

長寿医療研究開発費 2019年度 総括研究報告

フレイル高齢者における下部尿路機能障害に対するガイドラインの作成に関する研究
(30-5)

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

前回の研究開発費において「サルコペニア診療ガイドライン」及び「フレイル診療ガイド」を作成したが、高齢者における問題として尿失禁を含む下部尿路機能障害がある。日本排尿機能学会より各種ガイドラインが作成されてはいるものの、高齢者を対象としたガイドラインはまだない。尿失禁は高齢者の主たる老年症候群であり、昨今のフレイル高齢者の増加に鑑み、フレイルを合併した高齢者における尿失禁などを含む下部尿路機能障害の診療に関するガイドラインの必要性が示唆される。従って、今回長寿医療研究センターを中心に日本排尿機能学会などの関連学会と連携し、ガイドラインの策定を目指すこととし、特にフレイル高齢者に対する尿失禁予防に関するエビデンスも含め、下部尿路機能障害の予防から治療について実臨床に即したガイドラインの作成を目的とした。

今回のガイドラインは Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017 に従って作成することとし、ガイドライン作成グループとシステムティックレビューチームとを形成した。高齢者の下部尿路機能障害における問題点を整理し、23 個の Clinical question (CQ) および Background question (BQ) を作成し、システムティックレビューを行った、現在その結果をシステムティックレビューチームがスクリーニングし、構造化抄録の作成を開始した。今後作成された構造化抄録をもとに作成グループにより、エビデンスを決定し、推奨度の決定、解説を作成する。査読やパブリックコメントなどの手続きを経て、2020 年度中にはガイドラインとして発刊する予定である。

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

荒井 秀典 国立長寿医療研究センター 理事長

野宮 正範 国立長寿医療研究センター 泌尿器外科医長

西井 久枝 国立長寿医療研究センター 泌尿器外科医師

佐竹 昭介 国立長寿医療研究センター フレイル研究部フレイル予防医学研究室

長

後藤 百万 JCHO 中京病院 院長

葛谷 雅文 名古屋大学大学院医学研究科 教授

研究協力者

西原 恵司 国立長寿医療研究センター 老年内科部医師

横山 剛志 国立長寿医療研究センター 看護部

諏訪 敏幸 大阪大学大学院人間科学研究科 博士後期課程（院生）

A. 研究目的

前回の研究開発費において「サルコペニア診療ガイドライン」及び「フレイル診療ガイド」を作成したが、高齢者における問題として尿失禁を含む下部尿路機能障害がある。日本排尿機能学会より過活動膀胱診療ガイドライン、男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン、女性下部尿路症状診療ガイドラインなどが発刊されているが、高齢者を対象としたガイドラインはまだない。尿失禁は高齢者の主たる老年症候群であり、昨今のフレイル高齢者の増加に鑑み、フレイルを合併した高齢者における尿失禁などを含む下部尿路機能障害の診療に関するガイドラインの必要性が示唆される。従って、今回長寿医療研究センターを中心に日本排尿機能学会などの関連学会と連携し、ガイドラインの策定を目指す。今回のガイドラインにおいては、特にフレイル高齢者に対する尿失禁予防に関するエビデンスも含め、下部尿路機能障害の予防から治療について、ガイドラインを作成することはきわめて、独創的である。

B. 研究方法

今回のガイドラインについては原則として Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017 に従って作成する。ガイドライン策定に当たり、まず研究チーム全員でガイドライン策定委員会を構成する。研究代表者をガイドライン委員長とし、荒井、吉田、後藤、葛谷でガイドライン作成グループを構成し、野宮、西井、佐竹をシステムティックレビューチームとする。

ガイドライン委員会メンバーにより下部尿路機能障害における問題点を整理し、Clinical question (CQ) を作成する。本 CQ については関連学会との間で意見交換を行い、学会の意向も含めたものとする。

