫感、切迫性尿失禁、尿勢低下の順であり、一般に蓄尿症状のほうが排尿症状より支障度が高い傾向が確認された。男女別検討では、男性が最も困る症状として一番多いのが夜間頻尿である一方で、女性が最も困る症状は夜間頻尿と腹圧性尿失禁が

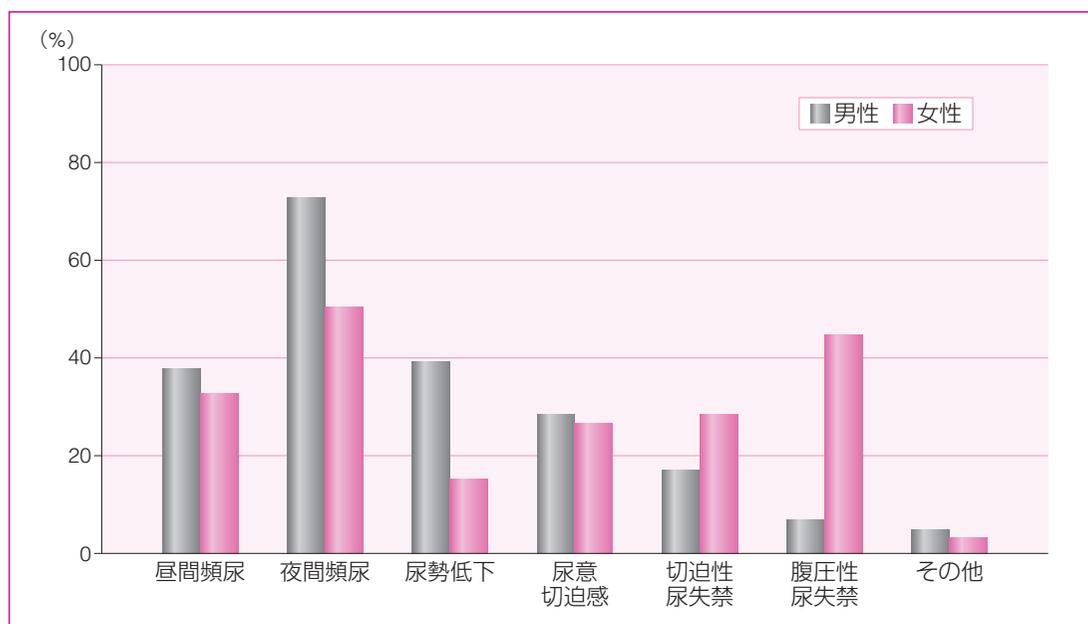


図3 本邦における下部尿路症状の日常生活への影響<sup>1)</sup>

日常生活に最も影響する症状について複数選択で解答を求めた。

ほぼ同等であり、腹圧性尿失禁、切迫性尿失禁の両方で女性が最も困るとする割合が男性のそれに比べ顕著に高かった(図3)<sup>1)</sup>。

このように、下部尿路症状は男女いずれにおいてもQOLを障害するが<sup>1-6)</sup>、男女間における影響度には差異が存在する。女性骨盤底の解剖学的弱点、骨盤底弛緩のために、女性では尿失禁の頻度が高く、腹圧性尿失禁、骨盤臓器脱といった女性に特異性のある病態が中高年女性のQOLに関与することを理解する必要がある。

下部尿路症状をきたす下部尿路機能障害の診療において、以前は尿流動態検査などの他覚的検査による評価が重視されたが、近年は、自覚症状やQOLといった患者報告アウトカム(Patient Reported Outcome Assessments: PRO)こそが重要な評価項目であるとの認識が世界的に広がってきた<sup>7)</sup>。下部尿路症状は、多岐にわたる領域で日常生活に支障をきたすため、疾患の重症度や治療の有効性は、臨床医学的パラメータだけで評価することは困難であり、自覚症状とQOLの評価が不可欠である。そのために、下部尿路症状のQOLに対する影響や、治療前後のQOLの変化を評価するためのツールとして種々の質問票が開発され、妥当性の検証された日本語版が作成、使用されるようになった。

様々な妥当性の検証されたQOL質問票を用いて、女性下部尿路症状のQOLに対する影響が報告されており、年齢を問わず、これらの症状がQOLを障害することが報告されている<sup>4,8,9)</sup>。尿失禁などの下部尿路症状の治療によって、QOL、女性性機能障害の改善が得られることについては、多数の論文がある<sup>4,10-22)</sup>。また、骨盤臓器脱は女性骨盤底の脆弱化を背景とした女性特有の疾患であり、脱出による不快感などの下垂症状だけではなく、多彩な下部尿路症状を随伴してQOLを障害することが知られており、症状・QOL質問票を用いた検討が行われている<sup>23-27)</sup>。また、骨盤臓器脱の治療によって、

下部尿路症状、QOL、女性性機能障害が改善することも、症状・QOL 質問票などによって検討されている<sup>4, 25, 28-32</sup>。

## 2 QOL の評価方法

QOL は主観的なものであり、個人の価値観、信念、文化・教育・社会的背景によって大きく影響される。QOL の定義について gold standard はないが、QOL は医師、家族・介護者によってではなく、患者自身による質問票 (questionnaire) によって評価されるべきとされる<sup>4</sup>)。実際、医師あるいは介護者による QOL の評価は、患者自身による評価と一致しないとの指摘があり、一般的に医師のほうが QOL を過小評価する傾向があると報告されている<sup>33, 34</sup>)。

QOL 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、一方の疾患特異的 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<sup>4</sup>)。包括的質問票は、異なる疾患や状態における QOL の差異を普遍的に評価するために有用であるが、ある特定の疾患の評価においては特異性に欠け十分な評価ができないため、臨床的には疾患特異的 QOL 質問票を用いることが多い。一般に QOL 質問票は多領域評価 (multidimension structure) を含むことが必要とされ、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んだものとなる。

QOL 質問票は、QOL という自覚的な現象を他覚的な方法で測定するための手段であり、その信頼性・妥当性を満たしているかどうか科学的に検証されなければならない。検証には、内的整合性評価、再テスト法などを含む信頼性の検証、また基準関連妥当性、構成概念妥当性などの妥当性の検証、さらに治療前後での変化についての反応性の検証がある<sup>4</sup>)。

また、多領域評価を含むということと相反するが、臨床現場で使用するためには質問票の簡便性も重要な条件であり、前立腺症状スコア (International Prostate Symptom Score: IPSS) や主要下部尿路症状スコア (Core Lower Urinary Tract Symptom Score: CLSS) のように<sup>35-38</sup>)、症状質問票に QOL に関する質問を一つのみ追加したものもある。

## 3 推奨される質問票

包括的 QOL 質問票としては、妥当性の検証された日本語版 SF-36 [MOS (Medical Outcomes Study) 36-Item Short-Form Health Survey] が一般的に用いられる。

疾患特異的 QOL 質問票には、各種の下部尿路症状や疾患を対象とした様々のものが

ある。尿失禁全般については、Urogenital Distress Inventory (UDI), Incontinence Impact Questionnaire (IIQ), Incontinence Quality of Life (I-QOL), King's Health Questionnaire (KHQ), International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form (ICIQ-SF) などがある<sup>4)</sup>。過活動膀胱に対しては、前記の尿失禁全般に対するものに加えて、Overactive Bladder-questionnaire (OAB-q) が用いられ<sup>39)</sup>、夜間頻尿に対しては、夜間頻尿特異的 QOL 質問票 (Nocturia-Quality of Life: N-QOL) が用いられる<sup>40)</sup>。

上記が蓄尿障害を主としたものであるとすると、国際前立腺症状スコア (IPSS) とその QOL スコア (IPSS-QOL) や主要下部尿路症状スコア (CLSS) は、蓄尿障害、排尿障害の双方を含めた症状質問票で、QOL に関する質問も含んでいる<sup>35-38)</sup>。国際前立腺症状スコア (IPSS) は、もともとは男性の前立腺肥大症を対象としたものであるが、女性の下部尿路症状の評価にも有用であるとされ、骨盤臓器脱に随伴する下部尿路症状の評価などにも用いられている。大多数の症状・QOL 質問票は北米文化を背景に英語版として開発された後に、他の言語への翻訳やその妥当性の検証が行われているが、本邦で開発されたものとして過活動膀胱症状スコア (OABSS) と主要下部尿路症状スコア (CLSS) がある。OABSS は過活動膀胱に特異的な症状質問票で、診断および重症度評価に用いられ<sup>41-43)</sup>、CLSS は診断未確定の患者の包括的な下部尿路症状および支障度の評価に有用とされる<sup>36-38)</sup> [7章 診断 p.99 参照]。また、CLSS は QOL 評価について、IPSS-QOL と類似した7段階に分ける質問を1項目含んでいる。

骨盤臓器脱は下垂症状だけでなく、多彩な下部尿路症状、排便症状、性機能障害を伴う。骨盤臓器脱に関する症状・QOL 質問票としては、Pelvic Floor Distress Inventory (PFDI), Pelvic Floor Impact Questionnaire (PFIQ), Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire IUGA-Revised (PISQ-IR), International Consultation on Incontinence Questionnaire-Vaginal Symptoms (ICIQ-VS), Prolapse Quality of Life (P-QOL) といったものがある<sup>4)</sup>。P-QOL, PFDI には日本語版があり、妥当性が検証されている<sup>44, 45)</sup>。

下部尿路症状の包括的 QOL 質問票には、女性性機能障害に関する質問が含まれているものも多いが、女性性機能障害に対象を絞った質問票も存在する<sup>46-52)</sup>。その中で妥当性が検証された日本語版があるのは、Female Sexual Function Index (FSFI), Sexual Function Questionnaire (SFQ), PISQ-IR である<sup>50-52)</sup>。ことに PISQ-IR は骨盤臓器脱・尿失禁との関連において国際ウロギネコロジー学会 (IUGA) が多文化的枠組みに基づいて開発した点で意義がある。

本邦で開発された下部尿路症状に関する症状・QOL 質問票は少なく、また新たな質問票の開発には甚大な労力を必要とするため、すでに英語版で開発された質問票を目的に応じて用いることが現実的である。質問票の日本語訳を作成する場合は、言語学的妥当性を検証し、さらに日本語版についての信頼性、妥当性、反応性を検証する必要がある。日本語で妥当性の検証された下部尿路症状に関係する症状・QOL 質問票の主なものを表2に示した<sup>36-38, 41-45, 52-62)</sup>。質問票の具体的内容は7章 診断の章 [p.99 参照] に譲るが、臨床・研究において目的に応じて適切な QOL 質問票を用いることが推奨される。

表 2 女性下部尿路症状に関係する主な日本語版症状・QOL 質問票

日本語版症状・QOL 質問票	文献	検証内容
主要下部尿路症状スコア Core Lower Urinary Tract Symptom Score (CLSS)	36–38	信頼性・妥当性
International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form (ICIQ-SF)	53, 54	言語学的妥当性 信頼性・妥当性・反応性
キング健康質問票 King's Health Questionnaire (KHQ)	55, 56	言語学的妥当性 信頼性・妥当性・反応性
過活動膀胱症状スコア Overactive Bladder Symptom Score (OABSS)	41–43	信頼性・妥当性
Overactive Bladder questionnaire (OAB-q)	57, 58	言語学的妥当性 信頼性・妥当性
夜間頻尿特異的 QOL 質問票 Nocturia-Quality of Life (N-QOL)	59–61	言語学的妥当性 信頼性・妥当性・反応性
Incontinence Impact Questionnaire (IIQ)	62	言語学的妥当性
Incontinence Quality of Life (I-QOL)	62	言語学的妥当性
骨盤臓器脱疾患特異的 QOL 質問票 Prolapse-QOL (P-QOL)	44	言語学的妥当性
骨盤底困窮度質問票 Pelvic Floor Distress Inventory-Short Form 20 (PFDI-SF20)	45	言語学的妥当性 信頼性・妥当性
骨盤臓器脱, 尿失禁, 便失禁を伴う女性の性機能質問票 Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire, IUGA-Revised (PISQ-IR)	52	言語学的妥当性

### 参考文献

- 1) 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
- 2) Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006; 50: 1306–1314
- 3) Homma Y, Yamaguchi O, Hayashi K; Neurogenic Bladder Society Committee. Epidemiologic survey of lower urinary tract symptoms in Japan. *Urology* 2006; 68: 560–564
- 4) 日本排尿機能学会 女性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2013
- 5) Lee KS, Yoo TK, Liao L et al. Association of lower urinary tract symptoms and OAB severity with quality of life and mental health in China, Taiwan and South Korea: results from a cross-sectional, population-based study. *BMC Urol* 2017; 17: 108
- 6) 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
- 7) Diaz DC, Robinson D, Bosch R et al. Patient-reported outcome assessment. Abrams P, Cardozo L, Wagg A, Wein A eds. Incontinence 6th Edition 2017. 6th International Consultation on Incontinence; 2016 September; Tokyo. ICUD-ICS; 2017. p.541–598
- 8) Thibodeau BA, Metcalfe P, Koop P, Moore K. Urinary incontinence and quality of life in children. *J Pediatr Urol* 2013; 9: 78–83
- 9) Basra RK, Cortes E, Khullar V, Kelleher C. A comparison study of two lower urinary tract symptoms screening

- tools in clinical practice: the B-SAQ and OAB-V8 questionnaires. *J Obstet Gynaecol* 2012; 32: 666–671
- 10) Jairam R, Drossaerts J, Vrijens D et al. Affective symptoms and quality of life in patients with voiding or storage dysfunction: results before and after sacral neuromodulation: a prospective follow-up study. *NeuroUrol Urodyn* 2018; 37: 1801–1808
  - 11) Carneiro Neto JA, Santos SB, Orge GO et al. Onabotulinumtoxin type A improves lower urinary tract symptoms and quality of life in patients with human T cell lymphotropic virus type 1 associated overactive bladder. *Braz J Infect Dis* 2018; 22: 79–84
  - 12) 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
  - 13) Sjöström M, Lindholm L, Samuelsson E. Mobile app for treatment of stress urinary incontinence: a cost-effectiveness analysis. *J Med Internet Res* 2017; 19: e154. doi: 10.2196
  - 14) Minagawa T, Saitou T, Suzuki T et al. Impact of ao-dake-humi, Japanese traditional bamboo foot stimulator, on lower urinary tract symptoms, constipation and hypersensitivity to cold: a single-arm prospective pilot study. *BMC Complement Altern Med* 2016; 16: 513
  - 15) Zhang P, Hu WL, Cheng B et al.  $\alpha_1$ -adrenergic receptor antagonists versus placebo for female lower urinary tract symptoms: a meta-analysis. *Exp Ther Med* 2015; 10: 251–256
  - 16) Sjöström M, Umeffjord G, Stenlund H et al. Internet-based treatment of stress urinary incontinence: 1- and 2-year results of a randomized controlled trial with a focus on pelvic floor muscle training. *BJU Int* 2015; 116: 955–964
  - 17) Miyauchi Y, Okazoe H, Okujiyo M et al. Effect of the continuous positive airway pressure on the nocturnal urine volume or night-time frequency in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Urology* 2015; 85: 333–336
  - 18) Kim SO, Choi HS, Kwon D. The  $\alpha_1$  adrenoceptor antagonist tamsulosin for the treatment of voiding symptoms improves nocturia and sleep quality in women. *Urol J* 2014; 11: 1636–1641
  - 19) Grivas N, Tsimaris I, Makatsori A et al. The effectiveness of otis urethrotomy combined with six weeks urethral dilations until 40 Fr in the treatment of bladder outlet obstruction in women: a prospective study. *Urol J* 2014; 10: 1063–1066
  - 20) Sjöström M, Umeffjord G, Stenlund H et al. Internet-based treatment of stress urinary incontinence: a randomised controlled study with focus on pelvic floor muscle training. *BJU Int* 2013; 112: 362–372
  - 21) Parden AM, Gleason JL, Jauk V et al. Incontinence outcomes in women undergoing primary and repeat midurethral sling procedures. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 273–278
  - 22) Shveiky D, Iglesia CB, Antosh DD et al. The effect of uterine fibroid embolization on lower urinary tract symptoms. *Int Urogynecol J* 2013; 24: 1341–1345
  - 23) Cetinkaya SE, Dokmeci F, Dai O. Correlation of pelvic organ prolapse staging with lower urinary tract symptoms, sexual dysfunction, and quality of life. *Int Urogynecol J* 2013; 24: 1645–1650
  - 24) Fritel X, Varnoux N, Zins M et al. Symptomatic pelvic organ prolapse at midlife, quality of life, and risk factors. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 609–616
  - 25) Matsuyama H, Tomimatsu T, Tatsumura M et al. Surgical repair of pelvic-floor prolapse: lessons learned from longitudinal follow-up of quality-of-life survey. *Aktuelle Urol* 2010; 41 (Suppl 1): S30–S33
  - 26) FitzGerald MP, Janz NK, Wren PA et al; Pelvic Floor Disorders Network. Prolapse severity, symptoms and impact on quality of life among women planning sacrocolpopexy. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 98: 24–28
  - 27) Digesu GA, Chaliha C, Salvatore S et al. The relationship of vaginal prolapse severity to symptoms and quality of life. *BJOG* 2005; 112: 971–976
  - 28) Tamanini JT, Castro RC, Tamanini JM et al. Treatment of anterior vaginal wall prolapse with and without polypropylene mesh: a prospective, randomized and controlled trial — Part II. *Int Braz J Urol* 2013; 39: 531–541
  - 29) Rapp DE, King AB, Rowe B, Wolters JP. Comprehensive evaluation of anterior elevate system for the treatment of anterior and apical pelvic floor descent: 2-year followup. *J Urol* 2014; 191: 389–394
  - 30) Obinata D, Yamaguchi K, Ito A et al. Lower urinary tract symptoms in female patients with pelvic organ prolapse: efficacy of pelvic floor reconstruction. *Int J Urol* 2014; 21: 301–307
  - 31) Takahashi S, Obinata D, Sakuma T et al. Tension-free vaginal mesh procedure for pelvic organ prolapse: a single-center experience of 310 cases with 1-year follow up. *Int J Urol* 2010; 17: 353–358
  - 32) Takahashi S, Obinata D, Sakuma T et al. Transvaginal mesh (TVM) reconstruction with TVT/TOT sling for

- vaginal prolapse concurrent with stress urinary incontinence. *Aktuelle Urol* 2010; 41 (Suppl 1): S20–S23
- 33) Srikrishna S, Robinson D, Cardozo L, Gonzalez J. Is there a discrepancy between patient and physician quality of life assessment? *Neurourol Urodyn* 2009; 28: 179–182
  - 34) Srikrishna S, Robinson D, Cardozo L, Gonzalez J. Is there a difference in patient and physician quality of life evaluation in pelvic organ prolapse? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19: 517–520
  - 35) 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
  - 36) Homma Y, Yoshida M, Yamanishi T, Gotoh M. Core Lower Urinary Tract Symptom Score (CLSS) questionnaire: a reliable tool in the overall assessment of lower urinary tract symptoms. *Int J Urol* 2008; 15: 816–820
  - 37) Fujimura T, Kume H, Tsurumaki Y et al. Core lower urinary tract symptom score (CLSS) for the assessment of female lower urinary tract symptoms: a comparative study. *Int J Urol* 2011; 18: 778–784
  - 38) Fujimura T, Kume H, Nishimatsu H et al. Assessment of lower urinary tract symptoms in men by international prostate symptom score and core lower urinary tract symptom score. *BJU Int* 2012; 109: 1512–1516
  - 39) Coyne K, Revicki D, Hunt T et al. Psychometric validation of an overactive bladder symptom and health-related quality of life questionnaire: the OAB-q. *Qual Life Res* 2002; 11: 563–574
  - 40) Abraham L, Hareendran A, Mills IW et al. Development and validation of a quality-of-life measure for men with nocturia. *Urology* 2004; 63: 481–486
  - 41) 本間之夫, 吉田正貴, 小原健司 ほか. 過活動膀胱症状質問票 (overactive bladder symptom score: OABSS) の開発と妥当性の検討. 日泌尿会誌 2005; 96: 182
  - 42) Homma Y, Kakizaki H, Yamaguchi O et al. Assessment of overactive bladder symptoms: comparison of 3-day bladder diary and the overactive bladder symptoms score. *Urology* 2011; 77: 60–64
  - 43) 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
  - 44) 竹山政美, 池田俊也, 小林美亜 ほか. 骨盤臓器脱疾患特異的 QOL 質問票 (P-QOL) 日本語版の作成と言語的妥当性の検討. 日排尿機能会誌 2014; 25: 327–336
  - 45) 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
  - 46) Rogers RG, Coates KW, Kammerer-Doak D et al. A short form of the Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire (PISQ-12). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003; 14: 164–168
  - 47) Digesu GA, Santamato S, Khullar V et al. Validation of an Italian version of the prolapse quality of life questionnaire. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 106: 184–192
  - 48) Rosen R, Brown C, Heiman J et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000; 26: 191–208
  - 49) Quirk FH, Heiman JR, Rosen RC et al. Development of a sexual function questionnaire for clinical trials of female sexual dysfunction. *J Womens Health Gend Based Med* 2002; 11: 277–289
  - 50) 高橋 都. わが国で活用できる女性性機能尺度の紹介—Sexual Function Questionnaire 日本語 34 項目版と Female Sexual Function Index 日本語版. 日性科会誌 2011; 29: 21–35
  - 51) 大川玲子, 大石剛子, 前田知子, Symonds T. 女性性機能障害に関する調査票の日本語版作成における言語的妥当性の検討. 日性科会誌 2005; 23: 80–87
  - 52) 巴 ひかる, 井上 雅, 木元康介 ほか. 骨盤臓器脱, 尿失禁, 便失禁を伴う女性の性機能質問票 (PISQ-IR) の日本語版作成と言語学的妥当性の検討. 日泌尿会誌 2014; 105: 102–111
  - 53) 後藤百万, Donovan J, Corcos J ほか. 尿失禁の症状・QOL 質問票: スコア化 ICIQ-SF (International Consultation on Incontinence-Questionnaire: Short Form). 日神因性膀胱会誌 2001; 12: 227–231
  - 54) Gotoh M, Homma Y, Funahashi Y et al. Psychometric validation of the Japanese version of the International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form. *Int J Urol* 2009; 16: 303–306
  - 55) Uemura S, Homma Y. Reliability and validity of King's Health Questionnaire in patients with symptoms of overactive bladder with urge incontinence in Japan. *Neurourol Urodyn* 2004; 23: 94–100
  - 56) Okamura K, Nojiri Y, Osuga Y. Reliability and validity of the King's Health Questionnaire for lower urinary tract symptoms in both genders. *BJU Int* 2009; 103: 1673–1678
  - 57) 本間之夫, 後藤百万. Overactive bladder questionnaire (OAB-q) の日本語版の作成と言語的妥当性の検討. 日排尿機能会誌 2006; 17: 241–249
  - 58) 本間之夫, 後藤百万, 横山 修 ほか. Overactive bladder questionnaire (OAB-q) の日本語版の計量心理学的検討. 日排尿機能会誌 2006; 17: 250–256
  - 59) 吉田正貴, 後藤百万, 本間之夫 ほか. Nocturia Quality of Life Questionnaire (N-QOL) の日本語版の

作成と言語的妥当性の検討. 日排尿機能会誌 2009; 20: 317-324

- 60) 池田俊也, 小林美亜, 清水隆明 ほか. Nocturia Quality of Life Questionnaire (N-QOL) 日本語版の計量心理学的検討. 日排尿機能会誌 2009; 20: 325-331
- 61) 吉田正貴, 辻村 晃, 村上房夫 ほか. 過活動膀胱の薬物療法における夜間頻尿 QOL 質問票 (N-QOL) 日本語版の反応性—抗コリン薬 (コハク酸ソリフェナシン) を用いた検討—. 日排尿機能会誌 2010; 21: 325-331
- 62) 本間之夫, 安藤高志, 吉田正貴 ほか. 尿失禁 QOL 質問票日本語版の妥当性の検討. 日排尿機能会誌 2002; 13: 247-257

# 病態と疾患

## 要約

中高年女性の下部尿路症状の発生には、妊娠、出産、骨盤臓器脱、閉経（エストロゲン欠乏）、神経疾患、加齢などが関与している。このうち蓄尿症状を呈する病態・疾患として頻度の高いものは、尿路感染症、過活動膀胱、腹圧性尿失禁、骨盤臓器脱、間質性膀胱炎などが挙げられる。一方、排尿症状の原因となるものには、膀胱頸部閉塞、膀胱結石、尿道狭窄などの下部尿路の器質的疾患、加齢に伴う低活動膀胱や中枢神経疾患、子宮癌、直腸癌手術後にみられる神経因性膀胱、尿失禁手術後や骨盤臓器脱に伴うものがある。病歴から推定できないものは診断が困難であり、可能性のある病態に注意しながら、必要に応じて尿流動態検査などを行う。

## 1 蓄尿症状を呈するもの (表3)

Female (女性), lower urinary tract symptoms (下部尿路症状), storage dysfunction (蓄尿障害), etiology (病因論), pathophysiology (病態, 病態生理) などのキーワードを中心として, cystitis (膀胱炎), bladder tumor (膀胱腫瘍), overactive bladder (過活動膀胱), stress

表3 蓄尿症状を呈する主な病態・疾患

1) 膀胱の病態・疾患
a. 尿路感染症 (膀胱炎, 尿道炎)
b. 膀胱結石
c. 膀胱腫瘍
d. 間質性膀胱炎
e. 過活動膀胱
f. 低コンプライアンス膀胱, 萎縮膀胱
2) 腹圧性尿失禁
3) 骨盤臓器脱
4) 子宮筋腫
5) 子宮内膜症
6) 女性ホルモン (エストロゲン) 欠乏
7) 神経系の疾患
8) その他
a. 薬剤性
b. 多尿
c. 睡眠障害
d. 心因性

urinary incontinence (腹圧性尿失禁), pelvic organ prolapse (骨盤臓器脱), myoma uteri (子宮筋腫), cerebrovascular disease (脳血管疾患), Parkinson's disease (パーキンソン病), multiple system atrophy (多系統萎縮症), dementia (認知症), multiple sclerosis (多発性硬化症), spinal cord injury (脊髄損傷), spina bifida (二分脊椎), estrogen (エストロゲン), psychological stress (心因性ストレス), nocturnal polyuria (夜間多尿)などの各キーワードを組み合わせて検索し論文を得た。また、ガイドライン4編(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>、間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン<sup>2)</sup>、過活動膀胱診療ガイドライン[第2版]<sup>3)</sup>、夜間頻尿診療ガイドライン<sup>4)</sup>を参考に記述した。

## 1) 膀胱の病態・疾患<sup>5)</sup>

### a. 尿路感染症(膀胱炎, 尿道炎)

膀胱求心路(知覚神経)が亢進し、頻尿や尿意切迫感などの蓄尿症状が出現する。排尿痛や混濁尿を認めることが多い。

### b. 膀胱結石

膀胱結石そのものによる刺激で膀胱求心路の亢進が生じ蓄尿症状を呈する。感染を合併すると排尿痛や混濁尿も伴う。結石が内尿道口に嵌頓すると排尿障害となる。下部尿路疾患ではないが、下部尿管結石でも、頻尿や尿意切迫感などの蓄尿症状や残尿感を伴うことがある。

### c. 膀胱腫瘍

初発症状としては無症候性血尿が多いが、腫瘍の進展に伴い蓄尿症状を呈する。しかし、上皮内癌(carcinoma *in situ*: CIS)では初期症状として、頻尿や排尿痛を呈することが多い。腫瘍が膀胱頸部に存在したり、出血による閉塞を起こすと排尿症状を呈することがある。

### d. 間質性膀胱炎

尿意亢進、頻尿、尿意切迫感などの蓄尿症状ならびに蓄尿期に増悪する膀胱痛がしばしば認められる。症状や尿所見だけでは他疾患との鑑別が困難なことも多く、診断確定には麻酔下の膀胱水圧拡張を行う〔間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン<sup>2)</sup>参照〕。罹患率は、0.01~6%以上と様々に報告されている。病因・病態は不明である。仮説としては、尿路上皮機能不全、リンパ球・肥満細胞の活性化、免疫性炎症、神経原性炎症、侵害刺激受容機構の異常亢進、尿中毒性物質、微生物感染などがある<sup>2)</sup>。

### e. 過活動膀胱

過活動膀胱は、尿意切迫感を主症状とし、通常は頻尿や夜間頻尿を伴い、時に切迫性尿失禁を伴う症状症候群であり、膀胱結石、膀胱炎など膀胱固有の疾患を除外した症候性疾患である〔過活動膀胱診療ガイドライン[第2版]<sup>3)</sup>参照〕。

過活動膀胱の原因となる病態・疾患は多彩で神経疾患に起因する神経因性と明らかな神経疾患が見出せない非神経因性とに大別される。排尿筋過活動が重要な病態と想定され、そのメカニズムとして、① 神経損傷・変性、② 下部尿路閉塞、③ 求心性刺激増加、④ 炎症、⑤ 神経伝達物質の増加、⑥ 神経伝達物質への感受性増加、⑦ 骨盤底の活動性の低下、⑧ 特発性が挙げられる<sup>3)</sup>。

## f. 低コンプライアンス膀胱、萎縮膀胱

低コンプライアンスとは、膀胱壁の硬さを示す所見で、排尿筋収縮がなく、膀胱容量が低いにもかかわらず、膀胱内圧が高い状態をいう。症状として、頻尿、尿失禁などが挙げられる。膀胱のコンプライアンスは、① 膀胱壁を形成する成分(コラーゲンの増加、エラスチンの低下)、② 平滑筋の過活動などに依存する。低コンプライアンス膀胱の原因には、末梢神経障害(核下型)における神経因性膀胱、放射線治療、骨盤手術、膀胱結核、膀胱癌に対するBCG膀胱内注入療法後の萎縮膀胱がある。

## 2) 腹圧性尿失禁

運動時やくしゃみ、咳の際に不随意に尿が漏れる愁訴と定義され<sup>6,7)</sup>、女性の代表的な蓄尿症状である。一般に高齢女性では混合性尿失禁の頻度が高く、若年女性では腹圧性尿失禁の頻度が高い<sup>8-13)</sup>。女性尿失禁患者の約半数が腹圧性尿失禁(49%)で、次いで混合性尿失禁(29%)、切迫性尿失禁(21%)の割合とされる<sup>10)</sup>。

腹圧性尿失禁の病態を考える際、正常女性の尿禁制機構を理解する必要がある。すなわち、静止時および腹圧上昇時に尿道が閉鎖され尿禁制が実現されるためには、① 血流良好な尿道粘膜と粘膜下組織、② 正常に機能する平滑筋性尿道括約筋、③ 正常に作動する陰部神経によって支配される横紋筋性尿道括約筋、④ 前腔壁の正常な尿道支持の4つの因子が必要である。①~③は尿道自体が有する尿禁制機構であり、④は解剖学的な尿道支持機構と言い換えることができる。前者の障害は尿道括約筋不全(intrinsic sphincter deficiency: ISD)を、後者の障害は尿道過可動(urethral hypermobility)を起こす<sup>14)</sup>。

過去には、尿道過可動が腹圧性尿失禁の主な原因で、尿道括約筋不全は尿失禁手術の失敗、骨盤部の放射線照射や手術など、静的尿道閉鎖機能を障害する原因を有する少数例に認められる病態と考えられていた。しかし、現在では両者が様々な割合で共存すると考えられている<sup>14)</sup>。

一般に腹圧性尿失禁患者では、しばしば排尿筋過活動を伴う。腹圧性尿失禁と切迫性尿失禁が共存する混合性尿失禁の頻度は尿失禁を有する女性の約30%とされる<sup>15)</sup>。一方、腹圧性尿失禁に対して尿失禁防止術である中部尿道スリング手術やBurch手術を行うと、50~85%の患者で切迫性尿失禁が治癒する<sup>15-19)</sup>。これらの臨床的事象は、尿道求心路と排尿反射の連関を推測させる。ネコを用いた検討で、尿道内への生理食塩水の流入や、近位尿道の壁伸展が排尿筋収縮を引き起こすことが示されている<sup>20)</sup>。また、ラットにおいても、尿道内液体灌流が排尿筋活動を増強すること、また尿道内リドカイン注入が膀胱収縮頻度を有意に減少させることが明らかにされている<sup>21)</sup>。これらの結

果は、尿道内に液体が流入すると、尿道の求心性神経が活性化され、排尿反射を増強させている可能性を示唆する。

したがって、腹圧性尿失禁患者では、腹圧が加わった際に尿道に尿が流入するため、不随意の排尿筋収縮が誘発され尿意切迫感を生じると推測される。尿意切迫感や切迫性尿失禁を伴う混合性尿失禁患者に尿道スリング手術を行うと、これらの過活動膀胱症状が有意に改善することが臨床的に示されている<sup>22)</sup>。また、術後の患者 QOL は、尿意切迫感や切迫性尿失禁の改善と直接相関することも報告されている<sup>22)</sup>。

### 3) 骨盤臓器脱

骨盤臓器脱 (pelvic organ prolapse: POP) は下部尿路の構造を変化させることにより、下部尿路症状を伴う。軽度の骨盤臓器脱 (stage I, II) では腹圧性尿失禁を合併する頻度が高く、中等度以上 (stage III, IV) では尿排出障害から過活動膀胱症状を合併する頻度が高くなる<sup>23)</sup>。症状質問票を用いた大規模疫学調査によれば、骨盤臓器脱を有する女性のうち、44% が腹圧性尿失禁を、37% が過活動膀胱を有していたとされる<sup>24)</sup>。さらに、他の調査によれば、骨盤臓器脱を有する女性のうち、53.9% が腹圧性尿失禁を、30.5% が切迫性尿失禁を有し、18.7% に排尿困難、28.7% に残尿を認めたとされる<sup>25)</sup>。

#### a. 骨盤臓器脱と腹圧性尿失禁

骨盤臓器脱 (膀胱瘤) が進行すると、腹圧性尿失禁が改善することがある (潜在性腹圧性尿失禁)。これは、後部尿道膀胱角が鋭角となり下部尿路の閉塞を生じるためと考えられている。一方で、骨盤臓器脱の修復術を行うと閉塞が解除され、腹圧性尿失禁が顕在化することをしばしば認める。腔内にペッサリーやガーゼタンポンを入れ臓器脱を修整した状態で咳テストを行い、潜在性腹圧性尿失禁の有無を調べる (barrier test)<sup>26, 27)</sup>。ただし、その信頼性は必ずしも高くないと指摘されている<sup>28)</sup>。さらに、骨盤臓器脱修復後に *de novo* 腹圧性尿失禁が出現するが、その発生率は骨盤臓器脱の程度に比例する<sup>29)</sup>。*De novo* 腹圧性尿失禁は術前の尿道閉塞に関連しているという報告がある<sup>30)</sup>。

#### b. 骨盤臓器脱と過活動膀胱

骨盤臓器脱修復後に多くの症例で過活動膀胱の改善を認める<sup>31)</sup>。以下のような病態が示唆されている。

#### (1) 下部尿路閉塞

骨盤臓器脱による下部尿路閉塞が過活動膀胱の一因ではないかと考えられている。一般に、骨盤臓器脱症例では最大尿流率 ( $Q_{max}$ ) が低下しており<sup>26, 32-34)</sup>、特に排尿筋過活動を認める症例は尿流率が低いことから<sup>4)</sup>、下部尿路閉塞が排尿筋過活動を生じると考えられる。また、骨盤臓器脱修復術後に過活動膀胱の改善を認める症例は尿流率も改善しているのに対し、過活動膀胱の改善のみられない症例では尿流率は不変であったとされる<sup>35)</sup>。膀胱瘤を修復すると一般的に過活動膀胱は改善するが、高度な膀胱瘤では修

復した後も頻尿や切迫性尿失禁が残るリスクがあるとされる<sup>24)</sup>。一方で、膀胱瘤の程度と過活動膀胱の発生頻度は相関しないとの報告もある<sup>36)</sup>。

骨盤臓器脱修復術後に切迫性尿失禁の消失が得られるかどうかを予測する所見は、排尿筋過活動と膀胱肉柱形成である<sup>37)</sup>。高度の脱で下部尿路閉塞を有する症例では、しばしば膀胱肉柱形成を認める<sup>38)</sup>。下部尿路閉塞が過活動膀胱を起こす機序として、自律神経の除神経 (denervation)<sup>39-44)</sup>、筋細胞の膜電位の不安定化など排尿筋自体の変化<sup>44-46)</sup>、脊髄自律神経反射の変化<sup>47-49)</sup>などが考えられている。

## (2) 膀胱壁の伸展

膀胱壁が伸展することで尿路上皮の伸展受容器からはアデノシン三リン酸 (ATP)、プロスタグランジン、一酸化窒素 (NO) などが放出される<sup>50-52)</sup>。これらの因子は、粘膜下の知覚神経や筋線維芽細胞を介し尿意切迫感を生じさせる。

## c. 骨盤臓器脱修復による下部尿路症状の変化

骨盤臓器脱を修復することにより下部尿路症状が変化する。

### (1) 手術による変化

修復手術により、下部尿路の閉塞が解除され、排尿症状が改善するとともに、過活動膀胱も改善することが多い<sup>53)</sup>。しかし、重度の骨盤臓器脱では過活動膀胱が残存するリスクが高い<sup>54)</sup>。一方、修復手術により、*de novo* 腹圧性尿失禁が出現することがあるが、術式によりその頻度は異なる。経膣手術に比べて仙骨膣固定術では、その頻度が低いとされる。

経膣メッシュ手術後には排尿困難が出現するリスクがあるが<sup>55)</sup>、(腹腔鏡下)仙骨膣固定術 [(laparoscopic) sacrocolpopexy: LSC] は術後の排尿困難の出現が少ないとされる<sup>53)</sup>。膣閉鎖術後には腹圧性尿失禁と頻尿が生じやすいとされる<sup>56,57)</sup>。

### (2) ペッサリー留置による変化

過活動膀胱を有する骨盤臓器脱患者へのペッサリー留置により、排尿回数の減少と1回排尿量の増加を認めた。一方、腹圧性尿失禁は増加し、16.7%に*de novo* 腹圧性尿失禁の発生が報告されている<sup>58)</sup>。ペッサリー使用の中止の主な理由の一つが腹圧性尿失禁の増悪であったと報告されている<sup>59)</sup>。

## 4) 子宮筋腫

子宮筋腫の症状は筋腫の大きさや部位によって様々であるが、症状のある子宮筋腫では下部尿路症状を伴うことが多い。筋腫により膀胱が圧迫されるために蓄尿症状が生じると考えられる。特に夜間頻尿、尿意切迫感、尿失禁の頻度が高いとの報告を認める<sup>60)</sup>。

ICIQ-OAB を用いた調査では、子宮筋腫を有するグループ 43 例と有さないグループ

37例の比較において、子宮筋腫のグループで有意に ICIQ-OAB の合計スコアが高かったとの報告を認める<sup>61)</sup>。

## 5) 子宮内膜症

子宮内膜症が尿路に発生することは稀で全体の1~2%程度であり、好発年齢は25~40歳と報告されている<sup>62)</sup>。膀胱発生頻度が最も高く、ついで尿管、腎の順であり、40:5:1の比で発生する。膀胱子宮内膜症は、膀胱筋層内に発生するタイプと外膜・腹膜面に発生するタイプに分類される。

症状は、病変の部位や大きさによって異なるが、膀胱筋層内に発生するタイプの75%は蓄尿症状(頻尿、尿意切迫感)があり、排尿痛や恥骨上部痛を訴える症例も多い。また、患者の1/3は肉眼的血尿を自覚しており、通常月経時に出現する<sup>63)</sup>。子宮内膜症138例に対し尿流動態検査を施行し、膀胱内に内膜症を認めた症例では、低コンプライアンス膀胱、最大膀胱容量の減少が有意で、子宮傍結合組織に内膜症を認めた症例では残尿の異常、膀胱出口部閉塞が有意であったと報告されている<sup>64)</sup>。

したがって、内膜症の位置によっては蓄尿症状あるいは排尿症状も出現すると考えられる。

## 6) 女性ホルモン(エストロゲン)欠乏

一般的に更年期には排尿・蓄尿に関する下部尿路症状も多くみられるようになり、更年期以後は加齢とともに増加していくようになる。多くは尿意切迫感、頻尿、切迫性尿失禁などの過活動膀胱症状であるが、腹圧性尿失禁や排尿障害、慢性反復性膀胱炎なども同様に増加し、萎縮性膀胱炎や外陰部炎を伴っていることも多い。Genitourinary syndrome of menopause (GSM) とは、更年期以降のエストロゲン低下に伴う膣、外陰部、下部尿路の萎縮が原因で生じる様々な症状を総括した症状症候群として定義された<sup>65)</sup>[3章女性下部尿路症状とは 3.下部尿路症状と類似・関連した用語 p.62 参照]。閉経に伴いエストロゲンは低下するが、一方で副腎皮質や卵巣由来の男性ホルモンは30歳代に低下し、その後年齢とともに徐々に減少し、閉経の影響を受けないとされる<sup>66)</sup>。エストロゲンの欠乏だけでなく、男性ホルモンも下部尿路症状に関与している可能性が報告されている<sup>67)</sup>。

エストロゲンは $\alpha$ 、 $\beta$ の2種類の受容体が同定されている。エストロゲン $\alpha$ 受容体は全身の各臓器および中枢、末梢、自律神経にも存在するといわれており、尿路においては膀胱三角部、尿道上皮に多く存在する<sup>68)</sup>。下部尿路機能におけるエストロゲン欠乏の影響、あるいはその補充の効果については様々な病態モデルを用いた基礎研究がなされているが、いまだ意見の一致をみていない。

卵巣摘除ラットを用いた研究では、膀胱平滑筋のアセチルコリンに対する最大収縮には変化はないが感受性が亢進する<sup>69)</sup>、膀胱平滑筋の収縮障害と萎縮・線維化が進行する<sup>70)</sup>、カルシウム非依存性収縮を担う RhoA/ROK 経路が亢進する<sup>71)</sup>、膀胱壁の神経末梢からのアセチルコリン放出が減少する<sup>72)</sup>、などの報告がある。また、エストロゲン

の欠乏により膀胱粘膜の血流は減少し虚血傾向を示す<sup>73)</sup>、膀胱の酸化ストレスを亢進させ平滑筋収縮を減弱させる<sup>74)</sup>、あるいは感染防御を担っている膀胱上皮 GAG (glycosaminoglycan) layer も細菌感染に対する反応が遅延するとも報告されている<sup>75)</sup>。エストロゲン補充により 1 回排尿量は増加するが、プロゲステロンはこれに拮抗し<sup>76)</sup>、血管新生とともに血流増加がみられ<sup>73)</sup>、一方で  $17\beta$ -エストラジオールは、ヒト膀胱平滑筋の大コンダクタンス電位カルシウム活性化カリウムチャンネルを活性化させることで興奮性や収縮性を抑えるとされている<sup>77)</sup>。

また、エストロゲンとテストステロンの補充で膀胱の萎縮・線維化が回復する<sup>6)</sup>、卵巣摘除後テストステロンの過量投与は増加した排尿回数や排尿閾値圧を正常化する、あるいは減少した平滑筋切片の収縮を正常化するとされている<sup>67)</sup>。さらに、尿道機能に関しても、卵巣摘除ラットでは尿道輪状筋のノルアドレナリンに対する感受性が亢進する<sup>68)</sup>、外尿道括約筋の弛緩時間が短縮して膀胱収縮との協調が阻害される<sup>78)</sup>、などの報告がある。

以上より、女性ホルモンの減少などの内分泌環境の変化により下部尿路機能は障害を受ける可能性は示唆されているが、明確な作用点、そのメカニズムについては依然として明らかではない。

## 7) 神経系の疾患<sup>5)</sup>

一般に神経系疾患により下部尿路機能障害を引き起こすものを神経因性膀胱と総称し、様々な下部尿路症状が生じる<sup>3)</sup>。

原因としては、脳血管障害、パーキンソン病、多系統萎縮症、脳腫瘍、認知症などの中枢性の障害、脊髄損傷、多発性硬化症、脊髄腫瘍、脊椎変性疾患、脊髄血管障害、二分脊椎などの脊髄・脊椎の障害、糖尿病や骨盤部手術による末梢の障害に大別される。

### a. 脳血管障害

脳血管障害には、急激な経過をたどるいわゆる脳卒中と緩やかな進行を示す多発性脳梗塞とがある。前者の場合には、急性期では一般に排尿筋低活動による尿閉を呈するが、やがて排尿筋活動は回復することが多い。慢性期には排尿筋過活動を認めるようになり、頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁などの蓄尿症状が出現することが多い<sup>79)</sup>。

排尿筋と外尿道括約筋の協調運動は保たれていることが多く、排尿症状より蓄尿症状が主体となる<sup>1)</sup>。認知障害や歩行障害の合併があると機能性尿失禁を認めることがある。

### b. パーキンソン病

パーキンソン病は主として黒質のドパミン作動性ニューロンが変性する錐体外路系変性疾患で、手足の振戦、寡動、小刻み歩行、筋強剛などの特徴的症候を呈する。35～70% に下部尿路症状がみられ、蓄尿症状の頻度が高いが、排尿症状を有するものも少なくない<sup>80)</sup>。

詳細は日本排尿機能学会による「パーキンソン病における下部尿路機能障害診療ガイ

ドライン<sup>81)</sup>」を参照されたい。

### c. 多系統萎縮症

中年期に発症する予後不良の進行性神経変性疾患で、錐体路、錐体外路、小脳、自律神経の障害のすべてが混在する。多くの症例で診断時あるいは診断前に下部尿路症状を認める<sup>3)</sup>。下部尿路症状は、初期は頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁などの蓄尿症状で、神経障害による排尿反射中枢の脱抑制が原因であると考えられている。進行して病変が橋から仙髄に及ぶと排尿症状を認めるようになる。

### d. 脳腫瘍

脳腫瘍による下部尿路症状は、腫瘍の発生部位や進行状況により様々である<sup>1)</sup>。腫瘍が脳幹部橋を中心に発生すると排尿症状を、大脳皮質を中心とした発生では蓄尿症状を認めることが多い。

### e. 認知症

認知症で認める下部尿路症状は、歩行能力や意欲の低下によってトイレに行くことができない、認知能力の低下で排尿行動自体ができないなどの理由から、機能的尿失禁であることが多い<sup>1)</sup>。

### f. 脊髄損傷

脊髄損傷の急性期は完全尿閉になることが多く、回復期になると排尿反射を認めるようになる<sup>3)</sup>。一般に仙髄より上位の損傷(核上型損傷)では排尿筋過活動や排尿筋括約筋協調不全(detrusor sphincter dyssynergia: DSD)を認めることが多く、仙髄以下の損傷では排尿筋低活動になることが多い。

### g. 多発性硬化症

多発性硬化症は中枢神経白質の炎症性脱髄を特徴とし、典型的には20~30歳代で発症、2:1で女性に多く、再発と寛解を繰り返しながら慢性的に進行する疾患である。下部尿路機能障害を初発とする症例は2~16%程度で、そのほかには直腸障害や性機能障害などの自律神経障害を初発する症例もある。1,882例の検討では62%に過活動膀胱、25%に排尿筋括約筋協調不全、20%に低活動膀胱がみられたとの報告を認める<sup>82)</sup>。ただし、本邦においては蓄尿症状よりも排尿症状が多い<sup>1)</sup>。

### h. 脊椎変性疾患

脊椎変性疾患の主な疾患は、脊柱管狭窄症、椎間板ヘルニアがある。脊柱管狭窄症は様々な原因により脊柱管の狭窄を生じるもので、神経圧迫症状が出現する。疼痛や運動障害のほかに、下部尿路症状も高頻度に認め、蓄尿症状、排尿症状ともに出現しうる<sup>1)</sup>。椎間板ヘルニアは椎間板の変性により髄核が線維輪を破って飛び出し、神経根や馬尾を

圧迫することで疼痛や麻痺を生じる。下部尿路症状としては、急性尿閉などの排尿症状が主体であるが、蓄尿症状を伴うこともある。

### i. 脊髄血管障害

前脊髄動脈症候群や脊髄動静脈奇形などの脊髄血管障害は、下肢痛や背部痛、両下肢の脱力、間欠性跛行などで発生し、膀胱直腸障害を高率に認める。下部尿路症状は蓄尿症状、排尿症状ともにみられる<sup>1)</sup>。

### j. 二分脊椎

二分脊椎は先天的に神経管の下部に閉鎖障害が発生するもので、主に仙椎や腰椎に椎弓の癒合不全を認める。発生部位の支配領域以下の運動機能低下と知覚麻痺を生じるほか、膀胱直腸障害による排泄障害を高率に伴う<sup>1)</sup>。

詳細は、日本排尿機能学会・日本泌尿器科学会による「二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン<sup>83)</sup>」を参照されたい。

### k. 末梢神経障害

糖尿病性神経障害により、下部尿路機能障害を生じることがある。初期には過活動膀胱を認めるが、次第に膀胱知覚が低下し、膀胱壁の過伸展に伴い運動神経の障害が生じ排尿症状や残尿を認めるようになる<sup>1)</sup>。残尿が多くなると溢流性尿失禁を生じることがある。また、多飲による頻尿など蓄尿症状を呈することもある。子宮癌や直腸癌の手術後に、末梢神経障害による下部尿路機能障害を認めることがある。〔1 蓄尿症状を呈するもの f. 低コンプライアンス膀胱, 萎縮膀胱 p.81 参照〕

## 8) その他

### a. 薬剤性<sup>5)</sup>

他疾患に対する服薬により、蓄尿症状を生じることがある<sup>84)</sup>。コリン作動薬は尿意や排尿筋の活動を亢進させ、 $\alpha$ アドレナリン受容体遮断薬は膀胱頸部、尿道の閉鎖機能を低下させるため頻尿、尿失禁などの蓄尿症状を起こす可能性がある。

消化管鎮痙薬、抗パーキンソン病薬、抗ヒスタミン薬、三環系抗うつ薬、抗精神病薬、抗不整脈薬、感冒薬などには抗コリン作用を有するものがあり、 $\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬は、排尿困難を起こし、残尿が増加することにより、頻尿や溢流性尿失禁を生じることがある。〔7 章 診断 表 5 p.100 参照〕

### b. 多尿

多尿は、頻尿などの蓄尿症状を生じる。特に夜間頻尿の原因として夜間多尿は重要である。多尿の原因には糖尿病、尿崩症、多飲などがある。

夜間多尿の原因には水分過剰摂取、アルコール、カフェインの夜間摂取、AVP分泌の概日リズム障害、うっ血性心不全、高血圧、睡眠時無呼吸症候群、腎不全、薬剤性な

どがある<sup>4)</sup>。その他、女性に多い下腿浮腫は夜間多尿の原因となるとも報告されている<sup>85)</sup>。さらに、昼間の食塩摂取量が多いと水分摂取量も増え夜間多尿になると報告され<sup>86)</sup>、特に高血圧を合併した女性の過活動膀胱症例では夜間多尿となり<sup>87)</sup>、頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁などの症状もより重症であると報告されている<sup>88)</sup>。また、女性の高血圧においてはCa拮抗薬を含む降圧薬を使用している比較的若年の患者で夜間頻尿が多いとされる<sup>89)</sup>。

### c. 睡眠障害

高齢女性では睡眠が浅くなり、中途覚醒が増える。睡眠が浅いと尿意覚醒閾値が低下し夜間頻尿を生じる<sup>4)</sup>。入眠困難と睡眠維持困難の重症度が上がるほど肥満および腹部肥満率が高いとされ<sup>90)</sup>、睡眠不足はエネルギー摂取を増やし、肥満に繋がると報告されている<sup>91)</sup>。睡眠不足や不眠症は、肥満に起因する循環器疾患・糖尿病などの生活習慣病ばかりでなく呼吸器系、消化器系、泌尿器系の発症に関連しており<sup>92)</sup>、夜間頻尿に代表される下部尿路症状の発生にも関わる可能性がある。

### d. 心因性(蓄尿障害, 排尿障害ともに関連する)

器質的・機能的疾患が原因として否定され、下部尿路症状が心的障害に起因していると考えられる場合が該当し、あるいは心的障害の除去によって症状が消失・軽減される。女性に多く認められ、尿閉にまで至る排尿症状や頻尿・尿意切迫感などの蓄尿症状が単独または合併してみられる<sup>5)</sup>。不安神経症や情動的うつに多く、強いストレスと身体症状で発症、睡眠中は症状が消失するなどが特徴として挙げられる。下腹部や骨盤部の圧迫感、胃腸症状などの不定愁訴も高頻度に合併する。

慢性ストレスは視床下部の室傍核で合成される副腎皮質刺激ホルモン放出因子(corticotropine releasing factor: CRF)を増加させ、下垂体前葉から副腎皮質刺激ホルモン(adrenocorticotrophic hormone: ACTH)を放出させるため、CRFは個体レベルのストレス反応の中核をつかさどる伝達因子とされている。一方で、橋排尿中枢 Barrington 核や脊髄の sacral parasympathetic nucleus (SPN)でも高いレベルでCRFが発現していることが報告され、ストレスにより Barrington 核および SPNでのCRF蛋白およびmRNAの発現増加が報告されている<sup>93)</sup>。Barrington 核から腰仙髄へのCRFを介した下降性経路は排尿反射に対し抑制性に投射し、心因性尿閉の原因と推定されている<sup>94)</sup>。

社会的敗北マウスでは1回排尿量の増加がみられ膀胱壁の肥厚があるが、拘束ストレスでは肥厚はないとされている<sup>95)</sup>。このように社会的ストレスの種類や程度、持続期間などにより蓄尿障害や排尿障害が出現したりすることがマウスを使った実験で報告されている<sup>96)</sup>。しかし、ストレスに伴い蓄尿障害が生じる機序については十分に解明されているとは言い難い。CRF受容体には1型(R1)と2型(R2)のサブタイプが存在し、前者は下垂体前葉などに発現してACTH分泌促進、不安関連行動や抑うつの惹起などを引き起こす。後者は視床下部、扁桃核、縫線核、骨格筋、心筋、血管壁に存在する。膀胱でもCRF自体の蛋白発現とともにCRFR1とCRFR2が存在し、シクロホスファミ

ドによる膀胱炎では上皮や上皮下の神経叢に CRFR2 発現の増加がみられ、蓄尿症状の原因になると推測されている<sup>97)</sup>。

さらに、自然発生の間質性膀胱炎ネコにおいては CRFR1、CRFR2 の両方が膀胱上皮に発現し、正常ネコでは CRF 刺激 (CRFR1 刺激) により ATP の放出がみられるが、間質性膀胱炎ネコでは CRFR2 刺激のほうが ATP 放出が多く、これが間質性膀胱炎における蓄尿障害発生に関与している可能性が示唆されている<sup>98)</sup>。閉経後の OAB 女性は心理ストレスに弱く、唾液中のコーチゾルの上昇や尿意切迫感に増強もみられるとの報告<sup>99)</sup>は、CRF 増加を反映している可能性もある。

## 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
- 2) 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
- 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) 日本排尿機能学会 夜間頻尿診療ガイドライン作成委員会 編. 夜間頻尿診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング; 2009
- 5) 日本排尿機能学会 女性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2013
- 6) 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
- 7) 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
- 8) Crew JP, Jephcott CR, Reynard JM. Radiation-induced haemorrhagic cystitis. *Eur Urol* 2001; 40: 111–123
- 9) Hannestad YS, Rortveit G, Sandvik H, Hunskaar S; Norwegian EPINCONT study. Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag. A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. *Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag. J Clin Epidemiol* 2000; 53: 1150–1157
- 10) Hunskaar S, Burgio K, Diokno A et al. Epidemiology and natural history of urinary incontinence in women. *Urology* 2003; 62 (4 Suppl): 16–23
- 11) Heidler S, Deveza C, Temml C et al. The natural history of lower urinary tract symptoms in females: analysis of a health screening project. *Eur Urol* 2007; 52: 1744–1750
- 12) 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
- 13) 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
- 14) Haab F, Zimmern PE, Leach GE. Female stress urinary incontinence due to intrinsic sphincteric deficiency: recognition and management. *J Urol* 1996; 156: 3–17
- 15) Karram MM, Bhatia NN. Management of coexistent stress and urge urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 4–7
- 16) Langer R, Ron-El R, Bukovsky I, Caspi E. Colposuspension in patients with combined stress incontinence and detrusor instability. *Eur Urol* 1988; 14: 437–439
- 17) Colombo M, Zanetta G, Vitobello D, Milani R. The Burch colposuspension for women with and without detrusor overactivity. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 255–260
- 18) Rezapour M, Ulmsten U. Tension-free vaginal tape (TVT) in women with mixed urinary incontinence—a long-term follow-up. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001; 12 (Suppl 2): S15–S18
- 19) Jeffrey L, Deval B, Birsan A et al. Objective and subjective cure rates after tension-free vaginal tape for treatment of urinary incontinence. *Urology* 2001; 58: 702–706

- 20) Barrington FJF. The component reflexes of micturition in the cat. Parts I and II. *Brain* 1931; 54: 177–188
- 21) 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
- 22) Padmanabhan P, Panfili Z, Parker W, Gomelsky A. Change in urinary storage symptoms following treatment for female stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2016; 27: 1169–1174
- 23) Ellerkmann RM, Cundiff GW, Melick CF et al. Correlation of symptoms with location and severity of pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1332–1337
- 24) Lawrence JM, Lukacz ES, Nager CW et al. Prevalence and co-occurrence of pelvic floor disorders in community-dwelling women. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 678–685
- 25) Slieker-ten Hove MC, Pool-Goudzwaard AL, Eijkemans MJ et al. The prevalence of pelvic organ prolapse symptoms and signs and their relation with bladder and bowel disorders in a general female population. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009; 20: 1037–1045
- 26) 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
- 27) Richardson DA, Bent AE, Ostergard DR. The effect of uterovaginal prolapse on urethrovesical pressure dynamics. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 901–905
- 28) Beck RP, McCormick S, Nordstrom L. A 25-year experience with 519 anterior colporrhaphy procedures. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 1011–1018
- 29) Davenport MT, Sokol ER, Comiter CV, Elliott CS. Does the degree of cystocele predict *de novo* stress urinary incontinence after prolapse repair? Further analysis of the Colpopexy and Urinary Reduction Efforts Trial. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2018; 24: 292–294
- 30) Kuribayashi M, Kitagawa Y, Narimoto K et al. Predictor of *de novo* stress urinary incontinence following TVM procedure: a further analysis of preoperative voiding function. *Int Urogynecol J* 2013; 24: 407–411
- 31) 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
- 32) Long CY, Hsu SC, Sun DJ et al. Abnormal clinical and urodynamic findings in women with severe genitourinary prolapse. *Kaohsiung J Med Sci* 2002; 18: 593–597
- 33) Long CY, Hsu SC, Wu TP et al. Urodynamic comparison of continent and incontinent women with severe uterovaginal prolapse. *J Reprod Med* 2004; 49: 33–37
- 34) Romanzi LJ, Chaikin DC, Blaivas JG. The effect of genital prolapse on voiding. *J Urol* 1999; 161: 581–586
- 35) 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
- 36) Dietz HP, Clarke B. Is the irritable bladder associated with anterior compartment relaxation? A critical look at the ‘integral theory of pelvic floor dysfunction’. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; 41: 317–319
- 37) Nguyen JK, Bhatia NN. Resolution of motor urge incontinence after surgical repair of pelvic organ prolapse. *J Urol* 2001; 166: 2263–2266
- 38) Bai SW, Park SH, Chung DJ et al. The significance of bladder trabeculation in the female lower urinary system: an objective evaluation by urodynamic studies. *Yonsei Med J* 2005; 46: 673–678
- 39) Gosling JA, Gilpin SA, Dixon JS, Gilpin CJ. Decrease in the autonomic innervation of human detrusor muscle in outflow obstruction. *J Urol* 1986; 136: 501–504
- 40) Harrison SC, Hunnam GR, Farman P et al. Bladder instability and denervation in patients with bladder outflow obstruction. *Br J Urol* 1987; 60: 519–522
- 41) Harrison SC, Ferguson DR, Doyle PT. Effect of bladder outflow obstruction on the innervation of the rabbit urinary bladder. *Br J Urol* 1990; 66: 372–379
- 42) Sibley GN. The physiological response of the detrusor muscle to experimental bladder outflow obstruction in the pig. *Br J Urol* 1987; 60: 332–336
- 43) Azadzo KM, Pontari M, Vlachiotis J, Siroky MB. Canine bladder blood flow and oxygenation: changes induced by filling, contraction and outlet obstruction. *J Urol* 1996; 155: 1459–1465
- 44) van Koeveringe GA, Mostwin JL, van Mastrigt R, van Koeveringe BJ. Effect of partial urethral obstruction on force development of the guinea pig bladder. *Neurourol Urodyn* 1993; 12: 555–566
- 45) Seki N, Karim OM, Mostwin JL. The effect of experimental urethral obstruction and its reversal on changes in passive electrical properties of detrusor muscle. *J Urol* 1992; 148: 1957–1961
- 46) Koelbl H, Nitti V, Baessler K et al. Pathophysiology of urinary incontinence, faecal incontinence and pelvic organ prolapse. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A eds. Incontinence. 4th Edition 2009. Volume 1.

