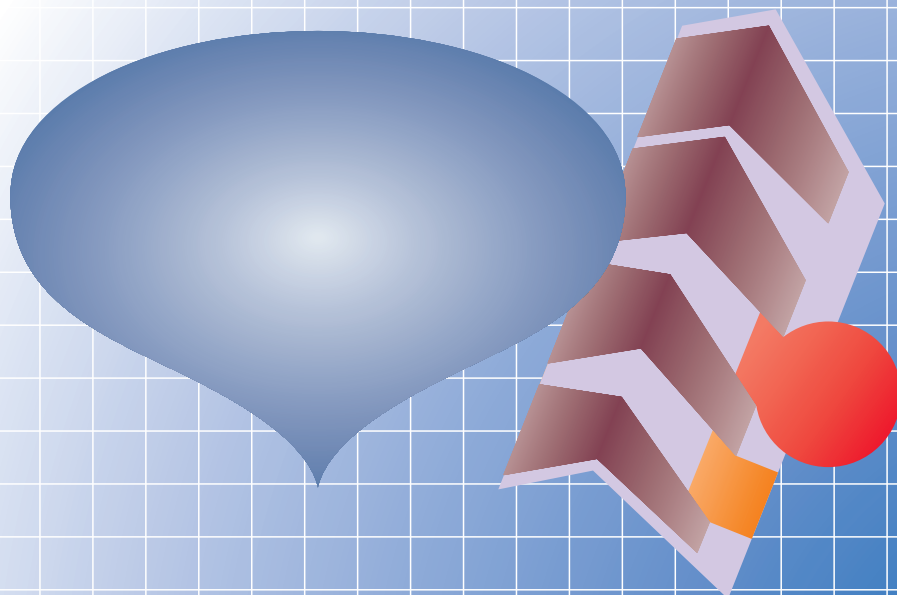


二分脊椎に伴う 下部尿路機能障害の 診療ガイドライン [2017年版]

編集 ■ 日本排尿機能学会 / 日本泌尿器科学会
協力 ■ 日本小児泌尿器科学会 / 日本脊髄障害医学会



二分脊椎に伴う 下部尿路機能障害の 診療ガイドライン [2017年版]

編集 ■ 日本排尿機能学会／日本泌尿器科学会
協力 ■ 日本小児泌尿器科学会／日本脊髄障害医学会

Clinical Guidelines for Lower Urinary Tract Dysfunction in Patients with Spina Bifida

Committee Members:

Yasuhiko Igawa, Masayuki Takeda, Yasusuke Kimoto, Momokazu Gotoh, Osamu Yokoyama, Noritoshi Sekido, Takashige Namima, Takahiko Mitsui, Mitsuru Noguchi, Tomonori Yamanishi, Hidehiro Kakizaki, Yuichiro Yamazaki, Hideo Nakai, Hitoshi Momose

©2017 The Japanese Continence Society

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the copyright holder.

©The Japanese Continence Society (JCS)

Department of Urology, Nagoya University Graduate School of Medicine
65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550 Japan
Tel: +81-52-744-2986 Fax: +81-52-744-2319 <http://www.luts.gr.jp/>

Publisher: RichHill Medical Inc.

2-14 Kanda-jimbocho, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0051 Japan
Tel: +81-3-3230-3511 Fax: +81-3-3230-3522 <http://www.rh-med.co.jp/>

ISBN978-4-903849-39-3

巻頭言

二分脊椎とは、脊柱管を形成する椎弓の先天的な癒合不全であり、嚢胞性二分脊椎と潜在性二分脊椎に分類されます。脊髄髄膜瘤を代表とする嚢胞性二分脊椎の患児は、その90%以上が神経因性下部尿路機能障害をきたし、腎機能障害や症候性尿路感染を合併しやすいため、新生児期・乳児期からの適切な尿路管理が求められています。一方、潜在性二分脊椎は、単なる椎弓の先天的な癒合不全のみで神経障害を合併しない場合も少なくありませんが、脊髄脂肪腫とこれに伴う脊髄円錐部低位が確認される場合には、神経因性下部尿路機能障害をきたすリスクが高いため、嚢胞性二分脊椎の患児に準じて、下部尿路機能障害の評価とそれに基づく尿路管理が必要となります。さらに、潜在性二分脊椎の患者の中には、幼児期～思春期以降に難治性の下部尿路症状や反復性の尿路感染を契機に初めて発見される場合があります。

本ガイドラインは、このような背景を踏まえて、二分脊椎に伴って生じる下部尿路機能障害の診断と治療に関して現時点での標準的指針を提供する目的で、日本排尿機能学会と日本泌尿器科学会が共同で編集したものです。作成したガイドラインの評価に関しては、これら二学会に加えて、日本脊髄障害医学会ならびに日本小児泌尿器科学会の協力を仰いで最終化しております。2005年に、日本排尿機能学会が編集し、日本泌尿器科学会の推薦を受けて発刊された「二分脊椎症に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン」の改訂版に相当します。

今回の改訂版では、臨床重要課題として、腎機能の保持、症候性尿路感染の防止、尿禁制の獲得を三本の柱として挙げ、これらを解決するための診療指針を診療アルゴリズム、基礎知識、Clinical Questions (CQ) に分けて提示しました。さらに、診療アルゴリズムは、前述の特徴を踏まえて、新生児期・乳児期に診断された二分脊椎患児と晩期に発見された潜在性二分脊椎患者に大別して提示することに致しました。

本ガイドラインが、二分脊椎患者の下部尿路機能障害の診療にかかわる機会のある医療従事者の皆様に広く活用されて、診療の標準化が進むことを祈念致します。

2017年9月

二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン作成委員会委員一同

二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の 診療ガイドライン [2017年版]

作成委員

委員長	井川 靖彦	東京大学大学院医学系研究科コンチネンス医学講座 特任教授
委員	柿崎 秀宏	旭川医科大学腎泌尿器外科学講座 教授
(五十音順)	木元 康介	総合せき損センター泌尿器科 部長
	後藤 百万	名古屋大学大学院医学系研究科泌尿器科学 教授
	関戸 哲利	東邦大学医療センター大橋病院泌尿器科 教授
	武田 正之	山梨大学大学院総合研究部泌尿器科学講座 教授
	中井 秀郎	自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児泌尿器科 教授
	浪間 孝重	東北労災病院泌尿器科 部長
	野口 満	佐賀大学医学部泌尿器科学 教授
	三井 貴彦	山梨大学大学院総合研究部泌尿器科学講座 准教授
	百瀬 均	JCHO 星ヶ丘医療センター泌尿器科/副院長
	山崎 雄一郎	神奈川県立こども医療センター泌尿器科 部長
	山西 友典	獨協医科大学排泄機能センター 主任教授
	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

評価委員

委員長	小島 祥敬	福島県立医科大学医学部泌尿器科学講座 教授
委員	本間 之夫	日本赤十字社医療センター 院長
	舂森 直哉	札幌医科大学医学部泌尿器科学講座 教授
	林 祐太郎	名古屋市立大学大学院医学研究科 小児泌尿器科学分野 教授 (日本小児泌尿器科学会推薦)
	山高 篤行	順天堂大学医学部小児外科・小児泌尿生殖器外科 主任教授 (日本小児泌尿器科学会推薦)
	榊原 隆次	東邦大学医療センター佐倉病院内科学神経内科 教授 (日本脊髄障害医学会推薦)
	飛松 好子	国立障害者リハビリテーションセンター 総長 (日本脊髄障害医学会推薦)
	谷口 真	東京都立神経病院 脳神経外科 (日本脊髄障害医学会推薦)
	芳賀 信彦	東京大学大学院医学系研究科 外科学専攻 感覚・運動機能医学講座 リハビリテーション医学分野 教授
	後藤 大輔	奈良県立医科大学泌尿器科学教室

目次

巻頭言	iii
作成委員，評価委員	iv
1 ガイドラインの定義・目的・作成組織・背景・作成方針等	1
1.1 ガイドラインの定義・目的	1
1.2 作成組織	1
1.3 作成の背景	1
1.4 作成方針	2
1.4.1 対象	2
1.4.2 作成の原則	2
1.4.3 ガイドラインの構成	2
1.4.4 文献検索の範囲	3
1.4.5 文献検索期間	3
1.4.6 エビデンスレベル	3
1.4.7 推奨グレード	3
1.4.8 文献の記載方法	4
1.4.9 略語一覧	4
1.5 評価・最終化・公開	5
1.5.1 評価	5
1.5.2 最終化	5
1.5.3 公開	5
1.6 使用上の注意	5
1.7 利益相反	5
1.8 作成資金	5
2 診療アルゴリズム	6
● 新生児期・乳児期に診断された二分脊椎患児の下部尿路機能障害診療アルゴリズム	6
● 晩期に発見された潜在性二分脊椎患者の下部尿路機能障害診療アルゴリズム	10
3 基礎知識	13
3.1 疫学	13
1. 嚢胞性二分脊椎の発生率	13
2. リスク要因	14
3. 潜在性二分脊椎の発生頻度	14
4. 葉酸摂取と発生率	14
3.2 病態	18
1. 二分脊椎の分類	18

2. 二分脊椎に伴う泌尿器科領域の病態（泌尿器科的合併症）	20
3.3 診断	24
3.3.1 検査・診断の手順	24
1. 嚢胞性二分脊椎	24
2. 潜在性二分脊椎	24
3.3.1.1 病歴聴取・身体所見・尿検査・排尿記録・生活の質評価・残尿測定	25
1. 病歴聴取・身体所見・尿検査・排尿記録	25
2. 二分脊椎患者における QOL の評価	28
3. 残尿測定	29
3.3.1.2 画像診断	31
1. 超音波検査	31
2. 排尿時膀胱尿道造影	32
3. 排泄性尿路造影	33
4. 腎核医学検査（腎静態シンチグラフィ）	34
5. MR 尿路撮影	34
3.3.1.3 尿流動態検査	37
1. 尿流測定	37
2. 尿道内圧測定	37
3. 多チャンネル尿流動態検査（multichannel urodynamic study）	38
3.4 治療	43
3.4.1 保存的治療	43
3.4.1.1 生活指導	43
1. 肥満予防	44
2. 運動の推奨	44
3. 水分摂取指導	44
3.4.1.2 行動療法	45
1. 膀胱訓練	45
2. 神経変調療法	45
3. 排便コントロール	45
3.4.1.3 清潔間欠導尿	46
1. 清潔間欠導尿の効果	47
2. 清潔間欠導尿の開始時期	47
3. 清潔間欠導尿の間隔	48
4. 清潔間欠導尿を行う際の衛生操作について	48
5. カテーテルの種類	48
6. カテーテルの太さ	49
7. 介護者による清潔間欠導尿から自己導尿への自立	49
8. 合併症	49
9. 清潔間欠導尿の課題	50
3.4.1.4 留置カテーテル管理	52
1. 経尿道的留置カテーテル	52
2. 恥骨上膀胱瘻カテーテル	53
3. 間欠式経尿道的留置カテーテル	53
4. 主な合併症	54

3.4.2 薬物治療	55
3.4.2.1 抗コリン薬	56
1. オキシブチニン (oxybutynin)	58
2. オキシブチニン経皮吸収型製剤 (oxybutynin patch)	59
3. プロピベリン (propiverine)	60
4. トルテロジン (tolterodine)	60
5. ソリフェナシン (solifenacin)	61
6. イミダフェナシン (imidafenacin)	61
7. フェソテロジン (fesoterodine)	61
3.4.2.2 β_3 アドレナリン受容体作動薬	63
3.4.2.3 ボツリヌス毒素, その他の薬物	64
1. ボツリヌス毒素 (botulinum toxin)	64
2. α 遮断薬, コリン作動薬, 三環系抗うつ薬	66
3.4.2.4 抗菌薬	67
3.4.3 手術治療	69
3.4.3.1 逆流防止術	70
1. 二分脊椎における逆流防止術の位置付け	70
2. 適応と術式	71
3. 膀胱拡大術と逆流防止術	71
3.4.3.2 消化管利用膀胱拡大術	73
1. 膀胱拡大術の適応	73
2. 腹壁導尿路・膀胱尿管逆流防止術の併用	74
3. 長期合併症	74
4. 膀胱拡大術の評価に関する問題	75
3.4.3.3 尿失禁防止術	76
1. 膀胱頸部形成術	77
2. 尿道スリング手術	78
3. 人工括約筋埋め込み術	78
4. 膀胱頸部閉鎖術 (導尿路造設術併用)	79
5. 尿禁制手術と QOL	79
3.4.3.4 尿路変向術	80
1. 二分脊椎に対する尿路変向術の意義と現況	81
2. 術式の種類と適応	81
3. 合併症	82
4 Clinical Questions (CQ)	83
CQ1 ■ 二分脊椎の患者において, 腎障害の危険因子には どのようなものがあるか?	83
CQ2 ■ 二分脊椎の患者において, 症候性尿路感染の危険因子には どのようなものがあるか?	85
CQ3 ■ 二分脊椎の患者において, 尿失禁の危険因子には どのようなものがあるか?	87
CQ4 ■ 脊髄髄膜瘤で出生した患児に対して, 乳児期 (1 歳未満) に 透視下 (ビデオ) 尿流動態検査を行い, その結果に基づいて 予防的介入療法を行うことは腎障害防止のために推奨されるか?	88

CQ5 ■ 脊髄髄膜瘤で出生した患児に対して、乳児期(1歳未満)に透視下(ビデオ)尿流動態検査の代わりに排尿時膀胱尿道造影検査のみを行い、その結果に基づいて予防的介入療法を行うことは腎障害防止のために推奨されるか？	91
CQ6 ■ 二分脊椎の患者に対して、清潔間欠導尿は、それ以外の尿路管理法と比べて、腎障害の発生を軽減するために推奨されるか？	93
CQ7 ■ 二分脊椎の患者に対して、清潔間欠導尿は、それ以外の尿路管理法と比べて、症候性尿路感染の発生を軽減するために推奨されるか？	95
CQ8 ■ 二分脊椎の患者に対して、清潔間欠導尿は、それ以外の尿路管理法と比べて、尿失禁を軽減するために推奨されるか？	98
CQ9 ■ 清潔間欠導尿の適応と考えられる二分脊椎患児に対して、諸般の事情で清潔間欠導尿ができない場合、自排尿、膀胱瘻カテーテル留置、尿道カテーテル留置、cutaneous vesicostomy(膀胱皮膚瘻造設術)のうち、いずれの尿路管理法が推奨されるか？	100
CQ10 ■ 膀胱尿管逆流を認める清潔間欠導尿管理中の二分脊椎患者に対して、予防的に抗菌薬を投与することは、投与しない場合に比べて、症候性尿路感染の発生を軽減するために推奨されるか？	103
CQ11 ■ 清潔間欠導尿中の二分脊椎患者に対して、抗コリン薬の投与は腎障害の発生を軽減するために推奨されるか？	104
CQ12 ■ 清潔間欠導尿中の二分脊椎患者に対して、抗コリン薬の投与は症候性尿路感染の発生を軽減するために推奨されるか？	106
CQ13 ■ 清潔間欠導尿中の二分脊椎患者に対して、抗コリン薬の投与は尿失禁を軽減するために推奨されるか？	107
CQ14 ■ 保存的治療に抵抗性の膀胱蓄尿機能障害のある二分脊椎患者に対して、ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法は推奨されるか？	109
CQ15 ■ 保存的治療に抵抗性の膀胱蓄尿機能障害のある二分脊椎患者に対して、膀胱拡大術は推奨されるか？	111
CQ16 ■ 保存的治療に抵抗性の二分脊椎患者の尿失禁に対して、手術療法〔膀胱頸部形成術、尿道スリング手術、人工括約筋埋め込み術、膀胱頸部閉鎖術(導尿路造設術併用)〕は、尿禁制獲得のために推奨されるか？	113
16-1 ■ 保存的治療に抵抗性の二分脊椎患者の尿失禁に対して膀胱頸部形成術は、尿禁制獲得のために推奨されるか？	114
16-2 ■ 保存的治療に抵抗性の二分脊椎患者の尿失禁に対して尿道スリング手術は、尿禁制獲得のために推奨されるか？	115
16-3 ■ 保存的治療に抵抗性の二分脊椎患者の尿失禁に対して人工括約筋埋め込み術は、尿禁制獲得のために推奨されるか？	115
16-4 ■ 保存的治療に抵抗性の二分脊椎患者の尿失禁に対して膀胱頸部閉鎖術(導尿路造設術併用)は、尿禁制獲得のために推奨されるか？	116
CQ17 ■ 身体的な理由で尿道からの自己導尿が困難な二分脊椎患者に対して、腹壁禁制導尿路造設術は推奨されるか？	117
CQ18 ■ 脊髄係留症候群の患児に対する係留解除手術は、下部尿路機能の保持あるいは改善のために推奨されるか？	119
索引	122

1

ガイドラインの定義・目的・作成組織・背景・作成方針等

1.1 ガイドラインの定義・目的

本ガイドラインは、二分脊椎患者の下部尿路機能障害の診療にかかわる機会のある医療従事者(泌尿器科医, 小児外科医, 小児科医, リハビリテーション科医, 脳神経外科医, 整形外科医, 看護師, 理学療法士, 作業療法士, ケースワーカー)に対して, これらの患者の下部尿路機能障害に関する, 現時点での標準的な診断と治療法の指針を提供することを目的として作成され, ガイドラインの作成・整備を通じて, これらの患者の腎機能の保持・症候性尿路感染の防止・尿禁制の獲得を目指すものである。

ガイドラインの根拠にかかわる情報収集(文献検索・検討)においては, 「研究デザインによる視点」のみならず「臨床的意義による視点」を重視し, 内容は具体的で二分脊椎患者の下部尿路機能障害の実情を反映したものとする。

1.2 作成組織

本ガイドラインの作成主体は, 日本排尿機能学会ならびに日本泌尿器科学会であり, 両学会が承認した作成委員会(p.iv 参照)が作成にあたった。

1.3 作成の背景

本ガイドラインは, 2005年に日本排尿機能学会が編集し, 日本泌尿器科学会の推薦を得て刊行された「二分脊椎症に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン」を改訂するものである。作成の背景として, 以下に示す3つの臨床重要課題がある。

1. 腎機能の保持

二分脊椎, 特に脊髄髄膜瘤の患者は生涯にわたって, 神経因性下部尿路機能障害のため, 腎機能障害をきたしやすいことが知られている。したがって, その危険因子を把握し, 早期にその防止に努めることは診療上重要な課題である。特に, 出生時には診断が明らかである脊髄髄膜瘤患児については, 早期に腎尿路超音波検査, 膀胱尿道造影検査, 尿流動態検査等でその危険因子を把握することが求められるが, 診断方法の選択, 実施時期, 実施間隔についてのガイダンスが必要である。

清潔間欠導尿(clean intermittent catheterization: CIC)の導入によって上部尿路合併症の発生は激減した。その導入時期について, 先行する欧州泌尿器科学会(EAU)のガイドラインでは, 出生後すぐに行うことを勧めている。本ガイドラインの前版では, 検査で危険因子の存在を認めた時に考慮するとなっている。その導入時期についての決定が必

要である。危険因子である高圧蓄尿の改善に有用であると考えられる抗コリン薬は小児での RCT は乏しいが、その適応についてガイダンスが必要となる。

2. 症候性尿路感染の防止

CIC により症候性尿路感染の頻度は低下したが、症候性尿路感染が発生すると、敗血症への進展の危険、腎機能への影響、医療資源の投入、保育園、学校の病欠など多くの悪影響を与えるので、その的確な予防法および治療法のガイダンスが必要である。

3. 尿禁制の獲得

排泄は、社会生活を送る上で人間の尊厳にかかわる根源的な行為であり、その障害に対する治療ならびに対処は QOL 上重要な課題である。尿失禁や腎機能障害や尿路感染などの合併症なく安全に、排尿管理できることが望まれる。このような尿路管理が、CIC や手術等の侵襲的な治療を行わずに達成できることが理想的である。

患児の成長に伴い、患児の self-esteem の確立や患児ならびその家族の QOL 向上を含めた包括的なアウトカム評価が問われている。社会的に許容される尿禁制の獲得が重要な目標となる。そのための CIC の適応、抗コリン薬の使用法のガイダンスが必要になるとともに、それらが無効であった場合の手術療法などの侵襲的な治療法の適応と実施時期のガイダンスが必要である。

1.4 作成方針

Minds 診療ガイドライン作成の手引きを参照として作成委員会が行い、評価を日本排尿機能学会、日本泌尿器科学会、日本小児泌尿器科学会、日本脊髄障害医学会が行った。

1.4.1 対象

二分脊椎に伴う神経障害が疑われる小児・成人を対象患者とし、その下部尿路機能障害の診断法と治療方針を扱う。他の神経疾患（脳性麻痺、脊髄損傷など）によることが明らかな下部尿路機能障害や神経障害が否定的な患者の下部尿路機能障害（非神経因性下部尿路機能障害）は対象外とする。

1.4.2 作成の原則

EBM の手法に基づいて作成することを原則とした（Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007, Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2014 参照）。

1.4.3 ガイドラインの構成

アルゴリズム、基本知識、Clinical Questions (CQ) からなる三部構成とした。まず、アルゴリズムで診療の標準的指針を提示し、その背景と根拠を基本知識と CQ の中で解説した。特に、CQ では、重要な臨床課題として、医療者が臨床現場で遭遇する疾病の病因、治療法やその選択、予後などに関しガイドラインで回答すべきものを取り上げ、可能な限り、わかりやすい具体的表現を用いた。また、形式は、できるかぎりワンセン

表1 論文のエビデンスレベル (レビューは基本的に含めない)

レベル	内容	
I	大規模 RCT で結果が明らかな研究 *	*メタアナリシス/システマティックレビュー： レベルの評価は、個別に取り扱う。 RCT: ランダム化比較試験
II	小規模な RCT で結果が明らかな研究	
III	無作為割り付けによらない研究	
IV	前向き対照のない研究	
V	後ろ向きの症例研究か専門家の意見	

表2 エビデンスレベル分類 (質の高いもの順)

レベル	内容
1	複数の大規模 RCT に裏付けられる
2	単独の大規模 RCT または複数の小規模 RCT に裏付けられる
3	無作為割り付けによらない比較対照研究に裏付けられる
4	前向き対照のない観察研究 (コホート研究, 症例対照研究, 横断研究) に裏付けられる
5	後ろ向きの症例研究か専門家の意見に裏付けられる

テンスの疑問文形式で、以下のような PICO 方式とした。

P: patient, population, problem (どのような患者, 集団, 病態に)

I: intervention, indicator, exposure (どのような診断, 治療を行ったら)

C: comparison, control (対照, 標準的治療と比べて)

O: outcome (どのような違いがあるか)

1.4.4 文献検索の範囲

文献検索の範囲は、以下の①であるが、必要に応じて②の範疇のものも加えた。

- ① MEDLINE/PubMed, 医学中央雑誌 (医中誌 Web), Cochrane library で検索した臨床研究のシステマティックレビュー, メタアナリシス, ランダム化比較試験, 非ランダム化比較試験, コホート研究, 横断研究, 症例対照研究などの分析疫学的研究, 症例報告や症例集積研究などの記述的研究, 診療ガイドライン, その他の臨床研究に関する文献。
- ② 上記以外の診療ガイドライン, 総説, 専門的見地からの意見, 成書。

1.4.5 文献検索期間

初版の収集期間の終了時点である 2004 年 1 月から 2015 年 9 月までとした。

1.4.6 エビデンスレベル (表 1, 2)

エビデンスレベルは、原則として研究デザインによる科学的妥当性を根拠とした。

1.4.7 推奨グレード (表 3)

推奨グレードは、あくまで臨床研究ならびに疫学研究などの文献から得られた情報を根拠とするものである。まず、① エビデンスレベル, ② 同じ結論に至るエビデンスの多さ, ばらつきの少なさ, ③ 臨床的有効性の大きさ, ④ 临床上の適用性の広さ, ⑤ 合

