

難治性 OAB に対する仙骨神経刺激療法

岡山大学学術研究院ヘルスシステム統合科学学域

渡邊 豊彦*

(受付日 : 2021 年 5 月 7 日)

抄録 :

過活動膀胱 (overactive bladder : OAB) 治療における従来のパラダイムは薬物治療であり, 抗コリン薬であることは言うまでもない。しかしながら, 過活動膀胱診療ガイドライン (第 2 版)¹⁾でも定義されているように既存の薬物療法に抵抗性を示す難治性 OAB は存在する。2017 年 9 月に難治性 OAB に対する治療として神経変調療法の一つである仙骨神経刺激療法 (sacral neuromodulation : SNM) が保険収載され, また, 本年には A 型ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法 (BoNT-A) が SNM と同じく難治性 OAB に対して保険適用となった。これで本邦においても, 欧米と同じプレーヤーが出揃ったことになる。SNM は手術入院が必要になること, BoNT-A は複数回治療が必要になることなどのデメリットが挙げられるが, それぞれ長期的な有効性, さらに費用対効果など医療経済的観点からの検討は始まったばかりである。

(西日泌尿. 84 : 96-100, 2021)

キーワード : 過活動膀胱, 難治性, 神経変調療法, 仙骨神経刺激療法, 費用対効果分析

はじめに

2002 年の国際禁制学会において, 下部尿路機能に関する用語改定がなされ, OAB とは「尿意切迫感を主症状として, しばしば頻尿時に切迫性尿失禁をともなう症候群である」という新しい定義が取り入れられた。本邦において疫学調査が行われ, 40 歳以上の日本人における OAB 患者数は 810 万人, そのうち尿失禁を伴う OAB Wet は 430 万人と推定された²⁾。さらに, 2005 年日本排尿機能学会が, OAB の診療ガイドラインを作成し, 尿流動態検査を省略して診断がつけられるようになった。OAB という新しい用語の出現は, 泌尿器科専門医はもとより, 非専門医にとっても, 垣根を低くし, 本疾患症候群へのアプローチを容易にした。ガイドライン作成以降のこの 10 年において, 患者への本用語, 知識の普及とならびに新薬の開発も進んだが, 難治性症例も存在し, あらためて OAB に対する治療戦略が問われている。

難治性 OAB は過活動膀胱診療ガイドライン (第 2 版)¹⁾では「一次治療である行動療法および各種抗コリン

薬 (経口薬, 貼付薬) や β_3 作動薬を含む薬物療法を単独ないし併用療法として, 少なくとも 12 週間の継続療法を行っても抵抗性である場合」と定義されている。これまでの OAB の治療は抗コリン薬を第一選択とする薬物療法であったが, 抗コリン薬による認知症リスク³⁾⁴⁾や服薬継続率の低さ⁵⁾が指摘され問題となっている。本稿では, 既に欧米では OAB に対する三次治療として認知されている SNM について概説する。

1. 仙骨神経刺激療法 (sacral neuromodulation : SNM)

1) 歴史と現況

SNM は仙骨神経刺激システムを用いて, 仙骨神経を電氣的に刺激することにより OAB の症状改善を目的とした治療法である。1981 年に Tanagho ら⁶⁾によって初めてヒトに対し臨床応用され, その後欧州を中心に広まった。米国では 1997 年に FDA より尿意切迫感を伴う尿失禁に対し承認された。本邦では, 2014 年に便失禁, さらに 2017 年 9 月に難治性 OAB に対し保険適用となった。2020 年 8 月の時点では, 難治性 OAB に対しては, 全国 46 施設において, 185 症例に対し施行されている。

* 〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1
TEL 086-235-6858
E-mail : nabeuro@md.okayama-u.ac.jp

