

高齢者における排尿障害とフレイル・サルコペニアとの関係についての研究（30-4）

主任研究者 吉田 正貴 国立長寿医療研究センター 副院長

研究要旨

本研究の目的は高齢者の排尿障害患者におけるフレイル・サルコペニアについての具体的な調査を行うとともに、排尿障害に対する薬物治療の介入またはフレイル・サルコペニアへの介入研究を行い、高齢者の排尿障害とフレイル・サルコペニアの関係に関するエビデンスの構築を行い、高齢者排尿障害の診療に寄与することである。全体研究として平成30年度から行っている高齢者における排尿障害とフレイル・サルコペニアとの関係についての横断的研究について、国立長寿医療研究センターをはじめ、各分担研究者の施設で倫理・利益相反委員会の承認が得られ、症例の集積を行った。これまでに390症例のデータ解析を行い、高齢者の過活動膀胱症状とフレイル・サルコペニアとの関係について検討した。基本チェックリスト総点と過活動膀胱症状には有意な相関が見られ、また過活動膀胱症状と Barthel index との比較的強い相関が認められた。

各施設で行っている高齢者排尿障害に対する新たなエビデンスの構築のための研究としては以下のようなものがある。当センターでは地域高齢者やその家族の排泄ケアに関する質の向上を目的とした「すっきり排泄ケア相談外来」の運用や近隣の高齢者排尿障害のケアにかかわる看護師、介護士、ケアマネジャーの知識の向上とスキルアップを目指した「高齢者の排尿障害を考える会」や「排尿障害ケア研修会」の開催を行った。また、泌尿器科外来通院中の過活動膀胱を有する高齢者とフレイル兆候の関係についてのデータを解析し、高齢者過活動膀胱患者ではフレイル兆候を複数有していることが明らかとなった。

分担研究者の施設での研究については、サルコペニアと排尿筋低活動の関連性の研究（名古屋大学）、医療従事者を対象とした間歇導尿指導認定セミナー、排尿管理に関する専門家を対象とした研究会や一般市民を対象とした市民公開相談会や排泄相談会などの開催（快適な排尿をめざす全国ネットの会）、オンコール体制での排尿に関する高齢者排泄相談事業（さわやかオムツゼロ）など（産業医科大学）、高齢未治療排尿障害患者を対象とした、筋肉増強に関与するテストステロンをバイオマーカーとした高齢者排尿障害と気分障害との関連性の解析（佐賀大学）などであった。

主任研究者

吉田 正貴 国立長寿医療研究センター 副院長

分担研究者

三股 浩光 大分大学医学部 泌尿器科 教授

上田 朋宏 特定非営利活動法人 快適な排尿をめざす全国ネットの会 理事長
野口 満 佐賀大学 医学部・泌尿器科 教授
藤本 直浩 産業医科大学・泌尿器科学教室 教授
松川 宜久 名古屋大学医学部附属病院・泌尿器科 講師

A. 研究目的

排尿障害は QOL を大きく損なう状態であることはよく理解されており、学会を中心に排尿障害に関する様々なガイドラインが作成されて、診療の均てん化が図られてきている。しかし、その内容のほとんどは泌尿器科的な評価や治療に関するものであり、治療について最も重視されているのは薬物療法である。このようなガイドラインに基づいた診療が必ずしも適切な治療効果と結びついているかどうかについては明らかではない。

これまで我々は高齢者総合的機能評価と排尿障害の関係について検討し、基本的日常生活動作能力の低下と尿失禁などの蓄尿症状が強く関係することを示してきた。今回はフレイル・サルコペニアに注目して排尿障害との関係を検討する。泌尿器科においてはフレイル・サルコペニアへの認識が低く、泌尿器科疾患との関連性についての関心も低い。我々は高齢者やその家族の QOL に大きく影響を与えている排尿障害について、新たに「ウロ・フレイル」という考え方を導入したいと考えている。

本研究の目的は、高齢者の排尿障害患者におけるフレイル・サルコペニアについての具体的な調査を行うとともに、排尿障害に対する薬物治療の介入またはフレイル・サルコペニアへの介入研究を行い、高齢者の排尿障害とフレイル・サルコペニアの関係に関するエビデンスの構築を行うとともに「ウロ・フレイル」という概念の確立を目指し、高齢者排尿障害の診療に寄与することである。

B. 研究方法

(1) 全体計画

1) 排尿障害を有する高齢者の排尿障害の評価とフレイル・サルコペニアに関する調査を行い、排尿障害の各種症状やタイプとフレイル・サルコペニアの各項目との関連性を検討する。

以下の調査項目を分担医師の関連施設の協力を得て全国規模で行う。症例数としては約 500 例を予定している。対象は排尿障害を有する高齢者。

具体的な評価項目は以下のとおりである。

- ① 基本属性：年齢、性別、要支援・要介護の有無、合併症の種類と数、服用薬剤の種類と数
- ② 排尿障害についての質問票：過活動膀胱症状質問票(OABSS)、国際前立腺症状スコア(IPSS)、尿失禁症状質問票 (ICIQ-SF)
- ③ 基本チェックリスト