表3 推奨グレード

グレード	推奨度
A	強い根拠があり、行うよう強く勧められる。 (少なくとも一つの有効性を示すレベルⅠもしくは良質のレベルⅡのエビデンスがある)
B	根拠があり、行うよう勧められる。 (少なくとも一つ以上の有効性を示す質の劣るレベルⅡか良質のレベルⅢあるいは非常に良質なレベルⅣのエビデンスがある)
C1	根拠はないが、行うよう勧められる。 (質の劣るレベルⅢ～Ⅳ、良質な複数のレベルⅤのエビデンスがある)
C2	根拠がないので、行わないよう勧められる。 (有効のエビデンスがないか、無効または有害のエビデンスがある)
D	無効または害を示す根拠があり、行わないよう勧められる。 (無効あるいは有害であることを示す良質のエビデンスがある)
保留	推奨グレードを決定できない。

併症の少なさ、⑥医療コストの多寡等の順で検討し、次に、総合的評価を加え、決定した。

しかし、文献レビューの結果、検討対象が二分脊椎かつ小児という特殊性から、エビデンスレベルの高い臨床あるいは疫学研究がほとんどないことが明らかとなった。このため、大部分の推奨グレードの決定に際しては、③、④、⑤の事項を重視し、作成委員による議論を踏まえて最終的な決定を行った。作成委員会の審議において意見の一致をみない場合には、投票を行って決定した。その場合、委員14名の70%を越える10名以上の賛成をもって決定とした。

1.4.8 文献の記載方法

診断、治療に関する論文には、文末に論文のレベル(表1参照)を付けた。ガイドライン、総説には論文のレベルを付けずに(ガイドライン、総説)と記載した。

1.4.9 略語一覧

下表には本文中にしばしば使用されている略語をまとめて示した。各章の本文で断りなく略語を使用することがある。

略語	英語	日本語
CIC	clean intermittent catheterization	清潔間欠導尿
DLPP	detrusor leak point pressure	排尿筋漏出時圧
DO	detrusor overactivity	排尿筋過活動
DSD	detrusor sphincter dyssynergia	排尿筋括約筋協調不全
OAB	overactive bladder	過活動膀胱
QOL	quality of life	生活の質
RCT	randomized controlled trial	無作為化比較試験
UDS	urodynamic study	尿流動態検査
UTI	urinary tract infection	尿路感染
VUR	vesicoureteral reflux	膀胱尿管逆流

1.5 評価・最終化・公開

1.5.1 評価

評価は、日本排尿機能学会、日本泌尿器科学会、日本小児泌尿器科学会、ならびに日本脊髄障害医学会が推薦する委員によって構成された評価委員会 (p. iv 参照) が実施した。評価委員は個別にコメントを提出し、各コメントに対して作成委員会はガイドラインを変更する必要性を討議して対応を決定した。

1.5.2 最終化

日本泌尿器科学会ならびに日本排尿機能学会の理事にコメントを求め、両学会のホームページ上で公開し、パブリックコメントを求めた。また、第 23 回日本排尿機能学会会期中に公聴会を開催して意見を求めた。理事からのコメントならびにパブリックコメント、公聴会での意見に対しても上記と同様に対応し、最終版に反映させた。

1.5.3 公開

公開の方法は書籍の発行をもって行うこととした。発刊後は速やかに日本泌尿器科学会の JUA Academy ならびに日本排尿機能学会会員専用ページに PDF で公開する。

1.6 使用上の注意

ガイドラインの内容については学会が責任を負うが、個々の患者の診療結果に関する直接の責任は治療を担当したもの (医師、病院等) に帰属すべきものであり、学会が責任を負うものではない。また、保険医療の審査基準や医事紛争・医療訴訟の資料として用いることを目的としたものではない。

1.7 利益相反

本ガイドラインは社会貢献を目的として作成されたものである。各委員個人と企業間との講演活動等を通じた利益相反は存在する。しかし、本ガイドラインの勧告内容は、科学的根拠に基づくものであり、特定の団体や製品・技術との利害関係により影響を受けたものではない。なお、各委員個人の利益相反は、日本泌尿器科学会ならびに日本排尿機能学会の規約に則り学会への開示が行われている。

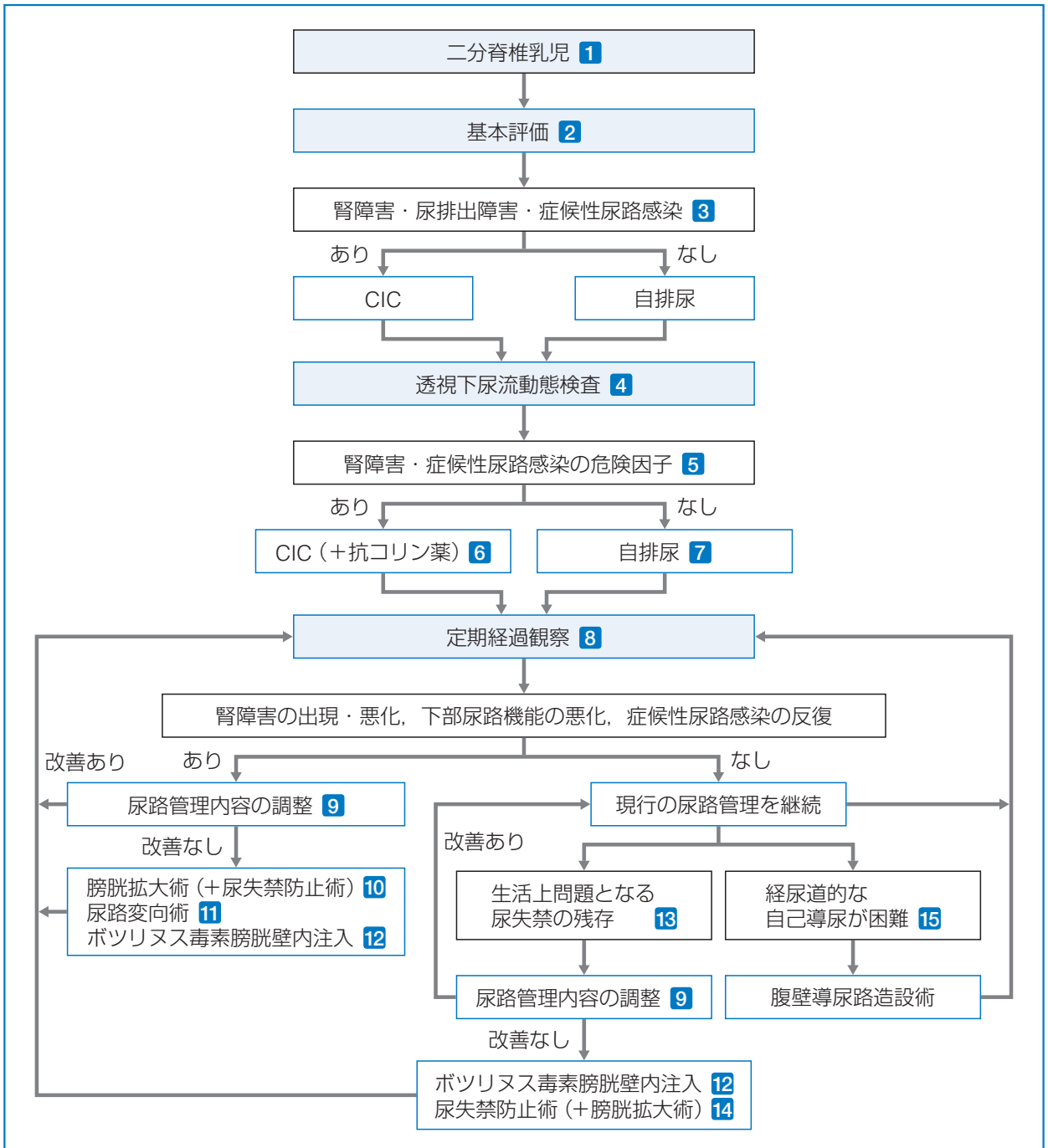
1.8 作成資金

本ガイドライン作成にかかる資金は、日本排尿機能学会のガイドライン作成助成金によるものであり、ガイドラインの内容の公平性を左右するような民間企業等からの支援を受けたものではない。

2

診療アルゴリズム

● 新生児期・乳児期に診断された二分脊椎患児の下部尿路機能障害診療アルゴリズム



新生児期・乳児期に診断された二分脊椎患児の下部尿路機能障害診療アルゴリズムの解説

1 二分脊椎

本アルゴリズムでは新生児期または乳児期に専門医にコンサルテーションされた嚢胞性二分脊椎（脊髄膜瘤 他）および脊髄脂肪腫とこれに伴う脊髄円錐部低位が確認された潜在性二分脊椎の患児を想定している。この時期以降にコンサルテーションされた患者についても、このアルゴリズムを参考に診療を行う。

⇒ 3.2 病態

2 基本評価

病歴聴取，腰仙髄領域の神経学的診察を中心とした身体所見，尿検査，尿培養，排尿記録，腎尿路超音波検査，残尿測定（膀胱の過伸展状態の評価），血清クレアチニン測定

⇒ 3.3 診断

3 腎障害（上部尿路障害と腎機能障害）・尿排出障害・症候性尿路感染

水腎症，残尿が多いことが推測される持続的な膀胱過伸展状態，症候性尿路感染のいずれかを認める場合には可及的すみやかに清潔間欠導尿（clean intermittent catheterization: CIC）を開始する。いずれも認めなかった場合には自排尿とするが，最終的な尿路管理法決定まで腎障害・尿排出障害・症候性尿路感染の発生の有無を定期的に評価する。自排尿としての手圧排尿（bladder expression）は原則的に推奨しない。

4 透視下尿流動態検査

嚢胞性二分脊椎の新生児では閉鎖術後 6～12 週を目安に実施する。透視下を実施することが困難な場合には，排尿時膀胱尿道造影と尿流動態検査を別々に行ってもよい。

⇒ 3.3 診断，CQ1，CQ5

5 腎障害・症候性尿路感染の危険因子

排尿筋過活動，低コンプライアンス膀胱（ $<10 \text{ mL/cmH}_2\text{O}$ ），排尿筋括約筋協調不全，排尿筋漏出時圧高値（ $>40 \text{ cmH}_2\text{O}$ ），膀胱尿管逆流（VUR）などが腎障害・症候性尿路感染の危険因子となる。VUR や水腎症，症候性尿路感染を認めた場合には腎シンチグラフィの実施を考慮する。

⇒ 3.3 診断，CQ1，CQ2

6 CIC（+抗コリン薬）

腎障害・症候性尿路感染の危険因子を認めた場合には，原則的に「予防的介入療法」の立場をとり CIC を導入する。尿流動態検査の所見によっては抗コリン薬の併用を考慮する。VUR を認める CIC 管理中の患者に対する抗菌薬の予防投与は一律に行うべきではない。

⇒ 3.4.1.3 清潔間欠導尿，3.4.2.1 抗コリン薬，3.4.2.2 抗菌薬，CQ4，CQ6，CQ7，CQ10，CQ11，CQ12

腎障害や症候性尿路感染の危険因子を認めるにもかかわらず諸般の事情でCICが実施できない場合、特に腎障害がすでにあるか症候性尿路感染を反復する場合にはcutaneous vesicostomy（膀胱皮膚瘻造設術）を検討する。

⇒ 3.4.3.4 尿路変向術, CQ9

7 自排尿

危険因子を認めない場合には自排尿で経過観察とするが、将来的にCICが必要になる可能性（例：尿失禁に対する手術療法実施後）やCICが尿禁制にも寄与する可能性を期待してCICを導入してもよい。ただし、回数に関しては、介護者の負担を考慮の上、患者ごとに慎重に検討する。

⇒ 3.4.1.3 清潔間欠導尿, 3.4.2.1 抗コリン薬, 3.4.3.3 尿失禁防止術, CQ8, CQ13, CQ16

8 定期経過観察

少なくとも3～4カ月ごとに問診、排尿記録（CIC施行例では導尿の記録）、尿検査を実施する。腎尿路超音波検査は小児期には6カ月ごと、成人では年1回実施する。透視下尿流動態検査は嚢胞性二分脊椎においては学童期までは年1回、学童期から思春期は隔年での実施を目安として患者ごとに適宜調整する。成人では患者ごとに実施の必要性を検討する。一方、脊髄脂肪腫が確認された二分脊椎については、病態に幅があることを考慮し、被曝と侵襲性の問題から患者ごとに実施の必要性やその頻度を検討する。

⇒ 3.3 診断

9 尿路管理内容の調整

CICの導入、CICの実施状況の確認と再指導、抗コリン薬の開始や投与量の再検討、服薬状況の確認と服薬指導、夜間の膀胱過伸展防止目的の間欠式経尿道的留置カテーテルの導入などを検討する。二次性脊髄係留症候群が関与する場合もあるので、検査所見によっては脊髄MRIの実施や脳神経外科へのコンサルテーションを考慮する。

⇒ 3.2 病態, 3.4.1.3 清潔間欠導尿, 3.4.1.4 留置カテーテル管理, 3.4.2.1 抗コリン薬

10 膀胱拡大術（＋尿失禁防止術）

膀胱拡大術は、保存的な尿路管理内容の調整を最大限行っても高圧蓄尿状態が改善しない場合に適応となる。尿道の閉鎖機能障害のために将来的に尿失禁も問題となると考えられた場合には、尿失禁防止術の併用を検討する。

⇒ 3.4.3.2 膀胱拡大術, 3.4.3.3 尿失禁防止術, CQ3, CQ15, CQ16

なお、将来的に固有尿道からの自己導尿が困難であると予想される場合には腹壁導尿路の造設も考慮する（14参照）。また、難治性の便失禁を有する場合には順行性洗腸用のストーマ造設の適応・併用実施も検討する。

11 尿路変向術

年齢などの観点から膀胱拡大術が困難と考えられる場合にはcutaneous vesicostomyが選択肢になりうる。

⇒ 3.4.3.4 尿路変向術

12 ボツリヌス毒素膀胱壁内注入

難治性排尿筋過活動が適応となるが、本邦では未承認である。

⇒ 3.4.2.3 ボツリヌス毒素, その他の薬物, CQ14

13 生活上問題となる尿失禁の残存

学童期から思春期に至っても生活上問題となる尿失禁が残存し、患者が治療を希望する場合には尿失禁に対する積極的治療を考慮する。ただし、まず尿路管理内容の調整 (9 参照) を行い、改善の有無を確認する。

14 尿失禁防止術 (+膀胱拡大術)

尿失禁防止術の成績は術式、性別、膀胱拡大術併用の有無によって異なるので、術前の検査所見に基づいて術式を慎重に選択する。また、尿失禁防止術のみを実施した場合には、術後の腎障害の発生に注意して経過観察を行う必要がある。

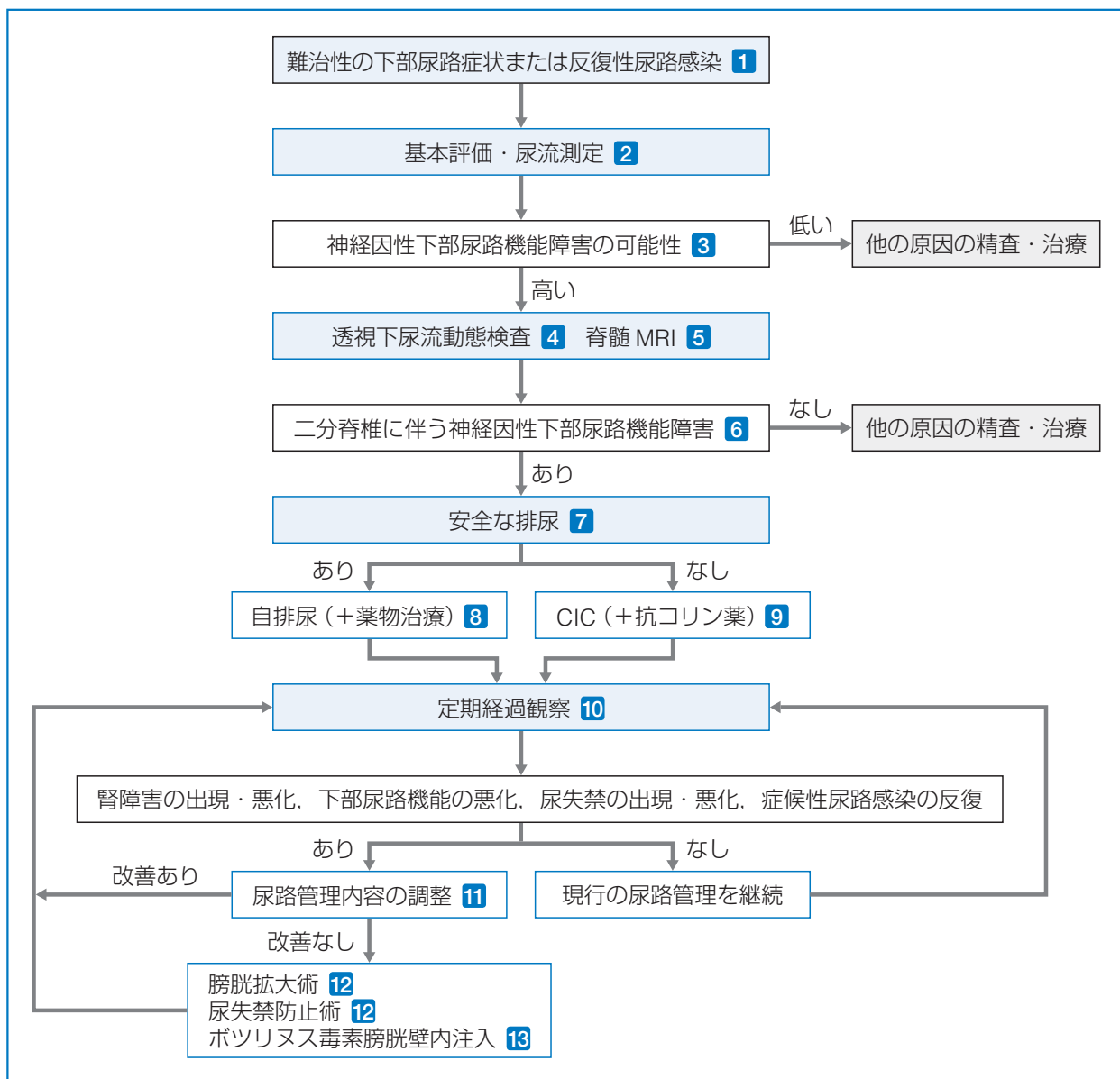
⇒ 3.4.3.2 膀胱拡大術, 3.4.3.3 尿失禁防止術, CQ15, CQ16

15 経尿道的な自己導尿が困難

学童期以降の二分脊椎患者では原則的にCICの実施が必要となる。しかし、股関節開排制限、体幹変形、導尿時の尿道痛などのために固有尿道からの自己導尿が困難な場合には腹壁導尿路の造設を検討する。

⇒ 3.4.1.3 清潔間欠導尿, 3.4.3.4 尿路変向術

● 晩期に発見された潜在性二分脊椎患者の下部尿路機能障害診療アルゴリズム



晩期に発見された潜在性二分脊椎患者の下部尿路機能障害診療アルゴリズムの解説

1 難治性の下部尿路症状または反復性尿路感染

本アルゴリズムでは幼児期～思春期に難治性の下部尿路症状または反復性尿路感染で専門医にコンサルテーションされた潜在性二分脊椎患者を想定している。

⇒ 3.2 病態, 3.3 診断

2 基本評価・尿流測定

基本評価として、病歴・下部尿路症状・排便症状の聴取、性機能の聴取（思春期以降）、日本語版 DVSS*、腰仙部の外表異常の評価と腰仙髄領域の神経学的診察を中心とした身体所見、尿検査、尿培養（必要時に）、排尿記録、腎尿路超音波検査、残尿測定を行い、非侵襲的尿流動態検査として尿流測定を行う。

⇒ 3.3 診断

3 神経因性下部尿路機能障害の可能性

尿流測定上、bell-shaped curve で残尿を認めず、腎尿路超音波検査で形態的な異常を認めない場合には神経因性下部尿路機能障害（neurogenic lower urinary tract dysfunction: NLUTD）の可能性は低いと判断する。NLUTD 以外の尿路疾患の精査を行い、診断を確定した上で適切な治療を行う。NLUTD の可能性が高いと判断した場合には、この時点で脳神経外科あるいは整形外科へのコンサルテーションを考慮してもよい。

⇒ 3.3 診断

4 透視下尿流動態検査

NLUTD の可能性が高いと判断された場合には尿流動態検査を施行する。可能であれば透視下に実施するが、困難な場合には、排尿時膀胱尿道造影と尿流動態検査を別々に行ってもよい。尿流動態検査所見が難治性の下部尿路症状や反復性尿路感染を説明しうる所見であることが重要である。VUR、反復性尿路感染、水腎症を認めた場合には腎シンチグラフィーを行う。透視下尿流動態検査所見上 NLUTD の可能性が高いと判断した場合には脳神経外科あるいは整形外科へのコンサルテーションを考慮する。

⇒ 3.3 診断, CQ1, CQ5

5 脊髄 MRI

腰仙部の外表異常と腰仙髄領域の神経学的診察で異常を認めるなど、二分脊椎に伴う NLUTD が疑われた場合には脊髄 MRI をチェックする。

6 二分脊椎に伴う神経因性下部尿路機能障害

進行性の神経症状を呈し、脊髄 MRI 上、先天性皮膚洞、腰部脂肪腫、終糸肥厚症、割髄症などによる脊髄係留が存在すると考えられた場合には、脊髄係留症候群による NLUTD の可能性が高いと診断し、脳神経外科あるいは整形外科など当該科へのコンサルテーションを早急に行う。

一方、脊髄 MRI で、上記の潜在性二分脊椎に関連する病変は存在しても有意な脊髄係留を認めない場合、単なる椎弓の癒合不全のみを認める場合、あるいは脊髄 MRI で異常を認めない場合には、他の原因による NLUTD あるいは他の尿路疾患を含めた精査を行い、診断を確定した上で適切な治療を行う。なお、これらの症例の中には、乳児期からの subclinical な NLUTD が見過ごされていて、その影響が蓄積された結果として、幼児期～思春期に NLUTD が顕在化したと考えられる症例もある。そのことも念頭に当該科と緊密に連携をとりながら診断を確定することが重要である。

⇒ 3.2 病態, 3.3 診断

* DVSS : Dysfunctional Voiding Symptom Score

7 安全な排尿

排尿管理法としては自排尿と CIC に大きく分かれる。安全な排尿であるかを評価していずれの尿路管理法を選択するか検討する。安全な排尿の暫定的な基準としては、低コンプライアンス膀胱 (<10 mL/cmH₂O), 排尿筋括約筋協調不全, 排尿筋漏出時圧高値 (>40 cmH₂O), 高圧の排尿筋過活動, VUR といった二分脊椎における腎障害の危険因子をいずれも有さないことに加え, 残尿なし, 膀胱変形なし(小川分類 I 度以下), 水腎症なし, 反復性尿路感染なしなどとする。係留解除手術による NLUTD の改善効果については十分に解明されていない点も多く, 術前後とも適切な尿路管理法を選択することが重要である。

⇒ 3.3 診断, CQ1

8 自排尿(+薬物治療)

ここでいう自排尿とは随意排尿を指す。原則として腹圧排尿による自排尿は選択せず CIC とする。病態に応じて適宜薬物治療を追加する。

⇒ 3.4.2 薬物治療

9 CIC(+抗コリン薬)

CIC は新生児期・乳児期に診断された二分脊椎患児のアルゴリズムに準じて実施し, 病態に応じて適宜抗コリン薬を用いる。

⇒ 3.4.1.3 清潔間欠導尿, 3.4.2.1 抗コリン薬, CQ6, CQ7, CQ8, CQ11, CQ12, CQ13

10 定期経過観察

新生児期・乳児期に診断された二分脊椎患児のアルゴリズムに準ずる定期経過観察を行う。

⇒ 3.3 診断

11 尿路管理内容の調整

新生児期・乳児期に診断された二分脊椎患児のアルゴリズムに準ずる尿路管理内容の調整を行う。

⇒ 3.4.1.3 清潔間欠導尿, 3.4.1.4 留置カテーテル管理, 3.4.2.1 抗コリン薬

12 膀胱拡大術, 尿失禁防止術

保存的治療によっても腎障害や尿失禁が改善しない場合に最後の手段として選択される。尿失禁に対して適応とする場合には, 学童期から思春期に至っても生活上問題となる尿失禁が残存し, 患者が治療を希望する場合とする。

