

女性腹圧性尿失禁に対する未来治療

白木 良一¹, 佐々木ひと美¹, 日下 守¹大木 隆弘², 早川 邦弘¹, 星長 清隆¹¹藤田保健衛生大学医学部腎泌尿器外科学教室, ²厚生連渥美病院泌尿器科FUTURE TREATMENT FOR THE FEMALE
STRESS URINARY INCONTINENCERyoichi SHIROKI¹, Hitomi SASAKI¹, Mamoru KUSAKA¹,
Takahiro OHKI², Kunihiro HAYAKAWA¹ and Kiyotaka HOSHINAGA¹¹The Department of Urology, Fujita Health University School of Medicine²The Department of Urology, Atsumi Hospital

Stress urinary incontinence (SUI) is a major urologic health problem and the number of patients with SUI will rise dramatically as the population of elderly people continues to increase in Japan. This condition causes unnecessary and detrimental psychological distress, social isolation, and public expense for care. Surgery remains the cornerstone of treatment for female SUI and also in those who have failed to improve with conservative measures. Many surgical procedures, however, have been described with varying degree of success. The ideal surgical treatment for this disease should be effective in QOL improvement, minimal invasive and durable for the long-term. Based on a new understanding of the pathophysiology of SUI as well as the development of surgical techniques and devices, mid urethral sling operations such as TVT (tension-free vaginal tape) have become widely used and they provide significant short-term and long-term cure rates. However, perioperative complications, including serious problems like bowel, vascular and bladder injuries have been reported. Most complications are related to blind trocar passage in the retropubic space. The alternative procedure transobturator procedure was developed to minimize these complications, in which tape is introduced through the obturator foramen. This technique provides high short-term cure rates, similar to those achieved with TVT, but with fewer complications. A number of injectables have been used for the treatment of SUI, including collagen, coated-beeds and Teflon. Although injectable treatment is convenient and minimally invasive, efficacy and durability are lower than other surgical procedures. Modification by tissue-engineering techniques using autologous stem cells or precursors of mature cells showed regeneration and reconstitution of urinary sphincteric function. In the future this strategy may be an attractive therapy for SUI. The choice of operation should be tailored to suit each individual case based on the clinical and urodynamic findings, as well as the age and the expectations of treatment outcome.

(Hinyokika Kiyo 53 : 429-433, 2007)

Key words : Female stress urinary incontinence, Urethral sling operation, Periurethral injection

緒 言

女性腹圧性尿失禁 (SUI) は30歳代からの比較的若い年齢層にも保有者が多い疾患である。米国の調査ではその罹患率は10~40%と報告されており、高血圧 (25%) やうつ病 (20%), 糖尿病 (8%) など他の慢性疾患と比べても高い傾向にある^{1,2)}。切迫性尿失禁を合併する混合型の場合も多く、加齢および BMI (体重増加) などに比例して発症率が上昇すると報告されている^{1,3)}。わが国においても、社会生活の欧米化や高齢化、中高年女性の社会進出が進む今後には益々増加するものと考えられる。本疾患の病態は排尿

障害の中でも QOL を低下させる点において、その社会生活に与える影響は大きい。しかし、実際に診療を求めて病院を訪れる患者はいまだに少ないのが現状である。

一般的な治療として、軽症者には骨盤底筋体操などの保存的治療、重症者あるいは保存的治療が奏効しない場合は外科的治療を考慮する。良性疾患である本病態に対する理想的な外科的治療は、有効性が高く (QOL improvement), 低侵襲性 (minimal invasiveness) で、長期に渡る有効性 (durability) が期待できることである。本稿では SUI の未来治療として、外科的治療の歴史的変遷、新たな尿道スリング手術とし