- ④ Frailty Index (簡易フレイル・インデックス)
 - ⑤ サルコペニア：AWGSによる診断
 - ⑥ 高齢者総合的機能評価：基本的日常生活動作能力 (Basic ADL)：Barthel Index、手段的日常生活動作能力 (Instrumental ADL)：IADL 尺度、認知機能：MMSE、情緒・気分：高齢者抑うつ尺度 5 項目短縮版 (GDS5)、意欲：Vitality Index
- 2) 過活動膀胱とフレイル・サルコペニアへの介入試験 (令和 2 年度以降に実施予定)
- 以下の 2 つの治療法を行う (各群 100 例)。評価項目については、1) で記載した内容と同様とする。
- 対象は 75 歳以上の過活動膀胱患者とする。
- ① 薬物療法 (過活動膀胱に対する抗コリン薬や $\beta 3$ 作動薬の投与) を行い、排尿障害とフレイル・サルコペニアの改善について検討する。
 - ② 非薬物療法：レジスタンス運動、有酸素運動と栄養指導 (特にアミノ酸摂取の促進) を行い、排尿障害とフレイル・サルコペニアの改善について検討する。
- 3) 各研究分担施設においては、これまで行ってきた高齢者排尿障害に対する研究を進展させ、新たなエビデンスの構築を行う。

(倫理面への配慮)

1. 被験者の人権に対する配慮および個人情報保護の方法
本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言 (2008 年 10 月修正)」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。また、研究の目的以外に、研究で得られた被験者のデータ等を使用しない。
2. 同意取得の方法
研究担当者は、審査委員会で承認の得られた同意説明文書を被験者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、被験者の自由意思による同意を文書で取得する。
3. 被験者の予想される利益と不利益
この研究に参加して排尿障害や総合的機能評価を行うことにより、通常診療よりも詳しく確認することができる。また、排尿障害への治療 (薬物療法や運動療法などの介入) を行うことにより、排尿障害改善、総合的機能の改善が期待できる。
本研究の介入行為によって日常診療で使用される薬剤による副作用症状が出現する可能性がある。担当医師は、患者の試験参加中、必要かつ適切な観察・検査を行い、患者の安全を確保する。有害事象に際しては必要に応じて適切な処置を施し、患者の安全確保に留意し、その原因の究明に努める。
4. 被験者の健康被害への対応と補償
本研究の実施に伴い、被験者に健康被害が発生した場合は、研究担当者は適切な処置を講じる。健康被害に対しては、被験者の保険診療内で検査や治療等、必要な処置を行う。

5. 被験者の費用負担

本研究で実施する行為は保険診療内で行われるため、研究に参加することによる患者の費用負担は発生しない。

6. 記録の保存と研究結果の公表

主任研究者は、研究等の実施に係わる重要な文書（申請書類の控え、各種申請書・報告書の控え、同意書、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録等）を、研究の中止または終了までの間保存し、その後は個人情報に注意して廃棄する。本研究の成果は関連学会、関連雑誌等において発表することにより公表する。

7. 倫理・利益相反

主任研究者は、倫理・利益相反委員会に本研究の必要事項を申告し、その審査と承認を得てから研究を実施するものとする。

C. 研究結果

高齢者における排尿障害とフレイル・サルコペニアとの関係についての横断的調査・研究を行い、390例のデータ解析を行った。

390名（男性238名：女性152名）の平均年齢は75.46±5.30歳であった。症例中で過活動膀胱（OAB）と診断されたものは182例（47.2%；平均年齢76.0±4.97歳）であり、年齢は非OAB（75.1±5.61歳）と有意差はなかった。簡易フレイル・インデックスによりフレイルと診断されたものは全体で98例（25.5%）であり、基本チェックリストでは99例（25.7%）であった（表1）。両評価指数の値はほぼ同等であるため、以降、基本チェックリストによる評価結果を記載する。

表1 排尿障害を有する患者におけるプレフレイル、フレイルの割合

	正常	プレフレイル	フレイル
簡易フレイル・インデックス	95(24.6%)	192(49.9%)	98(25.5%)
基本チェックリスト	56(14.5%)	230(59.7%)	99(25.7%)

OABの有無別ではOAB患者でのフレイルの割合は33.0%、非OAB患者では19.2%で、フレイルの割合はOAB患者で有意に高かった。フレイル患者におけるOABの割合は58.6%とフレイルでないもの（35.0%）に比べて有意に高かった。

基本チェックリストによるフレイルの診断による各パラメータの比較を表2に示した。フレイル患者の高齢者総合的機能の各項目の平均値はフレイルではない患者に比べて有意に悪かった（GDS5、Vitality Index、男性IADLを除く）、

表2. 基本チェックリストによるフレイルの診断による各パラメータの比較

フレイルの診断	全体				
	健常人(n)	プレフレイル(n)	フレイル(n)		
			検定(P値)	検定(P値)	
年齢(歳)	70.39±3.83(56)	73.08±4.83(230)	0.0004	77.91±4.41(99)	<.0001
IPSS	9.96±4.61(56)	10.06±6.29(230)	0.4824	11.68±6.37(99)	0.1175
OABSS	4.1±2.44(56)	4.22±3(230)	0.7911	5.12 ±2.66(99)	0.0088
QOL(排尿に関する)	2.66±1.46(56)	2.71±1.68(230)	0.9695	3.16±1.46(98)	0.0488
MMSE	27.28±2.32(56)	26.34±3.09(227)	0.0872	25.27±3.31(99)	<.0001
GDS5	0.55±0.73(56)	0.58±0.83(230)	0.9882	0.83±1.04(99)	0.1385
Barthel Index	97.85±4.35(56)	97.57±4.36(230)	0.5031	95.26±7.61(99)	0.0067
Vitality Index	9.67±0.83(56)	9.58±0.7(98)	0.1359	9.43±1.12(229)	0.1367
IADL(男性)	4.91±0.64(37)	4.88±0.36(126)	0.5912	4.71±0.65(62)	0.3638
IADL(女性)	7.89±0.45(19)	7.83±0.5(103)	0.5288	7.21±1.57(37)	0.0303