⇒ 3.4.3.2 膀胱拡大術, 3.4.3.3 尿失禁防止術, CQ3, CQ15, CQ16

13 ボツリヌス毒素膀胱壁内注入

難治性排尿筋過活動が適応となるが, 本邦では未承認である。

⇒ 3.4.2.3 ボツリヌス毒素, その他の薬物, CQ14

3.1 疫学

要約

二分脊椎の発生頻度には、人種、地域による差がみられるが、分娩1万件に対して3~10人程度の発生頻度が報告され、平均5~7人である。年代による明らかな増減はないが、本邦では分娩1万件あたり2~6人の発生率で、1980年代以降増加傾向が示唆されている。妊娠前からの葉酸摂取が二分脊椎発生予防に有用であることが示されており、食品への葉酸の強制添加は二分脊椎発生率の有意な減少を示すことが報告されている。

PubMed, Cochrane library から spina bifida, neural tube defect, spinal dysraphism, meningocele, epidemiology をキーワードとして検索し、検出された1,339編の論文から疫学に関係する141編を選択し、57編を採用した。医中誌からは、二分脊椎、脊柱管癒合不全、発生率、疫学をキーワードとして検索し、検出された30編から1編を採用した。その他に日本産婦人科医会外表奇形等統計調査、厚生労働省班研究報告書などを資料として参照した。

1. 嚢胞性二分脊椎の発生率

嚢胞性二分脊椎（開放性、顕在性）については、海外では1960年代からの発生頻度に関する報告があり、地域、人種などにより差がみられる。調査の規模や方法の違い、年代による発生頻度の増減、出生前診断による妊娠中絶の影響、食品への葉酸添加による影響などの要因が関与し、報告されている発生頻度にはばらつきが大きい。以下、発生頻度については分娩1万件あたりの発生人数として示す。

前述のように報告により発生頻度のばらつきがあるものの、全体的には1960年代から2010年代の発生頻度に明確な変動はみられない。分娩1万件あたり0.3~30人の発生頻度が報告されているが¹⁻³⁶⁾、3~10人の報告が多く、平均で6.7人、中央値5.7人であった。本邦では1976~1995年の鳥取県での発生頻度が2.3人と報告されており²¹⁾、2002年に報告された厚生労働省の二分脊椎の診断・治療および予防に関する班研究では³⁷⁾、3年間の全国の嚢胞性二分脊椎の発生率は0.7~1.3人と報告されている。また、各年代で行われている日本産婦人科医会外表奇形等統計調査の報告では³⁸⁾、1980年2.2人、1990年3.6人、2000年4.8人、2010年5.7人と過去30年にわたり発生頻度の増加傾向が示唆されているが、実際の発生頻度については、本調査には妊娠中絶例が含まれていないため、より高いと推測される。

年代による発生頻度の変動に関与する要因として、後述する葉酸摂取に関するもの以外に、出生前診断と妊娠中絶により発生率が低下したという報告もある^{26, 27, 29)}。年代による自然変動については、変動なし⁵⁾、増加³⁾、減少^{15, 18)}、それぞれの報告があるが、各国各地域の報告を包括的に検討すれば大きな増減はない。ヨーロッパ 19 カ国で行われた 1991～2011 年の長期 20 年間の縦断疫学調査においても有意な変動はみられていないと報告されている³⁹⁾。

2. リスク要因

発生頻度に明確な男女差は報告されていない。二分脊椎発生が出産月で変動があるという報告もあるが^{30, 40)}一定せず、季節変動はないという報告もある^{9, 36, 41)}。国別、あるいは地域による発生率の差はあるものの^{12, 23, 28)}一定の傾向はない。

米国での疫学調査では、ラテン系人種に多く、次いで白人、黒人で、アジア系人種で最も少ないと報告されている^{23, 42, 43)}。妊娠中の喫煙、飲酒、カフェイン摂取は発生率とは関係ないという調査があるが^{44, 45)}、本邦では喫煙との関連を推測する報告もある⁴⁶⁾。その他、3等親族内の二分脊椎の存在、抗てんかん薬の内服、低出生体重児もリスク要因としてあげられている⁴⁾。

3. 潜在性二分脊椎の発生頻度

潜在性二分脊椎（脊椎骨椎弓の癒合不全）の診断には X 線検査を要することから、正確な疫学調査の実施が難しく、報告も少ない。海外ではスロバキアの小児病院における X 線撮影による評価（250 名）では発見率 28% で男女差なし⁴⁷⁾、米国での X 線による評価（3,100 名）では 12.4% で男性と白人に多く、年齢とともに減少⁴⁸⁾、英国の健常成人ボランティア（2,707 名）の X 線による評価では 23% で男性に 2 倍多く若年ほど多い⁴⁹⁾と報告されている。本邦では平成 20 年、21 年度の阪神地区脊椎検診受診者 17,743 名の全脊椎 X 線撮影で 20% にみられ、女性が男性より 5.8 倍多かった⁵⁰⁾と報告されている。

4. 葉酸摂取と発生率

脊柱管癒合不全の発生に葉酸欠乏が重要な要因であることが判明し、妊娠前からの葉酸摂取が同異常の予防に有用であることが示唆され⁵¹⁾、本邦でも 2,693 例の症例対照研究により、葉酸補助食品を妊娠前から摂取すると二分脊椎患児を出産するオッズ比は 0.5 に減少することが報告されている²⁾。

1990 年頃から妊娠可能な女性については、脊柱管癒合不全の発症リスクを低減させるため 1 日 400 μg の葉酸を摂取することが多くの国や地域で推奨され、1992 年米国疾病管理センター（CDC）は妊娠可能な年齢のすべての女性に 1 日当たり 400 μg の葉酸を摂取するよう勧告し、英国においても妊娠を予定しているすべての女性が葉酸を多く含む食品と強化食品の摂取に加え、葉酸 400 μg を含むいわゆる栄養補助食品を摂取することを勧告している。さらに、本邦でも 2000 年に厚生労働省が「食品からの葉酸摂取に加えて、いわゆる栄養補助食品から 1 日 400 μg の葉酸を摂取すれば、神経管閉鎖

障害の発症リスクが集団としてみた場合に低減することが期待できる旨情報提供を行う」よう都道府県および関連学会に通知を行っている⁵²⁾。

多くの先進国で葉酸摂取が推奨され、その後の二分脊椎の発生頻度についての調査が行われているが、オーストラリアで二分脊椎発生率の減少が得られたという報告があるものの⁵³⁾、前述のヨーロッパ19カ国の1991～2011年の20年間の調査³⁹⁾やデンマークの調査⁵⁴⁾では二分脊椎発生率の減少は得られていない。本邦でも厚生労働省通達にもかかわらず発生率の低下はみられず⁴⁾、むしろ増加傾向にある。他方、米国では1998年から穀類100gにつき葉酸140 μ gを添加する政策が開始され、当初は二分脊椎の有意な発生率の低下はみられなかったが^{55,56)}、以後カナダをはじめ84カ国で穀類などへの葉酸添加が義務付けられ、その後の調査では葉酸添加の義務化により二分脊椎を含む脊柱管癒合不全の発生率が統計学的に有意に低下し⁵⁷⁾、19～57%の発生率の低下が報告されている^{8, 11, 15, 16, 20, 53, 58-61)}。食品への葉酸摂取の強制添加あるいは任意摂取による二分脊椎発生率のシステマティックレビューとメタアナリシスによる検討では、任意摂取に比べて食品への強制添加において、発生率が有意に低下したことが示されている¹⁾。

参考文献

- 1) Atta CA, Fiest KM, Frolkis AD, Jette N, Pringsheim T, St Germaine-Smith C, Rajapakse T, Kaplan GG, Metcalfe A. Global birth prevalence of spina bifida by folic acid fortification status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Public Health* 2016; 106: 159, e24-e34
- 2) Kondo A, Morota N, Date H, Yoshifuji K, Morishima T, Miyazato M, Shirane R, Sakai H, Pooh KH, Watanabe T. Awareness of folic acid use increases its consumption, and reduces the risk of spina bifida. *Br J Nutr* 2015; 114: 84-90
- 3) Nasri K, Ben Fradj MK, Aloui M, Ben Jemaa N, Masmoudi A, Elmay MV, Marrakchi R, Siala Gaigi S. An increase in spina bifida cases in Tunisia, 2008-2011. *Pathol Res Pract* 2015; 211: 369-73
- 4) Kondo A, Morota N, Ihara S, Saisu T, Inoue K, Shimokawa S, Fujimaki H, Matsuo K, Shimosuka Y, Watanabe T. Risk factors for the occurrence of spina bifida (a case-control study) and the prevalence rate of spina bifida in Japan. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2013; 97: 610-5
- 5) Lloyd JC, Wiener JS, Gargollo PC, Inman BA, Ross SS, Routh JC. Contemporary epidemiological trends in complex congenital genitourinary anomalies. *J Urol* 2013; 190 (4 Suppl): 1590-5
- 6) Boo NY, Cheah IG, Thong MK; Malaysian National Neonatal Registry. Neural tube defects in Malaysia: data from the Malaysian National Neonatal Registry. *J Trop Pediatr* 2013; 59: 338-42
- 7) Zhang X, Li S, Wu S, Hao X, Guo S, Suzuki K, Yokomichi H, Yamagata Z. Prevalence of birth defects and risk-factor analysis from a population-based survey in Inner Mongolia, China. *BMC Pediatr* 2012; 12: 125
- 8) Barboza Argüello Mde L, Umaña Solís LM. Impact of the fortification of food with folic acid on neural tube defects in Costa Rica. *Rev Panam Salud Publica* 2011; 30: 1-6
- 9) Beyer DA, Diedrich K, Weichert J, Kavallaris A, Amari F. Seasonality of spina bifida in Northern Germany. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 849-54
- 10) Shin M, Besser LM, Siffel C, Kucik JE, Shaw GM, Lu C, Correa A; Congenital Anomaly Multistate Prevalence and Survival Collaborative. Prevalence of spina bifida among children and adolescents in 10 regions in the United States. *Pediatrics* 2010; 126: 274-9
- 11) Amarín ZO, Obeidat AZ. Effect of folic acid fortification on the incidence of neural tube defects. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010; 24: 349-51
- 12) Petrova JG, Vaktskjold A. The incidence of neural tube defects in Norway and the Arkhangelskaja Oblast in Russia and the association with maternal age. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88: 667-72
- 13) Canfield MA, Marengo L, Ramadhani TA, Suarez L, Brender JD, Scheuerle A. The prevalence and predictors of anencephaly and spina bifida in Texas. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009; 23: 41-50
- 14) Hernández-Herrera RJ, Alcalá-Galván LG, Flores-Santos R. Neural defect prevalence in 248,352 consecutive

- newborns. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2008; 46: 201–4
- 15) Shin M, Besser LM, Correa A. Prevalence of spina bifida among children and adolescents in metropolitan Atlanta. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008; 82: 748–54
 - 16) De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Lowry RB, Evans JA, Van den Hof MC, Crowley M, Uh SH, Zimmer P, Sibbald B, Fernandez B, Lee NS, Niyonsenga T. Spina bifida before and after folic acid fortification in Canada. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008; 82: 622–6
 - 17) Gotalipour MJ, Mobasheri E, Vakili MA, Keshtkar AA. Epidemiology of neural tube defects in northern Iran, 1998–2003. *East Mediterr Health J* 2007; 13: 560–6
 - 18) Nikkilä A, Rydhström H, Källén B. The incidence of spina bifida in Sweden 1973–2003: the effect of prenatal diagnosis. *Eur J Public Health* 2006; 16: 660–2
 - 19) Zlotogora J, Amitai Y, Kaluski DN, Leventhal A. Surveillance of neural tube defects in Israel. *Isr Med Assoc J* 2002; 4: 1111–4
 - 20) Ray JG, Meier C, Vermeulen MJ, Boss S, Wyatt PR, Cole DE. Association of neural tube defects and folic acid food fortification in Canada. *Lancet* 2002; 360: 2047–8
 - 21) Ehara H, Ohno K, Ohtani K, Koeda T, Takeshita K. Epidemiology of spina bifida in Tottori Prefecture, Japan, 1976–1995. *Pediatr Neurol* 1998; 19: 199–203
 - 22) Cornel MC, Leurquin P, de Walle HE, Staal-Schreinemachers AL, Beekhuis JR. Epidemiology of prenatal diagnosis and selective pregnancy termination because of fetal neural tube defects in the Netherlands in comparison to other European countries. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141: 2239–44
 - 23) Lary JM, Edmonds LD. Prevalence of spina bifida at birth—United States, 1983–1990: a comparison of two surveillance systems. *MMWR CDC Surveill Summ* 1996; 45: 15–26
 - 24) Borman B, Cryer C. The prevalence of anencephalus and spina bifida in New Zealand. *J Paediatr Child Health* 1993; 29: 282–8
 - 25) Brazeau NK, Wentz SJ, Hansen AM, Holmes TM. An epidemiologic study of neural tube defects: Delta County, Michigan, 1969–1988. *Fam Pract Res J* 1992; 12: 205–12
 - 26) Davis CF, Young DG. The changing incidence of neural tube defects in Scotland. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 516–8
 - 27) EUROCAT Working Group. Prevalence of neural tube defects in 20 regions of Europe and the impact of prenatal diagnosis, 1980–1986. *J Epidemiol Community Health* 1991; 45: 52–8
 - 28) Xiao KZ. Epidemiology of neural tube defects in China. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1989; 69: 189–91
 - 29) Lüder S, Schulte FJ. Prevalence and geographic distribution of spina bifida aperta in West Germany. *Klin Padiatr* 1989; 201: 73–7
 - 30) Stoll C, Dott B, Roth MP, Alembik Y. Etiologic and epidemiologic aspects of neural tube defects. *Arch Fr Padiatr* 1988; 45: 617–22
 - 31) Haase J, Green A, Hauge M, Holm NV, Mathiasen H. A cohort study of neural tube defects (NTD) in Denmark covering the first seven years of life. *Childs Nerv Syst* 1987; 3: 117–20
 - 32) Winsor EJ, Brown BS. Prevalence and prenatal diagnosis of neural tube defects in Nova Scotia in 1980–84. *CMAJ* 1986; 135: 1269–73
 - 33) Journel H, Le Marec B, Parent P, Roussey M. Evaluation of the incidence of anencephaly and spina bifida in Brittany (1975–1984). *Rev Epidemiol Sante Publique* 1986; 34: 373–81
 - 34) Castilla EE, Orioli IM. Epidemiology of neural tube defects in South America. *Am J Med Genet* 1985; 22: 695–702
 - 35) Koch M, Fuhrmann W. Epidemiology of neural tube defects in Germany. *Hum Genet* 1984; 68: 97–103
 - 36) Sever LE. An epidemiologic study of neural tube defects in Los Angeles County II. Etiologic factors in an area with low prevalence at birth. *Teratology* 1982; 25: 323–34
 - 37) 阿部俊昭. 二分脊椎症の診断・治療及び予防に関する研究, 総括研究報告. 厚生労働省 精神・神経疾患研究委託 (11 指-9) 平成 13 年度研究報告書. 2002; 1–3
 - 38) 日本産婦人科医学会外表奇形調査, 横浜市立大学国際クリアリングハウス・先天異常モニタリングセンター日本支部: JAOG, ICBDSR (International Cleaninghouse for Birth Defects Surveillance and Research), p130, Japan. <http://www.icbdsr.org/filebank/documents/ar2005/Report2013.pdf>
 - 39) Khoshnood B, Loane M, de Walle H, Arriola L, Addor MC, Barisic I, Beres J, Bianchi F, Dias C, Draper E, Garne E, Gatt M, Haeusler M, Klungsoyr K, Latos-Bielenska A, Lynch C, McDonnell B, Nelen V, Neville AJ, O’Mahony MT, Queisser-Luft A, Rankin J, Rissmann A, Ritvanen A, Rounding C, Sipek A, Tucker D, Verellen-Dumoulin C, Wellesley D, Dolk H. Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe:

- population based study. *BMJ* 2015; 351: h5949
- 40) Maclean MH, MacLeod A. Seasonal variation in the frequency of anencephalus and spina bifida births in the United Kingdom. *J Epidemiol Community Health* 1984; 38: 99–102
 - 41) Jorde LB, Fineman RM, Martin RA. Epidemiology and genetics of neural tube defects: an application of the Utah Genealogical Data Base. *Am J Phys Anthropol* 1983; 62: 23–31
 - 42) Feuchtbaum LB, Currier RJ, Riggle S, Roberson M, Lorey FW, Cunningham GC. Neural tube defect prevalence in California (1990–1994): eliciting patterns by type of defect and maternal race/ethnicity. *Genet Test* 1999; 3: 265–72
 - 43) Shaw GM, Jensvold NG, Wasserman CR, Lammer EJ. Epidemiologic characteristics of phenotypically distinct neural tube defects among 0.7 million California births, 1983–1987. *Teratology* 1994; 49: 143–9
 - 44) Benedum CM, Yazdy MM, Mitchell AA, Werler MM. Risk of spina bifida and maternal cigarette, alcohol, and coffee use during the first month of pregnancy. *Int J Environ Res Public Health* 2013; 10: 3263–81
 - 45) Källén K. Maternal smoking, body mass index, and neural tube defects. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 1103–11
 - 46) Takimoto H, Tamura T. Increasing trend of spina bifida and decreasing birth weight in relation to declining body-mass index of young women in Japan. *Med Hypotheses* 2006; 67: 1023–6
 - 47) Horn F, Martinka I, Funáková M, Sabová L, Drdulová T, Hornová J, Trnka J. Epidemiology of neural tube defects. *Rozhl Chir* 2011; 90: 259–63
 - 48) Eubanks JD, Cheruvu VK. Prevalence of sacral spina bifida occulta and its relationship to age, sex, race, and the sacral table angle: an anatomic, osteologic study of three thousand one hundred specimens. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009; 34: 1539–43
 - 49) Fidas A, MacDonald HL, Elton RA, Wild SR, Chisholm GD, Scott R. Prevalence and patterns of spina bifida occulta in 2707 normal adults. *Clin Radiol* 1987; 38: 537–42
 - 50) 森山徳秀, 橘俊哉, 岡田文明, 圓尾圭史, 井上真一, 堀之内豊, 吉矢晋一. 阪神地区での脊柱検診の現状と潜在性二分脊椎の疫学的検討(第3報). 小児の脳神経 2011; 36: 542–4
 - 51) MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131–7
 - 52) 厚生省児童家庭局母子保健課長及び厚生省保健医療局地域保健・健康増進栄養課生活習慣病対策室長. 神経管閉鎖障害の発症リスク低減のための妊娠可能な年齢の女性等に対する葉酸の摂取に係る適切な情報提供の推進について. 児母第72号健医地生発第78号, 平成12年12月28日
 - 53) Bower C, D’Antoine H, Stanley FJ. Neural tube defects in Australia: trends in encephaloceles and other neural tube defects before and after promotion of folic acid supplementation and voluntary food fortification. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85: 269–73
 - 54) Clemmensen D, Thygesen M, Rasmussen MM, Fenger-Grøn M, Petersen OB, Mosdal C. Decreased incidence of myelomeningocele at birth: effect of folic acid recommendations or prenatal diagnostics? *Childs Nerv Syst* 2011; 27: 1951–5
 - 55) Boulet SL, Yang Q, Mai C, Kirby RS, Collins JS, Robbins JM, Meyer R, Canfield MA, Mulinare J; National Birth Defects Prevention Network. Trends in the postfortification prevalence of spina bifida and anencephaly in the United States. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008; 82: 527–32
 - 56) Besser LM, Williams LJ, Cragan JD. Interpreting changes in the epidemiology of anencephaly and spina bifida following folic acid fortification of the U.S. grain supply in the setting of long-term trends, Atlanta, Georgia, 1968–2003. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79: 730–6
 - 57) Williams J, Mai CT, Mulinare J, Isenburg J, Flood TJ, Ethen M, Frohner B, Kirby RS; Centers for Disease Control and Prevention. Updated estimates of neural tube defects prevented by mandatory folic acid fortification—United States, 1995–2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64: 1–5
 - 58) Orioli IM, Lima do Nascimento R, López-Camelo JS, Castilla EE. Effects of folic acid fortification on spina bifida prevalence in Brazil. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011; 91: 831–5
 - 59) Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson JD, Wong LY. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 2001; 285: 2981–6
 - 60) Williams LJ, Mai CT, Edmonds LD, Shaw GM, Kirby RS, Hobbs CA, Sever LE, Miller LA, Meaney FJ, Levitt M. Prevalence of spina bifida and anencephaly during the transition to mandatory folic acid fortification in the United States. *Teratology* 2002; 66: 33–9
 - 61) Sayed AR, Bourne D, Pattinson R, Nixon J, Henderson B. Decline in the prevalence of neural tube defects following folic acid fortification and its cost-benefit in South Africa. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008; 82: 211–6

3.2 病態

要約 二分脊椎は脊柱管を形成する椎弓の先天性な癒合不全であり嚢胞性二分脊椎と潜在性二分脊椎に分類される。嚢胞性二分脊椎のうちで、皮膚の欠損部から脊髄の背面が体表に露出している病態を脊髄披裂、髄膜に覆われた脊髄が嚢状に外へ突出した病態が脊髄髄膜瘤で、腰～仙髄レベルに好発する。脊髄披裂と脊髄髄膜瘤では下部尿路機能障害は必発する。尿あるいは便失禁は二分脊椎患者のQOLに大きな影響を与える症状であり、尿路感染、腎機能障害を伴うことも多い。潜在性二分脊椎は無症状のことも多いが、成長の著しい3～10歳頃に脊髄係留症候群として神経症状を生じることがある。

MEDLINE/PubMed, 医中誌, Cochrane library を中心に、2004年以降の文献検索を行った。Myelomeningocele, pathophysiology, bladder dysfunction をキーワードとして271論文, spina bifida, pathophysiology, bladder dysfunction をキーワードとして237論文, その他 spinal dysraphism, spinal lipoma, myelodysplasiaなどを掛け合わせて337論文を抽出し、最終的に病態に関する32論文を採用した。また、2004年以前の論文であっても、病態として普遍的な内容のものは採用した。脳神経外科領域の総説なども参考とした。

1. 二分脊椎の分類 (表4)

二分脊椎とは脊柱管を形成する椎弓の先天性な癒合不全であり、本来ならば脊椎の管の中にあるべき脊髄が脊椎の外に出て癒着や損傷しているために起こる様々な神経障害の状態をいう。外見から嚢胞性と潜在性の2つに分類されるが、種々の分類法があり、統一されていない。好発部位は腰仙部である。

表4 二分脊椎の分類

- | |
|---|
| 1) 嚢胞性二分脊椎 (spina bifida cystica) <ul style="list-style-type: none"> a. 脊髄披裂 (myeloschisis) b. 脊髄髄膜瘤 (myelomeningocele あるいは meningomyelocele) c. 髄膜瘤 (meningocele) |
| 2) 潜在性二分脊椎 (spina bifida occulta) <ul style="list-style-type: none"> a. 合併症のない単なる椎弓の癒合不全 b. 合併症のあるもの <ul style="list-style-type: none"> (1) 先天性皮膚洞 [congenital cranial (spinal) dermal sinus] (2) 腰仙部脂肪腫 (lumbosacral lipoma) (3) 終糸肥厚症 (thickened filum terminale) (4) 割髄症 (diastematomyelia) |

(文献^{1,2)} より一部改変して引用)

1) 嚢胞性二分脊椎 (spina bifida cystica)

a. 脊髄披裂 (myeloschisis)

胎生期神経管の閉鎖が完成せず、開いたままで皮膚の欠損部から脊髄の背面が体表に露出している。中央に neural placode という未発達の神経構造がみられ、その周囲をくも膜が取り囲み、その外側に変性した上皮が正常の皮膚への移行部として存在する。二分脊椎の最重症型で、同部以下の神経機能は障害され、両下肢麻痺や下部尿路機能障害・直腸障害をきたす。

b. 脊髄髄膜瘤 (myelomeningocele あるいは meningomyelocele)