- Plymouth, UK: Health Publications; 2009. p.255–330 <http://www.icud.info/PDFs/Incontinence.pdf>
- 47) Steers WD, Kolbeck S, Creedon D, Tuttle JB. Nerve growth factor in the urinary bladder of the adult regulates neuronal form and function. *J Clin Invest* 1991; 88: 1709–1715
  - 48) Steers WD, De Groat WC. Effect of bladder outlet obstruction on micturition reflex pathways in the rat. *J Urol* 1988; 140: 864–871
  - 49) 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
  - 50) 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: 503–511
  - 51) Sun Y, Chai TC. Up-regulation of P2X<sub>3</sub> receptor during stretch of bladder urothelial cells from patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2004; 171: 448–452
  - 52) Yoshida M, Inadome A, Maeda Y et al. Non-neuronal cholinergic system in human bladder urothelium. *Urology* 2006; 67: 425–430
  - 53) Abdullah B, Nomura J, Moriyama S et al. Clinical and urodynamic assessment in patients with pelvic organ prolapse before and after laparoscopic sacrocolpopexy. *Int Urogynecol J* 2017; 28: 1543–1549
  - 54) Miranne JM, Lopes V, Carberry CL, Sung VW. The effect of pelvic organ prolapse severity on improvement in overactive bladder symptoms after pelvic reconstructive surgery. *Int Urogynecol J* 2013; 24: 1303–1308
  - 55) Hakvoort RA, Dijkgraaf MG, Burger MP et al. Predicting short-term urinary retention after vaginal prolapse surgery. *Neurourol Urodyn* 2009; 28: 225–228
  - 56) Koski ME, Chow D, Bedestani A et al. Colpocleisis for advanced pelvic organ prolapse. *Urology* 2012; 80: 542–546
  - 57) Smith AL, Karp DR, Lefevre R et al. LeFort colpocleisis and stress incontinence: weighing the risk of voiding dysfunction with sling placement. *Int Urogynecol J* 2011; 22: 1357–1362
  - 58) 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
  - 59) Friedman S, Sandhu KS, Wang C et al. Factors influencing long-term pessary use. *Int Urogynecol J* 2010; 21: 673–678
  - 60) Parker-Autry C, Harvie H, Arya LA, Northington GM. Lower urinary tract symptoms in patients with uterine fibroids: association with fibroid location and uterine volume. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2011; 17: 91–96
  - 61) Koch M, Rauchenwald T, Kivaranovic D et al. Association of uterine leiomyoma and overactive bladder syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; 142: 365–369
  - 62) 井川靖彦, 西沢 理. 泌尿系の子宮内膜症. *日エンドメトリオーシス会誌* 2009; 30: 28-31
  - 63) Westney OL, Amundsen CL, McGuire EJ. Bladder endometriosis: conservative management. *J Urol* 2000; 163: 1814–1817
  - 64) de Resende Júnior JAD, Crispi CP, Cardeman L et al. Urodynamic observations and lower urinary tract symptoms associated with endometriosis: a prospective cross-sectional observational study assessing women with deep infiltrating disease. *Int Urogynecol J* 2018; 29: 1349–1358
  - 65) 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
  - 66) Davison SL, Bell R, Donath S et al. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3847–3853
  - 67) Bonilla-Becerra SM, de Oliveira MG, Calmasini FB et al. Micturition dysfunction in four-month old ovariectomized rats: effects of testosterone replacement. *Life Sci* 2017; 179: 120–129
  - 68) Blakeman PJ, Hilton P, Bulmer JN. Oestrogen and progesterone receptor expression in the female lower urinary tract, with reference to oestrogen status. *BJU Int* 2000; 86: 32–38
  - 69) Palea S, Angel I. The effect of ovariectomy on the contractile response of the rat isolated detrusor muscle and urethra. *Life Sci* 1997; 61: PL21–PL26
  - 70) Tanidir Y, Ercan F, Tarcan T. Exogenous testosterone and estrogen affect bladder tissue contractility and histomorphology differentially in rat ovariectomy model. *Sex Med* 2011; 8: 1626–1637
  - 71) Hong SK, Yang JH, Kim TB et al. Effects of ovariectomy and oestrogen replacement on the function and expression of Rho-kinase in rat bladder smooth muscle. *BJU Int* 2006; 98: 1114–1117

- 72) Yoshida J, Aikawa K, Yoshimura Y et al. The effects of ovariectomy and estrogen replacement on acetylcholine release from nerve fibres and passive stretch-induced acetylcholine release in female rat bladder. *NeuroUrol Urodyn* 2007; 26: 1050–1055
- 73) Lin AD, Mannikarottu A, Kogan BA et al. Estrogen induces angiogenesis of the female rabbit bladder. *J Endocrinol* 2006; 190: 241–246
- 74) 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
- 75) Anand M, Wang C, French J et al. Estrogen affects the glycosaminoglycan layer of the murine bladder. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2012; 18: 148–152
- 76) Patra PB, Thorneloe KS, Laping NJ. Effect of estrogen and progesterone on urodynamics in the conscious rat. *Urology* 2009; 74: 463–466
- 77) Hristov KL, Parajuli SP, Provence A et al. Nongenomic modulation of the large conductance voltage- and  $Ca^{2+}$ -activated  $K^{+}$  channels by estrogen: a novel regulatory mechanism in human detrusor smooth muscle. *Physiol Rep* 2017; 5: e13351
- 78) Cheng CL, de Groat WC. Effect of ovariectomy on external urethral sphincter activity in anesthetized female rats. *J Urol* 2011; 186: 334–340
- 79) Sakakibara R, Fowler CJ, Hattori T. Voiding and MRI analysis of the brain. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999; 10: 192–199
- 80) Fowler CJ. Neurological disorders of micturition and their treatment. *Brain* 1999; 122: 1213–1231
- 81) 日本排尿機能学会 パーキンソン病における下部尿路機能障害診療ガイドライン作成委員会 編. パーキンソン病における下部尿路機能障害診療ガイドライン. 中外医学社, 2017
- 82) Litwiller SE, Frohman EM, Zimmern PE. Multiple sclerosis and the urologist. *J Urol* 1999; 161: 743–757
- 83) 日本排尿機能学会/日本泌尿器科学会 編. 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]. リッチヒルメデイカル, 2017
- 84) 保坂佳代子. 薬剤性排尿障害. 福井準之助, 永田一郎 編. 女性の泌尿器障害と骨盤底再建. 南山堂; 2004. p.56–57
- 85) Torimoto K, Hirayama A, Samma S et al. The relationship between nocturnal polyuria and the distribution of body fluid: assessment by bioelectric impedance analysis. *J Urol* 2009; 181: 219–224
- 86) Matsuo T, Miyata Y, Sakai H. Daily salt intake is an independent risk factor for pollakiuria and nocturia. *Int J Urol* 2017; 24: 384–389
- 87) Yokoyama O, Nishizawa O, Homma Y et al; OASIS Project Group. Nocturnal polyuria and hypertension in patients with lifestyle related diseases and overactive bladder. *J Urol* 2017; 197: 423–431
- 88) Yokoyama O, Yamagami H, Hiro S et al. Efficacy and safety of fesoterodine treatment for overactive bladder symptoms in elderly women with and without hypertension. *Int J Urol* 2018; 25: 251–257
- 89) Hall SA, Chiu GR, Kaufman DW et al. Commonly used antihypertensives and lower urinary tract symptoms: results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *BJU Int* 2012; 109: 1676–1684
- 90) Zimmerman ME, Bigal ME, Katz MJ et al. Are sleep onset/maintenance difficulties associated with medical or psychiatric comorbidities in nondemented community-dwelling older adults? *J Clin Sleep Med* 2013; 9: 363–369
- 91) Patterson RE, Emond JA, Natarajan L et al. Short sleep duration is associated with higher energy intake and expenditure among African-American and non-Hispanic white adults. *J Nutr* 2014; 144: 461–466
- 92) Walsh JK, Coulouvrat C, Hajak G et al. Nighttime insomnia symptoms and perceived health in the America Insomnia Survey (AIS). *Sleep* 2011; 34: 997–1011
- 93) Pavcovich LA, Valentino RJ. Central regulation of micturition in the rat the corticotropin-releasing hormone from Barrington's nucleus. *Neurosci Lett* 1995; 196: 185–188
- 94) Wood SK, Baez MA, Bhatnagar S, Valentino RJ. Social stress-induced bladder dysfunction: potential role of corticotropin-releasing factor. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 296: R1671–R1678
- 95) Mann EA, Alam Z, Hufgard JR et al. Chronic social defeat, but not restraint stress, alters bladder function in mice. *Physiol Behav* 2015; 150: 83–92
- 96) Mingin GC, Peterson A, Erickson CS et al. Social stress induces changes in urinary bladder function, bladder NGF content, and generalized bladder inflammation in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014; 307: R893–R900
- 97) LaBerge J, Malley SE, Zvarova K, Vizzard MA. Expression of corticotropin-releasing factor and CRF receptors in micturition pathways after cyclophosphamide-induced cystitis. *Am J Physiol Regul Integr Comp*

- Physiol* 2006; 291: R692–R703
- 98) Hanna-Mitchell AT, Wolf-Johnston A, Roppolo JR et al. Corticotropin-releasing factor family peptide signaling in feline bladder urothelial cells. *J Endocrinol* 2014; 222: 113–121
- 99) Smith AL, Hantsoo L, Malykhina AP et al. Basal and stress-activated hypothalamic pituitary adrenal axis function in postmenopausal women with overactive bladder. *Int Urogynecol J* 2016; 27: 1383–1391

## 2 排尿症状を呈するもの (表 4)

Female (女性), lower urinary tract symptoms (下部尿路症状), voiding dysfunction (排尿障害), etiology (病因), pathophysiology (病態, 病態生理)などのキーワードを中心として, female bladder neck obstruction (膀胱頸部閉塞), detrusor underactivity (排尿筋低活動), bladder diverticulum (膀胱憩室), urethral stricture (尿道狭窄), urethral diverticulum (尿道憩室), pelvic organ prolapse (骨盤臓器脱), cystocele (膀胱瘤), anti-incontinence surgery (尿失禁防止術), TVT (tension-free vaginal tape), TOT (transobturator tape), mid-urethral sling surgery (中部尿道スリング手術)などの各キーワードを組み合わせて検索し論文を得た。さらに, 各種ガイドライン〔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>, 女性下部尿路症状診療ガイドライン (第1版)<sup>2)</sup>〕を加えて引用した。

### 1) 膀胱・尿道の病態・疾患<sup>2)</sup>

#### a. 膀胱頸部閉塞

女性の膀胱頸部狭窄の診断基準は確立されていない<sup>3,4)</sup>。膀胱頸部閉塞には機能的狭窄または機械的閉塞があり, 両者の鑑別が治療上重要となる。Dioknoらは, 1984年にビデオウロダイナミクスを用いて本病態をはじめて明らかにした<sup>5)</sup>。

Nittiらは, 1999年に非神経性の排尿障害を精査する目的で多チャンネルウロダイナミクスを施行した患者331例中, ビデオウロダイナミクスを施行した261例について検

表 4 排尿症状を呈する主な病態・疾患

1) 膀胱・尿道の病態・疾患
a. 膀胱頸部閉塞
b. 加齢に伴う排尿筋低活動 (低活動膀胱)
c. 膀胱憩室
d. 膀胱結石
e. 尿道狭窄
f. 尿道憩室
2) 骨盤臓器脱・子宮筋腫・子宮内膜症
3) 尿失禁手術後
4) 神経系の疾患
5) その他
a. 薬剤性
b. 心因性

討した<sup>6)</sup>。76例(23%)が閉塞ありと判定されたが、76例中12例(16%)が原発性の膀胱頸部閉塞と診断された。33%の症例では不適切な排尿が原因であった。28%が膀胱瘤、14%が過去の尿失禁手術、4%が尿道狭窄、3%が子宮脱によるものであった<sup>6)</sup>。Groutzらの2000年の報告によると、複数回の尿流測定にて最大尿流量12 mL/s未滿、最大尿流時排尿筋圧が20 cmH<sub>2</sub>O以上を閉塞と定義して検討したところ、わずか38例(6.5%)しかこの基準に当てはまる症例はなく、3例(8%)が原発性膀胱頸部閉塞であった<sup>7)</sup>。

### b. 加齢に伴う排尿筋低活動

中年女性では、明らかな神経疾患やその他の要因がないにもかかわらず、排尿筋低活動を認めることがある。加齢により膀胱壁における平滑筋の占める割合は退化し、結合織の占める割合が増加する<sup>1)</sup>。女性における排尿筋低活動は、様々な基準による尿流動体検査(UDS)による評価では12~45%といわれ<sup>8)</sup>、対象が施設収容されている場合はさらに頻度が増加する。また、排尿筋低活動患者の72.6%が排尿筋過活動か腹圧性尿失禁を有するという<sup>9)</sup>。男性同様に排尿筋低活動の確立された診断基準はない。

### c. 膀胱憩室

膀胱憩室は、男性に多く、女性では少ない。成人における膀胱憩室では、神経因性膀胱や下部尿路閉塞が認められる。膀胱憩室は、尿管膀胱近傍に発生することが多い。女性の場合、dysfunctional voiding、骨盤臓器脱、膀胱頸部閉塞、尿道狭窄、医原性閉塞(尿失禁手術)が原因として挙げられる<sup>10)</sup>。手術の合併症は、排尿症状が主体であるが、感染症合併に伴い蓄尿症状、排尿痛、尿混濁がみられる<sup>11)</sup>。

### d. 膀胱結石

膀胱結石の原因には、下部尿路閉塞がある。脊髄損傷患者でも多い。膀胱結石の頻度は、男性では減少しているが、女性は増加傾向にある。これは、高齢者が増加し、泌尿生殖器へのなんらかの処置が増加したことが理由として推定される。膀胱粘膜刺激による蓄尿症状が主であるが、結石が内尿道口に嵌頓すると尿線途絶などの排尿症状をきたす。

### e. 尿道狭窄

確立された女性尿道狭窄の定義はない<sup>12)</sup>。尿道狭窄は、なんらかの原因で尿道上皮の損傷が起こり、治癒過程において狭窄を形成するものである。尿道狭窄の原因としては、鈍的外傷、感染、慢性刺激、経尿道的処置(尿道拡張、カテーテル挿入、手術)、尿道憩室が挙げられる。また、悪性腫瘍に対する放射線療法も原因となりうる<sup>13)</sup>。

症状は、尿量低下、頻尿、尿意切迫感、排尿困難、尿失禁である。再発性尿路感染症を起こし、稀に尿閉もある。

## f. 尿道憩室

無症状のため診断されないこともある。しかし、尿道狭窄が次第に認知され、MRIなどの画像診断の普及により、従来よりも診断される頻度は増加している。古くは、成人女性の1~6%<sup>14)</sup>というものから、LUTSを有した患者の40%<sup>15)</sup>、また傍尿道のmassの80%は尿道憩室<sup>16)</sup>という報告もある。

症状は、排尿痛、排尿後尿滴下、性交痛、尿道分泌物、陰前壁の腫瘤である<sup>17)</sup>。感染、結石、悪性腫瘍を合併する場合もある。

## 2) 骨盤臓器脱・子宮筋腫・子宮内膜症

一般女性に対する調査によれば、骨盤臓器脱を有する女性のうち、53.9%が腹圧性尿失禁を、30.5%が切迫性尿失禁を有し、18.7%に排尿症状として排尿困難、28.7%に排尿後症状として残尿を認めたとされる<sup>18)</sup>。

一般に骨盤臓器脱による排尿症状は、骨盤臓器脱の進行に伴い尿道が屈曲することによる下部尿路閉塞が主となると考えられているが、排尿症状と有意な相関のあるPOP-Qの値はBa値〔7章診断 図6 p.112参照〕のみであるとされる<sup>18)</sup>。また、高度の骨盤臓器脱で排尿症状を有する場合、下部尿路閉塞型の排尿パターンに加えて尿意切迫感や切迫性尿失禁などの蓄尿症状の合併が多い。骨盤臓器脱が排尿症状を引き起こすメカニズムは、機械的閉塞のみならず神経系への影響なども推定されており、骨盤臓器脱の修復で排尿症状が改善するメカニズムも、単なる機械的閉塞の解除だけではない可能性がある。

Bradley らによると、下部尿路閉塞と下垂部位との相関は、前壁  $p=0.4$ 、後壁  $p<0.01$ 、最も下垂した部分  $p=0.01$  であり、後壁の下垂が下部尿路閉塞と最もよく相関していた<sup>19,20)</sup>。一方、Ellerkmann らは、排尿症状(排尿遅延、尿線途絶)は、前陰壁や陰円蓋部の下垂の重症度に相関するとしている<sup>21)</sup>。Stage III や IV の骨盤臓器脱が排尿症状に関連し、stage I や II の骨盤臓器脱が腹圧性尿失禁などの蓄尿症状と関連していると考えられる。重症の骨盤臓器脱は尿道や膀胱頸部の屈曲が機械的閉塞を作り、腹圧性尿失禁の発生を防止している。FitzGerald らによると、stage III, IV の膀胱癌ではペッサリーや手術によって臓器脱を修復することにより、尿流動態検査所見で認められた閉塞性排尿パターンは94%の患者で消失するとされる<sup>22)</sup>。一方、骨盤臓器脱による慢性的な膀胱過伸展や下部尿路閉塞のために排尿筋低活動になる可能性が報告されている<sup>23)</sup>。

手術により排尿症状は、腹腔鏡下仙骨陰固定術<sup>24)</sup>、経陰メッシュ手術<sup>25)</sup> いずれでも改善するが、経陰メッシュ手術後には排尿困難が出現するリスクもある<sup>26)</sup>。

また、頻度は高くはないが、大きな子宮筋腫により、下部尿路閉塞が生じ、排尿症状を呈することがある。後屈子宮や子宮頸部筋腫で起こりやすいとされる。子宮筋腫に対する子宮摘除後の下部尿路症状の変化を前向きに調査した報告によると、術前に81%の症例がなんらかの排尿症状を有していたが、術後は47%に減少したことから、子宮筋腫が排尿症状の原因になっていたと考えられる<sup>27)</sup>。

子宮内膜症で排尿症状を呈するものは、本章「1. 蓄尿症状を呈するもの 5) 子宮内膜

症」p.84 参照。

### 3) 尿失禁手術後

中部尿道スリング手術により術後排尿困難が起こりうる<sup>28)</sup>。術後排尿困難は、患者満足度を損ない、尿路感染症を増加させ、再手術を要する場合もある。TVT(tension-free vaginal tape)手術とTOT(transobturator tape)手術では、術後排尿困難の発生率はTVTが0~20.6%と報告されているのに対し<sup>29)</sup>、TOTは2.1~6.7%であり<sup>30)</sup>、術後排尿困難発生率はTVTのほうが高いとされる<sup>31)</sup>。なお、中部尿道スリング手術直後の排尿困難は珍しくなく、特にTVTはその傾向が強いが、多くは短期間で改善する<sup>32)</sup>。

また、尿失禁手術前に腹圧排尿や前傾姿勢による排尿を認めることは、術後排尿困難のリスクファクターであることが分かっている<sup>32)</sup>。尿道スリング手術により膀胱出口部閉塞をきたした場合、閉塞の解除が遅れると不可逆的な膀胱機能障害を生じ、蓄尿障害が遷延することがある<sup>33)</sup>。

### 4) 神経系の疾患

蓄尿症状を呈する神経系の疾患の項との重複を避けるため、排尿症状に関するものについて記載した。

神経疾患が排尿症状をきたす病態としては、脳幹部に発生した脳血管障害、脳腫瘍などがあり<sup>34)</sup>、パーキンソン病は、一般に排尿症状より蓄尿症状が多いが両者をあわせもつ症例も少なくない。多系統萎縮症も進行して橋や延髄に病変が及ぶと排尿症状を認める。脊髄疾患では、仙髄より上位に障害があると排尿筋括約筋協調不全による排尿障害を生じることが多い<sup>34)</sup>。多発性硬化症にも排尿筋括約筋協調不全を認めることが少なくない。稀なものに髄膜炎-尿閉症候群(Elsberg症候群とも呼ばれる)がある<sup>34)</sup>。

仙髄あるいは、それより末梢の神経が障害された場合には排尿筋低活動を呈しやすく、排尿症状を認めることがある。主な疾患としては、二分脊椎や腰椎椎間板ヘルニアなどの馬尾神経障害、骨盤外傷、子宮癌・直腸癌などの手術による骨盤神経障害、糖尿病、悪性貧血、アルコール性神経障害、帯状疱疹、陰部単純疱疹、Guillain-Barré症候群などがある<sup>1)</sup>。

### 5) その他

明らかな神経疾患や原因がなく外括約筋の緊張亢進による排尿障害をきたす病態をFowler症候群と呼ぶ。30歳以下の若い年代の女性にみられ、時に尿閉の原因になるとされる<sup>35)</sup>。

#### a. 薬剤性<sup>2)</sup>

排尿筋収縮力を低下させる作用のある薬剤(抗コリン薬、感冒薬、抗ヒスタミン薬、抗うつ薬、 $\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬など)の服用により、女性でも尿閉をきたす。特にすでに下部尿路閉塞や排尿筋低活動を有している場合に問題となりやすい。〔7章

診断 表5 p.100 参照]

## b. 心因性

本章「1. 蓄尿症状を呈するもの 8) その他 d. 心因性」p.88 参照。

### 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
- 2) 日本排尿機能学会 女性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2013
- 3) Blaivas JG, Groutz A. Bladder outlet obstruction nomogram for women with lower urinary tract symptomatology. *Neurourol Urodyn* 2000; 19: 553–564
- 4) Schäfer W. Principles and clinical application of advanced urodynamic analysis of voiding function. *Urol Clin North Am* 1990; 17: 553–566
- 5) Diokno AC, Hollander JB, Bennett CJ. Bladder neck obstruction in women: a real entity. *J Urol* 1984; 132: 294–298
- 6) Nitti VW, Tu LM, Gitlin J. Diagnosing bladder outlet obstruction in women. *J Urol* 1999; 161: 1535–1540
- 7) Groutz A, Blaivas JG, Chaikin DC. Bladder outlet obstruction in women: definition and characteristics. *Neurourol Urodyn* 2000; 19: 213–220
- 8) Osman NI, Chapple CR, Abrams P et al. Detrusor underactivity and the underactive bladder: a new clinical entity? A review of current terminology, definitions, epidemiology, aetiology, and diagnosis. *Eur Urol* 2014; 65: 389–398
- 9) Jeong SJ, Kim HJ, Lee YJ et al. Prevalence and clinical features of detrusor underactivity among elderly with lower urinary tract symptoms: a comparison between men and women. *Korean J Urol* 2012; 53: 342–348
- 10) Safir MH, Gousse AE, Raz S. Bladder diverticula causing urinary retention in a woman without bladder outlet obstruction. *J Urol* 1998; 160: 2146–2147
- 11) Chertin B, Prat O. Iatrogenic bladder diverticula following caesarean section. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19: 1707–1709
- 12) Osman NI, Mangera A, Chapple CR. A systematic review of surgical techniques used in the treatment of female urethral stricture. *Eur Urol* 2013; 64: 965–973
- 13) Aldamanhori R, Inman R. The treatment of complex female urethral pathology. *Asian J Urol* 2018; 5: 160–163
- 14) Andersen MJ. The incidence of diverticula in the female urethra. *J Urol* 1967; 98: 96–98
- 15) Stewart M, Bretland PM, Stidolph NE. Urethral diverticula in the adult female. *Br J Urol* 1981; 53: 353–359
- 16) Blaivas JG, Flisser AJ, Bleustein CB, Panagopoulos G. Periurethral masses: etiology and diagnosis in a large series of women. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 842–847
- 17) Leach GE, Schmidbauer CP, Hadley HR et al. Surgical treatment of female urethral diverticulum. *Semin Urol* 1986; 4: 33–42
- 18) Slieker-ten Hove MC, Pool-Goudzwaard AL, Eijkemans MJ et al. The prevalence of pelvic organ prolapse symptoms and signs and their relation with bladder and bowel disorders in a general female population. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009; 20: 1037–1045
- 19) Bradley CS, Nygaard IE. Vaginal wall descensus and pelvic floor symptoms in older women. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 759–766
- 20) Bradley CS, Zimmerman MB, Wang Q, Nygaard IE; Women's Health Initiative. Vaginal descent and pelvic floor symptoms in postmenopausal women: a longitudinal study. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 1148–1153
- 21) Ellerkmann RM, Cundiff GW, Melick CF et al. Correlation of symptoms with location and severity of pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1332–1337
- 22) FitzGerald MP, Kulkarni N, Fenner D. Postoperative resolution of urinary retention in patients with advanced pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1361–1363
- 23) Romanzi LJ, Chaikin DC, Blaivas JG. The effect of genital prolapse on voiding. *J Urol* 1999; 161: 581–586
- 24) Abdullah B, Nomura J, Moriyama S et al. Clinical and urodynamic assessment in patients with pelvic organ prolapse before and after laparoscopic sacrocolpopexy. *Int Urogynecol J* 2017; 28: 1543–1549

- 25) Obinata D, Yamaguchi K, Ito A et al. Lower urinary tract symptoms in female patients with pelvic organ prolapse: efficacy of pelvic floor reconstruction. *Int J Urol* 2014; 21: 301–307
- 26) Hakvoort RA, Dijkgraaf MG, Burger MP et al. Predicting short-term urinary retention after vaginal prolapse surgery. *Neurourol Urodyn* 2009; 28: 225–228
- 27) 成島雅博, 小谷俊一, 伊藤裕一 ほか. 子宮筋腫と排尿異常の検討: 経腹的子宫単純全摘出術の影響. *泌尿紀要* 1993; 39: 797–800
- 28) Albo ME, Richter HE, Brubaker L et al; Urinary Incontinence Treatment Network. Burch colposuspension versus fascial sling to reduce urinary stress incontinence. *N Engl J Med* 2007; 356: 2143–2155
- 29) Peschers UM, Tunn R, Buczkowski M, Perucchini D. Tension-free vaginal tape for the treatment of stress urinary incontinence. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43: 670–675
- 30) Mansoor A, Védrine N, Darcq C. Surgery of female urinary incontinence using trans-obturator tape (TOT): a prospective randomised comparative study with TVT. *Neurourol Urodyn* 2003; 22: 488–489 (ICS2003)
- 31) de Tayrac R, Madelenat P. Evolution of surgical routes in female stress urinary incontinence. *Gynecol Obstet Fertil* 2004; 32: 1031–1038
- 32) Norton PA, Nager CW, Chai TC et al; Urinary Incontinence Treatment Network. Risk factors for incomplete bladder emptying after midurethral sling. *Urology* 2013; 82: 1038–1041
- 33) Leng WW, Davies BJ, Tarin T et al. Delayed treatment of bladder outlet obstruction after sling surgery: association with irreversible bladder dysfunction. *J Urol* 2004; 172: 1379–1381
- 34) Sakakibara R, Uchiyama T, Liu Z et al. Meningitis-retention syndrome. An unrecognized clinical condition. *J Neurol* 2005; 252: 1495–1499
- 35) Fowler CJ, Christmas TJ, Chapple CR et al. Abnormal electromyographic activity of the urethral sphincter, voiding dysfunction, and polycystic ovaries: a new syndrome? *BMJ* 1988; 297: 1436–1438

### 3 排尿後症状を呈するもの

排尿後症状は排尿直後にみられる症状であり，残尿感と排尿後尿滴下がある<sup>1,2)</sup>。

日本における疫学調査によると週1回以上残尿感を自覚した女性は10.3%（男性26.3%）であり，加齢とともに頻度が高くなっていった<sup>3)</sup>。残尿感は排尿後に尿が膀胱内にまだ残っているという感覚で，実際に残っている場合や膀胱の感覚異常がある場合などに自覚される<sup>4)</sup>。実際に残尿量が増えているとは限らない。排尿後尿滴下は尿道憩室，尿道瘤，排尿筋過活動に関連している可能性がある。排尿後尿滴下は終末滴下と区別されなければならない。後者は主たる排尿がまだ持続している状態である。

排尿後症状は排尿症状，蓄尿症状のいずれにも関連して認めることが多く，下部尿路症状がより重症であることを意味する<sup>4)</sup>。

#### 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) 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
- 4) Cardozo L, Staskin D eds. *Textbook of female urology and urogynaecology*. London: Isis Medical Media, 2001

**要約**

女性下部尿路症状の診断に必ず必要な評価（基本評価 1）には，病歴・症状の聴取，身体所見，尿検査がある。症例を選択して行う評価（基本評価 2）としては，症状・QOL 質問票による評価，排尿記録，残尿測定，尿細胞診，尿培養，血清クレアチニン測定，超音波検査などがある（1 章 初期診療のアルゴリズム p.2 参照）。これらの所見と治療方針を患者に説明し，治療に関する希望を確認する。

## 1 症状，問診票

女性下部尿路症状診療ガイドライン（第 1 版，2013）での 36 編の文献（2011 年 8 月以前）に加え，それ以降について lower urinary tract symptoms（下部尿路症状），overactive bladder（過活動膀胱），incontinence（尿失禁），nocturia（夜間頻尿），bladder pain（膀胱痛），quality of life（QOL，生活の質），bother（困窮度），questionnaire（質問票）をキーワードとして組み合わせて検索し，49 論文が検出された。女性下部尿路症状の診断における病歴の聴取，症状・QOL 評価に関連する 4 論文を追加し，また女性下部尿路症状診療ガイドライン（第 1 版），男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン（2017）などの下部尿路疾患に関するガイドライン，米国泌尿器科学会（AUA）ガイドライン，欧州泌尿器科学会（EAU）ガイドラインを参考にして，合計 40 編を引用した。

### 1) 病歴の聴取

#### a. 現病歴

どのような症状がいつから始まり，どのように経過してきたかを聞く。さらに，症状によりどれくらい困っているかを確認する。また，症状に影響しそうな生活歴，生活様式を聴取する。

#### b. 既往歴・合併症

脳血管障害，神経疾患，糖尿病，子宮・骨盤内手術の既往，脊椎疾患などは神経因性膀胱，過活動膀胱（overactive bladder: OAB），低活動膀胱（underactive bladder）の原因となる可能性がある<sup>1,2)</sup>。骨盤臓器脱は排尿症状，蓄尿症状の両方の原因となる可能性がある<sup>3-5)</sup>。また，下部尿路症状（lower urinary tract symptoms: LUTS）を起こす可能性のある薬剤の服用がないかを確認することも重要である（表 5）<sup>6)</sup>。問診にて，問題ある病歴を認めた場合，すなわち，尿閉，再発性尿路感染症，肉眼的血尿，骨盤部手術や放射線

表5 下部尿路症状を起こす可能性のある薬剤<sup>6)</sup>

排尿症状を起こす可能性のある薬剤	蓄尿症状を起こす可能性のある薬剤
オピオイド	抗不安薬
筋弛緩薬	中枢性筋弛緩薬
ピンカアルカロイド系薬剤	抗癌剤
頻尿・尿失禁、過活動膀胱治療薬	アルツハイマー型認知症治療薬
鎮痙薬	抗アレルギー薬
消化性潰瘍治療薬	交感神経 $\alpha$ 受容体遮断薬
抗不整脈薬	狭心症治療薬
抗アレルギー薬	コリン作動薬
抗精神病薬	
抗不安薬	
三環系抗うつ薬	
抗パーキンソン病薬	
抗めまい・メニエール病薬	
中枢性筋弛緩薬	
気管支拡張薬	
総合感冒薬	
低血圧治療薬	
抗肥満薬	

治療の既往、脳血管障害、神経疾患、骨盤臓器脱、膀胱（尿道）腔痙、尿道憩室が示唆される場合、腎機能障害を有する症例は専門的診療（泌尿器科専門医への紹介）が推奨される〔1章 初期診療のアルゴリズム p.2 参照〕。

## 2) 症状・QOL 評価

女性の下部尿路症状のうち蓄尿症状である尿意切迫感、昼間頻尿、夜間頻尿は男性とほぼ同頻度に認め、尿失禁は男性と比較すると多い<sup>7)</sup>。しかし、尿勢低下、排尿後尿滴下などの排尿症状、排尿後症状も少なくない<sup>7)</sup>。

尿失禁のうち、咳、くしゃみ、腹圧が加わる動作時に生じる場合は腹圧性尿失禁が考えられる。一方、我慢できない強い尿意切迫感とともに生じる場合は切迫性尿失禁が考えられ、この両者の鑑別は重要である<sup>8)</sup>。なお、腹圧性尿失禁と切迫性尿失禁の両方を認めるものを混合性尿失禁という。Dry time のない持続する尿失禁を認める場合は、膀胱（尿道）腔痙が疑われるので専門的診療（泌尿器科専門医への紹介）が推奨される。なお、尿道憩室に伴う排尿終末（あるいは排尿後）尿滴下を尿失禁と誤ることがあるので注意する。

下腹部や会陰部の不快感や痛み（膀胱痛）が他の症状と共存する場合は、間質性膀胱炎や慢性骨盤痛症候群の可能性<sup>9)</sup>がある。間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドラインを参照できるが、治療抵抗性のことが多く、専門的診療（泌尿器科専門医への紹介）が推奨される<sup>10)</sup>。また、排尿症状が重度の場合は、重症な排尿筋低活動（低活動膀胱）や下部尿路閉塞が考えられ、多量の残尿や上部尿路の拡張を伴っている可能性がある。これらの病態は、専門的診療（泌尿器科専門医への紹介）が必要である<sup>11,12)</sup>。一方、夜

間頻尿が主たる症状で、昼間頻尿や他の下部尿路症状を認めない場合は、夜間多尿や睡眠障害が原因として考えられるので、夜間頻尿診療ガイドラインを参照する<sup>13)</sup>[1章 初期診療のアルゴリズム p.2 参照]。

症状やQOLの評価には、妥当性の検証された質問票を用いることが推奨される。主要下部尿路症状スコア (Core Lower Urinary Tract Symptom Score: CLSS) にQOL評価などを加えた質問票は、尿失禁や膀胱痛などの女性下部尿路症状をもれなく把握しQOLを評価するのに有用である<sup>6, 14-16)</sup>。なお、国際前立腺症状スコア (International Prostate Symptom Score: IPSS) は、尿失禁を除いた女性下部尿路症状の評価における妥当性が検証されている<sup>6, 17, 18)</sup>。

また、疾患 (尿失禁) 特異的の症状・QOL 質問票のうち、その日本語版の妥当性が検証されたものとしては、International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form (ICIQ-SF)<sup>19)</sup>、King's Health Questionnaire (KHQ)<sup>20)</sup>、Incontinence Impact Questionnaire (IIQ)<sup>21)</sup>、Incontinence Quality of Life (I-QOL)<sup>22)</sup>がある。また、過活動膀胱には、Overactive Bladder-questionnaire (OAB-q)<sup>23)</sup>、Overactive Bladder Symptom Score (OABSS)<sup>1, 24, 25)</sup>がある。夜間頻尿には、Nocturia Quality of Life (N-QOL)<sup>26)</sup>がある。また、間質性膀胱炎に対しては、Interstitial Cystitis Symptom Index (ICSI) と Interstitial Cystitis Problem Index (ICPI)<sup>27)</sup> や Pain Urgency Frequency Score (PUF)<sup>28)</sup>がある。

これらのうち、主要な質問票について以下に述べる。

#### a. 主要下部尿路症状スコア (CLSS) (p.104 表 6)<sup>6, 14-16)</sup>

CLSS はわが国で開発された主要な症状を聞き落とさないための 10 項目から成る質問票である。特定の疾患・状態を対象としたものでないため、初診を含めた診断の確定していない段階での基本評価では、この質問票が有用であろう。

#### b. International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form (ICIQ-SF) (p.105 表 7)<sup>29)</sup>

尿失禁に特異的な QOL 質問票で、症状および QOL に関する 4 項目の質問から成る。

#### c. キング健康質問票 (KHQ) (p.106 表 8)<sup>1, 30)</sup>

尿失禁に特異的な QOL 質問票であるが、過活動膀胱にも妥当性が確認されている。8 領域 19 項目の質問から成る。詳しくは過活動膀胱診療ガイドライン [第 2 版]<sup>1)</sup>を参照願いたい。

#### d. 過活動膀胱症状スコア (OABSS) (p.108 表 9)<sup>1, 24, 25)</sup>

過活動膀胱に特異的な症状質問票として、日本人症例を用いて作成された。昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁の 4 項目から成る。詳細は過活動膀胱診療ガイドライン [第 2 版]<sup>1)</sup>を参照願いたい。

### e. Overactive Bladder-questionnaire (OAB-q)<sup>31,32)</sup>

過活動膀胱に特異的な質問票で、8項目の症状による困窮度と25項目のQOLに関する質問から成る。

なお、過活動膀胱の必須症状である尿意切迫感の評価票 Urgency Questionnaire (UQ) は、通常の強い尿意との鑑別に有用との報告があるが、妥当性が検証された日本語版はない<sup>33)</sup>。また、Total urgency and frequency score (TUFS) は海外の臨床試験等で使用され、過活動膀胱患者における尿意切迫感、頻尿の評価、治療効果判定に有用であるとされるが、妥当性が検証された日本語版はない<sup>34)</sup>。

### f. 夜間頻尿特異的 QOL 質問票 (N-QOL)<sup>13,35)</sup>

N-QOL 質問票は、睡眠・活力に関する6項目、悩み・心配に関する6項目、一般的な生活の質に関する1項目の計13項目から成る。詳しくは夜間頻尿診療ガイドライン<sup>13)</sup>を参照願いたい。

### g. 間質性膀胱炎症状スコア・問題スコア (ICSI・ICPI)

それぞれ4項目の質問から成り、妥当性の検証された日本語版がある。PUFスコア (Pelvic Pain and Urgency/Frequency Symptom Score) にも日本語版の試案がある。詳しくは間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン<sup>10)</sup>を参照願いたい。

## 3) 排尿記録

排尿状態を前向きに記録する排尿記録では、症状の頻度、程度、生活への影響などの正確な評価が可能である。特に頻尿、夜間頻尿、尿失禁などを有する場合は有用であり、これらの症状の原因が1回排尿量減少か、(夜間)多尿か、あるいは両者の合併かを検討する際に役立つ<sup>13)</sup>。夜間頻尿診療ガイドライン<sup>13)</sup>、男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン<sup>15)</sup>においても推奨されている。調査期間は長過ぎると信頼性が低下することが危惧されるので、3日間から1週間程度が望ましい<sup>36-39)</sup>。日本排尿機能学会では最低2日間の記録が必要としている。

排尿記録には、最低24時間にわたり排尿時刻のみを記録する排尿時刻記録 (micturition time chart)、排尿時刻と排尿量を記録する頻度・尿量記録 (frequency volume chart: FVC)、FVCに加え、尿失禁や水分摂取量などの情報も記録する排尿日誌 (bladder diary) がある (図4 p.109)。日本排尿機能学会では、これら3種類の様式をホームページ上に掲載しており (<http://japanese-continence-society.kenkyuukai.jp/special/?id=15894>)、ダウンロードが可能である。なお、頻度・尿量記録および排尿日誌から以下の項目が測定できる。

#### ● 昼間排尿回数 (daytime frequency)

起きている間に記録された排尿回数。就寝前の最後の排尿と朝に起床した後の最初の排尿を含む。

#### ● 夜間睡眠中排尿回数 (nocturia)

夜間睡眠中に記録された排尿回数。

- 24 時間排尿回数 (24-hour frequency)

ある特定の 24 時間の昼間排尿回数と夜間排尿回数の合計。

- 24 時間尿量 (24-hour production)

24 時間の尿すべてを測定した尿量。起床後 2 回目の排尿から翌朝の起床後最初の排尿までを合計する。これによって、下記の夜間尿量と夜間多尿指数 (nocturnal polyuria index: NP<sub>i</sub> = 夜間尿量/24 時間尿量) が測定可能となる。

- 夜間尿量 (nocturnal urine volume)

就床してから起床するまでの尿量。したがって、就床直前の尿は含まれず、朝に起床後の最初の尿は含まれる。なお、夜間尿量が 24 時間尿量の 20% (若年成人) あるいは 33% (65 歳以上) 以上の場合、夜間多尿と診断される<sup>40)</sup>。また、夜間尿量が 10 mL/体重 kg 以上を夜間多尿とする報告もある<sup>40)</sup>。詳しくは夜間頻尿診療ガイドライン<sup>13)</sup>を参照願いたい。

- 最大排尿量 (maximum voided volume)

1 回排尿量のうち、最も多い尿量。

## 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) Dörflinger A, Monga A. Voiding dysfunction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001; 13: 507–512
- 3) de Boer TA, Salvatore S, Cardozo L et al. Pelvic organ prolapse and overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 30–39
- 4) Roovers JP, Oelke M. Clinical relevance of urodynamic investigation tests prior to surgical correction of genital prolapse: a literature review. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007; 18: 455–460
- 5) Marinkovic SP, Stanton SL. Incontinence and voiding difficulties associated with prolapse. *J Urol* 2004; 171: 1021–1028
- 6) 日本排尿機能学会 女性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2013
- 7) 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
- 8) Mitchell SA, Brucker BM, Kaefer D et al. Evaluating patients' symptoms of overactive bladder by questionnaire: the role of urgency in urinary frequency. *Urology* 2014; 84: 1039–1043
- 9) Doggweiler R, Whitmore KE, Meijlink JM et al. A standard for terminology in chronic pelvic pain syndromes: a report from the chronic pelvic pain working group of the international continence society. *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 984–1008
- 10) 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
- 11) Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A eds. Incontinence. 4th Edition 2009. 4th International Consultation on Incontinence. Plymouth, UK: Health Publications, 2009  
<http://www.icud.info/PDFs/Incontinence.pdf>
- 12) EAU Guidelines on Urinary Incontinence in Adults. European Association of Urology (EAU), 2019  
[https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urinary-Incontinence\\_2018-V3.pdf](https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urinary-Incontinence_2018-V3.pdf)
- 13) 日本排尿機能学会 夜間頻尿診療ガイドライン作成委員会 編. 夜間頻尿診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 2009
- 14) Homma Y, Yoshida M, Yamanishi T, Gotoh M. Core Lower Urinary Tract Symptom Score (CLSS) questionnaire: a reliable tool in the overall assessment of lower urinary tract symptoms. *Int J Urol* 2008; 15: 816–820
- 15) 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

[参考文献 p.110 に続く]

表6 主要下部尿路症状スコア (Core Lower Urinary Tract Symptom Score: CLSS)<sup>6)</sup>

## 主要症状質問票

●この1週間の状態にあてはまる回答を**1つだけ**選んで、数字に○をつけてください。

何回くらい、尿をしましたか					
1	朝起きてから寝るまで	0	1	2	3
		7回以下	8~9回	10~14回	15回以上
2	夜寝ている間	0	1	2	3
		0回	1回	2~3回	4回以上
以下の症状が、どれくらいの頻度でありましたか					
		なし	たまに	時々	いつも
3	我慢できないくらい、尿がしたくなる	0	1	2	3
4	我慢できずに、尿がもれる	0	1	2	3
5	セキ・クシャミ・運動の時に、尿がもれる	0	1	2	3
6	尿の勢いが弱い	0	1	2	3
7	尿をするときに、お腹に力を入れる	0	1	2	3
8	尿をした後に、まだ残っている感じがする	0	1	2	3
9	膀胱(下腹部)に痛みがある	0	1	2	3
10	尿道に痛みがある	0	1	2	3

●1から10の症状のうち、困る症状を**3つ以内**で選んで番号に○をつけてください。

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	0 該当なし
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------

●上で選んだ症状のうち、もっとも困る症状の番号に○をつけてください(**1つだけ**)。

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	0 該当なし
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------

●現在の排尿の状態がこのまま変わらずに続くとしたら、どう思いますか？

0	1	2	3	4	5	6
とても満足	満足	やや満足	どちらでもない	気が重い	いやだ	とてもいやだ

注：この主要症状質問票は、主要下部尿路症状スコア (CLSS) 質問票 (10 症状に関する質問) に、困る症状と全般的な満足度の質問を加えたものである。

表7 International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form (ICIQ-SF)<sup>29)</sup>

## 1. どれくらいの頻度で尿が漏れますか？(ひとつの□をチェック)

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

## 2. あなたはどれくらいの量の尿漏れがあると思いますか？

(あてもものを使う使わないにかかわらず、通常はどれくらいの尿漏れがありますか？)

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

## 3. 全体として、あなたの毎日の生活は尿漏れのためにどれくらいそこなわれていますか？

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

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

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

2001年第2回 International Consultation on Incontinence にて作成、推奨された尿失禁の症状・QOL 質問票。尿失禁における自覚症状・QOL 評価質問票として、質問1~3までの点数を合計して、0~21点で評価する。点数が高いほど重症となる。

表 8 キング健康質問票 (King's Health Questionnaire: KHQ)<sup>1,30)</sup>

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

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

以下にあげてあるのは、日常の活動のうち排尿の問題から影響を受けやすいものです。排尿の問題のために、日常生活にどのくらい影響がありますか。全ての質問に答えてください。この 2 週間の状態についてお答えください。あなたにあてはまる答えを選んでください。

■仕事・家事の制限		全くない	少し	中くらい	とても
Q3a: 排尿の問題のために、家庭の仕事 (掃除, 買物, 電球の交換のようなちょっとした修繕など) をするのに影響がありますか?		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Q3b: 排尿の問題のために、仕事や自宅外での日常的な活動に影響がありますか?		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
■身体的・社会的活動の制限		全くない	少し	中くらい	とても
Q4a: 排尿の問題のために、散歩・走る・スポーツ・体操などのからだを動かしてすることに影響がありますか?		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Q4b: 排尿の問題のために、バス, 車, 電車, 飛行機などを利用するのに影響がありますか?		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Q4c: 排尿の問題のために、世間的なつき合いに影響がありますか?		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Q4d: 排尿の問題のために、友人に会ったり, 訪ねたりするのに影響がありますか?		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
■個人的な人間関係		全くない	少し	中くらい	とても
Q5a: 排尿の問題のために、伴侶・パートナーとの関係に影響がありますか?	<input type="checkbox"/> 0 伴侶・パートナーがいないため、答えられない	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Q5b: 排尿の問題のために、性生活に影響がありますか?	<input type="checkbox"/> 0 性生活がないため、答えられない	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Q5c: 排尿の問題のために、家族との生活に影響がありますか?	<input type="checkbox"/> 0 家族がいないため、答えられない	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

■ 心の問題	全くない	少し	中くらい	とても
Q6a：排尿の問題のために、気分が落ち込むことがありますか？	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Q6b：排尿の問題のために、不安を感じたり神経質になることがありますか？	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Q6c：排尿の問題のために、情けなくなることがありますか？	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
■ 睡眠・活力（エネルギー）	全くない	時々ある	よくある	いつもある
Q7a：排尿の問題のために、睡眠に影響がありますか？	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Q7b：排尿の問題のために、疲れを感じるがありますか？	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
■ 自覚的重症度 以下のようなことがありますか？	全くない	時々ある	よくある	いつもある
Q8a：尿パッドを使いますか？	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Q8b：水分をどのくらいとるか注意しますか？	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Q8c：下着がぬれたので取り替えなければならぬですか？	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Q8d：臭いがしたらどうしようかと心配ですか？	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Q8e：排尿の問題のために恥ずかしい思いをしますか？	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