Table 1. 女性尿失禁に対する代表的な治療法の経緯

• 1914	Kelly 法 (前脛壁形成術)
• 1949	MMK 法 (恥骨後式膀胱頸部挙上術)
• 1961	Burch 法 (恥骨後式膀胱頸部 & 脛前壁挙上術)
• 1973	Stamey 法 (経脛式挙上術; needle suspension)
• 1981	Raz 法 (経脛式挙上術; needle suspension)
• 1987	Gittes 法 (経脛式挙上術; needle suspension)
• 1991	Laparo Burch 法
• 1991	GAX collagen 注入術 (1996保険適応)
• 1993	Ulmsten; TVT 手術 (1999保険適応)
• 2001	Delorme; TOT 手術

てすでに欧米では汎用されている TOT 手術, 再生医療を取り入れた尿道周囲注入療法について詳述する。

SUI 治療法の歴史の変遷

SUI に対する外科治療は前脛壁形成術, 膀胱頸部挙上術, スリング手術, 尿道周囲注入療法に大別される (Table 1). 歴史的には当初, 前脛壁形成術として 1914 年の Kelly 法に始まり, 膀胱頸部挙上術である Marshall-Marchetti and Krantz 法 (MMK 法) および Burch 法⁴⁾に移行していった。しかし, 開腹手術による侵襲にもかかわらず成績が一定化しないことや恥骨炎などの合併症により, 開腹を必要としない needle suspension による各種膀胱頸部挙上術が汎用されるに至った。Stamey 法, Raz 法, Gittes 法といった経脛前壁の恥骨後式 needle suspension 法はチーズ・ワイヤー現象によりいずれもその長期成績に難があり, 徐々に消退していった。1990 年代になると, 腹腔鏡下 Burch 手術⁵⁾や GAX collagen 注入術⁶⁾といった新たな strategy による治療法が登場した。1960 年代より施行されていた Burch 法は脛前壁を同側の恥骨頭側背面にある Cooper 靱帯に 3 針程度縫合結紮するものである。面として中部尿道から膀胱頸部を固定するものであり, SUI 発症の機序として現在盛んに提唱されているハンモック理論やインテグラル理論に沿った治療法である。比較的長期に安定した成績が得られ, 開腹せずに腹腔鏡手術で低侵襲化することで子宮全摘除術などと同時に施行可能である。尿道注入療法では GAX collagen 注入が 1991 年に登場し, 1996 年には保険適応となった。低侵襲性においては他の治療法に比し優れているが有効性と長期成績には問題がある。欧米では現在シリコンやテフロンなどの様々な化学物質や化合物を用いた注入療法も施行されている。しかし, 長期成績や合併症は満足できるものでなく, 我が国での医療用材としては未認可である。

尿道スリング手術は, needle suspension ではなく筋膜やメッシュなどを用いることで面として尿道を恥骨後面に固定している点において, SUI コントロールの長期成績が良好であった。当初は開腹により自己筋

膜や生体膜を用いた尿道スリング手術が施行されてきた。しかし, 1993 年に TVT (tension-free vaginal tape) 手術がスウェーデンの Petros と Ulmsten により開発され^{7,8)}, 現在までに全世界で 70 万件を超える症例に行われるほど一般化してきた。わが国でも 1999 年に保険適応となり, 現在ほとんどの施設で SUI 外科治療の第一選択として行われている。2001 年には Delorme が TOT 手術を開発⁹⁾し, TVT とほぼ同等の効果が得られ, より簡単で安全であることより欧米では急速に増加している。

新たな尿道スリング手術

近年では SUI の病態に拘わらず, TVT 手術を第一選択として施行する傾向にある。ほぼ経脛的操作で施行できる点は脛式尿道吊り上げ術の利点を有し, 尿道後壁を支持補強する点でスリング手術の利点を有している。5 年の完全治癒率は 84.5% と報告されている⁸⁾。麻酔は局所麻酔と経静脈的鎮静の併用, 手術時間は短く, 翌日には留置カテーテルを抜去して退院可能である。しかし, TVT 手術による合併症として膀胱穿孔, 血管損傷による出血, 血腫形成 (特に大血管損傷, 恥骨背面の血管損傷), 腸管損傷が認められ