髄膜に覆われた脊髄が嚢状に外へ突出した病態で、腰～仙髄レベルに好発する。Churchillらは頸部2%、胸部5%、腰部26%、腰仙部47%、仙部20%と報告している³⁾。椎弓の形成不全と嚢胞表面の皮膚の欠損により、完成された神経管が脱出してしまうために起こることが多い。神経組織の障害の程度により、両下肢以下の神経症状や下部尿路機能障害・直腸障害をきたす。

c. 髄膜瘤 (meningocele)

椎弓の形成不全によるが、突出した嚢胞には、髄膜(硬膜とくも膜)と脳脊髄液のみが含まれている。皮膚欠損はみられない。脊髄そのものは脱出していないため、脊髄髄膜瘤に比べて、一般的に臨床症状は軽微で、半数は無症状である。神経組織を軽度を含む場合もある。

2) 潜在性二分脊椎 (spina bifida occulta)

a. 合併症のない単なる椎弓の癒合不全

椎弓や棘突起のわずかな欠損だけで、脊髄・髄膜は正常である。皮膚面には目立った異常もなく、無症状である。

b. 合併症のあるもの

(1) 先天性皮膚洞 (congenital cranial (spinal) dermal sinus)

胎生期の神経管の閉鎖時に神経外胚葉と体表外胚葉の分離が障害され、皮膚表面と脊椎管、脊椎管腔、あるいは脊椎管内構造物が連続した異常である。正中皮膚に小さな陥凹 (dimple) がみられる。限局性多毛や母斑を伴うこともある。皮膚表面と脊椎管内が交通すると難治性髄膜炎や膿瘍形成がみられる。

(2) 腰仙部脂肪腫 (lumbosacral lipoma)

神経管形成時、椎弓の欠損部から神経管内に進展した中胚葉由来の脂肪組織が硬膜欠損部から中に入り込み、脊髄に癒合するために脊髄が固定され、成長とともに引き伸ばされる。終糸、馬尾、脊髄尾側に発生するが、皮下に腫瘤を作る場合もある。無症状であっても成長の著しい学童期や思春期に神経症状の増悪が生じることが多い(脊髄係留

症候群：tethered cord syndrome)。様々な神経症状を引き起こす。

(3) 終糸肥厚症 (thickened filum terminale)

終糸が何らかの原因で肥厚し伸びないため、脊柱の成長に伴い脊髓円錐が尾側に係留され神経症状をきたす(脊髓係留症候群)。感覚障害、歩行障害、下部尿路機能障害をきたす。

(4) 割髄症 (diastatomyelia)

骨棘あるいは線維性軟骨組織により脊髓の正中部が左右に離開する状態で、上部腰椎に多い。徐々に進行する脊髓係留症候群で見つかることが多い。

2. 二分脊椎に伴う泌尿器科領域の病態 (泌尿器科的合併症)

二分脊椎に伴う主な障害は、脊髓障害に伴う体幹と下肢麻痺、直腸障害、下部尿路機能障害であり、その他の合併症としては、水頭症、キアリ奇形などがある。ここでは泌尿器科領域における病態について述べる。

1) 下部尿路機能障害の病態

脊髓披裂あるいは脊髓髄膜瘤の患児では下部尿路機能障害はほぼ必発とされ、90%を越えると報告されている⁴⁾。脊髓髄膜瘤においては、瘤の存在する椎体レベルが下部尿路機能障害の型や程度と必ずしも相関しない。髄膜瘤では神経の脱出を通常伴っていないため、基本的には下部尿路機能障害を伴わない。

脊髓披裂あるいは脊髓髄膜瘤に対しては、通常、出生後24時間から48時間以内に修復術を行うが、遅れるほど有熱性の尿路感染や膀胱尿管逆流(vesicoureteral reflux: VUR)、水腎症が発生するとされ、24時間以内の手術が下部尿路機能にもよい影響をもたらすと報告されている⁵⁾。

さらに、米国では出生前に子宮内の胎児に対して行う脊髓髄膜瘤修復術の有効性・安全性に関して、出生直後に通常通り修復術を行う場合と無作為に比較した多施設共同研究(Management of Myelomeningocele Study: MOMS)が行われている^{6,7)}。妊娠26週以前に子宮内で修復術を行った場合は、出生直後に修復術を行った場合と比較して、シャント造設率の低減および知的機能と運動機能の発達に有効であったが⁶⁾、下部尿路機能障害については、30カ月までにCICを必要とする率を比較すると有意差はなかった⁷⁾。安全性については、出生前手術群では早産と出産時の子宮破裂の危険が高くなるという結果であった⁶⁾。さらに、術後平均約7年経過観察した別の報告においても、出生前に行う脊髓髄膜瘤修復術は、修復術を出生後に行う場合と比べて、下部尿路機能の有意な改善を認めなかった⁸⁾。

潜在性二分脊椎では、皮膚洞や脂肪腫などの存在により脊髓尾側が胎生期の脊椎レベルの位置のまま留まると、正常な上行発達が阻害され伸展する。乳幼児期に歩行が開始されると脊髓負荷がかかり脊髓症状が出現し、脊髓係留症候群としての下部尿路機能障

害をきたす。

二分脊椎に伴う下部尿路機能障害は、仙髄より上位に障害がある核上型と、仙髄（核型）あるいは仙髄より下位に障害がある核下型とに分類される。仙髄より上位に障害があると、排尿筋過活動（detrusor overactivity: DO）による蓄尿障害と排尿筋括約筋協調不全（detrusor sphincter dyssynergia: DSD）による排尿障害を呈する。このため高圧蓄尿・高圧排尿による上部尿路障害をきたしやすいので注意深い尿路管理を必要とする。仙髄あるいは仙髄以下の障害の場合には、排尿反射は減弱ないしは消失するため、排尿筋低活動（または無収縮）となり排尿障害となる。また、尿道閉鎖機能は保持されている場合と、障害されてわずかな腹圧上昇で尿失禁が生じ蓄尿症状を呈する場合とがある。しかし、障害部位と検査所見が必ずしも一致しない例も多い。

脊髄髄膜瘤の患児 188 例に対して行った尿流動態検査の結果、排尿筋や尿道括約筋の正常活動を有するものはわずか 7% であったと報告されている⁹⁾。他にも排尿筋過活動は 38~62%、収縮がみられないものが 38% などと報告されている^{10, 11)}。膀胱知覚障害は脊髄髄膜瘤では 25%、潜在性二分脊椎では 8%、排尿筋括約筋協調不全がそれぞれ 50%、27%、外尿道括約筋の活動低下がそれぞれ 25%、0%、球海綿体反射の消失はそれぞれ 87%、56% であり、尿流動態検査上の異常は脊髄髄膜瘤で高率とされている¹⁰⁾。成長とともに、特に思春期以降、膀胱容量や最大排尿筋圧、排尿筋漏出時圧（detrusor leak point pressure: DLPP）は有意に増加し、抗コリン薬投与や CIC を行うだけでも、尿禁制を獲得する患児も多くなる（46%）。この尿禁制には前立腺の発育や女性ホルモンの増加による尿道抵抗増大が関与している可能性もあると指摘されている¹²⁾。

膀胱変形も多くの症例で観察され、高圧蓄尿・高圧排尿が原因と考えられているが、特に overactive sphincter で尿道閉鎖圧が 50 cmH₂O を越える群では CIC を行っても膀胱変形は改善されず、その背景に尿道閉鎖圧高値による高圧蓄尿があると報告されている¹³⁾。

2) 尿失禁

尿あるいは便失禁は二分脊椎患者の QOL に大きな影響を与える症状であり、6 歳以上では 66% が生活に支障をきたすと報告されている¹⁴⁾。平均年齢 20.4 歳の二分脊椎 179 例のうち尿失禁を認めたのは 60.9%、便失禁は 34.1% であり、特に嚢胞性二分脊椎は潜在性二分脊椎に比べ尿失禁、便失禁とも高率で、L5 あるいはこれより高位の障害で発生率が高いとされる¹⁵⁾。尿流動態検査では排尿筋過活動、尿道括約筋不全などが尿失禁の原因となる⁹⁾。

思春期以降、特に女兒にとって尿失禁は大きな精神的な苦痛となる¹⁶⁾。経過中、新たに出現する尿失禁や尿路感染は、脊髄係留の可能性もあり、尿流動態検査や脊髄 MRI を施行したほうがよいとされる¹⁶⁾。

3) 慢性尿路感染

二分脊椎患者では尿路感染のリスクが高い。18 歳以上の症例における入院患者 7,670

例を集計すると、尿路感染がその原因として最も多く、装具やグラフトの不具合、皮膚の創傷が続いていたと報告されている¹⁷⁾。入院の契機となった原因の3分の1が回避可能なものであり、感染の予防策が重要だとしている。別の報告でも成人の二分脊椎では尿路感染、腎結石が多い原因だったとしている¹⁸⁾。

尿路感染の原因としては、多量の残尿（排尿効率の低下）、不適切なCICの手技、膀胱憩室、尿路結石などが考えられる。カテーテル操作は少なからず尿沈査で細菌尿や白血球増多をもたらすが、有熱性の場合には腎盂腎炎から腎瘢痕の原因となる¹⁹⁾。

4) 腎機能障害

適切な尿路管理がなされないと、膀胱の高圧環境によりVURを生じ、腎瘢痕から腎機能障害を認めるようになる²⁰⁾。5歳までに40%の症例にVURが認められるという²¹⁾。しかし、生下時すでに6~28%に水腎症が認められ、これは脊髄髄膜瘤の閉鎖術に伴う脊髄ショックに起因した変化、あるいは胎児期における高圧排尿が原因と報告されている^{22, 23)}。さらに、再発性尿路感染を認める症例では、微量アルブミン尿が54.1%に、代謝性アシドーシスが19%にみられ、また高血圧も20.2%に認められたと報告されている²⁴⁾。脊髄髄膜瘤の成人例では死因としての腎不全がいまだに存在する²⁵⁾。

52例を平均20年フォローアップした結果、13%に片側の腎機能障害、15%に両側の腎機能障害がみられ、両側腎機能障害例では排尿筋過活動の率が63%と高かったと報告されている²⁶⁾。排尿筋過活動以外にも腎機能障害をきたす危険因子として排尿筋括約筋協調不全がある^{27, 28)}。腎瘢痕を認める小児例では排尿筋括約筋協調不全が有意に多かったと報告されている²⁸⁾。その他、膀胱内圧の高値(30 cmH₂O以上)²⁹⁾、低コンプライアンス膀胱³⁰⁾、尿道閉鎖圧の高値³¹⁾などがある。

5) 性機能障害

思春期以降の男児にとって勃起障害は大きな関心事となる¹⁶⁾。二分脊椎の女性は二分脊椎の男性に比べ2.3倍性的活動性が高いと報告されているが³²⁾、これは男性に勃起障害が多いことに起因する。16~25歳の男性二分脊椎157例の調査によると、そのうちの52%しか性的満足が得られていないとされ、尿失禁、自信のなさ、水頭症が危険因子になっていたと報告されている³³⁾。

参考文献

- 1) Raimond AJ. *Pediatric Neurosurgery; theoretical principles — Art of surgical techniques*. 2nd ed. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1998
- 2) 生塩之敬, 種子田護, 山田和雄 編. *脳神経外科学 第2版*. 三輪書店, 2007
- 3) Churchill BM, Abramson RP, Wahl EF. Dysfunction of the lower urinary and distal gastrointestinal tracts in pediatric patients with known spinal cord problems. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 1587–630
- 4) Drake M, Apostolidis A, Emmanuel A, Gajewski J, Harrison SCW, Heesakkers J, Lemack G, Madersbacher H, Panicker J, Radziszewski P, Sakakibara R, Wyndaele J-J. Neurologic urinary and fecal incontinence. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Alan Wein eds. *Incontinence*. 5th ed. EAU-ICUD, 2013: 827–1000
- 5) Tarcan T, Onol FF, Ilker Y, Alpay H, Simşek F, Ozek M. The timing of primary neurosurgical repair significantly affects neurogenic bladder prognosis in children with myelomeningocele. *J Urol* 2006; 176:

- 1161-5
- 6) Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW 3rd, Burrows PK, Johnson MP, Howell LJ, Farrell JA, Dabrowiak ME, Sutton LN, Gupta N, Tulipan NB, D'Alton ME, Farmer DL; MOMS Investigators. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med* 2011; 364: 993-1004
 - 7) Brock JW 3rd, Carr MC, Adzick NS, Burrows PK, Thomas JC, Thom EA, Howell LJ, Farrell JA, Dabrowiak ME, Farmer DL, Cheng EY, Kropp BP, Caldamone AA, Bulas DI, Tolivaisa S, Baskin LS; MOMS Investigators. Bladder function after fetal surgery for myelomeningocele. *Pediatrics* 2015; 136: e906-13
 - 8) Lee NG, Gomez P, Uberoi V, Kokorowski PJ, Khoshbin S, Bauer SB, Estrada CR. In utero-closure of myelomeningocele does not improve lower urinary tract function. *J Urol* 2012; 188 (4 Suppl): 1567-71
 - 9) van Gool JD, Dik P, de Jong TP. Bladder-sphincter dysfunction in myelomeningocele. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 414-20
 - 10) Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Kamura K, Yamanishi T. Uro-neurological assessment of spina bifida cystic and occulta. *Neurourol Urodyn* 2003; 22: 328-34
 - 11) Webster GD, el-Mahrouky A, Stone AZ, Zakrzewski C. The urological evaluation and management of patients with myelodysplasia. *Br J Urol* 1986; 58: 261-5
 - 12) Almodhen F, Capolicchio JP, Jednak R, El Sherbiny M. Postpubertal urodynamic and upper urinary tract changes in children with conservatively treated myelomeningocele. *J Urol* 2007; 178: 1479-82
 - 13) Yokoyama O, Ito H, Namiki M. Influence of urethral sphincter incompetence on bladder shape and function in myelodysplastic children. *Low Urin Tract Symptoms* 2010; 2: 27-30
 - 14) Krogh K, Lie HR, Bilenberg N, Laurberg S. Bowel function in Danish children with myelomeningocele. *APMIS Suppl* 2003; 109: 81-5
 - 15) Verhoef M, Lurvink M, Barf HA, Post MWM, van Asbeck FWA, Gooskens RHJM, Prevo AJH. High prevalence of incontinence among young adults with spina bifida: description, prediction and problem perception. *Spinal Cord* 2005; 43: 331-40
 - 16) Mourtzinou A, Stoffel JT. Management goals for the spina bifida neurogenic bladder: a review from infancy to adulthood. *Urol Clin N Am* 2010; 37: 527-35
 - 17) Dicianno BE, Wilson R. Hospitalization of adults with spina bifida and congenital spinal cord anomalies. *Arch Phys Med Rehabil* 2010; 91: 529-35
 - 18) Kinsman SL, Doehring MC. The cost of preventable conditions in adults with spina bifida. *Eur J Pediatr Surg* 1996; 6: 17-20
 - 19) Jahnukainen T, Chen M, Celsi G. Mechanisms of renal damage owing to infection. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1043-53
 - 20) Woods C, Atwell J. Vesicoureteric reflux in the neuropathic bladder with particular reference to the development of renal scarring. *Eur Urol* 1982; 8: 23-8
 - 21) Ginsberg D. The epidemiology and pathophysiology of neurogenic bladder. *Am J Manag Care* 2013; 19: S191-6.
 - 22) Chiaramonte RM, Horowitz EM, Kaplan GW, Brock WA. Implications of hydronephrosis in the newborn with myelodysplasia. *J Urol* 1986; 136: 427-9
 - 23) Bauer SB. The management of the myelodysplastic child: a paradigm shift. *Br J Urol* 2003; 92 (suppl 1): 23-8
 - 24) Olandoski KP, Koch V, Trigo-Rocha FE. Renal function in children with congenital neurogenic bladder. *CLINICS* 2011; 66: 189-95
 - 25) McDonnell GV, McCann JP. Who do adults with spina bifida and hydrocephalus die? A clinic-based study. *Eur J Pediatr Surg* 2000; 10: 31-2
 - 26) Thorup J, Biering-Sorensen F, Cortes D. Urological outcome after myelomeningocele: 20 years of follow-up. *BJU Int* 2011; 107: 994-9
 - 27) Sidi AA, Dykstra DD, Gonzalez R. The value of urodynamic testing in the management of neonates with myelodysplasia: a prospective study. *J Urol* 1986; 135: 90-3
 - 28) Ozel SK, Dokumcu Z, Akyildiz C, Avanoqlu A, Ulman I. Factors affecting renal scar development in children with spina bifida. *Urol Int* 2007; 79: 133-6
 - 29) Wide P, Glad Mattsson G, Mattsson S. Renal preservation in children with neurogenic bladder-sphincter dysfunction followed in a national program. *J Pediatr Urol* 2012; 8: 187-93
 - 30) Ghoniem GM, Roach MB, Lewis VH, Harmon EP. The value of leak pressure and bladder compliance in the urodynamic evaluation of meningomyelocele patients. *J Urol* 1990; 144: 1440-2

- 31) Kobayashi S, Shinno Y, Kakizaki H, Matsumura K, Koyanagi T. Relevance of detrusor hyperreflexia, vesical compliance and urethral pressure to the occurrence of vesicoureteral reflux in myelodysplastic patients. *J Urol* 1992; 147: 413–5
- 32) Cardenas DD, Topolski TD, White DJ, McLaughlin JF, Walker WO. Sexual functioning in adolescents and young adults with spina bifida. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89: 31–5
- 33) Verhoef M, Barf HA, Vroeghe JA. Sex education, relationships, and sexuality in young adults with spina bifida. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 979–87

3.3 診断

3.3.1 検査・診断の手順

二分脊椎患者の診察や検査に際しては、ラテックスアレルギーの有病率が高いことを念頭に置き、ラテックスフリーの検査用手袋やカテーテルを準備するほうがよい(3.3.1.2項参照, 以下同)。また、透視下の尿流動態検査(urodynamic study: UDS)や排尿時膀胱尿道造影時にはALARA(as low as reasonably achievable)を念頭に被曝線量の最小化を図ることが肝要である(3.3.1.3)。

1. 嚢胞性二分脊椎

初期評価として、病歴聴取、腰仙髄領域の神経学的診察を中心とする身体所見、尿検査、尿培養、排尿記録など(3.3.1.1)の他、腎超音波検査(3.3.1.2)、残尿測定(膀胱の過伸展状態の有無)(3.3.1.1)を実施する。血液検査上の腎機能評価については血清クレアチニンよりもシスタチンCのほうが有用である可能性もあるが(3.3.1.1)、汎用性やコストなどを考慮し血清クレアチニンを測定する。なお、血清クレアチニンについては生後1週間以降の値が患児の腎機能を反映するので生後1週間以降の早い時期に血清クレアチニンの評価を行う。

下部尿路が高圧環境か低圧環境かの診断と、それに基づく腎障害や症候性尿路感染の危険因子の評価を目的として、UDSあるいは透視下のUDS(ビデオウロダイナミクス)を可能な限り乳児期に施行する(3.3.1.3, CQ4, CQ5)。

上部尿路障害(水腎症, VURなど)の評価のために腎超音波検査と膀胱尿道造影(または透視下のUDS)を行う(3.3.1.2)。上部尿路障害が認められた場合には腎機能障害(腎瘢痕, 分腎機能差など)の評価を腎シンチグラフィを用いて行う(3.3.1.2)。

2. 潜在性二分脊椎

下部尿路症状は国際小児禁制学会や国際禁制学会の標準化部会からの報告や日本語版DVSS(Dysfunctional Voiding Symptom Score)によって聴取する(3.3.1.1)。既往歴や成長・発達歴も聴取する。身体所見では腰仙髄領域の神経学的所見に加えて背部・殿部の体表異常や下肢の異常所見の有無を評価する(3.3.1.1)。尿検査や排尿記録の他、残尿測定も必須であり、尿流量計への排尿が可能であれば尿流測定も必ず実施する。

尿路の形態的評価として腎尿路超音波検査も実施する。尿流測定上 bell-shaped curve で残尿がなく、腎尿路超音波検査で形態的な異常が認められない場合には、有意な神経因性下部尿路機能障害 (NLUTD) が存在する可能性は低いと判定する。一方、以上の検査によって、NLUTD が疑われた場合や上部尿路障害が認められた場合には UDS (可能であれば透視下の UDS) による詳細な機能評価を実施すべきである (3.3.1.3)。潜在性二分脊椎による NLUTD の可能性が高いと診断された場合には、脊髄 MRI 検査を実施して診断を確定するとともに脳神経外科あるいは整形外科にコンサルテーションを行う必要がある。

再発性症候性尿路感染の既往の他、尿検査で尿蛋白を認めたり、腎超音波検査、膀胱尿道造影 (あるいは透視下の UDS) で上部尿路障害が疑われた場合には腎機能障害の評価を腎シンチグラフィを用いて行う (3.3.1.2)。

3.3.1.1 病歴聴取・身体所見・尿検査・排尿記録・生活の質評価・残尿測定

要約 二分脊椎に対する初期評価として、下部尿路症状の詳細な聴取、腹部・背部の身体所見、腰仙髄領域の神経学的所見、尿検査 (必要があれば尿培養)、排尿記録、残尿測定は必須の項目である。一方、血液検査による腎機能の評価や QOL に関する評価は今後の検討課題である。

二分脊椎 (spina bifida)、脊椎閉鎖不全 (spinal dysraphism)、脊髄髄膜瘤 (myelomeningocele)、脊髄脂肪腫 (spinal lipoma)、脊髄異形成 (myelodysplasia)、病歴 (history taking)、身体所見、身体診察 (physical examination)、検尿、尿検査 (urinalysis)、排尿日誌、排尿記録 (voiding diary, frequency volume chart) をキーワードとして文献検索を行い、410 編の文献を得た。このうちの 22 編に 2003 年以前で重要と考えられた論文およびガイドラインなどを加えた合計 35 編を引用した。

嚢胞性二分脊椎と潜在性二分脊椎とでは発症時期や専門医への受診理由に相違があり、その初期評価も異なると考えられる。このため、嚢胞性二分脊椎については、髄膜瘤閉鎖術後に専門医に依頼された状況を主に想定して記載した。一方、潜在性二分脊椎については、難治性下部尿路症状や再発性尿路感染の精査・治療目的で専門医に紹介された時点を想定して記載した。

1. 病歴聴取・身体所見・尿検査・排尿記録

1) 嚢胞性二分脊椎

a. 病歴聴取

妊娠中の腎膀胱の形態や羊水過少の有無、髄膜瘤の範囲、閉鎖手術時の手術所見、手術前後の神経学的所見・排尿や排便状況、キアリ奇形による水頭症の有無とその治療などを確認する。

b. 身体所見

会陰部知覚，肛門括約筋トーン，肛門反射，球海綿体筋反射の評価を行う。会陰部知覚については，ピンによる啼泣や顔しかめで知覚の有無を判定し，予後との関係を検討した報告がある¹⁾。S2～S4の少なくとも片側一つ以上のデルマトームの知覚があれば生存率は有意に良好で，腎不全死は認められなかった。肛門反射と思春期の尿失禁との関係を検討した報告では，CIC実施下で反射陽性群では尿禁制が90%であったのに対し，陰性群では50%のみであり²⁾，この反射が括約筋の閉鎖能力の代替指標になることが示唆される。

c. 尿検査・尿培養

尿一般検査・尿沈渣や尿培養は尿路感染の鑑別や抗菌薬投与の決定などに必要とされるが^{3,4)}，尿所見に異常が認められた場合の対応についての明確なコンセンサスは得られていない⁵⁾。

d. 排尿記録

自排尿症例では排尿時刻，自排尿量および尿失禁量を，CICがすでに施行されている症例では，導尿時刻，一回導尿量と尿失禁量を記載する。なお，昼間のCICをきちんと行っているにもかかわらず，症候性尿路感染の反復，下部尿路機能障害や水腎症の悪化を認める場合には，排尿記録上で“syndrome of nocturnal overdistention of bladder (SNOB)”を鑑別する^{6,7)}。二分脊椎患者におけるSNOBは，導尿回数が少ない夜間に膀胱過伸展が生じ，これが上下部尿路障害の悪化を引き起こす病態である(p.53 間欠式経尿道的留置カテーテル 参照)⁶⁾。

e. 血液検査

二分脊椎患者における血液検査上での腎機能の指標は確立されていない。腎シンチグラフィの結果をふまえた上で，測定方法を同一にした血清クレアチンを定期的にチェックすることは二分脊椎患者の長期経過観察に有用であるとする報告もあるが⁸⁾，二分脊椎患者においては体型(身長，体重，BMIなど)や筋肉量が症例ごとに異なるため，血清クレアチンの基準値を定めることは困難である。二分脊椎患者での血清クレアチン値およびSchwartzの推算式による糸球体濾過量(glomerular filtration rate: GFR)と腎シンチグラフィ上のGFRとの相関は良好ではない^{9,10)}。