基本チェックリストの合計点と排尿障害、過活動膀胱の各症状の重症度との関係を表3に示した。

表3. 基本チェックリストの合計点と排尿障害、過活動膀胱の各症状の重症度との関係

排尿障害質問票	相関係数	検定(P値)
IPSS	0.14441	0.0045
OABSS	0.24359	<.0001
QOL(排尿に関する)	0.16249	0.0014

過活動膀胱の各症状	相関係数	検定(P値)
頻尿	0.04504	0.3781
夜間頻尿	0.09521	0.062
尿意切迫感	0.24334	<.0001
切迫性尿失禁	0.21294	<.0001

Spearman の相関係数 P値 : H0: Rho=0 に対する Prob > |r|

基本チェックリスト合計点と各パラメータは有意に相関していた（Virality index と男性 IADL を除く）。また、基本チェックリスト総点と有意な相関が見られた OAB 症状は尿意切迫感と切迫性尿失禁であった。

一方、OAB 患者の高齢者総合的機能は非 OAB 患者より有意に悪かった（年齢、MMSE、男性 IADL を除く）。OAB 症状の程度と高齢者総合的機能は有意に相関しており（MMSE、男性 IADL を除く）、特に Barthel index との相関が強かった。

基本チェックリストの各項目と過活動膀胱症状の程度との相関（男女別）を表 4 に示した。

表 4. 基本チェックリストの各項目と過活動膀胱症状の程度との相関（男女別）

	OABSS (全体) (390 名)	P 値	OABSS (男性) (238 名)	P 値	OABSS (女性) (152 名)	P 値
日常生活関連動作	0.15658	0.0021	0.15658	0.0021	0.24293	0.002
運動器の機能	0.19033	0.0002	0.19033	0.0002	0.30731	<0.0001
低栄養状態	0.1141	0.0252	0.1141	0.0252	0.18157	0.022
口腔機能	0.1552	0.0023	0.1552	0.0023	0.16443	0.0383
閉じこもり	0.2496	<0.0001	0.2496	<0.0001	0.11543	0.1474
認知機能	0.1319	0.0096	0.1319	0.0096	0.19281	0.0149
抑うつ気分	0.18165	0.0003	0.18165	0.0003	0.24699	0.0017

Spearman の相関係数 P 値 : H0: Rho=0 に対する Prob > |r|

基本チェックリストの項目の中で過活動膀胱と関連が強かった項目は、閉じこもり（全体と男性）、日常生活関連動作（女性）、運動器の機能（女性）、抑うつ気分（女性）であった。

フレイル高齢者の排尿障害の治療やケアの促進に関するその他の取り組みとして、当センターでは以下を行っており、その内容や結果について述べる。

- ① 高齢者排泄ケアセンターの設立に向けた一環として、地域高齢者やその家族の排泄ケアに関する質の向上（家族も含む）や排泄ケアに関する地域包括ケアモデルの構築を目的として 2015 年から「すっきり排泄ケア相談外来」を継続している。週に 1 日、1 人 45 分の枠で 1 日 2 人としている。初回受診時は必ず泌尿器科医の診察を行った後に看護師による相談やケアを行っている。2018 年度までの 3 年間の延べ患者数は 80 名（平均：75.7 歳）。最近受診者が増加しており、2019 年度は 2020 年 3 月までに延べ 38 名となっている。内容は自己導尿、生活指導、排尿記録指導、おむつ管理、尿道留置カテーテルについてなどであった。
- ② 研究協力者の横山は、泌尿器科外来通院中の OAB を有する高齢者とフレイル兆候の関

係について、これまでのデータを解析した。泌尿器科外来通院中で、自記式質問用紙の記入が可能な 65 歳以上の高齢 OAB 患者において、基本属性（年齢、性別、既往歴等）、OABSS、転倒スコア（FRI-21）を自記式質問用紙による調査を行った。対象者は 85 名で、OABSS の合計点は平均 7.9 ± 2.5 点、FRI (1-16) の平均点は 6.5 ± 3.2 点であった。FRI (1-16) の各項目で多かったものは、歩行速度低下 64 名、つまりく 62 名、もの忘れの自覚 52 名、視力障害 49 名、円背 49 名であった。FRI (1-16) の合計点と OABSS 合計点 ($r=0.361$, $p=0.001$)、OABSS 切迫性尿失禁の点数 ($r=0.387$, $p<0.001$) で相関関係を認めた。FRI (1-11 月 16) の各項目と OABSS 合計点と階段昇降補助要、タオルを固く絞れない、円背、視力障害、転倒不安の 5 項目、OABSS 各項目の昼間頻尿と横断歩道青信号で横断不可の 1 項目、夜間頻尿と、もの忘れの自覚、転倒不安の 2 項目、尿意切迫感と片足で 5 秒立てない、円背の 2 項目、切迫性尿失禁と階段昇降補助要、歩行速度低下、タオルを固く絞れない、円背、転倒不安、5 種類以上の服薬の 6 項目が相関関係を認めた。これらの結果より、比較的、歩行機能、認知機能が保たれた OAB 高齢者でもフレイル兆候を複数有していることが明らかとなった。また、フレイル兆候の数と OABSS の合計点と切迫性尿失禁の頻度は相関関係にあり、OABSS もしくは切迫性尿失禁の頻度が高得点の OAB 高齢者には排尿症状の軽減だけでなく、フレイル予防、改善への介入が必要と考えられた。