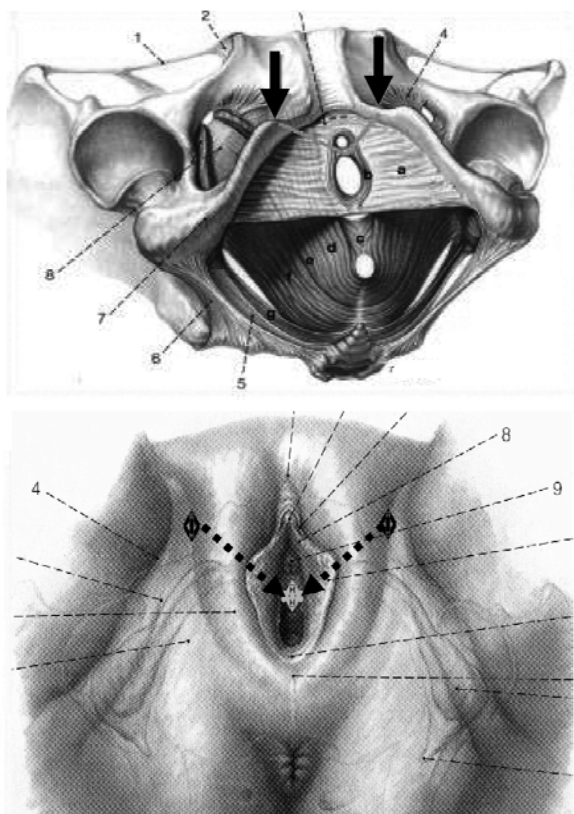


Fig. 1. TOT 手術の閉鎖孔刺入操作。TOT 手術の閉鎖孔刺入点は閉鎖孔の内上側であり, 閉鎖動静脈および神経からは離れている。皮切部はクリトリスの高さで約 4 cm 程度外側で, 彎曲したタネラーを用いて閉鎖膜を貫通する。

る¹⁰⁾。TVT ではニードルをブラインドで進める距離が比較的長く、また恥骨背面を通るためこの部分での血管、腸管、膀胱を損傷することに起因する。この点、TOT 手術ではスリングとなるテープが閉鎖孔 (obturator foramen) の内上側を貫通するため血管や腸管および膀胱の損傷の可能性はきわめて低い⁹⁾。したがって膀胱鏡の必要性もなく、内視鏡検査に不慣れた婦人科医にも簡単に施行可能である (Fig. 1)。しかし、TOT では TVT にない術後の穿刺部に起因する大腿部痛が認められる。術後の排尿困難や尿閉などの発現率に違いはなく、術後 2～3 年目までの中期成績では両者の治療成績には有為な違いはないとの報告が多い^{11, 12)}。一方、内括約筋機能不全 (ISD) 症例には TOT よりも TVT の方が有効であるといった報告¹³⁾があり、これは概して ISD 症例では尿失禁の程度が重症であり、TVT の方が尿道閉鎖圧の上昇および固定が強いことによる結果と考えられる。

膀胱脱などの骨盤臓器脱 (POP; pelvic organ prolapse) に対する手術を施行する場合、術後に de novo SUI が出現する可能性を念頭に手術療法を検討する必要がある。Brubaker など¹⁴⁾は、POP に対する開腹による仙骨陰断端固定術 (sacrocolpopexy) を施行した 165 例中 44.1% に術後の SUI が出現したと報告している。RCT の結果、同時に Burch 手術を施行した群では術後 SUI の出現は 23.8% と有為に低下していた。Table 2 に当科で施行した POP にするメッシュを用いた腹腔鏡下陰断端仙骨固定術 (laparoscopic sacrocolpopexy; LSCP) を示す。術後経過観察期間 3～15 カ月 (中央値: 7 カ月) にて 7 例中 1 例に de novo SUI が発現しており、今後 TOT 手術を考慮している。POP 手術治療施行例では手術前に SUI に関する問診と術後 de novo SUI 出現の可能性を十分に説明し、術前より若干でも SUI を認める症例では TVT などのスリング手術を同時に施行することを勧める。また、術後の de novo SUI 出現例では術後経過を診て、urgency が消失しても SUI が改善しなければ TOT 手術が安全かつ確実な治療法と考えられる。