一方，体型や筋肉量に影響を受けないシスタチンCから得られた推算GFRは，血清クレアチンやSchwartzの推算式によるGFRよりも腎シンチグラフィ上のGFRと良好な相関を示した¹¹⁾。しかし，シスタチンCの検査コストやシスタチンCによるGFRの推算式が報告間で異なるなどの問題もあり，二分脊椎患者における初期評価や腎機能推移の指標としてシスタチンCをルーチンに測定すべきかについては明確な結論が出ていない¹²⁻¹⁴⁾。

表5 日本語版 DVSS (Dysfunctional Voiding Symptom Score) 小児語版¹⁸⁾

この1かげつのあいだ	ない もしくは ほとんどない	はんぶんより すくない (たまに)	はんぶん くらい (ときどき)	ほとんど いつも (まいにち)	わからない
1 ひるまにおもらしをしたことがある。					
2 (ひるまに) おもらしをしたとき、 ばんつ パンツがびちょびちょになる。					
3 うんち ウンチがでない日がある。					
4 うーんとおなかにちからをいれて、うんち ウンチをだす。					
5 にち かい かい と いれ ひ 1日に1回か2回しかトイレにいかない日があった。					
6 あしをとじたり、しゃがんだり、もじもじしたりして、 おしっこ オシッコをがまんすることがある。					
7 おしっこ オシッコしたくなると、もうがまんできない。					
8 おなかにちからをいれないとおしっこ オシッコがでない。					
9 おしっこ オシッコをするとき、いたい。					

2) 潜在性二分脊椎

a. 病歴聴取

下部尿路症状は、国際小児禁制学会 (ICCS) と国際禁制学会 (ICS) の標準化部会報告に沿って本人や両親に聴取する^{15, 16)}。ICCS の標準化部会によれば、小児例では排尿回数増加 (頻尿) は1日8回以上、排尿回数の減少 (稀尿) は1日3回以下とされる¹⁵⁾。また、尿失禁については持続性尿失禁 (昼夜間持続的な尿漏出あり) と間欠性尿失禁 (断続的な尿漏出) に分けられ、後者はさらに昼間尿失禁と夜尿症あるいはその双方に分類されている。尿勢低下については成人と異なり、観察された尿線あるいは尿流測定上の尿流低下のこととされる。小児の尿意切迫感については、尿意切迫感を抑制し排尿を我慢する特徴的な尿保持姿勢 (両脚の交差、陰茎をつまむ、踵に陰部をあててしゃがむなど) の有無を聴取する¹⁷⁾。

便秘や便失禁に関する問診も必須であり、排便障害も含めた排泄に関する症状質問票である日本語版 DVSS (Dysfunctional Voiding Symptom Score, 表5, 6) を使用する¹⁸⁾。この他にトイレトレーニングの時期、オムツ交換回数、発達・成長歴、既往歴、家族歴、服薬歴などを聴取する。思春期以降の症例では性機能障害 (勃起障害、射精障害、オルガズムの障害、陰部知覚障害など) の有無についても問診する¹⁹⁾。

b. 身体所見

充満した膀胱の有無について下腹部の視診と触診を行う。背部では腰仙椎領域の皮膚異常 [毛髪集簇、皮膚陥凹 (skin dimple), 血管腫など]、皮下腫瘤 (主に脂肪腫)、殿裂の偏位を診察する²⁰⁾。腰仙髄領域の神経学的所見として、肛門周囲の知覚 (痛覚と触

表6 日本語版 DVSS (Dysfunctional Voiding Symptom Score) 成人語版¹⁸⁾

お子様の排尿, 排便の状況についての質問です。あてはまるところに○をつけてください。					
この一か月の間に	ほとんど ない	半分より 少ない	ほぼ半分	ほとんど 常に	わからない
1 日中に服や下着がオシッコでぬれていることがあった。	0	1	2	3	X
2 (日中に) おもらしをする時は, 下着がぐっしょりとなる。	0	1	2	3	X
3 大が出ない日がある。	0	1	2	3	X
4 強くいきんで, 大便を出す。	0	1	2	3	X
5 1, 2回しかトイレに行かない日があった。	0	1	2	3	X
6 足を交差させたり, しゃがんだり, 股間をおさえたりして, オシッコをがまんすることがある。	0	1	2	3	X
7 オシッコしたくなると, もうがまんできない。	0	1	2	3	X
8 お腹に力を入れないとオシッコができない。	0	1	2	3	X
9 オシッコをするときに痛みを感じる。	0	1	2	3	X
お父さん, お母さんへの質問です:					
10 下記のようなストレスを受けることがお子様にありましたか?	いいえ (0)		はい (3)		
弟や妹が生まれた					
引っ越し					
転校, 進学など					
学校での問題					
虐待 (性的なもの・身体的なものなど)					
家庭内の問題 (離婚・死別など)					
特別なイベント (特別な日など)					
事故や大きなけが, その他					

覚), 肛門括約筋トーンス, 肛門括約筋随意収縮, 肛門反射, 球海綿体筋反射を評価する²¹⁾。成人例, 特に中高年以上の症例では, 男性では直腸診による前立腺の評価, 女性では台上診による骨盤底筋や骨盤臓器脱の評価も必要である。

c. 尿検査・尿培養

尿一般検査・尿沈渣は尿路感染や下部尿路の器質的疾患, 糖尿病などの内科的疾患の鑑別に必須である。膿尿あるいは細菌尿が認められた場合には尿培養を施行する。尿蛋白が認められた場合には腎機能の精査を考慮する。

d. 排尿記録

非侵襲的な蓄尿機能検査であり, 排尿回数, 尿失禁回数, 1日排尿量, 昼間排尿量, 夜間排尿量, 一回排尿量, 尿失禁量を評価する^{3,16)}。最低3日の記載が望ましいが2日でも許容範囲とされる³⁾。

2. 二分脊椎患者における QOL の評価

二分脊椎患者の QOL については, これまで様々な評価票が用いられてきたが²²⁾,

QUALity of Life Assessment in Spina bifida (QUALAS) の成人版・小児版が最近報告された^{23, 24)}。今後、この評価票をアウトカムの一つとして用いた研究が行われることが期待される。

3. 残尿測定

二分脊椎患者の初期評価として必須であり^{25, 26)}、非侵襲的であることから超音波検査による計測が用いられることが多い。乳児期から思春期においては、前後径 (D) × 頭尾径 (H) × 左右径 (W) × 0.52 ~ 0.9 mL^{27, 28)}、あるいは 3 歳以降で $D \times H \times W \times 0.68 + 4 \text{ mL}$ ²⁹⁾、2 歳以下で $D \times H \times W \times 0.49 + 3 \text{ mL}$ ³⁰⁾ などといった予測式が報告されている。小児における残尿測定専用の超音波機器の測定精度に関しては結論が出ていない^{31, 32)}。出生直後の残尿測定の頻度に一定の見解はないが、最初の 48 時間は 4 時間ごとに実施し、1 回以上の測定で期待膀胱容量 (expected bladder capacity: EBC, $7 \text{ mL} \times \text{体重 kg}$ で算出) の 2 倍を超える場合あるいは膀胱が常時充満している状態であればすみやかに CIC を開始すべきとされる^{33, 34)}。

小児・成人とも有意な残尿量の定義は明確ではない。小児例では、EBC を (年齢 + 1) × 30 mL とした場合に以下の指標が提示されている³⁵⁾。

- 4~6 歳： 1 回の測定では、30 mL あるいは EBC の 21% を超える残尿量
 2 回の測定では、20 mL あるいは EBC の 10% を超える残尿量
 7~12 歳： 1 回の測定では、20 mL あるいは EBC の 15% を超える残尿量
 2 回の測定では、10 mL あるいは EBC の 6% を超える残尿量

参考文献

- 1) Oakeshott P, Hunt GM, Whitaker RH, Kerry S. Perineal sensation: an important predictor of long-term outcome in open spina bifida. *Arch Dis Child* 2007; 92: 67-70 (IV)
- 2) Sanders C, Driver CP, Rickwood AMK. The anocutaneous reflex and urinary continence in children with myelomeningocele. *BJU Int* 2002; 89: 720-1 (V)
- 3) Nijman R, Tekgul S, Chase J, Bael A, Austin P, von Gontard A. Diagnosis and management of urinary incontinence in childhood. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A eds. *Incontinence*. 5th Edition 2013. 5th International Consultation on Incontinence. ICUD-EAU, 2013: 729-6 (ガイドライン)
- 4) Carr MC. Neuropathic bladder in the neonate. *Clin Perinatol* 2014; 41: 725-33 (総説)
- 5) Elliott SP, Villar R, Duncan B. Bacteriuria management and urological evaluation of patients with spina bifida and neurogenic bladder: a multicenter survey. *J Urol* 2005; 173: 217-20 (IV)
- 6) Koff SA, Gigax MB, Jayanthi VR. Nocturnal bladder emptying: A simple technique for reversing urinary tract deterioration in children with neurogenic bladder. *J Urol* 2005; 174: 1629-32 (V)
- 7) Nguyen MT, Pavlock CL, Zderic SA, Carr MC, Canning DA. Overnight catheter drainage in children with poorly complaint bladders improves post-obstructive diuresis and urinary incontinence. *J Urol* 2005; 174: 1633-6 (V)
- 8) Abrahamsson K, Jodal U, Sillen U. Reference interval for serum creatinine in children and adolescents with meningomyelocele. *Scand J Urol Nephrol* 2009; 43: 233-5 (III)
- 9) Filler G, Gharib M, Casier S, Lodige P, Ehrich JHH, Dave S. Prevention of chronic kidney disease in spina bifida. *Int Urol Nephrol* 2012; 44: 817-27 (総説)
- 10) Quan A, Adams R, Ekmark E, Baum M. Serum creatinine is a poor maker of glomerular filtration rate in patients with spina bifida. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 808-10 (V)
- 11) Lepage N, Halton J, Filler G. Measuring glomerular filtration rate with cystatin C and β -trace protein in

- children with spina bifida. *J Urol* 2003; 169: 2312–5 (III)
- 12) Morgan C, Senthilsevan A, Bamforth F, Hoskinson M, Gowrishankar M. Correlation between cystatin C and renal scan-determined glomerular filtration rate in children with spina bifida. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 329–32 (IV)
 - 13) Fox JA, Dudley AG, Bates C, Cannon GM Jr. Cystatin C as a marker of early renal insufficiency in children with congenital neuropathic bladder. *J Urol* 2014; 191 (5 Suppl): 1602–7 (IV)
 - 14) Abrahamsson K, Jodal U, Sixt R, Olsson I, Sillen U. Estimating of renal function in children and adolescents with spinal dysraphism. *J Urol* 2008; 179: 2407–9 (IV)
 - 15) Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P, Rittig PS, Walle JV, von Gontard A, Wright A, Yang SS, Neveus T. The Standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 2014; 191: 1863–5 (ガイドライン)
 - 16) Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A. Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167–78 (ガイドライン)
 - 17) 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. 小児に対する治療. 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, 2015; 199–208 (ガイドライン)
 - 18) 今村正明, 碓井智子, 上仁数義, 吉村耕治, Farhat W, 兼松明弘, 小川 修. 日本語版 DVSS (Dysfunctional Voiding Symptom Score) の公式認証: 一 小児質問票における言語学的問題を中心に 一. 日泌尿会誌 2014; 105: 112–21 (IV)
 - 19) Veenboer PW, de Kort LMO, Chrzan RJ, de Jong TPVM. Urinary considerations for adult patients with spinal dysraphism. *Nat Rev Urol* 2015; 12: 331–9 (総説)
 - 20) Cottalorda J, Violas P, Seringec R; the French Society of Pediatric Orthopaedics. Neuro-orthopaedic evaluation of children and adolescents: a simplified algorithm. *Orthop Traumatol Surg Res* 2012; 98 (Suppl): S146–53 (総説)
 - 21) Panicker JN, Fowler CJ, Kessler TM. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. *Lancet Neurol* 2015; 14: 720–32 (総説)
 - 22) Patel DP, Elliott SP, Stoffel JT, Brant WO, Hotaling JM, Myers JB. Patient reported outcomes measures in neurogenic bladder and bowel: a systematic review of the current literature. *Neurourol Urodyn* 2016; 35: 8–14 (システマティックレビュー)
 - 23) Szymanski KM, Misseri R, Whittam B, Raposo SM, King SJ, Kaefer M, Rink RC, Cain MP. QUALity of Life Assessment in Spina bifida for Adults (QUALAS-A): development and international validation of a novel health-related quality of life instrument. *Qual Life Res* 2015; 24: 2355–64 (III)
 - 24) Szymanski KM, Misseri R, Whittam B, Yang DY, Raposo SM, King SJ, Kaefer M, Rink RC, Cain MP. Quality of Life Assessment in Spina Bifida for Children (QUALAS-C): development and validation of a novel health-related quality of life instrument. *Urology* 2016; 87: 178–84 (III)
 - 25) Bauer SB, Austin PF, Rawashdeh YF, de Jong TP, Franco I, Siggard C, Jorgensen TM; International Children's Continence Society. International Children's Continence Society's recommendations for initial diagnostic evaluation and follow-up in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children. *Neurourol Urodyn* 2012; 31: 610–4 (ガイドライン)
 - 26) Snodgrass WT, Adams R. Initial urologic management of myelomeningocele. *Urol Clin North Am* 2004; 31: 427–34 (総説)
 - 27) Erasme U, Lidelfelt KJ. Accuracy of ultrasonic assessment of residual urine in children. *Pediatr Radiol* 1989; 19: 88–390 (IV)
 - 28) Bis KG, Slovis TL. Accuracy of ultrasonic bladder volume measurement in children. *Pediatr Radiol* 1990; 20: 457–60 (IV)
 - 29) Hiraoka M, Tsukahara H, Tsuchida S, Hori C, Sudo M. Ultrasonographic evaluation of bladder volume in children. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 533–5 (IV)
 - 30) Hiraoka M, Hori C, Tsuchida S, Sudo M. Ultrasonographic evaluation of bladder volume in young children. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 351–3 (IV)
 - 31) Massagli TL, Jaffe KM, Cardenas DD. Ultrasound measurement of urine volume of children with neurogenic bladder. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32: 314–8 (IV)
 - 32) Wyneski HK, McMahon DR, Androulakakis V, Nasrallah PF. Automated bladder scan urine volumes are

- not reliable in complex neonatal cases. *J Urol* 2005; 174: 1661–2 (V)
- 33) Carr MC. Neuropathic bladder in the neonate. *Clin Perinatol* 2014; 41: 725–33 (総説)
- 34) 山崎雄一郎. 二分脊椎による神経因性膀胱. *臨泌* 2014; 68: 241–57 (総説)
- 35) Chang SJ, Chiang IN, Hsieh CH, Lin CD, Yang SS. Age- and gender-specific nomograms for single and dual post-void residual urine in healthy children. *Neurourol Urodyn* 2013; 32: 1014–8 (IV)

3.3.1.2 画像診断

要約 下部尿路機能障害における画像診断のゴールドスタンダードは以下の通り。

1. 腎・上部尿路および下部尿路のスクリーニング検査は超音波検査。
2. 膀胱尿管逆流の診断は排尿時膀胱尿道造影。
3. 腎瘢痕の診断は腎静態シンチグラフィー (DMSA 腎シンチ)。
4. 排泄性尿路造影は超音波検査や DMSA 腎シンチに代替されつつある。
5. MR 尿路撮影は全尿路の形態・機能評価が可能で将来性がある。
6. いずれの検査法も二分脊椎に関してエビデンスレベルの高い報告はない。ただし、被曝線量は合理的に達成できる限り最小とする (ALARA 原則)。

二分脊椎 (spina bifida), 脊椎閉鎖不全 (spinal dysraphism), 脊髄膜瘤 (myelomeningocele), 脊髄脂肪腫 (spinal lipoma), 脊髄異形成 (myelodysplasia), 膀胱機能 (bladder function), 腎機能 (renal function), 超音波 (ultrasound), 膀胱尿道造影 (cystourethrography), 尿路造影 (urography), 腎シンチグラフィー (renoscintigraphy), MRI をキーワードとして文献検索を行い英語文献 351 編, 日本語文献 14 編を得た。このうちの 14 編に 2003 年以前で重要と考えられた論文およびガイドラインを加えた合計 33 編を引用した。

すべての検査に長所と短所があり, 初期評価では複数の検査を組み合わせることで正確な画像診断を行うことも許容される。しかし, その後の経過観察では, どの検査をどのくらいの間隔で施行すべきか十分なエビデンスのある明確な結論は得られていない。また, 被曝を伴う画像診断の適応決定には, ALARA (as low as reasonably achievable) 原則を強く意識する必要がある [p.40「3.3.1.3 9) 透視下 UDS 時の被曝線量」参照]。

1. 超音波検査

1) 臨床的位置付け

超音波検査 (US) は, 二分脊椎患者の上部尿路および下部尿路のスクリーニングや頻回のモニタリング法としてゴールドスタンダードとされる¹⁻⁶⁾。US の利点は, 被曝や鎮静なしにベッドサイドで繰り返し検査が可能な安全性と簡便性にある。また, 膀胱容量や残尿量をリアルタイムに定量化することもできる。水腎症の評価には, 通常, SFU (Society for Fetal Urology) 分類^{7,8)} (図 1) または日本小児泌尿器科学会分類⁹⁾を用いる。

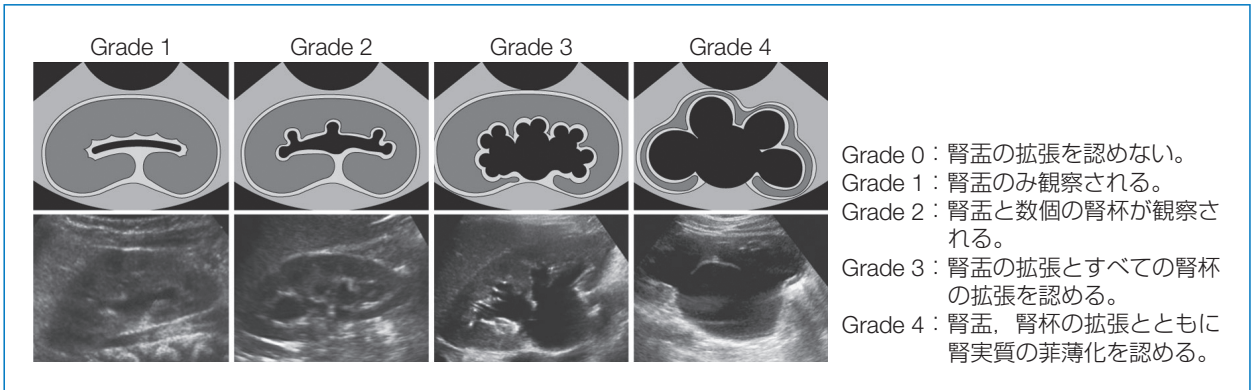


図1 SFU (Society for Fetal Urology) 分類による水腎症のグレード⁸⁾

2) 検査法の限界と課題

高度の側弯や後弯を伴う二分脊椎患者では、解剖学的な腎の位置異常などにより、腎の描出が技術的に困難な場合がある^{5, 10)}。

二分脊椎患者では、USの膀胱壁肥厚や尿路拡張の臨床的な解釈にまだ議論がある。Tanakaらは、膀胱壁の肥厚が排尿筋漏出時圧高値や排尿筋過活動などの予測因子となる可能性を指摘している¹¹⁾。一方、Kimらは前向き検討から、膀胱壁の肥厚は低コンプライアンス膀胱や排尿筋過活動などの予測因子にはならないと報告した¹²⁾。二分脊椎患者を含めた神経泌尿器疾患の経過観察におけるシステムティックレビューでは、現時点ではUSは侵襲的な尿流動態検査(UDS)の代替検査にはならないとされている²⁾。

また、USのみでは上部尿路拡張の機転が、尿路の閉塞か否かを正確には判定できないことがある。その場合、閉塞性腎症の確定診断には、腎動態シンチグラフィーなどが必要となる⁵⁾。

2. 排尿時膀胱尿道造影

1) 臨床的位置付け

排尿時膀胱尿道造影(VCUG)は、下部尿路形態の評価法で、VURの診断ではゴールドスタンダードである^{3, 5, 13)}。

二分脊椎患者では、下部尿路の形態と機能を同時に評価できるビデオUDSが望ましいが、施行できる施設は限定される。VCUG単独の利点は、多くの施設で実施可能なことである。USで異常がみられた場合のみVCUGを行うとの報告もみられるが、一般には初期評価でルーチンに施行されることが多い^{14, 15)}。

VCUGは、被曝に加え導尿を伴う侵襲的な検査であるが、鎮静なしでも施行可能である。検査の実施には二分脊椎患者に特有な合併症への配慮も必要となる¹⁶⁾。二分脊椎患者ではラテックスアレルギーの有病率が高いので、可能な限りラテックスフリーのカテーテルや検査用手袋を使用する。また、VPシャントのある症例では、造影剤は可能な限り非イオン性を用いる。腹腔内に漏出したイオン性造影剤が、VPシャントを介して痙攣発作を誘発した症例報告がある¹⁷⁾。

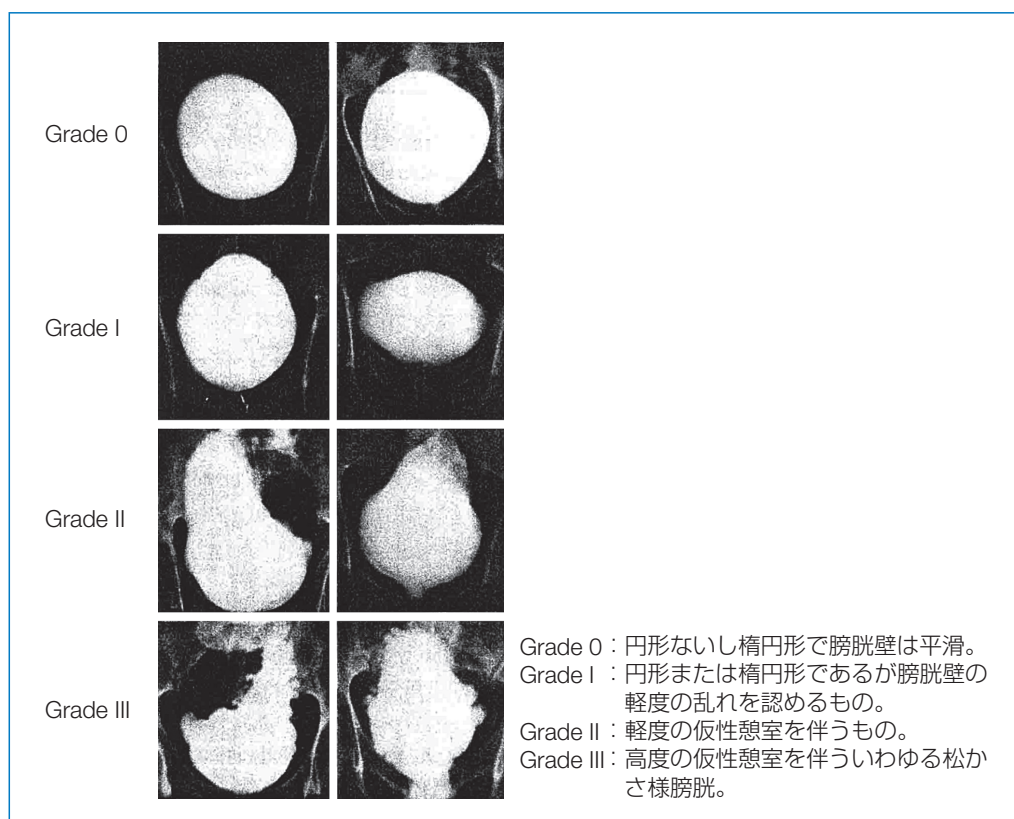


図 2 膀胱変形の小川の分類¹⁸⁾

2) 主要所見

二分脊椎患者における主な評価項目は、膀胱変形、VURと膀胱出口部形態の診断である。膀胱変形は、最大膀胱容量正面像にて判断する。本邦では、小川の分類(0～III度)を用いることが多い^{18, 19)}(図 2)。二分脊椎患者のII度以上の膀胱変形は、水腎症やVURの危険因子とされている¹⁸⁾。VURの診断は、国際グレード分類に従う^{20, 21)}(図 3a)。二分脊椎患者では、初診時25.3～39%にVURを認めるとされる^{13, 22, 23)}。