2) 手術方法

当科では手術は2回に分け施行している。1回目の手術で臀部からS3孔へ向け裂孔針を穿刺する。S3癒合線の頭側から、S3癒合線に平行になるように穿刺し、針の先端は仙骨全面からわずかに出る程度に調節する。次いで、試験刺激を行う。適切にS3神経求心路が刺激されれば、bellows（臀裂の上下動）とtoes（母趾の屈曲反応）が観察される（S3反応）。試験刺激の後、電気刺激用の刺激電極（リード）を挿入する。X線透視でリードの先端の方向が尾側かつ外側を向くように調節し留置する。刺激を繰り返し、S3反応をモニターし、適正なリードの位置を決定する。リードが神経の走行に沿って留置されていれば、4つすべての電極で低い閾値（2mA）の電気刺激でS3反応が観察される。当科では4日間の試験刺激で、その有効性、症状の改善が見込まれる症例に対し、2回目の手術である永久刺激装置の植込み術を実施している。

3) SNM の治療効果

SNM の治療成功率は60～77%とされている⁷⁾。薬物療法に抵抗性、もしくは副作用のためOABに対する治療を継続することが困難となった147例をSNM群（70例）、抗コリン薬投与（SMT）群（77例）に無作為に割り付けた多施設試験では、6カ月後の2期間の治療効果を比較検討している⁸⁾。SMT群では、以前の使用された薬剤とは異なる抗コリン薬が投与されている。治療成功率はSNM群61%、SMT群42%と有意にSNM群が高かったと報告している⁸⁾。また、別の試験では、Schmidtら⁹⁾は切迫性尿失禁を有するOABに対しSNMを行った155例のうち、試験刺激で50%以上の症状の改善を認めた76例を、永久刺激装置の植込み術を行った群と、植込みを行わず薬物療法を続けた群の2群に無作為に割り付け評価している。当然ではあるが、植込みを行わず薬物療法を継続した群ではOAB症状に変化は見られなかったが、SNM群では有意に症状の改善を認めたとし、SNMの有用性を報告している。

最近では、多施設におけるSNMの長期成績も報告さ

れている。Siegelら¹⁰⁾は340例に試験刺激、272例に永久刺激装置の植込み術を施行した5年間の長期成績の報告を行っているが、全般的治療成功率は67%、切迫性尿失禁に対する効果も64%と術後5年にわたり治療効果は持続している。試験完遂例150例の解析では82%と高い治療成功率を維持している。

4) SNM の安全性

有害事象に関しては、340例のSNMを行った12カ月間の多施設共同試験¹¹⁾で、試験刺激期間の有害事象は16%（56例/340例）であり、永久刺激装置の植込み術後の有害事象は30%（82例/272例）であった。有害事象の内訳では、意図しない刺激の変化が12%（32例/272例）、リード・刺激装置植込み部の疼痛が7%（20例/272例）、デバイス感染が3%（9例/272例）であった。有害事象による外科的なデバイスの除去は3%（9例/272例）に行われたが、いずれも重篤なものではなかった。

5) SNM の治療成功予測について

治療効果を占う成功予測因子にどのようなものがあるか、これまでいろいろ検討されてきている。手技的にはリードの先端が外側へ向くように留置すること（lateral deflection）が基本であり、手術中の試験刺激で適正な反応が得られたactive電極が多いほど治療効果が良好である¹²⁾。自験例においても、低出力の電気刺激でS3の運動反応であるbellowsとtoesを示した症例では、良好な治療効果が得られている（表1）。しかしながら、治療成功を予測する確実な因子は、いまだ明らかにはなっていない。

一方、高齢者（55歳以上）で関節炎、高血圧、糖尿病、うつなど3つ以上の慢性疾患の合併、メタボリック症候群や長期罹患歴を有する症例では治療成績はよくない傾向がみられたとする報告がある¹³⁾¹⁴⁾。