未来治療としての尿道周囲注入療法

尿道周囲注入療法として本邦で唯一保健適応となっている GAX コラーゲン注入は低侵襲であるが、再発率が高く長期成績は決して満足いくものではない。作用機序は bulking agent として尿道閉鎖圧を上昇させることにより尿失禁を改善する (Fig. 2)。欧米ではシリコンやテフロンなどの様々な化学物質や化合物を用いた注入療法も施行されているが長期成績や合併症は一定でなく、わが国での医療用材として GAX collagen 以外は未認可である。しかし、治療 strategy としては究極の最小侵襲手術であり、有効性の持続と異物に対する生体反応性を有しない注入物の開発が望まれていた。近年、Chancellor など¹⁵⁾および Strasser など¹⁶⁾の 2 つのグループは自己の幹細胞を再生医療などの技術を用いて増殖させた後に尿道周囲注入する治療法を開発し注目されている。自己筋芽細胞と線維芽細胞を体外で培養し、コラーゲンと共に尿道周囲に注入する治療法を開発した。動物実験では、移植された筋芽細胞が myotubes を形成し括約筋機能が改善することを証明した¹⁷⁾。Strasser のグループによる臨床例では上腕の筋肉より採取した自己筋芽細胞を用いた注入治療により、130 例中 111 例 (85.3%) で完治、残りの 17 例 (13.1%) にも SUI 程度の改善が認められたと報告している。特に女性 SUI での有効率は 90% 以上であったと報告されている。今後、中長期的な成績が注目される。

また、他にも骨髄の mesenchymal stem cell や脂肪細胞の stem cell¹⁸⁾を用い、筋細胞に分化させた後に尿道再生にする試みもなされている。高橋など¹⁹⁾は basic FGF を徐放化する gelatin hydrogel を尿道周囲注入に用い、ラットの実験にて括約筋の増生を認めており、自己細胞を用いずに括約筋機能の改善が望める治療として期待される。これら新たな手法の開発により安全で治療成績も改善する傾向にあり、今後 SUI に対する治療法の主流となる可能性も充分にありえると考えられる。

Table 2. 当科における腹腔鏡下仙骨陰断端固定術の治療成績

Case No	年齢 (y/0)	POP-Q stage	既往手術		所要時間 (hr: min)	出血量 (ml)	合併症	術後在院日数 (日)
			子宮全摘	虫垂切除				
1	75	II	腹式	+	3: 46	5	de novo SUI	4
2	72	II	腹式	+	3: 18	5	—	6
3	64	III	腹式	+	4: 58	154	尿閉	6
4	64	II	腹式	—	4: 01	57	—	8
5	60	II	腹式	+	4: 38	85	—	7
6	63	II	腹式	+	3: 01	5	—	6
7	72	II	陰式	+	3: 35	5	—	7
平均	67.1				3: 53	45		6.3