二分脊椎患者では、排尿筋括約筋協調不全や非弛緩性括約筋閉塞などの膀胱出口部閉塞の補助診断のために、排尿時の膀胱頸部や括約筋部尿道の形態を描出することは重要である。Kakizakiらは、VCUGで括約筋部尿道の径が3 mm以下の場合、排尿筋括約筋協調不全が存在することを指摘している²⁴⁾。また、膀胱頸部の開大所見から内因性括約筋不全の補助診断も可能である。

3. 排泄性尿路造影

臨床的位置付け

排泄性尿路造影(IVU)は、1980年代まで上部尿路画像診断の第一選択とされていた¹⁶⁾。しかし、現在ではUSや腎核医学検査が、ヨード過敏例や腎機能障害例にも施行可能であることから、IVUに代わる上部尿路画像検査法とされている。

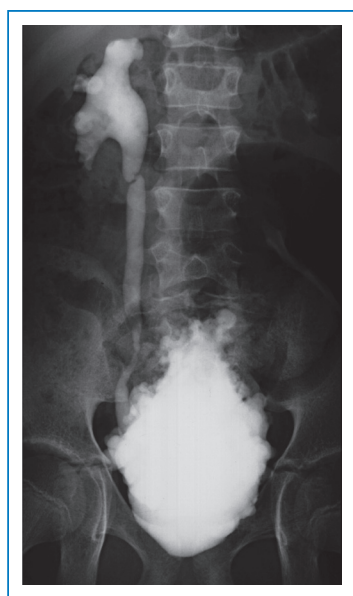


図 3a 膀胱変形 III 度（松かさ様膀胱）と III 度の右 VUR を認める

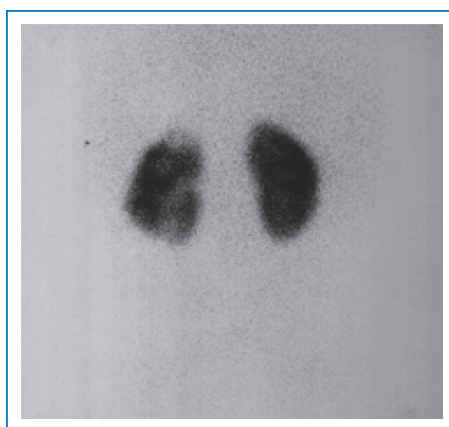


図 3b 右腎上極に cold area を、下極から内側に low activity area を認める

4. 腎核医学検査（腎静態シンチグラフィー）

1) 臨床的位置付け

腎皮質の消失を意味する腎瘢痕は、水腎症などの上部尿路障害に比べてより直接的に腎障害を反映するとされる²⁵⁾。^{99m}Tc-dimercapto succinic acid 腎静態シンチグラフィー（DMSA 腎シンチ）は、腎皮質の描出能に優れ、VUR などによる腎瘢痕の鋭敏な検査法として、腎瘢痕評価法のゴールドスタンダードになっている²⁵⁻²⁹⁾

課題としては、小児の撮影には鎮静が必要なこと、急性腎盂腎炎と腎瘢痕を鑑別することが困難なことがあげられる³⁰⁾。したがって、急性腎盂腎炎に罹患した際には、治癒後約 3 カ月以上の間隔を置いて DMSA 腎シンチを行うべきとされている³¹⁾。

2) 主要所見

腎瘢痕は、腎皮質の部分的な cold area, low activity area あるいは腎皮質の全体的な萎縮として描出される²⁶⁾（図 3b）。二分脊椎患者の腎瘢痕の陽性率は、年齢に伴って上昇するとされ、5 歳以下では 13.3% に、10～18 歳では 27.3% に腎瘢痕を認めたとされる^{25, 28)}。

分腎のシンチ摂取率の相違から、腎瘢痕を判定する試みもある⁶⁾。本邦では、日本逆流性腎症フォーラムの腎瘢痕分類³⁰⁾が提唱されているが、二分脊椎患者での十分な検証は行われていない。

5. MR 尿路撮影

1) 臨床的位置付け

MR 尿路撮影（MRU）は、単一の検査で全尿路の形態や機能異常を三次元で検出できる点で優れた検査とされる^{5, 27, 32)}。MRU は、非造影で被曝がなく、適度な利尿状態が

あれば腎機能によらず撮影が可能である。

2) 主要所見

50例のMRUの検討では、全例で腎を、89%で尿管を描出可能であり、USやIVUで描出が難しい二分脊椎患者には有用な検査法とされている³²⁾。

ガドリニウムを用いた造影MRUでは腎瘢痕の評価が行える。DMSA腎シンチをスタンダードとした場合、腎瘢痕の局在診断では感度84%、特異度86%との結果であった²⁷⁾。

3) 検査法の限界と課題

閉所恐怖や高度脊椎変形のため二分脊椎患者のMRU撮影可能例は57%との報告もある³³⁾。ガドリニウムは生後3カ月までは禁忌とされる。しかし、オープン型MRIの利用など、画像技術の進歩により今後は適応範囲が広がる可能性がある。

参考文献

- 1) Jergensen B, Olsen LH, Jergensen TM. Long-term follow-up in spinal dysraphism: outcome of renal function and urinary and faecal continence. *Scand J Urol Nephrol* 2010; 44: 95–100 (V)
- 2) Averbeck MA, Madersbacher H. Follow-up of the neuro-urological patient: a systematic review. *BJU Int* 2015; 115 (Suppl 6): 39–48 (システマティックレビュー)
- 3) 柿崎秀弘, 小柳知彦. 小児神経因性膀胱の診断と治療. 日泌尿会誌 1995; 86: 833–52 (総説)
- 4) 日本排尿機能学会 ガイドライン作成委員会編. 二分脊椎症に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン. 過活動膀胱診療ガイドライン付録. ブラックウェルパブリッシング, 2005 (ガイドライン)
- 5) Kolon TF, Canning DA. Evaluation of the pediatric urology patient. Wein AJ, MD, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA eds. *Campbell-Walsh Urology* 11th edition. Philadelphia: Elsevier, 2015: 2904–7 (総説)
- 6) Woo J, Palazzi K, Dwek J, Kaplan G, Chiang G. Early clean intermittent catheterization may not prevent dimercaptosuccinic acid renal scan abnormalities in children with spinal dysraphism. *J Pediatr Urol* 2014; 10: 274–7 (V)
- 7) Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatr Radiol* 1993; 23: 478–80
- 8) Timberlake MD, Herndon CD. Mild to moderate postnatal hydronephrosis — grading systems and management. *Nat Rev Urol* 2013; 10: 649–56
- 9) 日本小児泌尿器科学会学術委員会. 周産期, 乳児期に発見される腎盂・腎盂尿管拡張の診断基準 (案). I 超音波断層法を用いた腎盂・腎盂尿管拡張の記載法, II 利尿レノグラム実施のための標準プロトコール. 日小泌会誌 1993; 8: 186–189 (ガイドライン)
- 10) Dik P, Klijn AJ, van Gool JD, de Jong-de Vos van Steenwijk CC, de Jong TP. Early start to therapy preserves kidney function in spina bifida patients. *Eur Urol* 2006; 49: 908–13 (V)
- 11) Tanaka H, Matsuda M, Moriya K, Mitsui T, Kitta T, Nonomura K. Ultrasonographic measurement of bladder wall thickness as a risk factor for upper urinary tract in children with myelodysplasia. *J Urol* 2008; 180: 312–6 (V)
- 12) Kim WJ, Shiroyanagi Y, Yamazaki Y. Can bladder wall thickness predict videourodynamic findings in children with spina bifida? *J Urol* 2015; 194: 180–3 (V)
- 13) Kari JA, El-Desoky SM, Basnawi F, Bahrawi O. Vesicoureteric reflux in children. *Urol Ann* 2013; 5: 232–6 (V)
- 14) Larijani FJ, Moghtaderi M, Hajizadeh N, Assadi F. Preventing kidney injury in children with neurogenic bladder dysfunction. *Int J Prev Med* 2013; 4: 1359–64 (総説)
- 15) Teichman JM, Scherz HC, Kim KD, Cho DH, Packer MG, Kaplan GW. An alternative approach to myelodysplasia management: aggressive observation and prompt intervention. *J Urol* 1994; 152: 807–11 (V)

- 16) Gaum LD, Wese FX, Alton DJ, Hardy BE, Churchill BM. Radiologic investigation of the urinary tract in the neonate with myelomeningocele. *J Urol* 1982; 127: 510–2 (V)
- 17) Dalkin B, Franco I, Reda EF, McLone O, Godine L, Kaplan WE. Contrast-induced central nervous system toxicity after radiographic evaluation of the lower urinary tract in myelodysplastic patients with ventriculoperitoneal shunts. *J Urol* 1992; 148: 120–1 (V)
- 18) Ogawa T. Bladder deformities in patients with neurogenic bladder dysfunction. *Urol Int* 1991; 47 (Suppl 1): 59–62 (V)
- 19) 日本排尿機能学会/日本脊髄障害医学会 脊髄損傷における排尿障害の診療ガイドライン作成委員会編. 脊髄損傷における排尿障害の診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2011: 11–3 (ガイドライン)
- 20) International Reflux Study Committee. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: a prospective international reflux study in children. *J Urol* 1981; 125: 277–83 (IV)
- 21) Lebowitz RL, Olibing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Mobius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in children. *Pediatr Radiol* 1995; 15: 105–9 (総説)
- 22) 山本雅司, 柏井浩希, 田中洋造, 平山暁秀, 平田直, 山田薫, 百瀬均, 夏目修, 末盛毅, 塩見努, 平尾佳彦, 岡島英五郎. 10年以上経過観察が可能であった二分脊椎 228 症例における尿路の形態的变化についての考察. *日泌尿会誌* 1987; 88: 820–5 (V)
- 23) Seki N, Akazawa K, Senoh K, Kubo S, Tsunada T, Kimoto Y, Naito S. An analysis of risk factors for upper urinary tract deterioration in patient with myelodysplasia. *BJU Int* 1999; 84: 679–82 (V)
- 24) Kakizaki H, Moriya K, Ameda K, Shibata T, Tanaka H, Koyanagi T. Diameter of the external urethral sphincter as a predictor of detrusor-sphincter incoordination in children: comparative study of voiding cystourethrography. *J Urol* 2003; 169: 655–8 (IV)
- 25) Shiroyanagi Y, Suzuki M, Matsuno D, Yamazaki Y. The significance of ^{99m}Tc-dimercaptosuccinic acid renal scan in children with spina bifida during long-term followup. *J Urol* 2009; 181: 2262–6 (V)
- 26) 近田龍一郎, 折笠精一, 中道五郎. Reflux Nephropathy の研究 II —^{99m}Tc-DMSA 腎シンチグラフィによる逆流腎の機能評価—. *日泌尿会誌* 1984; 75: 1602–10 (V)
- 27) Chan YL, Chan KW, Yeung CR, Roebuck DJ, Chu WC, Lee KH, Metreweli C. Potential utility of MRI in the evaluation of children at risk of renal scarring. *Pediatr Radiol* 1999; 29: 856–62 (IV)
- 28) Veenboer PW, Hobbelink MG, Rund Bosch JL, Dik P, van Asbeck FW, Beek FJ, de Kort LM. Diagnostic accuracy of Tc-99m DMSA scintigraphy and renal ultrasonography for detecting renal scarring and relative function in patients with spinal dysraphism. *Neurourol Urodyn* 2015; 34: 513–6 (V)
- 29) Edelstein RA, Bauer SB, Kelly MD, Darbey MM, Peters CA, Atala A, Mandell J, Colodny AH, Retik AB. The long-term urological response of catheterization and anticholinergic therapy. *J Urol* 1995; 154: 1500–4 (IV)
- 30) Risdon RA, Godley ML, Parkhouse HF, Gordon I, Ransley PG. Renal pathology and the ^{99m}Tc-DMSA image during the evolution of the early pyelonephritic scar: an experimental study. *J Urol* 1994; 151: 767–73 (V)
- 31) 坂井清英, 竹本 淳, 近田龍一郎, 太田章三, 竹田篤史, 畠山孝仁, 阿部優子, 加藤正典, 荒井陽一. DMSA 腎シンチグラムによる VUR の腎障害の評価と落とし穴. *日小児泌会誌* 2009; 18: 16–22 (総説)
- 32) Shipstone DP, Thomas DG, Darwent G, Morcos SK. Magnetic resonance urography in patients with neurogenic bladder dysfunction and spinal dysraphism. *BJU Int* 2002; 89: 658–64 (V)
- 33) Maher MM, Prasad TA, Fitzpatrick JM, Corr J, Williams DH, Ennis JT, Murray JG. Spinal dysraphism at MR urography: initial experience. *Radiology* 2000; 216: 237–41 (IV)

3.3.1.3 尿流動態検査

要約

1. 尿流測定は尿流量計に排尿可能な患者の初期評価として考慮すべきである。
2. 尿道内圧測定上の最大尿道閉鎖圧高値は上部尿路障害の危険因子である。
3. 多チャンネル尿流動態検査は上部尿路障害の危険因子の評価，尿失禁の病態把握，尿路再建術・尿路変向術の術前評価として重要である。
4. 可能であれば多チャンネル尿流動態検査は透視下で実施する。ただし，被曝線量を最小限にするように配慮する。
5. 多チャンネル尿流動態検査の施行頻度についての明確な基準はない。

二分脊椎 (spina bifida)，脊椎閉鎖不全 (spinal dysraphism)，脊髄髄膜瘤 (myelomeningocele)，脊髄脂肪腫 (spinal lipoma)，脊髄異形成 (myelodysplasia)，尿流動態検査，ウロダイナミックスタディ，ウロダイナミクス (urodynamic study, urodynamics)，ビデオウロダイナミクス，ビデオウロダイナミックスタディ，透視下尿流動態検査 (video urodynamics, video urodynamic study)，膀胱内圧測定 (cystometry)，(膀胱)造影，線量 (radiation, dosage) をキーワードとして文献検索を行い，257 編の文献を得た。このうちの 14 編と 2003 年以前で重要と考えられた論文およびガイドラインなどを加えた合計 34 編を引用した。

尿流動態検査 (urodynamic study: UDS) には，尿流測定，尿道内圧測定，多チャンネル尿流動態検査が含まれる。

1. 尿流測定

尿排出機能 (排尿機能) を全般的に評価する非侵襲的な検査であり，尿流量計に排尿可能な症例では実施が推奨されているが^{1,2)}，二分脊椎に特化した研究はなされていない。小児では，排尿量が期待膀胱容量 (EBC) の 50% 未満あるいは 115% 超であると異常所見を呈する場合がある¹⁾。

尿流測定の波形は，bell-shaped curve (健常者)，tower-shaped curve (過活動膀胱例など)，staccato-shaped curve (排尿筋と括約筋の協調障害例など)，interrupted-shaped curve (低活動膀胱や排尿筋と括約筋の協調障害例など)，plateau-shaped curve (膀胱出口部閉塞や低活動膀胱例など) に分類される³⁾。3～16 歳の健常者では，84～97% で bell-shaped curve を呈し，年齢，性別による違いは認められなかった⁴⁻⁶⁾。健常小児の尿流測定波形は bell-shaped curve が典型的と考えられる。

2. 尿道内圧測定

静止時の括約筋機能を評価する検査である。最大尿道閉鎖圧が 50 cmH₂O を超えるあるいは排尿筋漏出時圧 (detrusor leak point pressure: DLPP) が 40 cmH₂O を超える症例では

55%で上部尿路障害〔upper urinary tract deterioration (UUTD), VUR や水腎症〕が認められたのに対し、これ未満の症例では13%であった⁷⁾。

3. 多チャンネル尿流動態検査 (multichannel urodynamic study)

膀胱内圧、腹圧(直腸内圧)、括約筋筋電図、尿流量(尿漏出)を同時に測定し、膀胱充満知覚、排尿筋過活動、膀胱コンプライアンス、膀胱容量、排尿筋漏出時圧、腹圧下漏出時圧、排出時の排尿筋圧、尿流量、蓄尿時と排出時の括約筋活動などを評価する^{8,9)}。二分脊椎患者における多チャンネルUDSの意義、適応、実施時期、実施頻度に関しては様々な議論があるものの、上部尿路障害の危険因子や尿失禁の病態の診断、排尿管理法や尿路再建術・尿路変向術などの適応・術式の決定に際して欠かすことのできない機能検査と位置付けられる^{1,8)}。

1) 乳児における初回実施時期

閉鎖術による脊髄ショックから離脱する生後6~8週前後が推奨されている^{8,9)}。

2) 小児での鎮静

UDS 所見への影響の危惧から鎮静を行わない施設が多い⁹⁾。一方、ミダゾラム経鼻投与やケタミンあるいは低用量ミダゾラム静脈内投与によって、UDS 所見に有意な影響を及ぼすことなく検査が容易に施行可能であることが示されている^{10,11)}。また、2カ月~18.8歳のうちでは3~7歳がUDS 完遂のために鎮静の必要性が最も高かったと報告されている¹²⁾。

3) 注入媒体

室温と37°Cの生理食塩水による比較試験では、両者の間で臨床的に有意なUDS 所見の違いはなかったが、所見の違いが大きかった2歳未満では37°Cの生理食塩水の使用が勧められる¹³⁾。

4) 注入速度

1分間当たりの注入速度(mL/min)によって排尿筋漏出時圧40cmH₂Oの症例の割合が異なることも示されているため⁸⁾、注入速度はEBCあるいは最大1回導尿量の2~10%程度とする¹⁴⁾。なお、小児のEBCの予測式としては、(年齢+1)×30mL(4~12歳)³⁾、(年齢+2)×25mL(5~15歳)¹⁵⁾などの他、健常乳児では38+2.5×月齢mL、2歳未満が(2×年齢+2)×30mL、2歳以上が(年齢/2+6)×30mLなどの報告がある¹⁶⁻¹⁸⁾。また、9歳以前の二分脊椎患児では24.5×年齢+62mLとの報告がある¹⁹⁾。

5) 尿道括約筋活動の評価

乳児期に同心針電極を用いて評価された外尿道括約筋活動が排尿筋括約筋協調不全、協調、筋電図活動なしの場合、尿路障害(水腎症、高度VUR、大量の残尿を伴う膀胱

表 7 Hostility score²⁴⁾

	0	1	2
Reflux	Absent	1-2	3 or grater
Compliance ^{*1} (mL/cmH ₂ O)	more than 20	10-20	less than 10
Hyperreflexia (cmH ₂ O)	less than 15	15-50	more than 50
Leak pressure (cmH ₂ O)	less than 25	25-50	more than 50
Sphincter ^{*2}	Relaxing	Nonrelaxing	Dyssynergic

*1 スコア 1, 2 に関しては実際のトレース上、コンプライアンス低下が明瞭な場合のみに適用し、コンプライアンス低下といえないと判断した場合には<20 でもスコア 0 と判定

*2 乳児では括約筋収縮が不随意か否かの判定が困難なので原則的にはスコア 2 でなく 1 と判定

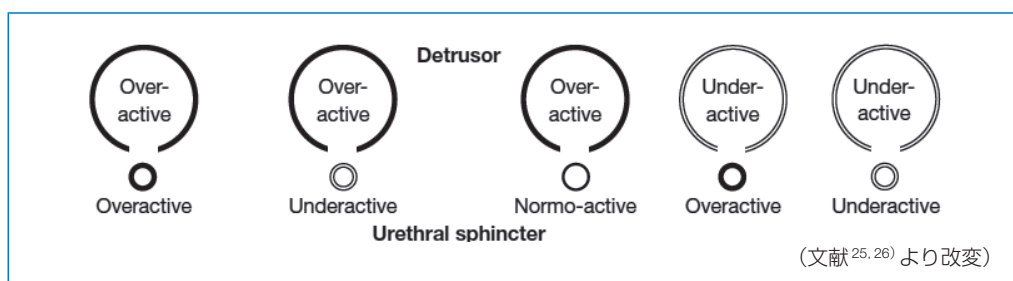


図 4 UDS 所見の分類

過伸展)が、それぞれ 72%、22% (排尿筋括約筋協調不全に変化した症例のみ)、11% (尿道抵抗高値例のみ) で出現した²⁰⁾。しかし、手技的な問題から通常は表面電極による評価が行われており、尿道機能の詳細な評価は必ずしも容易ではない¹⁾。また、除神経により括約筋活動を認めない場合でも尿道抵抗が高値となる症例があり、非弛緩性括約筋閉塞や fixed bladder outlet などと呼ばれる^{20, 21)}。

6) UDS 所見と上部尿路障害との関係

上部尿路障害と関連のある UDS 所見としては、40 cmH₂O を超える排尿筋漏出時圧あるいは排尿筋過活動、10 mL/cmH₂O 未満の膀胱コンプライアンス、排尿筋括約筋協調不全などがあげられる²¹⁻²³⁾。Galloway らは、水腎症を hostility score (表 7) 5 点未満で 9.7%、5 点以上で 36% に認め、スコアが 5 点未満の群では経過観察中に水腎症は発生しなかったと報告している²⁴⁾。

7) UDS 所見の分類

ICI (International Consultation on Incontinence) の勧告では、UDS 所見を以下の 4 つのパターンに分類している^{1, 25, 26)} (図 4)。

- ① 過活動排尿筋 + 過活動括約筋
- ② 過活動排尿筋 + 低活動あるいは正常括約筋
- ③ 低活動排尿筋 + 過活動括約筋
- ④ 低活動排尿筋 + 低活動括約筋

表 8 脊髄髄膜瘤症例における UDS 所見²⁷⁾

透視下の UDS 所見のパターン		排尿筋活動		
		低活動	過活動	正常
括約筋活動	低活動	23.4%	10.6%	—
	過活動	13.8%	45.2%	—
	正常	—	—	6.9%

この分類に基づく van Gool らの 188 例の脊髄髄膜瘤症例における UDS 所見を表 8 に示した²⁷⁾。排尿筋圧は尿道抵抗の影響を受けるので、排尿筋と括約筋の双方の活動を組み合わせる分類法は合理的であり、上部尿路障害や尿失禁のリスクを考える上で有用である¹⁾。なお、この分類においては、過活動排尿筋に低コンプライアンス膀胱が含まれるが非弛緩性括約筋閉塞がどこに含まれるかは明確ではない^{1, 22, 24)}。

8) 透視下 UDS

UDS と膀胱尿道造影を個別に行った場合と透視下 UDS (ビデオウロダイナミクス) を行った場合との診断、尿路管理法、上部尿路障害・尿失禁に与える影響に関する比較試験は存在しない²⁸⁾。透視を併用することにより、UDS 所見と同時に VUR、膀胱肉柱形成、膀胱頸部開大などの下部尿路の形態的異常や尿(造影剤)漏出が診断可能となる²⁸⁾。このため、可能であれば透視下 UDS を施行すべきであろう^{6, 28, 29)}。

9) 透視下 UDS 時の被曝線量

二分脊椎患者における被曝線量に関するまとまった研究は 2 報^{30, 31)} 程度しかない。

18 歳以下の二分脊椎患者における累積実効線量 (cumulative effective dose: CED) の平均は 23 mSv で、これはオランダにおける環境放射線量とほぼ同等であり、発癌リスクの上昇は推定 0.37% 程度でリスク上昇は小さいと考えられた³⁰⁾。18 歳以上の 33 例を対象とした検討では³¹⁾、CED の中央値は 77.2 mSv であり、検査としては排尿時膀胱尿道造影が最も多く実施され、その CED の中央値は 19.2 mSv であった。