それぞれの CQ をもとに、キーワードを選び、検索式を立て、システムティックレビューを外部委託にて行う。その結果をシステムティックレビューチームがスクリーニングし、構造化抄録を作成する。

作成された構造化抄録をもとに作成グループにより、エビデンスを決定し、推奨、解説を作成する。作成後メンバー内での査読を行ったのち、パブリックコメントを求め、ガイドラインとして発刊する。

(倫理面への配慮)

本研究においては人を対象とした研究は予定していない。

C. 研究結果

今回のガイドラインについては原則として Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017 に従って作成する。ガイドライン策定に当たり、まず研究チーム全員でガイドライン策定委員会を構成した。研究代表者をガイドライン委員長とし、荒井、吉田、後藤、葛谷でガイドライン作成グループを構成し、野宮、西井、佐竹をシステムティックレビューチームとした。

ガイドライン委員会メンバーにより下部尿路機能障害における問題点を整理し、Clinical question (CQ) を作成した。本 CQ については関連学会との間で意見交換を行い、学会の意向も含めたものとした。下記にその CQ を示す。

I. 疫学・診断に関するもの

1) フレイル、認知機能と下部尿路機能障害は関係するか? (BQ)

(Is frailty or cognitive impairment related with lower urinary tract dysfunction?)

2) フレイル高齢者、認知機能低下高齢者に合併しやすい下部尿路機能障害の種類とそれぞれの有病率は? (BQ)

(What types of lower urinary tract dysfunction are complicated with older people with frailty or cognitive impairment, and how is the prevalence of each type of lower urinary tract dysfunction?)

3) フレイル高齢者、認知機能低下高齢者における下部尿路機能障害のリスク因子は何か? (BQ)

(What are the risk factors of lower urinary tract dysfunction in older people with frailty or cognitive impairment?)

4) フレイル高齢者、認知機能低下高齢者に推奨される下部尿路機能検査はなにか? (CQ)

(In older people with frailty or cognitive impairment, what kinds of examination for lower urinary tract function are recommended?)

5) フレイル高齢者、認知機能低下高齢者の尿失禁はどのようにして分類するか? (BQ)

(How do we classify the types of urinary incontinence of older people with frailty or cognitive impairment?)

6) フレイル高齢者、認知機能低下高齢者の下部尿路機能障害は排便障害と関係するか? (BQ)

(Is the lower urinary tract dysfunction of older people with frailty or cognitive

impairment related with dyschezia?)

II. 治療に関するもの

- 1) フレイル高齢者、認知機能低下高齢者の過活動膀胱の治療にどのような薬剤が推奨されるか？(CQ)

(In older people with frailty or cognitive impairment, what types of pharmacological treatment are recommended for overactive bladder?)

- 2) フレイル高齢者、認知機能低下高齢者における夜間頻尿に対して、どのような対処法が推奨されるか？(CQ)

(In older people with frailty or cognitive impairment, what are the recommended treatment of nocturia?)

- 3) フレイル高齢者、認知機能低下高齢者の尿閉に対して、どのような対処法が推奨されるか？(CQ)

(In older people with frailty or cognitive impairment, what are the recommended treatment of urinary retention?)

- 4) フレイル高齢者、認知機能低下高齢者の前立腺肥大症の治療にはどのような薬剤が推奨されるか？(CQ)

(In older BPH patients with frailty or cognitive impairment, what are the recommended drugs?)

- 5) フレイル高齢者、認知機能低下高齢者の下部尿路機能障害に対してどのような生活指導が推奨されるか？(CQ)

(In older people with frailty or cognitive impairment, what are the recommended lifestyle interventions for lower urinary tract dysfunction?)

- 6) フレイル高齢者、認知機能低下高齢者の下部尿路機能障害に対してどのような認知行動療法が推奨されるか？(CQ)

(In older people with frailty or cognitive impairment, what kinds of cognitive behavioral therapy are recommended for lower urinary tract dysfunction?)