- ③ 近隣の高齢者排尿障害のケアにかかわる看護師、介護士、ケアマネージャーを対象とした、「高齢者の排尿障害を考える会」（特別講演と症例検討会）を毎年 2 回開催している。今年は 2019 年 6 月 1 日に開催して、約 80 名の参加があり、2 回目開催を 2020 年 3 月頃予定していたが、新型コロナウイルス感染症のため延期となっている。
- ④ 当センターの研修センターと協力して昨年度から「排尿障害ケア研修会」（介護と看護に役立つ高齢者排尿障害研修会—排尿の自立を促すためにできること—）を開催している。参加者は看護師、介護士、ケアマネージャーなどであり、医師、看護師、理学療法士による講義に加え、各種排尿関連グッズの提示、生体模型を用いての導尿指導、理学療法士による高齢者の排尿関連動作をスムーズに行うための指導、骨盤底筋訓練や超音波機器を用いての残尿測定の実際などの実技も行い、参加者の満足度は非常に高かった。本年度は第 2 回で 2019 年 10 月 27 日に開催し、25 名の参加があった。

さらに、各施設や事業体においても、高齢者排尿障害のケアの促進に関する独自の取り組みが進められており、各分担施設での主要な研究結果を次に記載する。（詳細については分担報告書を参照）

① 名古屋大学（松川先生）

タイトル：フレイル・サルコペニアでみられる下部尿路障害の病態学的特徴

昨年度までに施行した尿流動態検査データベースを用いた後方視的な解析では、サルコペニアの指標となる腹部 CT における腸腰筋の面積 Psoas muscle area (PMA) が、排尿筋収縮

力の指標である bladder contractility index (BCI)と有意な相関性を示し、多変量解析の結果、BCIにもっとも影響を与える因子は、PMAであり、サルコペニアは下部尿路機能障害に対して強い影響を及ぼすことが考えられた。今年度は、高齢者、特にフレイル・サルコペニアでみられる排尿障害の特徴、病態を明らかにすることを目的として、75歳以上の下部尿路症状を有する高齢者を対象として、サルコペニアが下部尿路機能に及ぼす影響について前向きな検討を行った。

解析症例は64例、サルコペニアと診断されたのは、18例(28.1%)、非サルコペニア症例は、46例(71.9%)であった。サルコペニア群で、有意に高齢であった(81.9歳 vs 79.4歳)。既往症については、脳梗塞、脳出血などの既往が、サルコペニア群で有意に高かったが、糖尿病、高血圧、高脂血症の有病率については、両群間で有意な差はみられなかった。また血中テストステロン濃度については、サルコペニア群で有意に低下していた。

	サルコペニア群	非サルコペニア群	p
N	18 (28.1%)	46 (71.9%)	
	mean ± SD	mean ± SD	
Age (years)	81.9 ± 3.2	79.4 ± 3.2	0.006
Prostate Vol (mL)	37.9 ± 21.6	39.8 ± 16.0	0.71
PSA (ng/mL)	2.5 ± 1.7	2.7 ± 1.9	0.66
Total testosterone (ng/mL)	4.2 ± 1.6	5.3 ± 2.1	0.04
IPSS-total	15.7 ± 6.5	14.3 ± 5.9	0.40
IPSS-voiding	9.0 ± 4.4	8.0 ± 4.1	0.35
IPSS-storage	6.7 ± 2.6	6.3 ± 2.6	0.66
IPSS-QOL	3.9 ± 0.9	3.6 ± 1.2	0.37
OABSS-total	5.8 ± 2.1	5.8 ± 3.5	0.98
MCC (mL)	288 ± 104	286 ± 107	0.94
Qmax (mL/s)	7.7 ± 3.7	8.2 ± 2.9	0.55
PdetQmax (cmH₂O)	47.1 ± 20.9	63.2 ± 23.8	0.01
BVE (%)	68.5 ± 25.9	74.8 ± 21.2	0.31
BCI	85.8 ± 26.1	104.5 ± 22.7	0.006
BOOI	31.7 ± 23.1	46.8 ± 26.6	0.04
Incidence of DO (n, %)	14, 77.8%	27, 58.7%	0.15
Incidence of HT (n, %)	12, 66.7%	34, 73.9%	0.57
Incidence of DM (n, %)	3, 16.7%	10, 21.7%	0.66
Incidence of HL (n, %)	12, 66.7%	31, 67.4%	0.96
Incidence of stroke (n, %)	8, 44.4%	2, 4.3%	<0.001