小児の透視下の UDS 時の実効線量 (effective dose: ED) に関する検討は 1 つしかない³²⁾。この研究によれば、多変量解析上 ED に有意な影響を与えた因子は、BMI (高いと鮮明な画像を得るための線量が高くなる) と膀胱容量 (大きいと蓄尿相の撮影回数が多くなる)、透視時間 (最も強い関連あり) であった。透視下 UDS の ED は排尿時膀胱尿道造影の ED よりも低値であったことから、UDS と膀胱尿道造影を別々に実施するのではなく、可能であれば透視下 UDS を実施するほうがベターである³²⁾。また、精巣線量は年齢と逆相関を示し、乳幼児での精巣の遮蔽には十分に留意すべきである³²⁾。卵巣線量は BMI と正の相関を示し、BMI 高値の女兒では照射野と透視時間の適正化に特に配慮が必要である³²⁾。いずれにしても、二分脊椎小児の放射線検査においては、線量に関して“ALARA (as low as reasonably achievable)”を強く意識する必要がある。

10) 検査の頻度

初回 UDS の結果で腎障害の危険因子を認めた場合には 2~3 カ月後にも UDS を実施すべきとされる³³⁾。UDS は、新生児期~幼児期までは年 1 回実施、幼児期から思春期までは下肢の神経学的所見や水腎症・膀胱壁厚に悪化が認められた場合のみ、思春期以降(成人期含む)は水腎症・膀胱壁厚の悪化、CIC 回数を増加させる病態の発生、尿失禁の新規発生や反復性尿路感染が認められた場合にのみ実施すべきとされるが、明確なコンセンサスは得られていない^{9, 33, 34)}。

参考文献

- 1) Nijman R, Tekgul S, Chase J, Bael A, Austin P, von Gontard A. Diagnosis and management of urinary incontinence in childhood. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A eds. Incontinence 5th Edition 2013. 5th International Consultation on Incontinence. ICUD-EAU, 2013: 729–826 (ガイドライン)
- 2) Abrams P, Andersson KE, Artibani W, Birder L, Bliss D, Brubaker L, Cardozo L, Chapple C, Cottenden A, de Ridder D, Dmochowski R, Dumoulin C, Drake M, Fry C, Hanno P, Herschorn S, Kelleher C, Koelbl H, Khoury S, Madoff R, Maher C, Milsom I, Moore KH, Moore KN, Newman D, Nijman R, Rosier P, Staskin D, Thuroff J, Tubaro A, Vodusek D, Wein A; the Members of the Committees. Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse and faecal incontinence. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A eds. Incontinence. 5th Edition 2013. 5th International Consultation on Incontinence. ICUD-EAU, 2013: 1895–950 (ガイドライン)
- 3) Austin P, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P, Rittig PS, Walle JV, von Gontard A, Wright A, Yang SS, Neveus T. The Standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 2014; 191: 1863–5 (ガイドライン)
- 4) Jensen KME, Nielsen KK, Jensen H, Pedersen OS, Krarup T. Urinary flow rate in normal kindergarten- and schoolchildren. *Scand J Urol Nephrol* 1983; 17: 11–21 (IV)
- 5) Segura CG. Urinary flow in childhood: A study of flow chart parameters based on 1,361 uroflowmetry tests. *J Urol* 1997; 157: 1426–8 (IV)
- 6) Mattsson S, Spangberg A. Urinary flow in healthy schoolchildren. *Neurourol Urodyn* 1994; 13: 281–96 (IV)
- 7) Tanaka H, Kakizaki H, Kobayashi S, Shibata T, Ameda K, Koyanagi T. The relevance of urethral resistance in children with myelodysplasia: its impact on upper urinary tract deterioration and the outcome of conservative management. *J Urol* 1999; 161: 929–32 (V)
- 8) Snodgrass WT, Adams R. Initial urologic management of myelomeningocele. *Urol Clin North Am* 2004; 31: 427–34 (総説)
- 9) 山崎雄一郎. 二分脊椎による神経因性膀胱. *臨泌* 2014; 68: 241–57 (総説)
- 10) Bozkurt P, Kilic N, Kaya G, Yeker Y, Elicevik M, Söylet Y. The effects of intranasal midazolam on urodynamic studies in children. *Br J Urol* 1996; 78: 282–6 (III)
- 11) Thevaraja AK, Batra YK, Rakesh SV, Panda NB, Rao KL, Chhabra M, Aggarwal M. Comparison of low-dose ketamine to midazolam for sedation during pediatric urodynamic study. *Paediatr Anaesth* 2013; 23: 415–21 (III)
- 12) Sweeney H, Rzepski B, Hochman H, Kim C, Lerer T, Ferrer F. Identifying characteristics of children requiring sedation for urodynamics. *Urol Nurs* 2008; 28: 269–72 (V)
- 13) Chin-Peuckert L, Rennick JE, Jednak R, Capolicchio JP, Salle JL. Should warm infusion solution be used for urodynamic studies in children? A prospective randomized study. *J Urol* 2004; 172: 1657–61 (III)
- 14) Danforth TL, Ginsberg DA. Neurogenic lower urinary tract dysfunction: how, when, and with which patients do we use urodynamics? *Urol Clin North Am* 2014; 41: 445–52 (総説)
- 15) Hamano S, Yamanishi T, Igarashi T, Murakami S, Ito H. Evaluation of functional bladder capacity in Japanese children. *Int J Urol* 1999; 6: 226–8 (IV)
- 16) Chang SJ, Chiang IN, Hsieh CH, Lin CD, Yang SS. Age- and gender-specific nomograms for single and dual post-void residual urine in healthy children. *Neurourol Urodyn* 2013; 32: 1014–8 (IV)
- 17) Holmdahl G, Hanson E, Hanson M, Hellström AL, Hjälmås K, Sillén U. Four-hour voiding observation in

- healthy infants. *J Urol* 1996; 156: 1809–12 (IV)
- 18) Kaefer M, Zurakowski D, Bauer SB, Retik AB, Peters CA, Atala A, Treves ST. Estimating normal bladder capacity in children. *J Urol* 1997; 158: 2261–4 (V)
- 19) Palmer LS, Richards I, Kaplan WE. Age related bladder capacity and bladder capacity growth in children with myelomeningocele. *J Urol* 1997; 158: 1261–4 (V)
- 20) Bauer SB, Hallett M, Khoshbin S, Lebowitz RL, Winston KR, Gibson S, Colodny AH, Retik AB. Predictive value of urodynamic evaluation in newborns with myelodysplasia. *JAMA* 1984; 252: 650–2 (IV)
- 21) McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA, Weiss RM. Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. *J Urol* 1981; 128: 205–9 (V)
- 22) Sidi AA, Dykstra DD, Gonzalez R. The value of urodynamic testing in the management of neonates with myelodysplasia: a prospective study. *J Urol* 1986; 135: 90–3 (IV)
- 23) Kurzrock EA, Polse S. Renal deterioration in myelodysplastic children: urodynamic evaluation and clinical correlates. *J Urol* 1998; 159: 1657–61 (V)
- 24) Galloway NT, Mekras JA, Helms M, Webster GD. An objective score to predict upper tract deterioration in myelodysplasia. *J Urol* 1991; 145: 535–7 (V)
- 25) Blok B, Pannek J, Diaz DC, del Popolo G, Groen J, Gross T, Hamid R, Karsenty G, Kessler TM, Schneider MP, 't Hoen L. EAU Guidelines on neuro-urology. 2015. <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Neuro-Urology-2015-v2.pdf> (ガイドライン)
- 26) Madersbacher H. The various types of neurogenic bladder dysfunction: an update of current therapeutic concepts. *Paraplegia* 1990; 28: 217–29 (総説)
- 27) van Gool JD, Dik P, de Jong TP. Bladder-sphincter dysfunction in myelomeningocele. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 414–20 (総説)
- 28) Rosier PFWN, Kuo HC, Gennaro MD, Kakizaki H, Hashim H, Van Meel TD, Toosz Hobson PT. Urodynamic testing. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A eds. Incontinence. 5th Edition 2013. 5th International Consultation on Incontinence. ICUD-EAU, 2013: 429–506 (ガイドライン)
- 29) Carr MC. Neuropathic bladder in the neonate. *Clin Perinatol* 2014; 41: 725–33 (総説)
- 30) van Aalst J, Jeukens CRLPN, Vles JSH, van Maren EA, Kessels AGH, Soudant DLHM, Weber JW, Postma AA, Cornips EMJ. Diagnostic radiation exposure in children with spinal dysraphism: an estimation of the cumulative effective dose in a cohort of 135 children from the Netherlands. *Arch Dis Child* 2013; 98: 680–5 (V)
- 31) Smookler G, Deavenport-Saman A. Retrospective study of cumulative diagnostic radiation exposure during childhood in patients with spina bifida. *Dis Health J* 2015; 8: 642–5 (V)
- 32) Hsi RS, Dearn J, Dean M, Zamora DA, Kanal KM, Harper JD, Merguerian PA. Effective and organ specific radiation doses from videourodynamics in children. *J Urol* 2013; 190: 1364–70 (V)
- 33) Bauer SB, Austin PF, Rawashdeh YF, de Jong TP, Franco I, Siggard C, Jorgensen TM; International Children's Continence Society. International Children's Continence Society's recommendations for initial diagnostic evaluation and follow-up in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children. *Neurourol Urodyn* 2012; 31 :610–4 (ガイドライン)
- 34) de Kort LM, Bower WF, Swithinbank LV, Marschall-Kehrel D, de Jong TP, Bauer SB. The management of adolescents with neurogenic urinary tract and bowel dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2012; 31: 1170–4 (総説)

3.4 治療

3.4.1 保存的治療

保存的治療は、非侵襲的であることから、初期治療として重要である。代表的な保存的治療として、生活指導、行動療法、CIC、カテーテル留置があげられる。

有用な生活指導として、肥満予防を目的とした体重コントロール、運動の推奨、水分摂取指導などがある。いずれも、排尿・排泄と深くかかわる日常生活上の注意点として、様々な治療を行う前にまずはじめに指導すべき項目である。

行動療法としては、膀胱訓練、神経変調療法、排便コントロールがある。膀胱訓練および神経変調療法の効果は一般に乏しい。排便コントロールは尿路感染の低減に有効である。

CICは、排尿障害に対して一般的に用いられるゴールドスタンダードな治療法である。尿流動態検査で膀胱内が高圧環境になっている患者では、症候性尿路感染や腎機能障害を回避するために、早急にCICを開始する必要がある。合併症を減らすためには適切な導尿回数で行う必要があり、そのためにはCICに関する十分な教育を患者および介護者に行うことが重要である。

長期間にわたるカテーテル留置は、経尿道的留置カテーテル、恥骨上膀胱瘻カテーテルいずれの場合にも、細菌尿は必発であり、閉塞や尿路性器感染の危険性もある。そのため様々な合併症を生じる可能性があり、可能な限り避けるべき尿路管理法である。一方、間欠式経尿道的留置カテーテルは、夜間多尿のために夜間睡眠時に膀胱過伸展となっている場合に夜間のみ使用することで、上部尿路障害の回避など良好な結果が得られている。

このように適切な保存的治療を行うことによって、安全な尿路管理を行うことができるため、侵襲的な治療への移行を予防することができる。

3.4.1.1 生活指導

推奨グレード：C1

要約 二分脊椎の尿路管理に関する有用な生活指導として、肥満予防を目的とした体重コントロール、運動の推奨、水分摂取指導があげられる。いずれも、下部尿路機能との関連についての詳細なデータはないものの、排尿・排泄と深くかかわることが知られている(レベル5)。

二分脊椎 (spina bifida)、脊髄異形成 (myelodysplasia)、脊髄閉鎖不全 (spinal dysraphism)、脊髄髄膜瘤 (myelomeningocele)、脊髄脂肪腫 (spinal lipoma)、生活習慣 (life style)、身体的活動 (physical activity) をキーワードとして文献を検索し 21 編を得た。そのうちの 3 編と水分摂取に関する文献 1 編およびガイドラインを引用した。

1. 肥満予防

二分脊椎の小児では40%程度が体重過多あるいは肥満を呈していると報告されている。肥満は骨盤底筋の機能に影響を及ぼし、尿失禁および排便の状態に深く関与する。さらに、排尿姿勢および導尿動作においても肥満は不利な状況を呈することがある。一方、体重測定が日常行われることは少なく、医療機関受診時には、体重を記録し、食事指導および適切なダイエットを含めた健康的な体重管理を指導することが推奨される¹⁾。

2. 運動の推奨

二分脊椎患者は、肥満に加え筋力低下、メタボリック症候群に傾きやすく、これらは、QOLにかかわる日常生活に影響を及ぼす²⁾。さらに、運動は肥満、メタボリック症候群抑制に効果的であることが知られており推奨されているが、多くの二分脊椎患者では日常的な運動はなされていない³⁾。日常的な運動は、筋力の維持・増強のみならず、車椅子での日常生活がスムーズとなるほか排泄関連動作にも貢献する。

3. 水分摂取指導

肥満予防のための食事コントロールとともに、適切な水分摂取に関する指導も重要である。尿路感染のリスクがある場合、感染予防あるいは治療目的に水分の過剰摂取が行われていることがあるが、水分の過剰摂取では尿路感染の解決はできない。また、尿失禁がある場合、尿失禁量を減らしたいために水分摂取を制限する傾向もよくみられるが、これはかえって体のバランスを崩し排便管理にも悪影響を及ぼすこととなる。尿路感染および尿失禁については、適切な尿路管理で対応し、過剰あるいは過少とならないよう適切な飲水指導を行う。

適切な水分摂取の目安としては、小児であれば体表面積あたり1,500 mL/m²の水分摂取⁴⁾、成人であれば1日尿量が20~25 mL/kgとなるような水分摂取が望まれる⁵⁾。

参考文献

- 1) McPherson AC, Swift JA, Yung E, Lyons J, Church P. The assessment of weight status in children and young people attending a spina bifida outpatient clinic: a retrospective medical record review. *Disabil Rehabil* 2013; 35: 2123–31 (V)
- 2) Crytzer TM, Dicianno BE, Kapoor R. Physical activity, exercise, and health-related measures of fitness in adults with spina bifida: a review of the literature. *PM R* 2013; 5: 1051–62 (総説)
- 3) Marques A, Maldonado I, Peralta M, Santos S. Exploring psychosocial correlates of physical activity among children and adolescents with spina bifida. *Disabil Health J* 2015; 8: 123–9 (V)
- 4) Van Laecke E, Raes A, Vande Walle J, Hoebeke P. Adequate fluid intake, urinary incontinence, and physical and/or intellectual disability. *J Urol* 2009; 182 (4 Suppl): 2079–84 (IV)
- 5) 日本排尿機能学会 夜間頻尿診療ガイドライン作成委員会編. 夜間頻尿診療ガイドライン. ブラックウェルパブリッシング, 2009; 49 (ガイドライン)

3.4.1.2 行動療法

推奨グレード：C1

要約 行動療法には、生活指導のほかに、膀胱訓練、神経変調療法、排便コントロールがある。二分脊椎に伴う下部尿路機能障害に対して、膀胱訓練の効果は実証されており（レベル5）、神経変調療法の効果は一般に限定的である（レベル5）。排便コントロールは尿路感染の低減に有効である（レベル5）。

二分脊椎 (spina bifida)、脊髄異形成 (myelodysplasia)、脊髄閉鎖不全 (spinal dysraphism)、脊髄髄膜瘤 (myelomeningocele)、脊髄脂肪腫 (spinal lipoma)、行動療法 (behavior therapy) をキーワードとして文献を検索し44編を得た。このうちの12編とガイドラインを引用した。

1. 膀胱訓練

膀胱訓練は、非神経因性の蓄尿障害に対しては効果があることが知られているが¹⁾、神経因性下部尿路機能障害 (NLUTD) に対しては一般に効果は乏しい²⁾。二分脊椎患者において、膀胱訓練の効果を調べた研究は少ないが、排尿筋括約筋協調不全による排尿障害に対するバイオフィードバックを利用した膀胱訓練の効果を検討した報告では、その効果は限定的であった³⁾。

2. 神経変調療法

神経変調療法は、下部尿路機能にかかわる神経および筋肉を種々の方法で刺激して下部尿路機能を調整する。電気刺激療法と磁気刺激療法があり、電気刺激には経尿道的膀胱電気刺激 (intravesical electrical stimulation: IVES)、骨盤底電気刺激、体内植込み式の仙髄神経刺激、干渉低周波療法などがある。

現在本邦で保険収載されている治療は、干渉低周波療法、磁気刺激療法、仙骨神経電気刺激療法である。これらは過活動膀胱では効果が期待されているが、現時点では二分脊椎に伴う下部尿路機能障害での治療報告はない。

一方、IVESでは、二分脊椎患者に対してKatonaが最初に治療を試み³⁾、その効果を疑問視する一方で5～38%程度の効果も報告されている⁴⁻⁹⁾。また、下部尿路機能の改善の中では特に、尿意や排尿筋括約筋協調不全の改善が報告されている¹⁰⁾。外科的侵襲を伴う体内植込み式の仙髄神経刺激については、海外ではコントロールとの比較で有意差なしの報告¹¹⁾、あるいは試験刺激で50%以上の改善を認めて永久的な刺激装置の植込みに移行できたのは30% (10例中3例) との報告¹²⁾がある。

3. 排便コントロール

排便障害と下部尿路機能障害は相互関係があることが知られている。二分脊椎患者においても、排便障害に対する逆行性洗腸療法は、大便失禁を改善し、尿路感染リスク低

減にも寄与することが報告されている¹³⁾。

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, 2015 ([ガイドライン](#))
- 2) Aslan AR, Kogan BA. Conservative management in neurogenic bladder dysfunction. *Curr Opin Urol* 2002; 12: 473–7 ([総説](#))
- 3) Chin-Peuckert L, Salle JL. A modified biofeedback program for children with detrusor-sphincter dyssynergia: 5-year experience. *J Urol* 2001; 166: 1470–5 ([V](#))
- 4) Katona F, Berényi M. Intravesical transurethral electrotherapy in meningomyelocele patients. *Acta Paediatr Acad Sci Hung* 1975; 16: 363–74 ([V](#))
- 5) Hagerty JA, Richards I, Kaplan WE. Intravesical electrotherapy for neurogenic bladder dysfunction: a 22-year experience. *J Urol* 2007; 178: 1680–3 ([V](#))
- 6) Lyne CJ, Bellinger MF. Early experience with transurethral electrical bladder stimulation. *J Urol* 1993; 150: 697–9 ([V](#))
- 7) Kaplan WE, Richards TW, Richards I. Intravesical transurethral bladder stimulation to increase bladder capacity. *J Urol* 1989; 142: 600–5 ([V](#))
- 8) Kaplan WE, Richards I. Intravesical transurethral electrotherapy for the neurogenic bladder. *J Urol* 1986; 136: 243–6 ([V](#))
- 9) Kaplan WE, Richards I. Intravesical bladder stimulation in myelodysplasia. *J Urol* 1988; 140: 1282–4 ([V](#))
- 10) Choi EK, Hong CH, Kim MJ, Im YJ, Jung HJ, Han SW. Effects of intravesical electrical stimulation therapy on urodynamic patterns for children with spina bifida: a 10-year experience. *J Pediatr Urol* 2013; 9: 798–803 ([V](#))
- 11) Guys JM, Haddad M, Planche D, Torre M, Louis-Borrione C, Breaud J. Sacral neuromodulation for neurogenic bladder dysfunction in children. *J Urol* 2004; 172: 1673–6 ([II](#))
- 12) Lansens-Koch SM, Govaert B, Oerlemans D, Melenhorst J, Vles H, Cornips E, Weil EH, van Heurn E, Baeten CG, van Gemert WG. Sacral nerve modulation for defaecation and micturition disorder in patients with spina bifida. *Colorectal Dis* 2012; 14: 508–14 ([V](#))
- 13) Ausili E, Focarelli B, Tabacco F, Murolo D, Sigismondi M, Gasbarrini A, Rendeli C. Transanal irrigation in myelomeningocele children: an alternative, safe and valid approach for neurogenic constipation. *Spinal Cord* 2010; 48: 560–5 ([IV](#))

3.4.1.3 清潔間欠導尿

推奨グレード：B

要約 二分脊椎における下部尿路機能障害に対して、膀胱内の高圧環境、膀胱の過伸展を的確に改善し、症候性尿路感染や腎機能障害の発生頻度を減少させることができるゴールドスタンダードの治療法である。尿流動態検査で膀胱内が高圧環境になっている患者では、早急に清潔間欠導尿を開始する必要がある。また、合併症の回避のためにも、清潔間欠導尿に関する十分な教育を患者および介護者に行うことが重要である(レベル4)。

二分脊椎(spina bifida)、脊髄異形成(myelodysplasia)、脊椎閉鎖不全(spinal dysraphism)、脊髄膜瘤(myelomeningocele)、脊髄脂肪腫(spinal lipoma)、カテーテル(catheter)をキーワードとして、PubMedで検索された110編と医中誌で検索された175編のうちの17編に2003年以前で重要と考えられた論文およびガイドラインなどを加えた合計32編を引用した。

自己または介護者による清潔間欠導尿 (clean intermittent catheterization: CIC) は、排尿障害を認める神経因性下部尿路機能障害患者に対して、カテーテルを膀胱内に挿入することで膀胱内の尿を確実に排出し、尿の排出後ただちにカテーテルを抜去するといった方法で、一般的に施行されるゴールドスタンダードの治療法である。

二分脊椎における排尿筋括約筋協調不全による機能的な下部尿路通過障害に対して、CICは膀胱内の高圧環境、膀胱の過伸展を的確に改善し、症候性尿路感染や腎機能障害の発生頻度を減少させることができる¹⁻⁴⁾。また、尿失禁に対しても、定期的に膀胱内の尿を排出することで、症状の改善が得られる¹⁻⁴⁾。乳児から高齢者を含む成人まですべての年齢層で施行が可能であり、広く施行されている⁵⁾。また、長期にわたり安全で効果的に施行できることも報告されている⁶⁾。

カテーテルを常時留置する尿路管理に比べて、CICは①カテーテルの常時留置による尿道や膀胱頸部の損傷、症候性尿路感染、膀胱結石などの合併症を回避できる、②患者本人による自己管理が可能となる機会が増えQOLが向上する、などが利点としてあげられる。

1. 清潔間欠導尿の効果

Websterらは、CICを行うことによって70%で尿禁制が得られ、症候性尿路感染も58%から15%に頻度が減少したと報告している⁴⁾。Josephらの報告でも、上部尿路障害の危険性のある乳児に対してCICを導入したところ、上部尿路の悪化はみられず、無症候性の細菌尿を42%で認めたが、症候性尿路感染は2例(5%)のみであった⁷⁾。Hernandezらは、二分脊椎患児で排尿筋漏出時圧が40 cmH₂O以上のhigh risk群において、平均5.5年の経過観察期間で、抗コリン薬とCICによって、約7割の患者で膀胱容量の増加、VURおよび水腎症の改善が得られたと報告している⁸⁾。

このように、二分脊椎における下部尿路機能障害に対して、CICを導入することにより、良好な尿路管理を行うことができる。

2. 清潔間欠導尿の開始時期

尿流動態検査で膀胱内が高圧環境になっており上部尿路障害をきたす可能性がある場合には、適切な治療を行わないと経過中に高率にVUR、症候性尿路感染や腎瘢痕、腎機能障害を生じる可能性が高いことが知られている⁹⁻¹¹⁾。特に排尿筋括約筋協調不全のある二分脊椎患児を自排尿で経過をみた際に、50%で上部尿路障害をきたしたのに対し、CICを早期に導入した児では、10%にとどまったと報告されている¹²⁾。

このように、尿流動態検査で排尿筋漏出時圧が40 cmH₂O以上となり膀胱内が高圧環境になっている場合、またはそれに起因したVURや膀胱変形を認める場合には、早急にCICをはじめとする適切な治療を開始する必要がある^{2, 13, 14)}。

一方、学童期になれば、尿禁制目的にも、必要に応じて抗コリン薬などの薬物療法を併用しながら、CICによって膀胱内の尿を適切に効率的に排出する尿路管理が、尿失禁に対する保存的な治療として行われる。

