

## 研究テーマ TES 排尿障害治療技術の開発（排尿障害治療装置の開発）

研究者	浪間孝重	東北大学医学部附属病院（東北労災病院）	客員（共同）研究員
	半田康延	東北大学未来科学技術共同研究センター	客員研究員
	中川晴夫	東北大学医学部附属病院	共同研究員
	横塚恵美子	東北文化学園大学	客員研究員
	今井正三	工藤電気株式会社	企業出向研究員
	小出邦博	東北電子産業株式会社	派遣研究員
	大葉和人	東北電子産業株式会社	派遣研究員

### 1 フェーズ

#### (1) 研究の概要

仙骨表面電気刺激法を用いて排尿障害治療の専用装置の開発をテーマとしており、事業目標として、フェーズ から を設定している。

フェーズ では、尿失禁対策を主体とした各種排尿障害に対する排尿障害専用の電気刺激装置の設計とワンタッチ装着可能な仙骨表面刺激用の電極板の試作を行い、その有用性についてのパイロットスタディーを実施した。フェーズ の初年度（平成 10 年度）と次年度（平成 11 年度）は、市販の表面電極式 TES 装置ならびに試作した排尿障害治療専用 TES 装置を用いて、尿失禁を主体とした各種排尿障害に対する TES 効果を検証すること。プロトタイプ 1 の排尿障害専用治療装置の試作を開始すること。尿流動態検査による至適刺激周波数の設定および体表からの正確な仙骨神経刺激法を検討することを主体に研究を行った。また、フェーズ の最終年度（平成 12 年度）は、平成 11 年度に試作した排尿障害治療専用 TES 装置（プロトタイプ 1）を用いて、尿失禁を主体とした各種排尿障害に対する急性 TES 効果を検証すること。尿流動態検査による至適刺激周波数の設定および体表からの正確な仙骨神経刺激法を検討すること。さらに、安全性や信頼性を再検討してフェーズ の臨床試験用の排尿障害治療専用 TES 装置（プロトタイプ 2）および専用刺激電極の仕様を決定することを主体にフェーズ への円滑な移行に重点をおいた研究を行った。

#### (2) 研究目標

TES 排尿障害治療専用電気刺激装置の開発

これまでの汎用の電気刺激装置に替わって、排尿障害治療に特化した専用装置（プロトタイプ 1）の仕様を決定し試作を行った。さらに、第一世代であるプロトタイプ 1 の問題点と吟味して、改良を加えたフェーズ の臨床試験用のプロトタイプ 2 の刺激装置の仕様を決定した。

ssTES の下部尿路に対する急性効果の検証

ssTES をはじめとして各種の電気刺激療法が、尿失禁をはじめ各種排尿障害の有用な治療法とされてきた。しかし、その正確な作用機序は依然として不明であり、プラセボ効果も否定できなかった。そこで、ssTES の治療効果解明を目的として ssTES の下部尿路機能に与える急性効果を尿流動態検査を用いて検証した。

ssTES の至適刺激条件の検証

ssTES の下部尿路に対する急性効果の研究成果をもとに、尿流動態検査を用いて、尿失禁あるいは排尿困難それぞれに対する至適刺激周波数の設定を行い、合わせて、体表からの正確な仙骨神経刺激法を検討し最適電極貼付部位を選定した。

#### 生体適合性の高い刺激電極の開発

生体適合性の高い刺激電極の開発のために、安全性と刺激効率を兼ね備えた電極素材と電極の装置の容易さなどの患者利便性の2つの観点から刺激電極の開発を行った。まず、電極素材を選定して、仙骨刺激専用電極板を試作した。続いて、FES/TES ワーキンググループの市場調査や患者本人の使い勝手の聞き取り調査などを参考に、患者利便を考慮した刺激電極の改良を行い、フェーズにて使用する電極の最終モデルを完成した。

### (3) 実施内容

#### TES 排尿障害治療専用電気刺激装置の開発

排尿障害治療に特化した専用装置（プロトタイプ1）の仕様を決定し、20台の試作を行った。さらに第一世代であるプロトタイプ1の問題点を洗い出し、臨床試験用のプロトタイプ2の刺激装置の仕様を決定した。

#### ssTES の下部尿路に対する急性効果の検証

対象は、尿失禁、排尿困難を主訴とする泌尿器科的に未治療の15例+5例（男8例・女7例）で、平均年齢は49.2歳（8～78歳）であった。通常のUDSでは、無抑制収縮9例、排尿筋無収縮4例、排尿筋括約筋協調不全7例であった（表1）。

表1．対象症例の背景因子

症例	原疾患	年齢	性	尿失禁	無抑制収縮	排尿筋括約筋 協調不全
1	脊髄損傷（C6）	47	M	反射性	(+)	(+)
2	脊髄損傷（T11）	48	M	反射性	(+)	(+)
3	脊髄梗塞（T12）	64	F	反射性	(+)	(+)
4	脊髄動静脈奇形	38	F	切迫性	(+)	(+)
5	不安定膀胱	12	M	切迫性	(+)	(-)
6	不安定膀胱	8	M	切迫性	(+)	(-)
7	脳梗塞	53	M	切迫性	(+)	(-)
8	脳梗塞	77	M	切迫性	(+)	(-)
9	脊髄腫瘍（C3）	48	F	切迫性	(+)	(+)
10	不安定膀胱	43	F	切迫性	(+)	(-)
11	脊椎管狭窄（L1）	54	M	切迫性	(+)	(+)
12	不安定膀胱	16	M	切迫性	(+)	(-)
13	仙骨嚢胞	27	F	切迫性	(-)	(-)
14	脊髄腫瘍（C5）	56	F	切迫性	(-)	不明
15	不安定膀胱	22	M	切迫性	(+)	(-)

刺激装置は、汎用のパルスキュアプロおよび ssTES 専用刺激装置（プロトタイプ 1）を用い、2チャンネルの表面電極を第 2・第 4 後仙骨孔を挟む形で装着した。第 2 後仙骨孔を陰極、第 4 後仙骨孔を陽極とした（図 1）。刺激条件は、周波数 20Hz、刺激幅 0.3msec、刺激強度は 0~80V の範囲で非検者が耐えられる最大値とした。刺激時間は、刺激 on10 秒、off5 秒の繰り返し刺激で 15 分間とした。

電気刺激前（10 分間隔で 2 回）、刺激中、刺激 10 分後にそれぞれ UDS として膀胱内圧および尿道内圧測定を行った。膀胱機能の評価として、刺激前後の膀胱容量、膀胱コンプライアンス、排尿筋過反射強度の増減から膀胱蓄尿機能上昇、低下、不変を判定した。各パラメーターの増減は、刺激中または刺激 10 分後の値が刺激前に比較して 10%以上変化したものとした。また、尿道機能の評価方法は、電気刺激中に尿道内圧の変化を観察し刺激の on、off に同期した内圧変動の有無を判定した。なお、膀胱内圧、尿道内圧の測定には、2チャンネルのマイクロチップ圧カトランスデューサーを使用した。

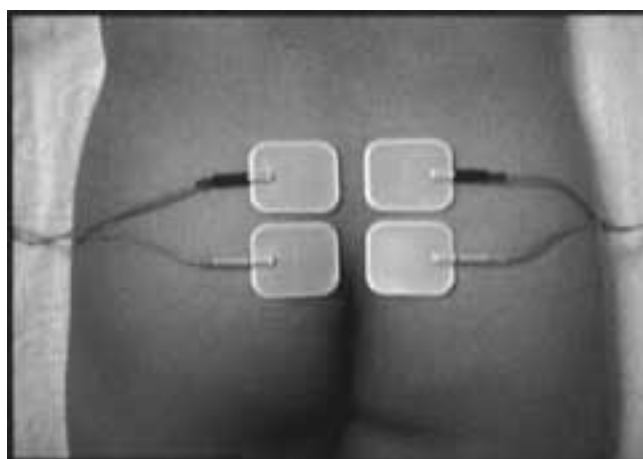


図 1 . ssTES の電極装着位置：第 3 後仙骨孔を挟んで、第 2 と第 4 後仙骨孔上に電極を装着した ssTES の至適刺激条件の検証

本法で尿道内圧が上昇した症例に対して、刺激電極の設置位置と尿道内圧の変化率を検討した。尿失禁患者 2 例を対象として、刺激周波数を 5 Hz、20Hz および 50Hz として急性効果を検討した。検討項目は、膀胱容量・膀胱コンプライアンス、無抑制膀胱収縮強度および尿道内圧変化とした。

#### 生体適合性の高い刺激電極の開発

患者が刺激電極を自己貼布することを前提に、正確な仙骨神経刺激法を模索し、TES 商品化ワーキンググループにて検討して一体型刺激電極を試作した。また、電極に薬事承認に関する情報を取得し、安全性に関する外部委託評価の必要性を探る。

## (4) 実施内容

### TES 排尿障害治療専用電気刺激装置の開発

本研究開始当初は、汎用型の刺激装置（図 2）を用いて研究を開始したが、フェーズ 1 では、小型軽量・簡便操作をキーワードにプロトタイプ 1 の専用刺激装置の開発を行った。



図2 . 汎用電気刺激装置（研究用）の外観

排尿障害専用 TES 装置の試作（プロトタイプ1）の仕様は以下の通りとした。

- ・ 出力回路数 1チャンネル
- ・ 刺激周波数 5Hz 25Hz
- ・ 刺激パルス幅 0.2msec
- ・ 刺激極性 両方向性パルス
- ・ 制御方法 オープンループ（PWM）
- ・ 出力電流 50mA(MAX)
- ・ 通電時間 5—10秒
- ・ 休止時間 2—5秒
- ・ 出力電圧 150Vp(MAX) 2k 抵抗負荷時
- ・ 刺激波形 ソフトスタート（2秒）、振幅変調、矩形パルス波
- ・ 治療時間 15分（自動停止、ブザー警告）
- ・ 刺激表示 LED（治療中点滅表示）
- ・ 電池監視 LED（電圧4V以下点滅表示）
- ・ 自動停止 無負荷状態10秒後停止
- ・ 電源 DC6V（リチウム ボタン電池3V 2個）

平成11年度に上記仕様に従って、プロトタイプ1（図3）20台を試作した。  
試作は工藤電気（株）今井正三研究員が担当した。



図3 . ssTES 排尿障害専用治療装置（プロトタイプ1）の外観

また、フェーズ に向けたプロトタイプ2の刺激装置の仕様の策定を行った。プロトタイプ1との対比は以下の通りとした。

	プロトタイプ1	プロトタイプ2
・出力回路数	1チャンネル	1チャンネル
・刺激周波数	5Hz 50Hz	5Hz 20Hz 50Hz
・刺激パルス幅	0.2msec	0.2msec
・刺激極性	両方向性パルス	両方向性・極性間同振幅
・制御方法	オープンループ (PWM)	ソフト制御
・通電時間	5—10秒	5~10秒
・休止時間	2—5秒	1~5秒
・出力電圧	150Vp(MAX) 2k 抵抗負荷時	120Vp(MAX) 2k 抵抗負荷時
・治療時間	15分 (自動停止、ブザー警告)	10 15 20 30分
・刺激表示	LED (治療中点滅表示)	液晶1ウインドウ表示
・電池監視	LED (電圧4V以下点滅表示)	LED
・電源	DC6V (リチウム ボタン電池 3V 2個)	DC3.0V

#### ssTES の下部尿路に対する急性効果の検証

刺激前後で膀胱機能に変化がみられなかったのは排尿困難を主訴とした1例のみであり、他の症例では、ssTESにより何らかの変化が観察された。すなわち、15例中10例(66%)で、刺激前値に比較して膀胱蓄尿機能が上昇し、4例(27%)では膀胱蓄尿機能低下が観察された。また、尿道機能の変化をみると6例11例(40%)で刺激のon、offに同期した内圧変動が認められた(図4)。