HT; 高血圧, DM; 糖尿病, HL; 高脂血症, stroke; 脳卒中

下部尿路症状については、IPSS がサルコペニア群で高い傾向にあったが、OABSS も含め、両群間で有意な差はみられなかった。一方、下部尿路機能の比較検討においては、PdetQmax、BCI がサルコペニア群で有意に低く、BOOI は非サルコペニア群で有意に高かった。排尿筋過活動の頻度については、サルコペニア群の78%でみられており、非サルコペニア群(59%)と比較して高かったが、その差は有意ではなかった。

② 産業医科大学（藤本先生）

タイトル：北九州市における高齢者排尿障害への取り組み

北九州市では泌尿器科医、理学療法士、および行政（北九州市）が協力し、排泄ケアを考える会を中心に、多職種による高齢者を対象とした排泄管理の改善に取り組んでいる。本年度の活動として、北九州市内各地区で6回の尿漏れ予防講座を行った。内容は泌尿器科医による排尿に関する講義、理学療法士による尿漏れ予防体操の紹介と体験、尿漏れパッドなどの用具の紹介、専門職による個別相談である。

高齢者排泄相談事業として月に1回程度オンコール体制で排尿に関する相談を受け、泌尿器科医による相談会（さわやかオムツゼロ）を奇数月に行い、相談者へのアドバイスをを行った。また、排尿に関する相談に対して随時電子メールによる回答を行った。

③ 特定非営利活動法人 快適な排尿をめざす全国ネットの会（上田先生）

タイトル：快適な排尿をめざす全国ネットの会の関連施設における調査及び介入研究の実施、医師会を中心とした連携モデルの構築

高齢者の排尿自立に関する研究を行っている。主な事業としては、医療従事者を対象とした間歇導尿（CIC: clean intermittent catheterization）、指導認定セミナー（CICセミナー）や排尿ケアナイトセミナー、排尿管理に関する専門家を対象とした研究会（排尿管理研究会）、一般市民を対象とした市民公開講座の開催を行っている。2019年度はCICセミナー初級、中級を実施。本セミナーでは、排尿ケア、自己導尿指導の知識、スキルの習得に加え、他施設の多職種者との交流により、より幅広い視野、知見を得ることを目的とした。排尿管理研究会を2回開催。特別講演の他に広く一般演題を募った。

また、本年度はCICセミナー受講者の知識の再確認、向上を目的として、CICフォローアップセミナーを2回開催した。昨年度から継続している研究として、2018年に開催した間質性膀胱炎国際会議の記録集の出版を行った。なお、一般市民を対象とした市民公開講座については、2020年3月の開催を予定していたが、COVID-19感染拡大の影響を鑑み、やむなく延期とした。

研究班共通の研究として、2018年度調査を行った排尿障害を有する高齢者95名について、過活動膀胱に対する薬物療法を行う群、非薬物療法の群、それぞれの比較調査を行った。

④ 佐賀大学（野口先生）

タイトル：高齢者排尿障害とうつ病との関連解析

排尿障害患者では、不安症、うつ病を発症する頻度が高い。一方、高齢者では気分障害を併せ持つ頻度も高いことが知られている。今回、高齢者の排尿障害と気分障害の関連性を解析した。その中で、加齢によるフレイル・サルコペニアを呈する状況では、筋肉量低下および筋力低下が背景にあると思われ、筋肉増強に関与するテストステロンをバイオマーカーとして高齢者排尿障害と気分障害との関連解析を行った。

患者は高齢者の未治療排尿障害患者 39 名（男性 32 名、女性 7 名）、平均年齢 72.7 歳であった。問診票に排尿障害、抑うつ状態を評価し、あわせて唾液中のテストステロン値を測定した。また、排尿障害治療薬により治療 3 か月後のそれぞれの変化を解析した。

