

シンポジウム 4 : 難治性排尿障害の治療 game changers

難治性過活動膀胱に対するボツリヌス療法

鳥取大学医学部器官制御外科学講座腎泌尿器学分野

本田正史*・武中 篤

(受付日 : 2021 年 3 月 24 日, 受理日 : 2021 年 4 月 22 日)

抄録 :

2019 年 12 月に, A 型ボツリヌス毒素製剤 (ボトックス[®]) の過活動膀胱および神経因性膀胱への保険適応が承認されている。また 2020 年度の診療報酬改定において, 過活動膀胱または神経因性膀胱に対する注入手技 (経尿道的 A 型ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法 : ボツリヌス療法) について, 診療報酬点数が認められている。過活動膀胱患者では尿失禁回数, 切迫性尿失禁回数, 尿意切迫感回数, 排尿回数等に, 神経因性膀胱では尿失禁回数, 最大膀胱容量, 最大排尿筋圧, 膀胱コンプライアンス等に有効性が確認されている。
(西日泌尿. 84 : 91-95, 2021)

キーワード : 過活動膀胱, A 型ボツリヌス毒素, ボツリヌス療法

1. 緒 言

A 型ボツリヌス毒素製剤 (ボトックス[®]) は国内第 III 相試験を経て, 2019 年 12 月に過活動膀胱および神経因性膀胱への保険適応が本邦で承認され, 本邦で広く施行されるようになってきている。本稿では経尿道的 A 型ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法 (ボツリヌス療法) の作用機序, 治療成績, 実際の手技等について概説する。

2. A 型ボツリヌス毒素製剤

ボツリヌス毒素は *clostridium botulinum* が産生する蛋白であり, コリン作動性神経終末からのアセチルコリン放出阻害作用により, 平滑筋および横紋筋の弛緩作用を示す (Fig. 1)¹⁾。この主な作用以外に膀胱の substance P²⁾ や adenosine triphosphate (ATP)³⁾ 等の神経伝達物質放出を抑制することや, 尿路上皮下神経終末の P2X3 受容体⁴⁾ や transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) 受容体⁴⁾ に downregulation を起こすことで膀胱求心路を抑制する可能性も想定される。ボツリヌス毒素には A~G 型の 7 種類があり, ヒトにおける比活性 (重量あたりの生物活性) が最も高い A 型ボツリヌス毒素が製剤として用いられる。

3. 泌尿器科領域での適応

ボトックス[®] は本邦承認以前に 90 か国以上の国・地域において, 過活動膀胱または神経因性膀胱の適応が承認されており, 本邦においても 2019 年 12 月に「既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感, 頻尿及び切迫性尿失禁」, 「既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁」の適応が承認されている。また 2020 年度の診療報酬改定において, 過活動膀胱または神経因性膀胱に対する注入手技について, 「K823-6 尿失禁手術 (ボツリヌス毒素によるもの) 9,680 点」の診療報酬点数が認められている。本手技の算定要件として, 「行動療法, 各種抗コリン薬及び β 3 作動薬を含む薬物療法を単独または併用療法として, 少なくとも 12 週間の継続治療を行っても効果が得られないまたは継続が困難と医師が判断したのに対して行った場合に限り, 算定できる」, 「効果の減弱等により再手術が必要となった場合には, 4 月に 1 回に限り算定できる」となっている。

4. 国内外での治療成績

Leong ら⁵⁾ の過活動膀胱に対するボツリヌス療法に関する review では, 約 80% の症例に有効で, 排尿回数は 12~53%, 尿失禁回数は 35~87% 減少したと報告されて

* 〒683-8504 鳥取県米子市西町 36-1
TEL 0859-38-6607, FAX 0859-38-6609
メールアドレス : honda@tottori-u.ac.jp

いる。また効果持続期間は6～14カ月であり、治療間隔は14～23カ月であった⁵⁾。効果持続期間については報告により投与量、効果持続期間の定義が一定しておらず、概ね4～8カ月程度と考えられる。