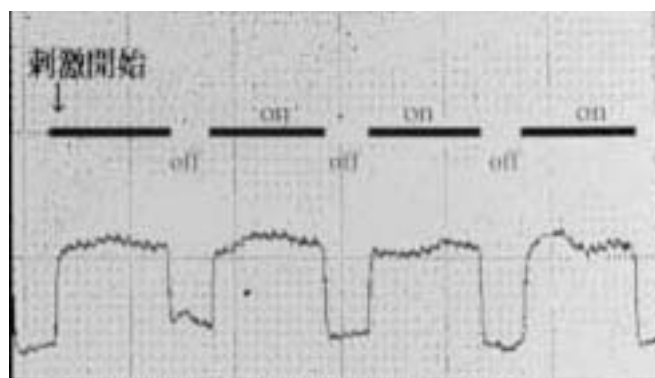


図4 . 症例 10 の ssTES 施行中の尿道内圧変化：電気刺激のに一致した尿道内圧の変動が認められた。

さらに、膀胱蓄尿機能が上昇した 10 例中 4 例では尿道内圧変動を認め、膀胱蓄尿機能が低下した 4 例中 2 例で尿道内圧変動がみられた。膀胱蓄尿機能が不変であった 1 例は、尿道内圧にも変化はみられなかった (表 2)。

表 2 . ssTES 前後の膀胱容量変化と膀胱反応・尿道反応の有無

症例	膀胱反応	最大膀胱容量(ml)			尿道反応
		刺激前 1	刺激前 2	刺激後	
1	低下	200	180	55	(+)
2	低下	240	250	200	(+)
3	上昇	110	120	163	(+)
4	上昇	400	410	500	(-)
5	上昇	250	250	300	(-)
6	不変	170	150	150	(-)
7	上昇	240	200	410	(+)
8	低下	300	320	280	(-)
9	上昇	380	380	530	(+)
10	上昇	180	190	240	(+)
11	上昇	320	300	380	(-)
12	上昇	300	330	380	(+)
13	上昇	70	70	185	(+)
14	上昇	95	95	195	(+)
15	上昇	55	50	300	(+)

図 5 に膀胱蓄尿機能上昇と判定した症例の尿流動態検査所見を提示した。膀胱容量は 190ml から 240ml へ、コンプライアンスは 9.5 から 10.9 へ、排尿筋過反射強度は 132cmH<sub>2</sub>O から 120cmH<sub>2</sub>O へと変化がみられた。また、上段は尿道内圧で刺激に同期した内圧変化がみられ、尿道反応も陽性と判断した (図 5)。

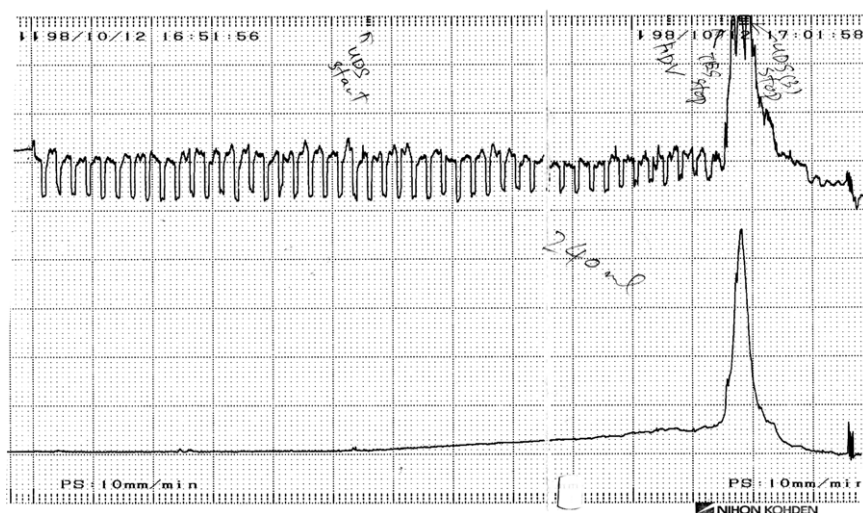
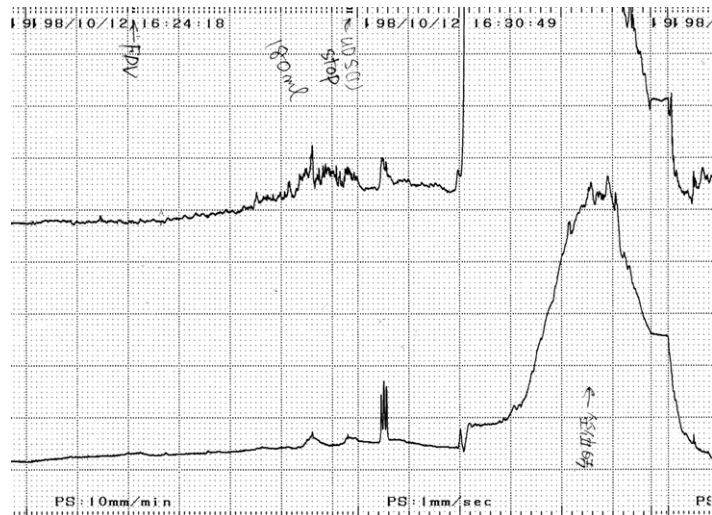


図5 46歳、女性 特発性過活動膀胱による切迫性尿失禁を主訴に受診。上段：刺激前の尿流動態検査、膀胱容量190mlで排尿筋過活動を認める。下段：刺激中の尿流動態検査、膀胱容量の240mlへの増加が認められるとともに、尿道内圧の刺激に一致した変動がみられた。

今回、ssTESにより15例中14例に何らかの下部尿路機能への急性効果が認められた。特に刺激のon、offに同期して尿道内圧変動がみられたことは、ssTESの下部尿路機能への影響が仙骨部皮膚の皮神経を介した間接的なものではなく、仙骨神経内の陰部神経成分の刺激を介した直接的な反応であることを示唆する所見であった。従って、尿道内圧変動および膀胱容量増加・コンプライアンス上昇・過反射強度低下などの膀胱蓄尿機能上昇は、陰部神経への遠心性または求心性刺激の効果と考えられた。また、膀胱蓄尿機能の低下は膀胱排出機能の賦活化とも考えられ、仙骨神経内の骨盤神経成分への刺激効果と思われた(図6)。

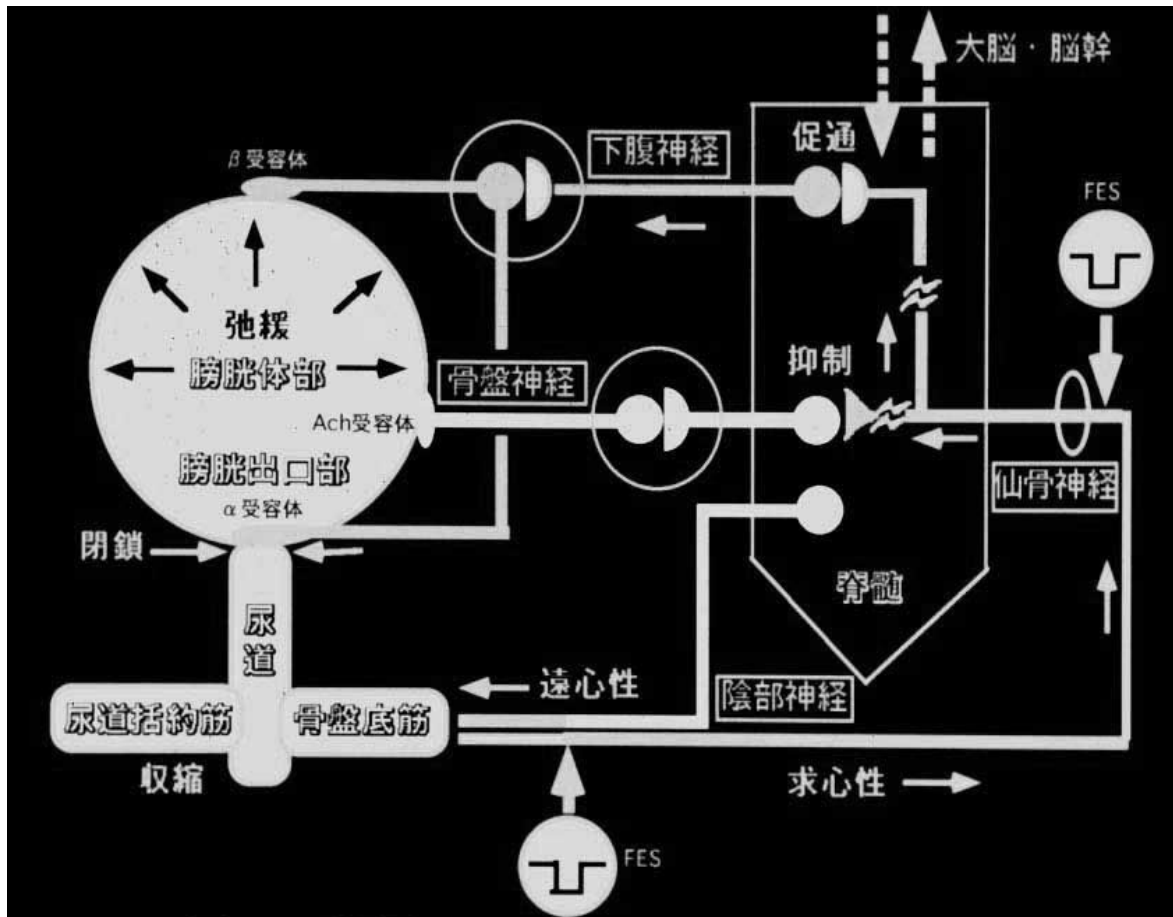


図6 . ssTES の作用機序に関する仮説

一方、膀胱機能への急性効果をみると刺激条件が一定にも係わらず一部の症例では全く逆の反応がみられた。各神経に対する至適刺激周波数は、陰部神経 50Hz、骨盤神経 3~5Hz で最も有効とされている。今回の刺激周波数では、各神経の選択的的刺激は行えていないと考えられ、これが反応の多様性の原因と思われた。

今後 ssTES による各神経成分の至適刺激条件が明らかになれば、本法は蓄尿障害のみならず尿排出障害に対する治療法になるものと思われた。すなわち、陰部神経を有意に刺激することが可能になれば蓄尿障害治療法として、骨盤神経成分を有意に刺激できる条件が判明すれば尿排出障害に対する治療法として臨床応用されることが示唆された。

#### ssTES の至適刺激条件の検証

刺激位置による刺激効果への影響の検討を行い、刺激部位の1-2cmの移動で、尿道内圧の変化率は40cmH<sub>2</sub>O から5cmH<sub>2</sub>O へと著しい低下が認められた(図7)。これは至適刺激位置に電極を装着することの重要性を示唆する所見と考えられた。



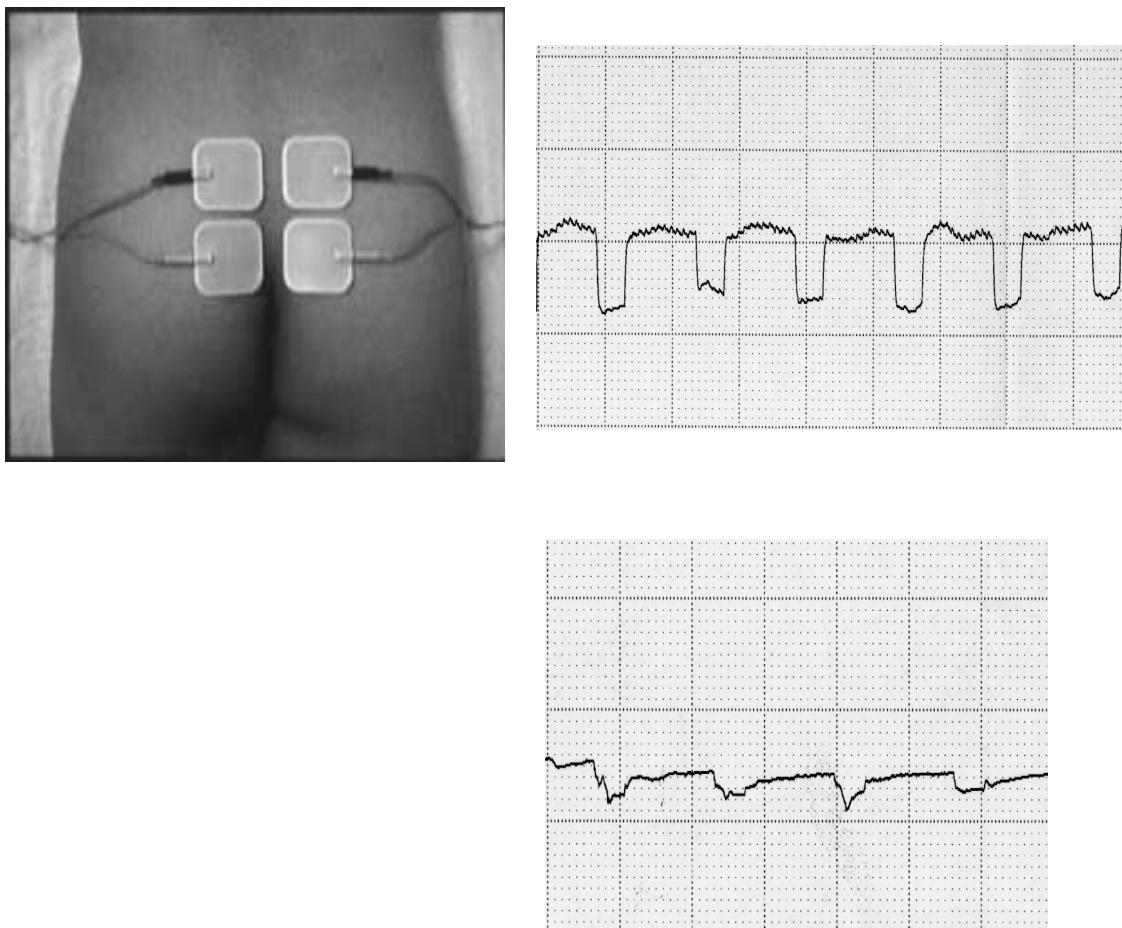


図7．電極装着位置による尿道反応の変化：上段は正常な位置に装着した際の尿道内圧で、明らかな変動が認められた。下段は電極位置をずらした際の尿道内圧で、同じ刺激条件でも電極装着位置により刺激効果が異なることが示された。

次に、異なった刺激条件での下部尿路に対する急性効果について十分なインフォームドコンセントのもとで、2名の尿失禁患者へ TES 治療の参加を求めた。その結果、承諾が得られて種々の刺激条件 (50Hz・最大強度、1Hz・最大強度、5Hz・知覚閾値の1.5 倍の強度) での急性効果を検討した。1例では5Hz・知覚閾値の1.5 の条件で、膀胱容量は最大となった。

#### 生体適合性の高い刺激電極の開発

仙骨孔同定法の検討を行った。患者の自己貼布を前提として、正確な仙骨神経刺激を達成するため電極表面積の拡大を行い、平成10年度試作より表面積にして4倍の電極を試作した(図8)。さらに、仙骨刺激専用電極板の試作を TES 商品化ワーキンググループにて5班-a とともに検討し、最終的には図9のような電極を試作した。。また、患者利便を考慮した刺激電極の改良に関して、各社での聞き取り調査を行った。結果は以下の通りであった。日東電工：低周波治療器と一体でとっている。電極単体では薬事承認はとっていない。フクダ電子多賀城：現在尿失禁に供給している電極は心電計用であり、皮膚かぶれなどのデータはすべて満足している。但し単体では刺激電極としては試験はしていない。排尿障害治療器商品として電極を供給することになったときはフクダ電子は電極単体として承認がとれるようにしたいとのことであった。以上からフェーズ2では刺激電極はフクダ電子多賀城製を使用することに決定した。

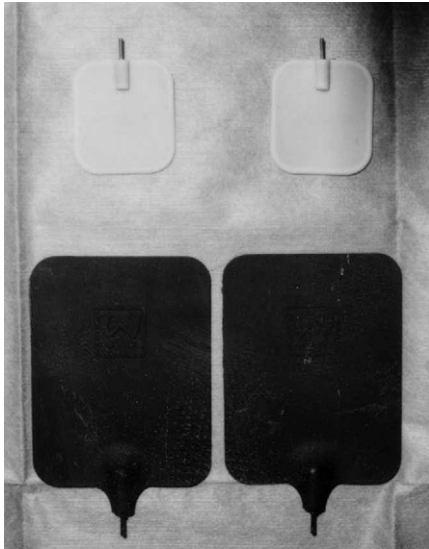


図8．面積拡大した電極



図9．最終的な電極形態

## 2 フェーズ

### (1) 研究の概要

ssTES を用いた排尿障害治療の専用装置の開発をテーマとしており、事業目標として、フェーズ から を設定している。

フェーズ（平成13年度～平成15年度）は、フェーズで行ってきたパイロットスタディーによる有用性をもとに、最新の試作 ssTES 装置を用いて複数の医療施設の協力による過活動膀胱に対する臨床試験を行い、本法の長期成績を検証した。また、フェーズに引き続き ssTES 装置の改良（プロトタイプ3）ならびに電極の改良と ssTES の至適刺激部位に関する基礎的検討を工学部とともに行った。以上の成果を公表して本法の認知度を向上させて、円滑なフェーズへの移行を模索した。

### (2) 研究の目標

TES 排尿障害治療専用電気刺激装置の改良

フェーズの最終年度(平成12年度)に仕様を決定したプロトタイプ2の試作を開始し完成させた。プロトタイプ2の特徴は複数の刺激装置の刺激条件入力や患者の刺激記録の出力を外付けのパーソナルコンピュータで一元的に管理することを特徴とした改良型であるプロトタイプ2を完成させた。また、臨床試験と平行して、プロトタイプ2のソフト・ハード両面の問題点を掘り起こし行いさらなる改良を行い、必要に応じて第3次試作の仕様を決定してプロトタイプ3の試作を試みた。

また、本治療システムに関する特許を申請した。

ssTES の過活動膀胱（夜尿症を含む）に対する長期効果の検証

フェーズの研究成果（下部尿路に対する ssTES の急性効果）を踏まえて、臨床試験用の改良したプロトタイプ2を用いた臨床試験を開始した(2-a)。また、ssTES の最適症例を検討するために、痴呆を伴う高齢者の尿失禁(2-b)および13歳以上の難治性夜尿症(2-c)に対する個別の検討を加えた。

ssTES の至適電極設置位置の同定

最も効果的な刺激位置の決定が重要であることがフェーズの検討で明らかとなっている。そこ

で、テーマ(1)―2「インテリジェントFESシステムの開発」(工学系分野)と協力して、体表面特に仙骨周囲皮膚での効果的電気刺激位置の分布を医用工学的に検討した。

### (3) 実施内容

#### TES 排尿障害治療専用電気刺激装置の改良

フェーズ の最終年度(平成12年度)に仕様を決定したプロトタイプ2の試作を開始し完成させた。プロトタイプ2の特徴は複数の刺激装置の刺激条件入力や患者の刺激記録の出力を外付けのパーソナルコンピュータで一元的に管理することである。また、臨床評価として適応基準・効果判定基準を設定し、後述するプロトタイプ2を用いた臨床試験の開始したが、この臨床試験と平行して、プロトタイプ2のソフト・ハード両面の問題点を掘り起こし、プロトタイプ2の改良を行うとともに第3次試作の仕様を決定してプロトタイプ3を試作した。さらに、本研究試作器との比較のために、既存の排尿障害治療器入手し、性能を解析した。

さらに、コンピュータによる一元管理を含めた本刺激装置システムについての特許申請を行った。  
-a ssTESの過活動膀胱(夜尿症を含む)に対する長期効果の検証

対象は1994年11月から2001年1月の間に、当院泌尿器科に外来受診した者と介護老人福祉施設に入所中の者とした。泌尿器科の外来受診者は、切迫性尿失禁または夜尿を主訴とし、薬物抵抗性難治性尿失禁と診断されている。介護老人福祉施設の入所者は、尿失禁と頻尿を主訴とし、切迫性尿失禁と診断され重度な痴呆を認めていない。対象者もしくは家族に、事前に治療内容と尿流動態検査について説明し同意を得ている。

症例プロフィールを表3に示す。症例は18名(男性7名、女性11名)で、受診時の平均年齢は46.5歳(9~86歳)であった。内訳は、神経因性膀胱7名(C4不完全損傷1名、仙骨形成不全1名、脳血管障害3名、多発性硬化症1名、腰椎分離症1名)、不安定膀胱5名、夜尿症6名であった。薬物療法には、抗コリン剤または三環系抗うつ剤が投薬され、継続服用者の平均服薬期間は43.2ヶ月(12~180ヶ月)であった。症例4、症例18は、治療開始以前に副作用により服薬を中止していた。

表3 . ssTES 長期臨床試験対象症例の背景因子

No	性別	年齢	診断名(原疾患)	尿失禁のタイプ
1	女	11	神経因性膀胱(仙骨形成不全)	切迫性尿失禁
2	女	32	神経因性膀胱(多発性硬化症)	切迫性尿失禁
3	男	43	神経因性膀胱(C4不完全損傷)	切迫性尿失禁
4	女	72	神経因性膀胱(腰椎分離症)	切迫性尿失禁
5	女	73	神経因性膀胱(多発性脳梗塞)	切迫性尿失禁
6	女	81	神経因性膀胱(慢性硬膜下血腫)	切迫性尿失禁
7	女	84	神経因性膀胱(脳梗塞)	切迫性尿失禁
8	女	42	不安定膀胱	切迫性尿失禁
9	女	67	不安定膀胱	切迫性尿失禁

10	男	74	不安定膀胱	切迫性尿失禁
11	女	80	不安定膀胱	切迫性尿失禁
12	女	86	不安定膀胱	切迫性尿失禁
13	男	9	夜尿症	夜尿症
14	男	11	夜尿症	夜尿症
15	男	12	夜尿症	夜尿症
16	男	16	夜尿症	夜尿症
17	男	22	夜尿症	夜尿症
18	女	23	夜尿症	夜尿症

研究方法は以下の通りとした。すなわち、刺激装置は、携帯可能なパルスキュープロ(OG 技研、KR-7、岡山)を用い、電極板は大きさが4.5×4cmで、導電性ゴムの表面にゲルパットを貼付したものを使用した。図1に電極板の貼付位置を示す。両側各々の第2仙骨孔直上皮膚に陰極板を第4仙骨孔直上皮膚に陽極板を貼付した。

刺激条件は、刺激周波数20Hz、刺激幅0.3msec、刺激強度は0～80Vの範囲とした。刺激強度の設定は、視診および触診にて肛門括約筋の収縮を確認できる強度、もしくは対象者が苦痛を訴えない範囲の最大強度とした。電気刺激は刺激10秒、休止5秒の1回15分間とし、1日朝夕2回行い、少なくとも1ヶ月以上継続するものとした。電極を貼付する際には、本人もしくは施設職員が検査時にマーキングした位置に貼付し、設定された刺激強度で肛門収縮を確認するように指導した。

薬物抵抗性難治性尿失禁と診断された者は、薬物の種類、用法・用量を変更しないこととして継続併用を認めた。

本治療の効果判定は、北田ら<sup>20)</sup>が提唱した「無抑抑制収縮を有する神経因性膀胱または不安定膀胱の薬効評価基準」に準じた。この判定基準は、自覚所見と他覚所見からなり、各々の所見について「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化」の5段階判定される。

自覚所見として、排尿日誌を治療開始前3日間と治療終了前3日間記録し、昼間排尿回数、夜間排尿回数、尿失禁回数の平均回数を調べた。排尿回数は自排尿回数とし、尿失禁回数は尿失禁に気づいた回数またはオムツ(パッド)を交換した回数とし、夜尿回数も含むこととした。自覚所見の判定基準を表2に示す。まず、表2-1の尿失禁回数の変化より改善度と表2-2の昼間排尿回数の変化より改善度を評価した。次に、表2-3より両方の改善度から自覚所見による効果判定を行った。ただし、尿失禁回数が1回/24時間以下の夜尿症は、以下のとおり判定した。夜尿回数が治療終了後に1/3以下になった場合を改善とし、夜尿が治療終了後に消失した場合を著明改善と判定した。他覚所見として、泌尿器科医師が治療開始前と治療終了後に当院および施設にて尿流動態検査を実施した。尿流動態検査内容を図2に示す。尿流動態検査より最大膀胱容量、排尿筋無抑制収縮圧、膀胱コンプライアンスを測定した。尿流動態検査は背臥位にて実施し、注入媒体として生理食塩水を用いた。他覚所見の判定基準を表3に示す。最大膀胱容量、排尿筋無抑制収縮圧、膀胱コンプライアンスの変化量より他覚所見の効果判定を行った。

以下に判定基準を提示した。

## 仙骨表面治療的電気刺激 (ssTES) の蓄尿障害に対する治療効果判定基準

—頻尿・切迫性尿失禁ならびに夜尿症—

### #試験目的:

過活動膀胱による蓄尿障害に対する持ち越し効果を含めた仙骨表面治療的電気刺激 (sacral surface Therapeutic Electrical Stimulation: ssTES) の治療効果を検証する

### #試験デザイン:

オープン試験

#参加施設: 東北大学運動機能再建・泌尿器科、東北労災病院泌尿器科

#予定試験期間: 2年間

### #対象患者:

過活動膀胱による蓄尿障害を有する患者 <sup>補1)</sup>

補1) 神経因性膀胱・不安定膀胱あるいは知覚性切迫尿意による頻尿・尿意 切迫・切迫性尿失禁または夜尿を認めるもので、必ずしも無抑制収縮が証明されなくてもよい

#目標症例数: 30例

#試験期間: 8週間

#刺激期間: 4週間

#刺激方法: 1日2回、1回15分間、連日

### #刺激条件:

周波数20Hz、幅0.2ミリ秒、強度最大下刺激、パターン on10秒 off5秒

#刺激装置: 専用刺激装置 (TES2001 TDS)

#刺激部位: 第2後仙骨孔と第4後仙骨孔間の仙骨表面皮膚上 <sup>補2)</sup>

補2) 適切な電極装着位置を、予備刺激による肛門括約筋または尿道括約筋の収縮を確認することが望ましい

### #主要エンドポイント: <sup>補3)</sup>

(1) ssTES 前後の尿失禁回数、最大膀胱容量と QOL スコアの改善率

(2) ssTES 前後の平均排尿回数、最大膀胱容量と QOL スコアの改善率

補3) 頻尿のみの症例については、(2) をエンドポイントとする

### #各種エンドポイント:

1) 平均排尿回数の改善率

1) 尿失禁回数の改善率

2) 1日パット交換回数の変化率

3) 1回自排尿量の改善率

4) 無抑制収縮の最高圧を加味した最大膀胱容量の改善率

5) 初発尿意膀胱容量の変化率

6) 患者の印象 (治療効果)

7) QOL スコアの変化

8) 有害事象、刺激施行状況

### #選択基準:

(1) 16歳以上の男女 <sup>補4)</sup>

2) 頻尿 (1日8回以上) または切迫性尿失禁・夜尿 (週5回以上)

- 3) 膀胱刺激症状が6カ月以上持続
- 4) 排尿記録を正確に記載できる能力のある患者
- 5) ssTES 施行前後で尿流動態検査を施行可能な患者
- 6) 同意を文書で取得した患者

補4) 18歳未満の症例では、試験参加について両親の同意を確認する

#### #除外基準:

- 1) 明らかな腹圧性尿失禁
- 2) 排尿記録により1日尿量が3000mlを超える患者
- 3) 急性尿路感染症、間質性膀胱炎、慢性前立腺炎
- 4) 担当医師により不適と判断された患者

#### #併用禁止療法

- 1) 過活動膀胱治療薬 補5)
- 2) 他の電気刺激療法

補5) ただし、種類・容量を替えないでの継続使用は認める

#### #観察項目

- 1) 自覚症状: 排尿日誌(1週間以上記録)の記載に基づき記録する
  - 1) 平均排尿回数(7日間の平均)
  - 2) 尿失禁回数(7日間の平均)
  - 3) 1回自排尿量(7日間のうち2日間の平均)
  - 4) パット交換回数(7日間のうち2日間の平均)

(2) 他覚所見: 試験前後での尿流動態検査成績に基づき記録する

- 1) 膀胱内圧測定 補6)

最大膀胱容量、無抑制収縮の最高圧、初発尿意膀胱容量

- 2) その他 補7)の尿流動態検査結果は参考とする

補6) 圧測定値には、排尿筋圧=膀胱内圧-直腸内圧を用いることが望ましい

注入媒体は、室温生食とする 注入速度は、50ml/secとする

補7) 括約筋筋電図測定、尿流率測定、尿道閉鎖圧測定など

(3) 患者の印象

試験効果(試験参加の有益性)

“この治療は有益でしたか?”

0: 大変有益であった 1: 多少は有益であった 2: 有益でなかった

再治療期待

“機会があれば再度この治療を受けたいですか?”

0: 是非受けたい 1: 受けてもよい 2: 受けたくない

(4) QOL スコア

“現在の排尿状態が今後ずっと続くとしたらどう感じますか?”

0: 大変満足 1: 満足 2: だいたい満足 3: どちらでもない

4: 不満 5: 不満 6: 大変不満

#### #観察スケジュール

日程	-14~-7日	1日	14日	28~35日	56日
受診					
問診					
同意					
排尿日誌（配付）					
排尿日誌（回収）					
UDS					
初期評価					
近接効果					
治療評価					
刺激装置（貸出）					
刺激装置（返却）					
適応決定					
治療効果判定					
持越効果判定					
有害事象確認					

：原則として来院して行う      ：電話または郵送にて確認してもよい

#### #治療効果判定

「排尿障害臨床試験ガイドライン」に準拠し、次の5段階に分けて判定する

著：著効、効：有効、や：やや有効、不：不変、悪：悪化

#### （1）主要エンドポイント：

1）尿失禁回数の改善率：ssTES 前後1週間の平均尿失禁回数の前後比

2）最大膀胱容量：無抑制収縮の最高圧を加味して表1より判定する

3）QOL スコアの変化：ssTES 前後の点数差から判定する

#### （2）各種エンドポイント：

1）平均排尿回数の改善効果：図10より判定する

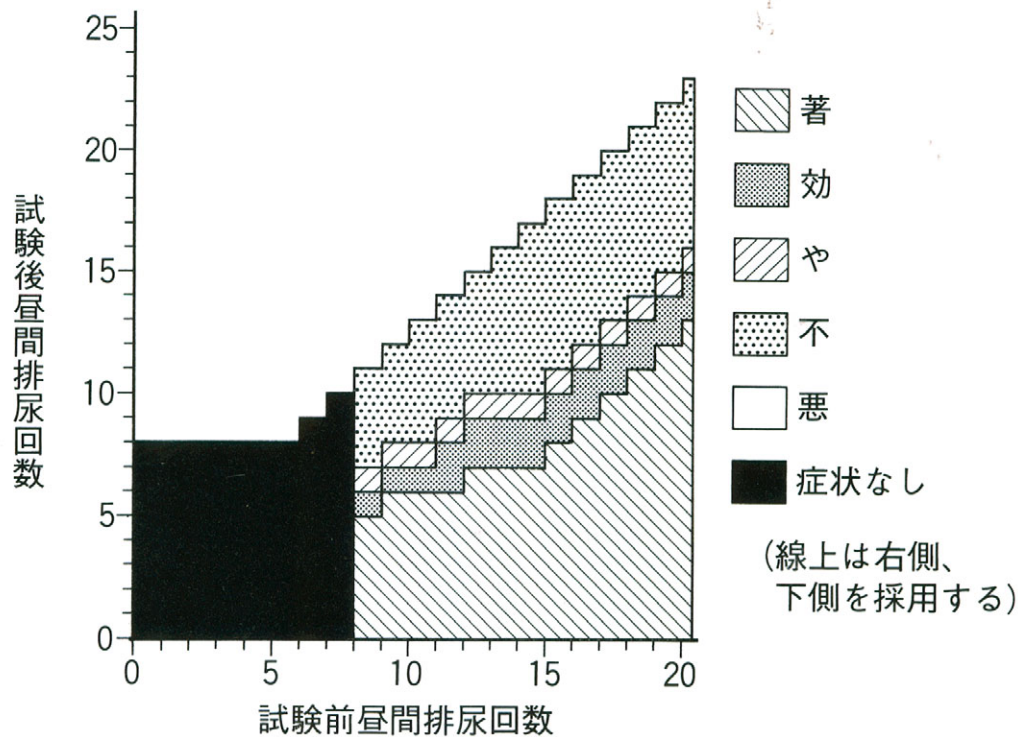


図1 昼間頻尿改善度評価基準

- 2) 尿失禁回数の改善率：ssTES 前後1週間の平均尿失禁回数の前後比  
 $<0.25$  著、 $<0.5$  効、 $<0.75$  や、 $<1.0$  不、1.0 悪
- 3) 1日パット交換回数の変化：  
 $<0.25$  著、 $<0.5$  効、 $<0.75$  や、 $<1.0$  不、1.0 悪
- 4) 1回平均自排尿量の改善率：表1より判定する
- 5) 最大膀胱容量、無抑制収縮の最高圧の改善効果：表1より判定する
- 6) 初発尿意膀胱容量の改善率：ssTES 前後の初発尿意容量の前後比  
 $<0.25$  著、 $<0.5$  効、 $<0.75$  や、 $<1.0$  不、1.0 悪
- 7) 患者の印象（治療効果）  
 0：有効、1：やや有効、2：不変
- 8) QOL スコアの変化：ssTES 前後の点数差から判定する  
 4：著 3：効 2~1：や 0：不  $<0$ ：悪
- 9) 有害事象、刺激施行状況

# 総合評価

主要エンドポイントの改善効果の中央値をもって全般改善度とする。

# 概括安全度

1：安全、2：ほぼ安全、3：安全性に問題、4：安全でない、5：判定不能

# 有用性

全般改善度および概括安全度から有用性を判定する

1：極めて有用、2：有用、3：やや有用、4：有用とは思わない  
 5：好ましくない、6：判定不能

表4 . 他覚所見の判定基準



最大膀胱容量の変化	無抑制収縮最高圧の変化	判定
150		著
75 < 150	消失 減少*1 不変(増加)*2	著 効 や
25 < 75	消失 減少、不変	効 や
> -75 < 25	消失 減少、不変	や 不
-75	消失 減少、不変	不 悪

\*1 -30cmH20 \*2 > -30 cmH20

#### #持越効果判定

持ち越し効果 (carry over effect) は、治療効果判定時と刺激終了後3週から4週の1週間の排尿記録から判定する

- 1) 尿失禁回数の持ち越し効果：直後と1ヶ月後の平均尿失禁回数の前後比
  - 2) 平均排尿回数の持ち越し効果：直後と1ヶ月後の平均尿失禁回数の前後比
- 1.0 著効 1.25 効果 1.5 やや効果 1.75 無効

以上の2項目から判定する

1. 著明な持ち越し効果
2. 持ち越し効果あり
3. 多少持ち越し効果あり
4. 持ち越し効果なし

自覚所見と他覚所見に改善傾向を認めた症例について検討し、さらに他覚所見の判定結果による尿流動態検査値を比較検討した。

統計には、Wilcoxon 符号付順位和検定、Spearman 順位相関係数および相関係数の検定を用いた。

-b ssTES の高齢者の過活動膀胱に対する長期効果の検証

特別養護老人ホーム(和風園)入所中でアンケート調査にて難治性尿失禁を認めた8名の内、尿流動態検査にて切迫性または機能性尿失禁と判断された7名を対象とした(表5)。男性1名、女性6名で年齢は73~84歳(平均79歳)であった。全例が程度の差はあれ痴呆を有し、定時オムツ交換であった。

方法は以下の通りとした。急性効果検討：これまでの方法に従いssTESの前後での急性効果を尿流動態検査を用いて検討した。検討項目は、最大膀胱容量・無抑制収縮圧・膀胱コンプライアンスとし、排尿障害治療効果判定基準に基づいて急性効果を判定した。また、ssTES中の肛門括約筋収縮の有無も検討した。慢性効果検討：8名全例にプロトタイプ1のssTES装置を貸し出し、1~2ヶ月後(4名が1ヶ月・4名が2ヶ月)に再度尿流動態検査と問診を行い長期効果を判定した。検討項目は急性効果と同様とした。なお、痴呆のため電極は介護者が貼布することとした。

表5. 過活動膀胱高齢者の背景因子

症例	年齢	性別	原疾患	移動	痴呆	失禁タイプ	失禁対処
H.T	81	女性	アルツ・慢性硬膜下血腫	車椅子	あり	切迫+機能	オムツ

N.S	73	女性	アルツ・多発脳梗塞	車椅子	あり	切迫+機能	オムツ
N.S	83	女性	脳梗塞・失語症	歩行	あり	機能	オムツ
K.S	80	女性	てんかん・腰椎変形	車椅子	あり	切迫+機能	オムツ
S.M	74	男性	原因不明痴呆	歩行	あり	切迫+機能	オムツ
S.M	84	女性	脳梗塞	車椅子	あり	切迫+機能	オムツ
S.T	78	女性	多発性脳梗塞・糖尿病	車椅子	あり	機能	オムツ
A.T	85	女性	多発性脳梗塞	歩行	あり	切迫+機能	オムツ

-c ssTES の難治性夜尿症に対する長期効果の検証

2年以上の前治療歴を有し、薬剤抵抗性の夜尿症と診断された難治性夜尿症のうち、1ヶ月に15日以上夜尿を認める9例(13~24才、平均18.8才)を対象とした。尿濃縮力障害を認める症例は除外した。

治療的電気刺激はS3を中心として仙骨部表面に2枚刺激電極を貼付し、刺激時間は刺激10秒、休止5秒の一回15分間とし、朝夕2回家庭で行った。刺激条件は疼痛下最大刺激、刺激周波数20Hz、刺激幅0.3msとした。前治療は変更せず継続し、3ヶ月間ssTESを行った。

評価方法として、尿流動態検査(uro-dynamic study: UDS)を刺激前後で行い比較した。夜尿回数は治療前1ヶ月間と治療最終1ヶ月間夜尿の有無を家庭で記載し比較を行った。なお、本人、および未成年の場合には親権者にたいし、十分にインフォームドコンセントを得た後に治療を行った。

ssTES の至適電極設置位置の同定

テーマ(1)→2「インテリジェント FES システムの開発」(工学系分野)二見助教授に、健常例の仙骨部皮膚のインピーダンスの分布の検討を依頼した。

(4) 実施結果

TES 排尿障害治療専用電気刺激装置の改良

プロトタイプ2の刺激装置の仕様の策定：プロトタイプ1との対比は以下の通り、

	プロトタイプ1	プロトタイプ2
・出力回路数	1チャンネル	1チャンネル
・刺激周波数	5Hz 50Hz	5Hz 20Hz 50Hz
・刺激パルス幅	0.2msec	0.2msec
・刺激極性	両方向性パルス	両方向性・極性間同振幅
・制御方法	オープンループ(PWM)	ソフト制御
・通電時間	5 10秒	5~10秒
・休止時間	2 5秒	1~5秒
・出力電圧	150Vp(MAX) 2k 抵抗負荷時	120Vp(MAX) 2k 抵抗負荷時
・治療時間	15分(自動停止、ブザー警告)	10 15 20 30分
・刺激表示	LED(治療中点滅表示)	液晶1ウインドウ表示
・電池監視	LED(電圧4V以下点滅表示)	LED
・電源	DC6V(リチウム ボタン電池 3V 2個)	DC3.0V

上記の仕様に従い、プロトタイプ2の治療器を試作した(図11)。プロトタイプ2の製作コンセプトは、前述の通り複数の刺激装置の刺激条件入力や患者の刺激記録の出力を外付けのパーソナル

コンピュータで一元的に管理することである。

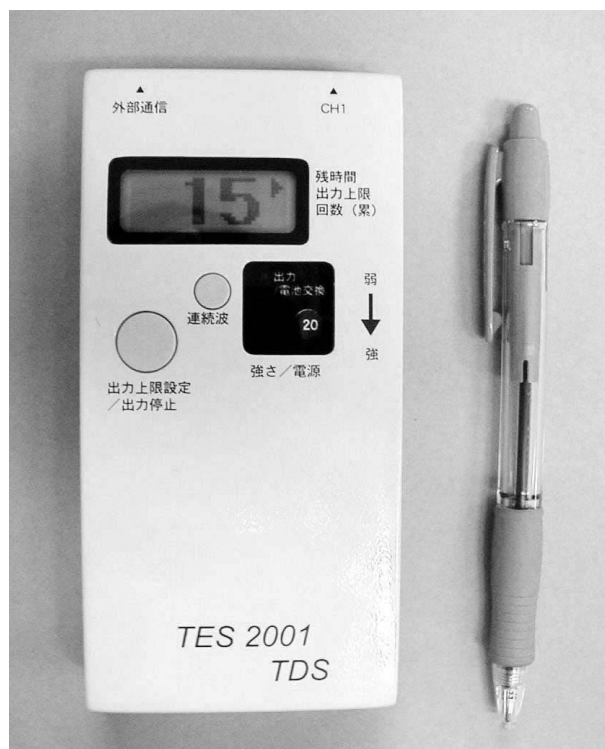


図 1 1 . ssTES 排尿障害専用治療装置 (プロトタイプ 2) の外観

臨床試験に使用したプロトタイプ 2 の利用患者から以下に示した不具合の訴えが頻発したことから 2 次試作の問題点とその改善内容を整理した。

トラブル内容 (1) 電源が入らない + 履歴が消えてしまう (装置番号 0001 ~ 0002) : 原因としてバックアップ電池の電圧低下が考えられた。(2) 電源が入らない (装置番号 0003) : 原因として電源 IC の初期不良が考えられた。従って、今回使用した 3 例とも全例で刺激装置のトラブルが発生した事になった。

以上の点を踏まえて、3 次試作の改善内容の検討を開始した (表 5)。

表 5 . 2 次試作器の問題点と 3 次試作または改良型 2 次試作器での改善内容

項 目	2 次試作内容及び問題点	3 次試作または改良型 2 次試作での改善内容
ソフト制御	(1) パソコンからのパラメータ設定可能 (2) 治療履歴の保存が可能 上記機能により一般の治療器と差別化を行っている。 3 次試作にて必要性があるか検討必要。	・波形パターンを本体で設定できるようにする。 ・治療履歴は本体で見られるようにする? ・パソコンとの通信機能は以下の理由で削除したい。 1) インターフェイス部分は絶縁が必要となる。 2) 部品、実装面積、コストが UP する。

基本仕様	<p>最大印加電圧：120V、パルス幅：200<math>\mu</math>S、極性：両極</p> <p>周波数：5,20,30,50Hz、刺激波形：1種類、刺激パターン：パルス</p> <p>特に印加電圧については根拠が不明確。</p>	<p>・最大印加電圧は以下の理由で80Vとしたい。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) JIS規格を満足させる為。</li> <li>2) 回路ボリュームを少なくする為。</li> <li>3) 他社製（パルスケア）もMAX80Vである。</li> </ol> <p>・パルス幅、極性、周波数、刺激波形、刺激パターンは現状通り。</p> <p>・チャンネル数は1チャンネルとする。</p>
	<p>事故防止のため、出力上限スイッチで最大印加電圧を制限している。</p> <p>操作が複雑であり、実際にはあまり使用されていないようだ。</p>	<p>出力上限スイッチは削除する。</p> <p>連続スイッチは現状通り。</p>
	<p>電極外れの仕様は満足しているか。</p>	<p>一定時間生体に接続されていないときPOWER OFFする。</p>
	<p>JIS規格は満足しているか。</p> <p>パルス通信は、絶縁の必要がある。</p> <p>生体には100mA以上の電流を流せない。本装置の場合、最大出力電圧120Vで500<math>\Omega</math>負荷の試験は通らない。</p>	<p>上記内容で改善が見込まれる。</p>
機構	<p>ケースの大きさが大きく、重量が重い。</p> <p>製作にかなりの時間を要した。</p>	<p>コンパクトで軽量にしたい。シートの使用も考慮する。</p> <p>切削加工とする。</p>
	<p>2次電池の出し入れが不便である。</p>	<p>ホルダを設ける等、出し入れをスムーズにする設計とする。</p>
ハード制御 (操作性含む)	<p>消費電流が60~80mAで連続3時間しか動作できない。</p> <p>当初の目標は1日2回15分ずつの使用で3ヶ月動作可能。</p>	<p>消費電流は30mAを目標とする。</p> <p>電源電圧は3.6V（ニッケル水素電池単4<math>\times</math>3本）程度を考慮。</p>
	<p>波形が群波形+休止の連続の為、休止期間にダイヤルを回すと</p> <p>次の刺激で強い刺激を受けることがある。</p>	<p>ダイヤルを止め、押しボタンスイッチとする。</p>

<p>ハード制御 (操作性含む)</p>	<p>回路構成が複雑である。 LCD、ブザー、動作確認用 LED、印加電圧可変ボリュームについて必要性があるか検討必要。</p>	<p>LCD は、CPU の能力、単価の点で現状のものがベターである。 ブザー、動作確認用 LED は削除の方向。印加電圧可変ボリュームは電子ボリューム化の方向。</p>
	<p>電気的問題点 (1) 出力波形の生成 出力電圧を A/D 変換し、ソフトで取り込む。 立ち上がりの部分でソフトにより階段波形を生成し、D/A 変換する。 昇圧 IC HA1612 を ON/OFF して規定の電圧に近づけている。 上記のように制御が複雑である。 昇圧 IC 及び周辺回路、D/A の消費電流が大きい。 (2) スリープモード状態でポートから流れる、又は流れ込む電流を設計当初考慮されていなかった。 (3) 電源 ON/OFF スイッチは、現在の回路では電池交換時に刺激出力が発生してしまう為、変更必要。</p>	<p>(1) 出力波形の生成は電圧制御(電子ボリューム等)とし、簡略化する。 昇圧 IC の代替として S-8331 (セイコーインスツルムツ製) を検討する。 (2) スリープモード状態で消費電流を抑える設計をすること。 (3) 電源 ON/OFF 回路再検討。</p>

以上の2次試作器の問題点から改良点を検討し、3次試作器の仕様を決定した(図12)。コンセプトは、簡単操作・軽量・低消費電力である。

■外観・機能イメージ  
・誰もが使える治療器 (簡単操作、小型、低消費電力)

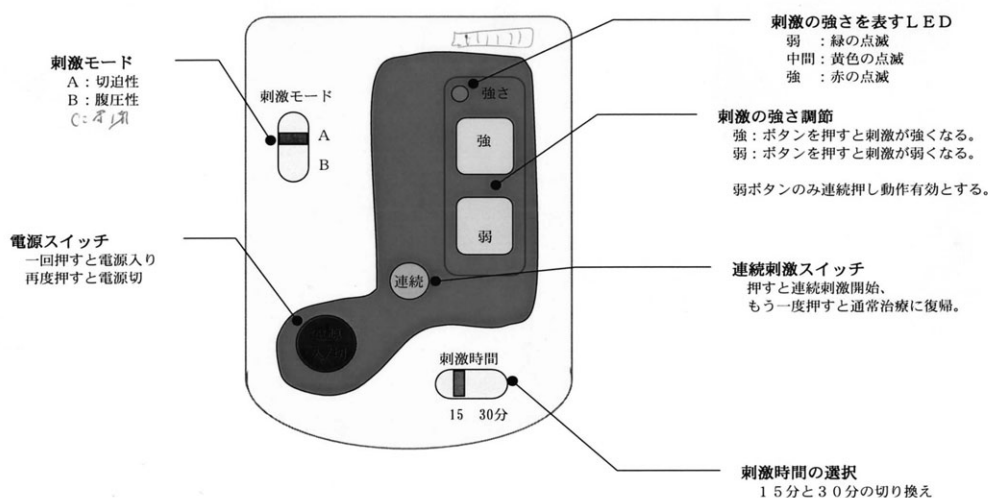


図12 . ssTES 排尿障害専用治療装置 (プロトタイプ3) の試作予想外観

さらに、他の排尿障害治療器の性能評価としてイタリアで販売中の「continel Fly」を入手し、その刺激パターンや適応について東北電子産業にて解析した。その結果に対する考察は以下の通り、FLY Continel の刺激方法についての考察

刺激パターンは、大きく以下の2種類に大別されると思います。

- (1) プログラム1に代表される、5～20Hzの連続刺激（休止がないか少ない）
- (2) プログラム3に代表される、50～75Hzの繰り返し刺激（休止が多い）

他は、このパターンの応用と考えられます。

プログラム1、2、7はパターン（1）

プログラム3、4、5はパターン（2）

プログラム6、8は両者の併用

#プログラム1のパターン（1）は、我々の刺激方法に近似しており、切迫性尿失禁への求心性効果を狙ったものと思われます。周波数の変化は、これまで文献等で求心性効果として推奨されていた周波数の範囲を全て網羅したのと考えられます。

#プログラム2のパターン（1）は、恐らくパターン（1）を応用して遠心性効果による骨盤底筋群の強化を狙ったものと思われます。一般にいわれている遠心性効果の周波数より低いですがその理由は不明です。もしかするとこの周波数の変化は、遅筋には5Hz、速筋には20Hzでその中間には10Hzといったような骨盤底筋の筋組成に合わせた周波数設定かもしれません。

#プログラム3のパターン（2）は、一般にいわれている遠心性効果の周波数で腹圧性尿失禁に効果が期待できると思います。刺激時間が繰り返して短い理由はよくわかりませんが、筋疲労を考慮してのことかもしれません。文献では10Hzの連続刺激の代わりに、100Hzの40ms刺激と110msの休止を組み合わせ全体として6Hz程度の連続刺激を与えることで、筋疲労を避けながら長時間の括約筋閉鎖を行った動物実験があります。この考えに似ている気もしますが、刺激間隔が明らかに異なっており、これを根拠にパターンを設定したかはよくわかりません。また、ヒトの尿道括約筋は遅筋つまり疲労し難い筋でできているとされているので、このパターンが連続刺激より効果があるのかはわかりません。

#プログラム4のパターン（2）の応用は、ほぼプログラム3と同じ印象。

#プログラム6は、パターン（1）と（2）の併用で、求心性と遠心性効果を狙っていると思われる。

#プログラム5、7、8は、私の守備範囲を越えています。

4)プロトタイプ3の仕様策定と試作：東北電子産業より、プロトタイプ3の試作が完成し、横塚研究員のもとへ納品された。

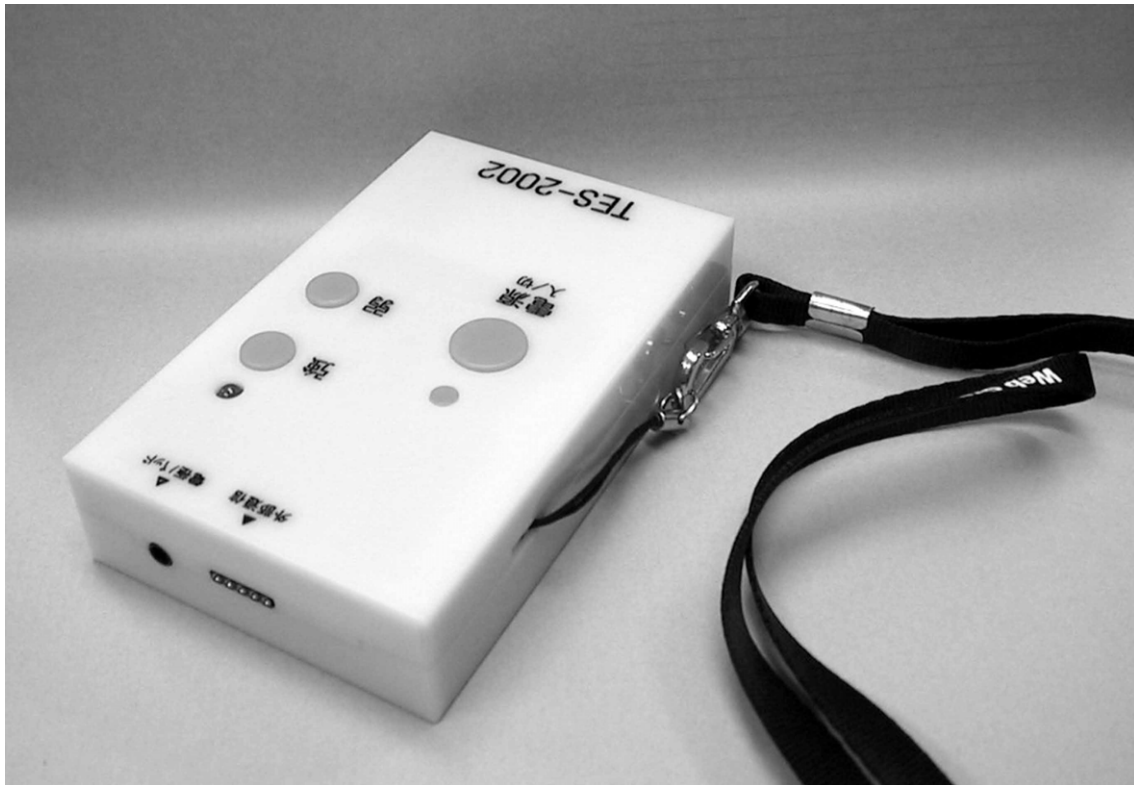


図13 . プロトタイプ3の完成予想外観

最後に出願特許の概要は以下の通り、

整理番号：02JST95

発明の名称：治療的電気刺激装置の管理システム

請求項1：周波数やパルス発生時間、休止時間、立ち上がり時間、立ち下がり時間などの刺激条件を電子計算機に設定し、該電子計算機にその情報を取り込んで長時間に渡る治療条件や治療時間を記憶させたプログラムを作成し、該プログラム通りの刺激条件を治療的電気刺激装置のメモリーに記憶させ、前記刺激条件に応じた波形を発生させて前記治療的電気刺激装置の刺激電極に供給し、かつ前記電子計算機は電気刺激装置による一定期間治療後に治療電圧、治療時間、回数など全ての治療データを読み取り記憶することを特徴とする治療的電気刺激装置の管理システム。

請求項2：請求項1記載の治療的電気刺激装置の管理システムにおいて、患者が皮膚表面の正しい位置に前記刺激電極を張り付けて治療したかどうかをチェックするために、電極間の皮膚インピーダンスを測定してその計測値が基準値内に入っているか否かを確認できるようにしたことを特徴とする治療的電気刺激装置の管理システム。

請求項3：請求項1又は2記載の治療的電気刺激装置の管理システムにおいて、前記電気刺激装置の治療履歴データを電子計算機に接続されるインターネット機能で医療機関や医師に送信できるようにしたことを特徴とする治療的電気刺激装置の管理システム。

請求項4：請求項1又は2記載の治療的電気刺激装置の管理システムにおいて、前記電気刺激装置の電気刺激を増加するための出力電圧調整を行うときに刺激の休止時間中には電圧を上げることができないように電子計算機のプログラムを設定したことを特徴とする治療的電気刺激装置の管理システム。

-a ssTESの過活動膀胱（夜尿症を含む）に対する長期効果の検証

全症例が治療プログラムを遵守し、治療継続を拒否するような脱落者はいなかった。全症例の治

療期間は平均2.8ヶ月間(1~6ヶ月)であった。

イ 自覚所見による判定結果

各症例における刺激開始前後の尿失禁回数、排尿回数と判定結果を表6、図14に示す。排尿日誌からの尿失禁回数は、刺激開始前 $2.3 \pm 1.4$ 回/24時間(平均 $\pm$ 標準偏差)、刺激終了後 $1.3 \pm 2.0$ 回/24時間と有意に減少した( $p < 0.01$ )。昼間排尿回数は、刺激開始前 $8.6 \pm 4.9$ 回/24時間、刺激終了後 $7.0 \pm 3.4$ 回/24時間、夜間排尿回数は、刺激開始前 $2.2 \pm 1.6$ 回/24時間、刺激終了後 $1.7 \pm 1.7$ 回/24時間であった。

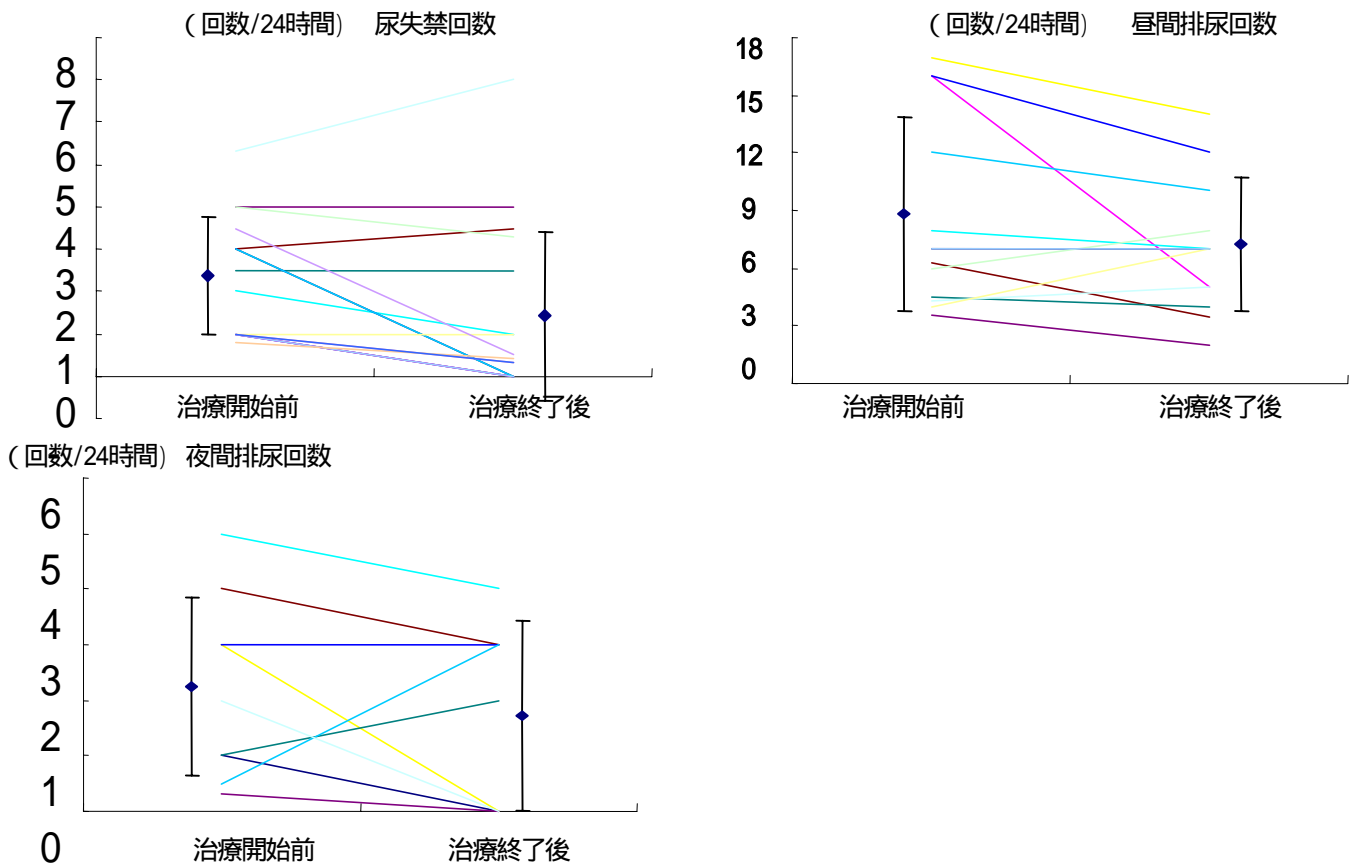


図14 . ssTES 刺激前後の自覚症状の変化

表6に自覚所見による治療効果を示す。18症例中、著明改善6例(33.3%)、改善4例(22.2%)、やや改善1例(5.5%)、不変7例(38.8%)、悪化を認めた者はいなかった。改善以上は55.5%、やや改善以上は61.0%であった。

なお、自覚所見の判定結果は、治療期間が長いほど改善していた( $p < 0.05$ )。

表6 . ssTES 刺激前後の自覚症状の効果判定

判定	症例数(%)	
著明改善	6例(33.3%)	



改善	4例 (22.2%)	改善以上 10例 (55.5%)
やや改善	1例 (5.5%)	やや改善以上 11例 (61.0%)
不変	7例 (38.8%)	
悪化	0	

□ 他覚所見による判定結果

神経因性膀胱を呈する症例3の尿流動態検査結果を図4に示す。症例3は、交通事故による第4頸髄不完全損傷の43歳男性である。切迫性尿失禁と夜間頻尿を主訴とし、本治療開始時は受傷54ヶ月後で、薬物療法を46ヶ月間継続し、間欠自己導尿中であつた。治療1ヶ月後に最大膀胱容量は220mlから260mlと増加して排尿筋無抑制収縮圧は37.5cmH<sub>2</sub>Oから15.0cmH<sub>2</sub>Oと減少し、尿失禁と夜間頻尿は消失した。

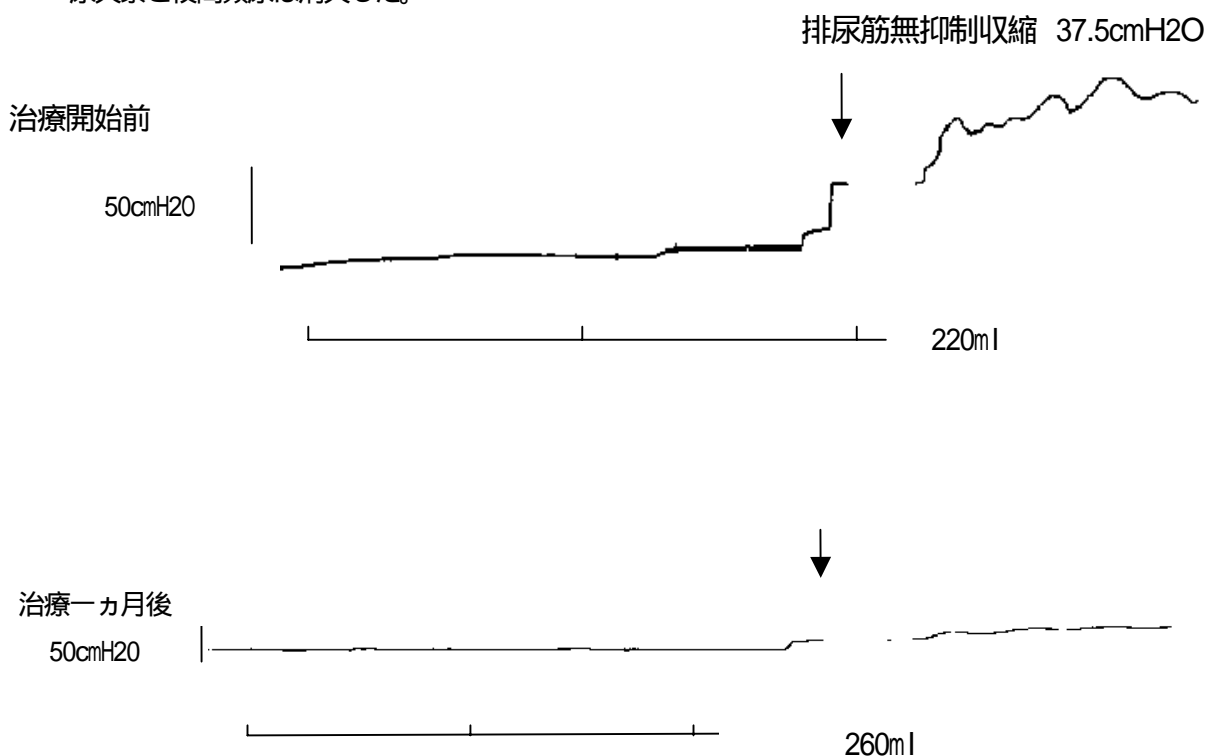


図15. 症例3の刺激前後の尿流動態検査成績

夜尿症を呈する症例17の尿流動態検査結果を図5に示す。症例17は夜尿を主訴とし、薬物療法15年の22歳男性である。治療2ヶ月後に最大膀胱容量は50mlから330mlと増加して、排尿筋無抑制収縮圧は125cmH<sub>2</sub>Oから75cmH<sub>2</sub>Oと減少し夜尿は消失した。

各症例の刺激開始前後の最大膀胱容量、排尿筋無抑制収縮圧、膀胱コンプライアンスと判定結果を表6、図6に示す。尿流動態検査からの最大膀胱容量は、刺激開始前  $208.2 \pm 94.5\text{ml}$  (平均 $\pm$ 標準偏差)、刺激終了後  $282.1 \pm 66.8\text{ml}$  と有意に増加し ( $p < 0.001$ )、排尿筋無抑制収縮圧は、刺激開始前  $40.4 \pm 31.4\text{cmH}_2\text{O}$ 、刺激終了後  $25.7 \pm 23.9\text{cmH}_2\text{O}$  と有意に減少した ( $p < 0.01$ )。膀胱コンプライアンスは、刺激開始前  $19.4 \pm 14.1\text{ml/cmH}_2\text{O}$ 、刺激終了後  $23.8 \pm 15.5\text{ml/cmH}_2\text{O}$  と有意に増加した ( $p < 0.05$ )。

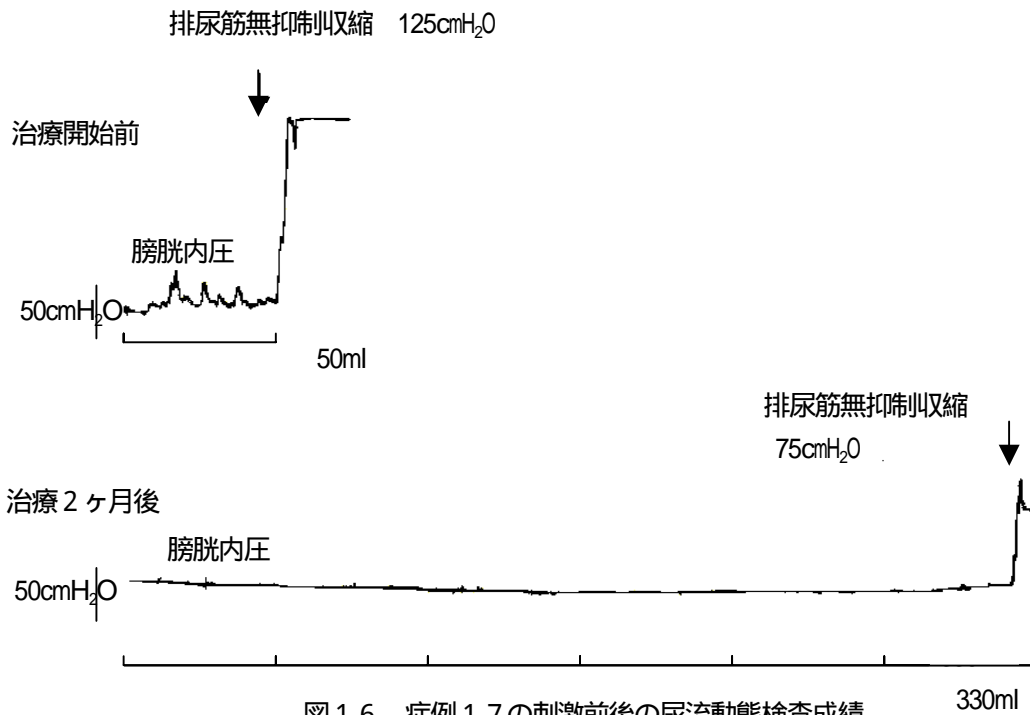


図16 . 症例17の刺激前後の尿流動態検査成績

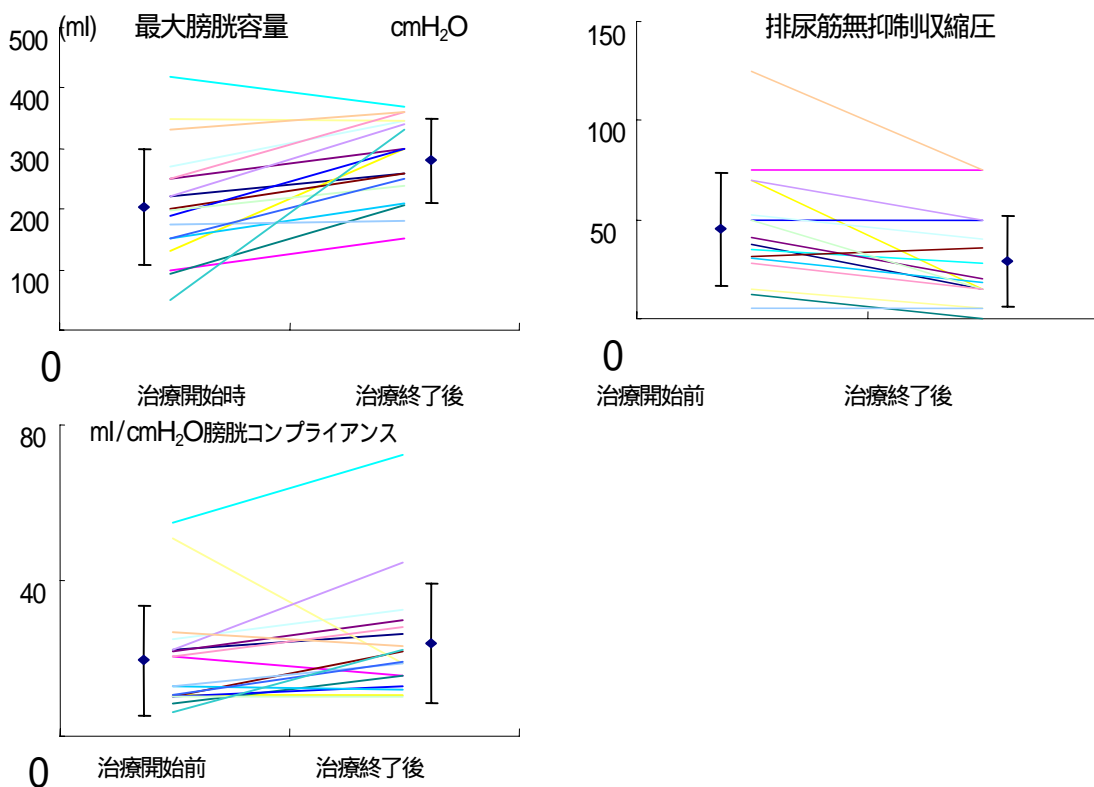


図17 . ssTES 刺激前後の他覚所見の変化

表7に他覚所見による治療効果を示す。18症例中、著明改善4例(22.2%)、改善4例(22.2%)、やや改善7例(38.8%)、不変3例(16.6%)、悪化を認めた者はいなかった。改善以上は44.4%、やや改善以上は83.3%であった。

表7 . ssTES 刺激前後の他覚所見の効果判定

判定	症例数 (%)	
著明改善	4 例 (22.2%)	
改善	4 例 (22.2%)	改善以上 8 例 (44.4%)
やや改善	7 例 (38.8%)	やや改善以上 15 例 (83.3%)
不変	3 例 (16.6%)	
悪化	-	

3) 自覚所見と他覚所見の判定結果

自覚所見と他覚所見の判定結果を表8に示す。両所見の判定結果に相関関係を認めないものの ( $p=0.056$ )、自覚所見に改善以上を認める症例は、症例13以外は他覚所見もやや改善以上を認めた。自覚所見において改善以上は、切迫性尿失禁12症例中5例(41.6%)、夜尿症6症例中5例(83.3%)であった。自覚所見に不変を認めた切迫性尿失禁の7症例は、全て70歳以上であった。

表8 . 全症例の自他覚所見の判定結果と治療期間

No	自覚所見 判定結果	他覚所見 判定結果	電気刺激 治療期間(ヶ月)
1	著明改善	やや改善	5
2	著明改善	著明改善	3
3	改善	やや改善	1
4	不変	不変	1
5	不変	やや改善	2
6	不変	やや改善	2
7	不変	改善	2
8	著明改善	著明改善	4
9	改善	やや改善	4
10	不変	不変	2
11	不変	改善	2
12	不変	やや改善	2
13	著明改善	不変	6
14	改善	改善	6
15	改善	改善	2
16	やや改善	やや改善	3
17	著明改善	著明改善	2
18	著明改善	著明改善	2

#### 4) 判定結果による尿流動態検査値の比較

他覚所見の判定結果によって著明改善・改善、やや改善、不変の3群に分類した尿流動態検査値を表9に示す。

著明改善・改善の治療開始前の最大膀胱容量は、やや改善、不変と比較して最も低い傾向を認め、治療終了後に有意に増加した ( $p < 0.01$ )。また、やや改善の最大膀胱容量も治療終了後に有意に増加した ( $p < 0.001$ )。最大膀胱容量の治療開始前と治療終了後の変化量の関係を図7に示す。治療開始前の最大膀胱容量と治療終了後の最大膀胱容量の変化量に強い負の相関を認めた ( $r = 0.70$ ,  $p < 0.01$ )。

著明改善・改善の治療開始前の排尿筋無抑制収縮圧は、やや改善、不変と比較して最も高い傾向を認め、治療終了後に排尿筋無抑制収縮圧は有意な低下を示した ( $p < 0.05$ )。症例7、症例18は排尿筋無抑制収縮圧の変化を認めなかった。

さらに、治療開始前の最大膀胱容量と排尿筋無抑制収縮圧の関係を図8に示す。最大膀胱容量と排尿筋無抑制収縮圧に強い負の相関を認めた ( $r = 0.61$ ,  $p < 0.01$ )。

著明改善・改善の治療開始前の膀胱コンプライアンスは、やや改善、不変と比較して最も低い傾向を認め、治療終了後に有意な増加を認めた ( $p < 0.01$ )。症例2は最大膀胱容量の著明な増加を認めるものの、膀胱コンプライアンスは不変であった。

#### -b ssTESの高齢者の過活動膀胱に対する長期効果の検証

イ 急性効果 (表9) : 最大膀胱容量・無抑制収縮圧・膀胱コンプライアンスは、ssTES前後でそれぞれ  $258.6 \pm 83.1$   $324.6 \pm 120.7\text{ml}$   $\cdot$   $27.1 \pm 18.5$   $23.1 \pm 16.0\text{cmH}_2\text{O}$   $\cdot$   $33.1 \pm 27$   $53.9 \pm 40.0\text{ml/cmH}_2\text{O}$  (平均  $\pm$  標準偏差) と増加または改善傾向を示したが有意差は認めなかった ( $p=0.07$ )。個々の症例をみると著明改善1例・中等度改善1例・軽度改善3例・不変3例で中等度以上の改善率は25.0%であった (軽度以上の改善率は62.5%)。また、ssTES刺激中の肛門収縮は8例中5例で観察された。

表9 . 高齢者の過活動膀胱に対するssTESの急性効果

症例	膀胱容量(前)	無抑制(前)	コンプ(前)	膀胱容量(後)	無抑制(後)	コンプ(後)	急性効果
H.T	258	35	21.5	480	35	43.6	著明
N.S	200	41	9.5	259	46	18.5	軽度
N.S	350	0	26.9	450	0	40.9	中等度
K.S	270	30.4	24.6	300	28.6	32.6	軽度
S.M	350	52.5	51.4	340	29.6	136	不変
S.M	94	31.2	7.4	88	22.7	17.6	不変
S.T	290	0	90.6	355	0	88.5	軽度
A.T	203	21	14.5	176	14	14.6	不変

慢性効果 (表10) : 最大膀胱容量・無抑制収縮圧・膀胱コンプライアンスは、ssTES前後 (1~2ヶ月後) でそれぞれ  $258.6 \pm 83.1$   $313.3 \pm 70.1\text{ml}$   $\cdot$   $27.1 \pm 18.5$   $20.3 \pm 14.6\text{cmH}_2\text{O}$   $\cdot$   $33.1 \pm 27$   $49.9 \pm 27.9\text{ml/cmH}_2\text{O}$  (平均  $\pm$  標準偏差) と増加または改善傾向を示したが有意差は認めなかった ( $p=0.07$ )。個々の症例をみると中等度改善3例・軽度改善4例・不変1例で中等度以上の改善率は37.5%であった (軽度以上の改善率は87.5%)。また、自覚症状では明らかな変化はみられなかったが、1例で周囲から尿臭がなくなったと言われるようになった症例が、1例で問診上でQOLの改

善がみられた症例が存在した。

表 10 . 高齢者の過活動膀胱に対する ssTES の長期効果

症例	膀胱容量 (前)	無抑制 (前)	コンプ (前)	膀胱容量 (後)	無抑制 (後)	コンプ (後)	慢性効果
H.T	258	35	21.5	300	28	30	軽度改善
N.S	200	41	9.5	260	20	21.5	軽度改善
N.S	350	0	26.9	400	0	57	軽度改善
K.S	270	30.4	24.6	347	18	86.6	中等度
S.M	350	52.5	51.4	270	40	90	不変
S.M	94	31.2	7.4	206	36	14.7	中等度
S.T	290	0	90.6	410	0	50	中等度
A.T	203	21	14.5	237	25	12.4	軽度改善

以上から痴呆症をもつ難治性尿失禁患者への ssTES の効果は、今までの長期成績を下回るものであった。痴呆を持ちかつ機能的尿失禁を伴う症例では、自覚症状の評価が困難であった。また、今回の検討では、急性効果の結果が必ずしも慢性効果の結果を予想できるものではなかった。しかし、中等度改善以上の症例を ssTES の反応例とすれば、これらの症例に対して ssTES を施行しつつ定時排尿誘導などの介護力の集中を図ることでオムツはずしに貢献できる可能性が示唆された。

-c ssTES の難治性夜尿症に対する長期効果の検証

刺激前後の UDS では、膀胱容量は刺激前  $195.8 \pm 95.2\text{ml}$  から刺激後  $298.3 \pm 71.7\text{ml}$  へ有意な増加を認めた (図 18)。無抑制収縮を認める症例では、収縮圧の低下および収縮出現時の膀胱容量の増加傾向が見られた。夜尿回数は、刺激前  $25.3 \pm 4.9$  回/月から刺激後  $10.5 \pm 10.2$ /月へと明らかに減少した ( $p < 0.01$ ) (図 19)。効果判定では、消失が 1 例、治療前の  $1/3$  以下に減少した症例が 4 例、 $2/3$  以下に減少した症例が 2 例、変化がなかった症例が 2 例で 56% で明らかな改善がみられた。また、明らかな副作用はみられなかった。

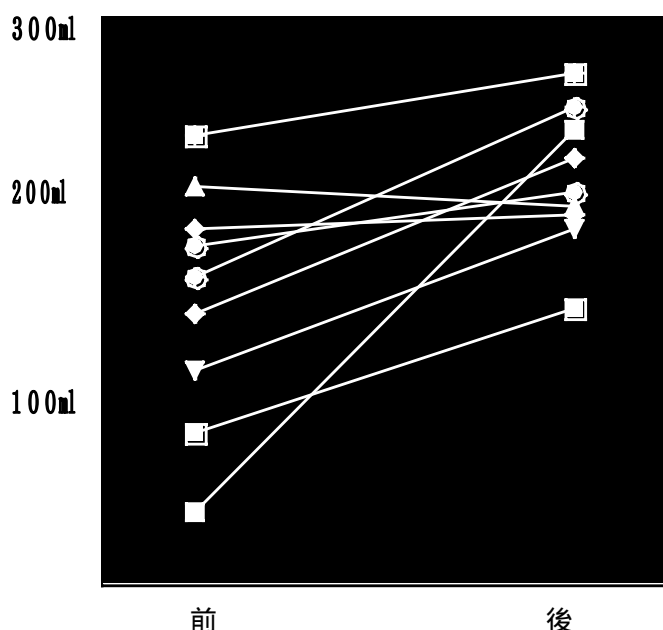


図 18 . ssTES 前後の膀胱容量の推移

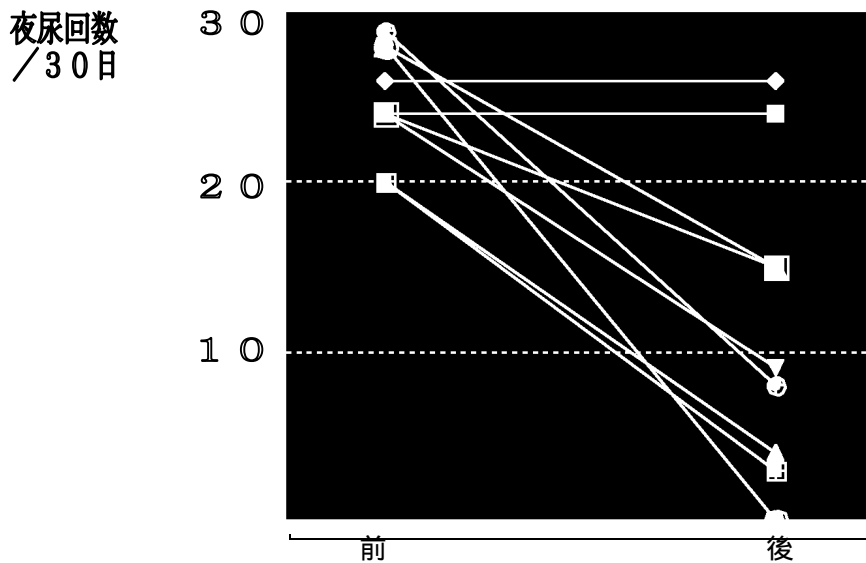


図19 . ssTES 前後の1ヶ月間の夜尿回数の推移

治療的電気刺激の報告は欧米を中心として種々みられるが、難治性夜尿症に試みられた報告はほとんどみられない。今回の我々の経験では、治療前の1/3以下に減少した症例が60%でみられ、そのうち消失した症例もみられたことから、難治性夜尿症に対するssTESは安全で有効な治療法と考えられた。

#### ssTESの至適電極設置位置の同定

至適刺激電極の装着位置の検討として仙骨の5箇所における10Hz、100Hz、1kHzでのインピーダンスkと絶対閾値Vとの関連を検討した。その結果、仙骨の部位によって両者の分布に明らかな相違が認められた(図20)。この相違が効果的電気刺激位置の決定に関連するかは不明だが、今後さらに検討を行う予定である。

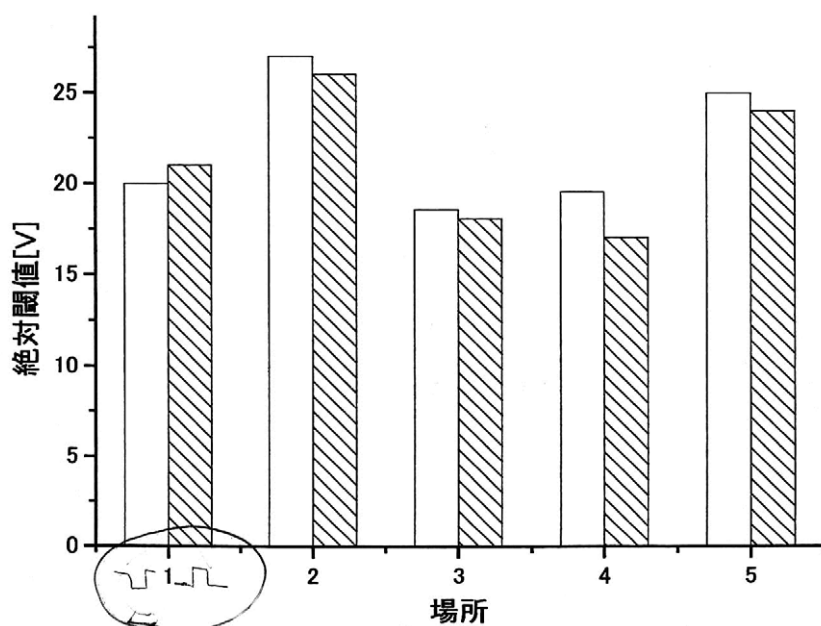


図2 0 仙骨部皮膚の位置別の絶対閾値

### 3 フェーズ の取り組み予定

フェーズ での研究目標および期待される成果、ならびに産業化への方策は以下の通りである。

- (1) フェーズ 、 のこれまでの研究の進捗状況をみると、切迫性尿失禁については評価に耐えうる症例の蓄積が可能と思われるが、排尿困難や腹圧性尿失禁については、刺激条件を含めたさらなる基礎的研究の継続が必要と考えられる。また、従って、フェーズ では、1)過活動膀胱をターゲットに絞った産業化と2)排尿困難や腹圧性尿失禁についての基礎的な研究の継続に分離して研究を行うべきと考える。
- (2) 過活動膀胱を適応とした治療的電気刺激装置の大規模治験の実施:フェーズ 、 の成果を基に、産業化には治療的電気刺激装置が医療機器としての認可を受けることが必要と考えている。そのためには、大規模な治験が必要になる。ただし、この実施にあたっては、かなりの経費が必要であるので、フェーズ 、 の成果が非常に客観性の高いものであれば、これを基に厚生労働省に認可の申請が可能を探る必要もあると思われる。
- (3) 排尿困難や腹圧性尿失禁の基礎的検討:最終目標は過活動膀胱や切迫性尿失禁のみならず排尿困難や腹圧性尿失禁などを含めた排尿障害全体の専用治療装置の開発にあるので、遅れている排尿困難や腹圧性尿失禁についての臨床試験を継続する。効果判定基準はすでに完成しているため、症例数が集まれば有用性に関する評価は可能と考えられる。
- (4) フェーズ への移行にあたっては、本法の有用性を学会や雑誌などを通じて広く世間に普及することが重要と考えられるので、今後も広く研究成果の公表に努める。
- (5) 排尿障害への有用性が示されたことから、当初の目標にも掲げたように大腸・婦人科疾患など幅広い骨盤内臓疾患への適応を広げるために「骨盤内臓刺激研究会」を立ち上げる。この研究会を通じて本治療法の有用性について一般医家や一般人に向け広く普及を計ることで、本治療法が認知されると考えられる。