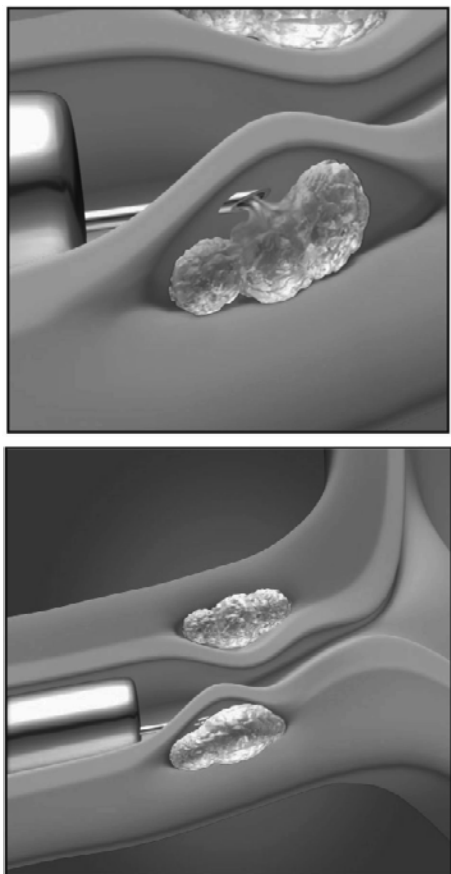


Fig. 2. 尿道周囲注入療法. 尿道周囲注入療法は bulking agent として尿道閉鎖圧を上昇させることにより尿失禁を改善する.

考 察

女性腹圧性尿失禁 (SUI) の主要な発症原因としては腹圧時の尿道の過活動, 内括約筋機能不全 (intrinsic sphincteric deficiency; ISD) および骨盤臓器脱 (pelvic organ prolapse; POP) の以上 3 つの因子が複合的に関与している. 以前の治療法は恥骨後式膀胱頸部挙上術, 経膈式膀胱頸部挙上術などの比較的侵襲性の高いものが主流であった. 米国泌尿器科学会のメタアナリシスの報告²⁰⁾以来, 良好な長期成績を有する尿道スリング手術が腹圧性尿失禁治療の標準術式の 1 つとなり, 低侵襲な TVT 手術が今日広く普及している. しかし, これらの治療法を比較する場合, 単なる治療成績だけでなく, 患者の QOL, 治療効果の durability, 副作用などを慎重に評価する必要がある. 治療法を選択する際には, どのような治療がどのような患者に向いているのかを的確かつトータルに判断する千里眼的な経験も不可欠である.

女性腹圧性尿失禁に対する今後の治療として, スリング手術については TVT 手術に比べ骨盤内合併症のリスクがなく膀胱鏡が不要な TOT 手術が開発され, 欧米で良好な治療成績が報告されつつあり, 今後わが国でも認可されるのが待たれる. しかし, ISD 合併

症例では TVT 手術による尿道閉鎖圧の改善が長期的には宜しいかと考えられる.

GAX collagen 注入療法に代表される尿道周囲注入療法は“究極の低侵襲治療”であり術後排尿障害のリスクが少ない長所を有するが, 長期成績が十分でなくその適応は限られているのが現状である. 自己幹細胞を用い再生医療の技術を応用することで, 尿道注入治療として括約筋機能自体を再構築できるような治療法となれば, 今後 SUI に対する治療法の主流となる可能性も充分にありえると考えられる. また, 骨盤臓器脱に伴う SUI に対しては, メッシュを用いた腹腔鏡下膈断端仙骨固定術 (LSCP) がその治療法の主流となってきた. 女性の社会進出が進み, 社会生活の欧米化により女性の平均体重が増加する傾向にもあるわが国においては, 今後このような POP に伴う腹圧性尿失禁患者も増加してくるものと推測される.

今後の女性 SUI に対する治療法は患者個々の年齢, 病状, 美容, QOL, および治療成績を重視した低侵襲治療を提供することが肝要であり, また患者およびプライマリケア医に対する啓蒙も必要と考えられる.

結 語

女性腹圧性尿失禁の患者は多数存在すると推測され, また社会生活の欧米化や中高年女性の社会進出が進む今後には益々増加するものと考えられる. しかし, 実際に診療を求めて病院を訪れる患者は未だに少ないのが現状である. 本疾患は適切な治療により改善・治癒が可能な疾患であり, 今後とも患者個々の年齢, 病状を鑑みた QOL および治療成績を重視した低侵襲治療を提供することが肝要と考えられる.