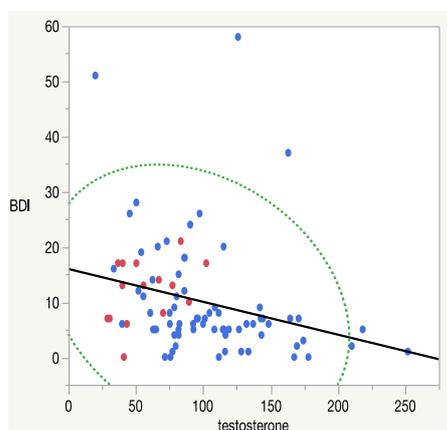


Fig. 1 唾液中のテストステロン値と抑うつ状態との相関

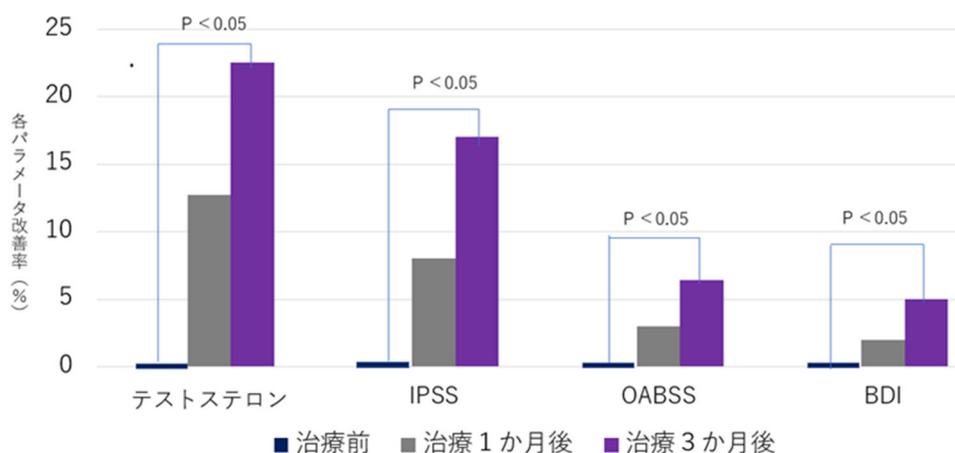


Fig. 2 排尿症状改善とうつ症状およびテストステロン値の変化

排尿障害と抑鬱状態は相関し、唾液中のテストステロンとも関連を認めた (Fig.1)。さらに、排尿障害治療により、排尿障害のみならず、抑うつ状態および唾液中のテストステロン値の改善も認められた (Fig.2)。このことから、排尿障害は高齢者の気分障害の原因の一つであり、排尿障害に対する治療で気分障害の改善が期待されることが確認された。また、フレイル・サルコペニアを呈する高齢者において、これらのバイオマーカーとしてテストステロンは有用であるものと思われた。

D. 考察と結論

本研究の目的は「高齢者排泄ケアセンター」構想を実現させるために高齢者の排尿障害患者におけるフレイル・サルコペニアについての具体的な調査を行うとともに、高齢者の排尿障害とフレイル・サルコペニアの関係に関するエビデンスの構築を行い、高齢者排尿障害の診療に寄与することである。これまで我々は高齢者総合的機能評価と排尿障害の関係について検討し、基本的日常生活動作能力の低下と過活動膀胱などの蓄尿症状が強く関係することを示してきた。また、この中で過活動膀胱症状質問票と **Barthel index** との相関では過活動膀胱症状のうち、**Barthel index** の悪化と尿意切迫感と切迫性尿失禁との相関が特に強かった。以上より、ADL の向上が過活動膀胱などの症状の改善をもたらす可能性があると考えている。

今回の検討では、過活動膀胱患者におけるフレイルの割合は、過活動膀胱がない患者より有意に高かった。また、フレイル患者での過活動膀胱の有病率は、フレイルでない患者より有意に高かった。さらに、泌尿器科外来通院中の過活動膀胱を有する高齢者とフレイル兆候の関係についての検討で、歩行機能、認知機能が比較的保たれた高齢過活動膀胱患者でもフレイル兆候を複数有していることが明らかとなった。フレイル兆候の数と過活動膀胱症状質問票の合計点と切迫性尿失禁の頻度は相関関係にあった。これらの本研究結果より、過活動膀胱とフレイルの関係が明らかになった。

これまでの海外の研究では尿失禁に注目して、高齢者、超高齢者では尿失禁が存在すると、フレイルあるいは重度フレイルに分類されるリスクが尿失禁のないものに比べて有意に（6倍～8倍）高いこと。重度尿失禁があると累積生存率も有意に低いことが報告されている。また、急性内科疾患で入院した高齢患者では入院前に尿失禁があると、フレイルである割合が有意に高いことが示されている。この研究では、尿失禁がないフレイル患者を1年間経過観察し、尿失禁を発症するリスクがフレイルでない患者に比べて2.67倍高いこと、尿失禁を有する患者はそうでない患者にくらべて死亡リスクが3.41倍高いことなども報告されている。しかし、本研究のように過活動膀胱という観点から検討した報告はほとんどない。死亡率との関連性を評価するには長期時縦断研究が必要であり、今後は我々も死亡率との関係についても検討していきたいと考えている。

基本チェックリスト合計点と高齢者総合的機能の各パラメータは有意に相関していた（**Virality index** と男性 **IADL** を除く）。また、過活動膀胱の症状という観点からみると、基本チェックリスト総点と有意な相関が見られた過活動膀胱症状は尿意切迫感と切迫性尿失禁であった。前述したように、フレイル兆候の数と切迫性尿失禁の頻度は相関関係にあることから、フレイルと切迫性尿失禁の強い関係が示唆される。尿意切迫感がおこると排尿行動が開始されるが、フレイルによる身体活動の悪化に伴い、トイレまで適切な時間内に到達することができない、衣服をうまく着脱できないなどのために、尿失禁が惹起されると考えられる。これは、今回の検討の中でも、過活動膀胱症状の程度と高齢者総合的機能は有意に相関しており、特に **Barthel index** との相関が強かったこと、基本チェックリストの項目の

中で過活動膀胱と関連が強かった項目に、日常生活関連動作（女性）、運動器の機能（女性）が含まれていたことによっても裏付けられると考えられた。

また、高齢者排尿障害とうつ病との関連を解析した分担研究では、排尿障害と抑うつ状態は相関し、唾液中のテストステロンとも関連を認めた。さらに、排尿障害治療により、排尿障害のみならず、抑うつ状態および唾液中のテストステロン値の改善も認められた。このことから、排尿障害は高齢者の気分障害の原因の一つであり、排尿障害治療で気分障害の改善が期待されることが確認された。我々の今回の検討でも過活動膀胱と基本チェックリストの閉じこもり（男性）、うつ傾向（女性）の項目との有意な相関がみられている。また、排尿障害の治療によりテストステロン値も改善したことは興味深く、フレイル・サルコペニアを呈する高齢者において、これらのバイオマーカーとしてテストステロンは有用である可能性が示唆された。