抗コリン薬、 β 3作動薬に抵抗性の過活動膀胱248例に対してボトックス[®]100単位、プラセボの効果を比較した国内第III相試験では、主要評価項目である12週時の1日あたりの尿失禁回数変化量はボトックス[®]群で-3.42回、プラセボ群で-1.25回で有意差を認めた⁶⁾。また尿失禁回数の減少率、切迫性尿失禁回数の変化量、尿意切迫感回数の変化量、排尿回数の変化量等で有意な改善を認め⁶⁾、これらは海外第III相試験⁷⁾⁸⁾の結果と同様であった。二重盲検期中、ボトックス[®]群で124例中37例(30%)に治療薬投与と因果関係のある有害事象を認め、主な有害事象は残尿量増加6例(5%)、尿閉6例(5%)、尿路感染6例(5%)、血尿3例(2%)であった⁶⁾。残尿量増加は治療後2週間でピークとなり、以後徐々に減少することが報告されている⁹⁾。複数の報告¹⁰⁾¹¹⁾で過活動膀胱に対する繰り返しの治療の安全性および有効性が示されているが、この点については今後明らかにすべき課題の一つである。

最近、実臨床での成績として、前向きコホート研究(GRACE試験)の結果が報告されている¹²⁾。ドイツ31施設、スペイン9施設、イギリス7施設、スウェーデン6施設が参加し、対象は1剤以上の過活動膀胱治療薬で十分管理できない、尿失禁を有する18歳以上の過活動

膀胱患者504例(女性患者428例, 84.9%)であった。1日あたり尿失禁回数のベースラインからの変化率が50%減少した割合と100%減少(消失)した割合は、12週時の時点で73.9%、41.8%であった。12週時において、treatment benefit scaleに基づいたresponderの割合については、improvedとgreatly improvedを合わせて87.6%であった。また、治療後の過活動膀胱治療薬使用については、1週時で94.2%、12週時で97.6%の患者が、その他の過活動膀胱治療薬を使用していなかった。有害事象については、尿閉が5例(1.0%)、尿路感染が2例(0.4%)であり、国内外の第III相試験と比べて低い結果であった。この結果には尿閉の定義の違い等が影響していると考えられるが、実臨床では尿閉の発生率が代表的な第III相試験の結果よりも低い可能性があると考えられる。

国内および海外の成績から特に注意すべき有害事象として、尿路感染、尿閉、遠隔筋への影響が挙げられる。尿路感染は注入手技に伴うものと注入後の残尿量増加によるものが考えられる。注入に際しては抗菌薬の予防投与を行うとともに、治療後に尿路感染が発症した場合には適切な抗菌薬治療を行う。その際、筋弛緩作用を有するスペクチノマイシン、アミノグリコシド系抗生物質、ポリペプチド系抗生物質、テトラサイクリン系抗生物質、リンコマイシン系抗生物質はボトックス[®]の効果を増強する可能性があるため、併用注意であることに留意する。尿閉については治療の同意を得る際に、尿閉となり清潔

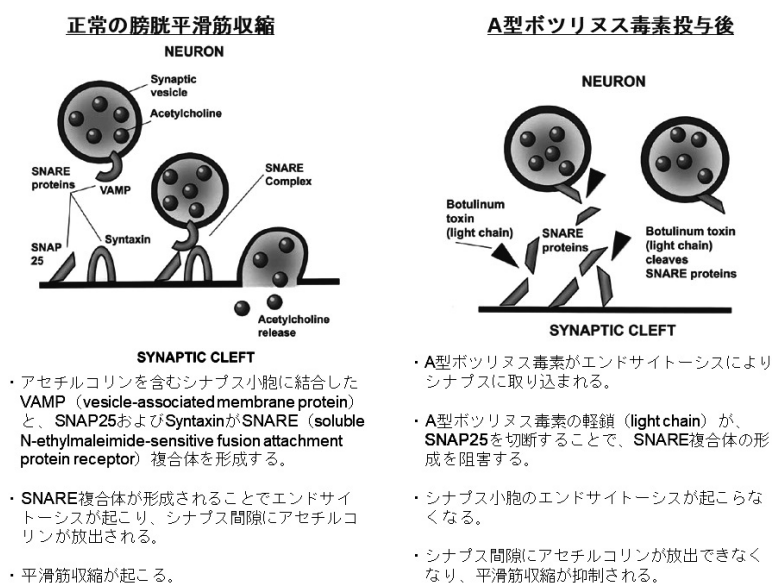


Fig. 1 The action of botulinum toxin A at the neuromuscular junction (cited by reference #1).