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

- KHQ 日本語版による各領域のスコア計算方法  
上記の計算により、各領域について 0～100 のスコアで評価する（スコアが高いほど、QOL 障害が高度）。

表9 過活動膀胱症状スコア (Overactive Bladder Symptom Score: OABSS)<sup>1,25)</sup>

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

質問	症状	点数	頻度
1	朝起きた時から寝る時まで、何回くらい尿を しましたか	0	7回以下
		1	8～14回
		2	15回以上
2	夜寝てから朝起きるまでに、何回くらい尿を するために起きましたか	0	0回
		1	1回
		2	2回
3	急に尿がしたくなり、我慢が難しいことが ありましたか	0	なし
		1	週に1回より少ない
		2	週に1回以上
		3	1日1回くらい
		4	1日2～4回
		5	1日5回以上
4	急に尿がしたくなり、我慢できずに尿を もらすことがありましたか	0	なし
		1	週に1回より少ない
		2	週に1回以上
		3	1日1回くらい
		4	1日2～4回
		5	1日5回以上
合計点数		点	

過活動膀胱の診断基準  
過活動膀胱の重症度判定

尿意切迫感スコア(質問3)が2点以上かつ OABSS 合計スコアが3点以上  
OABSS 合計スコア  
軽症： 5点以下  
中等症：6～11点  
重症： 12点以上

## 排尿時刻記録

排尿時刻記録 (Micturition diary sheet)

月 日 ( ) ①起床時間 午前・午後 \_\_\_\_時 \_\_\_\_分  
②就寝時間 午前・午後 \_\_\_\_時 \_\_\_\_分

病室/病室番号 病室までの行き方(廊下)の記載してください。

時間	排尿した時刻	備考
1	時 分	
2	時 分	
3	時 分	
4	時 分	
5	時 分	
6	時 分	
7	時 分	
8	時 分	
9	時 分	
10	時 分	
11	時 分	
12	時 分	
13	時 分	
14	時 分	
15	時 分	
16	時 分	
17	時 分	
18	時 分	
19	時 分	
20	時 分	

排尿した時刻 備考

翌日 月 日 ①起床時間 午前・午後 \_\_\_\_時 \_\_\_\_分

## 頻度・尿量記録

頻度・尿量記録 (Frequency volume sheet)

月 日 ( ) ①起床時間 午前・午後 \_\_\_\_時 \_\_\_\_分  
②就寝時間 午前・午後 \_\_\_\_時 \_\_\_\_分

病室/病室番号 病室までの行き方(廊下)の記載してください。

時間	排尿した時刻	尿量(ml)	備考
1	時 分		
2	時 分		
3	時 分		
4	時 分		
5	時 分		
6	時 分		
7	時 分		
8	時 分		
9	時 分		
10	時 分		
11	時 分		
12	時 分		
13	時 分		
14	時 分		
15	時 分		
16	時 分		
17	時 分		
18	時 分		
19	時 分		
20	時 分		

排尿した時刻 尿量(ml) 備考

翌日 月 日 ①起床時間 午前・午後 \_\_\_\_時 \_\_\_\_分

## 排尿日誌

排尿日誌 (Bladder diary)

月 日 ( ) 起床時間 午前・午後 \_\_\_\_時 \_\_\_\_分  
就寝時間 午前・午後 \_\_\_\_時 \_\_\_\_分

(注) 午前中夜間の排尿した時刻は午前/夜間に記載してください。

時間	排尿した時刻	尿量 (ml)	漏れ (0/1)
1	時 分		
2	時 分		
3	時 分		
4	時 分		
5	時 分		
6	時 分		
7	時 分		
8	時 分		
9	時 分		
10	時 分		
11	時 分		
12	時 分		
13	時 分		
14	時 分		
15	時 分		
16	時 分		
17	時 分		
18	時 分		
19	時 分		
20	時 分		
21	時 分		
22	時 分		
23	時 分		
24	時 分		
25	時 分		
26	時 分		
27	時 分		
28	時 分		
29	時 分		
30	時 分		
31	時 分		

時間 尿量 (ml) 漏れ (0/1)

病室/病室番号 病室までの行き方(廊下)の記載してください。

翌日 月 日 起床時間 午前・午後 \_\_\_\_時 \_\_\_\_分

時間	排尿した時刻	尿量 (ml)	漏れ (0/1)
11	時 分		
12	時 分		
13	時 分		
14	時 分		
15	時 分		
16	時 分		
17	時 分		
18	時 分		
19	時 分		
20	時 分		
21	時 分		
22	時 分		
23	時 分		
24	時 分		
25	時 分		
26	時 分		
27	時 分		
28	時 分		
29	時 分		
30	時 分		
31	時 分		

時間 尿量 (ml) 漏れ (0/1)

病室/病室番号 病室までの行き方(廊下)の記載してください。

翌日 月 日 起床時間 午前・午後 \_\_\_\_時 \_\_\_\_分

(日本排尿機能学会ホームページ <http://japanese-continence-society.kenkyukai.jp/special/?id=15894> より)

図 4 排尿記録の 3 様式

- ル, 2017
- 16) Fujimura T, Kume H, Tsurumaki Y et al. Core Lower Urinary Tract Symptom Score (CLSS) for the assessment of female lower urinary tract symptoms: a comparative study. *Int J Urol* 2011; 18: 778–784
  - 17) Okamura K, Nojiri Y, Osuga Y, Tange C. Psychometric analysis of International Prostate Symptom Score for female lower urinary tract symptoms. *Urology* 2009; 73: 1199–1202
  - 18) Okamura K, Usami T, Nagahama K et al. The relationships among filling, voiding subscores from International Prostate Symptom Score and quality of life in Japanese elderly men and women. *Eur Urol* 2002; 42: 498–505
  - 19) Karantanis E, Fynes M, Moore KH, Stanton SL. Comparison of the ICIQ-SF and 24-hour pad test with other measures for evaluating the severity of urodynamic stress incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2004; 15: 111–116
  - 20) Kelleher CJ, Cardozo LD, Khullar V, Salvatore S. A new questionnaire to assess the quality of life of urinary incontinent women. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1374–1379
  - 21) Shumaker SA, Wyman JF, Uebersax JS et al; Continence Program in Women (CPW) Research Group. Health-related quality of life measures for women with urinary incontinence: the Incontinence Impact Questionnaire and the Urogenital Distress Inventory. *Qual Life Res* 1994; 3: 291–306
  - 22) Wagner TH, Patrick DL, Bavendam TG et al. Quality of life of persons with urinary incontinence: development of a new measure. *Urology* 1996; 47: 67–71
  - 23) Coyne K, Revicki D, Hunt T et al. Psychometric validation of an overactive bladder symptom and health-related quality of life questionnaire: the OAB-q. *Qual Life Res* 2002; 11: 563–574
  - 24) Homma Y, Yoshida M, Seki N et al. Symptom assessment tool for overactive bladder syndrome—Overactive Bladder Symptom Score. *Urology* 2006; 68: 318–323
  - 25) 本間之夫, 吉田正貴, 小原健司 ほか. 過活動膀胱症状質問票 (overactive bladder symptom score: OABSS) の開発と妥当性の検討. *日泌尿会誌* 2005; 96: 182
  - 26) Yu HJ, Chen FY, Huang PC et al. Impact of nocturia on symptom-specific quality of life among community-dwelling adults aged 40 years and older. *Urology* 2006; 67: 713–718
  - 27) O’Leary MP, Sant GR, Fowler FJ Jr et al. The interstitial cystitis symptom index and problem index. *Urology* 1997; 49 (5 Suppl): 58–63
  - 28) Parsons CL, Dell J, Stanford EJ et al. The prevalence of interstitial cystitis in gynecologic patients with pelvic pain, as detected by intravesical potassium sensitivity. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1395–1400
  - 29) 後藤百万, Donovan J, Corcos J ほか. 尿失禁の症状・QOL 質問票: スコア化 ICIQ-SF (International Consultation on Incontinence-Questionnaire: Short Form). *日神因性膀胱会誌* 2001; 12: 227–231
  - 30) 本間之夫, 安藤高志, 吉田正貴 ほか. 尿失禁 QOL 質問票日本語版の妥当性の検討. *日排尿機能会誌* 2002; 13: 247–257
  - 31) 本間之夫, 後藤百万, 横山 修 ほか. Overactive bladder questionnaire (OAB-q) の日本語版の計量心理学的検討. *日排尿機能会誌* 2006; 17: 250–256
  - 32) 本間之夫, 後藤百万. Overactive bladder questionnaire (OAB-q) の日本語版の作成と言語的妥当性の検討. *日排尿機能会誌* 2006; 17: 241–249
  - 33) Coyne KS, Sexton CC, Thompson C et al. Development and psychometric evaluation of the urgency questionnaire for evaluating severity and health-related quality of life impact of urinary urgency in overactive bladder. *Int Urogynecol J* 2015; 26: 373–382
  - 34) Chapple CR, Drake MJ, Van Kerrebroeck P et al. Total urgency and frequency score as a measure of urgency and frequency in overactive bladder and storage lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2014; 113: 696–703
  - 35) 池田俊也, 小林美亜, 清水隆明 ほか. Nocturia Quality of Life Questionnaire (N-QOL) 日本語版の計量心理学的検討. *日排尿機能会誌* 2009; 20: 325–331
  - 36) Homma Y, Ando T, Yoshida M et al. Voiding and incontinence frequencies: variability of diary data and required diary length. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 204–209
  - 37) Schick E, Jolivet-Tremblay M, Dupont C et al. Frequency-volume chart: the minimum number of days required to obtain reliable results. *Neurourol Urodyn* 2003; 22: 92–96
  - 38) Brown JS, McNaughton KS, Wyman JF et al. Measurement characteristics of a voiding diary for use by men and women with overactive bladder. *Urology* 2003; 61: 802–809
  - 39) Ku JH, Jeong IG, Lim DJ et al. Voiding diary for the evaluation of urinary incontinence and lower urinary tract symptoms: prospective assessment of patient compliance and burden. *Neurourol Urodyn* 2004; 23: 331–335
  - 40) Homma Y, Yamaguchi O, Kageyama S et al. Nocturia in the adult: classification on the basis of largest voided volume and nocturnal urine production. *J Urol* 2000; 163: 777–781

## 2 診察

Gynecological examination (婦人科診察), bench inspection (台上診), gynecological inspection (婦人科視診), lithotomy position inspection (碎石位視診), internal gynecological examination (婦人科内診), vaginal speculum (陰鏡), bimanual examination (双手診), cough test (咳テスト), Q-tip test (Q チップテスト), bulbocavernosus reflex (球海綿体筋反射) をキーワードとして検索し、検出された 263 論文のうちの女性下部尿路症状の診察において参考となる論文 7 編と 2001 年以前の 1 編の合計 8 編を引用し、女性下部尿路症状診療ガイドライン (第 1 版, 2013)<sup>1)</sup> を参考にした。

通常の泌尿器科的診察と同様に、全身に下部尿路症状と関連した所見ならびに神経疾患、婦人科的疾患、先天性異常がないかを観察する。下腹部正中の膨隆は多量の残尿による拡張した膀胱を示唆し、臀部正中の窪み、発毛、脂肪沈着を認める場合は二分脊椎症の可能性がある。

女性の場合、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、必要に応じて患者を碎石位として視診と内診にて評価する。尿道カルンクル、尿道狭窄などの外尿道口の異常、陰の発赤や萎縮がないかを観察する<sup>2)</sup>。尿道憩室は外尿道口の近位陰前壁に膨隆を触知し、圧迫にて混濁した分泌物を尿道口から認めることがある。腹圧性尿失禁が疑われる場合は、尿道過可動の有無を評価する。慣れれば視診でも評価は可能であるが、Q チップテストを行うと評価しやすい<sup>3-6)</sup>。尿道に綿棒を挿入し腹圧をかけさせ、綿棒の傾きが 30° 以上を過可動と判定する (図 5)。また、実際に尿失禁の有無を確認する方法として、ストレステストがある。蓄尿状態で碎石位として咳や腹圧をかけさせて、尿の漏出と程度を確認する。

また、膀胱瘤、子宮脱、直腸瘤などの骨盤臓器脱の有無を評価する。この際、腹圧負荷による下垂の変化を確認する。必要に応じて陰の前後壁を鉤で圧迫して観察すると、それぞれ直腸瘤と膀胱瘤の観察が容易となる<sup>7)</sup>。骨盤臓器脱が存在する場合は、Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q) system を用いて評価記載する (図 6)。POP-Q には 9 つの計測部位がある。すなわち、前陰壁の Aa, Ba 点、上陰部の C, D 点、後陰壁の Ap, Bp 点の計 6 ポイントと、外尿道口中心から後方処女膜正中部までの長さ [gh]、後方処女膜正中部から肛門中心部までの長さ [pb]、全陰管の長さ [tv1] である (図 6)<sup>8)</sup>。このうち陰壁上の 6 ポイントは、最も下垂した状態で処女膜位置を基点として何 cm にあるかを計測する。処女膜位置より上方であればマイナス、処女膜より下方であればプラスの数値として記載する。通常 9 つの計測値は 3×3 のグリッド内に記載する (図 7)。なお、日常診療でこれらを計測記載することが困難な場合は、stage 分類を使用してもよい (図 8)。最も下垂した部位が処女膜位置から ±1 cm 内であれば stage II となる<sup>9)</sup>。

内診は通常の婦人科的方法で行い、内生殖器に加えて骨盤底の状態とトーンスを評価する。Dry time のない尿失禁を認める場合は、膀胱 (尿道) 陰瘻、尿管異所開口を疑い、必要に応じてインジゴカルミンを入れた生理食塩水を膀胱内に注入して陰内を観察す

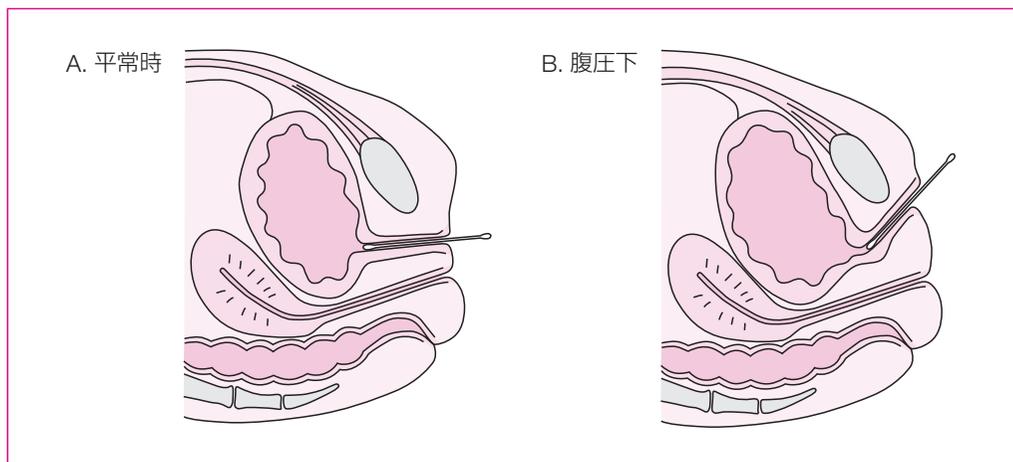


図5 Qチップテスト

腹圧をかけた場合に水平位から 30° 以上の移動があれば過可動と判定する。

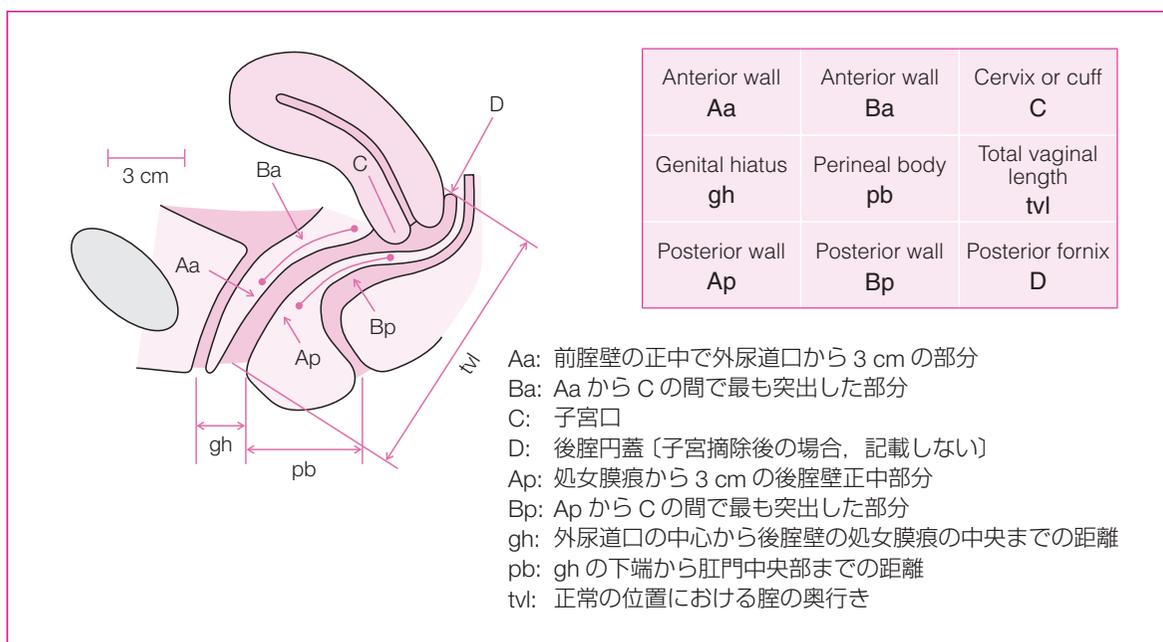
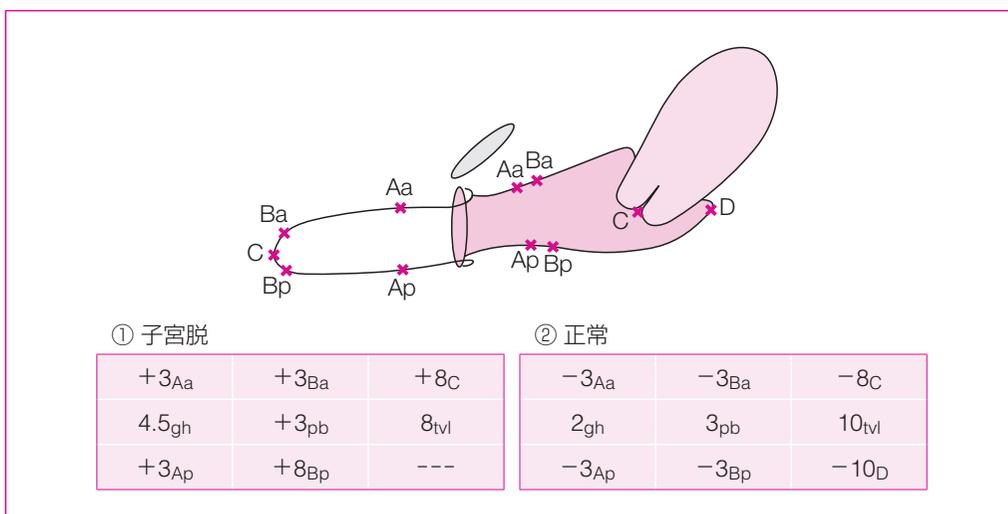
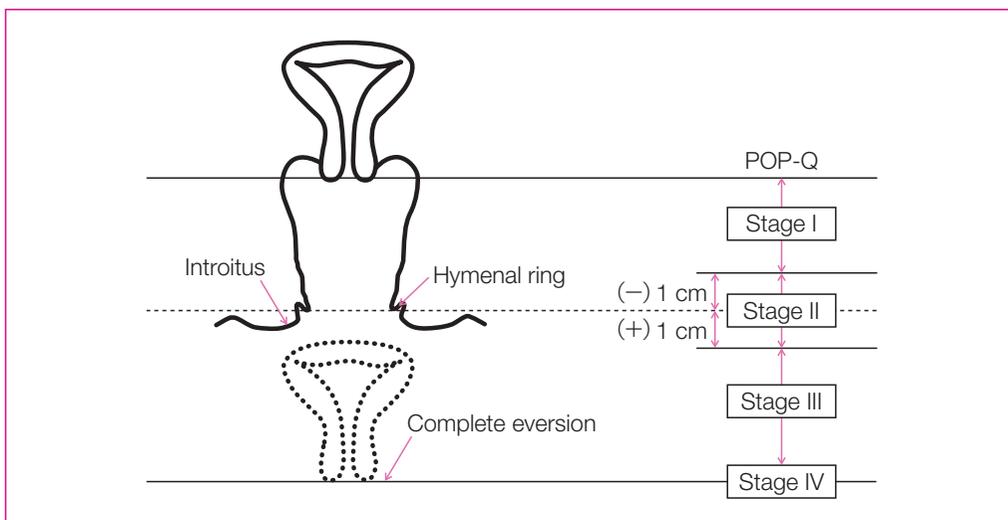


図6 POP-Q システム (POP-Q staging system) による計測<sup>9)</sup>

る。直腸診では、便貯留の状態や排尿に影響する所見がないかを調べる。直腸瘤が疑われる場合は碎石位では目立たないことがあるので、指で腔後壁の強度を確認する。肛門のトーンスが低下している場合は仙髄領域 (S3-5) の末梢性神経障害が疑われ、亢進している場合は仙髄以上の神経障害の可能性がある。

#### 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 女性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2013

図7 POP-Q システムによる記載例<sup>8)</sup>図8 最下垂部位による POP-Q stage 分類 (文献<sup>9)</sup>より改変)

- Price N, Currie I. Urinary incontinence in women: diagnosis and management. *Practitioner* 2010; 254 (1727): 27–32
- Weber Lebrun EE, Harmanli OH, Lidicker J, Dandolu V. Can we use a catheter to do the Q-tip test? *Obstet Gynecol* 2007; 110: 1297–1300
- Larrieux JR, Balgobin S. Effect of anatomic urethral length on the correlation between the Q-tip test and descent at point Aa of the POP-Q system. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19: 273–276
- Zyczynski HM, Lloyd LK, Kenton K et al; Urinary Incontinence Treatment Network (UITN). Correlation of Q-tip values and point Aa in stress-incontinent women. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 39–43
- Mattison ME, Simsiman AJ, Menefee SA. Can urethral mobility be assessed using the pelvic organ prolapse quantification system? An analysis of the correlation between point Aa and Q-tip angle in varying stages of prolapse. *Urology* 2006; 68: 1005–1008
- Trowbridge ER, Wei JT, Fenner DE et al. Effects of aging on lower urinary tract and pelvic floor function in nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 715–720
- Bump RC, Mattiasson A, Bø K et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse

- and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 10–17
- 9) Theofrastous JP, Swift SE. The clinical evaluation of pelvic floor dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; 25: 783–804

## 3 検査

Female (女性), urodynamic study (UDS, 尿流動態検査), cystometry (CMG, 膀胱内圧測定), urinary sphincter electromyogram (EMG, 尿道括約筋筋電図), videourodynamics (VUDS, ビデオウロダイナミクス), low compliance (低コンプライアンス), intrinsic sphincter deficiency (ISD, 尿道括約筋不全), bladder outlet obstruction (BOO, 下部尿路閉塞), maximum urethral closure pressure (MUCP, 最大尿道閉鎖圧), abdominal leak point pressure (ALPP, 腹圧下漏出時圧), pad weighing test (パッドテスト) をキーワードとして組み合わせて検索し、検出された 527 論文のうち、女性下部尿路症状の検査評価に必要な論文 26 編と、検査に関する総説 7 編、さらに女性下部尿路症状に関連するガイドライン 3 編を参考にして、合計 36 編を引用した。

### 1) 尿検査

尿検査は、尿路感染症、尿路結石、膀胱癌、糖尿病などの疾患を鑑別するために有用な検査であり、すべての患者に基本的検査として施行する。

膿尿を認める場合、尿路感染症として治療するとともにその原因を検討する必要がある。必要に応じて尿培養を施行する。改善しない場合、専門的診療を考慮する。尿潜血・血尿を認める場合は、膀胱癌や尿路結石が疑われ、専門的診療が必要である。

尿細胞診は尿路悪性腫瘍のスクリーニング検査である。膀胱癌、特に上皮内癌では強い蓄尿症状を呈することがある。

### 2) 残尿測定 (図 9)

残尿とは排尿直後に膀胱内に存在する尿のことをいう。排尿後のカテーテルによる導尿で測定できるが、経腹の超音波による測定は非侵襲的で現在は一般的である。残尿測定専用の超音波検査器もある。残尿が 100 mL 以上であれば、専門的診療を考慮する [1 章 初期診療のアルゴリズム p.2 参照]。過活動膀胱診療ガイドライン [第 2 版] でも、抗コリン薬などの治療開始に先立ち、残尿測定が推奨されている<sup>1)</sup>。

### 3) 血清クレアチニン測定

排出障害、低コンプライアンス膀胱などに伴う腎機能障害の有無をみるために必要な検査である。症例を選択して行う。

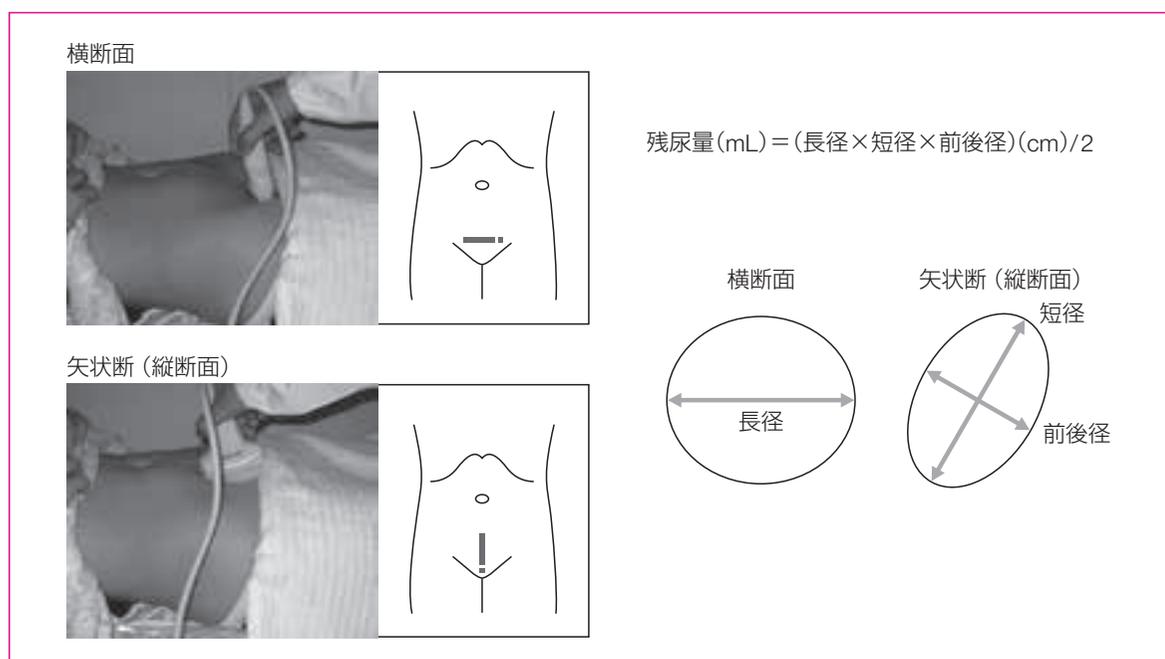


図9 超音波検査による残尿量の測定

#### 4) 超音波検査

##### a. 経腹的超音波検査

最も簡便で低侵襲のために汎用される。残尿量，膀胱の形態，膀胱腫瘍，膀胱結石の有無などの情報が得られる<sup>2)</sup>。骨盤底，尿道の画像評価に関しては経会陰的，経腔的のほうが有利である。上部尿路の超音波検査は排泄性腎盂造影などと比較して低侵襲で有用とされている。水腎症，結石，腫瘍の有無などが評価できる。腎機能障害を認める場合，尿閉，重度の骨盤臓器脱，子宮癌術後排尿障害の場合には水腎症の有無を確認する<sup>3)</sup>。検尿にて血尿，膿尿を認める場合や，尿路感染症，尿路結石症，尿路に対する外科手術，尿路上皮腫瘍などの既往がある場合にも行う。

##### b. 経会陰的超音波検査

骨盤臓器下垂の有無，腹圧負荷時の下垂程度が評価可能であり，骨盤底の画像評価に有用である。観察に際しては，恥骨結合下縁，膀胱頸部，下垂臓器の先端部の位置関係などを評価する<sup>3)</sup>。

##### c. 経腔的超音波検査 (図10)

下部尿路の形態，特に経腹的では観察しにくい膀胱頸部，尿道，尿道括約筋の観察に有用である。また，子宮や卵巣などの生殖器の形態と病変の有無の評価に有用である。

##### d. 経直腸的超音波検査

直腸瘤や便失禁を認める症例における肛門挙筋，肛門括約筋の形態の評価に有用で

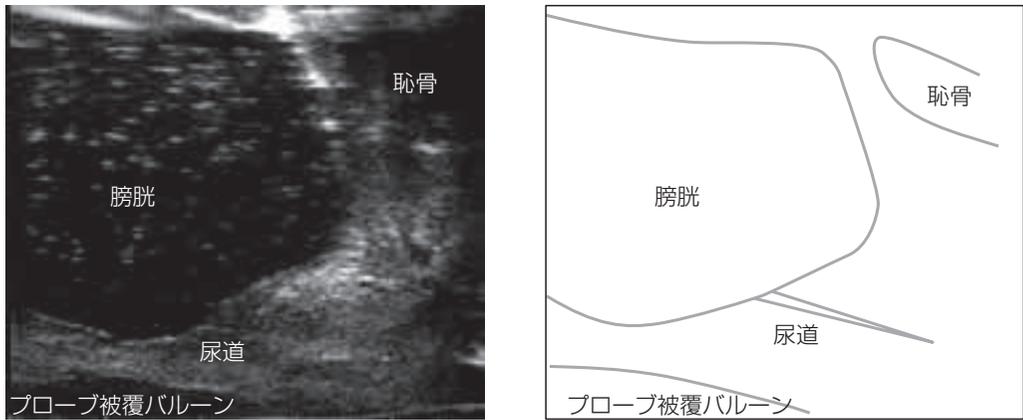


図 10 経膈的超音波検査 (正常例)

ある。

## 5) パッドテスト

問診にて尿失禁を認める症例が適応となる。尿失禁の重症度の客観的な目安となる。500 mL の水を飲ませた後に主に腹圧性尿失禁を誘発する動作を 1 時間行わせ、前後のパッド重量の差で失禁量を求める 1 時間パッドテスト (図 11)<sup>4)</sup>がある。また、日常生活の中で 24 時間の失禁量を求める 24 時間パッドテストもあり、主に診断よりも治療の効果判定に適するとの報告があるが、判定の基準値などは確定していない<sup>5)</sup>。1 時間パッドテストは簡便で外来で施行可能であるが、24 時間パッドテストより偽陰性が多いとの報告がある<sup>6)</sup>。その欠点を補うために一定容量の生理食塩水を膀胱内に注入して行うこともある<sup>7)</sup>。

## 6) 尿流動態検査 (urodynamic study: UDS)

女性下部尿路症状の診断の多くは、症状の確認、理学的所見によりなされる。そのために、尿流動態検査は病態の解明には有用であるが、診断や治療開始にあたって必ずしも必要な検査ではない<sup>8)</sup>。尿流動態検査の中で、女性下部尿路症状の診断・治療に重要な検査は、尿流測定、膀胱内圧測定、尿道内圧測定、腹圧下漏出時圧測定である<sup>9)</sup>。

### a. 尿流測定 (uroflowmetry: UFM)

患者が排尿し、機器が自動的に尿流カーブを描く検査である。簡便に非侵襲的に排尿状態を評価できる。健常女性の排尿はベル型の波形を示す。排尿障害の場合、尿流率(単位時間当たりの尿量)の低下や断続的尿流(尿流が中断し腹圧をかけると再開する)がみられる。最大尿流率( $Q_{max}$ )が最も重要なパラメータである。しかし、排尿量に依存して変化し、排尿量が 150 mL 以上でないと正確な結果は得られないとされており、複数回の検査が必要である<sup>10)</sup>。

1 時間パッドテスト		_____ 年 _____ 月 _____ 日
→ 0 分	開始	午前・午後 _____ 時 _____ 分
	パッド装着 500 mL の水を 15 分以内で飲み終える イスまたはベッド上で安静	
→ 15 分	歩行を 30 分間続ける	
→ 45 分	階段の昇り降り 1 階分	1 回
	イスに座る, 立ち上がる	10 回
	強く咳込む	10 回
	1 カ所を走り回る	1 分間
	床上の物を腰をかかめて拾う動作をする	5 回
	流水で手を洗う	1 分間
→ 60 分	終了	
	開始前のパッドの重量	A = _____ g
	終了後のパッドの重量	B = _____ g
	失禁量	B - A = _____ g
判定	2 g 以下	尿禁制あり
	2~5 g	軽度
	5~10 g	中等度
	10~50 g	高度
	50 g 以上	極めて高度

図 11 1 時間パッドテスト<sup>4)</sup>

### b. 膀胱内圧測定 (cystometry)

経尿道的に膀胱内にカテーテルを挿入し, 生理食塩水などを注入して膀胱を充満させながら内圧の測定を行う。蓄尿時の膀胱機能評価法であり, 膀胱知覚, 膀胱容量, 排尿筋過活動の有無, 膀胱コンプライアンスなどを評価する。過活動膀胱, 神経因性膀胱などの病態の診断に有用である<sup>11, 12)</sup>。子宮癌, 大腸癌などの骨盤部手術, 放射線治療後遺症による神経因性膀胱では低コンプライアンス膀胱の所見を示し, 糖尿病性神経因性膀胱では排尿筋低活動を呈することが多い<sup>13, 14)</sup>。

### c. 尿道内圧検査 (urethral pressure profilometry: UPP)

尿道全長にわたる尿道内圧曲線を描出し, 最大尿道閉鎖圧 (maximum urethral closure pressure: MUCP) を求める<sup>15)</sup>。尿道閉鎖圧は尿禁制機能の指標になり, 最大尿道閉鎖圧が 20~30 cmH<sub>2</sub>O 以下の場合, 尿道括約筋不全が疑われる<sup>16, 17)</sup>。尿道括約筋不全を伴う腹圧性尿失禁の場合, 尿道過可動の場合と比較して手術成績が劣るとする報告が多い<sup>18, 19)</sup>。

#### d. 腹圧下漏出時圧 (abdominal leak point pressure: ALPP)

膀胱内に 200～300 mL の注水後，腹圧をかけて尿道から漏出が生じる最も低い膀胱内圧をいう<sup>9)</sup>。測定方法は確立しておらず，測定条件を併記する<sup>20)</sup>。腹圧性尿失禁症例で低下することが多く，60 cmH<sub>2</sub>O 以下であれば尿道括約筋不全が疑われる<sup>21)</sup>。バルサルバ (Valsalva) 法を用いて腹圧を加えた場合，バルサルバ漏出時圧 (VLPP) と呼び，咳を用いた場合，咳漏出時圧 (CLPP) と呼ぶ<sup>22, 23)</sup>。

#### e. その他の尿流動態検査

##### (1) 内圧尿流検査 (pressure flow study: PFS)

排尿中の膀胱内圧，腹圧 (直腸内圧)，膀胱排尿筋圧 (膀胱内圧 - 腹圧) と尿流率の関係を同時に測定する専門的な検査で，カテーテル挿入が必要である。排尿筋収縮力と下部尿路閉塞の程度を同時に評価でき，排尿障害の病態評価に有用である。女性の下部尿路閉塞の診断基準としていくつかの提案がある。具体的には， $P_{det}Q_{max} > 2 \times Q_{max}$ <sup>24)</sup> や  $P_{det}Q_{max} > 1.5 \times Q_{max} + 10$ <sup>25)</sup> などの報告があり，おおむね  $Q_{max} < 12 \sim 15$  mL/s かつ  $P_{det} > 20 \sim 40$  cmH<sub>2</sub>O の範囲とするものが多い<sup>26)</sup>。しかし，現時点では診断基準のコンセンサスは得られていない<sup>27-30)</sup>。

##### (2) 尿道括約筋筋電図

蓄尿時と排尿時に記録するものである。通常，膀胱内圧測定時に測定し，排尿筋と尿道括約筋の協調運動を主に評価する<sup>31, 32)</sup>。

##### (3) ビデオウロダイナミクス

膀胱内に造影剤を注入し，X線透視下に尿流動態検査 (膀胱内圧測定や内圧尿流検査) を行う方法で，下部尿路機能のみならず形態的变化，膀胱尿管逆流の有無も評価することができる<sup>33)</sup>。

#### 7) 内視鏡検査 (膀胱・尿道内視鏡検査)

内視鏡検査は膀胱・尿道の観察に優れ，膀胱肉柱形成，膀胱憩室，間質性膀胱炎，膀胱・尿道腔瘻，尿道狭窄，尿道憩室，膀胱結石，膀胱腫瘍の有無を把握できる。また，尿失禁・骨盤臓器脱手術の既往のある場合には，時にメッシュなどが膀胱に露出していることがある。男性に比較して簡便で低侵襲であり，上記病態が疑われた場合が適応となる。血尿のある例，膀胱癌，その他の下部尿路疾患の既往がある症例では考慮すべき検査である。

また，尿がたまったときに強くなる膀胱痛・会陰痛を認める場合，間質性膀胱炎が疑われる。典型的な症例では，膀胱壁の血管増生，潰瘍，点状出血などが観察される。

#### 8) 鎖膀胱尿道造影 (chain cystourethrography: chain CUG)

膀胱内に造影剤を注入し，尿道を描出するために専用の鎖を挿入し，通常立位で腹圧



図 12 鎖膀胱尿道造影（側面像）

- a. 健常例
- b. 腹圧性尿失禁症例：膀胱頸部が開大し後部膀胱尿道角は約180°に開大している。
- c. 膀胱瘤症例：膀胱は骨盤外へ下垂している。

をかけた状態で撮影する（図 12）。腹圧性尿失禁症例では膀胱頸部が開大し、側面像で膀胱後面と尿道のなす角（後部膀胱尿道角）が開大することが多い<sup>34)</sup>。また、膀胱瘤では膀胱の骨盤外へ下垂が観察される。

## 9) その他の検査

排尿時膀胱尿道造影は尿道狭窄，膀胱尿管逆流，尿道憩室の診断に有用である。

上部尿路の画像診断はまず超音波検査が行われるが，血尿，尿路結石の既往，尿路上皮腫瘍の既往などの場合は CT urography (CTU) や静脈性腎盂造影も選択肢の一つとなる<sup>35)</sup>。CTU は，静脈性腎盂造影に比べて上部尿路腫瘍の検出感度が優れている<sup>36)</sup>。ヨード過敏症に注意が必要である。

核磁気共鳴画像 (MRI) は，心拍動や呼吸運動の影響を受けにくい骨盤内臓器疾患の診断に有用である。放射線曝露がなく，軟部組織のコントラスト分解能が高く，女性生殖器や骨盤底の描出にも優れている<sup>37)</sup>。また，最近シネ MRI (cine MRI) を用いて，腹圧性尿失禁や骨盤臓器脱症例において腹圧がかかった際の骨盤底の動きを観察する試みが行われている<sup>38)</sup>。

## 10) 検査・診断の手順 [1 章 初期診療のアルゴリズム p.2 参照]

診療にあたっては，まず基本評価を行う。基本評価には，必ず行うべき評価（基本評価 1）と症例を選択して行う評価（基本評価 2）がある。

基本評価 1 には，症状と病歴の聴取，身体所見，尿検査がある。

基本評価 2 には，症状・QOL 質問票による評価，排尿記録，残尿測定，尿細胞診，尿培養，血清クレアチニン測定，超音波検査などがある。

治療開始にあたっては、基本評価2である症状・QOL 質問票による評価、排尿記録、残尿測定などの検査を行うことが望ましい。質問票は症状の重症度を定量化でき、治療効果の判定にも有用である。排尿記録は、排尿パターンの把握とともに、多尿、夜間多尿の鑑別ができる。残尿測定は非侵襲的に下部尿路閉塞や排尿筋低活動をある程度推定可能であり、後述のように排尿・排尿後症状と蓄尿症状の両者がある場合の治療方針決定に有用である。

問題ある病歴・症状・検査所見がある場合は、専門的診療（専門医への紹介）を考慮する。すなわち、尿閉、再発性尿路感染症、肉眼的血尿、骨盤部の手術や放射線治療、神経疾患、下腹部膨隆、生殖器（卵巣、子宮、膣、外陰部）の異常、膣外に突出する骨盤臓器脱、膀胱・尿道腔痙、尿道憩室、間質性膀胱炎が示唆される場合、発熱を伴う膿尿、尿細胞診陽性、腎機能障害、多い残尿量（100 mL 以上を目安とする）、膀胱結石、超音波検査異常などである。排尿・排尿後症状が主体の場合には、専門的診療（専門医への紹介）を考慮する。なお、排尿・排尿後症状と蓄尿症状の両者がある場合には残尿測定を行う。目安として、残尿が100 mL 未満であれば、蓄尿症状の診断・治療を優先させ、残尿が100 mL 以上であれば、専門的診療（専門医への紹介）を考慮する。

専門的診療では、手術療法も念頭におき、骨盤底の理学的評価（可動性・脱出）、尿路・骨盤底の画像評価、尿流動態検査を症例に応じて選択し行う。

## 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) O'Connor OJ, Fitzgerald E, Maher MM. Imaging of hematuria. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195: W263–W267
- 3) Dietz HP, Haylen BT, Broome J. Ultrasound in the quantification of female pelvic organ prolapse. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 511–514
- 4) 泌尿器科領域の治療標準化に関する研究班. 女性尿失禁診療ガイドライン. EBMに基づく尿失禁診療ガイドライン. じほう, 2004
- 5) Krhut J, Zachoval R, Smith PP et al. Pad weight testing in the evaluation of urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2014; 33: 507–510
- 6) Thind P, Gerstenberg TC. One-hour ward test vs. 24-hour home pad weighing test in the diagnosis of urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 1991; 10: 241–245
- 7) Lose G, Rosenkilde P, Gammelgaard J, Schroeder T. Pad-weighing test performed with standardized bladder volume. *Urology* 1988; 32: 78–80
- 8) Lose G, Fantl JA, Victor A et al. Outcome measures for research in adult women with symptoms of lower urinary tract dysfunction. *Neurourol Urodyn* 1998; 17: 255–262
- 9) 日本泌尿器科学会, 日本排尿機能学会, 日本老年泌尿器科学会, 排尿機能検査士制度委員会 編. 実践研修 排尿機能検査. ブラックウェルパブリッシング, 2007
- 10) Fantl JA, Smith PJ, Schneider V et al. Fluid weight uroflowmetry in women. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 1017–1024
- 11) Lose G, Thyssen H. Reproducibility of cystometry and pressure flow parameters in female patients. *Neurourol Urodyn* 1996; 15: 302–303 (ICS1996)
- 12) Pfisterer MHD, Griffiths DJ, Rosenberg L et al. The impact of detrusor overactivity on bladder function in younger and older women. *J Urol* 2006; 175: 1777–1783
- 13) Oda Y, Todo Y, Hanley S et al. Risk factors for persistent low bladder compliance after radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 167–172
- 14) Plotti F, Angioli R, Zullo MA et al. Update on urodynamic bladder dysfunctions after radical hysterectomy

- for cervical cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 80: 323–329
- 15) Lose G. Urethral pressure measurement. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76 (Suppl 166): 39–42
  - 16) McGuire EJ, Fitzpatrick CC, Wan J et al. Clinical assessment of urethral sphincter function. *J Urol* 1993; 150: 1452–1454
  - 17) Clemons JL, LaSala CA. The tension-free vaginal tape in women with a non-hypermobility urethra and low maximum urethral closure pressure. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007; 18: 727–732
  - 18) Schick E, Dupont C, Bertrand PE et al. Predictive value of maximum urethral closure pressure, urethral hypermobility and urethral incompetence in the diagnosis of clinically significant female genuine stress incontinence. *J Urol* 2004; 171: 1871–1875
  - 19) Harris N, Swithinbank L, Hayek SA et al. Can maximum urethral closure pressure (MUCP) be used to predict outcome of surgical treatment of stress urinary incontinence? *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 1609–1612
  - 20) Burden H, Warren K, Abrams P. Leak point pressures: how useful are they? *Curr Opin Urol* 2015; 25: 317–322
  - 21) Pajoncini C, Constantini E, Guercini F et al. Clinical and urodynamic features of intrinsic sphincter deficiency. *Neurourol Urodyn* 2003; 22: 264–268
  - 22) Martan A, Mašata J, Petri E et al. Weak VLPP and MUCP correlation and their relationship with objective and subjective measures of severity of urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007; 18: 267–271
  - 23) Rahmanou P, Chaliha C, Kulinskaya E, Khullar V. Reliability testing of urodynamics, pressure flow studies and cough leak point pressure in women with urodynamic stress incontinence with and without detrusor overactivity. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19: 933–938
  - 24) Solomon E, Yasmin H, Jenks J et al. The development and validation of a new nomogram for diagnosing bladder outlet obstruction in women. *J Urol* 2014; 191 (4 Suppl): e882 (MP76-02)
  - 25) Dybowski B, Bres-Niewada E, Radziszewski P. Pressure-flow nomogram for women with lower urinary tract symptoms. *Arch Med Sci* 2014; 10: 752–756
  - 26) Gammie A, Kirschner-Hermanns R, Rademakers K. Evaluation of obstructed voiding in the female: how close are we to a definition? *Curr Opin Urol* 2015; 25: 292–295
  - 27) Akikwala TV, Fleischman N, Nitti VW. Comparison of diagnostic criteria for female bladder outlet obstruction. *J Urol* 2006; 176: 2093–2097
  - 28) Blaivas JG, Groutz A. Bladder outlet obstruction nomogram for women with lower urinary tract symptomatology. *Neurourol Urodyn* 2000; 19: 553–564
  - 29) Cormier L, Ferchaud J, Galas JM et al. Diagnosis of female bladder outlet obstruction and relevance of the parameter area under the curve of detrusor pressure during voiding: preliminary results. *J Urol* 2002; 167: 2083–2087
  - 30) Meier K, Padmanabhan P. Female bladder outlet obstruction: an update on diagnosis and management. *Curr Opin Urol* 2016; 26: 334–341
  - 31) Neumann P, Gill V. Pelvic floor and abdominal muscle interaction: EMG activity and intra-abdominal pressure. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2002; 13: 125–132
  - 32) Kirby AC, Nager CW, Litman HJ et al; Urinary Incontinence Treatment Network. Perineal surface electromyography does not typically demonstrate expected relaxation during normal voiding. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 1591–1596
  - 33) Messelink B, Benson T, Berghmans B et al. Standardization of terminology of pelvic floor muscle function and dysfunction: report from the pelvic floor clinical assessment group of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2005; 24: 374–380
  - 34) Drutz HP, Shapiro BJ, Mandel F. Do static cystourethrograms have a role in the investigation of female incontinence? *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130: 516–520
  - 35) Hui SYA, Chan SCS, Lam SYJ et al. A prospective study on the prevalence of hydronephrosis in women with pelvic organ prolapse and their outcomes after treatment. *Int Urogynecol J* 2011; 22: 1529–1534
  - 36) Raman SP, Fishman EK. Upper and lower tract urothelial imaging using computed tomography urography. *Urol Clin North Am* 2018; 45: 389–405
  - 37) 高橋健太郎. 産婦人科検査法. 婦人科疾患のMRI診断. 日産婦会誌 2007; 59: N113–N124
  - 38) Lienemann A, Sprenger D, Janßen U et al. Assessment of pelvic organ descent by use of functional cine-MRI: which reference line should be used? *Neurourol Urodyn* 2004; 23: 33–37

## 1 行動療法 (表 10)

女性下部尿路症状 (female lower urinary tract symptoms: female LUTS) の行動療法には、生活指導 (lifestyle interventions)、骨盤底筋訓練 (pelvic floor muscle training)、膀胱訓練、計画療法、その他の保存療法がある。

### 1) 生活指導 (lifestyle interventions)

肥満、喫煙、飲水過多 (炭酸飲料、アルコール) など、種々の生活の要因が過活動膀胱や腹圧性尿失禁に関係するとされており、いくつかの生活習慣の改善が推奨されている。高齢者に対して一般医が生活指導を行う群で行わない群より有意な改善が報告されている (レベル 1)。

生活指導では、重症の便秘、過度のコーヒーやアルコール摂取、水分摂取制限や、排尿障害につながる薬剤に関する情報提供、長時間の坐位や下半身の冷えを避け適度な運動を促すことなども行われている。しかし、大規模 RCT によりその有効性を示したのは、体重減少のみである (レベル 1)。

生活指導には体重減少、運動、仕事、禁煙、飲水制限、便秘の改善などがあり、その各々について検索した。

#### a. 体重減少

Female (女性) および lower urinary tract symptoms (下部尿路症状), urinary symptoms (排尿症状), overactive bladder (過活動膀胱), pelvic pain syndrome (骨盤痛症候群), pelvic organ prolapse (骨盤臓器脱), かつ diet (食事), weight (体重) をキーワードとして検索し、2011 年以降において 51 編の原著論文を得た。うち RCT 6 編を含めた 7 編と 2010 年以前の文献 1 編を引用し、女性下部尿路症状診療ガイドライン (第 1 版)<sup>1)</sup> を参考にした。

#### 推奨グレード: A

体重増加、BMI と尿失禁との関係については多数の報告があり、食事と運動療法による体重減少により、対照に比べて有意に尿失禁が減少する (レベル 1)。

体重増加、body mass index (BMI) と尿失禁との関係については多数の報告があり、2010 年までの報告では、糖尿病予防プログラム (Diabetes Prevention Program: DPP) による強化生活指導、肥満女性に対する食事と運動療法 (PRIDE study) による体重減少により、対照に比べて有意に尿失禁が減少したことが報告されている。〔女性下部尿路症状

診療ガイドライン第1版<sup>1)</sup>(以下第1版)参照]。また、肥満手術による尿失禁の改善の報告もある<sup>2)</sup>。

2011年以降の文献としては、新規の大規模RCT1編と、これまでの試験のサブ解析、post-hoc解析が数編みられた。

378例の肥満女性を体重減少行動療法群(163例)と教育プログラムのみの対照群(158例)に無作為に割り付け比較した結果、6カ月後には、行動療法群は有意な体重減少(9.4%)と、腹圧性および切迫性尿失禁の有意な減少が認められたが、対照群では変化がみられなかった。しかし、POP-Q (pelvic organ prolapse quantification)における解剖学的な改善は有意な変化がみられなかった<sup>3)</sup>。

体重減少が尿失禁を減少させるエビデンスは大規模RCTにより証明されている<sup>4)</sup>。しかし、減量した体重を維持することは困難である。尿失禁を認める肥満女性に食事と運動療法で体重減少を行ったRCT(PRIDE study)では、対照(パンフレットのみ)に比べ、有意に体重が減少し(8.0%対1.6%)、6カ月後には尿失禁回数は有意に減少した(47%vs 28%の減少)<sup>5)</sup>。[第1版<sup>1)</sup>参照]

その後の解析においては、尿失禁以外の蓄尿症状について対照群と比較した結果、効果に有意差はみられなかった<sup>6)</sup>。また、治療群は、3つのQOLスコア〔Health Utilities Index Mark 3 (HUI3), SF-6D (MOS Short-Form 36-Item Health Survey: SF-36より抜粋), estimated Quality of Well-Being (eQWB)〕が対照群に比べて有意に改善した<sup>7)</sup>。この6カ月の体重減少行動療法プログラムを行った226例に motivation-focused maintenance program と通常の維持療法を無作為に割り付けて行った結果、どちらの群も対照より有意に体重

表 10 行動療法

	治療法	推奨グレード
生活指導	体重減少	A
	身体活動	C1
	禁煙	C1
	飲水制限(アルコール, 炭酸飲料を含む)	C1
	便秘の改善	C1
骨盤底筋訓練		A
	妊婦または産後に対する骨盤底筋訓練の尿失禁予防効果	B
	フィードバック・バイオフィードバック訓練	B
膀胱訓練, 計画療法	膀胱訓練, 定時排尿法, 排尿促進法	B
その他の保存療法	腔コーン	C1
	鍼治療	C1
	蒸気温熱シート	C1(保険適用外)
	催眠療法(hypnotherapy)	保留

減少(両群平均約-5.5%)が維持された<sup>8)</sup>。

糖尿病患者における食事・運動療法強化群と対照(糖尿病治療と教育)群とで比較した報告(Look Ahead Trial)では、前者で尿失禁のなかった症例に対する1年後の予防効果は有意に認められたが、すでに尿失禁が認められた症例に対する失禁の改善はみられなかった<sup>9)</sup>。

糖尿病予防プログラム(DPP)では、生活指導(582例)、メトホルミン服用(589例)、プラセボ(607例)の効果を比較したが、その後の長期成績(6年)において、尿失禁回数(/週)はそれぞれ44.2%, 51.8%, 48.0%と生活指導群が最も少なく、6年後も同様に維持されていた(それぞれ46.7%, 53.1%, 49.9%)。尿失禁の独立したリスク因子は、BMIと運動量であった<sup>10)</sup>。

## b. 身体活動(physical activity)

Female(女性)およびlower urinary tract symptoms(下部尿路症状), urinary symptoms(排尿症状), overactive bladder(過活動膀胱), physical activity(身体活動), exercise(運動)をキーワードとして検索し、2011年以降において51編の原著論文を得た。うちRCT4編を含めた8編を引用し、女性下部尿路症状診療ガイドライン(第1版)<sup>1)</sup>を参考にした。

### 推奨グレード:C1

適度の運動は尿失禁発生のリスクを減少させることが示唆されるが、エビデンスは十分ではない(レベル4)。

2010年までの報告で、適度の運動は尿失禁発生のリスクを減少させることが示唆されているが、逆に骨盤底筋に圧力をかけるような過度の運動(重量挙げ, エアロビクス)や激しい仕事, 重いものを持つ職業が骨盤臓器脱や腹圧性尿失禁のリスクになる可能性が示唆されている<sup>1)</sup>。しかしながら、大規模RCTによるエビデンスは十分ではない<sup>3)</sup>。

2011年以降の文献では、以下のようなものがある。米国において、男性2,301例、女性3,201例を対象に行った調査とその5年後の調査、Boston Area Community Health(BACH) surveyにおいて、運動不足は下部尿路症状が68%多くなる結果が報告された<sup>11)</sup>。また、糖尿病患者と肥満患者に過活動膀胱が発症するリスク因子を検討した報告では、運動の減少のみが因子であった<sup>12)</sup>。日本の高齢尿失禁女性(すべての尿失禁タイプを含む127例)において骨盤底筋訓練とフィットネス運動を行った群(63例)は治療後の治癒率(44%)と7カ月後の治癒率(39%)が対照群に比べて有意に高かった<sup>13)</sup>。