2. 仙骨神経刺激療法（sacral neuromodulation SNM）とA型ボツリヌス毒素膀胱内注入療法（BoNT-A）の比較

SNMと同じくOABに対する三次治療として

表1 S3反応が得られる各電極における閾値電流と治療効果

症例	年齢	リードの位置	各電極（0～3番）における刺激閾値（bellows）				各電極（0～3番）における刺激閾値（toes）				手術時間（分）	効果
			0	1	2	3	0	1	2	3		
Pt.1	77	右S3	1.0 mA	1.3 mA	0.6 mA	0.4 mA	2.1 mA	2.0 mA	0.7 mA	0.8 mA	105	有効
Pt.2	77	右S3	0.6 mA	0.4 mA	0.3 mA	0.3 mA	1.0 mA	1.0 mA	1.0 mA	0.5 mA	90	有効
Pt.3	75	右S3	0.4 mA	0.3 mA	0.4 mA	0.4 mA	0.5 mA	0.2 mA	0.4 mA	0.5 mA	59	著効
Pt.4	62	左S3	0.8 mA	2.4 mA	2.3 mA	3.2 mA	0.9 mA	2.4 mA	1.3 mA	2.2 mA	95	効果なし

BoNT-A がある。本邦では 2019 年 12 月に OAB ならびに神経因性膀胱へ保険適用となった。SNM と BoNT-A との無作為化比較試験では切迫性尿失禁や QOL の改善において BoNT-A が上回る成績が報告された¹⁵⁾。しかしながら、この試験では A 型ボツリヌス毒素の投与量が 200 単位であり、本邦で OAB に対し承認が得られている投与量 100 単位の倍量が投与されており、この成績でそのまま比較することはできないことに注意すべきである。

3. 医療経済から見た今後の展望

「経済財政運営と改革の基本方針 2015」において、医療の高度化への対応として、医薬品や医療機器等の保険適用に際して費用対効果を考慮する方針が示され、平成 30 年度診療報酬改定では、原価計算方式を含め、市場規模の大きい医薬品・医療機器を対象に費用対効果を分析し、その結果に基づき薬価等を改定する仕組みが導入された¹⁶⁾。40 歳以上の日本人 OAB 有症者数は 856 万人、そのうち医療機関受診患者は 198 万人と推計されている。OAB 関連総費用は年間 9,562 億円発生しており、治療の有無にかかわらず、有症者一人あたり 11.2 万円と推計されており¹⁷⁾、OAB による経済的損失は小さくはない。費用対効果の観点からも今後の OAB 治療について考える必要がある。

1) 費用対効果分析の手法

費用対効果分析の指標として、生存年数と QOL

(Quality of Life) の両者を考慮した QALY が一般的に使用される。QALY の算出に用いられる QOL スコアは、「0 = 死亡」から「1 = 完全な健康状態」の範囲をとる尺度を用いる。QALY は、QOL スコアとその状態でいる生存年数の積で表される¹⁶⁾¹⁸⁾ (図 1)。

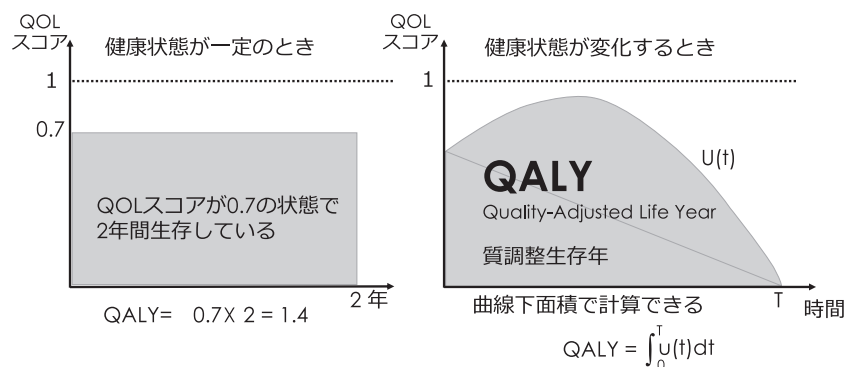
費用対効果分析では「総費用増加」となっても、その費用に見合うだけの効果があるのであれば、その医薬品・医療技術には価値があるとみなされる。しかしながら、いくら効果もあるといっても、その費用が非常に高額であれば、費用対効果が良いとは言えない。そのために、旧技術を新技術に置き換えるために追加的にかかる費用を払う価値があるかどうかを考えることが重要になる。そのために用いられる指標が増分費用効果比 (Incremental Cost-Effectiveness Ratio : ICER) である。ICER は追加的にかかる費用を追加的に得られる効果、すなわち、QALY で割ったものであり、1 QALY (完全な健康状態) を得るために必要な追加費用を意味する。推計された ICER は社会的な許容ライン (Willing to Pay : WTP) と比較され、これを下回る場合、新技術は費用対効果に優れると判断される¹⁸⁾。