間欠導尿（CIC）が必要になる場合があることを説明するとともに、CIC ができる状態であることと CIC を行う意思があることを確認しておく。遠隔筋への影響については、神経因性膀胱患者を対象とした国内および海外臨床試験で、中等度の両下肢筋力低下（国内試験）、重度の下肢脱力悪化（海外試験）がそれぞれ1例に認められている。神経学的障害がある患者（嚥下困難等を有する患者、痙縮患者等）ではこのリスクが増加するおそれがあるため注意する。

もう一つの論点としてボツリヌス療法後の神経変調療法、または神経変調療法後のボツリヌス療法の効果がどうかという点がある。Hoag らは仙骨神経刺激療法施行患者 83 例について、ボツリヌス療法治療歴のない患者 47 例と、治療歴のある 36 例の成績を後ろ向きに解析し報告している¹³⁾。治療歴のある患者では、ボツリヌス療法から仙骨神経刺激療法までの平均間隔が 11.8 カ月（3～30 カ月）であった。有効率はボツリヌス治療歴なし群が 70.2%，治療歴あり群が 63.9% で両群間に有意差はなく、ボツリヌス療法の既往は仙骨神経刺激療法の効果に影響しないと報告している。また Baron らは後ろ向き多施設研究で、仙骨神経刺激療法後のボツリヌス療法の効果について報告している¹⁴⁾。仙骨神経刺激療法後に、onabotulinumtoxinA または abobotulinumtoxinA（本邦未承認）を投与した特発性過活動膀胱患者 76 例（うち女性患者 62 例）が対象で、初回治療で尿失禁が消失したのは 40.9% であった。ボツリヌス療法後の神経変調療法、または神経変調療法後のボツリヌス療法の効果について、報告も未だに少なく不明な点も多い。この点も今後議論されるべき課題の一つと考えられる。

5. 手技の実際

注入は硬性膀胱鏡または軟性膀胱鏡を用いて行う。注入前には必要に応じて局所麻酔薬の注入による膀胱粘膜麻酔や鎮静薬の投与を行う。局所麻酔薬を注入した場合は投与前に除去し、膀胱内を生理食塩水で洗浄する。過活動膀胱ではボトックス[®]100 単位を生理食塩水 10 mL に溶解し、三角部、頂部を避け、後壁、右壁、左壁の 20 か所に分割して注入する。各注入部位の間隔は約 1 cm，刺入深度は約 2 mm とする（Fig. 2）。国内第Ⅲ相試験⁶⁾では、原則として治験薬投与の 1～3 日前に抗菌薬の投与を開始し、治験薬投与の 1～3 日後まで継続しており、この方法を参考に抗菌薬投与を行う。前回の効果が減弱した場合は再投与が可能であるが、中和抗体産生のリスクを低減するため投与間隔は 12 週以上あける。

本邦でボツリヌス療法に使用が認められている注入針

として、コロプラスト社の BoNee[®]（22 G needle，針突出長 4 mm），エダップテクノメッド社の InjeTAK[®]（23 G needle，針突出長 2, 3, 4, 5 mm），オリンパス社のディスプレイサブル注入針 NM-221C-0427（27 G needle，針突出長 4 mm）の 3 種類がある。BoNee[®] および InjeTAK[®]には硬性鏡用（35 cm）および軟性鏡用（70 cm）が用意されており、前者は国内第Ⅲ相試験で使用された実績があり、後者はニードルチップを 0, 2, 3, 4, 5 mm で調整可能である。InjeTAK[®]はニードルチップをシース内に収納可能なため、膀胱鏡（特に軟性鏡）への注入針の挿入が容易である。オリンパス社のディスプレイサブル注入針 NM-221C-0427 は 2021 年 1 月から販売開始となっている。この注入針の最大の特徴は注入針が 27 G と非常に細いため、針の刺入が容易であり、出血や痛みを軽減できる可能性がある点である。またニードルチップはワンステップでシース内に収納可能であり、軟性鏡への挿入が容易である。