排尿筋低活動（低活動膀胱）は、排尿筋の収縮力や収縮持続が減少するため、効率よく尿を排出できない膀胱機能障害のことであり、過活動膀胱とは反対の病態を有する疾患である。疫学的調査では、下部尿路症状症例の 20-30% でみられるものの、治療抵抗性であることが多く、効果のある薬剤など有効な治療法の開発は、泌尿器科分野における喫緊の課題の一つである。分担研究者の施設での、フレイル・サルコペニアでみられる下部尿路障害の病態学的特徴についての研究において、サルコペニア群では、排尿筋収縮力の低下に加え、血中テストステロン値も有意な低下がみられた。この結果から、サルコペニアからの改善やテストステロンの補充は、下部尿路機能の改善につながる可能性が考えられた。実際、テストステロンの低下した男性更年期障害を来した症例に、テストステロンの補充を行うことで、下部尿路症状の有意な改善がみられたとの報告もあり、サルコペニア患者に対するテストステロン補充や筋力や身体能力の改善を目指したレジスタンス運動や低強度の有酸素運動を系統的な導入は、フレイルへの進展予防につながるだけでなく、排尿障害の改善にも寄与するものと考えられた。

今回のさまざまな検討結果から、高齢者の排尿障害に対しては、ガイドラインで提唱されている薬物療法による症状の軽減のみならず、フレイル予防・改善への介入が必要と考えられた。今後はフレイルに対する介入研究を行うことで、フレイルと排尿障害との関係についてさらなる検討を行う予定である。

これまで各種疾患や状態とフレイルとの関係が示されてきている。特に、生活習慣病や循環器疾患、糖尿病、COPD や CKD などとは互いに関係している可能性が指摘されている。排尿障害については、我々の検討も含めてフレイルが ADL 低下などを介して排尿障害をきたす可能性は推測されるが、一方、高齢者の尿失禁などの排尿障害から派生する転倒、尿路感染症、皮膚トラブル、心理社会的影響、QOL 低下などの様々な要因が重なってフレイルをきたすことも十分考えられる。これらのことも考慮し、我々は、排尿障害とフレイルの関係が明らかになることで、「ウロ・フレイル」という概念を新たに導入できないかと考えている。この概念の導入により泌尿器科領域でのフレイルに対する関心が高まり、患者の治療・

ケアへの貢献にも繋がるのではないかとと思われる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshida M, Takeda M, Gotoh M, Yokoyama O, Kakizaki H, Takahashi S, Masumori N, Nagai S, Minemura K. Efficacy of vibegron, a novel β_3 -adrenoreceptor agonist, on severe urgency urinary incontinence related to overactive bladder: post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled, double-blind, comparative phase 3 study. BJU Int. 2020 Jan 28. doi: 10.1111/bju.15020. [Epub ahead of print]
- 2) Kimura T, Kato D, Nishimura T, Schyndle JV, Uno S, Yoshida M. The Effect of Patient Age on Anticholinergic Use in the Elderly Japanese Population: A Large Nationwide Real-world Analysis. YAKUGAKU ZASSI, 2020 (in press).
- 3) Yoshida M, Nozawa Y, Kato D, Tabuchi H. Safety and Effectiveness of Mirabegron in Patients with Overactive Bladder Aged ≥ 75 Years: Analysis of a Japanese Post-Marketing Study. Low Urin Tract Symptoms. 11:30-38, 2019.
- 4) Takahashi H, Kubono S, Taneyama T, Kuramoto K, Hideki Mizutani H, Tanaka N, Yoshida M. Post - Marketing Surveillance of Silodosin in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia and Poor Response to Existing Alpha - 1 Blockers: The SPLASH Study. D. Drugs in R&D, <https://doi.org/10.1007/s40268-018-0258-4>, 2019
- 5) 吉田正貴 高齢者の侵襲的検査と治療 16.2 尿道留置カテーテルの適応と管理 健康長寿診療ハンドブック P135-138. 2019
- 6) 吉田正貴、西井久枝、野宮正範、横山剛志 フレイル・サルコペニアと高齢者の LUTS の関係について教えてください Geriat. Med. 2019; 57:709-713
- 7) 吉田正貴、山口 脩 低活動膀胱の概念 臨床泌尿器科 2020; 74(2):110-112
- 8) 吉田正貴、西井久枝、野宮正範、横山剛志 高齢者の夜間頻尿の診断と治療(解説/特集) 泌尿器外科 2019; 32(5): 447-452
- 9) 吉田正貴、横山剛志 下部尿路機能障害(尿失禁、尿閉)を有する方の在宅医療 Geriatric Medicine 2019; 57(10):947-952
- 10) 吉田正貴、横山剛志、西井久枝、野宮正範 高齢者総合的機能とウロ・フレイル・フレイル。サルコペニアと下部尿路機能障害の関係およびウロ・フレイルの概念. 泌尿器科 11 (2) : 215-225、2020
- 11) Matsukawa Y, Yoshida M, Yamaguchi O, et al. Clinical characteristics and useful signs to differentiate detrusor underactivity from bladder outlet obstruction in men

with non-neurogenic lower urinary tract symptoms. *Int J Urol*. 2020; 27: 47-52.