- 7) フレイル高齢者、認知機能低下高齢者に推奨される下部尿路機能障害にたいしてどのような外科的治療が推奨されるか？(CQ)

(In older people with frailty or cognitive impairment, what kinds of surgery are recommended for lower urinary tract dysfunction?)

- 8) フレイル高齢者、認知機能低下高齢者の無症候性細菌尿に対してどのように対処するか？(CQ)

(In older people with frailty or cognitive impairment, what is the recommended management of asymptomatic bacteriuria?)

- 9) フレイル高齢者、認知機能低下高齢者の尿路/性器感染症に対してどのような抗菌薬が

推奨されるか?(CQ)

(In older people with frailty or cognitive impairment, what kinds of antimicrobial agent are recommended for symptomatic urogenital tract infection?)

10) 下部尿路機能障害を有するフレイル高齢者、認知機能低下高齢者は、どのような場合に泌尿器科専門医への紹介を考慮すべきか? (CQ)

(In the management of older people with frailty or cognitive impairment with lower urinary tract dysfunction, in what case should be considered referral to urological specialist?)

11) 下部尿路機能障害を有するフレイル高齢者の診療において、保険診療上の留意点は何か? (CQ)

(In the management of older people with frailty or cognitive impairment with lower urinary tract dysfunction, what should be considered under health insurance?)

12) フレイルへの介入(運動療法・栄養療法など)が下部尿路機能障害を改善するか?(CQ)

(Do interventions for frailty, including physical and nutrition therapies improve lower urinary tract dysfunction?)

Ⅲ. 排尿ケア関連に関するもの

1) フレイル高齢者、認知機能低下高齢者の尿失禁にはどのような排尿ケアが推奨されるか?(CQ)

(What kinds of care are recommended for incontinence in older people with frailty or cognitive impairment?)

2) フレイル高齢者、認知機能低下高齢者の尿失禁に対する排尿ケア用品としてどのようなものが推奨されるか?(CQ)

(What kinds of urination care product for urinary incontinence are recommended in older people with frailty or cognitive impairment?)

3) フレイル高齢者、認知機能低下高齢者の下部尿路機能障害に対して、どのようなリハビリテーションが推奨されるか?(CQ)

(What kinds of rehabilitation are recommended for lower urinary tract dysfunction in older people with frailty or cognitive impairment?)

4) 下部尿路機能障害を有するフレイル高齢者、認知機能低下高齢者が施設入所する際に問題となることは何か?(CQ)

(What is the problem when older people with frailty or cognitive impairment with lower urinary tract dysfunction move into a care facility?)

5) 下部尿路障害を有するフレイル高齢者、認知機能低下高齢者の在宅での生活において、何が推奨されるか?(CQ)

(What kinds of home-care are recommended for older people with frailty or cognitive impairment with lower urinary tract dysfunction?)

その後それぞれの CQ をもとに、キーワードを選び、検索式を立て、システマティックレビューについては外部委託（諏訪）を行った。論文検索は完了し、それぞれの CQ に対する論文数は下記の表のごとくである。

CQ/BQ	検 索					その他	重複除外	スクリーニング
	医中誌	MEDLINE	Cochrane Library	その他	計			
1 (疫学・診断) -1	35	574	NA	0	609	0	10	599
1-2	35	229	NA	0	264	1	6	259
1-3	15	214	NA	0	229	2	5	226
1-4	27	120	NA	0	147	3	2	148
1-5	27	92	NA	0	119	4	1	122
1-6	4	75	NA	0	79	5	0	84
2 (治療) 2-4	7	101	5	0	113	6	5	114
2-2	5	47	12	0	64	7	8	63
2-3	4	75	9	0	88	8	8	88
2-5 2-6 3-3 3-4 3-5	47	240	265	0	552	9	36	525
2-7	39	78	21	0	138	10	4	144
2-8	35	113	154	0	302	11	16	297
2-9.1	9	41	149	0	199	12	9	202
2-9.2	28	6	179	0	213	13	2	224
2-10	38	164	41	0	243	14	12	245
2-11	4	NA	NA	0	4	15	0	19
2-12	5	140	25	0	170	16	18	168
3(ケア) 3-2	37	328	94	0	459	17	48	428