文 献

- 1) Melville JL, Katon W, Delaney K, et al.: Urinary incontinence in US women. *Arch Intern Med* **165**: 537-542, 2005
- 2) Norton P and Brubaker L: Urinary incontinence in women. *Lancet* **367**: 57-67, 2006
- 3) Anger JT, Saigal CS, Litwin MS, and The Urologic Diseases of America Project. The prevalence of urinary incontinence among community dwelling adult women: results from the national health and nutrition examination survey. *J Urol* **175**: 601-604, 2006
- 4) Burch JC: Cooper's ligament urethrovesical suspension for stress incontinence. nine years' experience-results, complications, technique. *Am J Obstet Gynaecol* **100**: 764-774, 1968
- 5) Ankardal M, Ekerydh A, Crsfoord K, et al.: A randomized trial comparing open Burch colposuspension using sutures with laparoscopic colposuspension using mesh and staples in women with

- stress urinary incontinence. *Br J Obstet Gynecol* **111** : 974-981, 2004
- 6) Lightner DJ : Review of the available urethral bulking agents. *Curr Opin Urol* **12** : 333-338, 2002
 - 7) Petros P and Ulmsten U : An integral theory and its method for the diagnosis and management of female urinary incontinence. *Scand J Urol Nephrol* **151** : 1-93, 1993
 - 8) Ulmsten U, Johnson P and Rezapour M : A three-year follow up of tension-free vaginal tape for surgical treatment of female stress urinary incontinence. *Br J Obstet Gynecol* **106** : 345-350, 1999
 - 9) Delorme E, Droupy S, de Tayrac R, et al. : Transobturator tape (Uratape) : a new minimally invasive procedure to treat female urinary incontinence. *Eur Urol* **45** : 203-207, 2004
 - 10) Levin I, Groutz A, Gold R, et al. : Surgical complications and medium-term outcome results of tension-free vaginal tape : a prospective study of consecutive patients. *Neurourol Urodyn* **23** : 7-9, 2004
 - 11) De Tayrac R, Deffieux X, Droupy S, et al. : A prospective randomized trial comparing tension-free vaginal tape and transobturator suburethral tape for surgical treatment of stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynaecol* **190** : 602-608, 2004
 - 12) Morey AF, Medendorp AR, Noller MW, et al. : Transobturator versus transabdominal mid urethral slings : a multi-institutional comparison of obstructive voiding complications. *J Urol* **175** : 1014-1017, 2006
 - 13) Rezapour M, Falconer C and Ulmsten U : Tension-free vaginal tape (TVT) in stress incontinence women with intrinsic sphincter deficiency (ISD)—a long-term follow-up. *Int Urogynecol J* **12** : S12-S14, 2001
 - 14) Brubaker L, Cundiff GW, Fine P, et al. : Abdominal sacrocolpopexy with Burch colposuspension to reduce urinary stress incontinence. *New Engl J Med* **354** : 1557-1566, 2006
 - 15) Jankowski R, Pruchnic R, Hiles M, et al. : Advances toward tissue engineering for the treatment of stress urinary incontinence. *Rev Urol* **6** : 51-57, 2004
 - 16) Strasser H, Berjukow S, Marksteiner R, et al. : Stem cell therapy for urinary stress incontinence. *Exp Gerontol* **39** : 1259-1265, 2004
 - 17) Chermansky CJ, Tarin T, Kwon DD, et al. : Intraurethral muscle-derived cell injections increase leak point pressure in a rat model of intrinsic sphincter deficiency. *Urology* **63** : 780-785, 2004
 - 18) Rodriguez LV, Alfonso Z, Zhang R, et al. : Clonogenic multipotent stem cells in human adipose tissue differentiate into functional smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA* **103** : 12167-12172, 2006
 - 19) Takahashi S, Chen Q, Ogushi T, et al. : Periurethral injection of sustained release basic fibroblast growth factor improves sphincteric contractility of the rat urethra denervated by botulinum-A toxin. *J Urol* **179** : 819-823, 2006
 - 20) Leach GE, Dmochowski RR, Appell RA, et al. : Female Stress Urinary Incontinence Clinical Guidelines Panel summary report on surgical management of female stress urinary incontinence. The American Urological Association. *J Urol* **158** : 875-880, 1997

(Received on February 22, 2007)
 (Accepted on March 1, 2007)