フレイル女性に運動療法を行った群と対照とを比較した研究では、前者で尿失禁が改善したという少数例(42例)の報告がある<sup>14)</sup>。北欧の老人ホームにおいて身体運動と日常生活動作(ADL)訓練を行った群(48例)は、対照に比べて尿失禁量が有意に少なかった<sup>15)</sup>。グループヨガを行った少数例(10例)の報告では、対照に比べて尿失禁(特に腹圧性尿失禁)が有意に改善した<sup>16)</sup>。

反対に運動選手や、激しい仕事や重いものを持つ職業が骨盤臓器脱や腹圧性尿失禁のリスクになったりする可能性が示唆されているが<sup>17)</sup>、重労働を減らすことが尿失禁の

治療になるという報告はみられない。

Nygaardらは、クリニックを受診した1,528例(39~65歳)の女性に質問票による調査を行い、生涯の身体活動(レジャー、家事、野外活動、職業)および10代時の激しい身体活動と腹圧性尿失禁の関係を検索した結果、生涯の身体活動でgoくわずかに腹圧性尿失禁の頻度の減少がみられたが、激しい運動とは関係していないと報告した<sup>18)</sup>。

### c. 禁煙

Female(女性)およびlower urinary tract symptoms(下部尿路症状)、urinary incontinence(尿失禁)、overactive bladder(過活動膀胱)、かつsmoking(喫煙)をキーワードとして検索したが、2011年以降におけるRCTはみられず、3編を引用し、女性下部尿路症状診療ガイドライン(第1版)<sup>1)</sup>を参考にした。

#### 推奨グレード:C1

喫煙がより重度の失禁のリスクを増大させる可能性や、実験的にニコチンが膀胱収縮を引き起こすことが報告されている。喫煙者に尿失禁が多いとの報告があるが、禁煙の有効性についてのRCTはない(レベル4)。

喫煙者が切迫性および腹圧性尿失禁のリスクを増大させる可能性や、実験的にニコチンが膀胱収縮を引き起こすことが報告されている<sup>1)</sup>。前述のBACH surveyでは、喫煙者の女性は下部尿路症状が2倍多くなると報告された<sup>11)</sup>。英国における喫煙と尿失禁の関係の調査では、過活動膀胱、二次性夜尿症、性交時尿失禁が多く、尿流動態検査では排尿筋過活動性尿失禁が最も多く、腹圧性尿失禁は関係していなかった<sup>19)</sup>。さらに、二次性成人夜尿症において、最大尿道閉鎖圧の低下と排尿筋過活動性尿失禁が有意に関連し、BMI高値と喫煙、抗うつ薬服用、子宮摘出の既往が有意に関連していた<sup>20)</sup>。

しかし、禁煙の有効性についてのRCTはない。

### d. 飲水制限(アルコール、炭酸飲料を含む)

Female(女性)およびlower urinary tract symptoms(下部尿路症状)、urinary incontinence(尿失禁)、overactive bladder(過活動膀胱)、かつfluid intake(飲水)、alcohol(アルコール)、carbonated drink(炭酸飲料)をキーワードとして検索し、445編の原著論文を得た。うち2011年以降におけるRCTはみられず、16編を引用し、女性下部尿路症状診療ガイドライン(第1版)<sup>1)</sup>を参考にした。

#### 推奨グレード:C1

飲水量、アルコール、炭酸飲料と下部尿路症状、尿失禁の関係について、種々の報告があるが、飲水制限、カフェイン摂取などによる過活動膀胱、尿失禁の改善に関する明確なエビデンスはない(レベル4)。飲水指導については、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。

飲水量、アルコール、炭酸飲料とLUTS、尿失禁の関係について、種々の報告がある。

飲水制限については、2010年以前の文献では、頻尿や過活動膀胱症状を改善したとの報告もあるが<sup>1)</sup>、過活動膀胱には無効であったとの報告もある<sup>21)</sup>。抗コリン薬と併用した飲水制限は抗コリン薬のみよりも過活動膀胱症状が改善したとの報告もある。カフェイン摂取制限、大豆摂取と尿失禁の改善に関係はみられなかった。〔第1版<sup>1)</sup>参照〕

2011年以降の論文としては以下のようなものがある。カフェインが膀胱収縮を促進し、過活動膀胱や尿失禁の発生に関係する(NHANES study)<sup>22)</sup>。一方、日本人女性298例(男性683例)では、尿失禁との関係はみられず、緑茶は尿失禁と逆相関がみられたとの報告がある<sup>23)</sup>。双生児の女性の観察研究では、コーヒー多量摂取は尿失禁のリスクを低下させるが、紅茶は過活動膀胱や夜間頻尿を悪化させたとの報告もあり<sup>24,25)</sup>、結論が出ていない。韓国におけるKorea National Health and Nutrition Examination Survey IV(KNHANES IV)では、尿失禁はカフェイン摂取量の多い女性に多くみられ、尿失禁におけるQOLもカフェイン摂取者のほうが悪かったと報告した<sup>26)</sup>。カフェインとノンカフェイン飲料との小規模のRCTでは、カフェインの減量により下部尿路症状の減少がみられたとの報告がある<sup>27)</sup>。

ボストンにおいて飲料摂取と下部尿路症状との関連を研究したBACH surveyでは、カフェインや炭酸飲料摂取により過活動膀胱や下部尿路症状が増加していた。また、食事やサプリメントによるビタミンCやカルシウムの摂取は蓄尿症状を悪化させたが、食事によるビタミンCの多量摂取は排尿症状を改善させた<sup>28,29)</sup>。さらに、ビタミンCの長期服用(5年)については、サプリメントでは下部尿路症状の悪化がみられたが、食事摂取では関係はみられなかった<sup>30)</sup>。一方、Townsendらは、飲水量と尿失禁との関係はみられず、またカフェインやpH4.6以下の酸性のフルーツ(果物)は尿失禁の悪化のリスクにはならないと報告した<sup>31-33)</sup>。

アルコールとの関係では、日本人298例の観察研究で、有意ではないが、弱い関係がみられたとの報告<sup>34)</sup>や一定の関係はみられなかったとの報告がある<sup>11)</sup>。

食事との関係では、日本人1,017例(女性307例)の水溶性植物繊維、 $\omega$ -6脂肪酸(多価不飽和脂肪酸)は尿失禁と逆相関があったとの報告がある<sup>35)</sup>。

飲水過多(1日コップ8杯の飲水)に関するシステマティックレビューでは、過活動膀胱症状を悪化させるが、尿路結石の予防に有効であった<sup>36)</sup>。しかし、飲水過多が心血管病、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した<sup>36)</sup>。しかしながら、飲料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。

## e. 便秘の改善

Female(女性)およびlower urinary tract symptoms(下部尿路症状)、urinary incontinence(尿失禁)、overactive bladder(過活動膀胱)、かつ便秘(constipation)をキーワードとして検索し、445編の原著論文を得たが、2011年以降におけるRCTはみられず、新規引用文献は見当たらなかった。女性下部尿路症状診療ガイドライン(第1版)<sup>1)</sup>を参考にした。

## 推奨グレード：C1

排便障害（便秘，便失禁）と下部尿路症状との関係は以前より報告されている。また，いきんで排便することが腹圧性尿失禁や尿意切迫のリスクになりうるということが報告されているが，便秘の改善の有効性についてのエビデンスはない（レベル4）。

便秘の改善が尿失禁の改善になるというエビデンスは第1版以降もみられなかった。

### 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 女性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2013 (GL)
- 2) Ranasinghe WK, Wright T, Attia J et al. Effects of bariatric surgery on urinary and sexual function. *BJU Int* 2011; 107: 88–94 (IV)
- 3) Gozukara YM, Akalan G, Tok EC et al. The improvement in pelvic floor symptoms with weight loss in obese women does not correlate with the changes in pelvic anatomy. *Int Urogynecol J* 2014; 25: 1219–1225 (I)
- 4) Inamura M, Williams K, Wells M, McGrother C. Lifestyle interventions for the treatment of urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (12): CD003505 (Syst)
- 5) 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)
- 6) Breyer BN, Creasman JM, Richter HE et al; PRIDE. A behavioral weight loss program and nonurinary incontinence lower urinary tract symptoms in overweight and obese women with urinary incontinence: a secondary data analysis of PRIDE. *J Urol* 2018; 199: 215–222 (I)
- 7) Pinto AM, Subak LL, Nakagawa S et al. The effect of weight loss on changes in health-related quality of life among overweight and obese women with urinary incontinence. *Qual Life Res* 2012; 21: 1685–1694 (I)
- 8) West DS, Gorin AA, Subak LL et al; Program to Reduce Incontinence by Diet and Exercise (PRIDE) Research Group. A motivation-focused weight loss maintenance program is an effective alternative to a skill-based approach. *Int J Obes (Lond)* 2011; 35: 259–269 (I)
- 9) Breyer BN, Phelan S, Hogan PE et al; Look AHEAD Research Group. Intensive lifestyle intervention reduces urinary incontinence in overweight/obese men with type 2 diabetes: results from the Look AHEAD trial. *J Urol* 2014; 192: 144–149 (I)
- 10) Phelan S, Kanaya AM, Ma Y et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term prevalence and predictors of urinary incontinence among women in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Int J Urol* 2015; 22: 206–212 (I)
- 11) Maserejian NN, Kupelian V, Miyasato G et al. Are physical activity, smoking and alcohol consumption associated with lower urinary tract symptoms in men or women? Results from a population based observational study. *J Urol* 2012; 188: 490–495 (IV)
- 12) McGrother CW, Donaldson MM, Thompson J et al. Etiology of overactive bladder: a diet and lifestyle model for diabetes and obesity in older women. *Neurourol Urodyn* 2012; 31: 487–495 (IV)
- 13) Kim H, Yoshida H, Suzuki T. The effects of multidimensional exercise on functional decline, urinary incontinence, and fear of falling in community-dwelling elderly women with multiple symptoms of geriatric syndrome: a randomized controlled and 6-month follow-up trial. *Arch Gerontol Geriatr* 2011; 52: 99–105 (II)
- 14) Talley KMC, Wyman JF, Bronas U et al. Defeating urinary incontinence with exercise training: results of a pilot study in frail older women. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65: 1321–1327 (II)
- 15) Vinsnes AG, Helbostad JL, Nyrønning S et al. Effect of physical training on urinary incontinence: a randomized parallel group trial in nursing homes. *Clin Interv Aging* 2012; 7: 45–50 (II)
- 16) Huang AJ, Jenny HE, Chesney MA et al. A group-based yoga therapy intervention for urinary incontinence in women: a pilot randomized trial. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2014; 20: 147–154 (II)
- 17) de Mattos Lourenco TR, Matsuoka PK, Baracat EC, Haddad JM. Urinary incontinence in female athletes: a systematic review. *Int Urogynecol J* 2018; 29: 1757–1763 (Syst)
- 18) Nygaard IE, Shaw JM, Bardsley T, Egger MJ. Lifetime physical activity and female stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 40.e1–40.e10 (IV)
- 19) Madhu CK, Hashim H, Enki D, Drake MJ. Risk factors and functional abnormalities associated with adult

- onset secondary nocturnal enuresis in women. *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 188–191 (IV)
- 20) Madhu C, Enki D, Drake MJ, Hashim H. The functional effects of cigarette smoking in women on the lower urinary tract. *Urol Int* 2015; 95: 478–482 (IV)
  - 21) Robinson D, Hanna-Mitchell A, Rantell A et al. Are we justified in suggesting change to caffeine, alcohol, and carbonated drink intake in lower urinary tract disease? Report from the ICI-RS 2015. *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 876–881 (総説)
  - 22) Gleason JL, Richter HE, Redden DT et al. Caffeine and urinary incontinence in US women. *Int Urogynecol J* 2013; 24: 295–302 (IV)
  - 23) Hirayama F, Lee AH. Is caffeine intake associated with urinary incontinence in Japanese adults? *J Prev Med Public Health* 2012; 45: 204–208 (IV)
  - 24) Hirayama F, Lee AH. Green tea drinking is inversely associated with urinary incontinence in middle-aged and older women. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 1262–1265 (IV)
  - 25) Tettamanti G, Altman D, Pedersen NL et al. Effects of coffee and tea consumption on urinary incontinence in female twins. *BJOG* 2011; 118: 806–813 (IV)
  - 26) Baek JM, Song JY, Lee SJ et al. Caffeine intake is associated with urinary incontinence in Korean postmenopausal women: results from the Korean National Health and Nutrition Examination survey. *PLoS One* 2016; 11: e0149311 (IV)
  - 27) Wells MJ, Jamieson K, Markham TC et al. The effect of caffeinated versus decaffeinated drinks on overactive bladder: a double-blind, randomized, crossover study. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2014; 41: 371–378 (II)
  - 28) Maserejian NN, Wager CG, Giovannucci EL et al. Intake of caffeinated, carbonated, or citrus beverage types and development of lower urinary tract symptoms in men and women. *Am J Epidemiol* 2013; 177: 1399–1410 (IV)
  - 29) Maserejian NN, Giovannucci EL, McVary KT, McKinlay JB. Intakes of vitamins and minerals in relation to urinary incontinence, voiding, and storage symptoms in women: a cross-sectional analysis from the Boston Area Community Health survey. *Eur Urol* 2011; 59: 1039–1047 (IV)
  - 30) Curto TM, Giovannucci EL, McKinlay JB, Maserejian NN. Associations between supplemental or dietary intake of vitamin C and severity of lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2015; 115: 134–142 (IV)
  - 31) Townsend MK, Jura YH, Curhan GC et al. Fluid intake and risk of stress, urgency, and mixed urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 73.e1–73.e6 (IV)
  - 32) Townsend MK, Resnick NM, Grodstein F. Caffeine intake and risk of urinary incontinence progression among women. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 950–957 (IV)
  - 33) Townsend MK, Devore EE, Resnick NM, Grodstein F. Acidic fruit intake in relation to incidence and progression of urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2013; 24: 605–612 (IV)
  - 34) Lee AH, Hirayama F. Alcohol consumption and female urinary incontinence: a community-based study in Japan. *Int J Urol* 2012; 19: 143–148 (IV)
  - 35) Hirayama F, Lee AH. Dietary nutrients and urinary incontinence in Japanese adults. *Low Urin Tract Symptoms* 2013; 5: 28–38 (IV)
  - 36) 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)

## 2) 骨盤底筋訓練 (pelvic floor muscle training: PFMT)

### a. 骨盤底筋訓練

Female (女性) および lower urinary tract symptoms (下部尿路症状), urinary symptoms (排尿症状), overactive bladder (過活動膀胱), かつ pelvic floor muscle training (骨盤底筋訓練), physical therapy (理学療法) をキーワードとして検索し, 1,134 編の原著論文を得た。そのうち 2011 年以降における本治療法に関する RCT 10 編を含む 16 編を引用し, 女性下部尿路症状診療ガイドライン (第 1 版)<sup>1)</sup> を参考にした。

## 推奨グレード：A

骨盤底筋訓練は女性の尿失禁治療の第一選択である。骨盤底筋訓練の方法は様々で、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異なるが、腹圧性尿失禁に対する有用性を支持する RCT は多く、切迫性、混合性尿失禁にも有効である。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 による報告も多い（レベル 1）。

腹圧性尿失禁に対する骨盤底筋訓練の作用機序は、骨盤底筋の筋線維の大きさを増し（筋肥大）、腹圧時に骨盤底筋を収縮させる強度と収縮のタイミングを向上させることである。切迫性尿失禁に対する作用機序は、骨盤底筋の収縮により、排尿筋収縮が反射的に抑制されるためとされる。骨盤底筋訓練はその非侵襲性から腹圧性尿失禁の初期治療の第一選択として推奨されるが、過活動膀胱にも有効で、膀胱訓練との併用で行われることが多い。〔第 1 版<sup>1)</sup> 参照〕

骨盤底筋訓練の方法は、口頭指導、あるいはパンフレットを渡すものから、体位を種々に変えるもの、フィットネスと関係させるもの、医療専門職監督下における（supervised）方法など種々であり、後者にも膣や肛門の内診により骨盤底筋の収縮を確認す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などを含む場合もある。膀胱訓練、電気刺激あるいは薬物療法などを組み合わせた方法などが報告されているが、方法が一定しておらず、組み合わせ方法も種々である<sup>1)</sup>。

第 1 版<sup>1)</sup> で引用した 2010 年までの論文では、骨盤底筋訓練単独と医療専門職による訓練、フィードバック訓練、バイオフィードバック訓練、包括的な行動療法統合プログラム、グループ訓練と個人の訓練との比較、あるいは他の治療法〔抗コリン薬、デュロキセチン（SNRI）などの薬物療法、膣コーン、電気刺激療法、ペッサリー、膣内装具（intravaginal resistance: IVR）など〕を比較した種々の RCT があるが、優越性の有無は種々であった。

これらの基本（比較対照となるもの）は骨盤底筋訓練であり、ホームトレーニングとしても継続される。評価項目は症状による尿失禁消失、パッドテスト、症状スコア、膣収縮圧など種々であった。過活動膀胱においては、抗コリン薬単独との比較は有意差なし、抗コリン薬併用との比較は排尿回数のみ有意に減少、などがあった<sup>1)</sup>。治療期間は 8～12 週で、脱落例は 0～12% であった。副作用の報告はみられなかった。

2013 年までにおける骨盤底筋訓練と無治療、あるいは偽治療との比較におけるシステマティックレビューでは、腹圧性尿失禁に対してのみ 18 編の RCT があり、対照に比べて治癒例（56% 対 6%）、改善例（55% 対 3.2%）ともに有意に多かったと報告された<sup>2,3)</sup>。

2011 年以降の論文では、61 例の施設入所日本人女性に対し、種々の運動、骨盤底筋訓練との組み合わせを行った群と対照との RCT では、運動療法群のほうが、対照に比べて尿失禁が有意に減少（66.7% から 22.3%）した<sup>4)</sup>。

尿流動態性腹圧性尿失禁（83 例）に対する、骨盤底筋訓練と膀胱訓練との比較におい

て、骨盤底筋訓練群で有意に咳テストでの尿失禁量と症状の改善がみられた<sup>5)</sup>。腹圧性、あるいは混合性尿失禁 130 例に対し、骨盤底筋訓練群と対照群とを比較した RCT では、有意に IIQ-7 (Incontinence Impact Questionnaire Short Form), UDI-6 (Urogenital Distress Inventory Short Form), 排尿日誌, パッドテストなどの成績が改善した<sup>6)</sup>。腹圧性尿失禁における中部尿道スリングと行動療法(骨盤底筋訓練)(各 230 例)を比較した RCT では、症状改善は 90.8% 対 64.4%, 主観的治癒は 85.2% 対 53.4%, 客観的治癒は 76.5% 対 58.8% であった。Post-hoc 解析で行動療法後に手術を受けた患者も、結果は同様であった。有害事象は手術群の 9.8% にみられた<sup>7)</sup>。腹圧性尿失禁(40 例)における骨盤底筋訓練と無治療との RCT において、訓練群は尿失禁の改善と同時に尿道括約筋部の肥大と膀胱頸部の過可動の減少がみられた<sup>8)</sup>。

2007 年に行われた、腹圧性尿失禁に対するペッサリー、骨盤底筋訓練を中心とした行動療法、行動療法とペッサリーとの併用の 3 群における RCT (ATLAS Trial) 後に、行動療法、および併用を継続した 2 群(296 例)における治療 3, 6, 12 カ月後のアドヒアランスを検討した結果、治療時は 86% 以上の患者が週 5 日以上訓練を行っており、3, 6, 12 カ月後にはそれぞれ 95%, 88%, 80% の患者が訓練を継続していた<sup>9)</sup>。

切迫性尿失禁 164 例に対し膀胱訓練、骨盤底筋訓練、両者の併用、薬物療法(トルテロジン徐放剤 4 mg)の 4 群(それぞれ約 40 例ずつ)を比較した RCT では、3, 12 カ月後にすべての群で頻尿、切迫性尿失禁回数、QOL 関連尿失禁、パッド使用枚数が有意に改善した<sup>10)</sup>。同様の試験の継続における 132 例に対し、4 年後に質問票を送った結果(回答 120 例)、すべての群で改善し、効果に差はみられなかった<sup>11)</sup>。過活動膀胱の女性に、膀胱訓練、骨盤底筋訓練、骨盤底筋訓練とバイオフィードバック訓練併用の 3 群(各約 50 例)における RCT では、UDI-6 スコア、IIQ-7 などの QOL スコア、排尿日誌における尿失禁回数、尿意切迫感は 3 群すべてにおいて、頻尿は膀胱訓練群で有意に改善したので、すべての治療法が第一選択として有用であると結論された<sup>12)</sup>。

通常の骨盤底筋訓練以外の方法として呼吸法、ヨガ、太極拳、フィットネスなどが報告されているが、通常の骨盤底筋訓練よりも有効であったという報告はない<sup>13)</sup>。他にグループ訓練群と個別訓練群、および無治療群を比較した少数例の報告では、治療群が無治療群に比べてともに有意な改善がみられたという報告<sup>14)</sup>、virtual reality による方法やジムボールを利用する方法の両者の RCT (60 例)では両者に効果の差がなかったという報告<sup>15)</sup>、携帯のアプリを利用した骨盤底筋訓練(62 例)と無治療(61 例)との RCT では、治療群で有意に症状スコア(ICIQ-UI-SF: International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short form)が減少したという報告がある<sup>16)</sup>。

電気刺激療法との比較は後述する。[本章 3 神経変調療法 1) 電気刺激療法 p.179 参照]  
長期フォローの報告は少ない。骨盤底筋訓練のアドヒアランスは、短期的には 64% であるが長期的には 23% 程度であるとされている<sup>2)</sup>。骨盤底筋訓練、骨盤底筋訓練+膣コーン併用、無治療の 3 群(各 15 例)における 3, 12 カ月の経過観察では、治療 2 群は 12 カ月の長期的にも効果がみられた<sup>17)</sup>。

## b. 妊婦または産後に対する骨盤底筋訓練の尿失禁予防効果

文献検索に関しては、骨盤底筋訓練の中から、2011年以降における、本治療法に関する8編を引用し、女性下部尿路症状診療ガイドライン(第1版)<sup>1)</sup>を参考にした。

### 推奨グレード：B

尿失禁のある女性においては悪化の予防効果があるが、尿失禁のない女性を含めた場合には対照に対する優越性がみられないという報告もある(レベル1)

2010年までの報告では、妊婦あるいは産後における骨盤底筋訓練(PFMT)と無治療とのRCT報告は8編あり、骨盤底筋訓練群で有意な尿失禁の予防効果ありが6編、有意差なしが2編であった<sup>1)</sup>。

Cochrane Reviewでは尿失禁のある女性での悪化の予防効果はあるが、尿失禁のない女性を含めた場合には効果は不明であると結論している<sup>18)</sup>。ただし、長期効果では尿失禁に有意差はみられなかった。

2011年以降の論文では、300例の妊婦または産後の女性に骨盤底筋訓練と対照を比較した結果、前者でUDI-6、IIQ-7、および患者の尿失禁症状評価が有意に改善した<sup>19)</sup>。妊娠20~36カ月の855例の女性に対し、骨盤底筋訓練を含めた運動療法と対照(ケアのみ)とを比較したRCTでは、前者のほうが尿失禁、便失禁になる確率は少なかったと報告した<sup>20)</sup>。初妊の妊婦(13例)、経産初産後(10例)、初産で帝王切開後の女性(10例)に対し骨盤底筋訓練を行った結果、すべての群で骨盤底筋収縮力が増強し、ICIQ-UISF、ICIQ-OAB(International Consultation on Incontinence Questionnaire-Overactive Bladder)による尿失禁スコアが改善した<sup>21)</sup>。

一方、以下のような報告もある。282例の妊娠女性に対する、骨盤底筋訓練とパンフレットのみにおけるRCTでは、産後12週における尿失禁の重症度には差がなかった<sup>22)</sup>。また、175例の産後6週間の女性において、骨盤底筋訓練と無治療とのRCTでは、産後6カ月の尿失禁の頻度に差はなかった<sup>23)</sup>。産後3~9カ月の女性における通常の骨盤底筋訓練と家庭での訓練ではともに有効で、群間差がなかった<sup>24)</sup>。同様に妊娠中の女性に対し、骨盤底筋訓練と無治療(各30例)を比較したRCTでは、訓練群で有意に骨盤底筋筋力が増し、UDI-6、IIQ-7、OAB-q(過活動膀胱質問票)などのスコアに変化(悪化)がなかったが、産後6~8週では改善した。対照群においてはUDI-6、OAB-qが有意に悪化した。産後には改善した<sup>25)</sup>。

## c. フィードバックあるいはバイオフィードバック訓練

文献検索に関しては、骨盤底筋訓練の検索にフィードバック(feedback)、またはバイオフィードバック(biofeedback)のキーワードを追加して検索し、2011年以降における本治療法に関する6編を引用し、女性下部尿路症状診療ガイドライン(第1版)<sup>1)</sup>を参考にした。

## 推奨グレード：B

### 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あるいはバイオフィードバック訓練（BFT）は、骨盤底筋訓練の補助として行われ、骨盤底筋の筋力や持続力強化、適正な筋収縮と有効な収縮のタイミング（腹圧時や尿意切迫感出現時）などを指導する目的で行われる。

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ので、その場合は骨盤底筋訓練の項に記載した。RCT は、第 1 版<sup>1)</sup> で引用した（バイオフィードバック訓練との比較など）4 編のみであった。

BFT は、筋収縮の情報を、膣圧、肛門圧、筋電図、超音波による画像などを用い、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。BFT には、医療施設で医療専門職が行う clinic based BFT や、筋電図の音や膣圧計を頼りに家庭で行う home based BFT があり、使用する器具も筋電図、膣あるいは肛門圧計など種々の方法がある。

2010 年以前（第 1 版）の報告では、腹圧性尿失禁に対しては、少数規模 RCT の 18 編が引用された<sup>1)</sup>。比較の対照は、骨盤底筋訓練単独、フィードバック訓練、clinic BFT と home BFT との比較など種々であった。尿失禁の種類は、女性がほとんどで、腹圧性尿失禁単独 7 編、混合性尿失禁の合併 4 編、切迫性尿失禁（+混合性）4 編などがあった。RCT における無作為割り付けの詳細が記載されたものは 8 編のみで、大部分の報告は症例数が少なく（50 例以下）、短期間（3 カ月以内）であった。また、治療の方法、評価方法が一定していなかった。

BFT における RCT の結果は、骨盤底筋訓練、あるいはフィードバック訓練併用との比較では、両者ともに有意差なし 5 編、BFT 併用のほうが有効 4 編であった。〔第 1 版<sup>1)</sup> 参照〕

過活動膀胱における RCT は 4 編で、行動療法と BFT 併用の比較においては、尿失禁の改善例に差はみられず、抗コリン薬との比較では、ともにプラセボに比し有意に有効であったが、尿流動態検査における膀胱容量の増大は抗コリン薬が最も大きかった。副作用は BFT における膣プローブの不快が 3 編のみであった。治療後 1～2 年の経過では、BFT 併用群では 26% が治癒したが、単独群では治癒例はなかった。

2011 年以降における RCT は 4 編あった。日本における腹圧性尿失禁に対する BFT を併用した骨盤底筋訓練群と併用しない群（各 23 例）との比較では、KHQ（キング健康質問票）、ICIQ-SF（Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form）、パッドテストにおいて両群とも有効で、有意差はみられなかった<sup>26)</sup>。マレーシアにおけるバイブレーション式 Kegel 膣圧計を用いた BFT と通常の骨盤底筋訓練との比較（40 例）があり、早期（4 週）の有意な改善と骨盤底筋筋力の増強は認められたものの、16 週では有意差がみられなかった<sup>27)</sup>。尿失禁患者（タイプは不明）に対する早期からの BFT（30 例）と骨

盤底筋訓練 (90 例) の RCT (EBAPT Trial) では、肛門収縮圧、Cleveland Continence 症状スコアに差がなかったが、BFT を行う時間を決めるのが困難などの理由でコンプライアンス不良が原因であった<sup>28)</sup>。

過活動膀胱における RCT では、筋電図補助下による BFT と対照 (トイレの行動と生活指導のみ) を比較した 58 例において、過活動膀胱症状の改善、QOL 症状 (KHQ)、筋電図の改善が認められた<sup>29)</sup>。切迫性優位の尿失禁患者 62 例に BFT を行い、さらに対照 (尿失禁のない) 11 例に対し脳 functional MRI を行った結果、有効例 (28 例) は無効例に比べて帯状回の活性低下がみられ、無効例には内側 prefrontal 野の活性低下がみられた<sup>30)</sup>。183 例の切迫性尿失禁女性に対し、BFT を行った結果、尿失禁が 50% 以上改善した症例が 55%、100% 改善した症例が 13% であったが、有効性を予想する因子は中等度以下の排尿筋過活動であった<sup>31)</sup>。

### 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 女性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2013 (GL)
- 2) Dumoulin C, Hay-Smith J, Frawley H et al; International Continence Society. 2014 consensus statement on improving pelvic floor muscle training adherence: International Continence Society 2011 State-of-the-Science Seminar. *Neurourol Urodyn* 2015; 34: 600–605 (V)
- 3) Dumoulin C, Cacciari LP, Hay-Smith EJC. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; (10): CD005654 (Syst)
- 4) Kim H, Yoshida H, Suzuki T. The effects of multidimensional exercise on functional decline, urinary incontinence, and fear of falling in community-dwelling elderly women with multiple symptoms of geriatric syndrome: a randomized controlled and 6-month follow-up trial. *Arch Gerontol Geriatr* 2011; 52: 99–105 (II)
- 5) Sherburn M, Bird M, Carey M et al. Incontinence improves in older women after intensive pelvic floor muscle training: an assessor-blinded randomized controlled trial. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 317–324 (II)
- 6) Celiker Tosun O, Kaya Mutlu E, Ergenoglu AM et al. Does pelvic floor muscle training abolish symptoms of urinary incontinence? A randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2015; 29: 525–537 (II)
- 7) Labrie J, Berghmans BL, Fischer K et al. Surgery versus physiotherapy for stress urinary incontinence. *N Engl J Med* 2013; 369: 1124–1133 (I)
- 8) McLean L, Varette K, Gentilcore-Saulnier E et al. Pelvic floor muscle training in women with stress urinary incontinence causes hypertrophy of the urethral sphincters and reduces bladder neck mobility during coughing. *Neurourol Urodyn* 2013; 32: 1096–1102 (II)
- 9) Borello-France D, Burgio KL, Goode PS et al; Pelvic Floor Disorders Network. Adherence to behavioral interventions for stress incontinence: rates, barriers, and predictors. *Phys Ther* 2013; 93: 757–773 (IV)
- 10) Kafri R, Deutscher D, Shames J et al. Randomized trial of a comparison of rehabilitation or drug therapy for urgency urinary incontinence: 1-year follow-up. *Int Urogynecol J* 2013; 24: 1181–1189 (II)
- 11) 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)
- 12) Rizvi RM, Chughtai NG, Kapadia N. Effects of bladder training and pelvic floor muscle training in female patients with overactive bladder syndrome: a randomized controlled trial. *Urol Int* 2018; 100: 420–427 (II)
- 13) Bø K, Herbert RD. There is not yet strong evidence that exercise regimens other than pelvic floor muscle training can reduce stress urinary incontinence in women: a systematic review. *J Physiother* 2013; 59: 159–168 (Syst)
- 14) Asklund I, Nyström E, Sjöström M et al. Mobile app for treatment of stress urinary incontinence: A randomized controlled trial. *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 1369–1376 (II)
- 15) Martinho NM, Silva VR, Marques J et al. The effects of training by virtual reality or gym ball on pelvic

- floor muscle strength in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Braz J Phys Ther* 2016; 20: 248–257 (II)
- 16) Pereira VS, Correia GN, Driusso P. Individual and group pelvic floor muscle training versus no treatment in female stress urinary incontinence: a randomized controlled pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 159: 465–471 (II)
  - 17) Pereira VS, de Melo MV, Correia GN, Driusso P. Long-term effects of pelvic floor muscle training with vaginal cone in post-menopausal women with urinary incontinence: a randomized controlled trial. *Neurourol Urodyn* 2013; 32: 48–52 (II)
  - 18) Boyle R, Hay-Smith EJ, Cody JD, Mørkved S. Pelvic floor muscle training for prevention and treatment of urinary and fecal incontinence in antenatal and postnatal women: a short version Cochrane review. *Neurourol Urodyn* 2014; 33: 269–276 (Syst)
  - 19) Ko PC, Liang CC, Chang SD et al. A randomized controlled trial of antenatal pelvic floor exercises to prevent and treat urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2011; 22: 17–22 (I)
  - 20) Stafne SN, Salvesen KÅ, Romundstad PR et al. Does regular exercise including pelvic floor muscle training prevent urinary and anal incontinence during pregnancy? A randomised controlled trial. *BJOG* 2012; 119: 1270–1280 (I)
  - 21) Marques J, Botelho S, Pereira LC et al. Pelvic floor muscle training program increases muscular contractility during first pregnancy and postpartum: electromyographic study. *Neurourol Urodyn* 2013; 32: 998–1003 (III)
  - 22) Fritel X, de Tayrac R, Bader G et al. Preventing urinary incontinence with supervised prenatal pelvic floor exercises: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2015; 126: 370–377 (I)
  - 23) Hilde G, Stær-Jensen J, Siafarikas F et al. Postpartum pelvic floor muscle training and urinary incontinence: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 1231–1238 (I)
  - 24) Ahlund S, Nordgren B, Wilander EL et al. Is home-based pelvic floor muscle training effective in treatment of urinary incontinence after birth in primiparous women? A randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92: 909–915 (II)
  - 25) Kahyaoglu Sut H, Balkanli Kaplan P. Effect of pelvic floor muscle exercise on pelvic floor muscle activity and voiding functions during pregnancy and the postpartum period. *Neurourol Urodyn* 2016; 35: 417–422 (II)
  - 26) Hirakawa T, Suzuki S, Kato K et al. Randomized controlled trial of pelvic floor muscle training with or without biofeedback for urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2013; 24: 1347–1354 (II)
  - 27) Ong TA, Khong SY, Ng KL et al. Using the vibrance kegel device with pelvic floor muscle exercise for stress urinary incontinence: a randomized controlled pilot study. *Urology* 2015; 86: 487–491 (II)
  - 28) Peirce C, Murphy C, Fitzpatrick M et al. Randomised controlled trial comparing early home biofeedback physiotherapy with pelvic floor exercises for the treatment of third-degree tears (EBAPT Trial). *BJOG* 2013; 120: 1240–1247 (II)
  - 29) 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)
  - 30) 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 (III)
  - 31) Resnick NM, Perera S, Tadic S et al. What predicts and what mediates the response of urge urinary incontinence to biofeedback? *Neurourol Urodyn* 2013; 32: 408–415 (III)

### 3) 膀胱訓練 (bladder training), 計画療法 (scheduled voiding regimens)

Female (女性) および lower urinary tract symptoms (下部尿路症状), urinary symptoms (排尿症状), overactive bladder (過活動膀胱), かつ scheduled voiding regimens (計画療法), bladder training (膀胱訓練), timed voiding (定時排尿法), habit training (排尿習慣法), prompted voiding (排尿促進法) をキーワードとして検索し, 432 編の原著論文を得た。

うち 2011 年以降の本治療法に関する論文 5 編を引用し、女性下部尿路症状診療ガイドライン (第 1 版)<sup>1)</sup>を参考にした。

### 推奨グレード：B

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、定時排尿法、排尿習慣法、排尿促進法とあわせて計画療法という。膀胱訓練は過活動膀胱に行われ、有効性は高く、抗コリン薬とはほぼ同等である (レベル 2)。混合性あるいは腹圧性尿失禁にも有効との報告もあるが、根拠は十分でない (レベル 2)。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。

広義の膀胱訓練として、定時排尿法、排尿習慣法、排尿促進法とあわせて計画療法という。定時排尿法 (timed voiding) は、膀胱容量を超えない一定の時間で排尿させ、尿失禁が生じないように排尿スケジュールを作成するもので、通常 2~4 時間ごとのトイレ誘導をする。習慣排尿法 (habit training) は、患者の排尿習慣 (排尿パターン) にあわせ、失禁を起こす前にトイレに予防的に行くスケジュールを作る方法である。排尿促進法 (prompted voiding) は、医療従事者、介護者などが、排尿の動機を作り、排尿を促す方法である。〔第 1 版<sup>1)</sup>参照〕

第 1 版の要約では、全体として、膀胱訓練は 12~90% の治癒、75% の改善で、副作用もないので、第一選択として推奨される。膀胱訓練に関する 109 編のうち、60 編は過活動膀胱あるいは尿失禁を対象とし、ほとんどが女性であった。膀胱訓練における RCT の論文は 2010 年以前の論文では、切迫性尿失禁 3 編、混合性あるいは腹圧性尿失禁 2 編、区別なし 1 編の 6 論文 (無治療との比較 1 編、薬物療法との比較 3 編、他の治療法の追加療法 1 編など) であった。無治療との比較では、膀胱訓練群で昼間、夜間排尿回数が減少したが、尿失禁量は不変であった。薬物療法とは同等な効果、膀胱訓練 + 抗コリン薬併用療法と単独療法の比較では、尿失禁回数は両群間に有意差はみられなかった。いずれも副作用は有意に薬物療法群に多くみられた。混合性に対する、膀胱訓練、バイオフィードバック訓練併用と単独の比較では、併用群で有意に尿失禁に対する有効性が高かった。〔第 1 版<sup>1)</sup>参照〕

*Cochrane Database Syst Rev* によるシステマティックレビューでは、抗コリン薬単独は膀胱訓練単独より、また両者の併用は膀胱訓練単独より効果がみられたが、各々の報告では、有意差がみられなかったと報告している<sup>2)</sup>。

2011 年以降の論文では、骨盤底筋訓練と比較した RCT が 4 編みられた (骨盤底筋訓練の項 p.130 に記載<sup>5, 10-12)</sup>)。いずれの論文も小規模 RCT の報告であった。

また、85 例の過活動膀胱患者 (男性 38 例、女性 47 例) に対し、30 分の統合的膀胱訓練 (① 尿意切迫時にトイレに行くのを我慢する、② 排尿について考えるのをやめると

めに、一時的に行動や思考を中断し、③骨盤底筋訓練を5~6回行う)を行った。その結果、①の後にはICIQ-OABにおける頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感とIPSS(国際前立腺症状スコア)のすべての項目、SF-36におけるRole-physicalドメイン、排尿日誌における最大排尿量が改善し、②の後には、SF-36における全般健康度ドメイン、夜間頻尿指数、夜間多尿指数の改善がみられ、またすべての症例で治療のベネフィット(patients' perception of treatment benefit: PPTB)を感じたと報告した<sup>3)</sup>。

## b. 定時排尿法 (timed voiding)

認知障害、運動障害などによりトイレ行動が自立できない患者に対し、排尿間隔(例えば2時間)を決めて排尿を促す方法であるが、その間隔は種々である。2004年のCochrane Database Syst Revで2001年以前のRCTの報告(認知障害を対象とした2編)が紹介されたが、エビデンスレベルは低い<sup>4)</sup>。2011年以降のRCTはみられない。

## c. 排尿促進法 (prompted voiding)

施設入所者や認知症患者に対し、排尿を促す治療法である。通常は定時排尿や排尿習慣法、および他の治療法と組み合わせる。2010年に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とのRCTで尿失禁の有意な改善が1編報告されたが、それ以後にはRCTによる論文はみられない。[第1版<sup>1)</sup>参照]

2011年以降の論文では、認知症患者の下部尿路症状に関するシステマティックレビューにおいて、排尿促進法を含めたトイレ訓練が有効であるとされているが、エビデンスは十分ではなかった<sup>5)</sup>。また、88例(うち女性50例)の入院中の尿失禁を認める高齢者に対し、携帯式超音波膀胱容量測定器を用いて排尿促進法を行った結果、62.5%で尿パッド・オムツの使用は減少し、26%は不要になった<sup>6)</sup>。

## 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 女性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2013 (GL)
- 2) Rai BP, Cody JD, Alhasso A, Stewart L. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (12): CD003193 (Syst)
- 3) Lee HE, Cho SY, Lee S et al. Short-term effects of a systematized bladder training program for idiopathic overactive bladder: a prospective study. *Int Neurourol J* 2013; 17: 11-17 (IV)
- 4) Ostaszkievicz J, Johnston L, Roe B. Timed voiding for the management of urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD002802 (Syst)
- 5) Averbeck MA, Altaweel W, Manu-Marin A, Madersbacher H. Management of LUTS in patients with dementia and associated disorders. *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 245-252 (Syst)
- 6) 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 (IV)

## 4) その他の保存療法

### a. 陰コーン<sup>1)</sup>

2010年以降の文献はみられなかった。

#### 推奨グレード：C1

骨盤底筋訓練と比べて優位性はみられない（レベル2）。

骨盤底筋を強化し、その機能をテストするために開発された器具である。コーンを落としてしまいそうな感覚がバイオフィードバックになり、骨盤底筋の収縮を促進するとされている。

2010年以前に腹圧性尿失禁における骨盤底筋訓練とのRCTが6編みられたが、骨盤底筋訓練に対する優位性は認められなかった。副作用では陰の不快感、痛み、出血などの報告がある。

現在本邦では市販されていない。

### b. 鍼治療 (acupuncture)

2010年以前のRCT2編を含む3編を引用した。

#### 推奨グレード：C1

女性下部尿路症状に対する有効性は十分証明されていない（レベル3）。

鍼治療のポイントは、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：胃脘（いゆ）、BL23：腎脘（じんゆ）〕も報告されている<sup>2)</sup>。また、SP6（三陰交：踝の上）および照海（しょうかい：踝の下）は後脛骨神経の刺激部位であり、前述の経皮的脛骨神経刺激療法の電気針の穿刺部位に相当する。

鍼治療の女性過活動膀胱におけるRCTは、2010年以前の少数例の報告があるのみである。9例の切迫性あるいは混合性尿失禁において、実治療とshamとの比較において、実治療で63%、sham治療で19%の尿失禁の改善がみられたが群間での有意差はみられなかった<sup>3)</sup>。74例における鍼治療とプラセボ鍼治療とのRCTでは、尿失禁回数は両者とも改善したが、群間での有意差はなかった。しかし、膀胱容量増加、尿意切迫感、頻尿、QOLスコアはプラセボに比較して有意に改善した<sup>4)</sup>。

上記2つのRCTと1994年の非盲検比較試験、および腹圧性尿失禁を対象とした4つのRCTの総説では、女性過活動膀胱症状に有効ではあるが、RCTによる改善の証明はできなかったとされている<sup>2)</sup>。

### c. 蒸気温熱シート

本治療に関するRCT2編を引用した。

**推奨グレード：C1（保険適用外）**

女性下部尿路症状に対する有効性は十分証明されていない（レベル2）。

尿失禁を有する日本人高齢女性において蒸気温熱シートを用いた場合と用いない場合の運動療法が尿漏出に及ぼす効果を検討した結果、蒸気温熱シートを用いた場合のほうがすべてのタイプの尿失禁に改善がみられた<sup>5)</sup>。また、過活動膀胱に対し、2種類の加温面積の異なる温熱シートを用いて効果を比較検討した結果、いずれのシートにおいても改善がみられたが、シート間での差はみられなかった<sup>6)</sup>。

いずれの研究も少数例であり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あるいは尿失禁を改善させる可能性がある。

**d. 催眠療法 (hypnotherapy)**

女性下部尿路症状診療ガイドライン（第1版）以降に報告はみられなかった。

**推奨グレード：保留**

女性下部尿路症状に対する有効性は十分証明されていない（レベル3）。

過活動膀胱女性20例に対する行動療法との比較において、両者とも排尿回数、OAB-q SFの苦痛スコアは有意に改善した。催眠療法では患者満足度（PGI-I）は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>7)</sup>。

**参考文献**

- 1) 日本排尿機能学会 女性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2013 (GL)
- 2) Paik SH, Han SR, Kwon OJ et al. Acupuncture for the treatment of urinary incontinence: a review of randomized controlled trials. *Exp Ther Med* 2013; 6: 773–780 (総説)
- 3) 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)
- 4) Emmons SL, Otto L. Acupuncture for overactive bladder: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 138–143 (II)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 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 薬物療法

この項では、女性下部尿路症状 (LUTS) の薬物療法の中で薬剤の有効性や安全性についてのエビデンスが蓄積されていると考えられる過活動膀胱 (OAB) と腹圧性尿失禁に対する薬物療法を中心に解説する。また、神経因性膀胱などでみられる排出障害の治療の際に経験的に用いられている薬剤についても概説する。

### 1) 過活動膀胱の薬物療法 (表 11)

**要約** 過活動膀胱は女性下部尿路症状の主要な原因の一つであり、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、有用性や安全性について検討がなされているのは抗コリン薬と $\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬 ( $\beta_3$ 作動薬) であり、海外ではボツリヌス毒素の膀胱壁内注入療法の有用性や安全性についてエビデンスが蓄積されているが、本邦においては現在臨床試験 (治験) 中であり、実地臨床での使用は可能になっていない。

#### a. 抗コリン薬

現在、過活動膀胱の治療に最も多く用いられており、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。

#### (1) オキシブチニン (oxybutynin)

Female, overactive bladder と oxybutynin をキーワードとして検索し 94 編が得られたが、新たなものはなく、過活動膀胱診療ガイドライン [第 2 版] を参考にして 8 編を引用した。

#### 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、本剤即放剤には過活動膀胱に対する保険適用はない。

本剤は消化管から吸収後、肝臓で *N*-デスエチル-オキシブチニンに代謝される。この代謝物はオキシブチニン本体と同様の薬理作用を有し、臨床効果や副作用に関係してい

る。本邦では通常1日6~9 mg(分2~3)で使用されている。

本剤の即放剤(現在本邦で採用)を用いての頻尿・尿失禁の476症例を対象とした15のRCTをまとめた結果では、尿失禁の平均減少率は52%、24時間の排尿回数の平均減少率は33%であり、患者自身の主観的改善率は平均74%であったと報告されているが、平均70%の患者が副作用を訴えていた<sup>1)</sup>。本剤の7.5~15 mg/日は過活動膀胱患者のQOLを有意に改善させたという多施設オープン試験結果がある<sup>2)</sup>。

本剤は脳血管関門も通過し<sup>3)</sup>、中枢神経系の副作用(認知障害など)を起こす可能性があるため<sup>4)</sup>、特に高齢者では十分に注意する必要がある<sup>5)</sup>。また、尿失禁を有する高齢者を対象に心電図所見への影響を観察した検討では、心電図上の変化は認められていない<sup>6)</sup>。高い副作用発現率のため、低用量から開始して、効果がみられないときに増量して至適用量を決定するなどの方法が推奨されている<sup>2)</sup>。

本剤の即放剤は副作用の発現頻度も高いため、1日1回服用の徐放剤が開発された(本邦では未承認)。これは浸透圧により薬剤が24時間にわたり徐放される剤形で、肝臓で

表 11 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
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
$\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬( $\beta_3$ 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
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		C1
ボツリヌス毒素		保留(保険適用外)
抗利尿ホルモン(デスマプレシン)	小児夜尿症、男性における夜間多尿による夜間頻尿に適用	保留(保険適用外)
$\alpha$ アドレナリン受容体遮断薬		保留(保険適用外)

の代謝が緩やかになり、オキシブチニン本体とその活性代謝物の血中濃度の急激な変化を抑制する効果がある。即放剤と徐放剤との両剤形の間では有効性についての差はないとの結果が報告されている<sup>7)</sup>。本剤徐放剤(10 mg)とトルテロジン即放剤(2 mg 1日2回)の3カ月間の比較試験では、尿失禁回数、排尿回数のいずれにおいても本剤徐放剤での改善効果が勝っており、口内乾燥やその他の副作用の発現頻度は2剤間で差はみられなかったと報告されている<sup>8)</sup>。

## 参考文献

- 1) Thüroff JW, Chartier-Kastler E, Corcus J et al. Medical treatment and medical side effects in urinary incontinence in the elderly. *World J Urol* 1998; 16 (Suppl 1): S48–S61 (総説)
- 2) Amarenco G, Marquis P, McCarthy C, Richard F. Quality of life of women with stress urinary incontinence with or without pollakiuria. *Presse Med* 1998; 27: 5–10 (III)
- 3) Todorova A, Vonderheid-Guth B, Dimpfel W. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 636–644 (II)
- 4) Katz IR, Sands LP, Bilker W et al. Identification of medications that cause cognitive impairment in older people: the case of oxybutynin chloride. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 8–13 (II)
- 5) Ouslander JG, Shih YT, Malone-Lee J, Lubner K. Overactive bladder: special considerations in the geriatric population. *Am J Manag Care* 2000; 6 (11 Suppl): S599–S606 (総説)
- 6) Hussain RM, Hartigan-Go K, Thomas SH, Ford GA. Effect of oxybutynin on the QTc interval in elderly patients with urinary incontinence. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 73–75 (IV)
- 7) Versi E, Appell R, Mobley D et al; Ditropan XL Study Group. Dry mouth with conventional and controlled-release oxybutynin in urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 718–721 (I)
- 8) Appell RA, Sand P, Dmochowski R et al; Overactive Bladder: Judging Effective Control and Treatment Study Group. Prospective randomized controlled trial of extended-release oxybutynin chloride and tolterodine tartrate in the treatment of overactive bladder: results of the OBJECT Study. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 358–363 (I)

## (2) オキシブチニン経皮吸収型製剤 (oxybutynin patch)

Female, overactive bladder と oxybutynin patch をキーワードとして検索し 25 編が得られ、過活動膀胱診療ガイドライン [第2版] を参考にした 4 編に加えて、他 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)。ただし、貼付部位の皮膚反応に注意が必要である。

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 20 mg (576 例)、プラセボ (381 例) の第 III 相試験では、1 日排尿回数の変化量は本剤 ( $-1.89 \pm 2.04$ ) がプラセボ ( $-1.44 \pm 2.23$ ) に比して有意に大きかった。また、プロピペリン群との間の非劣性が確認された。口内乾燥や便秘の副作用は本剤に比べてプロピペリン群で多く、本剤の貼付部位には軽度の皮膚反応がみられ、発現率 (31.8%) はプロピペリン群

(5.9%)，プラセボ群 (5.2%) に比べて高かった<sup>1)</sup>。

海外で使用されているオキシブチニン経皮吸収型製剤と本邦発売のものとは剤形や使用方法が異なっているため単純な比較はできないが，欧米の報告によると，本剤は経口のオキシブチニンと同様に過活動膀胱症状を改善し，口内乾燥の副作用は有意に低い結果が報告されている<sup>2)</sup>。また，トルテロジン即放剤との比較試験では，過活動膀胱症状の改善は2剤間で差はみられなかったが，口内乾燥は本剤で有意に低い発生頻度であった。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>。

本邦における2つのRCTの併合データの解析により，高齢者への有用性が示されている<sup>4)</sup>。また，本剤使用患者に対するスキンケア等の患者指導の徹底により過活動膀胱症状改善効果の上積みが可能であるとの報告がある<sup>5)</sup>。本剤による治療効果不良患者に実施した貼付部位の保湿方法（保湿剤の塗布回数を2回に増加，塗布の範囲や量の再確認）と貼付部位の変更につき再指導を行った結果，過活動膀胱症状スコア（OABSS）の総スコアは，1カ月後には $7.3 \pm 2.3$ から $5.3 \pm 2.9$ まで有意に低下し（ $p=0.025$ ），その改善は3カ月後まで維持された。また，角層水分値の改善率とOABSS総スコア低下量の間には有意な正の相関が認められた。また，本剤はプラセボに比較して尿意切迫感の回数は有意に改善したものの，頻尿や尿失禁に対する効果は有意ではなかったとされている。どちらを治療薬として選択するかについては，プラセボを選んだ患者の割合（32.2%）よりも本剤を選んだ患者の割合（41.9%）が多かったが，有意差はなかった<sup>6)</sup>。また，他剤無効の過活動膀胱患者に対する本剤使用例の分析で，高齢者や神経因性膀胱患者などでみられる，膀胱のアトロピン抵抗性収縮の抑制作用が本剤の作用機序の一つである可能性が示唆されている<sup>7)</sup>。

最近，本剤の皮膚刺激低減を目的とした改良型製剤が開発された。皮膚刺激がオキシブチニン本体であることから，改良型製剤ではオキシブチニンの含有量は変化させることなく，製剤面積を1.5倍として単位面積あたりのオキシブチニンの濃度を低下させた。その結果，皮膚刺激性が従来のもより低いことが確認されている<sup>8)</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，経口薬の多剤服用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) Dmochowski RR, Davila GW, Zinner NR et al; Transdermal Oxybutynin Study Group. Efficacy and safety of transdermal oxybutynin in patients with urge and mixed urinary incontinence. *J Urol* 2002; 168: 580–586 (I)
- 3) Dmochowski RR, Sand PK, Zinner NR et al; Transdermal Oxybutynin Study Group. Comparative efficacy and safety of transdermal oxybutynin and oral tolterodine versus placebo in previously treated patients with urge and mixed urinary incontinence. *Urology* 2003; 62: 237–242 (I)
- 4) 吉田正貴，山口秋人，後藤百万ほか。高齢者の過活動膀胱に対するオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤の有効性および安全性—2つのランダム化比較試験の併合データを用いたサブグループ解析—。 *泌外* 2015; 28: 1229–1237 (I)
- 5) 永江浩史，前堀直美。オキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤投与中の過活動膀胱患者に対する保湿指導による上積み改善効果。 *泌外* 2018; 31: 1319–1322 (V)

- 6) 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 (II)
- 7) 西野好則, 三輪好生, 守山洋司 ほか. 他剤無効の過活動膀胱に対するオキシブチニン塩酸塩経皮吸収型製剤使用例の投与歴からの検討. *泌外* 2018; 31: 537–541 (V)
- 8) 海老原 全, 岡島加代子, 鈴木真理 ほか. オキシブチニン塩酸塩含有皮膚吸収型製剤 (ネオキシテープ 73.5 mg) の改良と皮膚刺激性の低減効果. *臨医薬* 2018; 34: 709–716 (III)