2) SNM の費用対効果分析

SNM はリード線挿入、永久刺激装置植込み手術を要するため入院が必要であること、永久刺激装置は 100 万円以上の高額の医療資源であることから、費用対効果の議論は避けられない。SNM は BoNT-A と比較して術後の尿路感染症や尿閉を伴う排尿困難の危険性が小

質調整生存年 (Quality-Adjusted Life Year ; **QALY**) の計算方法

- ・ QOL スコアは「0 = 死亡」から「1 = 完全な健康状態」の範囲をとる尺度
- ・ QALY は、QOL スコアとその状態でいる生存年数の積
- ・ QALY とは生存年数に QOL スコア*で重み付けをしたもの



* QOL スコア : EQ-5D-5L 質問表で算出
「移動の程度」、「身の回りの管理」、「ふだんの活動」、「痛み/不快感」、「不安/ふさぎ込み」に関する5つの質問からなり、それぞれに対して5段階で評価

図 1 質調整生存年 (QALY) の計算方法

費用対効果評価専門部会報告 費用対効果評価の試行的導入について 中央社会保険医療協議会、費-1, 28.4.27 (2017) を改変

く、いったん装置を挿入すれば副作用による受診機会も少ない。また、BoNT-A は 1 回の注入による効果の持続期間が 6~12 カ月であり、治療効果を維持するためには複数回の BoNT-A 注入を必要とする。

Leong ら¹⁹⁾は、短期では BoNT-A が経済的には優れているが、治療 4 年を越える長期でみれば SNM は BoNT-A より費用対効果に優れていると報告している。また、WTP を €40,000 と設定したとき、治療後 5 年では 88% の確率でこの費用を下回るとしている。Hasouna ら²⁰⁾も同様に、SNM と BoNT-A の比較では治療後 4 年で、薬物療法との比較では治療後 5 年を越えれば、SNM が費用対効果に優れるとしている。

医療経済の状況は国、地域によって異なり、海外での成績をそのまま、本邦で当てはめることはできない。今後、本邦でも SNM だけでなく、医療経済的観点から OAB 治療についての幅広い議論が必要である。

おわりに

2017 年に SNM、2019 年に BoNT-A が本邦でも保険適用となり、これで OAB 治療に対するプレーヤーが出揃ったことになる。薬物療法を含め、それぞれの治療の位置づけや、治療開始のタイミング、さらに併用療法など検討する課題は多い。SNM が広く難治性 OAB の改善に寄与し、OAB 治療戦略におけるパラダイムシフトをおこす gamechanger となることを期待したい。

文 献

- 1) 日本排尿機能学会 過活動膀胱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，東京，2015.
- 2) 本間之夫・他：排尿に関する疫学研究 日排尿機能会誌 **14**: 266-277, 2003.
- 3) Richardson, K. et al.: Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ*. **361**: k1315, 2018.
- 4) Chancellor, M. B. and Watanabe, T.: Making a case for not prescribing antimuscarinic drugs to treat overactive bladder in older adults. *J. Urol.* **201**: 676-677, 2019.
- 5) Chancellor, M. B. et al.: Long-term patterns of use and treatment failure with anticholinergic agents for overactive bladder. *Clin. Ther.* **35**: 1744-1751, 2013.
- 6) Tanagho, E. A. et al.: Neural stimulation for control of voiding dysfunction: a preliminary

report in 22 patients with serious neuropathic voiding disorders. *J. Urol.* **142**: 340-345, 1989.