- 12) Matsukawa Y, Majima T, Ishida S, et al. Useful parameters to predict the presence of detrusor overactivity in male patients with lower urinary tract symptoms. *Neurourol Urodyn*. 2020; Epub.
- 13) Majima T, Funahashi Y, Matsukawa Y, et al. Investigation of the relationship between bladder function and sarcopenia using pressure flow studies in elderly male patients. *Neurourol Urodyn*. 2019; 38: 1417-22.
- 14) Majima T, Matsukawa Y, Funahashi Y, et al. Urodynamic analysis of the impact of diabetes mellitus on bladder function. *Int J Urol*. 2019; 26: 618-22.
- 15) Matsukawa Y, Kanada Y, Takai S, et al. Pre-treatment serum testosterone level can be a useful factor to predict the improvement in bladder outlet obstruction by tadalafil for male patients with lower urinary tract symptoms induced by benign prostatic obstruction. *Aging Male*. 2019; 16: 1-7.
- 16) 上田朋宏 京都市中京西部地区の排尿に関する 2014・2017 調査研究結果報告. 京都市中京西部医師会 2019 年 4 月
- 17) 上田朋宏 間質性膀胱炎について *Geriatric Medicine (老年医学) Vol.57 No.7 (ライフサイエンス)* pp.683-685 Seminar 5. 2019 年 7 月
- 18) 野口満、東武昇平、魚住二郎：地域での排泄ケアネットワークの有用性と問題点. *臨床泌尿器科*. 73 (7) : 458-461. 2019 年 6 月 20 日発行.
※発表誌名、巻号・頁・発行年等も記載すること。

2. 学会発表

- 1) Yoshida M, Takeda M, Gotoh M, Yokoyama O, Kakizaki H, Takahashi S, Masumori N, Nagai S, Minemura K, Efficacy of vibegron, a novel selective $\beta 3$ -adrenoreceptor agonist, on urgency urinary incontinence with overactive bladder: Post-hoc analysis of phase III study. 49th International continence Society, 2019. 9. 4., Gurtenberg
- 2) Yoshida M, Combination Therapy of OAB ($\beta 3$ agonists and antimuscarinics), The 36th Korea – Japan Urological Congress, 2019. 9. 21., Seoul
- 3) 吉田正貴、西井久枝、野宮正範. フレイル高齢者に対する排尿管理 (薬物療法も含めて), 第 107 回日本泌尿器科学会総会 シンポジウム 18, 2019 年 4 月 19 日 名古屋市
- 4) 吉田正貴, 高齢者の下部尿路機能障害改善薬とポリファーマシー, 第 69 回日本泌尿器科学会中部総会, 2019 年 11 月 2 日 大阪府
- 5) 青木芳隆、吉田正貴・他, 多職種チームによる学術集会での骨盤底筋ハンズオンセミナー開催の経験, 第 107 回日本泌尿器科学会総会, 2019 年 4 月 20 日 名古屋市
- 6) 西井久枝 横山剛志 大藪実和 阿部良一 野宮正範 伊藤直樹 吉田正貴, 国立長寿医療研究センターにおける尿道カテーテル留置患者の検討. 第 32 回老年泌尿器科学

会. 2019年6月14日、旭川市

- 7) 神谷正樹、西井久枝、野宮正範、横山剛志、阿部良一、大藪実和、伊藤直樹、吉田正貴、近藤和泉、下部尿路期の宇障害のある患者に対する排尿自立支援のためのADL評価～排尿自立度とFIMの比較検討～、第32回老年泌尿器科学会、2019年6月14日、旭川市
- 8) 松川宜久・他. 前立腺癌に対する長期ADTがサルコペニアに及ぼす影響 ～外科的治療との比較～ 第32回 日本老年泌尿器科学会 2019年6月 旭川市
- 9) 松川宜久・他. 炎症の観点から考える下部尿路症状の病態と治療 第26回日本排尿機能学会 2019年9月 東京都
- 10) 上田朋宏. 排尿機能・神経泌尿器科/臨床3 排尿指導 排尿管理を地域医療提供体制に組み入れる必要がある 第107回日本泌尿器科学会総会 2019年4月20日 名古屋市
- 11) 上田朋宏. 高齢者の排尿管理, 第32回北陸排尿障害研究会, 2019年7月7日, 金沢市
- 12) 松下恭平、東武昇平、前田晃宏、草野脩平、里地葉、有働和馬、野口満：高齢泌尿器疾患患者の周術期評価としてのG8スクリーニングツールの有用性の検討. 第32回日本老年泌尿器科学会 プログラム・抄録集 P175. 2019. 6. 15.
- 13) 草野脩平、南里麻己、永瀬圭、前田晃宏、松下恭平、有働和馬、東武昇平、野口満、溝口義人、門司晃、南里正晴、松尾学. バイオマーカーを用いた排尿障害とうつ病の関連解析. 第71回西日本泌尿器科学会総会. 2019.11.8. 西日泌尿 81：増刊号. 159.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし