

2021年3月14日

過活動膀胱・神経因性膀胱に対するボツリヌス療法
適正使用指針

一般社団法人日本排尿機能学会・一般社団法人日本泌尿器科学会

過活動膀胱・神経因性膀胱に対するボツリヌス療法

適正使用指針作成委員会

目次

作成委員	3
はじめに.....	4
I. ボツリヌス療法について	5
i. ボツリヌス療法とは	5
ii. 国内外のガイドラインにおける位置付け	5
II. 診療の流れと治療	5
i. 対象患者	5
ii. 患者選定	6
iii. インフォームドコンセント	7
iv. 基本的な治療の手順.....	8
III. 実施後のフォローと留意事項	11
i. 実施後のフォロー	11
ii. 留意事項	11
【参考文献】	14
【付録】	16
付録 1) 過活動膀胱症状スコア (OABSS)	
付録 2) ICIQ-SF (International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form)	
付録 3) キング健康質問票 (King's Health Questionnaire : KHQ)	

作成委員（五十音順）

委員長	横山 修	福井大学医学部器官制御医学講座泌尿器科学 教授
委員	柿崎 秀宏	旭川医科大学腎泌尿器外科学講座 教授
	後藤 百万	独立行政法人地域医療機能推進機構 中京病院 院長
	高橋 悟	日本大学医学部泌尿器科学系泌尿器科学分野 主任教授
	本田 正史	鳥取大学医学部器官制御外科学講座腎泌尿器学分野 准教授

はじめに

2019年12月に、既存治療に抵抗性、もしくは忍容性不良の過活動膀胱・神経因性膀胱に対するA型ボツリヌス毒素製剤（ボトックス®）の使用が承認され、本邦でもようやく世界的な標準治療が実施できるようになった。

本治療指針は、過活動膀胱および神経因性膀胱に対するボツリヌス療法を実施するにあたり、適正使用の推進および普及を図るものである。本治療指針は科学的根拠に基づいて作成されたが、実臨床においては総合的な判断のもとで行われる必要があり、その使用を制限するものではない。本治療指針の内容が治療を実施する医師や、治療をサポートする看護師の一助となれば幸いである。

I. ボツリヌス療法について

i. ボツリヌス療法とは

ボツリヌス療法とは、膀胱筋層内に直接ボツリヌス毒素を注射して一過性の不全麻痺を引き起こし、排尿筋の過活動を軽減する治療法である。内服治療に対し不応性の過活動膀胱および神経因性膀胱患者に対して有効な治療法とされる。手術に比べて侵襲性が低く、外来で実施可能であり、効果持続期間は過活動膀胱では 6～10 カ月、神経因性膀胱では 8～11 カ月程度である。泌尿器科領域では、2012 年に米国で初めて神経因性排尿筋過活動に対する適応を取得して以来、現在では世界 90 カ国以上で治療抵抗性の過活動膀胱、および神経因性膀胱の標準治療として普及している。

ii. 国内外のガイドラインにおける位置付け

本邦の過活動膀胱診療ガイドライン（2015）では、内服治療に対し不応性の神経因性および特発性過活動膀胱患者における有効な治療法として、エビデンスレベル 1 で位置付けられている¹。ガイドライン作成時点では薬事承認がされていなかったため、推奨グレードは保留となっている。また、本邦の脊髄損傷における下部尿路機能障害の診療ガイドライン（2019）では、抗コリン薬および清潔間欠導尿を併用した保存的治療に抵抗性の神経因性排尿筋過活動に対してエビデンスレベル 1、推奨グレード A として位置付けられている²。

The European Association of Urology (EAU) ガイドライン（2018）では、ボツリヌス療法は既存治療に抵抗性の過活動膀胱に Strength rate “Strong”として推奨されている³。The American Urological Association and the Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine and Urogenital Reconstruction (AUA/SUFU) ガイドライン（2019）では過活動膀胱に対する Third-Line Treatment の中で、ボツリヌス療法は “Standard”、すなわち標準治療として位置付けられており、他の Third-Line Treatment よりも優先順位が高い。仙骨神経刺激療法および脛骨神経刺激療法は “Recommend” と位置付けられている⁴。

このように、ボツリヌス療法は、既存治療に抵抗性の過活動膀胱に対し海外では標準治療として位置付けられている。

II. 診療の流れと治療

i. 対象患者

国内の添付文書第 22 版（2019 年 12 月改訂）に記載されているボトックスの効能・効果は表 1 の通りで、過活動膀胱・神経因性膀胱の適応症は成人（15 歳以上）にのみ承認されている。

(表 1)

	効能・効果
過活動膀胱	既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁
神経因性膀胱	既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁

既存治療は、具体的には抗コリン薬または β_3 作動薬などによる薬物療法、および行動療法を意味している。したがって、過活動膀胱の場合、行動療法や抗コリン薬または β_3 作動薬などの治療を行っても尿失禁などの症状改善効果が不十分な患者、もしくは副作用により継続が難しい患者および副作用を避けたい患者が対象となる。神経因性膀胱の場合は既存治療で十分な効果がみられず、尿失禁が残存している患者、もしくは副作用により継続が難しい患者および副作用を避けたい患者が対象となる。

また、ボツリヌス毒素による尿失禁手術(K823-6; 9,680 点)に対する厚生労働省からの通知では「少なくとも 12 週間の継続治療を行っても効果が得られない又は継続が困難と医師が判断したものに対して行った場合に限り、算定できる」「効果の減弱等により再手術が必要となった場合には、4 月に 1 回に限り算定できる」とされている。

ii. 患者選定

患者選定にあたっては、既存治療により、症状、特に尿失禁が残存しているか否かを聞き取ること、そして日常生活への支障度、既存治療に対する満足度を確認することが重要である⁵。

除外すべき患者について、国内外で実施された過活動膀胱の臨床試験では腹圧性尿失禁が主な症状、膀胱結石、間質性膀胱炎、泌尿器癌などの既往歴がある、尿路感染症、膀胱出口部閉塞などの合併症がある、残尿量が 100mL 超を主な除外基準（表 2）としていた^{6,7,8}。実臨床でもこれに準じて患者を除外することで、無効例や有害事象のリスクを減らすことができると考えられる。前立腺肥大などの閉塞が疑われる症例では、閉塞を取り除く治療を優先する。

患者選定にあたり、過活動膀胱患者では患者の症状と尿流動態検査所見が必ずしも一致しないため、尿流動態検査は基本的には不要である¹。神経疾患などの複雑な背景を伴わない過活動膀胱患者では、尿排出障害患者を除外するため残尿量測定、尿流量測定を行うことが推奨される。前立腺肥大症などに伴う尿排出障害が疑われる患者、もしくは神経因性膀胱患者に対してボツリヌス療法を行う場合は尿流動態検査を必須とすべきである⁵。

(表 2)

主な選択基準 ⁵	<ul style="list-style-type: none"> ● 12 週間以上既存治療を行っても尿失禁が残存している (もしくは忍容性の問題で既存治療を継続できない) ● 既存治療に満足しておらず、日常生活に支障がある
主な除外基準 ^{6,7,8}	<ul style="list-style-type: none"> ● 腹圧性尿失禁が主な症状 ● 既往歴 (膀胱結石、間質性膀胱炎、泌尿器癌など) ● 合併症 (尿路感染症、尿道閉塞/膀胱出口部閉塞など) ● 残尿量 (100mL 超)

ボツリヌス療法を実施する目的で他院から患者を紹介された場合、その患者が選択基準に該当しない、もしくは除外基準に該当している可能性がある。ボツリヌス療法を実施する施設では表 2 を参考とし、ある程度の選択基準、除外基準を、病院 HP など周知することを勧める。

国内外で実施された神経因性膀胱の臨床試験では、脊髄損傷または多発性硬化症による神経因性排尿筋過活動を有し、抗コリン薬またはβ₃ 作動薬では尿失禁を十分に管理できない患者を対象としていた^{9,10}。主な除外基準は、腹圧性尿失禁が主な症状の患者、膀胱結石、間質性膀胱炎、泌尿器癌などの既往歴のある患者、膀胱出口部閉塞の合併症がある患者などとしていた。

神経因性膀胱に対するボツリヌス療法の報告は脊髄損傷患者、多発性硬化症患者を対象としたものが多いが、脳卒中患者、パーキンソン病患者なども適応となりうる。これらに関するエビデンスは限られているが、原疾患の種類は効果に影響しないことが報告されている^{9,10,11}。二分脊椎に伴う神経因性膀胱に対する有効性、安全性も報告されている^{12,13}。

なお、表 3 に該当する患者はボツリヌス療法を実施することができないため、治療実施前に必ず確認すること。

(表 3)

<ul style="list-style-type: none"> ・症状を伴う尿路感染症を有している ・尿排出障害があるが、導尿を行っていない ・全身性の筋力低下を起こす病気がある ・妊娠中あるいは授乳中、もしくは妊娠している可能性がある ・自己導尿が必要になった場合に、導尿の実施に同意していない
--

iii. インフォームドコンセント

患者に治療を説明する際に、過度な不安を与えたり間違った情報を伝えたりすると、適切な治療の妨げとなってしまふ。患者説明用の冊子などを使用し、本治療のメリット、デメリット、医療費などを丁寧に伝えることが重要であり、「毒素」「注射」「手術」などの用語を不用意に使用せず、適切に説明することが推奨される¹⁴。看護師が治療説明、患者指導に介入することで、治療 6 か月後の尿失禁再発率や、治療時の痛みのスコアに良好な影響が現れたという報告もある¹⁵。

表 4 に過活動膀胱患者に対する基本的なインフォームドコンセントの流れを示す。

ボツリヌス療法を受ける場合には、本人もしくは家族からの同意書が必要となる。同意書はグラクソ・スミスクライン株式会社（GSK 社）の HP からダウンロード可能である。

ボトックス同意書 過活動膀胱・神経因性膀胱用

(表 4) 過活動膀胱患者に対する基本的なインフォームドコンセントの流れと説明内容

1. 病状について	<ul style="list-style-type: none"> ● 経口薬や行動療法などの既存治療に抵抗性である ● 今以上の改善を望む場合は次のステップの治療法を検討する必要がある
2. ボツリヌス療法について	<ul style="list-style-type: none"> ● 膀胱の過剰な働きを抑えるために、膀胱壁に薬液を注入する治療法である ● 保険診療として認められており、国内外の治療ガイドラインで、既存治療では抵抗性の過活動膀胱および神経因性膀胱の選択肢になっている^{1,2,3,4}

	<ul style="list-style-type: none"> ● 外来で行うことができる治療であり、局所麻酔を使用して、手技自体は短時間で終了する⁵ ● 簡便な手技で、比較的侵襲性も低く、大規模な臨床試験で安全性も確認されている治療法である^{6,7,8}
3. 有効性について	<ul style="list-style-type: none"> ● エビデンスをもとに、具体的な有効性、メリットについて説明 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 尿失禁、尿意切迫感、日中の頻尿、夜間頻尿の改善が望める^{6,7,8,16} ➢ 約 20～40%の患者で尿失禁が消失し、約 60～70%の患者では尿失禁回数が半減する^{6,7,8,16} ➢ 治療有効率は約 60～90%である（4段階の患者主観評価で改善以上と回答）^{6,7,8,16} ➢ 尿漏れパッドやおむつの平均使用数は半減する¹⁶ ➢ 多くの患者は治療後に経口薬を中止できる¹⁶ ➢ 通常、効果は 2～3 日であらわれ、1 回の治療で 6～10 ヶ月程度持続する^{7,8,16}
4. 安全性について	<ul style="list-style-type: none"> ● 主な有害事象は、排尿困難、尿路感染、残尿量の増加である^{6,7,8} ● 残尿が増加し、排尿困難感などの不快な症状がある場合は自己導尿（CIC）を検討する必要がある ● この治療により尿が全く出なくなる、いわゆる急性尿閉になることは稀である¹⁴ ● 実臨床下で CIC を使用する頻度は 1～2%程度である^{16,17}
5. 治療費について	<ul style="list-style-type: none"> ● 外来診療で 3 割負担の場合、手技料と薬剤費にかかる自己負担額は、過活動膀胱ではおよそ 5 万円、神経因性膀胱ではおよそ 7 万円である ● 薬剤費、尿漏れパッドなどの費用は軽減できる可能性がある¹⁶
6. 他の治療法について	<ul style="list-style-type: none"> ● ボツリヌス療法と同じ適応となる治療として仙骨神経刺激療法がある。仙骨神経を刺激する電極と刺激装置を臀部皮下に埋め込む外科的処置を必要とする治療であり、効果はボツリヌス療法と類似しているが、侵襲性は高い

iv. 基本的な治療の手順

泌尿器科専門医であれば、他の術式と比較して簡便な手技であり、局所麻酔開始から治療終了まで 60 分程度で行うことができる⁵。また、薬剤の調製や、投与後に残った薬液や使用した器具に付着した毒素を失活・廃棄する作業を看護師と分担することで、効率よく治療を行うことができる。基本的に、外来、内視鏡室や処置室にて、局所麻酔による治療で十分対応可能である⁵。ボツリヌス療法は効果発現に数日を要するため、1～2泊程度の入院では薬理作用に起因する排尿困難、残尿量増加などの有害事象の有無を判定できない。残尿量は投与後 2 週間以内に受診してもらい測定する。

表 5 は一般的な治療の手順である。GSK 社の HP から、基本的な投与方法動画を閲覧することができる。

過活動膀胱・神経因性膀胱に対するボツリヌスの投与（動画）

(表 5) 基本的な治療の手順

1. 抗菌薬の投与	<ul style="list-style-type: none"> ● 必要に応じ、感染予防として抗菌薬を使用する⁵ ● 国内第Ⅲ相臨床試験では、治療の1～3日前までに抗菌薬（筋弛緩作用を有するためアミノグリコシド系を除く）の投与を開始し、試験薬投与後1～3日間継続使用した⁶
2. 薬剤の調製	<ul style="list-style-type: none"> ● 過活動膀胱では、ボトックス100単位バイアル1本を10mLの生理食塩液で溶解し、溶解した薬液を10mLシリンジで吸引する ● 神経因性膀胱の場合、100単位バイアル2本をそれぞれ6mLの生理食塩液で溶解し、合計12mLの薬液を3本の10mLシリンジに4mLずつ吸引した後、各シリンジに追加で6mLの生理食塩液を吸引する。3本のシリンジはそれぞれ薬液10mLとなる <p style="text-align: center;">（薬剤の調製と失活の詳細はGSK社作成の動画を参照）</p> <p style="text-align: center;"><u>ボトックスの調製と失活方法（動画）</u></p> <p style="text-align: center;"><u>過活動膀胱・神経因性膀胱に対するボトックスの投与（動画）</u></p>
3. 麻酔	<ul style="list-style-type: none"> ● 通常、外来での局所麻酔で十分対応可能である⁵ ● 座薬鎮痛薬や鎮静薬を併用してもよい⁵ ● 膀胱への局所麻酔は、カテーテルから膀胱内に麻酔薬（1～4%リドカイン液20～50mL）を注入し、15～20分程度滞留させる ● 注射時にリドカインが吸収されることによって生じる有害事象を避けるため、麻酔が終わったら麻酔液を膀胱から排出させ、生理食塩液で膀胱内を洗浄後、再び排出させる⁵ ● 注射の痛みが強い患者や、背景疾患の状態により、腰椎麻酔や全身麻酔を考慮する。第6胸髄より上位に損傷がある脊髄損傷患者など、自律神経異常反射を来すおそれがある神経因性膀胱患者では、全身麻酔等の適切な麻酔を行う
4. 生理食塩液の注入	<ul style="list-style-type: none"> ● 注射部位を十分に確認するため、膀胱内に生理食塩液を100～150mL程度注入し、膀胱を適度に拡張する ● その際、膀胱を拡張しすぎると薄くなった膀胱壁を注射針で穿通するおそれがあるので、生理食塩液の過量注入に注意する
5. 膀胱鏡の挿入と注射	<ul style="list-style-type: none"> ● 硬性膀胱鏡、軟性膀胱鏡、どちらでも治療可能であるが、硬性膀胱鏡の方が操作は容易である。男性では軟性膀胱鏡が推奨される⁵ ● 特に軟性膀胱鏡の場合は、主治医が膀胱鏡と注射針の操作を行いながら指示を出し、アシスタントに薬液を注入させるようにするとスムーズな注射が行える ● 尿道から膀胱鏡を挿入し、薬液が入ったシリンジを注射針に取り付ける ● 現在、膀胱鏡用の注射針は3種類から選択可能である。針の太さも異なり（22～27ゲージ）、針の長さを調節できるものがある（コプロラスト社、エダップテクノメド社、オリンパス社より販売） ● 薬液を1mLほど押し出し、モニターを確認しながら針の中の気泡を取り除く

	<ul style="list-style-type: none"> ● 過活動膀胱ではボトックス 100 単位 10mL を 20 か所に、神経因性膀胱ではボトックス 200 単位 30mL を 30 か所に分割して注射することが推奨されている ● 脳血管障害、パーキンソン病などの神経疾患が背景にあったとしても、その症状が単なる過活動膀胱なのか、神経因性膀胱なのかを判断するのはしばしば困難であり、適正な投与量についてもコンセンサスが得られていない¹⁸。まずは過活動膀胱として 100 単位で治療を行い、それでは効果不十分で、排尿困難や残尿量の増加などが発現しなかった場合に、神経因性膀胱と判断して 200 単位による治療を行うこともできる ● 膀胱尿管逆流症を引き起こす可能性や神経損傷のリスクが考えられることから膀胱三角部への投与は避ける。また、腹膜への穿通などのリスクを避けるため膀胱頂部への投与を避ける。各注射部位の間隔は約 1 cm、注射針の刺入深度は約 2 mm を目安として注射を行う <div style="text-align: center;">  <p>(画像は GSK 社より提供)</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> ● 最後の注射では、準備しておいた 1 mL の生理食塩液を用い、注射針に残った薬液をすべて排尿筋内へ押し出す ● 近年の研究では、投与部位数を減らしても投与単位数が同じであれば、有効性が同等であったという報告もある¹⁹ ● 膀胱三角部への投与、筋層ではなく粘膜下への投与の有効性も検討されているが、優越性を示すエビデンスは乏しい¹⁹
6. 失活と廃棄	<ul style="list-style-type: none"> ● 処置後、残った薬液、および薬液に直接接触した器具（注射針など）は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋または箱に廃棄する ● 膀胱用注射針は長いため、大きめのバケツやタッパで失活する、もしくはハサミで注射針を切って失活する ● 膀胱鏡や膀胱内に注入した生理食塩液は、薬液に直接接触していない、もしくは触れていたとしても膀胱壁から漏れ出たごく微量な薬液であり、次亜塩素酸ナトリウムによる失活は不要と考えられる
7. 治療後の観察	<ul style="list-style-type: none"> ● 自排尿が可能な患者では、膀胱内の生理食塩液は治療後も抜かず、施設内で自排尿が可能かどうか、血尿がないかを確認する ● 自排尿ができない患者では治療後すぐに膀胱内の生理食塩液を排出する ● 脊髄疾患を有する患者では、自律神経異常反射に伴う症状がないかを確認してから帰宅させる

III. 実施後のフォローと留意事項

i. 実施後のフォロー

前述のように、ボツリヌス療法は効果発現に数日を要するため、投与後 1～2 日では薬理作用に起因する排尿困難、残尿量増加などの有害事象の有無を判定できない。また、薬理作用に起因する有害事象が発現したとしても、通常は数日～2 ヶ月程度で消失する 경우가ほとんどである^{5,20}。

治療後は 2 週間以内に必ず受診させ、残尿量や排尿困難感などを確認する必要がある。その際に、尿失禁などの症状の改善度、治療の満足度なども確認する。効果判定には、排尿日誌、OABSS、キング健康質問票、ICIQ-SF、Treatment Benefit Scale (TBS : とても良くなった/良くなった/変わらなかった/悪くなった、の 4 段階で評価) などが有用である^{1,5,6,7,8}。神経因性膀胱では尿流動態検査所見による評価も重要である^{9,10}。その後は、およそ 1～4 ヶ月ごとに来院させ、有効性、安全性、再投与の必要性を確認する。

再投与は、尿失禁が再発しており、患者が効果減弱を訴えている場合に考慮する⁵。再投与は前回の投与から 12 週間以上の間隔をあける。ただし、手技料は 4 ヶ月に 1 回に限り算定できる。

ii. 留意事項

● 抗血小板薬および抗凝固薬を投与中の患者

抗血小板薬および抗凝固薬を投与中の患者においては、排尿筋への注射による出血のリスクが増大することから、本剤投与前に抗血小板薬及び抗凝固薬の休薬を行う。

● 主な副作用

過活動膀胱および神経因性膀胱に対してボトックスを投与する際の注意すべき副作用として、残尿量増加（尿閉）、尿路感染、血尿・膀胱出血、自律神経異常反射が挙げられる^{6,7,8,16}。

<残尿量増加（尿閉）>

ボツリヌス療法後の排尿不全は一般的に尿閉、急性尿閉と称されるが、実際自排尿ができない患者は稀である¹⁴。尿閉と判断されたほとんどの患者は自排尿可能であり、急性尿閉のように自排尿ができなくなる患者は、海外の臨床試験では 551 例中 1 例のみであった¹⁴。国内臨床試験では、残尿量が 350mL 以上、もしくは残尿量が 200mL 以上 350mL 未滿かつ排尿困難・膀胱充満感などの症状があり CIC を必要と判断した場合を尿閉と定義しており、尿閉の発現率は 5%であった⁶。定義が定められていない実臨床の前向き観察研究では、尿閉の発現率、CIC の使用率は 1%である¹⁶。CIC の開始時期についてのコンセンサスはないが、残尿量が 200mL 以上で不快な自覚症状があり、排尿効率が 40%以下という基準が提唱されている¹⁴。尿閉発現のリスク因子として、ベースライン時の残尿量高値、男性（前立腺肥大）、虚弱高齢者などが報告されている^{14,21,22}。

治療前に CIC 使用の可能性のあることを説明しなければならないが、患者が過度に怖がり治療の妨げにならないよう、適切・正確な用語を使用する¹⁴。「効率よく排尿できなくなる場合

があり、時には症状を伴います」「通常、治療の必要はありませんが、一部の患者さんでは膀胱の機能が十分に回復するまで自己導尿による管理を行う場合があります」「自己導尿が必要になる場合も、通常は短期間です」などの表現が望ましい¹⁴。

<尿路感染>

尿路感染発現のリスク因子は「女性」「前立腺肥大症を有する男性」で、CIC 使用例や残尿量増加例では特に注意が必要である²³。ボツリヌス療法後に混濁尿、頻尿、排尿痛、発熱、悪寒、血尿などの症状があらわれた場合には抗菌薬を投与して対処する。CIC を使用中の脊髄損傷患者を対象とした海外の研究では、異常な排尿筋圧を改善させることにより尿路感染が減少したという報告もある²⁴。

<血尿・膀胱出血>

国内第Ⅲ相試験では、ボトックスを投与した 232 例中 8 例（3%）の患者に血尿が発現したが、いずれも軽度から中等度であった⁶。重篤な症例は膀胱出血が 232 例中 1 例（1%未満）であった⁶。血尿や非重篤な膀胱出血は経過を観察して止血を待つ。重篤な症例では、電気凝固による止血も検討する。

<自律神経異常反射>

神経因性膀胱患者を対象とした国内臨床試験の二重盲検期には、ボトックス群 11 例中 1 例で自律神経異常反射が認められた。第 6 胸髄以上の高位脊髄損傷患者には、緊急時に十分対応できる医療施設において、全身麻酔や血圧モニタリングを実施できる環境の下でボツリヌス療法を実施することが望ましい。収縮期血圧が 150mmHg 以上で持続する場合は降圧薬投与を考慮する。

● 併用薬の使用について

過活動膀胱患者を対象として海外で行われた前向き観察研究では、ベースライン時に 93.1%の患者が経口薬による治療を行っていたが、ボトックス投与後 1 週目では 5.8%、12 週目では 2.4%の患者しか併用薬を使用しておらず、ほとんどの患者で既存治療薬を中止することができていた¹⁷。ポリファーマシーの解消やボトックスの有効性を適切に評価するためにも、過活動膀胱患者に対する既存治療薬はボツリヌス療法実施前もしくは効果発現を実感した後に中止することが望ましいと考えられる。脊髄損傷および多発性硬化症に伴う神経因性膀胱患者を対象とした国内外の臨床試験では既存治療薬の併用が認められおり、併用薬中止による影響は明らかになっていない^{9,10}。

● 無効例・効果持続期間が短い症例について

効果がみられない、もしくは効果持続期間が短い要因は、薬剤の保管状態、薬剤の調製や投与手技の問題など治療過程に依存している可能性や、腹圧性尿失禁、間質性膀胱炎などの合併症による影響、神経疾患が背景にあるため 100 単位では不十分、患者の期待値が高く

患者主観評価が低いことなどが考えられる⁵。患者背景と治療効果の関係を検討した報告では、前立腺肥大症などによる下部尿路閉塞、フレイル、膀胱コンプライアンス不良などが、潜在的な効果不良の予測因子として示唆されている²¹。

A 型ボツリヌス毒素に対する中和抗体の存在も知られているが、神経因性膀胱患者を対象とした 3 年間の海外臨床試験の報告では 387 症例中、中和抗体が確認されたのは 1 例 (0.26%) のみであり、中和抗体が要因となっているケースは稀である²⁵。

初回無効例のうち半数程度は 2 回目以降の投与で効果を得られたという報告があり、少なくとも 2 回目の治療を試みることを推奨されている^{26,27}。複数回の投与でも効果がみられなかった場合は、仙骨神経刺激療法、膀胱拡大術を次の選択肢として検討する。

- 投与資格、施設要件、患者登録について

過活動膀胱・神経因性膀胱に対するボトックスの使用は、日本泌尿器科学会認定専門医で、規定の資格セミナー（講習・実技セミナー）を修了した医師に認められている。資格セミナーは GSK 社の HP から Web で受講可能である。施設要件は設けられていない。

また、承認条件に沿って製薬会社が策定した医薬品リスク管理計画に基づき、資格取得医師が投与を行うこと、薬剤が適切な用量で使用されていることを確認する目的で、治療前に必ずインターネット、もしくは FAX で患者登録をする。

（資格セミナー、患者登録の詳細は GSK 社 HP を参照）

ボトックス Web 講習・実技セミナー

ボトックスオンライン患者登録

ボトックス患者登録票

参考文献

1. 日本排尿機能学会過活動膀胱診療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. 日本排尿機能学会/日本脊髄障害医学会/日本泌尿器科学会脊髄損傷における下部尿路機能障害の診療ガイドライン作成委員会編. 脊髄損傷における下部尿路機能障害の診療ガイドライン (2019年版), 中外医学社, 東京, 2019.
3. European Association of Urology (EAU). Urinary Incontinence. 2019. Available at: <https://uroweb.org/guideline/urinary-incontinence/>. Last accessed: 2 July 2019.
4. Lightner DJ, et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment 2019. *J Urol*. 2019;202:558-563.
5. Giannantoni A, et al. Real-life clinical practice of onabotulinum toxin A intravesical injections for overactive bladder wet: an Italian consensus statement. *World J Urol*. 2017;35:299-306.
6. Yokoyama O, et al. OnabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) for the treatment of Japanese patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of single-dose treatment from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (interim analysis). *Int J Urol*. 2020;27:227-234.
7. Nitti VW, et al. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol*. 2013;189:2186-2193.
8. Chapple C, et al. OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol*. 2013;64:249-256.
9. Ginsberg D, et al. Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. *J Urol*. 2012;187:2131-2139.
10. Cruz F, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol*. 2011;60:742-750.
11. Jiang YH, et al. Efficacy and safety of intravesical onabotulinumtoxinA injection on elderly patients with chronic central nervous system lesions and overactive bladder. *PLoS One*. 2014;9:e105989.
12. Hascoet J, et al. Outcomes of intra-detrusor injections of botulinum toxin in patients with spina bifida: a systematic review. *Neuro Urology*. 2017;36:557-564.
13. Peyronnet B, et al. Intradetrusor injections of botulinum toxin A in adults with spinal dysraphism. *J Urol* 200.4 2018;200:875-880.
14. Kennelly M, et al. Expert consensus guidance on appropriate management of incomplete voiding of the bladder post-onabotulinumtoxinA injection in patients with idiopathic overactive bladder. *EMJ Urol*. 2020;8(Suppl 1):2-12.

15. Hussein AH, et al. Effect of designed nursing instructions on outcomes of patients with overactive bladder syndrome undergoing intravesical Botox injection. *Assiut Sci Nurs J.* 2020;8:113-121.
16. Hamid R, et al. OnabotulinumtoxinA is a well tolerated and effective treatment for refractory overactive bladder in real-world practice. *Int Urogynecol J.* 2021;32:65-74.
17. Kennelly M, et al. Clean intermittent catheterization rates after initial and subsequent treatments with onabotulinumtoxinA for non-neurogenic overactive bladder in real-world clinical settings. *Curr Med Res Opin.* 2018;34:1771-1776.
18. Kaviani A, et al. Disease-specific outcomes of botulinum toxin injections for neurogenic detrusor overactivity. *Urol Clin North Am.* 2017;44:463-474.
19. Doherty A, et al. Modifications to botulinum toxin A delivery in the management of detrusor overactivity recalcitrant to initial injections: a review. *World J Urol.* 2019;37:891-898.
20. Apostolidis A, et al. Recommendations on the use of botulinum toxin in the treatment of lower urinary tract disorders and pelvic floor dysfunctions: a European consensus report. *Eur Urol.* 2009;55:100-119.
21. Abrar M, et al. Predictors of poor response and adverse events following botulinum toxin-A for refractory idiopathic overactive bladder. *Urology.* 2020;135:32-37.
22. Liao CH, et al. Increased risk of large post-void residual urine and decreased long-term success rate after intravesical onabotulinumtoxinA injection for refractory idiopathic detrusor overactivity. *J Urol.* 2013;189:1804-1810.
23. Kuo HC, et al. Adverse events of intravesical botulinum toxin A injections for idiopathic detrusor overactivity: risk factors and influence on treatment outcome. *Eur Urol.* 2010;58:919-926.
24. Jia C, et al. Detrusor botulinum toxin A injection significantly decreased urinary tract infection in patients with traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2013;51:487-490.
25. Kennelly M, et al. Long-term efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: an interim analysis. *Urology.* 2013;81:491-497.
26. Denys P, et al. Positive outcomes with first onabotulinumtoxinA treatment persist in the long term with repeat treatments in patients with neurogenic detrusor overactivity. *BJU Int.* 2017;119:926-932.
27. Ginsberg DA, et al. Long-term treatment with onabotulinumtoxinA results in consistent, durable improvements in health related quality of life in patients with overactive bladder. *J Urol.* 2017;198:897-904.

【付録】

付録 1) 過活動膀胱症状スコア (OABSS)

以下の症状がどれくらいの頻度でありましたか。この1週間のあなたの状態に最も近いものを、ひとつだけ選んで、点数の数字を○で囲んで下さい。

質問	症状	点数	頻度
1	朝起きた時から寝る時まで、何回くらい尿をしましたか	0	7回以下
		1	8~14回
		2	15回以上
2	夜寝てから朝起きるまでに、何回くらい尿をするために起きましたか	0	0回
		1	1回
		2	2回
		3	3回以上
3	急に尿がしたくなり、我慢が難しいことがありましたか	0	なし
		1	週に1回より少ない
		2	週に1回以上
		3	1日1回くらい
		4	1日2~4回
		5	1日5回以上
4	急に尿がしたくなり、我慢できずに尿をもらすことがありましたか	0	なし
		1	週に1回より少ない
		2	週に1回以上
		3	1日1回くらい
		4	1日2~4回
		5	1日5回以上
合計点数		点	

過活動膀胱の診断基準
過活動膀胱の重症度判定

尿意切迫感スコア (質問 3) が 2 点以上かつ OABSS 合計スコアが 3 点以上
OABSS 合計スコア
軽症： 5 点以下
中等症： 6~11 点
重症： 12 点以上

付録 2) ICIQ-SF (International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form)
尿失禁に特異的な質問票で、症状および QOL に関する 4 項目の質問から成る。

1. どれくらいの頻度で尿が漏れますか？(ひとつの□をチェック)	
<input type="checkbox"/> なし	[0]
<input type="checkbox"/> おおよそ 1 週間に 1 回あるいはそれ以下	[1]
<input type="checkbox"/> 1 週間に 2~3 回	[2]
<input type="checkbox"/> おおよそ 1 日に 1 回	[3]
<input type="checkbox"/> 1 日に数回	[4]
<input type="checkbox"/> 常に	[5]
2. あなたはどれくらいの量の尿漏れがあると思いますか？ (あてもものを使う使わないにかかわらず、通常はどれくらいの尿漏れがありますか？)	
<input type="checkbox"/> なし	[0]
<input type="checkbox"/> 少量	[2]
<input type="checkbox"/> 中等量	[4]
<input type="checkbox"/> 多量	[6]
3. 全体として、あなたの毎日の生活は尿漏れのためにどれくらいそなわれていますか？	
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
まったくない	非常に
4. どんな時に尿が漏れますか？(あなたにあてはまるものすべてをチェックして下さい)	
<input type="checkbox"/> なし：尿漏れはない	
<input type="checkbox"/> トイレにたどりつく前に漏れる	
<input type="checkbox"/> 咳やくしゃみをした時に漏れる	
<input type="checkbox"/> 眠っている間に漏れる	
<input type="checkbox"/> 体を動かしている時や運動している時に漏れる	
<input type="checkbox"/> 排尿を終えて服を着た時に漏れる	
<input type="checkbox"/> 理由がわからずに漏れる	
<input type="checkbox"/> 常に漏れている	

2001 年第 2 回 International Consultation on Incontinence にて作成、推奨された尿失禁の症状・QOL 質問票。尿失禁における自覚症状・QOL 評価質問票として、質問 1~3 までの点数を合計して、0~21 点で評価する。点数が高いほど重症となる。

付録 3) キング健康質問票 (King's Health Questionnaire : KHQ)

これらの質問に答える際は、この2週間のあなたの状態を思い起こしてください。

Q1: あなたの今の全般的な健康状態はいかがですか	1つだけ選んで下さい
とても良い	<input type="checkbox"/> 1
良い	<input type="checkbox"/> 2
良くも悪くもない	<input type="checkbox"/> 3
悪い	<input type="checkbox"/> 4
とても悪い	<input type="checkbox"/> 5
Q2: 排尿の問題のために、生活にどのくらい影響がありますか	1つだけ選んで下さい
全くない	<input type="checkbox"/> 1
少しある	<input type="checkbox"/> 2
ある(中くらい)	<input type="checkbox"/> 3
とてもある	<input type="checkbox"/> 4

以下にあげてあるのは、日常の活動のうち排尿の問題から影響を受けやすいものです。排尿の問題のために、日常生活にどのくらい影響がありますか。全ての質問に答えてください。この2週間の状態についてお答えください。あなたにあてはまる答えを選んでください。

■仕事・家事の制限		全くない	少し	中くらい	とても
Q3a: 排尿の問題のために、家庭の仕事(掃除、買物、電球の交換のようなちょっとした修繕など)をするのに影響がありますか?		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Q3b: 排尿の問題のために、仕事や自宅外での日常的な活動に影響がありますか?		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
■身体的・社会的活動の制限		全くない	少し	中くらい	とても
Q4a: 排尿の問題のために、散歩・走る・スポーツ・体操などのからだを動かしてすることに影響がありますか?		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Q4b: 排尿の問題のために、バス、車、電車、飛行機などを利用するのに影響がありますか?		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Q4c: 排尿の問題のために、世間的なつき合いに影響がありますか?		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Q4d: 排尿の問題のために、友人に会ったり、訪ねたりするのに影響がありますか?		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
■個人的な人間関係		全くない	少し	中くらい	とても
Q5a: 排尿の問題のために、伴侶・パートナーとの関係に影響がありますか?	<input type="checkbox"/> 0 伴侶・パートナーがいなかったため、答えられない	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Q5b: 排尿の問題のために、性生活に影響がありますか?	<input type="checkbox"/> 0 性生活がないため、答えられない	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Q5c: 排尿の問題のために、家族との生活に影響がありますか?	<input type="checkbox"/> 0 家族がいなかったため、答えられない	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
■心の問題		全くない	少し	中くらい	とても
Q6a: 排尿の問題のために、気分が落ち込むことがありますか?		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Q6b: 排尿の問題のために、不安を感じたり神経質になることがありますか?		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Q6c: 排尿の問題のために、情けなくなることがありますか?		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
■睡眠・活力(エネルギー)		全くない	時々ある	よくある	いつもある
Q7a: 排尿の問題のために、睡眠に影響がありますか?		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Q7b: 排尿の問題のために、疲れを感じるがありますか?		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
■自覚的重症度 以下のようなことがありますか?		全くない	時々ある	よくある	いつもある
Q8a: 尿パッドを使いますか?		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Q8b: 水分をどのくらいとるかに注意しますか?		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Q8c: 下着がぬれたので取り替えなければならないですか?		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Q8d: 臭いがしたらどうしようかと心配ですか?		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Q8e: 排尿の問題のために恥ずかしい思いをしますか?		<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

- 全般的健康感
スコア = (Q1 のスコア - 1) / 4 × 100
- 生活への影響
スコア = (Q2 のスコア - 1) / 3 × 100
- 仕事・家事の制限
スコア = (Q3a + 3b のスコア - 2) / 6 × 100
- 身体的活動の制限
スコア = (Q4a + 4b のスコア - 2) / 6 × 100
- 社会的活動の制限
スコア = (Q4c + 4d + 5c のスコア - 3) / 9 × 100*
* 5c のスコアが ≥ 1 の場合
もし 5c のスコアが 0 の場合は
(Q4c + 4d + 5c のスコア - 2) / 6 × 100
- 個人的な人間関係
スコア = (Q5a + 5b - 2) / 6 × 100**
** Q5a + 5b ≥ 2 の場合
もし Q5a + 5b = 1 の場合は
(Q5a + 5b のスコア - 1) / 3 × 100
もし Q5a + 5b = 0 の場合は欠損値(不適用)として扱う
- 心の問題
スコア = (Q6a + 6b + 6c のスコア - 3) / 9 × 100
- 睡眠・活力
スコア = (Q7a + 7b のスコア - 2) / 6 × 100
- 重症度評価
スコア = (Q8a + 8b + 8c + 8d + 8e のスコア - 5) / 15 × 100

● KHQ 日本語版による各領域のスコア計算方法
上記の計算により、各領域について 0~100 のスコアで評価する(スコアが高いほど、QOL 障害が高度)。