

長寿医療研究開発費 平成30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

尿失禁は代表的な老年症候群であり、高齢者のQOLの障害となるため、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、特にフレイル高齢者を対象としたガイドラインはない。今回、センター内の老年医学、泌尿器科学の専門家だけでなく、外部からも老年医学、泌尿器科学の専門家を分担研究者として加えて、高齢者下部尿路障害ガイドラインを作成する。作成に当たっては、関連学会と連携しながら、システマティックレビューを行い、ガイドラインを設定することは今後の下部尿路機能障害の治療においてきわめて有用と考えられる。

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室長

後藤 百万 名古屋大学大学院医学研究科 教授

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

班会議を以下の日程で開催した。

平成30年8月7日(火) 17:30～ 国立長寿医療研究センター多目的ホール

平成31年1月23日(水) 18:00～ 安保ホール 404号室

平成31年3月7日(木) 17:00～ 国立長寿医療研究センター多目的ホール

班会議においては本研究の進め方に関する討議、ガイドラインの中核をなす **Back ground Question (BQ)**および **Clinical Question(CQ)**の作成、修正、適切な質問の選定などを行った。

関連学会との調整については、日本排尿機能学会、日本老年泌尿器科学会、日本泌尿器科学会の理事会などにおいて、本ガイドライン作成についての了解が得られた。

実際の高齢者の下部尿路症状出現には身体機能のフレイルのみならず、認知機能低下も大きく関与することから、**BQ**、**CQ**を作成するにあたってはフレイル高齢者という条件に、認知機能低下高齢者の条件も加えることとした。

論文の検索データベースとしては、**MEDLINE**、**Cochrane**、医中誌とし、言語は英語、日本語とした。論文の検索期間について設定しないこととなった。

選択された **BQ** と **CQ** を以下に示す。現在、諏訪先生にて文献検索中であり、今年度中にはシステマティックレビューを終了する予定である。

I. 疫学・診断

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

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?)

IV. 排尿ケア関連

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?)

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、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。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。

このようにフレイル高齢者における下部尿路機能障害の重要性は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。高齢者の QOL を維持するために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設定することは重要であり、75 歳以上の高齢者が増え続ける我が国において、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, Nagai S, Kurose T. Vibegron, a Novel Potent and Selective β_3 -Adrenoreceptor Agonist, for the Treatment of Patients with Overactive Bladder: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study. *Eur Urol.* 2018 May;73(5):783-790.
2. Yoshida M, Kakizaki H, Takahashi S, Nagai S, Kurose T. Long-term safety and efficacy of the novel β_3 -adrenoreceptor agonist Vibegron in Japanese patients with overactive bladder: A phase III prospective study. *Int J Urol.* 25: 68-675, 2018
3. Yoshida M, Kato D, Nishimura T, Van Schyndle J, Uno S, Kimura T. Anticholinergic burden in the Japanese elderly population: Use of antimuscarinic medications for overactive bladder patients. *Int J Urol* 2018, 25(10): 855-862, 2018
4. 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(1):30-38, 2019.
5. Yokoyama O, Yamagami H, Hiro S, Hotta S, Yoshida M. Efficacy and safety of fesoterodine treatment for overactive bladder symptoms in elderly women with and without hypertension. *Int J Urol.* 25: 251-257, 2018.
6. 吉田正貴、西井久枝、野宮正範. 高齢者の特性を理解する～生理機能加齢変化～ 7. 泌尿器機能. *内科* 121 (4) : 600-605. 2018
7. 吉田正貴、西井久枝、野宮正範. Anticholinergic Cognitive Burden (ACB)スケール. 排尿障害プラクティス 26 (12) : 175-178、2018
8. 吉田正貴、西井久枝、野宮正範. 超高齢者前立腺肥大症への対応. 3. フレイル・サルコペニアとの関連. *Prostate Journal.* 5(2) : 333-338, 2018.

※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. Treatment of Overactive Bladder. Focus on Pharmacological Combination Therapy. *Next Frontiers in Urology: Biennial AUA/JUA Symposium.* 2019.

2. 8. Los Angers

2. Yoshida M, Takeda M, Gotoh M, Yokoyama O, Kakizaki H, Takahashi S, Naoya Masumori N, Nagai S, Hashimoto K, Minemura K. Efficacy of the novel $\beta 3$ adrenergic receptor agonist vibegron for the treatment of nocturia in patients with overactive bladder: A post hoc analysis of Ph3 study. 33rd Annual meeting of EAU. 2019. 3. 17. Barcelona

3. 吉田正貴、西井久枝、野宮正範、横山剛志、武田正之、笈善之、大橋洋三、植田朋宏、野口満、藤本直浩、松川宜久. 男性の要支援患者における過活動膀胱 (OAB) と高齢者総合判断的機能との関連について. 第 106 回日本泌尿器科学会総会 2018.4.21. 京都市
4. 吉田正貴, 加藤大輔, 西村拓矢, ジェームス・ヴァン・シトル, 宇野, 木村友美. リアルワールドデータを用いた日本人過活動膀胱患者における抗コリン薬の負荷の評価. 第 106 回日本泌尿器科学会総会. 2018. 4. 14. 京都市
5. 吉田正貴. 低活動膀胱 (UAB) : 新しい疾患概念へのチャレンジ. UAB の病態生理. 第 25 回日本排尿機能学会. 2018. 9. 29. 名古屋市
6. 吉田正貴. 超高齢社会への対応～フレイルと LUTS～. 第 68 回日本泌尿器科学会中部総会. 2018. 10. 5. 名古屋市
7. 吉田正貴. 高齢社会に適した過活動膀胱治療を考える. 第 32 回日本泌尿器内視鏡学会総会. 2018. 11. 29. 仙台市
8. 横山剛志、吉田正貴. フレイル、サルコペニアの視点での排尿ケア. 第 31 回日本老年泌尿器科学会. 2018. 5. 12. 福井市

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