我々の施設では原則、過活動膀胱の治療は外来で行っており、膀胱粘膜麻酔下に軟性膀胱鏡を用いた注入を行っている。体位は仰臥位とし、注入に要する時間は 10～15 分である。注入部位のシェーマを作成しておくスムーズな注入が可能になる（Fig. 3）。注入後約 1 時間程度は外来で経過を観察し、初回排尿の色調を確認後、帰宅としている。

今までの治療経験¹⁵⁾¹⁶⁾から、スムーズで確実な治療のために注意している点としては、①膀胱を膨らませすぎ

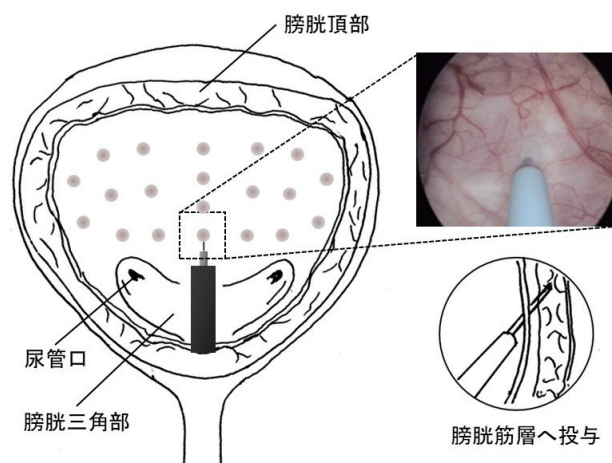


Fig. 2 Intravesical injection of botulinum toxin type A for overactive bladder. A rigid or flexible cystoscope was used to inject 100 U of botulinum toxin type A (BOTOX[®]) reconstituted with 10 mL of saline. Each dose was divided into 20 sites in the detrusor muscle, sparing the dome and the trigone.

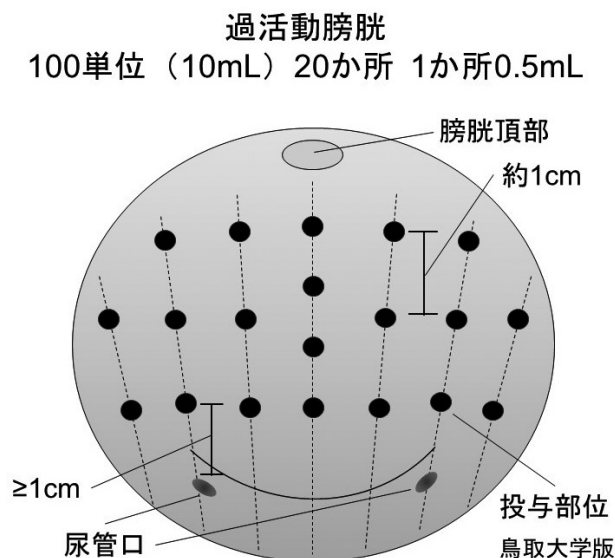


Fig. 3 Schematic diagram of the injection sites for overactive bladder (Tottori University edition).

ない（膀胱を拡張しすぎると、薄くなった膀胱壁を注入針で穿通するおそれがあるため、注入時の膀胱への生理食塩水注入は100～150 mLとする）、②血管を避けて注入する（膀胱鏡で視認できる血管をよく確認しこれを避けて注入する）、③刺入深度は症例毎に調整する（膀胱壁が薄い症例ではやや浅めに穿刺する）、④注入前に針の刺入を必ず確認する（刺入したつもりでも膀胱壁が押されただけの場合もある。針が膀胱壁に刺入されると一旦押された膀胱壁が手前に少し戻るような動きがある。膀胱鏡から出る注入針の長さを固定し、膀胱鏡全体で目標部位に刺入するようにすると穿刺しやすい）、⑤注入時、注入針と薬剤の入ったシリンジの接続部に注意する（膀胱壁の状態や注入針のサイズ等により注入に少し強い力を必要とする場合があり、接続部が外れそうになることがある。ルアーロック式シリンジの使用も考慮する）がある。

6. 結 論

本邦でのボツリヌス療法の承認により、過活動膀胱診療の新しい扉が開いたと言える。過活動膀胱に対するボツリヌス療法は低侵襲な治療法であり、外来での施行が可能である。既存の治療で十分な効果が得られない過活動膀胱に対する2次・3次治療として、本邦において広く普及していくと考えられる。

文 献

1) Linsenmeyer, T. A.: Use of botulinum toxin in

individuals with neurogenic detrusor overactivity: state of the art review. J. Spinal. Cord. Med. **36**: 402-419, 2013.

- 2) Lucioni, A. et al.: Botulinum toxin type A inhibits sensory neuropeptide release in rat bladder models of acute injury and chronic inflammation. BJU. Int. **101**: 366-370, 2008.
- 3) Collins, V. M. et al.: OnabotulinumtoxinA significantly attenuates bladder afferent nerve firing and inhibits ATP release from the urothelium. BJU. Int. **112**: 1018-1026, 2013.
- 4) Apostolidis, A. et al.: Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. J. Urol. **174**: 977-982, 2005.
- 5) Leong, R. K. et al.: Current information on sacral neuromodulation and botulinum toxin treatment for refractory idiopathic overactive bladder syndrome: a review. Urol. Int. **84**: 245-253, 2010.
- 6) Yokoyama, O. et al.: OnabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) for the treatment of Japanese patients with overactive bladder and urinary incontinence: Results of single-dose treatment from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (interim analysis). Int. J. Urol. **27**: 227-234, 2020.
- 7) Chapple, C. 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 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur. Urol. **64**: 249-256, 2013.
- 8) Nitti, V. W. et al.: OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. J. Urol. **189**: 2186-2193, 2013.
- 9) Rovner, E. et al.: Urodynamic results and clinical outcomes with intradetrusor injections of onabotulinumtoxinA in a randomized, placebo-controlled dose-finding study in idiopathic overactive bladder. Neurourol. Urodyn. **30**: 556-562, 2011.
- 10) Dowson, C. et al.: Repeated botulinum toxin type A injections for refractory overactive bladder:

- medium-term outcomes, safety profile, and discontinuation rates. *Eur. Urol.* **61**: 834-839, 2012.
- 11) Nitt, V. W. et al.: 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.* **196**: 791-800, 2016.
 - 12) Hamid, R. et al.: OnabotulinumtoxinA is a well tolerated and effective treatment for refractory overactive bladder in real-world practice. *Int. Urogynecol. J.* **32**: 65-74, 2021.
 - 13) Hoag, N. et al.: Sacral neuromodulation for refractory overactive bladder after prior intravesical onabotulinumtoxinA treatment. *Neurourol. Urodyn.* **36**: 1377-1381, 2017.
 - 14) Baron, M. et al.: Efficacy and tolerance of botulinum toxin injections after sacral nerve stimulation failure for idiopathic overactive bladder. *Neurourol. Urodyn.* **39**: 1012-1019, 2020.
 - 15) 渡邊健志・他：ボツリヌス毒素膀胱壁内注射療法 2 例の経験. *日本泌尿器科学会雑誌*. **96**: 511-514, 2005.
 - 16) Hikita, K. et al.: Botulinum toxin type A injection for neurogenic detrusor overactivity: clinical outcome in Japanese patients. *Int. J. Urol.* **20**: 90-99, 2013.

INTRAVESICAL INJECTION OF BOTULINUM TOXIN TYPE A FOR REFRACTORY OVERACTIVE BLADDER

MASASHI HONDA AND ATSUSHI TAKENAKA

Division of Urology, Department of Surgery, Tottori University Faculty of Medicine, Yonago, Japan

Abstract :

Botulinum toxin type A (BOTOX[®]) for overactive bladder (OAB) and neurogenic bladder (NB) was approved by the Ministry of Health, Labor and Welfare in Japan in December 2019. Moreover, intravesical injection of botulinum toxin type A for overactive bladder and neurogenic bladder has been covered by National Health Insurance in Japan since April 2020. Intravesical injection of botulinum toxin type A significantly improves the number of daily urinary incontinence episodes, the number of daily urgency urinary incontinence episodes, the number of daily urgency episodes, and the number of daily micturitions in OAB patients. It also improves the number of daily urinary incontinence episodes, the maximum cystometric capacity, the maximum detrusor pressure, and bladder compliance in NB patients.

(Nishinohon *J. Urol.* **84**: 91-95, 2021)

key words : overactive bladder, botulinum toxin type A, intravesical injection of botulinum toxin