- 7) Van Kerrebroeck, P. E. and Marcelissen, T. A.: Sacral neuromodulation for lower urinary tract dysfunction. *World J. Urol.* **30**: 445-450, 2012.
- 8) Siegel, S. 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.* **34**: 224-230, 2015.
- 9) Schmidt, R. A. et al.: Sacral nerve stimulation for treatment of refractory urinary urge incontinence. *J. Urol.* **162**: 352-357, 1999.
- 10) Siegel, S. et al.: Five-year followup results of a prospective, multicenter study of patients with overactive bladder treated with sacral neuromodulation. *J. Urol.* **199**: 229-236, 2018.
- 11) Noblett, K. 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.* **35**: 246-251, 2016.
- 12) Jairam, R. et al.: Optimal lead positioning in sacral neuromodulation: which factors are related to treatment outcome? *Neuromodulation Technol. Neural Interface.* **20**: 830-835, 2017.
- 13) Amundsen, C. L. et al.: Sacral neuromodulation for intractable urge incontinence: are there factors associated with cure? *Urology.* **66**: 746-750, 2005.
- 14) Peters, K. M. et al.: Predictors of reoperation after sacral neuromodulation: a single institution evaluation of over 400 patients. *Neurourol. Urodyn.* **36**: 354-359, 2017.
- 15) Amundsen, C. L. et al.: OnabotulinumtoxinA vs sacral neuromodulation on refractory urgency urinary incontinence in women: a randomized clinical trial. *JAMA* **316**: 1366-1374, 2016.
- 16) 費用対効果評価専門部会報告 費用対効果評価の試行的導入について 中央社会保険医療協議会，費-1，28.4.27，2017.
- 17) 井上幸恵・他：過活動膀胱の医療経済. 日泌会誌 **99**: 713-722, 2008.
- 18) 福田敬・他：医療経済評価研究における分析手法に関するガイドライン. 保健医療科学 **62**: 625-640,

- 2013.
- 19) Leong, R. K. et al. : Cost-effectiveness analysis of sacral neuromodulation and botulinum toxin A treatment for patients with idiopathic overactive bladder. *BJU Int.* **108** : 558-564, 2011.
- 20) Hassouna, M. M. and Sadri, H. : Economic evaluation of sacral neuromodulation in overactive bladder : A Canadian perspective. *Can. Urol. Assoc. J.* **9** : 242, 2015.

SACRAL NEUROMODULATION FOR REFRACTORY OVERACTIVE BLADDER

TOYOHICO WATANABE

Department of Urology, Okayama University Graduate School of Medicine,
Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, JAPAN

Abstract :

Overactive bladder (OAB) syndrome is a combination of urinary symptoms and is defined as urgency with or without urge incontinence, usually with frequency and nocturia. It is estimated that OAB affects approximately 12.4 % of the adult population, and its prevalence increases with age. If behavioral therapy is not effective, the first line of treatment typically involves the use of muscarinic antagonist or β_3 -adrenoceptor agonist medications. When conservative treatments fail after 12 weeks, alternative therapies should be considered.

Currently, new and minimally invasive techniques are available such as sacral neuromodulation (SNM), and intravesical injection of botulinum toxin A (BonT-A) treatment. SNM or intravesical BonT-A have shown significant positive results in clinical trials. The use of intravesical BonT-A is associated with durable efficacy and improvement in health-related quality of life, but it requires multiple annual injections and exposes the patient to a risk of urinary tract infection and urinary retention. On the other hand, SNM is now widely accepted due to its higher level of consistency and efficacy, but it also requires a high degree of skill for implanting the devices in addition to having a higher upfront cost.

Since these two treatment modalities for refractory OAB have only recently become covered by Japan's national health insurance plan, there is a paucity of evidence examining the use of SNM and intravesical BonT-A in Japan. As more robust study data become available, additional cost assessments for these treatments are needed to further elucidate the economic impact. (Nishinohon J. Urol. **84** : 96-100, 2021)

key words : OAB, refractory, neuromodulation, SNM, Cost-effectiveness analysis