この結果をもとにシステマティックレビューチームが論文のスクリーニングののちに、適切な論文の構造化抄録の作成を開始した。抄録作成後に各メンバーが担当の CQ に対しての解説文の作成に取り掛かっており、解説文の締め切り期日は 2020 年 8 月末日である。その後作成された構造化抄録と解説文をもとにエビデンスを決定し、メンバーで各 CQ に対する推奨度を決定する。最後にメンバー内での査読を行ったのち、パブリックコメント

を求め、2020年度中にはガイドラインとして発刊する予定である。

D. 考察と結論

高齢者の下部尿路機能障害は患者のQOLを大きく損なう要因であり、その治療やケアの意義は大きい。また、高齢者では、泌尿器系の異常以外の様々な身体機能が下部尿路機能障害と強く関係しているとの報告がある。適切で積極的な排尿管理は、高齢者の心身機能の維持あるいは改善、要介護状態への移行の防止などに有効であると考えられる。

下部尿路機能障害に対してある程度有用な薬剤は存在するものの、薬剤の治療効果は十分ではなく、高齢者においては副作用や多剤併用などの問題点から使用が限定される場合がある。薬物療法以外の排尿自立のための治療やケアについては未だ確立されたものがない。以前我々が行なった研究(24-16)において、医療関係者へのアンケートから、高齢者下部尿路機能障害の診療やケアにおいて、適切なマニュアルなどが現場での対応を難しくしていることが示唆されていた。

フレイルは、加齢に伴い、外的ストレスに対して脆弱性を示す状態で、要介護状態(筋力低下、動作緩慢、易転倒性、低栄養といった身体的問題、認知機能障害やうつなどの精神・心理的問題、独居や経済的困窮などの社会的問題を抱えた状態)とは区別されるとされている。下部尿路機能障害もこのフレイルに関連する因子と考えられる。今年度我々が行った過活動膀胱とフレイルと関係に関する検討では、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。これらの結果より、本研究により過活動膀胱とフレイルの関係が明らかになった。

また、これまでの下部尿路機能障害とフレイルに関する海外の検討でも、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。さらに、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年間経過観察しており、尿失禁を発症するリスクは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。

一方、下部尿路機能障害の一つである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。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。フレイル・サルコペニアで見られる下部尿路障害の病態学的特徴についての我々のこれまでの研究において、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。

前述したように、高齢者における下部尿路障害は QOL を大きく損なう主要な因子の一つであり、フレイル高齢者においてもフレイルと下部尿路機能障害の関連が指摘されてはいるものの、その治療や管理・ケアなどに関するガイドラインなどは存在しない。75 歳以上の高齢者が増え続ける我が国において、高齢者の QOL の維持を目的としてフレイル高齢者の尿失禁など下部尿路機能障害の診療指針を策定することは重要であり、下部尿路機能障害の治療やケアに関するこれまでのエビデンスをまとめて、ガイドラインを作成することはきわめて有用と考えられる。また専門医以外の実地医家・看護師や介護職などのコ・メディカルにも有用なガイドラインを作成することにより、高齢者医療の均てん化が期待できる。

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

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 β_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 (β_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. 高齢者排尿障害の特徴と治療薬の現況、第3回日本老年薬学会、2019年5月11日、名古屋市
- 5) 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
- 6) 吉田正貴. 新・女性下部尿路症状診療ガイドライン：改定のポイント 治療(保存的療法)における改定ポイント 第26回日本排尿機能学会、2019年9月13日 東京都
- 7) 吉田正貴. 「新・夜間頻尿診療ガイドライン」の概要とアルゴリズム、2019年9月14日、東京都
- 8) 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
- 9) 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

- 10) 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, 下部尿路機能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

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