### (3) プロピペリン (propiverine)

Female, overactive bladder と propiverine をキーワードとして検索し 21 編が得られ, 過活動膀胱診療ガイドライン [第 2 版] を参考にした 5 編と他 2 編を引用した。

#### 推奨グレード: A

プロピペリンは抗ムスカリン作用とカルシウム拮抗作用を有する薬剤である。海外を中心に本剤とプラセボや他剤との比較の大規模 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)。

本邦では 1 日 20 mg (分 1 または 2) で使用されている。また, 保険適用上は 1 日 40 mg までの使用が認められている。

排尿筋過活動を有する症例を対象とした 9 つの RCT をまとめた総説で, 排尿回数は 30% 改善, 膀胱容量は 77% 増加したと報告されている<sup>1)</sup>。神経因性排尿筋過活動を有する脊髄損傷患者 113 例を対象とした多施設試験では, 本剤 (15 mg 1 日 2 回) は膀胱機能検査で最大膀胱容量を平均 104 mL 増加させ, プラセボに比較して膀胱コンプライアンスを有意に増加させている<sup>2)</sup>。一方, 残尿量は本剤群で 50 mL から 87 mL へと有意の増加が観察されている。本剤を服用していた患者の 63% では主観的改善が認められ, これはプラセボ群の 23% に比較して有意に高かった。副作用は口内乾燥が 37% (プラセボ群 8%), 眼の調節障害が 28% (プラセボ群 2%) に認められた。

また, 尿意切迫感と切迫性尿失禁を有する 366 例の患者を対象とした本剤 (15 mg 1 日 2 回), オキシブチニン (5 mg 1 日 2 回) とプラセボとの比較試験では, 膀胱機能検査上での有用性は本剤とオキシブチニンとの間には差はなかったが, 口内乾燥の発生率と重症度はプロピペリン群で有意に低かった<sup>3)</sup>。尿意切迫感, 切迫性あるいは混合性尿失禁を有する 98 例に対する本剤 (15 mg 1 日 2 回) の有効性と心電図所見への影響について, 本剤群ではプラセボ群に比較して排尿回数, 尿失禁回数の有意な改善がみられたが, 心電図所見は安静時およびホルター心電図とも両群に有意な変化は認めなかった<sup>4)</sup>。

本邦で行われた過活動膀胱患者を対象とした第 III 相試験では, 本剤 20 mg 群で排尿回数の変化量 (−11.86 回) はプラセボ群 (−11.36 回) に比較して有意に改善し, 尿意切迫感, 切迫性尿失禁, 1 回排尿量も有意に改善し, キング健康質問票 (KHQ) のすべてのドメインがプラセボ群に比較して改善した<sup>5)</sup>。

最近本邦で行われた, 先行投与された抗コリン薬に有効性がみられなかった症例 (3,851 例がエントリー) に対するプロピペリンへの変更による試験で, OABSS は変更

時の 8.22 から 12 週間には 5.57 へ低下し、新たな副作用の発現はみられなかったと報告されている<sup>6)</sup>。

また、女性混合性尿失禁患者 49 例を対象としたプロピペリン (20 mg, 12 週間投与) の効果を観察した試験で、切迫性尿失禁は 63.9%, 腹圧性尿失禁は 44.3% と有意な改善がみられた。機能的尿道長や最大尿道閉鎖圧には変化がみられなかった。プロピペリンは女性混合性尿失禁患者において、切迫性尿失禁のみならず、腹圧性尿失禁にも有効である可能性を示唆している<sup>7)</sup>。

## 参考文献

- 1) Thüroff JW, Chartier-Kastler E, Corcus J et al. Medical treatment and medical side effects in urinary incontinence in the elderly. *World J Urol* 1998; 16 (Suppl 1): S48–S61 (総説)
- 2) Stöhrer M, Madersbacher H, Richter R et al. Efficacy and safety of propiverine in SCI-patients suffering from detrusor hyperreflexia—a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Spinal Cord* 1999; 37: 196–200 (I)
- 3) Madersbacher H, Halaska M, Voigt R et al. A placebo-controlled, multicentre study comparing the tolerability and efficacy of propiverine and oxybutynin in patients with urgency and urge incontinence. *BJU Int* 1999; 84: 646–651 (I)
- 4) Dorschner W, Stolzenburg JU, Griebenow R et al. Efficacy and cardiac safety of propiverine in elderly patients—a double-blind, placebo-controlled clinical study. *Eur Urol* 2000; 37: 702–708 (I)
- 5) Gotoh M, Yokoyama O, Nishizawa O; Japanese Propiverine Study Group. Propiverine hydrochloride in Japanese patients with overactive bladder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Urol* 2011; 18: 365–373 (I)
- 6) 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 (V)
- 7) 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)

## (4) トルテロジン (tolterodine)

Female, overactive bladder と tolterodine をキーワードとして検索し 40 編が得られたが、新たなものはなく、過活動膀胱診療ガイドライン[第2版]を参考にして 11 編を引用した。

### 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。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)。

本邦と韓国において 608 例の尿失禁を有する過活動膀胱患者を対象に実施した、プラセボ、トルテロジン徐放剤 (4 mg 1 日 1 回)、オキシブチニン (3 mg 1 日 3 回) の第 III

相試験では、本剤の有効性がオキシブチニンに非劣性であることが示された<sup>1)</sup>。本剤は、プラセボに比較して尿失禁回数を有意に減少させ、中央値では79%の減少が認められた。また、排尿回数や1回排尿量、KHQによるQOLの評価でも本剤はプラセボに比較して有意な改善がみられた。

副作用発現率はオキシブチニンがプラセボ、本剤より有意に高かった。有害事象による中止・脱落率はプラセボと同等であった。また、この試験を終了した188例の日本人過活動膀胱患者を対象とした、本剤徐放剤(4mg 1日1回)の12カ月間の長期投与試験では、投与の長期化に伴う有害事象の発現率の増加傾向は認められず、77%の治療継続率が示された<sup>2)</sup>。

本剤徐放剤の過活動膀胱患者のQOLへの影響について、KHQとSF-36(MOS 36-Item Short-Form Health Survey)をパラメータにした報告では、トルテロジンはプラセボと比較して、KHQの6つのドメインを有意に改善させたが、SF-36のパラメータには影響しなかった<sup>3)</sup>。本剤徐放剤(2mg, 4mg)とオキシブチニン徐放剤(5mg, 10mg)の過活動膀胱患者を対象とした比較試験では、本剤4mgはオキシブチニン10mgに比較して、患者の自覚症状としての膀胱状態(patient perception of bladder condition: PPBC)を有意に改善させ、口内乾燥の頻度も有意に低かったと報告されている<sup>4)</sup>。

65歳以上と65歳未満の患者での検討で、本剤徐放剤は2群ともプラセボに比して有意な有効性を示し、高齢者と非高齢者で効果と安全性に差は認められていない<sup>5)</sup>。

プライマリケア医における過活動膀胱患者を対象としたIMPACT試験では、患者が最も悩ましく感じている症状別の膀胱状態を評価した。その結果、本剤投与によって、いずれの過活動膀胱症状においても約80%の患者で改善がみられ、最も悩ましい症状別で改善がみられた患者の割合は、尿意切迫感86.2%、昼間頻尿78.0%、夜間頻尿78.5%、切迫性尿失禁74.6%であった<sup>6,7)</sup>。

また、OAB wet(尿失禁を伴う過活動膀胱)患者を対象にした試験では、1日を6時間ごとの4時間帯に分割して効果を検討している<sup>8)</sup>。本剤の徐放剤はプラセボに比較して、4時間帯のすべてで1回排尿量、排尿回数、尿失禁回数を有意に改善し、1日のどの時間帯でも有効であった。過活動膀胱症状を6カ月以上有する患者を対象に本剤徐放剤の有効性を尿失禁の重症度別に検討した試験では、患者の尿失禁の重症度(投与前における1週間あたりの尿失禁回数)にかかわらず、本剤の12週間投与により尿失禁回数、排尿回数、1回排尿量が改善している<sup>9)</sup>。

本剤は、脂溶性が比較的低いため中枢への移行が少ないと考えられており、少数例ではあるが、本剤の中枢神経への影響が少ないことを報告した論文がある<sup>10,11)</sup>。

## 参考文献

- 1) Homma Y, Paick JS, Lee JG, Kawabe K; Japanese and Korean Tolterodine Study Group. Clinical efficacy and tolerability of extended-release tolterodine and immediate-release oxybutynin in Japanese and Korean patients with an overactive bladder: a randomized, placebo-controlled trial. *BJU Int* 2003; 92: 741–747 (1)
- 2) Takei M, Homma Y; Japanese Tolterodine Study Group. Long-term safety, tolerability and efficacy of extended-release tolterodine in the treatment of overactive bladder in Japanese patients. *Int J Urol* 2005; 12:

- 456–464 (V)
- 3) Kelleher CJ, Reese PR, Pleil AM, Okano GJ. Health-related quality of life of patients receiving extended-release tolterodine for overactive bladder. *Am J Manag Care* 2002; 8 (Suppl): S608–S615 (I)
  - 4) Sussman D, Garely A. Treatment of overactive bladder with once-daily extended-release tolterodine or oxybutynin: the antimuscarinic clinical effectiveness trial (ACET). *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 177–184 (I)
  - 5) Zinner NR, Mattiasson A, Stanton SL. Efficacy, safety, and tolerability of extended-release once-daily tolterodine treatment for overactive bladder in older versus younger patients. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 799–807 (I)
  - 6) Elinoff V, Bavendam T, Glasser DB et al. Symptom-specific efficacy of tolterodine extended release in patients with overactive bladder: the IMPACT trial. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 745–751 (V)
  - 7) Roberts R, Bavendam T, Glasser DB et al. Tolterodine extended release improves patient-reported outcomes in overactive bladder: results from the IMPACT trial. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 752–758 (V)
  - 8) Dmochowski R, Kreder K, MacDiarmid S et al. The clinical efficacy of tolterodine extended-release is maintained for 24 h in patients with overactive bladder. *BJU Int* 2007; 100: 107–110 (I)
  - 9) Landis JR, Kaplan S, Swift S, Versi E. Efficacy of antimuscarinic therapy for overactive bladder with varying degrees of incontinence severity. *J Urol* 2004; 171: 752–756 (V)
  - 10) Kay GG, Ebinger U. Preserving cognitive function for patients with overactive bladder: evidence for a differential effect with darifenacin. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1792–1800 (総説)
  - 11) Callegari E, Malhotra B, Bungay PJ et al. A comprehensive non-clinical evaluation of the CNS penetration potential of antimuscarinic agents for the treatment of overactive bladder. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72: 235–246

## (5) ソリフェナシン (solifenacin)

Female, overactive bladder と solifenacin をキーワードとして検索し 142 編が得られ、過活動膀胱診療ガイドライン[第2版]を参考にした 14 編と他 1 編を引用した。

### 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)<sup>1)</sup>。

1日1回5mgで投与を開始し、症状や効果に応じて10mgまで増量可能な薬剤である。

国内第Ⅲ相試験(プラセボ、本剤5mg、10mg、プロピペリン20mg、12週間投与)で、主要評価項目の排尿回数の変化量において、本剤のプロピペリンに対する非劣性が検証された<sup>2)</sup>。また、プラセボに比し、尿意切迫感、尿失禁回数および切迫性尿失禁回数を有意に減少させ、1回排尿量を有意に増加させた。本剤は50%以上の患者において尿失禁を消失させ、KHQによるQOLスコアをプラセボに比し有意に改善した。

国内長期投与試験で、本剤5mgから投与を開始し、症状や効果に応じて10mgまで増量して、52週(または60週)まで継続投与した結果、約60%の患者では、初回投与量5mgで満足すべき十分な症状改善効果が認められた<sup>3)</sup>。残り約40%の患者では、10

mg への増量によってさらに症状が改善し、満足すべき効果が認められている。また、両群とも安全性に問題がないことが確認された。

尿意切迫感を主要評価項目としたプラセボ対照二重盲検比較試験 (SUNRISE 試験<sup>4)</sup>、VENUS 試験<sup>5,6)</sup> では、いずれもプラセボに比し尿意切迫感回数を有意に減少させ、VENUS 試験では warning time (最初の尿意切迫感から実際の排尿までの時間) の有意な延長が示されている。夜間頻尿に対する効果については、夜間多尿を有さない患者において有効性が報告されている<sup>7)</sup>。

海外の4つの第III相試験に基づく層別の再解析では、高齢者、重症例、尿失禁を有する患者、尿失禁を認めない過活動膀胱患者などで有効性・安全性が確認されている<sup>7,8-15)</sup>。

軽度認知機能障害を有する高齢者を対象とした SENIOR 試験において、少数例ではあるが、本剤は認知機能への影響が少ないという報告がある<sup>1)</sup>。

過活動膀胱治療薬内での位置づけについては、ネットワークメタ解析が報告されており、ミラベグロン 50 mg を基準においた解析において、ソリフェナシン 10 mg のみに排尿回数、切迫性尿失禁に対する有意に高い改善効果が示された。他の抗コリン薬はいずれの用量もミラベグロン 50 mg と同程度の効果であった<sup>14)</sup>。

また、最近の53試験を用いたネットワークメタ解析では、ソリフェナシン 5 mg はトルテロジン 4 mg に比べて、尿失禁、切迫性尿失禁の改善については有意に有効であったが、ソリフェナシン 10 mg に比べると効果が少なかった<sup>15)</sup>。その他の抗コリン薬と比べて有効性に差はみられなかった。排尿回数においてソリフェナシン 5 mg は他の抗コリン薬と有意な差がみられなかった。ソリフェナシン 10 mg は 5 mg より有意に効果が高かった。ソリフェナシン 5 mg は口内乾燥に関してはフェソテロジン 8 mg、オキシブチニン徐放剤 10 mg、オキシブチニン即放剤 9~15 mg、トルテロジン即放剤 4 mg、プロピベリン 20 mg、ソリフェナシン 10 mg よりリスクが低かった。霧視については他の抗コリン薬と差はみられず、便秘についてもトルテロジン即放剤 4 mg および徐放剤 4 mg、フェソテロジン 4 mg を除いたほとんどの薬剤との間に差はみられなかった。

## 参考文献

- 1) 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 (II)
- 2) Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H et al; Japanese Solifenacin Study Group. Randomized, double-blind, placebo- and propiverine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int* 2007; 100: 579–587 (I)
- 3) 山口 脩. コハク酸ソリフェナシン長期投与試験. *薬理と治療* 2006; 34: S69–S86 (V)
- 4) Cardozo L, Hessdörfer E, Milani R et al; SUNRISE Study Group. Solifenacin in the treatment of urgency and other symptoms of overactive bladder: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, rising-dose trial. *BJU Int* 2008; 102: 1120–1127 (I)
- 5) Karram MM, Toglia MR, Serels SR et al. Treatment with solifenacin increases warning time and improves symptoms of overactive bladder: results from VENUS, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 2009; 73: 14–18 (I)
- 6) Toglia MR, Ostergard DR, Appell RA et al. Solifenacin for overactive bladder: secondary analysis of data

- from VENUS based on baseline continence status. *Int Urogynecol J* 2010; 21: 847–854 (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) Chapple CR, Cardozo L, Steers WD, Govier FE. Solifenacin significantly improves all symptoms of overactive bladder syndrome. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 959–966 (I)
  - 9) Kelleher CJ, Cardozo L, Chapple CR et al. Improved quality of life in patients with overactive bladder symptoms treated with solifenacin. *BJU Int* 2005; 95: 81–85 (I)
  - 10) Wagg A, Wyndaele JJ, Sieber P. Efficacy and tolerability of solifenacin in elderly subjects with overactive bladder syndrome: a pooled analysis. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006; 4: 14–24 (I)
  - 11) Millard RJ, Halaska M. Efficacy of solifenacin in patients with severe symptoms of overactive bladder: a pooled analysis. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 41–48 (I)
  - 12) Cardozo L, Castro-Diaz D, Gittelman M et al. Reductions in overactive bladder-related incontinence from pooled analysis of phase III trials evaluating treatment with solifenacin. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006; 17: 512–519 (I)
  - 13) Abrams P, Swift S. Solifenacin is effective for the treatment of OAB dry patients: a pooled analysis. *Eur Urol* 2005; 48: 483–487 (I)
  - 14) Maman K, Aballea S, Nazir J et al. Comparative efficacy and safety of medical treatments for the management of overactive bladder: a systematic literature review and mixed treatment comparison. *Eur Urol* 2014; 65: 755–765 (Syst)
  - 15) Nazir J, Berling M, McCrea C et al. Economic impact of mirabegron versus antimuscarinics for the treatment of overactive bladder in the UK. *Pharmacoecon Open* 2017; 1: 25–36 (I)

## (6) イミダフェナシン (imidafenacin)

Female, overactive bladder と imidafenacin をキーワードとして検索し 19 編が得られ、過活動膀胱診療ガイドライン [第 2 版] を参考にした 9 編と他 2 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)<sup>1)</sup>。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)。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)。

本剤はムスカリン受容体  $M_3$  および  $M_1$  拮抗作用により、それぞれアセチルコリンによる膀胱平滑筋の収縮抑制およびコリン作動性神経末端からのアセチルコリン放出の抑制作用を有すると考えられている。通常 1 日 0.2 mg (分 2) で使用され、効果不十分な場合は 1 日 0.4 mg まで増量でき、患者の症状にあわせた投薬ができる<sup>2)</sup>。

イミダフェナシンの第 III 相試験では 781 例の OAB wet 患者を対象として、プラセボ、本剤 1 日 0.2 mg、プロピペリン 1 日 20 mg の RCT が行われ、プラセボと比較して本剤およびプロピペリンは 1 週間あたりの尿失禁回数、1 日あたりの排尿回数、尿意切迫感を有意に改善した。有効性において本剤およびプロピペリン間に有意差はなかった<sup>3)</sup>。

一方、副作用については本剤群 40.5%、プロピペリン群 51.0%、プラセボ群 26.2% と、本剤群はプロピペリン群に比較して有意に発現率が低かった。最も多い副作用は口内乾

燥であったが、本剤群では31.5%とプロピペリン群(39.9%)と比較して有意に少なかった。また、ベースライン値からのQTc間隔の変化について、本剤群が-1.37 msとプラセボ群の-1.35 msと有意差はなかったが、プロピペリン群では7.56 msと有意な延長がみられた<sup>3)</sup>。478例の長期投与試験(52週間)では尿失禁が約6割消失した<sup>4)</sup>。また、口内乾燥の副作用の経時的増加は軽微であった。

韓国で実施された第IV相試験では、206例の過活動膀胱患者を対象として、本剤1日0.2 mgおよびフェソテロジン1日4 mgのRCTが行われ、有効性において本剤とフェソテロジンの間に有意差はなかった<sup>5)</sup>。

20歳以上の過活動膀胱患者を対象にイミダフェナシン0.1 mg 1日2回投与群とソリフェナシン5 mg 1日1回投与群に無作為に割り付け、1年間継続投与した結果、ともに過活動膀胱症状を改善し有効性に違いはみられなかった。口内乾燥の持続時間は投与後1カ月まではイミダフェナシン群が有意に短かったが、それ以降は2群間に有意差はなかった。また、副作用による投与中止率はイミダフェナシン群が少なかったが有意差はなかった(5.8% vs 13.5%)。投与後12カ月までの中止例は、イミダフェナシン群39/55例(70.1%)、ソリフェナシン群35/54例(66.8%)で、このうち効果なしによる中止はイミダフェナシン群20/39例(57.1%)、ソリフェナシン群9/35例(25.7%)とイミダフェナシン群で有意に高かった<sup>6)</sup>。

本剤の夜間頻尿、日中の眠気や睡眠障害などに対する効果について、ESS (Epworth Sleepiness Scale)、PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) やN-QOL (Nocturia Quality of Life questionnaire) を用いた評価がなされており、就寝から夜間第一尿までの時間(HUS)の延長やそれぞれのパラメータの有意な改善が示された<sup>7,8)</sup>。

最近行われた夜間頻尿に対する本剤(0.1 mg 1日2回)とソリフェナシン5 mgとの比較試験では両薬剤ともに、夜間排尿回数、OABSSの各症状のスコアを改善し、主要評価項目である夜間排尿回数においては変化量の群間差に有意差は認めなかったが、副次評価項目のN-QOLの改善はイミダフェナシン群が良好であった<sup>9)</sup>。

また、夜間頻尿を呈する過活動膀胱患者に対し、ミラベグロン50 mg投与4週後に夜間頻尿が残存する患者に対して本剤0.2 mgを追加投与した試験では、イミダフェナシン追加後にIPSSおよびOABSSの夜間頻尿に関するスコアが有意に改善し、排尿日誌上でも過活動膀胱の症状の改善、HUSの延長が認められた。一方、残尿量の増加や心血管系の問題は認められなかった<sup>10)</sup>。

軽度認知症患者を対象とした本剤1年間の長期投与において、認知症への移行率は3.6%であり、他の疫学研究での移行率(6.8~16.1%/年)より低かったと報告されている<sup>11)</sup>。

## 参考文献

- 1) 島田英世, 蓮沼智子, 平原好文, 石川哲久. Imidafenacin (KRP-197/ONO-8025) の薬物動態試験 - imidafenacin 錠0.1mg の空腹時および食後単回経口投与における体内動態, 並びに食事の影響の検討 - . 臨医薬 2007; 23: 273-285
- 2) Homma Y, Yamaguchi T, Yamaguchi O; Imidafenacin Study Group. A randomized, double-blind, placebo-

- controlled phase II dose-finding study of the novel anti-muscarinic agent imidafenacin in Japanese patients with overactive bladder. *Int J Urol* 2008; 15: 809–815 (I)
- 3) Homma Y, Yamaguchi O; Imidafenacin Study Group. A randomized, double-blind, placebo- and propiverine-controlled trial of the novel antimuscarinic agent imidafenacin in Japanese patients with overactive bladder. *Int J Urol* 2009; 16: 499–506 (I)
  - 4) Homma Y, Yamaguchi O; Imidafenacin Study Group. 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 (III)
  - 5) Lee KS, Park B, Kim JH et al. A randomised, double-blind, parallel design, multi-institutional, non-inferiority phase IV trial of imidafenacin versus fesoterodine for overactive bladder. *Int J Clin Pract* 2013; 67: 1317–1326 (I)
  - 6) Yokoyama T, Koide T, Hara R et al. Long-term safety and efficacy of two different antimuscarinics, imidafenacin and solifenacin, for treatment of overactive bladder: a prospective randomized controlled study. *Urol Int* 2013; 90: 161–167 (II)
  - 7) 武田正之, 高橋 悟, 西澤 理 ほか. 過活動膀胱患者におけるイミダフェナシンの夜間頻尿治療効果と睡眠障害への影響に関する検討 (EPOCH Study). *泌外* 2009; 22: 53–60 (IV)
  - 8) 武田正之, 高橋 悟, 西澤 理 ほか. 過活動膀胱患者に対するイミダフェナシンの夜間頻尿改善効果は睡眠障害およびQOL改善に貢献する (EVOLUTION Study). *泌外* 2010; 23: 1443–1452 (IV)
  - 9) 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 (III)
  - 10) 川原和也, 徳永章二. 夜間頻尿を呈する過活動膀胱患者におけるミラベグロンとイミダフェナシン併用療法の安全性および有効性に関する検討. *泌外* 2017; 30: 489–495 (V)
  - 11) 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)

## (7) フェソテロジン (fesoterodine)

Female, overactive bladder と fesoterodine をキーワードとして検索し 70 編が得られ、過活動膀胱診療ガイドライン [第 2 版] を参考にした 12 編と他 7 編を引用した。

### 推奨グレード：A

フェソテロジンはムスカリン受容体サブタイプへの選択性はみられず<sup>1)</sup>、その活性代謝物 (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。膀胱選択性が高い、中枢神経への影響が少ないなど<sup>2)</sup> トルテロジンの薬剤プロファイルを引き継ぎつつも、過活動膀胱の各症状に対する有効性と安全性が示されている (レベル 1)。また、高齢過活動膀胱患者や健康状態が脆弱な (フレイル) 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)。

活性代謝物が本剤と同一であるトルテロジンでは肝臓のシトクロム P450 (CYP) 2D6 で 5-ヒドロキシメチルトルテロジン (5-HMT) に代謝されるため、患者の代謝能の影響を受けやすいのに対し、本剤は非特異的に存在するエステラーゼにより活性代謝物 (5-HMT) に代謝されるため、患者の代謝能の影響を受けにくい。本剤では安定した 5-HMT 濃度が得られ、効果が用量依存的に発現しやすいという特徴を有している<sup>3)</sup>。

通常用量である 4 mg から 8 mg への増量が可能である。また、過活動膀胱治療薬の中で唯一、通常用量と高用量との直接比較試験で統計的に有意な用量依存的な効果が確認された薬剤である<sup>4)</sup>。

過活動膀胱患者 1,135 例を対象とした海外第 III 相試験では、本剤の 4 mg、8 mg はともにプラセボに比較して、昼間の排尿回数、切迫性尿失禁の回数を有意に改善し、トルテロジン徐放剤 4 mg に比較して優れていた<sup>5)</sup>。口内乾燥が最も多い副作用で、22% (本剤 4 mg)、34% (本剤 8 mg)、17% (トルテロジン徐放剤 4 mg) にみられた。また、有害事象による中止率は、3% (本剤 4 mg)、5% (本剤 8 mg)、3% (トルテロジン徐放剤 4 mg)、2% (プラセボ) であった<sup>5,6)</sup>。また、日本人を含むアジア人における本剤の有効性および安全性についてプラセボ対照試験により確認されている<sup>7)</sup>。

トルテロジンとの大規模な比較試験が行われ、本剤 8 mg はトルテロジン徐放剤 4 mg に比較して切迫性尿失禁回数を有意に改善したことが報告されている<sup>8)</sup>。さらに、トルテロジンに比較して平均 1 回排尿量を有意に増加させた。また、本剤は夜間頻尿を除くすべての排尿日誌上のパラメータをプラセボに比較して有意に改善させた。尿失禁消失率は本剤群 (64%) でトルテロジン群 (57%) に比較して有意に高かった。口内乾燥と便秘は本剤、トルテロジン群、プラセボ群でそれぞれ 28%、16%、6% と 5%、4%、3% に認められた。

本剤の 4 mg または 8 mg の可変用量で 52 週間投与する国内長期投与試験において、本剤は投与 8 週後までに尿意切迫感回数や切迫性尿失禁回数などの排尿日誌上のパラメータについて経時的な改善を認め、52 週後まで効果が持続した。また、安全性に問題は認められず、忍容性も良好であった<sup>9)</sup>。

プラセボ対照の任意漸増試験では、本剤 4 mg またはプラセボを 2 週間投与した後、有効性が不十分で増量を希望した患者に、本剤を 4 mg から 8 mg に増量した。本剤 4 mg はプラセボに比較して投与 2 週目においてほとんどの排尿日誌上のパラメータ、自覚症状としての膀胱状態 (PPBC) および尿意切迫感のスケール (Urgency Perception Scale: UPS) を有意に改善し、本剤の早期効果が確認されている<sup>10,11)</sup>。投与 2 週目の増量前には、非増量群は増量群より尿意切迫感、排尿日誌の切迫性尿失禁消失率、排尿回数が有意に改善していたが、投与 12 週目において非増量群と増量群で同様の改善を示した。一方、最も多い副作用であった口内乾燥の発現率は、非増量群と増量群で同様であり、増量による増加は認めなかった。

トルテロジン徐放剤 (4 mg) に対して切迫性尿失禁の改善が不十分であった症例に対するフェソテロジン 8 mg の投与は、プラセボ投与に比較して切迫性尿失禁に対して有意に大きな改善を示した<sup>12)</sup>。また、本剤任意漸増投与の 4 試験を用いた解析では、本剤の 4 mg から 8 mg への増量を予測する患者背景因子は、若年者、排尿回数が多いこと、尿意切迫感回数が多いこと、抗ムスカリン薬投与歴があること、過活動膀胱の診断からの期間が長いことであった<sup>13)</sup>。また、これらの因子をマッチさせた群間比較では、8 mg が 4 mg よりも切迫性尿失禁回数を有意に改善させることが認められた。

アジアにおける試験の症例のうち、夜間多尿を除外した症例のサブ解析において、フェソテロジン 4 mg、8 mg はプラセボに比較して夜間 1 回排尿量を有意に改善し、また 8 mg はプラセボに比較して有意に夜間頻尿を改善した。また、プラセボに比較してフェソテロジンは HUS や KHQ の睡眠に関するサブスケールも有意に改善した<sup>14)</sup>。

65歳以上の高齢過活動膀胱患者794例を対象にした検討や高齢過活動膀胱患者の中でも、健康状態が脆弱な高齢者562例を対象にした検討が行われており、いずれの検討においても、本剤投与群は主要評価項目とした尿意切迫感回数や切迫性尿失禁回数といった排尿日誌パラメータ、OAB-qなどの健康関連QOLでプラセボ群に比較して有意な改善を示した<sup>15,16)</sup>。また、これら2つの試験において認知機能への影響について検討したところ、本剤とプラセボのいずれにおいてもベースラインから12週後の認知機能検査(mini-mental status examination: MMSE)の平均スコアに悪化はみられなかった。

Fit FOR The Aged (FORTA)を用いた高齢者あるいはフレイル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マティックレビューでは、抗コリン薬の中で唯一FORTA Bに分類され、高齢者において、認知機能への影響が少ないこと、認知機能に対する良好なプロファイル、明確な有効性を示すのに十分な症例数で検討されていると評価されている<sup>17)</sup>。

国内外の10の試験の統合解析において、高齢過活動膀胱患者の高血圧の存在がフェソテロジンの有効性と安全性に影響を与えるかについての検討では、高血圧の有無でフェソテロジンのプラセボに対する優越性には差がなく、副作用の発現も高血圧群(39.3%)、非高血圧群(44.6%)と差がみられなかった<sup>18)</sup>。

切迫性尿失禁を示す645例の女性を対象とした任意漸増試験では、本剤投与はプラセボに比較し、尿失禁回数および排尿回数、睡眠の質を有意に改善した<sup>19)</sup>。

## 参考文献

- 1) Michel MC. Fesoterodine: a novel muscarinic receptor antagonist for the treatment of overactive bladder syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 1787-1796 (総説)
- 2) Kay GG, Maruff P, Scholfield D et al. Evaluation of cognitive function in healthy older subjects treated with fesoterodine. *Postgrad Med* 2012; 124: 7-15 (II)
- 3) Malhotra B, Guan Z, Wood N, Gandelman K. Pharmacokinetic profile of fesoterodine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008; 46: 556-563
- 4) Chapple C, Schneider T, Haab F et al. Superiority of fesoterodine 8 mg vs 4 mg in reducing urgency urinary incontinence episodes in patients with overactive bladder: results of the randomised, double-blind, placebo-controlled EIGHT trial. *BJU Int* 2014; 114: 418-426 (I)
- 5) Chapple C, Van Kerrebroeck P, Tubaro A et al. Clinical efficacy, safety, and tolerability of once-daily fesoterodine in subjects with overactive bladder. *Eur Urol* 2007; 52: 1204-1212 (I)
- 6) Chapple CR, van Kerrebroeck PE, Jünemann KP et al. Comparison of fesoterodine and tolterodine in patients with overactive bladder. *BJU Int* 2008; 102: 1128-1132 (I)
- 7) Yamaguchi O, Nishizawa O, Takeda M et al. Efficacy, safety and tolerability of fesoterodine in Asian patients with overactive bladder. *Low Urin Tract Symptoms* 2011; 3: 43-50 (I)
- 8) Herschorn S, Swift S, Guan Z et al. Comparison of fesoterodine and tolterodine extended release for the treatment of overactive bladder: a head-to-head placebo-controlled trial. *BJU Int* 2010; 105: 58-66 (I)
- 9) 武田正之, 山口 脩, 西澤 理 ほか. 日本人の過活動膀胱患者を対象にしたフェソテロジンの長期投与試験. *泌外* 2012; 25: 55-68 (III)
- 10) Dmochowski RR, Peters KM, Morrow JD et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of flexible-dose fesoterodine in subjects with overactive bladder. *Urology* 2010; 75: 62-68 (I)
- 11) Staskin D, Khullar V, Michel MC et al. Effects of voluntary dose escalation in a placebo-controlled, flexible-dose trial of fesoterodine in subjects with overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 1480-1485 (I)
- 12) Grenabo L, Herschorn S, Kaplan SA et al. Characteristics of antimuscarinic responders versus suboptimal responders in a randomized clinical trial of patients with overactive bladder symptoms. *Curr Med Res Opin*

- 2017; 33: 1731–1736 (I)
- 13) Goldman HB, Oelke M, Kaplan SA et al. Do patient characteristics predict which patients with overactive bladder benefit from a higher fesoterodine dose? *Int Urogynecol J* 2019; 30: 239–244 (I)
  - 14) 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)
  - 15) 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)
  - 16) 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)
  - 17) 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)
  - 18) Yokoyama O, Yamagami H, Hiro S et al. Efficacy and safety of fesoterodine treatment for overactive bladder symptoms in elderly women with and without hypertension. *Int J Urol* 2018; 25: 251–257 (I)
  - 19) Warsi QA, Huang AJ, Hess R et al. Association of pharmacologic treatment of urgency urinary incontinence with sleep quality and daytime sleepiness. *Obstet Gynecol* 2018; 131: 204–211 (I)

## (8) プロパンテリン (propantheline bromide)

Female, overactive bladder と propantheline bromide をキーワードとして検索したが、新たなものではなく、過活動膀胱診療ガイドライン [第2版] を参考にして2編を引用した。

**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。本剤は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、臨床的には有用性はある程度確認されている(レベル2)。

通常 15～60 mg を分1～4 で使用するが、至適投与量は個人差があり、高い用量が必要な場合もある。プラセボと本剤 (45 mg 分3)、オキシブチニン (15 mg 分3) による154例の排尿筋過活動(神経因性および特発性)を有する患者の多施設RCTでは、本剤とプラセボの間には頻尿、尿意切迫感および尿失禁に対する効果において有意な差が認められなかったと報告されている<sup>1)</sup>。また、オキシブチニンと本剤を用いた特発性排尿筋過活動を有する23例の女性を対象としたクロスオーバー試験でも、両者の間で症状の改善効果に差はみられなかったと報告されている<sup>2)</sup>。

### 参考文献

- 1) Thüroff JW, Bunke B, Ebner A et al. Randomized, double-blind, multicenter trial on treatment of frequency, urgency and incontinence related to detrusor hyperactivity: oxybutynin versus propantheline versus placebo. *J Urol* 1991; 145: 813–816 (I)
- 2) Holmes DM, Montz FJ, Stanton SL. Oxybutynin versus propantheline in the management of detrusor instability. A patient-regulated variable dose trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 607–612 (II)

## b. $\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬

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もつサブタイプも $\beta_3$ 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。 $\beta_3$ 作動薬は抗コリン薬と同様の有効性を示し、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、ミラベグロンとビベグロンの2剤が使用可能となっている。

### 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

### (1) ミラベグロン (mirabegron)

Female, overactive bladder と mirabegron をキーワードとして検索し、132編が得られ、過活動膀胱診療ガイドラインを参考にした7編と他13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 $\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬( $\beta_3$ 作動薬)である。本剤の特徴は、症状改善効果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)。

本邦の1,139例を対象にした第III相試験(プラセボ、本剤50mg、トルテロジン4mg)では、本剤はプラセボに比較して排尿回数の変化量を有意に改善した<sup>1)</sup>。また、尿意切迫感回数、切迫性尿失禁回数にも有意な改善が認められた。KHQによる評価でも本剤のプラセボに対する有意な改善効果が認められた。副作用の発現率はプラセボと同程度であった。残尿量の変化量はプラセボ群0.86mL、本剤群0.80mL、トルテロジン群0.44mLであった。また、国内の長期試験においてもその安全性と有効性が確認されている<sup>2)</sup>。

海外の3つの第III相試験において、本剤50mgはプラセボに比較し、主要評価項目の尿失禁回数と排尿回数を有意に改善したことが報告されている<sup>3-5)</sup>。QOL評価〔OAB-q, TS-VAS (Treatment Satisfaction-Visual Analog Scale), PPBC (Patient Perception of Bladder

Condition, 自覚症状としての膀胱の状態))においても、プラセボに比し改善効果が示されている。

さらに、それらを統合した pooled 解析での尿失禁の消失率は 44.1%、排尿回数正常化率 (8 回以下) は 31.6% であり、プラセボに比し有意差を認めた<sup>6)</sup>。夜間排尿回数は、本剤 50 mg 投与によりプラセボに比し有意な改善が示されている。また、本剤 50 mg の有効性は 65 歳以上、75 歳以上においても大差はなく、有害事象の発現率はいずれの年齢層でもプラセボと同程度であった<sup>7)</sup>。

循環器への影響については、海外第 III 相試験 pooled 解析<sup>6)</sup> で報告された循環器系の副作用はプラセボと同程度であり、国内外の第 III 相試験<sup>1,3-5)</sup> において、脈拍や血圧、心電図の変化もほとんど認められなかった。海外で実施された QT 試験においても、臨床用量の 50 mg において問題がなかった<sup>8)</sup>。心血管障害の合併・既往を有する患者における投与も検討されており、その安全性は確認されているが、心拍数の増加などに対する注意は必要である<sup>9)</sup>。また、ラットで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。

過活動膀胱治療薬内での位置づけについては、64 の論文のネットワークメタ解析では、ミラベグロンはすべての評価項目においてプラセボと比較して有意な改善が認められた<sup>10)</sup>。ミラベグロン 50 mg に比較すると、ほとんどの抗コリン薬は有効性に有意差なしという結果であったが、フェソテロジン 8 mg, ソリフェナシン 10 mg, ソリフェナシン 5 mg とミラベグロン 25 または 50 mg の併用療法はいくつかの項目で有意な有効性がみられた。また、本剤 50 mg は口内乾燥、便秘、尿閉についても抗コリン薬単独投与あるいは薬剤の併用療法に比較していくつかの項目で忍容性がより良好であることが示唆された。

抗コリン薬との併用については、本剤とソリフェナシンの併用療法の報告がなされている。ソリフェナシン 5 mg を 4 週間投与後に尿失禁が残存する症例に対して、ミラベグロン 25 mg (4 週後に 50 mg に増量) を追加投与、あるいはソリフェナシン 5 mg, ソリフェナシン 10 mg に増量する群の 3 群を比較する試験 (BESIDE 試験) では、併用療法はソリフェナシン 5 mg および 10 mg に比較して、尿失禁回数および排尿回数の変化量の有意な改善を示した<sup>11)</sup>。併用療法において、問題となるような副作用は認められなかった。

ソリフェナシン 5 mg + ミラベグロン 25 mg, ソリフェナシン 5 mg + ミラベグロン 50 mg, ソリフェナシン 5 mg, ミラベグロン 25 mg, ミラベグロン 50 mg, プラセボを 12 週間投与する SYNERGY 試験においては、ミラベグロンとソリフェナシンの併用の 2 群ではそれぞれの薬剤の単独投与群に比較して、ほぼすべての評価項目で有意な改善を示した<sup>12)</sup>。また、ミラベグロン 50 mg 併用群のほうが、25 mg 併用群より効果は大きかった。副作用については問題となるようなものは認められなかった。

国内での臨床第 IV 相試験では、ソリフェナシン (2.5 mg または 5 mg) 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, 必要に応じて 8 週の時点で 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、過活動膀胱症状の有意な改善を認めた<sup>13)</sup>。

ミラベグロン 50 mg と各種抗コリン薬（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 4 mg）との併用療法（52 週）に関する試験（MILAI II 試験）が本邦で行われた。すべての併用群で有効性の全項目（OABSS, OAB-q SF, 排尿日誌）で、ベースラインに比し有意な改善を認めた。OABSS 合計スコアは MCIC（minimal clinically important change：3 ポイント）以上の改善を示し、OAB-q SF の各スコアは MID（minimal important difference：10 ポイント）以上の改善を示した。これらの改善は 4 群でほぼ同様であり、52 週の治療期を通じて維持された。副作用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, QTcF 間隔, 残尿量の変化は、臨床上問題のない範囲であった<sup>14)</sup>。

高齢者に対するミラベグロンの安全性については、これまで行われた高齢者に対する抗コリン薬のデータとミラベグロンの試験のうちから、65 歳以上または 75 歳以上のサブ解析を比較検討した。65 歳以上において、トルテロジンはミラベグロンに比べて口内乾燥は 6 倍（12 週）、3 倍（1 年）高い発生率を示した<sup>15)</sup>。また、心血管系の安全性については、米国でレトロスペクティブに実施したデータベース研究において、急性心筋梗塞や脳卒中に関して、抗コリン薬であるオキシブチニンと比較して増加する傾向が認められなかった<sup>16)</sup>。

本邦における使用成績調査において、ミラベグロンを 12 週間使用した 9,795 例の患者を 75 歳未満と 75 歳以上に分けて検討したところ、75 歳以上では 79.3% が有効と答え、75 歳未満では 82.1% が有効と答えた。また、副作用は 75 歳以上で 7%、75 歳未満で 5.19% と有効性、安全性ともに大きな違いはなかった<sup>17)</sup>。

本邦におけるミラベグロンの継続率に関するデータベース研究では抗コリン薬（ソリフェナシン, トルテロジン, フェソテロジン, イミダフェナシン, プロピペリン）に比べてミラベグロンの投与 1 年後の継続率が高いことが示されている<sup>18)</sup>。本邦における 3 年間の長期特定使用成績調査では、3 年後の継続率が 46.7% と高いことが示されている<sup>19)</sup>。

過活動膀胱の薬物療法における抗コリン負荷に関する検討では、調剤レセプトデータベースで 65 歳以上の全患者を特定し、過活動膀胱治療薬が処方されている患者を過活動膀胱患者とし、非過活動膀胱患者との 2 群で抗コリン負荷の一つの指標である Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) スケールを算出した<sup>20)</sup>。過活動膀胱患者は非過活動膀胱患者に比べて ACB スケールが高かったが、ミラベグロンのみが処方されている患者の ACB スケールは過活動膀胱治療薬である抗コリン薬が処方されている患者の ACB スケールより低かった。抗コリン負荷は認知機能などに影響することが指摘されており、ミラベグロンはその負荷の軽減に有用と考えられる。

## 参考文献

- 1) Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H et al. Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist mirabegron, 50 mg once daily, in Japanese patients with overactive bladder.

- BJU Int* 2014; 113: 951–960 (I)
- 2) Yamaguchi O, Ikeda Y, Ohkawa S. Phase III study to assess long-term (52-week) safety and efficacy of mirabegron, a  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist, in Japanese patients with overactive bladder. *Low Urin Tract Symptoms* 2017; 9: 38–45 (IV)
  - 3) Khullar V, Amarenco 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)
  - 4) Nitti VW, Auerbach S, Martin N et al. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol* 2013; 189: 1388–1395 (I)
  - 5) 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)
  - 6) Nitti VW, Khullar V, van Kerrebroeck P et al. Mirabegron for the treatment of overactive bladder: a prespecified pooled efficacy analysis and pooled safety analysis of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III studies. *Int J Clin Pract* 2013; 67: 619–632 (I)
  - 7) Wagg A, Cardozo L, Nitti VW et al. The efficacy and tolerability of the  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist mirabegron for the treatment of symptoms of overactive bladder in older patients. *Age Ageing* 2014; 43: 665–675 (I)
  - 8) Malik M, van Gelderen EM, Lee JH et al. Proarrhythmic safety of repeat doses of mirabegron in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled thorough QT study. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 696–706 (I)
  - 9) Katoh T, Kuwamoto K, Kato D, Kuroishi K. Real-world cardiovascular assessment of mirabegron treatment in patients with overactive bladder and concomitant cardiovascular disease: results of a Japanese post-marketing study. *Int J Urol* 2016; 23: 1009–1015 (IV)
  - 10) 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)
  - 11) 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)
  - 12) 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)
  - 13) 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)
  - 14) 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 (IV)
  - 15) Wagg A, Nitti VW, Kelleher C et al. Oral pharmacotherapy for overactive bladder in older patients: mirabegron as a potential alternative to antimuscarinics. *Med Res Opin* 2016; 32: 621–638 (総説)
  - 16) Simeone JC, Nordstrom BL, Appenteng K et al. Replication of mini-sentinel study assessing mirabegron and cardiovascular risk in non-mini-sentinel databases. *Drugs Real World Outcomes* 2018; 5: 25–34 (III)
  - 17) 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)
  - 18) 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)
  - 19) 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–O162 (V)
  - 20) 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 (IV)

## (2) ビベグロン (vibegron)

Female, overactive bladder と vibegron をキーワードとして検索し 5 編が得られ、4 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第 III 相試験が行われ、2018 年に発売された新規  $\beta_3$  アドレナリン受容体作動薬 ( $\beta_3$  作動薬) である。本剤の国内承認用量は 50 mg であり、1 日 1 回投与で過活動膀胱の各症状に対して有効であり、副作用も軽微である。また、本剤は CYP 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。

過活動膀胱患者を対象とした後期第 II 相国際共同試験ではビベグロン 3 mg, 15 mg, 50 mg および 100 mg の用量設定が行われた。ビベグロン 50 mg 群と 100 mg 群では、プラセボ群に比較して 1 日平均排尿回数の変化量、切迫性尿失禁回数の変化量が有意に大きく、変化量のプラセボとの差は排尿回数で -0.64 (50 mg 群), -0.91 (100 mg 群), 切迫性尿失禁で -0.72 (50 mg 群), -0.71 (100 mg 群) であり、主要評価項目である 1 日平均排尿回数において用量依存性が確認された。また、本剤群間での有害事象の発現割合に大きな違いは認められず、本剤群での発現割合はプラセボ群とほとんど同程度であった<sup>1)</sup>。

過活動膀胱患者を対象にビベグロンを 1 日 50 mg および 100 mg の用量で 12 週間経口投与した国内第 III 相試験の結果では、すべての排尿パラメータにおいて、ビベグロン 50 mg 群および 100 mg 群はプラセボに比べて 4 週時から統計的に有意に改善し、12 週時に最大の改善を示した<sup>2)</sup>。また、尿意切迫感回数、切迫性尿失禁回数、尿失禁回数、夜間排尿回数において 50 mg 群および 100 mg 群で用量依存性の改善が認められた。本剤群の切迫性尿失禁および尿失禁の正常化割合は 50% 以上であり、半数以上の患者で尿失禁が消失した。

KHQ の多くのドメインで本剤はプラセボに比べて統計的に有意な改善を示し、PGI (自覚的改善度) の有効改善および著効改善の割合は、プラセボに比べて有意に高かった。安全性では本剤とプラセボ群の有害事象の発現割合は同程度であった。また、100 mg で発現割合が増加する傾向は認められなかった。本剤群において、バイタルサイン、心電図検査、臨床検査、残尿量に特筆すべき変動は認められなかった。

本試験<sup>2)</sup> の post hoc 解析で夜間頻尿に対する効果が検討された<sup>3)</sup>。ビベグロン群は、プラセボ群と比較し夜間排尿回数を有意に減少させた。また、夜間尿量、夜間 1 回排尿量および夜間 1 回目の排尿量を有意に増加させ、夜間第一尿までの時間 (HUS) の延長も確認された。

また、過活動膀胱患者を対象に本剤 50 mg (100 mg への増量可) を 52 週間投与した際の安全性および有効性を検討した国内第 III 相長期投与試験では、50 mg および 100 mg を長期投与した際の安全性は良好であった<sup>4)</sup>。バイタルサイン、心電図検査、臨床検査、残尿量に特筆すべき変動は認められなかった。有効性では、すべての排尿パラメータは

4 週から有意に改善し、52 週まで効果が減弱することなく維持された。

本試験は抗コリン薬で OAB 症状が残る患者も評価対象として実施されているが(抗コリン薬の併用可)、小数例での検討であり、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。

ビベグロンの後期第 II 相国際共同試験<sup>1)</sup>ではトルテロジン 4 mg とビベグロン 50 mg, 100 mg 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 100 mg とトルテロジン 4 mg の併用投与群ではトルテロジン 4 mg 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。口内乾燥はトルテロジン単独群、トルテロジン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。

### 参考文献

- 1) Mitcheson HD, Samanta S, Muldowney K et al. Tolterodine in patients with an overactive bladder: a multicenter, phase IIb, randomized, double-blind, controlled trial. *Eur Urol* 2019; 75: 274–282 (I)
- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) 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 (I)

### c. フラボキサート (flavoxate)

Female, overactive bladder と flavoxate をキーワードとして検索し 4 編が得られたが、新たなものではなく、過活動膀胱診療ガイドライン [第 2 版] を参考にして 3 編を引用した。

#### 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  $D_2$  受容体、アデノシン  $A_1$  受容体やアドレナリン  $\alpha_2$  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、本剤は過活動膀胱に対する保険適用はない。

本剤は本邦では比較的頻繁に使用されている (1 回 200 mg 1 日 3 回)。排尿筋不安定や頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁を有する症例を対象として本剤のオープンあるいはコントロールスタディがいくつか行われているが、有効性の評価については一定していない<sup>1)</sup>。

蓄尿症状をもつ症例に対する本剤の 600 mg あるいは 800 mg の投与では副作用はほとんどみられず、夜間頻尿、尿意切迫感、膀胱容量の改善傾向が認められている。一方、プラセボと本剤（1日 600 mg まで）の RCT では、フラボキサート群ではプラセボ群と比較して有意な臨床効果は得られなかったと報告されている<sup>2)</sup>。

本剤 1日 1,200 mg とオキシブチニン（1日 15 mg）を用いた 41 例の特発性運動性および知覚性尿意切迫感を有する女性での二重盲検クロスオーバー比較試験では、尿流動態検査、自覚症状の改善率とも両薬剤間で差はみられず、本剤では副作用の頻度と程度が低かったと報告されている<sup>3)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Ruffmann R. A review of flavoxate hydrochloride in the treatment of urge incontinence. *J Int Med Res* 1988; 16: 317–330 (総説)
- 2) Chapple CR, Parkhouse H, Gardener C, Milroy EJ. Double-blind, placebo-controlled, cross-over study of flavoxate in the treatment of idiopathic detrusor instability. *Br J Urol* 1990; 66: 491–494 (II)
- 3) Milani R, Scalabrino S, Milia R et al. Double-blind crossover comparison of flavoxate and oxybutynin in women affected by urinary urge syndrome. *Int Urogynecol J* 1993; 4: 3–8 (II)

#### d. 三環系抗うつ薬

Female, overactive bladder と imipramin をキーワードとして検索し 5 編が得られたが、新たなものはなく、過活動膀胱診療ガイドライン[第2版]を参考にして 3 編を引用した。

#### 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作用、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。

特発性排尿筋過活動を有する高齢者を対象とした検討では、平均 54 mg（25～100 mg）の経口投与で有効な結果が得られたとの報告<sup>1)</sup>や、プロパンテリンとイミプラミンの併用療法が効果的であるとの報告<sup>2)</sup>もみられる。イミプラミンは小児の夜尿症に対しては 10～70% の症例で有効であることがコントロールスタディで確認されている<sup>3)</sup>。

本剤を含む三環系の抗うつ薬は、起立性低血圧や心室性不整脈など心血管系に対して重篤な問題を起こすことも知られており、小児ではこのような副作用が出現しやすく、注意を要する。

#### 参考文献

- 1) Castleden CM, Duffin HM, Gulati RS. Double-blind study of imipramine and placebo for incontinence due to bladder instability. *Age Ageing* 1986; 15: 299–303 (II)

- 2) Raezer DM, Benson GS, Wein AJ, Duckett JW Jr. The functional approach to the management of the pediatric neuropathic bladder: a clinical study. *J Urol* 1977; 117: 649–654 (V)
- 3) Hunsballe JM, Djurhuus JC. Clinical options for imipramine in the management of urinary incontinence. *Urol Res* 2001; 29: 118–125 (総説)

### e. 漢方薬 (牛車腎気丸)

Female, overactive bladder と go-sha-jinkigan をキーワードとして検索したが、新たなものではなく、過活動膀胱診療ガイドライン [第2版] を参考にして2編を引用した。

#### 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、本剤は過活動膀胱に対する保険適用はない。

過活動膀胱の日本人女性 44 例に対して牛車腎気丸を 8 週間投与して、その安全性と有効性をプロスペクティブに評価した試験では、昼間排尿回数と国際前立腺症状スコア (IPSS) を有意に低下させ、QOL の評価では有効以上が 53% であったと報告されている<sup>1)</sup>。

また、過活動膀胱の男女を対象とした牛車腎気丸とプロピペリンの RCT では、face scale などによる独自の健康関連 QOL の評価で、プロピペリン群は 1 カ月までは牛車腎気丸群より有意な改善を示したが、その後は牛車腎気丸群のほうが有意の改善を示し、副作用発現率も牛車腎気丸群のほうが少なかったと報告されている<sup>2)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Kajiwaru M, Mutaguchi K. Clinical efficacy and tolerability of Gosha-Jinki-Gan, Japanese traditional herbal medicine, in females with overactive bladder. *Hinyokika Kyo* 2008; 54: 95–99 (IV)
- 2) 西澤芳男, 西澤恭子, 吉岡二三 ほか. 過活動性膀胱の健康関連生活の質改善に対する牛車腎気丸と propiverine hydrochloride の前向き無作為比較試験. 漢方と最新治療 2007; 16: 131–142 (II)

### f. エストロゲン (estrogen)

Female, overactive bladder と estrogen をキーワードとして検索し 121 編が得られ、過活動膀胱診療ガイドライン [第2版] を参考にした 8 編と他 1 編を引用した。

#### 推奨グレード：C1

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、本剤は過活動膀胱に対する保険適用はない。

尿失禁を有する 364 例の高齢女性を対象に経口エストリオールを 2 年間投与した試験

では、混合性尿失禁の患者で48時間パッドテストの尿失禁量と最大尿失禁量の有意な改善がみられ、切迫性尿失禁を有する患者では排尿回数が有意に改善したが、腹圧性尿失禁患者では排尿に関するパラメータの有意な改善はみられなかった<sup>1)</sup>。また、尿意切迫感を訴える閉経後患者に対するエストリオール(3 mg/日)の投与では明らかな自覚的、他覚的所見への有用性を確認できていない<sup>2)</sup>。これにはエストリオールの投与量あるいは投与経路が関係するのではないかと考えられている。

尿意切迫感と切迫性尿失禁あるいは尿流動態検査上の知覚性尿意切迫感あるいは排尿筋過活動を有する閉経後女性に対して、持続型放出を起こす17β-エストラジオール膈錠の効果も検討されている。この膈錠は膈粘膜からよく吸収されて、14日以内に膈上皮の成熟を起こすとされている<sup>3)</sup>。しかし、3カ月の治療によりプラセボとの間で有意差を認めたのは、尿流動態検査で知覚性尿意切迫感を有している患者の尿意切迫感のみであった<sup>4)</sup>。他の17β-エストラジオール膈錠のRCTでは、頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁、腹圧性尿失禁で有意な改善が認められた<sup>5)</sup>。これらの研究での自覚所見の改善は、エストロゲンの膀胱機能への直接的な効果というよりも、尿路性器の萎縮を改善するエストロゲンの局所効果と考えられている。

エストラジオール放出腔内リングとエストリオール腔内ペッサリーの無作為化二群間並行試験が下部尿路症状を有する閉経後女性を対象に行われている<sup>6)</sup>。両群とも切迫性尿失禁、腹圧性尿失禁、夜間頻尿に対して同様の効果を示したが、患者の受容は腔内リングのほうがよかった。また、別の多施設二重盲検プラセボ対照試験において、17β-エストラジオール膈錠を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>7)</sup>。

過活動膀胱の症状を有する女性におけるエストロゲン治療のメタアナリシスでは、エストロゲンは切迫性尿失禁、頻尿、夜間頻尿をプラセボより有意に改善させており、特に腔内投与は尿意切迫感も有意に改善させていた<sup>8)</sup>。315例の女性過活動膀胱患者に対して経膈骨盤底電気刺激と局所エストロゲン投与をそれぞれの単独、併用療法にて6カ月間行った試験では、各群内では頻尿や尿失禁、尿意切迫感の有意な改善がみられた。併用群では経膈骨盤底電気刺激単独群、エストロゲン投与単独群に比較して有意な尿失禁の改善がみられた<sup>9)</sup>。

## 参考文献

- 1) Molander U, Milsom I, Ekelund P et al. A health care program for the investigation and treatment of elderly women with urinary incontinence and related urogenital symptoms. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991; 70: 137-142 (IV)
- 2) Cardozo L, Rekers H, Tapp A et al. Oestriol in the treatment of postmenopausal urgency: a multicentre study. *Maturitas* 1993; 18: 47-53 (II)
- 3) Nilsson K, Heimer G. Low-dose oestradiol in the treatment of urogenital oestrogen deficiency — a pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Maturitas* 1992; 15: 121-127
- 4) Cardozo LD, Wise BG, Benness CJ. Vaginal oestradiol for the treatment of lower urinary tract symptoms in postmenopausal women — a double-blind placebo-controlled study. *J Obstet Gynaecol* 2001; 21: 383-385 (II)
- 5) Eriksen PS, Rasmussen H. Low-dose 17β-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)
- 6) Lose G, Englev E. Oestradiol-releasing vaginal ring versus oestriol vaginal pessaries in the treatment of bothersome lower urinary tract symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 1029–1034 (III)
- 7) 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)
- 8) Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E. A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 892–897 (I)
- 9) 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)

## g. ボツリヌス毒素 (botulinum toxin)

Female, overactive bladder と botulinum toxin をキーワードとして検索して 121 編が得られ、過活動膀胱診療ガイドライン [第 2 版] を参考にした 18 編と他 3 編を引用した。

**推奨グレード：保留 (保険適用外)**

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。本剤の膀胱壁内への注入療法の有用性や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、神経因性過活動膀胱に対する有効性と安全性の臨床試験 (治験) がなされているが、現在のところ実地臨床での使用には至っていない。

### (1) 神経因性排尿筋過活動

膀胱鏡下ボツリヌス毒素注入手術についてはこれまでにいくつかの報告があるが<sup>1-4)</sup>、最近、抗コリン薬に反応しない神経因性排尿筋過活動患者 (脊髄損傷と多発性硬化症) に対する本剤 200 U (135 例), 300 U (132 例), プラセボ (149 例) の第 III 相試験の結果が報告された<sup>5)</sup>。1 週間あたりの尿失禁回数の減少はプラセボ群で 9 回, 200 U 群では 21 回, 300 U 群では 23 回であった。また、本剤群では有意な最大膀胱容量の増加、排尿筋過活動時の排尿筋圧の低下ならびに QOL の改善が認められた。患者が再治療を希望するまでの期間の中央値はプラセボ群の 92 日に対して、本剤群では 256 日と 254 日であった。有害事象は尿路感染 (プラセボ 18%, 200 U 28%, 300 U 28%) と尿閉であった。治療後に尿閉のために導尿を行った症例がプラセボ群で 10%, 200 U 群 35%, 300 U 群 42% であった。

Cruz らも本剤の神経因性排尿筋過活動を有する症例に対する第 III 相試験の結果を報告している<sup>6)</sup>。本剤 200 U (92 例), 300 U (91 例), プラセボ (92 例) の結果では、注入後 6 週間で 1 週間あたりの尿失禁回数は 200 U 群で 21.8 回減少, 300 U 群で 19.4 回減少, プラセボ群で 13.2 回減少したとしている。また、有意な最大膀胱容量の増加 (プラセボ 6.5 mL, 200 U 157.0 mL, 300 U 158.2 mL) が観察されている。再治療の希望までの期間

の中央値は本剤群で42.1週間(プラセボ群13.1週間)であった。治療前に間欠導尿を行っていなかった患者では有意な残尿の増加が観察され、治療後に間欠導尿が必要となった患者の割合はプラセボ群12%、200U群30%、300U群42%であった。

神経因性排尿筋過活動に対する本剤の注入療法に関する25の報告のまとめでは、尿禁制は42~87%で得られ、尿失禁回数は60~80%減少、平均で膀胱容量は40~200%増加、最大排尿筋圧は40~60%減少、効果の継続期間は8~9カ月とされている<sup>7)</sup>。さらに、19試験をまとめた報告(ほとんどは神経因性排尿筋過活動、一部特発性排尿筋過活動も含む)では、全試験で本剤のプラセボに対する優越性が認められ、低用量(100~150U)で治療効果を発揮し、高用量(300U)では効果がより大きく持続期間も長くなる場合もあるが、副作用も増加した<sup>8)</sup>。尿路上皮下注入と排尿筋内注入で効果は同程度であった。本剤の効果は数カ月間にわたり持続し、用量および使用した毒素の種類には無関係であった。また、反復投与によりボツリヌス毒素に対し不応性になることは少なかった。尿閉の発現率が許容し難いと判断されて中止した試験が1試験あった。28試験の成人の神経因性排尿筋過活動/神経因性過活動膀胱を対象としたシステマティックレビューでは、onabotulinumtoxinAは尿禁制の達成、尿失禁回数の低減、尿流動態パラメータの改善、健康関連QOLの改善でプラセボに比し高い効果を示していた<sup>9)</sup>。最も発現頻度の高い有害事象は新規の間欠導尿、尿閉、および無症候性尿路感染であった。

本邦の仙骨上脊髄病変または多発性硬化症に続発した神経因性排尿筋過活動患者11例を対象とした本剤の膀胱排尿筋内注入(300Uを40カ所に分割)に関する報告では、8週後には、すべての患者において最大膀胱容量の平均値がベースラインから有意に増加し、膀胱コンプライアンスも有意に増加した<sup>10)</sup>。また、1日の尿失禁回数は、投与後に有意に改善した。QOLも有意に改善したが、症状の再発は投与後7.15±3.4カ月で現れた。長期にわたる有効性の検討においては、第III相試験の延長として4年間の前向き研究が行われている。1週間あたりの尿失禁回数とIncontinence Quality of Life (I-QOL)の改善は維持され、治療期間の中央値は9カ月であり、長期において新たな安全上の問題はなかった<sup>11)</sup>。

## (2) 特発性排尿筋過活動

難治性過活動膀胱患者に対して本剤200Uと生理食塩水を注入した試験では、投与2カ月後には60%の患者が全体的な改善感を示し、有効性の持続期間の中央値は本剤群で373日、プラセボ群で62日であり、切迫性尿失禁の回数も75%以上改善したが、43%の患者で約2カ月(中央値)の間欠導尿が必要であった<sup>12)</sup>。1種類以上の抗コリン薬抵抗性で切迫性尿失禁が1日2回以上かつ1日100g以上のパッド重量を有する患者に本剤(200Uあるいは300U)またはプラセボを投与した試験では、6週後には本剤群では尿失禁回数の有意な減少が確認され、QOLやパッド重量、1日パッド枚数も著明に改善された<sup>13)</sup>。

抗コリン薬不応性の313例を対象としたRCT(本剤の複数用量50U、100U、150U、200U、300Uとプラセボ投与)で、本剤群ではプラセボ群に比較して切迫性尿失禁回数

の有意な改善がみられた<sup>14)</sup>。用量依存性については、150 U を超える用量でのさらなる有用性が確認できなかった一方で、投与後の残尿量が200 mL を超える患者割合には用量依存性が認められた。Fowler らの I-QOL および KHQ を用いた QOL の検討では、100 U 以上の投与で2週後から有意な改善がみられ、36週目まで効果が継続していた<sup>2)</sup>。

非神経因性過活動膀胱を対象とした試験のシステマティックレビューで、本剤は切迫性尿失禁回数や QOL を有意に改善するが、尿閉のリスクはプラセボに比較して9倍増加していた<sup>15)</sup>。

抗コリン薬に反応しない(3日間の切迫性尿失禁回数3回以上、1日あたりの排尿回数8回以上)特発性過活動膀胱患者に対する100 U (277例)またはプラセボ(271例)を注入した報告では、12週時の1日あたりの尿失禁回数が有意に減少した<sup>16)</sup>。また、他の過活動膀胱全症状のベースラインからの減少率もプラセボ群に比べて有意に大きく、治療効果尺度、QOL 指標においても有用性が示されている。同様の患者を対象に100 U またはプラセボを投与した試験では、1日あたりの尿失禁回数がプラセボ群に比べて有意に減少し、尿失禁が消失した患者の割合は22.9% (プラセボ群6.5%)であった<sup>17)</sup>。

特発性過活動膀胱に対する12のRCT(総計1,020例)のシステマティックレビューおよびメタアナリシスでは、本剤の注入により過活動膀胱症状は有意に改善したが、術後残尿および尿路感染の発現率がプラセボ群に比し高かった<sup>18)</sup>。100~300 U の各用量間で、排尿記録の内容、QOL、切迫性尿失禁に差は認められず、膀胱体部と膀胱底注入、また膀胱体部と膀胱体部+三角部への注入とで、尿閉および尿路感染に有意差は認められなかった。治療効果と有害事象発現リスクから、低用量での注入が至適と結論されている<sup>18)</sup>。OnaBoNT-A の長期成績としては、多施設、前向き試験で第III相試験の延長試験として3.5年間行われ、最大で6回の注入が行われ、尿失禁の改善は-3.1~-3.8の範囲にあり、効果の持続の中央値は7.6カ月であったと報告されている<sup>19)</sup>。

本邦における難治性の非神経因性過活動膀胱に対する報告では、排尿記録で、日中および夜間の切迫性尿失禁回数が有意に減少した<sup>20)</sup>。日中の尿失禁の完全消失が6例に認められた。尿流動態検査では、排尿筋過活動の消失8例、減少5例が認められた。最大膀胱容量は179.9 mL から267.3 mL へと有意に増加した。排尿困難または残尿感が2週時および4週時にそれぞれ23.5%、43.8%の患者で報告された。投与後、残尿量が7例で100 mL 以上、1例で200 mL 以上に増加したが、間欠導尿は必要としなかった。

重度の切迫性尿失禁を有する女性患者に対する仙骨神経刺激と膀胱鏡下ボツリヌス毒素注入手術の2年間の成績の比較では、両者とも同様の切迫性尿失禁に対する有意な効果がみられた。OnaBoNT-A 群のほうが患者の満足度は高かったが、尿路感染の頻度も高かった<sup>21)</sup>。

## 参考文献

- 1) Schurch B, Stöhrer M, Kramer G et al. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 2000; 164: 692-697 (IV)
- 2) Fowler CJ, Auerbach S, Ginsberg D et al. OnabotulinumtoxinA improves health-related quality of life in

- patients with urinary incontinence due to idiopathic overactive bladder: a 36-week, double-blind, placebo-controlled, randomized, dose-ranging trial. *Eur Urol* 2012; 62: 148–157 (I)
- 3) Reitz A, Stöhrer M, Kramer G et al. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2004; 45: 510–515 (IV)
  - 4) Schurch B, de Sèze M, Denys P et al; Botox® Detrusor Hyperreflexia Study Team. Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol* 2005; 174: 196–200 (II)
  - 5) 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)
  - 6) 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)
  - 7) Karsenty G, Denys P, Amarenco G et al. Botulinum toxin A (Botox®) intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *Eur Urol* 2008; 53: 275–287 (I)
  - 8) Duthie JB, Vincent M, Herbison GP et al. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (12): CD005493 (Syst)
  - 9) Soljanik I. Efficacy and safety of botulinum toxin A intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic review. *Drugs* 2013; 73: 1055–1066 (Syst)
  - 10) Hikita K, Honda M, Kawamoto B et al. Botulinum toxin type A injection for neurogenic detrusor overactivity: clinical outcome in Japanese patients. *Int J Urol* 2013; 20: 94–99 (V)
  - 11) Kennelly M, Dmochowski R, Schulte-Baukloh H et al; 191622-094 Investigators. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA therapy are sustained over 4 years of treatment in patients with neurogenic detrusor overactivity: final results of a long-term extension study. *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 368–375 (III)
  - 12) Brubaker L, Richter HE, Visco A et al; Pelvic Floor Disorders Network. Refractory idiopathic urge urinary incontinence and botulinum A injection. *J Urol* 2008; 180: 217–222 (I)
  - 13) Flynn MK, Amundsen CL, Perevich M et al. Outcome of a randomized, double-blind, placebo controlled trial of botulinum A toxin for refractory overactive bladder. *J Urol* 2009; 181: 2608–2615 (I)
  - 14) Dmochowski R, Chapple C, Nitti VW et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for idiopathic overactive bladder: a double-blind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. *J Urol* 2010; 184: 2416–2422 (I)
  - 15) Anger JT, Weinberg A, Suttrop MJ et al. Outcomes of intravesical botulinum toxin for idiopathic overactive bladder symptoms: a systematic review of the literature. *J Urol* 2010; 183: 2258–2264 (Syst)
  - 16) 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)
  - 17) 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)
  - 18) Cui Y, Wang L, Liu L et al. Botulinum toxin-A injections for idiopathic overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int* 2013; 91: 429–438 (I) (Syst/Meta)
  - 19) 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 (III)
  - 20) Okamura K, Nojiri Y, Ameda K et al. Botulinum toxin A submucosal injection for refractory non-neurogenic overactive bladder: early outcomes. *Int J Urol* 2011; 18: 483–487 (V)
  - 21) 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)

## h. 抗利尿ホルモン（デスマプレシン）

Female, overactive bladder と desmopressin をキーワードとして検索して11編が得られ、過活動膀胱診療ガイドライン[第2版]を参考にした3編と他1編を引用した。

### 推奨グレード：保留（保険適用外）

主に小児の夜尿症に対して用いられている<sup>1)</sup>。海外では成人の夜尿症や夜間頻尿<sup>2)</sup>を対象として使用されている（レベル1）。本剤の長期にわたる安全性は比較的高いが、低ナトリウム血症の発生には十分な注意が必要である（レベル1）。本邦では過活動膀胱に対する保険適用はない。

デスマプレシン（1-desamino-8-D-arginine vasopressin: DDAVP）は、合成のバソプレシンアナログである。この薬剤は、血圧に影響することなく強い抗利尿作用を有している。

本邦においては、中枢性尿崩症や尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症を対象とした経口のデスマプレシン製剤が存在するが、過活動膀胱に対する保険適用は有さない。夜間頻尿（2回以上）を有する女性を対象にした低用量デスマプレシン（25 μg）3か月間投与のRCTでは、デスマプレシン群で有意な夜間頻尿の改善とHUSの延長、健康関連QOL、睡眠の質の改善がみられている<sup>3)</sup>。

本邦でも最近、男性の夜間多尿を伴う夜間頻尿に対して承認されたが、女性に対しての保険適用は得ていない<sup>4)</sup>。

### 参考文献

- 1) Glazener CM, Evans JH. Desmopressin for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3): CD002112 (Syst)
- 2) Mattiasson A, Abrams P, van Kerrebroeck P et al. Efficacy of desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind placebo-controlled study in men. *BJU Int* 2002; 89: 855–862 (I)
- 3) Sand PK, Dmochowski RR, Reddy J, van der Meulen EA. Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in women with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study. *J Urol* 2013; 190: 958–964 (I)
- 4) Yamaguchi O, Juul KV, Falahati A et al. Efficacy and safety of 25 and 50 μg 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* 2019. doi: 10.1111/luts.12276 (I)

## i. αアドレナリン受容体遮断薬

Female, overactive bladder と α-adrenergic receptor antagonists をキーワードとして検索して4編が得られたが、新たなものではなく、過活動膀胱診療ガイドライン[第2版]を参考にして4編を引用した。

### 推奨グレード〔女性〕：保留（保険適用外）

α<sub>1</sub>アドレナリン受容体遮断薬（α<sub>1</sub>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。

膀胱頸部にみられるアドレナリン受容体は $\alpha_1$ 受容体であり、3つのサブタイプ( $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$ ,  $\alpha_{1D}$ )が同定されている<sup>1)</sup>。膀胱に分布するサブタイプは主に $\alpha_{1A}$ と $\alpha_{1D}$ であり、 $\alpha_{1A}$ と $\alpha_{1D}$ に選択性が高い $\alpha_1$ 遮断薬は膀胱機能障害にも有効であろうと考えられてきた。しかし、最近では膀胱のアドレナリン受容体は $\beta_3$ 受容体がほとんどであり、 $\alpha$ 受容体サブタイプは少ないことが報告されている<sup>2)</sup>。

女性過活動膀胱に対するタムスロシンの有効性を検討したRCTでは、364例の女性が無作為にタムスロシン0.25, 0.5, 1.0, 1.5 mgとトルテロジン徐放剤4 mg、プラセボの6群に分けられて6週間投与された<sup>3)</sup>。主要評価項目である平均24時間排尿回数については、タムスロシン1.5 mg、トルテロジン4 mgのいずれにおいてもプラセボとの有意差は認められなかった。その他の副次的パラメータおよびQOLにおいても同様の結果であった。

一方、Lowらは14週間のRCTで、女性の下部尿路症状に対するテラゾシンの影響を検討した<sup>4)</sup>。主要評価項目としたIPSS-QOLスコアが2以下になる症例の割合は、テラゾシン群(80%)がプラセボ群(55%)に比較して有意に高かった。また、IPSSが7以下になる割合もテラゾシン群で有意に高かった。他覚的所見についての改善は両群間で差がなかった。

#### 参考文献

- 1) Malloy BJ, Price DT, Price RR et al.  $\alpha_1$ -adrenergic receptor subtypes in human detrusor. *J Urol* 1998; 160: 937–943 (総説)
- 2) 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
- 3) Robinson D, Cardozo L, Terpstra G, Bolodeoku J; Tamsulosin Study Group. A randomized double-blind placebo-controlled multicentre study to explore the efficacy and safety of tamsulosin and tolterodine in women with overactive bladder syndrome. *BJU Int* 2007; 100: 840–845 (I)
- 4) Low BY, Liong ML, Yuen KH et al. Terazosin therapy for patients with female lower urinary tract symptoms: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2008; 179: 1461–1469 (II)

表12 腹圧性尿失禁の治療薬

一般名	用法・用量	推奨グレード
$\beta_2$ アドレナリン受容体作動薬 (クレンブテロール)	1回20 $\mu$ gを1日2回、朝・夕に経口服用 60 $\mu$ g/日を上限とする	B
漢方薬など(補中益気湯、植物抽出物)		C1
三環系抗うつ薬(イミプラミンなど)	小児夜尿症に適応あり	C2
エストロゲン		C2
$\alpha$ アドレナリン受容体刺激薬		保留(保険適用外)
デュロキセチン		保留(保険適用外)

## 2) 腹圧性尿失禁の薬物療法 (表 12)

### 要約

腹圧性尿失禁の病態には多くの因子 (尿道の支持組織, 膀胱頸部機能, 膀胱, 尿道, 骨盤底の神経や筋肉の機能など) が関与している<sup>1)</sup>。解剖学的因子は薬剤により治療することはできないが, 腹圧性尿失禁患者は同じ年齢の尿失禁のない女性に比べて, 静止時尿道内圧が低いとの報告がある<sup>2)</sup>。このようなことから, 理論的にはこの低い尿道閉鎖圧を改善することで治療が可能であると考えられる。

### a. $\beta_2$ アドレナリン受容体作動薬 (クレンブテロール clenbuterol)

Female, stress urinary incontinence と clenbuterol をキーワードとして検索したが, 新たなものはなく, 女性下部尿路症状診療ガイドライン (第 1 版) を参考にして 5 編を引用した。

#### 推奨グレード: B

$\beta_2$  アドレナリン受容体作動薬であるクレンブテロールは気管支喘息などの治療薬として用いられている薬剤であるが, 外尿道括約筋の収縮を増強させると考えられ, 腹圧性尿失禁の治療薬としての可能性が指摘されていた<sup>3)</sup> (レベル 2)。本邦では腹圧性尿失禁に対する保険適用を有している。

一般的に  $\beta$  アドレナリン受容体の刺激は尿道内圧を低下させるとされているが<sup>4)</sup>,  $\beta_2$  アドレナリン受容体作動薬は横紋筋の速筋の収縮力を高め, 遅筋の収縮力を低下させることが報告されている<sup>5)</sup>。

165 例の腹圧性尿失禁を有する女性を対象とした RCT では, パッドテストでのパッドの重量は 2 群間で有意差は認めなかったが, クレンブテロール群では最大尿道閉鎖圧がプラセボに比較して有意に増加した (+3.3 cmH<sub>2</sub>O vs -1.5 cmH<sub>2</sub>O) と報告されている<sup>6)</sup>。本邦においてはこれらの結果を踏まえて, 腹圧性尿失禁治療薬として承認されている。また, 61 例の腹圧性尿失禁の女性患者に対して行われた 12 週間の本剤と骨盤底筋訓練単独および併用群の RCT では, クレンブテロール群と併用群で骨盤底筋訓練単独群に比較して有意の改善が観察されている<sup>7)</sup>。副作用としては手指振戦, 頻脈などが報告されている<sup>6)</sup>。

最近では報告も少なく, 本剤の腹圧性尿失禁に対する治療効果の評価にはさらなる RCT が必要と考えられる。

### b. 漢方薬など (補中益気湯, 植物抽出物)

Female, stress urinary incontinence と oriental medicine をキーワードとして検索したが, 新たなものはなく, 女性下部尿路症状診療ガイドライン (第 1 版) を参考にして 3 編を引用した。

**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、補中益気湯や薬用ペポカボチャ種子抽出エキスおよび大豆胚芽抽出エキスの混合加工食品は、女性の腹圧性尿失禁に対して有効との報告がある（レベル4）。

女性腹圧性尿失禁患者 13 例に対して補中益気湯の 4 週間の投与は有意差はなかったものの、パッドテストの重量、尿失禁回数は減少傾向、QOL に関するパラメータは改善傾向で副作用は重篤なものではなく、患者満足度も高かったと報告されている<sup>8)</sup>。

また、薬用ペポカボチャ種子抽出エキスおよび大豆胚芽抽出エキスの混合加工食品 (PEP) を腹圧性尿失禁を有する女性 50 例に 6 週間摂取させた結果、尿失禁の平均回数は有意に減少し、PEP 摂取によると思われる副作用が 8.0% にみられたが、その程度はいずれも軽度であったと報告されている<sup>9)</sup>。大豆胚芽抽出エキスは作用の弱いイソフラボン由来の植物性エストロゲンを含有しているとされている<sup>10)</sup>。

**c. 三環系抗うつ薬**

Female, stress urinary incontinence と imipramine をキーワードとして検索したが、新たなものはなく、女性下部尿路症状診療ガイドライン（第 1 版）を参考にして 2 編を引用した。

**推奨グレード：C2**

イミプラミン、アミトリプチリン、クロミプラミンは第一世代の抗うつ薬であり、本邦でも小児夜尿症に保険適用がある。過活動膀胱治療薬としても使用されることがある。腹圧性尿失禁に対する有用性を裏付けるエビデンスは十分とはいえない（レベル 4）。

本剤は尿道で、アドレナリン作動性神経終末におけるノルアドレナリンとセロトニンの再取込みを抑制することにより、尿道平滑筋を収縮させると考えられる。30 例の腹圧性尿失禁患者で本剤 75 mg の服用で、21 例で禁制が獲得され、最大尿道閉鎖圧が 34 mmHg から 48 mmHg に増加した<sup>11)</sup>。腹圧性尿失禁 40 例に対し、1 回 25 mg 1 日 3 回、3 カ月間の服用により、パッドテストで 35% の治癒率が認められ、尿流動態検査のパラメータも有意に改善し、治療成功例は 60% と報告されている<sup>12)</sup>。しかし、これまで本剤の腹圧性尿失禁に対する RCT は報告されていない。

**d. エストロゲン (estrogen)**

Female, stress urinary incontinence と estrogen をキーワードとして検索したが、新たなものはなく、女性下部尿路症状診療ガイドライン（第 1 版）を参考にして 8 編を引用した。

## 推奨グレード：C2

エストロゲンの腹圧性尿失禁に対する効果については数多くの臨床研究がなされているにもかかわらず、議論が多い<sup>13)</sup>。有効性を示唆するような報告もみられるが、いずれも小規模な症例集積研究であり、無作為・盲検化の試験ではない。最近の報告では腹圧性尿失禁に対する本剤の効果はほとんどないとされている（レベル1）。また、エストロゲン製剤のタイプが異なることや様々な用量が使われていることも問題を複雑にしている原因である。

2つのメタアナリシスがある。一つは閉経後女性のあらゆる原因の尿失禁に対するエストロゲンの効果について検討されている<sup>14)</sup>。この報告によると、すべての患者に主観的な改善が認められたと報告されている。しかし、他覚的所見では失禁量に有意差がなく、最大尿道閉鎖圧は有意に増加しているものの、この結果は大きな改善を示している一つの研究に影響されていた。別のメタアナリシスは8つのコントロールスタディと14の非コントロールスタディの解析で、すべてのタイプのエストロゲン治療が含まれている<sup>15)</sup>。この結果、エストロゲン治療は腹圧性尿失禁に対して有効な治療ではなく、しばしば併存する尿意切迫感や頻尿に対して有効かもしれないと結論付けられている。

近年の報告では、尿流動態的な腹圧性尿失禁に対するエストロゲンの効果はほとんど認められないとされている<sup>16, 17)</sup>。

骨盤底筋訓練とエストリオール（1 mg/日）の併用療法の効果が閉経後女性66例の腹圧性尿失禁に対して検討されている。併用療法によりその有効性が認められているものの、エストロゲン単独での治療は腹圧性尿失禁には有効とは思われないと報告されている<sup>18)</sup>。最近の報告でも、単独療法の有効性については否定的な報告が多い<sup>16, 17, 19, 20)</sup>。

## e. $\alpha$ アドレナリン受容体刺激薬

Female, stress urinary incontinence と  $\alpha$ -adrenergic receptor agonists をキーワードとして検索したが、新たなものはなく、女性下部尿路症状診療ガイドライン（第1版）を参考にして3編を引用した。

### 推奨グレード：保留（保険適用外）

交感神経 $\alpha$ アドレナリン受容体刺激薬は尿道平滑筋の収縮を生じ、尿道抵抗を増加させる<sup>21, 22)</sup>。腹圧性尿失禁に対しては本邦では保険適用とされていないが、過去に経験的に使われてきた経緯がある（レベル4）。

アドレナリン受容体のサブタイプ選択性がない薬剤として、エフェドリン、フェニルプロパノールアミンがあり、これらは交感神経の $\alpha$ 、 $\beta$ 受容体を刺激する。ミドドリン、メトキサミンは $\alpha_1$ 受容体に選択性が高い薬剤である。フェニルプロパノールアミンやミドドリンは腹圧性尿失禁の治療薬として承認されている国もある。ミドドリンは起立性低血圧、本態性低血圧の治療薬であり、本邦でも以前腹圧性尿失禁に対する臨床試験（治験）が行われたことがある。

$\alpha$ アドレナリン受容体刺激薬を腹圧性尿失禁に用いる際には、血管収縮に伴う血圧上昇、不眠、頭痛、動悸、不整脈などの副作用が問題となる<sup>21,22)</sup>。フェニルプロパノールアミンは、食欲抑制剤や感冒薬に含まれ、脳出血に対するリスクが高まることが報告されている<sup>23)</sup>。

## f. デュロキセチン (duloxetine)

Female, stress urinary incontinence と duloxetine をキーワードとして検索し5編が得られ、女性下部尿路症状診療ガイドライン(第1版)を参考にした7編と他1編を引用した。

### 推奨グレード：保留(保険適用外)

デュロキセチンはセロトニンとノルアドレナリンの再取込み阻害薬であり、動物実験で、蓄尿期に括約筋の活動を有意に増加させることが報告されている<sup>24)</sup>。本邦では腹圧性尿失禁に対する保険適用はないが、抗うつ薬として市販されている。腹圧性尿失禁に対しては欧州で承認されている。海外の報告によると、腹圧性尿失禁に対して有意に尿失禁回数を減少させ、QOLを改善することが示されている(レベル1)。また、本剤と骨盤底筋訓練の併用療法の有用性が指摘されている(レベル2)。副作用としては胃腸障害(悪心、便秘、下痢)、頭痛、めまいなどのほかに、重篤なものとして脳内のセロトニン濃度が高くなり過ぎることによるセロトニン症候群、悪性症候群なども挙げられている。効果のわりには副作用や中止例が多いことが問題となっている。

海外では多くのRCTが存在する。米国における553例の腹圧性尿失禁患者を対象とした第II相試験では、デュロキセチンは用量依存性に尿失禁回数を減少させた。尿失禁の減少率はプラセボの41%に比較して、本剤20mg、40mg、80mgでそれぞれ54%、59%、64%であったと報告されている<sup>25)</sup>。中止率はプラセボの5%に比較してそれぞれの薬剤濃度で9%、12%、15%であり、最も多かった有害事象は悪心であった。458例を対象とした第III相試験では本剤40mgとプラセボの比較により、尿失禁回数の減少とQOLの改善が観察されている<sup>26)</sup>。この試験でも最も多い副作用は悪心であり、25.1%(プラセボ3.9%)に認められた。

さらに、腹圧性尿失禁に対する手術を待機している患者109例に対して行われた試験では、プラセボ群に比較して有意の尿失禁回数の減少とQOLの改善が観察されている<sup>27)</sup>。また、20%の患者が手術を回避して本剤の服用を希望したとされている。

本剤40mgと骨盤底筋訓練の併用療法については、本剤、および本剤と骨盤底筋訓練の併用群はプラセボあるいは骨盤底筋訓練の単独群に比較して良好な結果であったと報告されている<sup>28)</sup>。長期の効果についての報告では、30カ月での有効性は維持されていたが、薬剤投与症例の19.5%が30カ月の間に薬剤を中止しており、長期の有効性の解釈には中止率も考慮する必要がある<sup>29)</sup>。

デュロキセチンの腹圧性尿失禁に対するCochrane Database Syst Revでは、本剤(1回40mg 1日2回投与)の自覚的改善率は10.8%と、プラセボの7.7%に比較して有意に高

い結果であった〔相対リスク (RR) = 1.42, 95% CI 1.02–1.98,  $p = 0.04$ 〕<sup>30)</sup>。副作用については、悪心が最も頻度の高い副作用で 23～25% に認められ、これが中止の主な理由であった。その他の副作用は、嘔吐、便秘、口内乾燥、倦怠感、めまいなどが挙げられ、全体的な相対リスクは 1.30 (95% CI 1.23–1.37) であった。中止率は本剤群で 17%、プラセボ群で 4% と報告されている。

最近のデュロキセチンの有用性と欠点を検討したシステマティックレビューでは、デュロキセチンはプラセボに比較して有意に尿失禁回数や尿失禁に関係する QOL を改善するが、副作用による中止率などが高く、欠点のほうが利点を上回っていることを指摘している<sup>31)</sup>。

## 参考文献

- 1) Mostwin J, Bourcier A, Haab F et al. Pathophysiology of urinary incontinence, fecal incontinence and pelvic organ prolapse. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A eds. Incontinence. Edition 2005. Plymouth, UK: Health Publications; 2005, p.423–484
- 2) Hilton P, Stanton SL. Urethral pressure measurement by microtransducer: the results in symptom-free women and in those with genuine stress incontinence. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90: 919–933
- 3) Kishimoto T, Morita T, Okamiya Y et al. Effect of clenbuterol on contractile response in periurethral striated muscle of rabbits. *Tohoku J Exp Med* 1991; 165: 243–245
- 4) Anderson KE. Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 253–308 (総説)
- 5) Fellenius E, Hedberg R, Holmberg E, Waldeck B. Functional and metabolic effects of terbutaline and propranolol in fast- and slow-contracting skeletal muscle in vitro. *Acta Physiol Scand* 1980; 109: 89–95
- 6) Yasuda K, Kawabe K, Takimoto Y et al; Clenbuterol Clinical Research Group. A double-blind clinical trial of a  $\beta_2$ -adrenergic agonist in stress incontinence. *Int Urogynecol J* 1993; 4: 146–151 (I)
- 7) Ishiko O, Ushiroyama T, Saji F et al.  $\beta_2$ -adrenergic agonists and pelvic floor exercises for female stress incontinence. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 71: 39–44 (II)
- 8) 井上 雅, 横山光彦, 石井亜矢乃 ほか. 女性腹圧性尿失禁に対する補中益気湯の有用性に関する検討. *日東洋医誌* 2010; 61: 853–855 (IV)
- 9) 柳沢 瑛, 佐藤 泉. 薬用ペポカボチャ種子抽出エキスおよび大豆胚芽抽出エキスの混合加工食品の腹圧性尿失禁に対する有用性試験. *医と薬学* 2003; 50: 313–322 (IV)
- 10) Murkies AL, Wilcox G, Davis SR. Clinical review 92. Phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 297–303 (総説)
- 11) Gilja I, Radej M, Kovačić M, Parazajder J. Conservative treatment of female stress incontinence with imipramine. *J Urol* 1984; 132: 909–911 (総説)
- 12) Lin HH, Sheu BC, Lo MC, Huang SC. Comparison of treatment outcomes of imipramine for female genuine stress incontinence. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 1089–1092 (IV)
- 13) Hextall A. Oestrogens and lower urinary tract function. *Maturitas* 2000; 36: 83–92 (総説)
- 14) Fantl JA, Cardozo L, McClish DK; Hormones and Urogenital Therapy Committee. Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: a meta-analysis. First report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 12–18 (Meta)
- 15) Sultana CJ, Walters MD. Estrogen and urinary incontinence in women. *Maturitas* 1994; 20: 129–138 (I)
- 16) 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)
- 17) Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005; 293: 935–948 (I)
- 18) Ishiko O, Hirai K, Sumi T et al. Hormone replacement therapy plus pelvic floor muscle exercise for postmenopausal stress incontinence. A randomized, controlled trial. *J Reprod Med* 2001; 46: 213–220 (II)
- 19) Al-Badr A, Ross S, Soroka D, Drutz HP. What is the available evidence for hormone replacement therapy in women with stress urinary incontinence? *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25: 567–574 (総説)

- 20) Robinson D, Cardozo L. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. *Urology* 2003; 62 (4 Suppl): 45–51 (総説)
- 21) Cannon TW, Yoshimura N, Chancellor MB. Innovations in pharmacotherapy for stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003; 14: 367–372 (総説)
- 22) Zinner NR, Koke SC, Viktrup L. Pharmacotherapy for stress urinary incontinence. Present and future options. *Drugs* 2004; 64: 1503–1516 (総説)
- 23) Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 2000; 343: 1826–1832 (III)
- 24) Katofiasc MA, Nissen J, Audia JE, Thor KB. Comparison of the effects of serotonin selective, nor-epinephrine selective, and dual serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors on lower urinary tract function in cats. *Life Sci* 2002; 71: 1227–1236
- 25) Norton PA, Zinner NR, Yalcin I, Bump RC; Duloxetine Urinary Incontinence Study Group. Duloxetine versus placebo in the treatment of stress incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 40–48 (I)
- 26) Millard R, Moore K, Yalcin K, Bump R. Duloxetine vs. placebo in the treatment of stress urinary incontinence: a global phase 3 study. *Neurourol Urodyn* 2003; 22: 482–483 (ICS2003)
- 27) Cardozo L, Drutz HP, Baygani SK, Bump RC; Duloxetine Severe UI Study Group. Pharmacological treatment of women awaiting surgery for stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 511–519 (II)
- 28) Ghoniem GM, Van Leeuwen JS, Elser DM et al; Duloxetine/Pelvic Floor Muscle Training Clinical Trial Group. A randomized controlled trial of duloxetine alone, pelvic floor muscle training alone, combined treatment and no active treatment in women with stress urinary incontinence. *J Urol* 2005; 173: 1647–1653 (I)
- 29) Bump RC, Voss S, Beardsworth A et al. Long-term efficacy of duloxetine in women with stress urinary incontinence. *BJU Int* 2008; 102: 214–218 (III)
- 30) Mariappan P, Ballantyne Z, N'Dow JM, Alhasso AA. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRI) for stress urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD004742 (Syst)
- 31) Maund E, Guski LS, Göttsche PC. Considering benefits and harms of duloxetine for treatment of stress urinary incontinence: a meta-analysis of clinical study reports. *CMAJ* 2017; 189: E194-E203 (Meta)

表 13 排出障害の治療薬

一般名	用法・用量	推奨グレード
排尿筋の収縮力を増強させる薬剤		
ベタネコール	1日30～50mgを3～4回に分けて経口服用	C1
ジスチグミン	1日5mgを経口服用	C1
尿道抵抗を減弱させる薬剤		
αアドレナリン受容体遮断薬		
ウラピジル	1日30mg(1回15mg1日2回)より服用を開始し、1～2週間の間隔をおいて1日60mgに漸増。症状により適宜増減するが、1日最高服用量は90mgまで	B
その他のαアドレナリン受容体遮断薬 (タムスロシン、ナフトピジル、 テラゾシン)		保留(保険適用外)

### 3) 排出障害の薬物療法 (表 13)

**要約** 主に排尿筋の収縮力を増強させる薬剤，尿道抵抗を減弱させる薬剤が用いられる。排尿筋収縮は，主に副交感神経の刺激により，コリン作動性神経の終末からアセチルコリンが放出され，膀胱平滑筋のムスカリン受容体に結合することにより起こされる。そのため，この神経伝達系を増強させる薬剤，あるいは膀胱平滑筋を直接刺激する薬剤が有効と考えられる。

尿道抵抗を減弱させる薬剤としては $\alpha$ アドレナリン受容体遮断薬があるが，ほとんどの薬剤は前立腺肥大症に伴う排尿障害に対して保険適用を有するため，女性に使用できる薬剤は限られている。

#### a. 排尿筋の収縮力を増強させる薬剤

##### (1) ベタネコール (bethanechol)

Female, voiding dysfunction または voiding symptoms と bethanechol をキーワードとして検索したが，新たなものはなく，女性下部尿路症状診療ガイドライン (第 1 版) を参考にして 5 編を引用した。

**推奨グレード: C1**

アセチルコリン類似の薬剤の一つであり<sup>1)</sup>，類似の薬剤の正常膀胱平滑筋収縮作用の強さはカルバコール>アセチルコリン>ベタネコール>プロピニルコリンとされている。ベタネコールは，アセチルコリンよりもアセチルコリンエステラーゼにより分解されにくいために臨床で使用可能となっている<sup>2,3)</sup>。また，アセチルコリンに比べて膀胱と消化管への作用が主で，心血管系への副作用が少ないことも臨床上是メリットとなっている (レベル 3)。

作用機序としては，膀胱平滑筋のムスカリン受容体に働き，膀胱平滑筋の収縮を増強することで排尿筋圧を増加させると考えられる<sup>4,5)</sup>。しかし，ニコチン作用を弱いながら有しているために尿道内圧を増加させ，逆に残尿を増加させる場合があるので，注意が必要である。

排尿筋収縮力の低下があるような症例がよい適応であるが，膀胱頸部に閉塞のある症例では禁忌である。また，下部尿路閉塞が疑われるような症例では， $\alpha$ アドレナリン受容体遮断薬など尿道抵抗を低下させるような薬剤との併用療法が推奨される。一般に使用される量 (1 日 30~50 mg, 1 日 3~4 回) では心血管系にはほとんど作用しないが，投与量が多くなると血管拡張，徐脈，心拍出量の低下などがみられる。

##### (2) ジスチグミン (distigmine)

Female, voiding dysfunction または voiding symptoms と distigmine をキーワードとして検索したが新たなものはなく，女性下部尿路症状診療ガイドライン (第 1 版) を参考にして 3 編を引用した。

**推奨グレード：C1**

アセチルコリンを分解するコリンエステラーゼを阻害することにより、アセチルコリンの作用を増強する効果を有する。コリンエステラーゼ阻害薬の一つである。ジスチグミンの作用時間は12～24時間と長く、診療に用いられており、膀胱内圧を上昇させる作用がある<sup>1,6)</sup>。一般的には排尿筋の収縮力の低下をきたすような神経因性膀胱の症例で使用される(レベル3)。

投与量は以前1日5～20mgとされていたが、1日投与量が多いほどコリン作動性副作用の重篤症例(死亡例を含む)の推定発現率が高く、また1日5mg投与での死亡症例は認められていないなどの結果から、安全性を重視して2010年より1日1錠(5mg)に限定された。

ジスチグミンの服用により軽度の腹痛や下痢はしばしばみられることがあるが、重篤な副作用として、コリン作動性クリーゼがある<sup>7)</sup>。投与開始2週間以内での発現が多く報告されていることから、「特に投与開始2週間以内はコリン作動性クリーゼの徴候(初期症状：悪心・嘔吐、腹痛、下痢、唾液分泌過多、気道分泌過多、発汗、徐脈、縮瞳、呼吸困難など、臨床検査：血清コリンエステラーゼ低下)に注意すること」とされている。

冠動脈の痙攣などの重篤な副作用も報告されており、注意が必要である。消化管、尿路の器質的閉塞のある患者、迷走神経緊張のある患者、脱分極性筋弛緩薬投与中の患者は禁忌である。

**b. 尿道抵抗を減弱させる薬剤****αアドレナリン受容体遮断薬****(1) ウラピジル(urapidil)**

Female, voiding dysfunction または voiding symptoms と urapidil をキーワードとして検索したが新たなものはなく、女性下部尿路症状診療ガイドライン(第1版)を参考にしして3編を引用した。

**推奨グレード：B**

αアドレナリン受容体遮断薬のほとんどは前立腺肥大症治療薬であり、女性で唯一使用可能な薬剤はウラピジルである。本来は降圧薬として使用されていたが、1995年に前立腺肥大症に、1999年にはαアドレナリン受容体遮断薬としては世界ではじめて神経因性膀胱に伴う排出障害に対しての適用が認められた(レベル2)。α<sub>1</sub>受容体サブタイプへの選択性は認められていないが、他のαアドレナリン受容体遮断薬に比べるとα<sub>2</sub>受容体遮断作用が強いとされている。一般的には1日30mgを2回に分けて投与開始し、効果が不十分なときには60mgまで増量する(1日最高投与量は90mg)。

本邦で神経因性膀胱に対してプラセボ、30mg、60mgの3群で行われた試験の結果で

は、膀胱内圧測定では変化を認めなかったが、60 mg 投与群では内圧尿流検査での最大尿流時膀胱内圧や排尿回数の有意な低下が認められ、30 mg または 60 mg 投与群で最大および平均尿流率の増加や残尿量の低下が認められた<sup>8)</sup>。 $\alpha$  アドレナリン受容体遮断薬としては、世界ではじめて神経因性膀胱に伴う排出障害に対して有効性が示された。また、最大および平均尿流率ではプラセボとの差はみられなかったが、内圧尿流検査で同様の結果や残尿量の低下に加えて、症状スコアで有意な改善が確認されている<sup>9)</sup>。神経因性膀胱患者で、コリン作動薬とウラピジルの併用療法が単独療法に比較して有効性が高いことも報告されている<sup>10)</sup>。

## (2) その他の $\alpha$ アドレナリン受容体遮断薬

Female, voiding dysfunction または voiding symptoms と  $\alpha$  adrenergic receptor antagonists をキーワードとして検索し 8 編が得られ、女性下部尿路症状診療ガイドライン(第 1 版)を参考にした 4 編と他 1 編を引用した。

### 推奨グレード〔女性〕：保留(保険適用外)

最近、 $\alpha_{1D/A}$  遮断薬であるナフトピジルの神経因性排出障害の患者(男性 40 例、女性 42 例)に対する効果が検討され、内圧尿流検査において、最大尿流時排尿筋圧が有意に低下し、最大尿流率が有意に増加し、男性のみならず女性においても残尿率、残尿量、IPSS 総スコアは有意に低下したと報告されている<sup>11)</sup>。

テラゾシンの女性の下部尿路症状(IPSS $\geq$ 8)に対する報告では、症状の改善効果は認められるものの尿流動態検査での有意な改善は認められなかったとの報告がある<sup>12)</sup>。

一方で、下部尿路閉塞、あるいは排尿筋低活動を有する女性患者においてタムスロシン 0.2 mg の投与により IPSS (排尿・蓄尿症状)に加えて、最大尿流率や残尿量の有意な改善がみられたとの報告もある<sup>13,14)</sup>。

最近、排出障害を有する女性 187 例を対象としアルフゾシンとプラセボの 2 群で行われた RCT では、8 週間の治療後に AUA-SS (American Urological Association Symptoms Score)、Bristol FLUTS 質問票、排尿日誌、最大尿流量、残尿量などに 2 群間で差はなかったと報告されている<sup>15)</sup>。

## 参考文献

- 1) Khurana RK. Cholinergic dysfunction in Shy-Drager syndrome: effect of the parasympathomimetic agent, bethanechol. *Clin Auton Res* 1994; 4: 5–13 (III)
- 2) Diokno AC, Koppenhoefer R. Bethanechol chloride in neurogenic bladder dysfunction. *Urology* 1976; 8: 455–458 (III)
- 3) Lapedes J. Neurogenic bladder. Principles of treatment. *Urol Clin North Am* 1974; 1: 81–97 (総説)
- 4) King JA, Huddart H, Staff WG. Effect of choline ester analogues, noradrenaline and nifedipine on normal and hypertrophied human urinary bladder detrusor muscle. *Gen Pharmacol* 1998; 30: 131–136
- 5) O'Donnell PD, Hawkins WH. Effects of subcutaneous bethanechol on bladder sensation during cystometry. *Urology* 1993; 41: 452–454
- 6) Philp NH, Thomas DG. The effect of distigmine bromide on voiding in male paraplegic patients with reflex micturition. *Br J Urol* 1980; 52: 492–496 (IV)
- 7) Hameed A, Charles TJ. Cholinergic crisis following treatment of postoperative urinary retention with distigmine bromide. *Br J Clin Pract* 1994; 48: 103–104 (IV)

- 8) Yasuda K, Yamanishi T, Kawabe K et al. The effect of urapidil on neurogenic bladder: a placebo controlled double-blind study. *J Urol* 1996; 156: 1125–1130 (I)
- 9) Yamanishi T, Yasuda K, Homma Y et al. A multicenter placebo-controlled, double-blind trial of urapidil, an  $\alpha$ -blocker, on neurogenic bladder dysfunction. *Eur Urol* 1999; 35: 45–51 (I)
- 10) Yamanishi T, Yasuda K, Kamai T et al. Combination of a cholinergic drug and an  $\alpha$ -blocker is more effective than monotherapy for the treatment of voiding difficulty in patients with underactive detrusor. *Int J Urol* 2004; 11: 88–96 (II)
- 11) Takeda M, Homma Y, Araki I et al; the Japanese Naftopidil Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction Study Group. Predictive factors for the effect of the  $\alpha$ 1-D/A adrenoceptor antagonist naftopidil on subjective and objective criteria in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction. *BJU Int* 2011; 108: 100–107 (III)
- 12) Low BY, Liong ML, Yuen KH et al. Terazosin therapy for patients with female lower urinary tract symptoms: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2008; 179: 1461–1469 (I)
- 13) Chang SJ, Chiang IN, Yu HJ. The effectiveness of tamsulosin in treating women with voiding difficulty. *Int J Urol* 2008; 15: 981–985 (IV)
- 14) Lee KS, Han DH, Lee YS et al. Efficacy and safety of tamsulosin for the treatment of non-neurogenic voiding dysfunction in females: a 8-week prospective study. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 117–122 (III)
- 15) Lee YS, Lee KS, Choo MS et al. Efficacy of an alpha-blocker for the treatment of nonneurogenic voiding dysfunction in women: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int Neurourol J* 2018; 22: 30–40 (I)

### c. 低活動膀胱に対する新規薬剤の開発

最近、低活動膀胱患者を対象とした臨床試験が行われている。

TAC302 はシクロヘキセノン長鎖飽和脂肪アルコールで、フランスのパスツール研究所が東南アジアに生息する *Hygrophilia erecta* Hichr から抽出したもので、ベトナムやインドでは伝統的な創傷治療薬として使われてきた。TAC302 は神経突起の伸長作用を有することから神経栄養因子作用 (neurotrophic factor action) があるといわれており、神経細胞の生存、成長、機能維持、神経損傷の修復、末梢神経の再生などの作用が認められている。現在、過活動膀胱を有する排尿筋低活動患者を対象とした臨床試験 (治験) が進行中である<sup>1)</sup>。

また、ASP8302 はムスカリン M<sub>3</sub> 受容体陽性アロステリック修飾物質である。陽性アロステリック修飾物質 (positive allosteric modulator: PAM) とは、内因性アゴニスト結合部位とは異なる部位 (アロステリック部位) に結合し、内因性アゴニスト活性を促進する。単独では作用せず、内因性アゴニスト受容体活性時のみの活性を調節するため受容体選択性を得やすい。また、不必要な受容体活性化や受容体サブタイプ非選択的な副作用を回避できると考えられる。現在、低活動膀胱患者を対象とした第 II 相試験が進行中である<sup>2)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Exploratory study of TAC-302 in detrusor underactivity patients with overactive bladder. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03175029>
- 2) 新薬開発一覽2019年4月版. Pharm Tech Japan online. <https://ms.jiho.jp/NewMedicine.pdf#search=ASP8302>

### 3 神経変調療法 (表 14)

神経変調療法，すなわち電気・磁気刺激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電気刺激療法など種々のものがある。

#### 1) 電気刺激療法 (electrical stimulation: ES)

Female (女性) および lower urinary tract symptoms (下部尿路症状)， urinary symptoms (排尿症状)， overactive bladder (過活動膀胱)， かつ電気刺激療法 (electrical stimulation) をキーワードとして検索し，201 編の原著論文を得た。うち 2011 年以降の本治療法に関する RCT 5 編を含めて 7 編を引用し，女性下部尿路症状診療ガイドライン (第 1 版)<sup>1)</sup> を参考にした。

#### 推奨グレード：B

切迫性，腹圧性尿失禁ともに有効である。Sham 刺激，骨盤底筋訓練，バイオフィードバック訓練，薬物療法，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，刺激条件など方法が一定していない (レベル 2)。

電気刺激療法 (ES) には骨盤底電気刺激療法，干渉低周波療法，経皮的後脛骨神経刺激療法，仙骨神経刺激療法など種々のものがあるが，本邦では，干渉低周波療法と仙骨神経刺激療法が保険適用となっている。仙骨神経刺激療法と経皮的 (後脛骨) 神経刺激療法については後述する。

腹圧性尿失禁に対しては骨盤底筋の収縮性を高め，切迫性尿失禁に対しては排尿筋過活動を抑制する。腹圧性尿失禁，切迫性尿失禁に対する有効性はともに，治癒 30～50%，改善 60～70% と報告されている<sup>2)</sup>。電気刺激療法の刺激条件は，腹圧性尿失禁には周波数 20～50 Hz など種々の報告があり，通常筋疲労の予防のために on-off の duty cycle を用いる<sup>2)</sup>。強度は耐えられる最大強度が多い。過活動膀胱に対しては，10～20 Hz の範囲での報告が多い。電極は経腔的と表面電極が用いられる<sup>2)</sup>。

2010 年までの報告では，sham (プラセボ) 刺激，無治療との比較，骨盤底筋訓練との比較，バイオフィードバック訓練 (あるいは骨盤底筋訓練) と ES との併用療法との比較，過活動膀胱における抗コリン薬 (あるいは併用) との比較などがあり，切迫性，腹圧性

表 14 神経変調療法

治療法	推奨グレード
電気刺激療法 (ES)	B
磁気刺激療法 (MS)	A
仙骨神経刺激療法 (SNS)，仙骨神経変調療法 (SNM)	B
後脛骨神経刺激療法 (PTNS)	保留 (保険適用外)
その他の電気刺激療法 [陰部神経刺激療法 (PNS) など]	保留 (保険適用外)

尿失禁ともに有意な効果が報告されているが、大規模試験による報告は少ない<sup>1)</sup>。副作用は、ほとんどみられないか、刺激による疼痛などであった<sup>3)</sup>。〔第1版<sup>1)</sup>参照〕

2011年以降の論文では、排尿筋過活動の症例に対し、行動療法群(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、行動療法・薬物療法併用群の3群を比較したRCT(46例)では、行動療法群および併用群のほうが、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>。過活動膀胱の女性315例を経腔的電気刺激療法、エストロゲン経腔投与、電気刺激+エストロゲンの3群に無作為に割り付け検討した結果、すべての群で改善がみられたが、尿意切迫感の改善は併用群が単独の2群より、また尿失禁は電気刺激療法群と併用群がエストロゲン単独群よりも有意な改善がみられた<sup>5)</sup>。

腹圧性尿失禁におけるRCTでは、表面電極、腔内電極における電気刺激療法と無治療(各15例)との比較において、電気刺激の2群はともに対照に比べて有意に尿失禁、KHQによるQOLの改善がみられた<sup>6)</sup>。腹圧性尿失禁と性機能障害をもつ114例の女性に電気刺激療法(詳細不明)と骨盤底筋訓練併用、および骨盤底筋訓練単独を比較した報告(IPSU trial)では、性機能はともに改善したが、尿失禁の有意な改善はみられなかった<sup>7)</sup>。腹圧性尿失禁(102例)における、表面電極筋電図補助によるバイオフィードバック訓練+経腔的電気刺激の併用、およびsham刺激との併用によるRCTでは、8週、16週後のパッドテストにおける尿失禁量は有意に前者が少なく、I-QOL(Incontinence Quality of Life)も有意に改善し、骨盤底筋収縮力も前者で有意に増強した<sup>8)</sup>。

## 2) 磁気刺激療法 (magnetic stimulation: MS)

Female(女性)およびlower urinary tract symptoms(下部尿路症状)、urinary incontinence(尿失禁)、overactive bladder(過活動膀胱)、かつ磁気刺激療法(magnetic stimulation)をキーワードとして検索し、12編の原著論文を得た(ほとんどが電気刺激療法と重複)。うち2011年以降の本治療法に関するRCTの4編を含めた8編を引用した。

### 推奨グレード:A

電気刺激と機序は同様であり、着衣の状態でも刺激することができる。切迫性、腹圧性尿失禁に対してsham刺激を対照としたRCTなどの報告がある。本邦では、薬物療法抵抗性のある(あるいは薬物が使用できない)尿失禁を伴う成人女性過活動膀胱患者が保険適用である(レベル1)。

磁気刺激療法は、電気刺激と機序は同様であるが、衣服、皮膚、骨などを貫通するので、肛門や腔電極を挿入することなく、着衣の状態でも神経、筋を刺激することができる。刺激する標的は、仙髄神経あるいは骨盤底(椅子式の刺激装置)であるが、現在では、椅子式の刺激装置による骨盤底の連続刺激を行うことが主流になっている。仙髄神経を刺激する方法のRCTとしては、2010年までに3編みられたが、それ以後の論文はみられない<sup>1)</sup>。

2010年までに椅子式の磁気刺激装置におけるRCTは6編みられ、切迫性、混合性、

腹圧性尿失禁における，sham（プラセボ）刺激に対する有用性などが報告されている。刺激条件は電気刺激療法と同様で，過活動膀胱に対しては連続刺激で10～20 Hz，腹圧性尿失禁に対しては，on-offをつけた間欠刺激で，20～50 Hzで設定されている。腹圧性尿失禁における治癒率，有効率はそれぞれ29～53%，86～94%で，切迫性尿失禁ではそれぞれ20～25%，50～85%と報告されている。〔第1版<sup>1)</sup>参照〕

1998年から2014年までの，sham刺激と比較したRCTのシステマティックレビューでは，腹圧性尿失禁（3編），切迫性尿失禁（2編），混合性尿失禁（1編），過活動膀胱（1編）をまとめた結果，実刺激はsham刺激に対し2.3倍有効であった（ $p < 0.001$ ）<sup>9)</sup>。

2011年以降の原著論文としては，本邦において，薬物療法抵抗性の（あるいは薬物が使用できない）尿失禁を伴う女性過活動膀胱患者を対象とした大規模RCTが行われ，sham刺激に対する1週間あたりの平均尿失禁回数の変化量（主要評価項目），平均1回排尿量の変化量，尿意切迫感回数，QOLスコア（副次評価項目）における優越性が証明された<sup>10)</sup>。この結果により，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に対して」保険が適用された。

この保険適用における対象患者は，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症状改善が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となっている。治療回数は，「1週間に2回まで，6週間を限度とし算定できる。ただし，6週間を一連とし，1年間に2回までを限度とする」となっている。

腹圧性尿失禁に対するRCTでは，マレーシアのsham刺激との比較試験（120例）において，2カ月後には実刺激の75%が有効例であったのに対し，sham刺激は21.7%（ $p < 0.001$ ）であった。RCT後のフォローでは希望のあった65例に追加の実刺激を行ったが，14カ月後の有効例は，32追加セッションを行った75.0%，次いで16セッションの症例（68～72%），実刺激治療を行わなかった症例（21.1%）の順であった（ $p < 0.001$ ）<sup>11)</sup>。本邦におけるRCTでは，39例の腹圧性尿失禁に対してsham治療とのRCTを行った結果，実刺激は尿失禁回数，尿失禁量，ICIQ-SFスコアの有意な改善が得られたがsham刺激ではみられなかった<sup>12)</sup>。他にRCTではないが，尿失禁（腹圧性尿失禁，切迫性尿失禁，混合性尿失禁を含む）に対し磁気刺激を行い，症状の改善，あるいは尿流動態検査における膀胱容量の増加，最大尿道閉鎖圧の上昇を報告した2編がある<sup>13,14)</sup>。

特殊な磁気刺激療法として，パンツ式の静的磁場による骨盤底刺激療法とsham刺激とを比較したRCT（各50例ずつ）が報告されたが，尿失禁の消失や尿失禁スコアにおける有意な改善はみられなかった<sup>15)</sup>。

### 3) 仙骨神経刺激療法 (sacral nerve stimulation: SNS) または 仙骨神経変調療法 (sacral neuromodulation: SNM)

Female（女性）および，urinary incontinence（尿失禁），overactive bladder（過活動膀胱），かつsacral nerve stimulationまたはsacral neuromodulation（仙骨神経刺激療法）をキーワードとして検索し，1,784編の原著論文を得た（多くが電気刺激療法と重複）。うち2011

年以降の本治療法に関する 8 編を含む 9 編を引用した。

### 推奨グレード：B

有効性および長期治療効果が報告されている。本邦では難治性過活動膀胱が保険適用である（レベル 2）。

体内電気刺激装置を仙骨孔（通常は S3）に植込み、仙髄神経（根）を持続電気刺激することにより、排尿反射を抑制する方法である。第 1 版<sup>1)</sup>では仙髄神経刺激療法としたが、保険適用で採用された手術名に準じて、仙骨神経刺激療法（英文表記では sacral nerve stimulation: SNS となるが、sacral neuromodulation: SNM という表記が一般的であるため、本ガイドラインでは SNM と表記する）とした。侵襲性が高いので、保存的治療が無効であった難治性過活動膀胱（切迫性尿失禁）および便失禁に適用がある。欧米では、排尿障害（尿閉）に対する有効性も報告されている。

装置の植込みの適応を決定するために、通常、一時的（2～4 週）に経皮的テスト刺激でその効果を評価し、効果の期待できるものに対して永続的な植込み術を行うが、最近では、tined-lead を用い、テスト刺激と同時に一次的に植込む装置が使用されている<sup>16, 17)</sup>。

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<sup>17)</sup>。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。SNM における RCT では、2010 年以前では陰部神経刺激療法とのクロスオーバー比較試験（後者が有効）という少数例の報告がある。〔第 1 版<sup>1)</sup> 参照〕

SNM は、便失禁としての適用が認められていたが 2017 年に難治性過活動膀胱患者に対して保険適用となった。

2011 年以降の RCT では以下の報告がある。147 例の OAB に対し、SNM と薬物療法（抗コリン薬）を RCT に割り付け 6 カ月治療した結果、SNM のほうが有意に治療成功例が多かった（61% vs 42%）<sup>18)</sup>。ボツリヌス毒素膀胱内注入手術（192 例）と SNM（189 例）の比較（ROSETTA 試験）では、6 カ月後においては前者に少数ながら有意な尿失禁回数の減少がみられ（-3.9 回 vs -3.3 回、 $p=0.01$ ）、OABq-SF（Overactive Bladder questionnaire Short Form）における有意な改善がみられた。便利度（convenience）、有害事象、リスクは差がみられず、尿路感染は前者に多かった<sup>19)</sup>。2 年後の比較では、尿失禁回数の減少は同等（-3.88 回 vs -3.5 回）で、ボツリヌス毒素膀胱内注入手術群のほうが満足度、治療の忍容度は高かったが、尿路感染は多く、6% の症例に自己導尿が必要であった<sup>20)</sup>。

Tined-lead を用いた SNM における長期成績では、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%）、頻尿は平均 5.4 回の減少（ $p<0.0001$ ）であった。有害事象は刺激による不快感（22%）、疼痛（15%）、装置の無効（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>21, 22)</sup>。217 例における平均 46.9 カ月の経過観察では、切迫性尿失禁の成功率、治療率はそれぞれ 70%、20% で、過活動膀胱ではそれぞれ 68%、33% であった。治療不

成功までの期間は、平均 24.6 カ月、再装着の患者は 41%、1 人当たり 1.7 回であった<sup>23)</sup>。

#### 4) 後脛骨神経刺激療法 (posterior tibial nerve stimulation: PTNS)

文献は電気刺激療法に含まれていた本治療法に関する 9 編を含む 10 編を引用した。

**推奨グレード：保留 (保険適用外)**

欧米では過活動膀胱に対し、大規模 RCT による有効性を支持する根拠があるが (レベル 1)、本邦では保険適用はない。

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あたる) に針を挿入 (percutaneous PTNS) または表面電極 (transcutaneous PTNS) を装着し、電気刺激する方法である。PTNS の過活動膀胱における 2010 年以前の RCT では、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、あるいは経皮的脛骨神経刺激群で有意な改善が報告された。〔第 1 版<sup>1)</sup> 参照〕

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、RCT 10 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%、治癒率は 25~45% であった<sup>24)</sup>。

2011 年以降の RCT は、以下のものがある。30 例の尿失禁、便失禁を有する高齢者に対し、sham 刺激との比較を行った結果、AUA-SI (American Urologic Association Symptom Index, IPSS と同じ) と便切迫感の有意な改善 (ICIQ, 便失禁回数は有意差なし) と残尿の有意な減少がみられた<sup>25)</sup>。経膈的電気刺激と骨盤底筋訓練の併用 (35 例) 対 PTNS (17 例) の比較において、下部尿路症状、パッドテスト、排尿日誌における効果は両群とも改善した。客観的な結果に差がなかったが、主観的治癒は電気刺激群に多かった<sup>26)</sup>。

PTNS と抗コリン薬 (トルテロジン) 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>27)</sup>。PTNS とオキシブチニン、およびその併用との比較試験では、12 週ではすべての群で ICIQ-OAB の改善がみられた。24 週では、PTNS と併用群は効果が持続したが、抗コリン薬単独では持続しなかった<sup>28)</sup>。

PTNS とソリフェナシンの比較 (40 例) のクロスオーバー比較試験では、両群ともに排尿回数、切迫性尿失禁回数は減少したが、PTNS のほうが効果は大きかった<sup>29)</sup>。同研究者らによる 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 (Patient Global Impression of Improvement questionnaire, 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な改善がみられた<sup>30)</sup>。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>30)</sup>。

PTNS とボツリヌス毒素膀胱内注入手術との比較 (60 例) では、前者は最初に改善がみられたが、9 カ月後には効果が消失したのに対し、後者は 9 カ月を通して改善が続いていた。また、群間では効果は後者のほうが前者に比べて有意な改善がみられた<sup>31)</sup>。

3年の長期成績 (STEP 試験) では、50例の過活動膀胱に対し、14週の漸減とその後の個人プラン (中央値は月 1.1回) による維持療法を行った結果、77%の症例が中等度～著明改善であった<sup>32)</sup>。

## 5) その他の電気刺激療法

2011年以降における本治療法に関する6編を含む7編を引用した。

### 推奨グレード：保留 (保険適用外)

陰部神経刺激療法などがあるが、本邦では保険適用はない。

陰部神経刺激療法 (pudendal nerve stimulation: PNS) は、陰部神経に坐骨結節の側から針を挿入して埋め込む方法である。2010年以前でのRCTでは、仙骨神経刺激療法とのクロスオーバー比較試験で有意な効果も報告されている。〔第1版<sup>1)</sup>参照〕

陰部神経電気刺激療法とバイオフィードバック訓練+経陰的電気刺激療法 (各20例) を比較したところ、前者に改善例が有意に多く、また後者の無効例に対する陰部神経電気刺激療法 (196例) の効果を検討したところ、完全寛解が49%にみられた<sup>33)</sup>。切迫性尿失禁120例の女性に対し、陰部神経電気刺激療法と経陰的電気刺激療法を2:1の割合で無作為に抽出し比較したRCTでは、尿失禁QOLスコアは両群とも有意に改善したが、症状の完全寛解と50%以上の症状改善は陰部神経電気刺激療法群でそれぞれ42.5%、70.1%、経陰的電気刺激療法群でそれぞれ2.5%、45%であり、前者のほうが有意に改善した<sup>34)</sup>。さらに、神経因性膀胱 (80%が末梢性) 60例に陰部神経電気刺激療法と (通常行われる) 陰・肛門電気刺激療法を比較した報告では、前者のほうが下部尿路症状、残尿が改善した<sup>35)</sup>。

その他のパイロット試験では、足底に表面電極を貼った電気刺激をボランティア8例に行い、刺激5時間後には1回排尿量が増加したが (350 mL から 547 mL)、36時間以内に元に戻ったという報告<sup>36)</sup>、過活動膀胱患者 (女性18例) に伏在神経に針を刺し、電気刺激を行い87.5%に有効であったという報告<sup>37)</sup>、タンポン式電気刺激装置の骨盤底筋訓練に対する優越性の報告<sup>38)</sup> などがある。

### 参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 女性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2013 (GL)
- 2) 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)
- 3) Stewart F, Gameiro LF, El Dib R et al. Electrical stimulation with non-implanted electrodes for overactive bladder in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (12): CD010098 (Syst)
- 4) Kaya S, Akbayrak T, Beksaç 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) Correia GN, Pereira VS, Hirakawa HS, Driusso P. Effects of surface and intravaginal electrical stimulation in

- the treatment of women with stress urinary incontinence: randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 173: 113–118 (II)
- 7) Jha S, Walters SJ, Bortolami O et al. Impact of pelvic floor muscle training on sexual function of women with urinary incontinence and a comparison of electrical stimulation versus standard treatment (IPSU trial): a randomised controlled trial. *Physiotherapy* 2018; 104: 91–97 (II)
  - 8) Terlikowski R, Dobrzycka B, Kinalski M et al. Transvaginal electrical stimulation with surface-EMG bio-feedback in managing stress urinary incontinence in women of premenopausal age: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Int Urogynecol J* 2013; 24: 1631–1638 (II)
  - 9) 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)
  - 10) 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)
  - 11) Lim R, Liong ML, Leong WS et al. Pulsed magnetic stimulation for stress urinary incontinence: 1-year followup results. *J Urol* 2017; 197: 1302–1308 (I)
  - 12) Yamanishi T, Suzuki T, Sato R et al. Effects of magnetic stimulation on urodynamic stress incontinence refractory to pelvic floor muscle training in a randomized sham-controlled study. *Low Urin Tract Symptoms* 2019; 11: 61–65 (II)
  - 13) Lo TS, Tseng LH, Lin YH et al. Effect of extracorporeal magnetic energy stimulation on bothersome lower urinary tract symptoms and quality of life in female patients with stress urinary incontinence and overactive bladder. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39: 1526–1532 (IV)
  - 14) Vadara M, Palmieri B, Malagoli A, Laurino C. High-power magnetotherapy: a new weapon in urinary incontinence? *Low Urin Tract Symptoms* 2018; 10: 266–270 (IV)
  - 15) Wallis MC, Davies EA, Thalib L, Griffiths S. Pelvic static magnetic stimulation to control urinary incontinence in older women: a randomized controlled trial. *Clin Med Res* 2012; 10: 7–14 (II)
  - 16) Leong RK, De Wachter SG, Nieman FH et al. PNE versus 1st stage tined lead procedure: a direct comparison to select the most sensitive test method to identify patients suitable for sacral neuromodulation therapy. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 1249–1252 (II)
  - 17) van Kerrebroeck PE, Marcelissen TA. Sacral neuromodulation for lower urinary tract dysfunction. *World J Urol* 2012; 30: 445–450 (総説)
  - 18) 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)
  - 19) 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)
  - 20) 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)
  - 21) 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)
  - 22) Siegel S, Noblett K, Mangel J et al. Three-year follow-up results of a prospective, multicenter study in overactive bladder subjects treated with sacral neuromodulation. *Urology* 2016; 94: 57–63 (IV)
  - 23) Peeters K, Sahai A, De Ridder D, Van Der Aa F. Long-term follow-up of sacral neuromodulation for lower urinary tract dysfunction. *BJU Int* 2014; 113: 789–794 (IV)
  - 24) 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)
  - 25) Booth J, Hagen S, McClurg D et al. A feasibility study of transcutaneous posterior tibial nerve stimulation for bladder and bowel dysfunction in elderly adults in residential care. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14: 270–274 (II)
  - 26) Gungor Ugurlucan F, Onal M, Aslan E et al. Comparison of the effects of electrical stimulation and posterior tibial nerve stimulation in the treatment of overactive bladder syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2013; 75: 46–52 (II)
  - 27) 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)

- 28) Souto SC, Reis LO, Palma T et al. Prospective and randomized comparison of electrical stimulation of the posterior tibial nerve versus oxybutynin versus their combination for treatment of women with overactive bladder syndrome. *World J Urol* 2014; 32: 179–184 (II)
- 29) Vecchioli-Scaldazza C, Morosetti C, Berouz A et al. Solifenacin succinate versus percutaneous tibial nerve stimulation in women with overactive bladder syndrome: results of a randomized controlled crossover study. *Gynecol Obstet Invest* 2013; 75: 230–234 (II)
- 30) 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)
- 31) 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)
- 32) Peters KM, Carrico DJ, MacDiarmid SA et al. Sustained therapeutic effects of percutaneous tibial nerve stimulation: 24-month results of the STEP study. *Neurourol Urodyn* 2013; 32: 24–29 (IV)
- 33) Wang S, Lv J, Feng X et al. Efficacy of electrical pudendal nerve stimulation in treating female stress incontinence. *Urology* 2016; 91: 64–69 (II)
- 34) 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)
- 35) Li T, Feng X, Lv J et al. Short-term clinical efficacy of electric pudendal nerve stimulation on neurogenic lower urinary tract disease: a pilot research. *Urology* 2018; 112: 69–73 (II)
- 36) 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)
- 37) MacDiarmid SA, John MS, Yoo PB. A pilot feasibility study of treating overactive bladder patients with percutaneous saphenous nerve stimulation. *Neurourol Urodyn* 2018; 37: 1815–1820 (IV)
- 38) Oldham J, Herbert J, McBride K. Evaluation of a new disposable “tampon like” electrostimulation technology (Pelviva®) for the treatment of urinary incontinence in women: a 12-week single blind randomized controlled trial. *Neurourol Urodyn* 2013; 32: 460–466 (II)

## 4 手術療法

### 1) 腹圧性尿失禁に対する主な術式 (表 15)

Female (女性) に stress urinary incontinence (腹圧性尿失禁) ならびに主な術式をキーワードとして、2002 年から 2018 年 8 月末までの PubMed および医学中央雑誌を検索し、2001 年以前の 11 編を加えて、合計 159 編の論文を引用した (詳細は各術式を参照)。

**要約** 腹圧性尿失禁に対する手術療法は、行動療法や薬物療法の効果が不十分な場合に考慮される。一般には、中等度から重症例が適応となるが、軽症でも運動時や労作時に支障となる場合は、患者の希望が重視される。

標準術式は、TVT 手術や TOT 手術などの中部尿道スリング手術である。経腹的恥骨後式膀胱頸部挙上術 (主に Burch 法) も良好な治療成績を有する。いずれの術式も比較的低侵襲であるが、合併症の可能性を含めた十分なインフォームドコンセントが必要である。

腹圧性尿失禁 (stress urinary incontinence: SUI) に対する主な術式には、経腹的恥骨後式膀胱頸部挙上術 (open abdominal retropubic colposuspension)、腹腔鏡下恥骨後式膀胱頸

部挙上術 (laparoscopic retropubic colposuspension), 前膈壁形成術 (anterior colporrhaphy), 筋膜スリング手術 (fascial suburethral sling), 中部尿道スリング手術 (mid-urethral sling: MUS), 針式膀胱頸部挙上術 (needle bladder neck suspension), 尿道周囲注入術 (periurethral injection of bulking agent), 人工尿道括約筋 (artificial urinary sphincter: AUS) がある。

### a. 中部尿道スリング手術 (mid-urethral sling: MUS)

1990年にPetrosとUlmstenによって紹介されたintegral theory<sup>1)</sup>に基づく腹圧性尿失禁に対する手術術式である。テープを中部尿道後面にtension-freeに留置すると、腹圧負荷時に膀胱尿道が後下方に移動することによって、テープ部分で尿道内圧を上昇させるような受動的尿道屈曲が起こって尿禁制が得られるとされる。局所麻酔下でも手術が可能で、低侵襲手術 (minimally invasive surgery) である。

中部尿道スリング手術にはretropubic tension-free vaginal tape (恥骨後式TVT)手術 (以下TVT手術), transobturator tape (TOT)手術, single-incision mini-sling (SIMS)手術がある。

#### (1) Tension-free vaginal tape (TVT) 手術

Stress urinary incontinence AND (mid-urethral sling OR retropubic tension-free vaginal tape) をキーワードとして検索し、2001年以前の論文3編を加えた25編を引用した。

#### 推奨グレード: A

短期の客観的成功率は80~90%, 中長期成績も80%前後と良好で患者満足度も高い(レベル1)。膀胱穿孔が約5%に発生するため術中膀胱鏡が必要である。TOT手術に比べ術後排尿困難の発生率が高く、テープ留置時に過緊張にならないよう注意が必要である。稀に腸管穿孔や血管損傷が起こる可能性がある。

中部尿道後面にポリプロピレンメッシュテープを恥骨後面から恥骨上皮下にU字型

表 15 腹圧性尿失禁に対する主な術式

治療方法	推奨グレード
Tension-free vaginal tape (TVT) 手術	A
Transobturator tape (TOT) 手術	A
Single-incision mini-sling (SIMS) 手術	保留 (保険適用外)
筋膜スリング手術 (fascial suburethral sling)	A
経腹的恥骨後式膀胱頸部挙上術 (open abdominal retropubic colposuspension)	A
腹腔鏡下恥骨後式膀胱頸部挙上術 (laparoscopic retropubic colposuspension)	B
前膈壁形成術 (anterior colporrhaphy)	D
針式膀胱頸部挙上術 (needle bladder neck suspension)	D
尿道周囲注入術 (periurethral injection of bulking agent)	保留 (保険適用外)
人工尿道括約筋 (artificial urinary sphincter: AUS)	C1

に留置する術式である<sup>2)</sup>。本邦では1999年2月よりTVTデバイスが使用可能となり、さらに2011年8月より Advantage Fit™ が使用可能である。

短期成績は80~90%と良好で<sup>2,3)</sup>、本邦の前向き多施設共同研究でも術後2年の客観的成功率77%、主観的成功率92%で<sup>4)</sup>、患者満足度も高かった<sup>5)</sup>。Liapisらは術後5年と7年の客観的成功率および不成功率をそれぞれ83%と9.4%、80%と13.5%と報告し<sup>6)</sup>、Nilssonらは術後11年<sup>7)</sup>と17年<sup>8)</sup>の客観的成功率と主観的治癒+改善率をそれぞれ90%と91.3%、97%と87%と報告しており、中長期成績も良好で経時的再発率が低い。

Wardらは、TVT手術と経腹的恥骨後式膀胱頸部挙上術であるBurch手術のRCTにおいて、術後6カ月の客観的成功率は66%対57%で有意差がなかったと報告した<sup>9)</sup>。膀胱穿孔は9%対2%でTVT手術に多かったが、術後排尿困難はBurch手術に多く、手術時間、入院期間、日常生活復帰に要する期間はBurch手術で長かった。術後5年の成績も、欠落データが多いもののTVT手術とBurch手術の成績は81%対90%で有意差がなかったと報告した<sup>10)</sup>。

TVT手術とTOT手術の比較では、Alboらは術後12カ月では同等であったが、24カ月では同等でなかったと報告し<sup>11)</sup>、Costantiniらは両手術とも25カ月目までは尿禁制率が低下するが、それ以降はTVT手術では安定するのにTOT手術ではさらに低下すると報告した<sup>12)</sup>。一方、Laurikainenらは術後5年の客観的成功率、主観的成功率ともに80%以上で有意差なく、合併症発生率も低く、有意差なしと報告した<sup>13)</sup>。

TVT手術の合併症については、大規模の研究論文<sup>14-16)</sup>において重大合併症の発生率は低く、膀胱穿孔はCochrane Database Syst Rev<sup>17)</sup>の5%に比べ2.7~3.9%であった。なお、骨盤臓器脱や尿失禁に対する手術の既往を有する症例では有意に高率であった<sup>14-16)</sup>。テープ挿入や術後排尿困難に関連する再手術率は1.6~2.4%であった。骨盤内血腫は0.7~1.9%で多くは治療を必要としなかったが、塞栓術や手術を要する大血管損傷も報告されている<sup>16, 18-20)</sup>。腸管穿孔は3論文(5,059例)中1例のみであったが<sup>14)</sup>、症例報告は近年もみられる<sup>18, 21, 22)</sup>。また、稀ではあるが閉鎖神経損傷や尿管損傷もみられる<sup>18)</sup>。術後に出現する尿意切迫感(*de novo urgency*)は術後5年で9.4%、7年で11.4%との報告がある<sup>6)</sup>。Lleberia-Juanósらは、TVT手術とTOT手術における*de novo urgency*の発生頻度に関するRCTにおいて、術後12カ月(22.2% vs 11.2%)、24カ月(24.8% vs 12.3%)、36カ月(24.7% vs 0%)とTVT手術において有意に高頻度であったと報告している<sup>23)</sup>。

また、Mazouniらは、20%で性機能が悪化し、14.5%で性交痛、5.4%で性欲低下がみられたと報告した<sup>24)</sup>。Angioliらは、TVT手術後不満足症例の37.5%に性交痛または性交時尿失禁を認め、手術による性機能障害がQOLに影響を与えたとした<sup>25)</sup>。

Dengらは、2001~2005年の間に米国Food and Drug Administration (FDA)のManufacturer and User Facility Device Experience (MAUDE) Databaseに報告された中部尿道スリング手術に関する928例の合併症例中161例が重大合併症であったとし、TVT症例に2例の死亡例を含む32例の血管損傷と6例の死亡例を含む33例の腸管損傷があったことを報告した<sup>26)</sup>。

Cochrane Database Syst Revによれば、膣から恥骨上へ(bottom-to-top)と恥骨上から膣

へ (top-to-bottom) のアプローチの比較では, bottom-to-top で主観的成功率はより高く, 排尿困難は有意に少なく, 膀胱穿孔, 膣壁テープびらんも少なかった<sup>17)</sup>。

## (2) Transobturator tape (TOT) 手術

Stress urinary incontinence AND [mid-urethral sling OR transobturator tape (TOT)] をキーワードとして検索し, 2001 年以前の論文 1 編を加えた 17 編を引用した。

### 推奨グレード: A

短期の客観的成功率は 80~90%, 主観的成功率も約 90% と良好で患者満足度も高く, TVT 手術の成績と同等とされるが (レベル 1), 客観的成功率が TVT 手術と比べてやや劣るとの報告もある (レベル 2)。重篤な合併症は稀で, 膀胱穿孔, 排尿困難, 出血量も TVT 手術に比べて少ない。術後に持続する疼痛の可能性がある。

TVT 手術における重篤な合併症を回避する術式として, 2001 年 Delorme によって報告された経閉鎖孔式中部尿道スリング手術である<sup>27)</sup>。Delorme は閉鎖孔から膣へアプローチする (outside-in) タイプの TOT 手術を発表した。その後, de Leval が膀胱損傷や尿道損傷を回避する目的で膣から閉鎖孔へアプローチする (inside-out) 術式を報告した<sup>28)</sup>。本邦では 2012 年 9 月より outside-in タイプの Monarc™ が使用可能となったが, 現在は 2015 年 9 月より outside-in タイプの Obtryx™ II のみが使用可能である。

Meschia らは, TVT 手術と TOT 手術 (inside-out タイプの TVT-O™) の RCT で術後 6 カ月の成績において客観的成功率 92% 対 89%, 主観的成功率 92% 対 87% で有意差なしと報告し<sup>29)</sup>, Rinne らも同様に客観的成功率 95.5% 対 93.1% で有意差なしと報告した<sup>30)</sup>。Richter らは, TVT 手術と TOT 手術 (TVT-O™ または Monarc™) の多施設共同同等性試験を行い, 術後 12 カ月の客観的成功率は 80.8% 対 77.7% で同等, 主観的成功率は 62.2% 対 55.8% で両群間に統計学的有意差はないが同等とはいえ, 患者満足度は 85.9% 対 90% で有意差はなかったと報告した<sup>31)</sup>。Freeman らは, TOT 手術 (Monarc™) と TVT 手術の前向き多施設共同 RCT を行い, 術後 12 カ月の腹圧性尿失禁消失はそれぞれ 63.4%, 65.5% で, TOT 手術は TVT 手術に対して非劣性であった<sup>32)</sup>。Dyrkorn らは, 多施設共同前向きコホート研究で TVT 手術と TOT 手術を比較し, 平均観察期間 8 カ月において TVT 手術で客観的尿失禁量が少なく患者満足度が高かったが, 膀胱穿孔, 血腫形成が多かったと報告した<sup>33)</sup>。

近年 TOT 手術 (Monarc™) の術後 5 年の成績が報告され, 客観的成功率と主観的成功率はそれぞれ 89.3% と 87.5% で, 1 例が再手術を必要とした<sup>34)</sup>。Out-side-in と in-side-out のアプローチの比較では, 主観的成功率に有意差はなかった<sup>35)</sup>。

TOT 手術の合併症発生率は低く, 膀胱穿孔は 0.4% であった<sup>36, 37)</sup>。再手術率は 0.8~2.2%, 血腫形成は 2,543 例中 1 例であった<sup>36)</sup>。尿道損傷は 0.08~0.1% であったが, 多くの論文で尿道損傷の発生率に関する記述はなかった。TOT 手術では TVT 手術と比較して膣壁損傷<sup>36)</sup> と術後大腿部痛<sup>26)</sup> が起こりやすい。TVT 手術と TOT 手術 (TVT-O™) の横断的研究では, 膀胱穿孔は 5.4% 対 0.6%, 血腫形成は 9.1% 対 1.5% で TVT 手術に

多く、膣壁穿孔は0%対3.8%でTOT手術に多かった<sup>38)</sup>。多くの大腿部痛は4週間以内に軽快するが、持続する症例もある<sup>39)</sup>。

Elzevierらは、TOT手術(OB-TAPER™, TVT-O™)を受けた性的活動を有する女性19.2%で性交痛が改善、10.3%で悪化し、膣の狭小化による疼痛がTOT群で多かったと報告した<sup>40)</sup>。TVT手術とTOT手術(Monarc™, TVT-O™)のコホート研究で、術後性交痛はTOT手術群での1%のみであった<sup>41)</sup>。

Cochrane Database Syst Revによれば、TOT手術とTVT手術の短期(1~5年)の主観的成功率は中程度のエビデンスレベルで同等(62~98% vs 71~97%)であり、客観的成功率も同等であった<sup>17)</sup>。中長期の報告は少ない。長期(5年以上)の主観的成功率は同等(43~92% vs 51~88%)であった。術後合併症は少ないが、膀胱穿孔(0.6% vs 4.5%)、術後排尿困難、出血量はTOT手術で有意に少なかった。大腿部痛(6.4% vs 1.3%)はTOT手術で多かった。尿失禁に対する再手術は、低いエビデンスレベルではあるが、TOT手術で多かった。TOT手術において、in-side-outアプローチで排尿困難が多かったが、膣壁穿孔は少なかった。

### (3) Single-incision mini-sling (SIMS) 手術

Stress urinary incontinence AND (mid-urethral sling OR single-incision sling/mini-sling) をキーワードとして検索し、11編を引用した。

#### 推奨グレード：保留(保険適用外)

短期の治療成績は中部尿道スリング手術と同等との報告もあるが(レベル2)、主観的成功率、客観的成功率ともに低いとする報告が多い(レベル2)。SIMS手術には数種類あり、今後、各術式について他の中部尿道スリング手術と比較したRCTが必要である。

経皮的にテープを通さずに膣壁を1箇所のみ切開し、短いテープを留置して中部尿道を支える第3世代の中部尿道スリング手術として2006年に紹介された。本邦で承認されたキットはない。

SIMS手術(MiniArc™)とTOT手術(Monarc™)の後ろ向き比較研究において、術後1年の咳テスト陰性率は同等(85% vs 89%)<sup>42)</sup>や、術後2年の客観的成功率が同等(93% vs 94%)との報告<sup>43)</sup>がある。近年、調整可能なAjust™とTVT-O™のRCTでも術後12カ月の客観的・主観的成功率ともに有意差はなかった<sup>44)</sup>。

一方でSIMS手術(TVT Secur™)とTVT-O™のRCTでは、術後1年の成績は客観的・主観的ともに有意に低かったとの報告<sup>45)</sup>や、RCTで術後1年の主観的成功率は同等(55.8% vs 60.8%)であったが術後に残存した尿失禁はSIMS手術でより重症であったとの報告<sup>46)</sup>、またMiniArc™とTVT手術(Advantage™)のRCTで術後3年の不成功率がMiniArc™で有意に高かった(52.6% vs 9%)との報告<sup>47)</sup>がある。

Abdel-Fattahらは、RCT9件のメタアナリシス(758例、平均観察期間9.5カ月)で、標準的なMUSに比しSIMS手術は6~12カ月の客観的成功率、主観的成功率ともに有

意に低かったと報告した<sup>48)</sup>。

また、SIMS 手術は有意に手術時間が短く、術後 1 日目の疼痛スコアが低く、術後大腿部痛が少なかったが、再手術と術後に出現する切迫性尿失禁 (urge urinary incontinence: UUI) は有意に多かった。合併症は膣壁穿孔 1.5%、メッシュびらん 2.4%、尿路感染症 4.4%、性交痛 1% で、術後 1 年以内に 5% が残存あるいは再発した腹圧性尿失禁に対して再手術を受けた。SIMS 手術でも尿閉、血腫、膣壁穿孔は発生し<sup>49)</sup>、膀胱内メッシュ露出および膣壁メッシュ露出による尿道腔瘻も起こることが報告された<sup>50)</sup>。

*Cochrane Database Syst Rev* によれば、スタンダード MUS に比し成績が劣り市場からすでに消えた TVT Secur™ 以外の SIMS 手術とスタンダード MUS の比較で十分なエビデンスはなく、大規模な RCT や長期成績の検討が求められる<sup>51)</sup>。また、SIMS 手術同士の比較で同等性を示した報告もあるが<sup>52)</sup>、数種類ある SIMS 手術をひとくくりに論じることはできない。

### ● 尿道括約筋不全症例における中部尿道スリング手術の治療成績

Stress urinary incontinence AND (mid-urethral sling AND intrinsic sphincter deficiency) をキーワードとして検索し、2001 年以前の 1 編加えた 21 編を引用した。

尿道括約筋不全症例における治療成績は TVT 手術、TOT 手術ともに尿道括約筋不全のない症例に比べて低く、TOT 手術は TVT 手術と比較すると同等か、若干劣るという報告が多い。

大規模研究は 2 件あり、Koops らは多施設共同研究で計 809 例に TVT 手術を行い、2 年後の成功率は尿道括約筋不全 66.7%、非尿道括約筋不全 67.5% で同等だったと報告した<sup>53)</sup>。一方、Stav らは、TVT 手術と TOT 手術の比較研究において、最大尿道閉鎖圧 (maximum urethral closure pressure: MUCP) 20 cmH<sub>2</sub>O 以下または腹圧下漏出時圧 (abdominal leak point pressure: ALPP) 60 cmH<sub>2</sub>O 以下は独立した MUS 不成功の予測因子になるとした<sup>54)</sup>。

小規模研究では、TVT 手術において尿道括約筋不全 (intrinsic sphincter deficiency: ISD) は高い不成功率にはならなかったとの報告がある<sup>55-57)</sup>。一方、不成功のリスク因子になるとの報告もある<sup>58,59)</sup>。

TOT 手術に関しては、少数例ではあるが ISD による差はないとの報告がある<sup>60,61)</sup>。一方、Guerette らは、バルサルバ漏出時圧 (Valsalva leak point pressure: VLPP) >60 cmH<sub>2</sub>O かつ MUCP >40 cmH<sub>2</sub>O で成功する確率が高くなると報告した<sup>62)</sup>。Haliloglu らは、尿道過可動に ISD が合併するか否かで術後 24 カ月の成績が 87.5% 対 96.4% と差があり、ISD と fixed urethra が 66.7% と最も成績が悪かったと報告した<sup>63)</sup>。本邦における多施設共同前向き試験でも、TOT 手術 (Monarc™) の術後 3~6 カ月の成績において、ISD 合併例では尿道過可動に比し成功率が低かった<sup>64)</sup>。

術式間の比較では、Houwert らは TVT 手術と TOT 手術を比較し、ISD (31 例) において不成功は TVT 手術では 26 例中 4 例、TOT 手術では 5 例中 4 例と報告した<sup>65)</sup>。Jeon

らは、pubovaginal sling, TVT 手術, TOT 手術を比較し、術後 2 年の累積成功率はそれぞれ 87.25%, 86.94%, 34.89% で有意差があり、TOT 手術は ISD を有する SUI には適さないと結論した<sup>66)</sup>。また、Schierlitz らは ISD において、TOT 手術では再手術になる確率が TVT 手術より術後 6 カ月で 2.6 倍<sup>67)</sup>、術後 3 年で 15 倍高い<sup>68)</sup>と結論し、Gungorduk らも ISD 症例では、平均 31.2±9.1 カ月の観察期間において、成功率は TVT 手術で 78.3%、TOT 手術で 52.5% であり、TOT は TVT の 4.9 倍不成功率が高かったと報告した<sup>69)</sup>。Tomoe は、TVT 手術と TOT 手術の後ろ向き比較研究で、TOT 手術成功例の MUCP は TVT 手術より有意に高く、MUCP 30 cmH<sub>2</sub>O 以下の症例では TVT 手術のほうが成功率が高い可能性を報告している<sup>70)</sup>。

一方、Rapp らは TVT 手術 (SPARC™) と TOT 手術 (Monarc™) の成功率は 76% 対 77% で同等とし<sup>71)</sup>、Costantini らも客観的成功率に有意差はないと報告した<sup>72)</sup>。最近では、Richter らが TVT 手術と TOT 手術の術後 12 カ月の評価における多施設共同同等性試験で、VLPP や MUCP で補正しても両群間の治療成績に有意な差はなかったと報告した<sup>31)</sup>。しかし、本研究では対象の VLPP、MUCP は有意に TVT 手術群で低かったものの、両群とも平均 VLPP が 110 cmH<sub>2</sub>O 以上、平均 MUCP が 66 cmH<sub>2</sub>O 以上と高値であった。

ISD や治療成功の定義ならびに評価法が異なることや大規模研究が少ないために結論は出ていない。

### ● 混合性尿失禁症例に対する中部尿道スリング手術の治療成績

Stress urinary incontinence AND (mid-urethral sling AND mixed urinary incontinence) をキーワードとして検索し、14 編を引用した。

混合性尿失禁のうち腹圧性尿失禁成分に対する治療効果は腹圧性尿失禁単独症例に対する効果と同等である。腹圧性尿失禁が優位な混合性尿失禁の場合、尿意切迫感や切迫性尿失禁は半数以上の症例で消失または改善し、排尿筋過活動も約半数で消失する。腹圧性尿失禁が優位な症例は、そうでない症例に比べて治癒率が高いとする報告が多い。

Jain らは、総合的主観的成功率 56.4% (34.9±22.9 カ月)、SUI の治癒率 85~97%、尿意切迫感 (urgency) や UII の治癒率は 30~85% であったとレビューした<sup>73)</sup>。また、TVT 手術対 TOT 手術の総合的主観的成功率 (6~33 カ月) は同等とした。TVT 手術による混合性尿失禁 (mixed urinary incontinence: MUI) の治癒率は、SUI 優位な MUI に比し UII 優位な MUI で低かった (80% vs 52%)。

Duckett らは、排尿筋過活動を有する MUI に対する TVT 手術後、51% で過活動膀胱症状消失、46% で排尿筋過活動消失、尿流動態性 SUI は 92% で客観的改善が認められたと報告した<sup>74)</sup>。Abdel-Fattah らは、TOT 手術の術後 1 年<sup>75)</sup> で主観的成功率 75%、客観的成功率 90%、UII 治癒 57.4%、尿意切迫感治癒 52%、術後 3 年<sup>76)</sup> で主観的成功率 73.8%、UII 治癒 50.1%、尿意切迫感治癒 56.5% と報告した。Tahseen らは TOT 手術後 (44 例) 13 カ月で UII の 79% が改善以上<sup>77)</sup>、Tomoe は排尿筋過活動のない MUI に対する

TOT手術 (Monarc™) 後3カ月で UII 治癒 79.6%, 改善 15.9%, 尿意切迫感治癒 45%, 改善 31% と報告した<sup>70)</sup>。Lee らは, MUS 手術後平均 50 カ月で SUI+尿意切迫感(754 例)の 60% で尿意切迫感が, SUI+UII (514 例)の 68% で UII が治癒したと報告し, 術後尿意切迫感が続くリスク因子として排尿筋過活動, 症状の重症度, 年齢を, UII が続くリスク因子として排尿筋過活動, 症状の重症度, 尿失禁手術の既往を挙げた<sup>78)</sup>。Natale らは TOT 手術後 UII が持続する予測因子を 60 歳以上と閉経後とした<sup>79)</sup>。

術式間の比較では, Paick らは排尿筋過活動のない MUI に対して TVT 手術 (72 例), suprapubic arc sling 手術 (22 例), TOT 手術 (50 例) を行い, 平均 10.9 カ月において SUI 治癒率はそれぞれ 95.8%, 90.0%, 94.0%, UII 治癒率はそれぞれ 81.9%, 86.4%, 82.0% であったとし, 低 MUCP と排尿筋過活動は術後 UII が治癒しない独立したリスク因子になると報告した<sup>80)</sup>。Botros らは, TOT (Monarc™), TVT, SPARC™ (top-to-bottom) の術後3カ月で排尿筋過活動の消失はそれぞれ 48%, 40%, 32%, 術後9カ月での UII の消失はそれぞれ 65%, 48%, 43% だったとし, 術後に出現する UII は TOT 手術で少なかったが, 排尿筋過活動や UII の消失率と術後に出現する排尿筋過活動は3群間で有意差なしと報告した<sup>81)</sup>。Kudish らも TOT 手術対 TVT 手術で UII の治癒や改善に差はなかったとしたが<sup>82)</sup>, Gamble らは排尿筋過活動の消失は TOT 手術で 47% と最も高く, 次いで SPARC™ で 34%, TVT 手術で 36% と報告した<sup>83)</sup>。

Kulseng-Hanssen らは, MUI 450 例において, TVT 手術による治癒率はそれぞれ, 優位に煩わしい症状が SUI で 80%, UII で 52%, SUI と UII が同等のもので 60% であったことから, SUI 優位の MUI は UII 優位や SUI と UII が同等に煩わしい症例より高い治癒率になるとした<sup>84)</sup>。また, Choe らは, SUI が尿意切迫感に先行してあった症例では, 排尿筋過活動による症状の改善に手術が有効である可能性があるとした<sup>85)</sup>。

各研究によって MUI の評価方法が異なること, SUI と UII の各成分割合の評価法がないこと, 排尿筋過活動に関する情報が少ないことなどのために術式間での相違については十分なエビデンスはない。

### ● 骨盤臓器脱修復手術と同時に施行した腹圧性尿失禁手術の治療成績

Pelvic organ prolapse AND (stress urinary incontinence AND concomitant operation) をキーワードとして検索し, 17 編を引用した。

骨盤臓器脱と腹圧性尿失禁を有する症例において骨盤臓器脱修復手術を同時に行うことで尿失禁手術の成績に大きな影響はない。両者を一期的に治療できるメリットがあるが, 術後の排尿困難が増加する可能性がある。

SUI は骨盤臓器脱 (pelvic organ prolapse: POP) の約 40% と高率に合併する<sup>86)</sup>。

POP を合併した SUI に対して POP の修復と尿失禁手術を同時に行った成績に関しては, 腔閉鎖術と MUS 手術<sup>87,88)</sup>, 前腔壁形成術と MUS 手術<sup>89)</sup>, メッシュを利用した POP 修復術である TVM 手術と MUS 手術<sup>90)</sup> など, 種々の組み合わせの報告がある。

SUI 手術に POP 手術を同時に行うことで尿失禁手術の成績に影響がなかったとする

報告もあるが<sup>91)</sup>、SUI手術単独で行った場合に比して尿失禁およびPOPに対する再手術率は有意に少ないものの、術後の下部尿路閉塞の比率が有意に高くなるというメタアナリシスがあり<sup>92)</sup>、POP手術を同時に行うと、SUI手術単独に比して有意に術後の尿排出困難や下部尿路症状が多いとする報告もある<sup>93)</sup>。また、MUIに対しては同時手術のほうがSUI手術単独より術後のQOLがよいとの報告がある<sup>94)</sup>。

一方、POP症例の約30%にみられる潜在性のSUIに対しては、POP手術と同時に行うことにより術後の尿禁制に有意により成績を得ることができるという報告がある<sup>95-97)</sup>。しかし、潜在性尿失禁<sup>98)</sup>のみならず、有症状の尿失禁<sup>99)</sup>に対しても同時に手術を行わなかった場合もPOP手術後に尿失禁手術が必要となった症例は20%以下だったことから、全例に同時手術を行う必要はないと考えられる。

また、POP修復術を行うことでSUIが消失する症例があることから、このような患者にPOP修復術とSUI手術とを二期的に行うという選択肢もある。一期的に行った群と二期的に行った群との比較では、最終的な尿禁制率に差がないとの結果である。POP手術のみで25%程度の症例でSUIが消失し、尿失禁手術を回避できる可能性がある<sup>100,101)</sup>。

Borstadらは、多施設RCTでPOPとSUIに対して手術を同時に行った群と3カ月間において手術を二期的に行った群との間で、最後の手術の1年後に成績を評価、比較した<sup>100)</sup>。SUIに対する手術はTVT手術を選択し、POPに対する手術としてはメッシュを用いない術式のうち各施設で通常行っている術式を用いた。SUIは一期的に行った群の95%、二期的に行った群の89%で治癒し、有意差を認めなかった。また、POPの手術のみで27%の症例でSUIが消失した。

一期的に行うメリットは、高率に術後の尿禁制が得られることであり、二期的に行うメリットは、不必要な尿失禁手術を回避できることである。一方、一期的に行うデメリットは、術後の排尿困難が発生する可能性が増加することであり、二期的に行うデメリットは、術後にSUIが残存あるいは新たに出現した場合、再度手術を受ける必要があることである<sup>102)</sup>。患者とよく話し合うべきである。

## b. 筋膜スリング手術 (fascial suburethral sling)

Stress urinary incontinence AND fascial sling をキーワードとして検索し、2001年以前の論文2編を加えた10編を引用した。

### 推奨グレード：A

治療成績は、中部尿道スリング手術、恥骨後式膀胱頸部拳上術と同等であるが、手術時間、入院期間が長く、排尿困難、尿路感染症の頻度が高い(レベル1)。尿道括約筋不全にも適応がある。

腹直筋膜や大腿筋膜などを用いて膀胱頸部または尿道を支えることで尿禁制を得る手術である。

腹直筋膜スリング手術とBurch法との術後2年の比較では、成功率は66%対49% ( $p<0.001$ )で腹直筋膜スリング手術が有効であったが、尿路感染症、排尿困難、術後

UIは多かった<sup>103)</sup>。同研究の術後5年の比較<sup>104)</sup>における尿禁制は30.8%対24.1%、患者満足は83%対73%で、筋膜スリング手術で有意に高かった。TVT手術とのRCTでは短期<sup>105)</sup>でも長期<sup>106)</sup>でも成功率は同等であったが、TVT手術で手術時間や入院期間が短かった<sup>105)</sup>。

Guerreroらは、自己筋膜スリング手術とPelvicol® sling手術、TVT手術のRCTで、術後6カ月の改善率(92% vs 73% vs 95%)、術後1年の改善率(93% vs 61% vs 90%)、尿禁制率(55% vs 22% vs 48%)はともにPelvicol® sling手術で低かったが、筋膜スリング手術とTVT手術には有意差がなかったと報告した<sup>107)</sup>。

Khanらは、同じ3術式のRCTでフォローアップ期間中央値10年において、成功率が75.4%対58%対73%であったと報告した<sup>108)</sup>。また、ドライ率が50.8%対15.7%対31.7%であったことを強調した。

筋膜スリング手術はあらゆるタイプのSUIに有効で<sup>109)</sup>、ISDに対する短期成績も90%以上と報告されている<sup>110)</sup>。

Cochrane Database Syst Revによれば、傍尿道注入術と比較して効果的であり、コストも安かった<sup>111)</sup>。経腹的膀胱頸部挙上術と比較して、1年後の患者報告の尿失禁は筋膜スリング手術でより低かった。しかし、膀胱頸部挙上術で周術期合併症がより少なく、カテーテル留置期間が短く、排尿困難が少なかった。また、膀胱頸部挙上術に比べ膀胱穿孔のリスクが20%低かったが、尿路感染症が50%高率であった。MUS手術と比較して短期間では同様の効果であったが、MUS手術で手術時間が短く、膀胱穿孔を除く周術期合併症が少なく、術後排尿困難や蓄尿症状が少なかった。材料においては自己腹直筋膜が他の生体材料に比べ、術後1年の患者報告の尿失禁改善率が高かった。

近年、Osmanらはメッシュを用いるMUSの代行として、短い腹直筋筋膜スリングを中部尿道に緩く置く術式で、術後平均9カ月における初回手術患者の主観的成功率87.8%、改善率12.2%、2週間以上の自己導尿を要した症例は2%であったと報告した<sup>112)</sup>。

### c. 経腹的恥骨後式膀胱頸部挙上術 (open abdominal retropubic colposuspension)

Stress urinary incontinence AND colposuspensionをキーワードとして検索し、2001年以前の論文2編を加えた合計6編を引用した。単独の長期成績を評価した論文は2002年以降はなかった。

#### 推奨グレード：A

現在の一般的術式はBurch法(またはmodified Burch法)であり、短長期ともに客観的、主観的成功率は良好である(レベル1)。尿道過可動症例がよい適応で、尿道括約筋不全症例では成功率が低い(レベル4)。

経腹的恥骨後式膀胱頸部(または腔壁)挙上術は、下腹部切開にて膀胱前腔に入り、傍尿道および膀胱頸部周囲組織と腔前壁を恥骨後面の骨膜〔Marshall-Marchetti-Krantz

(MMK)法]やCooper 靱帯(Burch法)に縫い付け膀胱頸部を挙上することで尿道過可動を防ぐ手術である。

Burch法は、2～7年の経過観察においてMMK法と同等な成績(客観的成功率80% vs 65%, 主観的成功率92% vs 85%)を示し、かつMMK法に比し有意に入院期間や自然排尿までの期間が短く合併症も少なかった<sup>113)</sup>。Burch法とTVT手術とのRCTでは、術後6カ月と5年における客観的成功率(57% vs 66%, 90% vs 81%)に有意差はなかった<sup>9, 10)</sup>。

経腹的恥骨後式膀胱頸部挙上術は尿道過可動症例がよい適応であり、ISD症例では成功率が低い(不成功率18% vs 54%)との報告がある<sup>114)</sup>。近年、TOT手術と比較したRCTにおいて、術後約2年の客観的成功率、患者満足度ともにTOT手術が優れ、手術時間および入院期間もTOT手術で短かった<sup>115)</sup>。

*Cochrane Database Syst Rev*によれば、術後1年では85～90%、5年では約70%の尿禁制を期待できる<sup>116)</sup>。尿道スリング手術(筋膜スリング手術、TVT手術、TOT手術)と比較して、すべての時期において成功率に有意差はなかった。前膈壁形成術やスリング手術と比較してPOPが発生しやすいが、筋膜スリング手術に比べ排尿困難が少なかった。

#### d. 腹腔鏡下恥骨後式膀胱頸部挙上術 (laparoscopic retropubic colposuspension)

Stress urinary incontinence AND laparoscopic colposuspension をキーワードとして検索し、このうちの8編を引用した。

#### 推奨グレード：B

短期成績は客観的、主観的成功率ともに良好であるが(レベル2)、経腹的恥骨後式膀胱頸部挙上術やTVT手術に比し、中長期成績はやや低下するとの報告もある。

腹腔鏡下に恥骨後式膀胱頸部(または膈壁)挙上術(主にBurch法)を行う術式である。術後2年の成績は、経腹的手術に比し、客観的成功率(79.7% vs 70.1%)、主観的成功率(満足度54.9% vs 54.6%、症状55.4% vs 53.1%)ともに非劣性であったが<sup>117)</sup>、術後10年では両術式ともに成功率が低下した<sup>118)</sup>。しかし、腹腔鏡下恥骨後式膀胱頸部挙上術はlearning curveの長さやコスト面に課題がある。

TVT手術との比較では、術後2年の客観的、主観的成功率はともに82.6%で同等<sup>119)</sup>、または術後1年の尿流動態性腹圧性尿失禁(urodynamic SUI)はTVT手術で優れていたとの報告があるが(尿失禁18.8% vs 3.2%)<sup>120)</sup>、術後4～8年では腹腔鏡下手術で58%、TVT手術で48%がなんらかの尿失禁を有していた<sup>121)</sup>。近年TVT手術とメッシュ使用の腹腔鏡下恥骨後式膀胱頸部挙上術の術後5年のRCTが報告され<sup>122)</sup>、客観的成功率(94% vs 78%)、主観的成功率(64% vs 51%)ともにTVT手術が有意に高かった。このほか、術後7年にメッシュの固定に使用したタッカーが石灰化し膀胱から摘出した例が報告された<sup>123)</sup>。

*Cochrane Database Syst Rev*によれば、経腹的膀胱頸部挙上術と比較して初期・中期の

主観的成功率は両術式とも同等であったが、客観的成功率は腹腔鏡下手術で低かった<sup>124)</sup>。周術期合併症や術後疼痛が少なく、入院日数が短い傾向にあったが、コストが高かった。TVT手術との比較では、短期、長期ともに主観的成功率に有意差はなかったが、18カ月における客観的成功率がTVT手術で優れていた。術後排尿困難や周術期合併症に有意差はなかったが、手術時間と入院期間は有意に長かった。傍膈壁縫合は2縫合が1縫合に比べ、術後1年の客観的成功率、主観的成功率ともに高かった。

### e. 前膈壁形成術 (anterior colporrhaphy)

Stress urinary incontinence AND anterior vaginal repair OR anterior colporrhaphy をキーワードとして検索し、3編を引用した。SUIに対する成績に関する論文は2002年以降なかった。

#### 推奨グレード：D

腹圧性尿失禁に対する術式としては行うべきでない。

膀胱頸部周囲の組織を縫縮する Kelly 法を含め、経膈的に恥頸筋膜を縫縮する手術である。初期成功率は90%と高いが、長期成績は65%とされる<sup>125)</sup>。膀胱瘤を合併したSUIに対して施行し、不成功率27%との報告がある<sup>126)</sup>。

*Cochrane Database Syst Rev* によれば、針式膀胱頸部挙上術とは術後1年の成績は同等であった<sup>127)</sup>。経膈的膀胱頸部挙上術との比較では患者報告の中長期の成功率が低く、多くの再手術を必要とする傾向があった。

### f. 針式膀胱頸部挙上術 (needle bladder neck suspension)

Stress urinary incontinence AND needle suspension をキーワードとして検索し、このうちの3編を引用した。

#### 推奨グレード：D

中長期成績が不良で、腹圧性尿失禁に対する術式として行うべきでない。

下腹部、膈前壁の小切開のみで、長針を用いて非吸収糸により膀胱頸部を挙上することで尿道過可動を防ぐ手術である (Pereyra 法, Stamey 法, Raz 法, Gittes 法)。

平均37カ月(12~84カ月)の成績は完全尿禁制42%, 改善42%, 不成功17%との報告<sup>128)</sup>や長期(11~16年)の成績は客観的成功率56%, 主観的成功率41%, 患者満足に基づく完全尿禁制38%, 改善30%であまりよくないという報告<sup>129)</sup>がある。経時的再発率が高く、SUIに対する手術としては現在行われていない。

*Cochrane Database Syst Rev* によれば、針式膀胱頸部挙上術は経膈的恥骨後式膀胱頸部挙上術に比べ不成功例が多く、術後1年の主観的不成功率はそれぞれ29%対16%であった<sup>130)</sup>。周術期合併症は23%対16%で両手術間に有意差はなかった。

### g. 尿道周囲注入術 (periurethral injection of bulking agent)

Stress urinary incontinence AND urethral bulking OR urethral injection をキーワードとして検索し、2001年以前の論文3編を加えた22編を引用した。

#### 推奨グレード：保留（保険適用外）

短期的には有効ではあるが、経時的再発が多い（レベル2）。現在、本邦で使用可能な注入剤はない。

膀胱頸部または近位尿道粘膜下に注入し、同部粘膜の密着閉鎖を図る手術で、ISD症例を適応とする。

尿道周囲注入術と他の外科的手術とのRCTでは、外科的手術で客観的成功率が高かった<sup>131, 132</sup>。SUI再発後のMUSと尿道周囲注入術との後ろ向き比較研究でもMUSで客観的成功率が高かった<sup>133</sup>。GAXコラーゲン（glutaraldehyde cross-linked collagen, Contigen®）の成績は、有効ではあるが経時的再発率が高かった<sup>134, 135</sup>。シリコン粒子（Macroplastique®）はコラーゲンと同等以上の効果との報告がある<sup>136, 137</sup>。Polyacrylamide hydrogel（Bulkamid®）の有効性<sup>138, 139</sup>および放射線治療後重度SUIに対する有効性<sup>140</sup>が報告された。また、新規の注入剤としてsilicone-derived elastomerのUrolastic®が報告された<sup>141, 142</sup>。

尿道周囲注入術は安全性が高いが、術後数カ月から数年後に傍尿道腫瘍の形成が報告されている<sup>143-145</sup>。

Macroplastique®（23例）と経腹的恥骨後式膀胱頸部挙上術（22例）の比較では、患者満足と主観的成功率は同等であったものの、術後6カ月における客観的成功率は9%対81%と有意に膀胱頸部挙上術が優れ、62カ月後の主観的成功率（21% vs 69%）、患者満足度（29% vs 69%）ともに膀胱頸部挙上術が優れていた<sup>131</sup>。ISDにおけるMacroplastique®とContigen®との比較研究では、術後12カ月の改善以上が61.5%対48%、尿禁制が36.9%対24.8%でMacroplastique®がContigen®より有効であった<sup>136</sup>。また、改善以上のMacroplastique®症例は、術後24カ月でも84%が成功を維持し、67%で尿禁制であり、比較的長期に効果が維持された<sup>137</sup>。

傍尿道と経尿道の注入経路による比較では、成績および尿路感染症発生率は同等であったが、注入量は傍尿道法で有意に多く術後排尿困難が高率であった<sup>146</sup>。中部尿道または膀胱頸部へのコラーゲン注入では、術後10カ月の成績は66.6%対60%で患者満足度は同等とされたが<sup>147</sup>、注入部位別効果に関するエビデンスは不足している。

Carrらは筋肉由来幹細胞を外尿道括約筋に注入し術後1年において8例中5例が改善したと報告し<sup>148</sup>、Sèbeらは自己筋前駆細胞を鉛管状尿道の括約筋内に注入し、術後12カ月に治癒3例、改善7例、悪化2例という成績を報告した<sup>149</sup>。将来的には筋肉由来幹細胞、脂肪由来幹細胞、骨髄由来間葉系幹細胞など自己幹細胞の注入が臨床利用可能になることが期待される<sup>150</sup>。

Cochrane Database Syst Revによれば、注入剤の比較研究は8件あり、シリコン粒子（Macroplastique®）、カルシウムハイドロキシアパタイト（Coaptite®）、エチレンビニル

アルコール (Tegress®), 炭素加工ジルコニウムビーズ (Durasphere®), デキストラノマーヒアルロン酸化合物 (Zuidex®) は尿失禁を改善したが, GAX コラーゲン (Contigen®) に勝る効果はなかった<sup>151)</sup>。

自己脂肪組織の注入とプラセボの比較研究は, 安全性の問題で早期に終了となった。Contigen® はウシ海綿状脳症 (bovine spongiform encephalopathy: BSE) の感染リスク, Zuidex® は注入部位の合併症の多さのために販売中止となった。Contigen® の長期成績は, 3, 12, 24 カ月の主観的成功率が 86%, 77%, 68%, 客観的成功率が 61%, 54%, 48% であったとの報告<sup>134)</sup> や, 5 年で 26% の主観的改善であったとの報告<sup>135)</sup> があり, 有効ではあるものの経時的再発率が高い。Durasphere® は 6 カ月では 76.9% で改善したが, 12 カ月では 33% に低下し, 局所および遠位のリンパ節への迷入が観察されたとの報告がある<sup>152)</sup>。

本邦では, 2009 年に Contigen® が販売中止になって以降, 使用可能な注入剤はない。現在 FDA で認可されているのは, Durasphere®, Coaptite®, Macroplastique® の 3 種類である。

## h. 人工尿道括約筋 (artificial urinary sphincter: AUS)

Stress urinary incontinence (腹圧性尿失禁) と artificial urinary sphincter (人工尿道括約筋) をキーワードとして検索し, このうちの 7 編を引用した。

### 推奨グレード: C1

尿失禁手術無効例や二分脊椎などによる重症な尿道括約筋不全症例などの限られた症例が適応となる (レベル 3)。機能不全やデバイス摘出が必要になる可能性がある。

主に AMS800® を膀胱頸部に埋め込む手術である。

Chung らは, 単施設で 47 例に人工尿道括約筋埋め込み術を施行し, 平均 13.5 年 (3~25 年) の観察期間において, 8 例がびらんや感染のために摘出, 16 例が 1 回, 4 例が 2 回の人工尿道括約筋再埋め込み術を受けたと報告した<sup>153)</sup>。再手術の 90% が器械の機能不全によるものであった。術後 100 カ月の機能維持率は 80% 以上であり, これらの症例の 59% がパッド不使用であった。Mandron らは, 腹腔鏡下に人工尿道括約筋埋め込み術を 25 例に施行し, 平均 26.1 カ月 (2~51 カ月) の観察期間において完全尿禁制 19 例, 1 日 1 回のパッド使用 4 例と報告した<sup>154)</sup>。複数回の手術後の人工尿道括約筋再埋め込み術はびらんや再手術のリスクが増加するため, 専門病院を紹介すべきとされる<sup>155)</sup>。

近年, 良好な長期成績も報告されてきている<sup>156, 157)</sup>。Costa らは, 346 例に 376 回の人工尿道括約筋埋め込み術を施行し, 平均 9.6 年のフォローで, 尿失禁なし, 少々の尿滴下でパッド使用なし, 1 枚以上のパッド使用が 85.6%, 8.8%, 5.6% であったと報告した<sup>158)</sup>。また, ロボット支援腹腔鏡下人工尿道括約筋埋め込み術が行われ, Peyronnet らは, 開腹対照群に比し, 術中術後合併症が少なく, 入院期間や出血量も少なかったと報告した<sup>159)</sup>。本邦では, 2012 年に AMS800® が保険適用 (保険適用病名: 内因性尿道括約筋不全による尿失禁) となった。

## 参考文献

- 1) Petros PE, Ulmsten UI. An integral theory of female urinary incontinence. Experimental and clinical considerations. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1990; 153: 7–31 (総説)
- 2) Ulmsten U, Henriksson L, Johnson P, Varhos G. An ambulatory surgical procedure under local anesthesia for treatment of female urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1996; 7: 81–85 (IV)
- 3) Olsson I, Kroon U. A three-year postoperative evaluation of tension-free vaginal tape. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 48: 267–269 (IV)
- 4) Ohkawa A, Kondo A, Takei M et al; Tension-Free Vaginal Tape Trial Group. Tension-free vaginal tape surgery for stress urinary incontinence: a prospective multicentered study in Japan. *Int J Urol* 2006; 13: 738–742 (IV)
- 5) Tomoe H, Kondo A, Takei M et al; Tension-free Vaginal Tape Trial Group. Quality of life assessments in women operated on by tension-free vaginal tape (TVT). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2005; 16: 114–118 (IV)
- 6) Liapis A, Bakas P, Creatsas G. Long-term efficacy of tension-free vaginal tape in the management of stress urinary incontinence in women: efficacy at 5- and 7-year follow-up. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19: 1509–1512 (IV)
- 7) Nilsson CG, Palva K, Rezapour M, Falconer C. Eleven years prospective follow-up of the tension-free vaginal tape procedure for treatment of stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19: 1043–1047 (IV)
- 8) Nilsson CG1, Palva K, Aarnio R et al. Seventeen years' follow-up of the tension-free vaginal tape procedure for female stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2013; 24: 1265–1269 (IV)
- 9) Ward K, Hilton P; United Kingdom and Ireland Tension-free Vaginal Tape Trial Group. Prospective multicentre randomised trial of tension-free vaginal tape and colposuspension as primary treatment for stress incontinence. *BMJ* 2002; 325: 67 (I)
- 10) Ward KL, Hilton P; UK and Ireland TVT Trial Group. Tension-free vaginal tape versus colposuspension for primary urodynamic stress incontinence: 5-year follow up. *BJOG* 2008; 115: 226–233 (II)
- 11) Albo ME, Litman HJ, Richter HE et al; Urinary Incontinence Treatment Network. Treatment success of retropubic and transobturator mid urethral slings at 24 months. *J Urol* 2012; 188: 2281–2287 (I)
- 12) Costantini E, Kocjancic E, Lazzeri M et al. Long-term efficacy of the trans-obturator and retropubic mid-urethral slings for stress urinary incontinence: update from a randomized clinical trial. *World J Urol* 2016; 34: 585–593 (II)
- 13) Laurikainen E, Valpas A, Aukee P et al. Five-year results of a randomized trial comparing retropubic and transobturator midurethral slings for stress incontinence. *Eur Urol* 2014; 65: 1109–1114 (I)
- 14) Tamussino KF, Hanzal E, Kölle D et al; Austrian Urogynecology Working Group. Tension-free vaginal tape operation: results of the Austrian registry. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 732–736 (IV)
- 15) Kuuva N, Nilsson CG. A nationwide analysis of complications associated with the tension-free vaginal tape (TVT) procedure. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 72–77 (IV)
- 16) Schraffordt Koops SE, Bisseling TM, Heintz AP, Vervest HA. Prospective analysis of complications of tension-free vaginal tape from The Netherlands Tension-free Vaginal Tape study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 45–52 (IV)
- 17) Ford AA, Rogerson L, Cody JD et al. Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD006375 (Syst)
- 18) Agostini A, Bretelle F, Franchi F et al. Immediate complications of tension-free vaginal tape (TVT): results of a French survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 124: 237–239 (V)
- 19) Sivanesan K, Abdel-Fattah M, Ghani R. External iliac artery injury during insertion of tension-free vaginal tape: a case report and literature review. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007; 18: 1105–1108 (総説)
- 20) Huffaker RK, Handcock T, Muir TW. Hemorrhagic complication during placement of tension-free vaginal tape. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2010; 16: 365–367 (V)
- 21) Huffaker RK, Yandell PM, Shull BL. Tension-free vaginal tape bowel perforation. *Int Urogynecol J* 2010; 21: 251–253 (V)
- 22) Westermann LB, Brown A, Long JB. Delayed presentation of an enterocutaneous fistula after tension-free vaginal tape sling. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2011; 17: 258–259 (V)
- 23) Lleberia-Juanós J, Bataller-Sánchez E, Pubill-Soler J et al. De novo urgency after tension-free vaginal tape versus transobturator tape procedure for stress urinary incontinence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 155: 229–232 (I)

- 24) Mazouni C, Karsenty G, Bretelle F et al. Urinary complications and sexual function after the tension-free vaginal tape procedure. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 955–961 (V)
- 25) Angioli R, Plotti F, Muzii L et al. Tension-free vaginal tape versus transobturator suburethral tape: five-year follow-up results of a prospective, randomised trial. *Eur Urol* 2010; 58: 671–677 (II)
- 26) Deng DY, Rutman M, Raz S, Rodriguez LV. Presentation and management of major complications of midurethral slings: Are complications under-reported? *Neurourol Urodyn* 2007; 26: 46–52 (V)
- 27) Delorme E. Transobturator urethral suspension: mini-invasive procedure in the treatment of stress urinary incontinence in women. *Prog Urol* 2001; 11: 1306–1313 (IV)
- 28) de Leval J. Novel surgical technique for the treatment of female stress urinary incontinence: transobturator vaginal tape inside-out. *Eur Urol* 2003; 44: 724–730 (IV)
- 29) Meschia M, Bertozzi R, Pifarotti P et al. Peri-operative morbidity and early results of a randomised trial comparing TVT and TVT-O. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007; 18: 1257–1261 (I)
- 30) Rinne K, Laurikainen E, Kivelä A et al. A randomized trial comparing TVT with TVT-O: 12-month results. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19: 1049–1054 (I)
- 31) Richter HE, Albo ME, Zyczynski HM et al; Urinary Incontinence Treatment Network. Retropubic versus transobturator midurethral slings for stress incontinence. *N Engl J Med* 2010; 362: 2066–2076 (I)
- 32) Freeman R, Holmes D, Hillard T et al. What patients think: patient-reported outcomes of retropubic versus trans-obturator mid-urethral slings for urodynamic stress incontinence — a multi-centre randomised controlled trial. *Int Urogynecol J* 2011; 22: 279–286 (II)
- 33) Dykorn OA, Kulseng-Hanssen S, Sandvik L. TVT compared with TVT-O and TOT: results from the Norwegian National Incontinence Registry. *Int Urogynecol J* 2010; 21: 1321–1326 (III)
- 34) Lo TS, Jaiili S, Tan YL, Wu PY. Five-year follow-up study of Monarc transobturator tape for surgical treatment of primary stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2016; 27: 1653–1659 (IV)
- 35) Abdel-Fattah M, Mostafa A, Familusi A et al. Prospective randomised controlled trial of transobturator tapes in management of urodynamic stress incontinence in women: 3-year outcomes from the Evaluation of Transobturator Tapes study. *Eur Urol* 2012; 62: 843–851 (I)
- 36) Tamussino K, Hanzal E, Kölle D et al; Austrian Urogynecology Working Group. Transobturator tapes for stress urinary incontinence: results of the Austrian registry. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 634.e1–634.e5 (IV)
- 37) Collinet P, Ciofu C, Costa P et al. The safety of the inside-out transobturator approach for transvaginal tape (TVT-O) treatment in stress urinary incontinence: French registry data on 984 women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19: 711–715 (IV)
- 38) Pushkar DY, Godunov BN, Gvozdev M, Kasyan GR. Complications of mid-urethral slings for treatment of stress urinary incontinence. Complications of mid-urethral slings for treatment of stress urinary incontinence. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 113: 54–57 (III)
- 39) Roth TM. Management of persistent groin pain after transobturator slings. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007; 18: 1371–1373 (V)
- 40) Elzevier HW, Putter H, Delaere KP et al. Female sexual function after surgery for stress urinary incontinence: transobturator suburethral tape vs. tension-free vaginal tape obturator. *J Sex Med* 2008; 5: 400–406 (V)
- 41) Houwert RM, Roovers JP, Venema PL et al. Outcome and complications of retropubic and transobturator midurethral slings translated into surgical therapeutic indices. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 75.e1–75.e7 (V)
- 42) De Ridder D, Berkers J, Deprest J et al. Single incision mini-sling versus a transobutator sling: a comparative study on MiniArc and Monarc slings. *Int Urogynecol J* 2010; 21: 773–778 (V)
- 43) Xin X, Song Y, Xia Z. A comparison between adjustable single-incision sling and tension-free vaginal tape-obturator in treating stress urinary incontinence. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293: 457–463 (II)
- 44) Schellart RP, Oude Rengerink K, Van der Aa F et al. A randomised comparison of single-incision versus traditional transobturator midurethral sling in women with stress urinary incontinence: results of a 24-month follow-up. *Int Urogynecol J* 2016; 27: 871–877 (I)
- 45) Basu M, Duckett J. Three-year results from a randomised trial of a retropubic mid-urethral sling versus the Miniarc single incision sling for stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2013; 24: 2059–2064 (II)
- 46) Barber MD, Weidner AC, Sokol AI et al; Foundation for Female Health Awareness Research Network. Single-incision mini-sling compared with tension-free vaginal tape for the treatment of stress urinary incontinence: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 328–337 (I)

- 47) Hinoul P, Vervest HA, den Boon J et al. A randomized, controlled trial comparing an innovative single incision sling with an established transobturator sling to treat female stress urinary incontinence. *J Urol* 2011; 185: 1356–1362 (II)
- 48) Abdel-Fattah M, Ford JA, Lim CP, Madhuvrata P. Single-incision mini-slings versus standard midurethral slings in surgical management of female stress urinary incontinence: a meta-analysis of effectiveness and complications. *Eur Urol* 2011; 60: 468–480 (Meta)
- 49) Neuman M. Perioperative complications and early follow-up with 100 TVT-SECUR procedures. *J Minim Invasive Gynecol* 2008; 15: 480–484 (IV)
- 50) Chung C, Kingman T, Tsai L, Bird E. Serious complications from a single-incision midurethral sling placement. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 464–466 (V)
- 51) Nambiar A, Cody JD, Jeffery ST, Aluko P. Single-incision sling operations for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD008709 (Syst)
- 52) Palomba S, Falbo A, Oppedisano R et al; SIMS Italian Group. A randomized controlled trial comparing three single-incision minislings for stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2014; 25: 1333–1341 (II)
- 53) Koops SE, Bisseling TM, van Brummen HJ et al. What determines a successful tension-free vaginal tape? A prospective multicenter cohort study: results from The Netherlands TVT database. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 65–74 (IV)
- 54) Stav K, Dwyer PL, Rosamilia A et al. Risk factors of treatment failure of midurethral sling procedures for women with urinary stress incontinence. *Int Urogynecol J* 2010; 21: 149–155 (V)
- 55) Meschia M, Pifarotti P, Buonaguidi A et al. Tension-free vaginal tape (TVT) for treatment of stress urinary incontinence in women with low-pressure urethra. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 122: 118–121 (IV)
- 56) Segal JL, Vassallo BJ, Kleeman SD et al. The efficacy of the tension-free vaginal tape in the treatment of five subtypes of stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006; 17: 120–124 (IV)
- 57) Bai SW, Jung YH, Jeon MJ et al. Treatment outcome of tension-free vaginal tape in stress urinary incontinence: comparison of intrinsic sphincter deficiency and nonintrinsic sphincter deficiency patients. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007; 18: 1431–1434 (IV)
- 58) Rezapour M, Falconer C, Ulmsten U. Tension-free vaginal tape (TVT) in stress incontinent women with intrinsic sphincter deficiency (ISD)—a long-term follow-up. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001; 12 (Suppl 2): S12-S14 (IV)
- 59) Paick JS, Ku JH, Shin JW et al. Tension-free vaginal tape procedure for urinary incontinence with low Valsalva leak point pressure. *J Urol* 2004; 172: 1370–1373 (IV)
- 60) Costantini E, Lazzeri M, Giannantoni A et al. Preoperative MUCP and VLPP did not predict long-term (4-year) outcome after transobturator mid-urethral sling. *Urol Int* 2009; 83: 392–398 (IV)
- 61) Taweel WA, Rabah DM. Transobturator tape for female stress incontinence: follow-up after 24 months. *Can Urol Assoc J* 2010; 4: 33–36 (IV)
- 62) Guerette NL, Bena JF, Davila GW. Transobturator slings for stress incontinence: using urodynamic parameters to predict outcomes. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19: 97–102 (IV)
- 63) Haliloglu B, Karateke A, Coksuer H et al. The role of urethral hypermobility and intrinsic sphincteric deficiency on the outcome of transobturator tape procedure: a prospective study with 2-year follow-up. *Int Urogynecol J* 2010; 21: 173–178 (IV)
- 64) Tomoe H, Kato K, Oguchi N et al. Surgical treatment of female stress urinary incontinence with a transobturator tape (Monarc): short-term results of a prospective multi-center study. *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 36: 1064–1070 (IV)
- 65) Houwert RM, Venema PL, Aquarius AE et al. Risk factors for failure of retropubic and transobturator midurethral slings. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 202.e1–202.e8 (II)
- 66) Jeon MJ, Jung HJ, Chung SM et al. Comparison of the treatment outcome of pubovaginal sling, tension-free vaginal tape, and transobturator tape for stress urinary incontinence with intrinsic sphincter deficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 76.e1–76.e4 (II)
- 67) Schierlitz L, Dwyer PL, Rosamilia A et al. Effectiveness of tension-free vaginal tape compared with transobturator tape in women with stress urinary incontinence and intrinsic sphincter deficiency: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 1253–1261 (II)

- 68) Schierlitz L, Dwyer PL, Rosamilia A et al. Three-year follow-up of tension-free vaginal tape compared with transobturator tape in women with stress urinary incontinence and intrinsic sphincter deficiency. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 321–327 (II)
- 69) Gungorduk K, Celebi I, Ark C et al. Which type of mid-urethral sling procedure should be chosen for treatment of stress urinary incontinence with intrinsic sphincter deficiency? Tension-free vaginal tape or transobturator tape. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88: 920–926 (I)
- 70) Tomoe H. Value of maximum urethral closure pressure in predicting the outcome of tension-free vaginal tape and transobturator tape procedure. *Low Urin Tract Symptoms* 2013; 5: 65–68 (V)
- 71) Rapp DE, Govier FE, Kobashi KC. Outcomes following mid-urethral sling placement in patients with intrinsic sphincteric deficiency: comparison of Sparc and Monarc slings. *Int Braz J Urol* 2009; 35: 68–75 (V)
- 72) Costantini E, Lazzeri M, Giannantoni A et al. Preoperative Valsalva leak point pressure may not predict outcome of mid-urethral slings. Analysis from a randomized controlled trial of retropubic versus transobturator mid-urethral slings. *Int Braz J Urol* 2008; 34: 73–81 (II)
- 73) 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)
- 74) Duckett JR, Basu M. The predictive value of preoperative pressure-flow studies in the resolution of detrusor overactivity and overactive bladder after tension-free vaginal tape insertion. *BJU Int* 2007; 99: 1439–1442 (IV)
- 75) Abdel-Fattah M, Mostafa A, Young D, Ramsay I. Evaluation of transobturator tension-free vaginal tapes in the management of women with mixed urinary incontinence: one-year outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 150.e1–150.e6 (II)
- 76) Abdel-Fattah M, Hopper LR, Mostafa A. Evaluation of transobturator tension-free vaginal tapes in the surgical management of mixed urinary incontinence: 3-year outcomes of a randomized controlled trial. *J Urol* 2014; 191: 114–119 (II)
- 77) Tahseen S, Reid P. Effect of transobturator tape on overactive bladder symptoms and urge urinary incontinence in women with mixed urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 617–623 (V)
- 78) 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)
- 79) Natale F, Illiano E, La Penna C et al. Mixed urinary incontinence: a prospective study on the effect of trans-obturator mid-urethral sling. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 221: 64–69 (IV)
- 80) 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)
- 81) Botros SM, Miller JJ, Goldberg RP et al. Detrusor overactivity and urge urinary incontinence following trans obturator versus midurethral slings. *Neurourol Urodyn* 2007; 26: 42–45 (V)
- 82) Kudish BI, Shveiky D, Iglesia CB et al. A comparison of transobturator versus retropubic midurethral slings for mixed urinary incontinence. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2010; 16: 113–120 (V)
- 83) Gamble TL, Botros SM, Beaumont JL et al. Predictors of persistent detrusor overactivity after transvaginal sling procedures. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 696.e1–696.e7 (V)
- 84) 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: 115–121 (IV)
- 85) Choe JH, Choo MS, Lee KS. The impact of tension-free vaginal tape on overactive bladder symptoms in women with stress urinary incontinence: significance of detrusor overactivity. *J Urol* 2008; 179: 214–219 (IV)
- 86) Lawrence JM, Lukacz ES, Nager CW et al. Prevalence and co-occurrence of pelvic floor disorders in community-dwelling women. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 678–685 (III)
- 87) Smith AL, Karp DR, Lefevre R et al. LeFort colpocleisis and stress incontinence: weighing the risk of voiding dysfunction with sling placement. *Int Urogynecol J* 2011; 22: 1357–1362 (V)
- 88) Abbasy S, Lowenstein L, Pham T et al. Urinary retention is uncommon after colpocleisis with concomitant mid-urethral sling. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009; 20: 213–216 (III)
- 89) Llebberia J, Pubill J, Mestre M et al. Surgical treatment of mixed urinary incontinence: effect of anterior colpoplasty. *Int Urogynecol J* 2011; 22: 1025–1030 (III)
- 90) Takahashi S, Obinata D, Sakuma T et al. Transvaginal mesh (TVM) reconstruction with TVT/TOT sling for vaginal prolapse concurrent with stress urinary incontinence. *Aktuelle Urol* 2010; 41: S20–S23 (V)
- 91) Lo TS. Combined pelvic reconstructive surgery and transobturator tape (Monarc) in women with advanced

- prolapse and urodynamic stress incontinence: a case control series. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16: 163–168 (V)
- 92) Anger JT, Litwin MS, Wang Q et al. The effect of concomitant prolapse repair on sling outcomes. *J Urol* 2008; 180: 1003–1006 (I)
- 93) Casiano ER, Gebhart JB, McGree ME et al. Does concomitant prolapse repair at the time of midurethral sling affect recurrent rates of incontinence? *Int Urogynecol J* 2011; 22: 819–825 (V)
- 94) Lin SN, Klapper AS, Wong P et al. Quality of life after treatment with midurethral sling and concomitant prolapse repair in patients with mixed versus stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 1507–1511 (II)
- 95) Groutz A, Gold R, Pauzner D et al. Tension-free vaginal tape (TVT) for the treatment of occult stress urinary incontinence in women undergoing prolapse repair: a prospective study of 100 consecutive cases. *Neurourol Urodyn* 2004; 23: 632–635 (II)
- 96) Wei JT, Nygaard I, Richter HE et al; Pelvic Floor Disorders Network. A midurethral sling to reduce incontinence after vaginal prolapse repair. *N Engl J Med* 2012; 366: 2358–2367 (I)
- 97) Trabuco EC, Klingele CJ, Blandon RE et al. Burch retropubic urethropexy compared with midurethral sling with concurrent sacrocolpopexy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2016; 128: 828–835 (II)
- 98) Schierlitz L, Dwyer PL, Rosamilia A et al. Pelvic organ prolapse surgery with and without tension-free vaginal tape in women with occult or asymptomatic urodynamic stress incontinence: a randomised controlled trial. *Int Urogynecol J* 2014; 25: 33–40 (II)
- 99) van der Ploeg JM, Oude Rengerink K, van der Steen A et al; Dutch Urogynaecology Consortium. Transvaginal prolapse repair with or without the addition of a midurethral sling in women with genital prolapse and stress urinary incontinence: a randomised trial. *BJOG* 2015; 122: 1022–1030 (II)
- 100) Borstad E, Abdelnoor M, Staff AC, Kulseng-Hanssen S. Surgical strategies for women with pelvic organ prolapse and urinary stress incontinence. *Int Urogynecol J* 2010; 21: 179–186 (II)
- 101) de Tayrac R, Gervaise A, Chauveaud-Lambling A, Fernandez H. Combined genital prolapse repair reinforced with a polypropylene mesh and tension-free vaginal tape in women with genital prolapse and stress urinary incontinence: a retrospective case-control study with short-term follow-up. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 950–954 (III)
- 102) Baessler K, Christmann-Schmid C, Maher C et al. Surgery for women with pelvic organ prolapse with or without stress urinary incontinence. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8: CD013108 (Syst)
- 103) Albo ME, Richter HE, Brubaker L et al; Urinary Incontinence Treatment Network. Burch colposuspension versus fascial sling to reduce urinary stress incontinence. *N Engl J Med* 2007; 356: 2143–2155 (I)
- 104) Brubaker L, Richter HE, Norton PA et al; Urinary Incontinence Treatment Network. 5-year continence rates, satisfaction and adverse events of Burch urethropexy and fascial sling surgery for urinary incontinence. *J Urol* 2012; 187: 1324–1330 (I)
- 105) Amaro JL, Yamamoto H, Kawano PR et al. Clinical and quality-of-life outcomes after autologous fascial sling and tension-free vaginal tape: a prospective randomized trial. *Int Braz J Urol* 2009; 35: 60–66 (II)
- 106) Sharifiaghdas F, Mirzaei M, Daneshpajoo A, Narouie B. Long-term results of tension-free vaginal tape and pubovaginal sling in the treatment of stress urinary incontinence in female patients. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2017; 44: 44–47 (II)
- 107) Guerrero KL, Emery SJ, Wareham K et al. A randomised controlled trial comparing TVT, Pelvicol and autologous fascial slings for the treatment of stress urinary incontinence in women. *BJOG* 2010; 117: 1493–1502 (II)
- 108) Khan ZA, Nambiar A, Morley R et al. Long-term follow-up of a multicentre randomised controlled trial comparing tension-free vaginal tape, xenograft and autologous fascial slings for the treatment of stress urinary incontinence in women. *BJU Int* 2015; 115: 968–977 (II)
- 109) Chaikin DC, Rosenthal J, Blaivas JG. Pubovaginal fascial sling for all types of stress urinary incontinence: long-term analysis. *J Urol* 1998; 160: 1312–1316 (V)
- 110) Wright EJ, Iselin CE, Carr LK, Webster GD. Pubovaginal sling using cadaveric allograft fascia for the treatment of intrinsic sphincter deficiency. *J Urol* 1998; 160: 759–762 (V)
- 111) Rehman H, Bezerra CA, Bruschini H et al. Traditional suburethral sling operations for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD001754 (Syst)
- 112) Osman NI, Hillary CJ, Mangera A et al. The midurethral fascial “sling on a string”: an alternative to midurethral synthetic tapes in the era of mesh complications. *Eur Urol* 2018; 74: 191–196 (V)

- 113) Colombo M, Scalabrino S, Maggioni A, Milani R. Burch colposuspension versus modified Marshall-Marchetti-Krantz urethropexy for primary genuine stress urinary incontinence: a prospective, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1573–1579 (II)
- 114) Sand PK, Bowen LW, Panganiban R, Ostergard DR. The low pressure urethra as a factor in failed retropubic urethropexy. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 399–402 (IV)
- 115) Bandarian M, Ghanbari Z, Asgari A. Comparison of transobturator tape (TOT) vs Burch method in treatment of stress urinary incontinence. *J Obstet Gynaecol* 2011; 31: 518–520 (II)
- 116) Lapitan MCM, Cody JD, Mashayekhi A. Open retropubic colposuspension for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD002912 (Syst)
- 117) Kitchener HC, Dunn G, Lawton V et al; COLPO Study Group. Laparoscopic versus open colposuspension — results of a prospective randomised controlled trial. *BJOG* 2006; 113: 1007–1013 (I)
- 118) Barr S, Reid FM, North CE et al. The long-term outcome of laparoscopic colposuspension: a 10-year cohort study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009; 20: 443–445 (III)
- 119) Üstün Y, Engin-Üstün Y, Güngör M, Tezcan S. Tension-free vaginal tape compared with laparoscopic Burch urethropexy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003; 10: 386–389 (II)
- 120) Paraiso MF, Walters MD, Karram MM, Barber MD. Laparoscopic Burch colposuspension versus tension-free vaginal tape: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1249–1258 (II)
- 121) Jelovsek JE, Barber MD, Karram MM et al. Randomised trial of laparoscopic Burch colposuspension versus tension-free vaginal tape: long-term follow up. *BJOG* 2008; 115: 219–225 (II)
- 122) Valpas A, Ala-Nissilä S, Tomas E, Nilsson CG. TVT versus laparoscopic mesh colposuspension: 5-year follow-up results of a randomized clinical trial. *Int Urogynecol J* 2015; 26: 57–63 (II)
- 123) Salvarci A, Agrali Y. Migration of endotacker into the bladder 7 years after laparoscopic retroperitoneal Burch application. *Int Braz J Urol* 2015; 41: 382–387 (V)
- 124) Dean N, Ellis G, Herbison GP et al. Laparoscopic colposuspension for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD002239 (Syst)
- 125) Kelly HA, Dumm WM. Urinary incontinence in women, without manifest injury to the bladder. 1914. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1998; 9: 158–164 (IV)
- 126) Di Palumbo VS. Four-corner bladder and urethral retropubic suspension versus anterior colporrhaphy in the correction of stress urinary incontinence with urethrocyстоcele 3-4. Randomized clinical trial. *Urogynaecol Int J* 2003; 17: 57–68 (III)
- 127) Glazener CM, Cooper K, Mashayekhi A. Anterior vaginal repair for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD001755 (Syst)
- 128) Wennberg AL, Edlund C, Fall M, Peeker R. Stamey's abdominovaginal needle colposuspension for the correction of female genuine stress urinary incontinence — long-term results. *Scand J Urol Nephrol* 2003; 37: 419–423 (IV)
- 129) Moser F, Bjelic-Radisic V, Tamussino K. Needle suspension of the bladder neck for stress urinary incontinence: objective results at 11 to 16 years. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006; 17: 611–614 (IV)
- 130) Glazener CM, Cooper K, Mashayekhi A. Bladder neck needle suspension for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD003636 (Syst)
- 131) Maher CF, O'Reilly BA, Dwyer PL et al. Pubovaginal sling versus transurethral Macroplastique for stress urinary incontinence and intrinsic sphincter deficiency: a prospective randomised controlled trial. *BJOG* 2005; 112: 797–801 (II)
- 132) Corcos J, Collet JP, Shapiro S et al. Multicenter randomized clinical trial comparing surgery and collagen injections for treatment of female stress urinary incontinence. *Urology* 2005; 65: 898–904 (II)
- 133) Gaddi A, Guaderrama N, Bassiouni N et al. Repeat midurethral sling compared with urethral bulking for recurrent stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 1207–1212 (V)
- 134) Monga AK, Robinson D, Stanton SL. Periurethral collagen injections for genuine stress incontinence: a 2-year follow-up. *Br J Urol* 1995; 76: 156–160 (IV)
- 135) Gorton E, Stanton S, Monga A et al. Periurethral collagen injection: a long-term follow-up study. *BJU Int* 1999; 84: 966–971 (IV)
- 136) Ghoniem G, Corcos J, Comiter C et al. Cross-linked polydimethylsiloxane injection for female stress urinary incontinence: results of a multicenter, randomized, controlled, single-blind study. *J Urol* 2009; 181: 204–210 (I)
- 137) Ghoniem G, Corcos J, Comiter C et al. Durability of urethral bulking agent injection for female stress urinary

- incontinence: 2-year multicenter study results. *J Urol* 2010; 183: 1444–1449 (IV)
- 138) Toozs-Hobson P, Al-Singary W, Fynes M et al. Two-year follow-up of an open-label multicenter study of polyacrylamide hydrogel (Bulkamid®) for female stress and stress-predominant mixed incontinence. *Int Urogynecol J* 2012; 23: 1373–1378 (IV)
- 139) Zivanovic I, Rautenberg O, Lobodasch K et al. Urethral bulking for recurrent stress urinary incontinence after midurethral sling failure. *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 722–726 (IV)
- 140) Krhut J, Martan A, Jurakova M et al. Treatment of stress urinary incontinence using polyacrylamide hydrogel in women after radiotherapy: 1-year follow-up. *Int Urogynecol J* 2016; 27: 301–305 (III)
- 141) Futyma K, Nowakowski L, Gałczyński K et al. Nonabsorbable urethral bulking agent — clinical effectiveness and late complications rates in the treatment of recurrent stress urinary incontinence after 2 years of follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 207: 68–72 (IV)
- 142) Capobianco G, Azzena A, Saderi L et al. Urolastic®, a new bulking agent for treatment of stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J* 2018; 29: 1239–1247 (Syst/Meta)
- 143) Berger MB, Morgan DM. Delayed presentation of pseudoabscess secondary to injection of pyrolytic carbon-coated beads bulking agent. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2012; 18: 303–305 (V)
- 144) Malabarey O, Walter JE. Collagenoma and voiding dysfunction as complications of periurethral bulking. *Int Urogynecol J* 2015; 26: 1077–1078 (V)
- 145) Wasenda EJ, Nager CW. Suburethral mass formation after injection of polydimethylsiloxane (Macroplastique®) urethral bulking agent. *Int Urogynecol J* 2016; 27: 1935–1936 (V)
- 146) Schulz JA, Nager CW, Stanton SL, Baessler K. Bulking agents for stress urinary incontinence: short-term results and complications in a randomized comparison of periurethral and transurethral injections. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2004; 15: 261–265 (II)
- 147) Kuhn A, Stadlmayr W, Lengsfeld D, Mueller MD. Where should bulking agents for female urodynamic stress incontinence be injected? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19: 817–821 (II)
- 148) Carr LK, Steele D, Steele S et al. 1-year follow-up of autologous muscle-derived stem cell injection pilot study to treat stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19: 881–883 (IV)
- 149) Sèbe P, Doucet C, Cornu JN et al. Intrasphincteric injections of autologous muscular cells in women with refractory stress urinary incontinence: a prospective study. *Int Urogynecol J* 2011; 22: 183–189 (IV)
- 150) Goldman HB, Sievert KD, Damaser MS. Will we ever use stem cells for the treatment of SUI?: ICI-RS 2011. *Neurourol Urodyn* 2012; 31: 386–389 (総説)
- 151) Kirchin V, Page T, Keegan PE et al. Urethral injection therapy for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD003881 (Syst)
- 152) Pannek J, Brands FH, Senge T. Particle migration after transurethral injection of carbon coated beads for stress urinary incontinence. *J Urol* 2001; 166: 1350–1353 (IV)
- 153) Chung E, Cartmill RA. 25-year experience in the outcome of artificial urinary sphincter in the treatment of female urinary incontinence. *BJU Int* 2010; 106: 1664–1667 (V)
- 154) Mandron E, Bryckaert PE, Papatsoris AG. Laparoscopic artificial urinary sphincter implantation for female genuine stress urinary incontinence: technique and 4-year experience in 25 patients. *BJU Int* 2010; 106: 1194–1198 (IV)
- 155) Chartier-Kastler E, Van Kerrebroeck P, Ollianas R et al. Artificial urinary sphincter (AMS 800) implantation for women with intrinsic sphincter deficiency: a technique for insiders? *BJU Int* 2011; 107: 1618–1626 (総説)
- 156) Phé V, Benadiba S, Rouprêt M et al. Long-term functional outcomes after artificial urinary sphincter implantation in women with stress urinary incontinence. *BJU Int* 2014; 113: 961–967 (V)
- 157) Phé V, Léon P, Granger B et al. Stress urinary incontinence in female neurological patients: long-term functional outcomes after artificial urinary sphincter (AMS 800™) implantation. *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 764–769 (V)
- 158) Costa P, Poinas G, Ben Naoum K et al. Long-term results of artificial urinary sphincter for women with type III stress urinary incontinence. *Eur Urol* 2013; 63: 753–758 (IV)
- 159) Peyronnet B, Vincendeau S, Tondut L et al. Artificial urinary sphincter implantation in women with stress urinary incontinence: preliminary comparison of robot-assisted and open approaches. *Int Urogynecol J* 2016; 27: 475–481 (III)

## 2) 過活動膀胱・低コンプライアンス膀胱に対する膀胱拡大術 (augmentation)

Overactive bladder AND augmentation をキーワードとして検索し、4編の総説を含む7編を引用した。

推奨グレード：C1

他の治療が無効で、上部尿路障害のある場合、もしくは尿失禁のために社会生活に著しい障害をきたす場合が適応となる（レベル5）。

行動療法や薬物療法、膀胱鏡下ボツリヌス毒素注入手術など、他の治療がすべて無効で、上部尿路障害のある場合、もしくは尿失禁のために社会生活に著しい障害をきたす場合が適応となる<sup>1-3)</sup>。しかし、脊髄損傷や多発性硬化症における患者満足度は88%であり、また繰り返しのボツリヌス毒素注入を望まず、より永久的な解決を望む患者もいる<sup>4)</sup>。

蓄尿期の膀胱内圧を減弱するために、膀胱を広範囲に切開し、回腸または結腸を用いて膀胱を拡大する。本方法は有効ではあるが<sup>5)</sup>、間欠自己導尿を要することが多く、短期・長期的に重症な合併症を生じうる。自家膀胱拡大術 (autoaugmentation または detrusor myectomy) は、膀胱筋層を切除し膀胱粘膜のみを残して憩室のように膨らませる。いくつかの良好な報告があるが<sup>6,7)</sup>、長期有効性に十分なエビデンスはない。

### 参考文献

- 1) Allahdin S, Oo N. An overview of treatment of overactive bladder syndrome in women. *J Obstet Gynaecol* 2012; 32: 217–221 (総説)
- 2) Shaban A, Drake MJ, Hashim H. The medical management of urinary incontinence. *Auton Neurosci* 2010; 152: 4–10 (総説)
- 3) Reyblat P, Ginsberg DA. Augmentation enterocystoplasty in overactive bladder: is there still a role? *Curr Urol Rep* 2010; 11: 432–439 (総説)
- 4) Shreck E, Gioia K, Lucioni A. Indications for augmentation cystoplasty in the era of onabotulinumtoxinA. *Curr Urol Rep* 2016; 17: 27 (総説)
- 5) Blaivas JG, Weiss JP, Desai P et al. Long-term followup of augmentation enterocystoplasty and continent diversion in patients with benign disease. *J Urol* 2005; 173: 1631–1634 (V)
- 6) Kumar SP, Abrams PH. Detrusor myectomy: long-term results with a minimum follow-up of 2 years. *BJU Int* 2005; 96: 341–344 (V)
- 7) Swami KS, Feneley RC, Hammonds JC, Abrams P. Detrusor myectomy for detrusor overactivity: a minimum 1-year follow-up. *Br J Urol* 1998; 81: 68–72 (V)

## 5 その他の治療法

### 尿道留置カテーテル，清潔間欠（自己）導尿

Female AND lower urinary tract symptoms OR urinary symptoms OR overactive bladder OR pelvic pain syndrome OR pelvic organ prolapse AND urethral catheter OR cystostomy をキーワードとして検索し，1編のRCTを含めた6編を引用した。

#### a. 尿道留置カテーテル

推奨グレード：C1

尿を膀胱から排出することは可能であるが，長期留置における合併症やQOL障害の程度が高い。他の治療が困難な場合にみに適応される（レベル5）。

尿道留置カテーテルは，急性尿閉，あるいは水腎症をきたした慢性尿閉に対する一時的処置，高齢，寝たきり，余命の短い全身状態の低下した患者，褥瘡，骨折患者などに使用されるが，長期間の留置は，尿路感染，出血，尿路結石，膀胱萎縮，日常生活動作（ADL）の低下などの合併症が生じるために推奨される治療とは言い難い<sup>1,2)</sup>。尿道留置カテーテルは初期にはなるべく短期間のみ行い，closed systemで，なるべく細いカテーテル（女性では14～16Fr）で小さいバルーン（5～10 mL）をふくらますことが推奨される<sup>3)</sup>。

膀胱瘻は尿道留置カテーテルに比較して尿道合併症が少ないが，挿入時における腸管損傷などの合併症が報告されている<sup>3)</sup>。

#### b. 清潔間欠（自己）導尿〔clean intermittent (self) catheterization〕

推奨グレード：B

患者のQOLは尿道留置カテーテルより優れ，症候性の尿路感染も有意に少ない（レベル2）。

患者自身や介護者により間欠的に導尿を行う手技で，排尿が十分にできない患者の標準治療とされ，尿路感染が軽減し，腎機能障害が回復するとされている<sup>3,4)</sup>。尿失禁，繰り返す尿路感染，下部尿路症状に対する治療の成功率は43%との報告がある<sup>5)</sup>。患者のQOLは尿道留置カテーテルより優れ，症候性の尿路感染も有意に少ない<sup>6)</sup>。尿路感染や水腎症の合併予防には膀胱過伸展を起こさないよう導尿間隔を適宜決定し，導尿手技を含めた管理・指導が必要である。

#### 参考文献

- 1) Rogers MA, Mody L, Kaufman SR et al. Use of urinary collection devices in skilled nursing facilities in five states. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 854–861 (V)
- 2) Landi F, Cesari M, Onder G et al. Indwelling urethral catheter and mortality in frail elderly women living in community. *Neurourol Urodyn* 2004; 23: 697–701 (V)

- 3) Igawa Y, Wyndaele JJ, Nishizawa O. Catheterization: possible complications and their prevention and treatment. *Int J Urol* 2008; 15: 481–485 (総説)
- 4) Pettersson-Hammerstad K, Jonsson O, Svennung IB, Karlsson AK. Impaired renal function in newly spinal cord injured patients improves in the chronic state—effect of clean intermittent catheterization? *J Urol* 2008; 180: 187–191 (V)
- 5) Di Pierdomenico AA, Radomski SB. Success rates of patients with poor emptying on clean intermittent catheterization. *Can J Urol* 2014; 21: 7188–7193 (V)
- 6) Turi MH, Hanif S, Fasih Q, Shaikh MA. Proportion of complications in patients practicing clean intermittent self-catheterization (CISC) vs indwelling catheter. *J Pak Med Assoc* 2006; 56: 401–404 (II)

# 索引

## あ

溢流性尿失禁 ..... 61

## か

過活動膀胱 ..... 80

過活動膀胱症状スコア ..... 74, 75, 101, 108

下部尿路機能障害 ..... 61

下部尿路症状 ..... 3, 55

間欠導尿 ..... 36, 38

間質性膀胱炎 ..... 5, 80

間質性膀胱炎症状スコア・問題スコア ..... 102

間質性膀胱炎・膀胱痛症候群 ..... 15

キノロン系薬 ..... 40

キング健康質問票 ..... 75, 101, 106

筋膜スリング手術 ..... 194

鎖膀胱尿道造影 ..... 118

克蘭ベリージュース ..... 40

計画療法 ..... 134

経腹的恥骨後式膀胱頸部挙上術 ..... 195

後脛骨神経刺激療法 ..... 183

抗コリン薬 ..... 24, 33, 139

行動療法 ..... 21, 122

抗利尿ホルモン ..... 167

骨盤臓器脱 ..... 3, 14, 82

骨盤臓器脱疾患特異的 QOL 質問票 ..... 75

骨盤臓器脱, 尿失禁, 便失禁を伴う女性の

性機能質問票 ..... 75

骨盤底筋訓練 ..... 5, 128

骨盤底困窮度質問票 ..... 75

混合性尿失禁 ..... 5, 33, 48, 192

## さ

最大排尿量 ..... 103

在宅自己導尿指導管理料 ..... 53

在宅療養指導料 ..... 53

再発性細菌性膀胱炎 ..... 40

残尿測定 ..... 3, 11

磁気刺激療法 ..... 180

シネ MRI ..... 119

主要下部尿路症状スコア ..... 74, 75, 101, 104

神経変調療法 ..... 5, 179

人工尿道括約筋 ..... 199

生活指導 ..... 122

清潔間欠(自己)導尿 ..... 208

性交時尿失禁 ..... 19

切迫性尿失禁 ..... 5

セフェム系薬 ..... 40

仙骨神経刺激療法 ..... 30, 38, 181

仙骨神経変調療法 ..... 181

## た

代替療法 ..... 34

蓄尿症状 ..... 55, 57

昼間排尿回数 ..... 102

中部尿道スリング手術 ..... 45, 48, 187

低活動膀胱 ..... 36, 61, 178

低コンプライアンス膀胱 ..... 13, 81

デスマプレシン ..... 167

電気刺激療法 ..... 179

## な

内圧尿流検査 ..... 12, 118

難治性過活動膀胱	5, 30
24 時間尿量	103
24 時間排尿回数	103
尿意切迫感	3, 57
尿道過可動	5
尿道括約筋電図	118
尿道括約筋不全	191
尿道憩室	3, 95
尿道陰痿	3
尿道内圧検査	117
尿道留置カテーテル	36, 38, 208
尿閉	3, 61
尿流測定	116
尿流動態検査	5, 12, 116

## は

排尿記録	3, 102, 109
排尿日誌	10
排尿後症状	55, 58
排尿症状	55, 58
排尿自立指導料	53
パッドテスト	116
ハンナ型間質性膀胱炎	15
ハンナ病変	15
ビデオウロダイナミクス	118
腹圧下漏出時圧	118
腹圧性尿失禁	5, 81
複雑性尿路感染症	40
腹腔鏡下恥骨後式膀胱頸部挙上術	196
$\beta_3$ (アドレナリン受容体) 作動薬	24, 33, 154
$\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤 (BLI) 配合	
ペニシリン系薬	40
ペポカボチャ	35
膀胱拡大術	207
膀胱鏡下ボツリヌス毒素注入手術	5, 30
膀胱訓練	5, 134
膀胱憩室	94
膀胱洗浄	52, 53

膀胱陰痿	3
膀胱痛症候群	15
膀胱内圧測定	117
膀胱尿管逆流	13
ボツリヌス毒素	163
ホルモン補充療法	23

## や

夜間睡眠中排尿回数	102
夜間多尿 (指数)	103
夜間尿量	103
夜間頻尿	3, 10, 57
夜間頻尿特異的 QOL 質問票	75, 102
予防的腹圧性尿失禁手術	49

## 欧文

abdominal leak point pressure (ALPP) .....	118	magnetic stimulation (MS) .....	180
Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB) .....	29	mid-urethral sling (MUS) .....	187
Anticholinergic Risk Scale (ARS) .....	29	Nocturia-Quality of Life (N-QOL) .....	74, 75, 102
artificial urinary sphincter (AUS) .....	199	nocturnal polyuria index (NPi) .....	103
augmentation .....	207	open abdominal retropubic colposuspension .....	195
$\beta_3$ (アドレナリン受容体) 作動薬 .....	24, 33, 154	Overactive Bladder questionnaire (OAB-q) .....	74, 75, 102
$\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤 (BLI) 配合 ペニシリン系薬 .....	40	Overactive Bladder Symptom Score (OABSS) .....	74, 75, 101, 108
bladder training .....	134	overflow incontinence .....	61
botulinum toxin .....	163	Pelvic Floor Distress Inventory-Short Form 20 (PFDI-SF20) .....	75
chain cystourethrography (chain CUG) .....	118	pelvic floor muscle training (PFMT) .....	128
cine MRI .....	119	Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q) system .....	111
clean intermittent (self) catheterization .....	208	posterior tibial nerve stimulation (PTNS) .....	183
Core Lower Urinary Tract Symptom Score (CLSS) .....	74, 75, 101, 104	pressure flow study (PFS) .....	12, 118
CT urography (CTU) .....	119	Prolapse Quality of Life (P-QOL) .....	74, 75
cystometry .....	117	Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire, IUGA-Revised (PISQ-IR) .....	19, 74, 75
electrical stimulation (ES) .....	179	sacral nerve stimulation (SNS) .....	181
fascial suburethral sling .....	194	sacral neuromodulation (SNM) .....	181
Female Sexual Function Index (FSFI) 質問票 .....	18	scheduled voiding regimens .....	134
genitourinary syndrome of menopause (GSM) .....	62	tension-free vaginal tape (TVT) 手術 .....	45, 187
ICSI・ICPI .....	102	transobturator tape (TOT) 手術 .....	45, 189
Incontinence Impact Questionnaire (IIQ) .....	74, 75	underactive bladder .....	61
Incontinence Quality of Life (I-QOL) .....	74, 75	urethral pressure profilometry (UPP) .....	117
International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form (ICIQ-SF) .....	74, 75, 101, 105	urinary retention .....	61
King's Health Questionnaire (KHQ) .....	74, 75, 101, 106	urodynamic study (UDS) .....	116
laparoscopic retropubic colposuspension .....	196	uroflowmetry (UFM) .....	116
lifestyle interventions .....	122		
lower urinary tract dysfunction (LUTD) .....	61		
LUTS .....	55		

## 女性下部尿路症状診療ガイドライン [第2版]

---

2013年11月15日 第1版 発行  
2019年9月30日 第2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 4F  
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, 2019 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。

ISBN978-4-903849-41-6







# 女性下部尿路症状診療ガイドライン [第2版]



9784903849416



1923047045003

ISBN978-4-903849-41-6  
C3047 ¥4500E

リッチヒルメディカル  
定価(本体4,500円+税)