3. 清潔間欠導尿の間隔

CICによる尿路管理では、尿流動態検査における機能的膀胱容量、蓄尿時の排尿筋圧、1日尿量、VURや腎瘢痕などの上部尿路障害の有無、さらに患者のQOLも考量した上で、適切な導尿回数が決定される。一般的には、1日に4～6回の導尿回数が必要であるとの報告がある¹⁵⁾。

1日の導尿回数が少ない場合は尿路感染の頻度が増加する¹⁶⁾。Lapidesらは、CICによる尿路管理の導入後も症候性尿路感染を認める場合、その背景因子を検討してみると、導尿回数が不十分であるために膀胱の過伸展が生じていることが原因であったと報告している⁶⁾。このことから、適切な間隔で適切な回数で導尿を行うことが大切である。本ガイドラインでは、2005年発行の「二分脊椎症に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン」¹⁷⁾を継承し、昼間は2～4時間以内の間隔で行い、夜間は通常、本人・介護者の負担を考慮し、膀胱の過進展が生じなければ行わないで済むように配慮する。

その一方で、長期間にわたる導尿によって尿道や膀胱の合併症が増加する問題点も報告されている。適切な導尿頻度で膀胱を完全に空にするように、さらに導尿の際に尿道を傷つけないように、適切な導尿指導を行う必要がある。

4. 清潔間欠導尿を行う際の衛生操作について

Lapidesらが提唱したCICが広く行われているが、その論文の中で尿路感染の予防には無菌操作は必要なく、膀胱の過伸展を予防することが重要であると書かれている¹⁸⁾。実際にCochraneの報告によると導尿の際の無菌的操作と清潔的操作の間に、症候性尿路感染の発生頻度、発生時期ともに有意な差を認めなかった⁵⁾。CDC(米国疾病管理予防センター)ガイドライン2009でも同様である⁵⁾。そのため、厳密な消毒は不要で、カテーテル挿入前の手洗いか手指のアルコール消毒をすること、外尿道口周囲の清潔を保つことが推奨される^{6,19)}。

5. カテーテルの種類

CICに用いられるカテーテルは、大きく分けて以下の3種類となる。

- ① ディスポーザブル・ネラトンカテーテル：ポリ塩化ビニル製カテーテル
- ② CIC用セルフカテーテル：シリコン製カテーテル
- ③ 親水性コーティング付きディスポーザブルカテーテル

親水性コーティング付きディスポーザブルカテーテルは、ポリ塩化ビニル製カテーテルに比べて尿路感染や血尿の発生頻度を減少し、患者のQOLを高めるという報告があるが²⁰⁻²²⁾、その一方で有意なメリットはないとの報告もある²³⁾。症候性尿路感染の発生頻度についても、カテーテルの種類によって有意な差はなかった²⁴⁾。また、システマティックレビューを行ったCochraneの報告でも、それぞれのカテーテルについて、無症候性および症候性尿路感染の発生頻度、尿道損傷や血尿の頻度などの観点から比較検討されたが、有意な差は報告されていない⁵⁾。一方、親水性コーティング付きディスポーザブルカテーテルを使用した際の医療費の増加が懸念されているが、本邦における

脊髄損傷患者に対する費用対効果を増分費用効果比 (incremental cost effectiveness ratio: ICER) を用いて検討したところ、親水性コーティング付きディスポーザブルカテーテルの有用性が示されたことから²⁵⁾、二分脊椎患者でも同様の結果が得られるものと考えられる。さらに、コンパクトタイプの親水性コーティング付きディスポーザブルカテーテルでは、形状もよく、持ち運びも便利であることから、QOLの向上につながっているとの報告もある¹¹⁾。

このように、親水性コーティング付きディスポーザブルカテーテルの有用性に関して今後も検討は必要であるが、費用対効果の改善につながる可能性があることから、使用者の用途に合わせてカテーテルを選択することが薦められる。

6. カテーテルの太さ

CICに最適なカテーテルサイズに関する論文はなかった。Lindehallらの報告では、12Frよりも太いカテーテルを使用したほうが、カテーテル挿入困難、尿道損傷、血尿などの発生頻度が低かった^{26,27)}。しかし、乳児や幼少児では尿道径に対してより太いカテーテルを使用することは困難であり、年齢に応じたカテーテルサイズを選択する必要がある。本ガイドラインでは、2005年の「二分脊椎症に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン」¹⁷⁾を継承し、以下のカテーテルサイズの使用を推奨する。

- ① 新生児・乳児・5歳未満の幼児期：男児は5～8Fr、女児は6～10Frのカテーテル
- ② 幼児・学童期後半(5～10歳)：8～12Frのカテーテル
- ③ 学童期後半・思春期以降(10歳以上)：10～14Frのカテーテル

7. 介護者による清潔間欠導尿から自己導尿への自立

新生児期、乳児期、幼児期は、家族を中心とした介護者によるCICが行われるが、学童期にかけて徐々に患児が自立してCICを行えるように自己導尿を指導する。自己導尿が確立したあとは、導尿回数の不足などで症候性尿路感染が生じることが少なくないため注意を要することから、CICに関する教育が重要である。

8. 合併症

CICにおけるカテーテル操作に伴う合併症は、一般的に稀であると報告されている²⁶⁻²⁸⁾。

Lindehallらは、男女ともに10年以上にわたってCICによる尿路管理を行った患者を対象に解析を行ったところ、カテーテルサイズが太いほどカテーテル挿入困難、尿道損傷、血尿などの発生頻度が低かったと報告している^{26,27)}。一方、Wyndaeleらの総説では、①尿路感染を生じることがあるが、最も重要な点は導尿回数を適切に行い、膀胱の過伸展を防ぐことである、②男性で前立腺炎を生じることがあるものの、尿道炎、精巣上体炎は稀である、③尿道狭窄や尿道損傷の危険性は、CICによる尿路管理の期間が長くなるとその頻度も高くなる、と報告している¹⁶⁾。

CIC開始後に無症候性の細菌尿、膿尿を認めることが少なくないが、有熱性尿路感染

に至ることは稀である⁷⁾。また、抗菌薬の使用についても、効果は懐疑的であり、治療する必要はない^{11, 29, 30)}。安易な抗菌薬の使用は耐性菌の発生を促すだけなので行うべきではない。

9. 清潔間欠導尿の課題

CICの効果は疑うものではないが、導尿回数など導尿施行者の尿路管理に対するコンプライアンスに影響される。そのため、CICは、長期間にわたる尿路管理が必要となることもあり、長期にわたる経過観察中には、導尿回数が少なくなるなどCICに対するコンプライアンスが悪くなることもある。その場合には、症候性尿路感染や腎瘢痕、腎機能障害の原因となりかねない。特に介護者による導尿から自己導尿に移行する際には注意を要する。様々な合併症を防ぐためにも、患者および患者の介護者に対して、CICに関する十分な教育を行うことが重要であるため、CICについて指導を継続していくことが重要である。

一方、韓国のLimらの報告では、CICに対する社会的問題について報告している。CICによる尿路管理の障壁として、場所、時間がないこと、補助をしてくれる人がいないことなどがあげられた。また、時期に応じて様々な障壁があったが、特に思春期の患者からは、プライバシーの問題と学校の理解が十分でないことがあげられ、学校に対する場所の確保や国に対する医療保険上の優遇策の改善を求めている。このように、場所や時間の問題に加えてプライバシーの問題の改善を社会や行政とともに考えていく必要があると結論付けられている³¹⁾。日本二分脊椎症協会が会員に実施したQOL実態調査では、本邦でも同様な問題があることを指摘しており³²⁾、社会的な面からも課題に取り組む必要があると考える。

参考文献

- 1) Obara K, Mizusawa T, Isahaya E, Suzuki K, Hara N, Takahashi K. Efficacy of clean intermittent catheterization for urinary incontinence in children with neurogenic bladder dysfunction secondary to myelodysplasia. *Low Urin Tract Symptoms* 2010; 2: 100–5 (V)
- 2) Veenboer PW, Bosch JL, van Asbeck FW, de Kort LM. Upper and lower urinary tract outcomes in adult myelomeningocele patients: a systematic review. *PLoS One* 2012; 7 (10): e48399 (システムティックレビュー)
- 3) Dik P, Klijn AJ, van Gool JD, de Jong-de Vos van Steenwijk CC, de Jong TP. Early start to therapy preserves kidney function in spina bifida patients. *Eur Urol* 2006; 49: 908–13 (V)
- 4) Webster GD, el-Mahrouky A, Stone AR, Zakrzewski C. The urological evaluation and management of patients with myelodysplasia. *Br J Urol* 1986; 58: 261–5 (IV)
- 5) Prieto J, Murphy CL, Moore KN, Fader M. Intermittent catheterisation for long-term bladder management. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9: CD006008 (システムティックレビュー)
- 6) Lapidus J, Diokno AC, Lowe BS, Kalish MD. Followup on unsterile intermittent self-catheterization. *J Urol* 1974; 111: 184–7 (V)
- 7) Joseph DB, Bauer SB, Colodny AH, Mandell J, Retik AB. Clean, intermittent catheterization of infants with neurogenic bladder. *Pediatrics* 1989; 84: 78–82 (V)
- 8) Hernandez RD, Hurwitz RS, Foote JE, Zimmern PE, Leach GE. Nonsurgical management of threatened upper urinary tracts and incontinence in children with myelomeningocele. *J Urol* 1994; 152: 1582–5 (V)
- 9) McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA. Upper urinary tract deterioration in patients with myelodysplasia and detrusor hypertonia: a followup study. *J Urol* 1983; 129: 823–6 (V)

- 10) Bruschini H, Almeida FG, Srougi M. Upper and lower urinary tract evaluation of 104 patients with myelomeningocele without adequate urological management. *World J Urol* 2006; 24: 224–8 (V)
- 11) Le Saux N, Pham B, Moher D. Evaluating the benefits of antimicrobial prophylaxis to prevent urinary tract infections in children: a systematic review. *CMAJ* 2000; 163: 523–9 (システマティックレビュー)
- 12) Geraniotis E, Koff SA, Enrile B. The prophylactic use of clean intermittent catheterization in the treatment of infants and young children with myelomeningocele and neurogenic bladder dysfunction. *J Urol* 1988; 139: 85–6 (IV)
- 13) Kaefler M, Pabby A, Kelly M, Darbey M, Bauer SB. Improved bladder function after prophylactic treatment of the high risk neurogenic bladder in newborns with myelomeningocele. *J Urol* 1999; 162: 1068–71 (V)
- 14) Filler G, Gharib M, Casier S, Lodige P, Ehrich JH, Dave S. Prevention of chronic kidney disease in spina bifida. *Int Urol Nephrol* 2012; 44: 817–27 (総説)
- 15) Blok B, Pannek J, Castro Diaz D, del Popolo G, Groen J, Gross T, Hamid R, Karsenty G, Kessler TM, Schneider MP, 't Hoen L. EAU Guidelines on neuro-urology. European Association of Urology. 2015. <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Neuro-Urology-2015-v2.pdf> (ガイドライン)
- 16) Wyndaele JJ. Complications of intermittent catheterization: their prevention and treatment. *Spinal Cord* 2002; 40: 536–41 (総説)
- 17) 日本排尿機能学会 ガイドライン作成委員会編. 二分脊椎症に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン. 過活動膀胱診療ガイドライン付録. ブラックウェルパブリッシング, 2005(ガイドライン)
- 18) Lapidus J, Diokno AC, Silber SJ, Lowe BS. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. *J Urol* 1972; 107: 458–61 (IV)
- 19) 日本排尿機能学会/日本脊髄障害医学会 脊髄損傷における排尿障害の診療ガイドライン作成委員会編. 脊髄損傷における排尿障害の診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2011 (ガイドライン)
- 20) Chartier-Kastler E, Denys P. Intermittent catheterization with hydrophilic catheters as a treatment of chronic neurogenic urinary retention. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 21–31 (総説)
- 21) Seki N, Masuda K, Kinukawa N, Senoh K, Naito S. Risk factors for febrile urinary tract infection in children with myelodysplasia treated by clean intermittent catheterization. *Int J Urol* 2004; 11: 973–7 (V)
- 22) Welk B, McIntyre A, Teasell R, Potter P, Loh E. Bladder cancer in individuals with spinal cord injuries. *Spinal Cord* 2013; 51: 516–21 (総説)
- 23) Kiddoo D, Sawatzky B, Bascu CD, Dharamsi N, Afshar K, Moore KN. Randomized crossover trial of single use hydrophilic coated vs multiple use polyvinylchloride catheters for intermittent catheterization to determine incidence of urinary infection. *J Urol* 2015; 194: 174–9 (II)
- 24) Bermingham SL, Hodgkinson S, Wright S, Hayter E, Spinks J, Pellowe C. Intermittent self catheterisation with hydrophilic, gel reservoir, and non-coated catheters: a systematic review and cost effectiveness analysis. *BMJ* 2013; 346: e8639 (システマティックレビュー)
- 25) Watanabe T, Yamamoto S, Gotoh M, Saitoh T, Yokoyama O, Murata T, Takeda M. Cost-effectiveness analysis of long-term intermittent self-catheterization with hydrophilic-coated and uncoated catheters in patients with spinal cord injury in Japan. *Low Urin Tract Symptoms* 2015. doi: 10.1111/luts.12122 (III)
- 26) Lindehall B, Abrahamsson K, Hjalmas K, Jodal U, Olsson I, Sillen U. Complications of clean intermittent catheterization in boys and young males with neurogenic bladder dysfunction. *J Urol* 2004; 172: 1686–8 (V)
- 27) Lindehall B, Abrahamsson K, Jodal U, Olsson I, Sillen U. Complications of clean intermittent catheterization in young females with myelomeningocele: 10 to 19 years of followup. *J Urol* 2007; 178: 1053–5 (V)
- 28) Campbell JB, Moore KN, Voaklander DC, Mix LW. Complications associated with clean intermittent catheterization in children with spina bifida. *J Urol* 2004; 171: 2420–2 (V)
- 29) Morton SC, Shekelle PG, Adams JL, Bennett C, Dobkin BH, Montgomerie J, Vickrey BG. Antimicrobial prophylaxis for urinary tract infection in persons with spinal cord dysfunction. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83: 129–38 (総説)
- 30) Yildiz ZA, Candan C, Arga M, Turhan P, Isguven P, Erguven M. Urinary tract infections in children with myelodysplasia in whom clean intermittent catheterization was administered. *Turk Pediatri Ars* 2014; 49: 36–41 (V)
- 31) Lim SW, Lee HE, Davis M, Park K. Perceived barriers and difficulties of intermittent catheterization: in Korean patients with spinal dysraphism and their parents. *Neurourol Urodyn* 2016; 35: 395–9 (III)
- 32) 木原 久, 鈴木信行. 二分脊椎症者に対する QOL 調査の実施. 小児の脳神経 2008; 33: 90–6 (IV)

3.4.1.4 留置カテーテル管理

推奨グレード 経尿道的留置カテーテル：C2

恥骨上膀胱瘻カテーテル：C1

間欠式経尿道的留置カテーテル：B

要約 長期間にわたるカテーテル留置は、経尿道的留置カテーテル、恥骨上膀胱瘻カテーテルであるが、様々な合併症を生じる可能性があり、可能であれば避けるべき尿路管理である（ともにレベル5）。一方、間欠式経尿道的留置カテーテルは、夜間多尿など夜間尿量が機能的膀胱容量より多いために夜間睡眠時に膀胱過伸展となっている場合、カテーテルを夜間睡眠時に膀胱内に留置することで、上部尿路障害の回避など良好な結果が得られている（レベル4）。

二分脊椎 (spina bifida), 脊髄異形成 (myelodysplasia), 脊椎閉鎖不全 (spinal dysraphism), 脊髄髄膜瘤 (myelomeningocele), 脊髄脂肪腫 (spinal lipoma) およびカテーテル (catheter), 膀胱瘻 (cystostomy) をキーワードとして, PubMed で検索された 110 編, 30 編と医中誌で検索された 175 編, 4 編に加えて, 脊髄損傷の患者を対象とした論文を含めて重要と考えられた論文およびガイドラインの中から, 合計 14 編を引用した。

二分脊椎による神経因性下部尿路機能障害 (NLUTD) における排尿障害の治療として CIC がゴールドスタンダードであるが, 解剖学および身体機能的問題, さらに介護者の問題によって, CIC が困難な際に長期間にわたるカテーテル留置による尿路管理は考慮される治療法である。二分脊椎を含む NLUTD で行われるカテーテル留置による尿路管理には, ① 経尿道的留置カテーテル, ② 恥骨上膀胱瘻カテーテル, ③ 間欠式経尿道的留置カテーテルがあるが, これらの尿路管理について書かれた論文の多くは脊髄損傷の患者を対象としたものである。しかし, カテーテル留置による尿路管理は二分脊椎においても基本的な点では大きな違いはないと考え, 脊髄損傷の患者を対象とした論文を含めた。

1. 経尿道的留置カテーテル

急性期の短い期間は別にして, CIC に比べて症候性尿路感染の発生頻度が高いことが CDC ガイドライン (2009)¹⁾ でも示されており, 長期間にわたる尿道を介した膀胱内へのカテーテル留置は可能であれば避けるべき尿路管理である。

細菌尿は必発であり, 閉塞や尿路性器の感染の危険性もあることから, 安全な尿路管理とはいえない。尿道カテーテル留置に関連した尿路感染は, 一般的に開放式ドレナージシステムを用いた場合, カテーテル留置の数日後にはほぼ 100% 細菌尿がみられる。たとえ閉鎖式ドレナージシステムを用いても留置 30 日後には, ほぼ 100% の患者に細菌尿が認められる¹⁾。細菌の侵入ルートは管腔内と管腔外が考えられるが, 早期にはカテーテルとドレナージチューブの取り外しや採尿バッグの開閉を介して管腔内に沿って

細菌が侵入するが、長期にわたるカテーテル留置の際には管腔外に沿って侵入すると考えられている²⁾。また、カテーテルにバイオフィルムが形成され抗菌薬に抵抗性となることもあり、症候性尿路感染の頻度が高くなる³⁾。さらに、尿路感染に加えて、膀胱結石の発生率が高いこと、膀胱癌発生の危険があること、尿道損傷、瘻孔形成などの合併症が高くなるなどの問題点もある⁴⁾。カテーテルのサイズは、長期に経尿道的に留置する際には細いほうがよいとされている。定期的な膀胱洗浄や予防的な抗菌薬の投与は感染予防策として推奨されていないが、カテーテル閉塞や膀胱結石発生の予防を目的として必要に応じて膀胱洗浄を行うことは問題とはならないと考えられる。

2. 恥骨上膀胱瘻カテーテル

恥骨上より直接カテーテルを膀胱内に挿入する尿路管理である。CDC ガイドライン¹⁾では、症候性尿路感染の発生頻度の差はないものの、経尿道的留置カテーテルに比べて恥骨上膀胱瘻カテーテルの有益性が示されている。これは恥骨上膀胱瘻カテーテルの男性患者では、経尿道的留置カテーテルに比べて精巣上体炎や尿道損傷、尿道狭窄などの合併症が少ないことと、カテーテル挿入の違和感が少ないためと考えられる^{5,6)}。また、自己導尿が困難な患者においては、CIC に比べて介護者の負担が少なく尿路管理の自立性が高いと考えられている。膀胱瘻カテーテル挿入の際の手術手技も比較的容易であり、不必要となった際には抜去することが可能であるという利点もある。

脊髄損傷の患者を対象にした検討であるが、Mitsui らの報告ではCIC と比べても症候性尿路感染の発生頻度に有意差はなく、尿失禁の頻度、困窮度、全般的な満足度においても有意な差を認めなかった⁷⁾。また、二分脊椎を含む神経因性下部尿路機能障害の患者に対して、主にCIC が困難であるために膀胱瘻カテーテルで尿路管理を行っている患者を対象としたNomura らの報告⁸⁾でも、尿路感染の発生頻度の悪化はみられなかった。

しかし、長期にわたるカテーテルによって生じる慢性炎症、膀胱結石や膀胱癌の発生リスクが高いこと、カテーテル閉塞の危険性があること、さらにVUR や上部尿路障害のリスクについては、尿道留置カテーテルと同様である^{5,6)}。また、反射性の排尿筋過活動による尿失禁が生じることがあるのに加えて、二分脊椎では尿道括約筋機能不全もみられることより、脊髄損傷など他疾患に比べて尿失禁の頻度が増すと考えられる。実際に、Nomura らは6例の二分脊椎患者のうち4例(67%)で尿道からの尿漏れを認めたと報告している⁸⁾。

3. 間欠式経尿道的留置カテーテル

CIC で尿路管理を行っている患者の中には、薬物療法を行った上で指導した導尿間隔でCIC を行っているにもかかわらず、尿失禁の悪化、VUR や水腎症の進行、症候性尿路感染の再発、腎瘢痕の新生が生じることがある。このような患者では、夜間多尿など夜間尿量が機能的膀胱容量より多いために、夜間睡眠時に膀胱過伸展となることが原因で下部尿路機能の悪化や上部尿路障害、腎障害が生じている可能性がある。このような場合、夜間睡眠時にカテーテルを膀胱内に留置することで良好な結果が得られている。

Koffらは、二分脊椎による下部尿路機能障害の児17例を含む19例について、CICと薬物療法のみではコントロール不良であったため夜間の膀胱ドレナージ（15例でカテーテル留置による持続ドレナージを施行）を追加治療として行ったところ、平均23カ月の経過観察期間で15例で症状の改善がみられたことから、夜間の膀胱ドレナージの早期導入は尿路機能の悪化を予防できると報告している⁹⁾。

また、Nguyenらの報告では、膀胱コンプライアンスが悪く昼間の頻回のCICと抗コリン薬投与で経過をみている二分脊椎を含む11例について、夜間間欠式尿道カテーテル留置を行った。中央値で28カ月の経過観察期間で症候性尿路感染の再発はみられず、上部尿路の拡張の改善、さらに昼間の尿失禁も消失または改善した。このように、昼間のCICに加えて夜間間欠式尿道カテーテル留置は、膀胱拡大術に代わる治療法になりうると報告している¹⁰⁾。

本邦からの報告でも、小澤らの夜間間欠式尿道カテーテル留置の長期にわたる安全性と合併症の頻度についての検討では、昼間CICを施行し夜間のみに関欠バルーンカテーテルを留置する方法は、症候性尿路感染などの合併症の頻度を増加させず長期の経過観察でも安全な尿路管理法であったと報告している¹¹⁾。

一方、間欠式経尿道的留置カテーテルは、夜間のカテーテル留置に加えて、仕事、外出、旅行、スポーツなどで、導尿が困難な場合もQOLを向上させる目的で使用されている。ただし、原則として一回の使用では長くても半日までの留置が推奨されている¹¹⁾。

4. 主な合併症

1) 膀胱結石

長期間にわたってカテーテル留置を行った場合、経尿道的カテーテル留置、恥骨上膀胱瘻カテーテルともに、発生頻度にバラつきはあるものの約半数前後で膀胱結石を認めると報告されている^{4,5,7,8)}。特に尿がアルカリ性の場合にその発生頻度が高くなる⁸⁾。

2) 膀胱癌

Westらの後ろ向きの検討では、長期間にわたりカテーテル留置による尿路管理を行った患者で膀胱腫瘍の発生頻度が高かった¹²⁾。病理型では尿路上皮癌の頻度が一番高い（55%）ものの、他の尿路管理に比べて長期間にわたりカテーテル留置による尿路管理を行った患者では扁平上皮癌の割合が高かった¹²⁾。また、カテーテル留置が行われている患者では、比較的若年者で進行した状態で発見されることが多い¹³⁾。

3) カテーテル閉塞

長期間にわたってカテーテル留置するとカテーテルの内腔が閉塞することがあり、上部尿路障害、症候性尿路感染やカテーテルの脇漏れの原因となる。カテーテル閉塞の原因としては、ウレアーゼ産生菌の感染によって尿のアルカリ化とカルシウム、マグネシウムの沈着が生じバイオフィルムを形成し、このバイオフィルムの結晶がカテーテル閉塞の原因となると考えられている¹⁴⁾。銀被覆カテーテルやニトロフラゼン含浸カテー

テルでもこの合併症を予防できないこともあり、現段階では結晶沈着によるカテーテル閉塞を予防する有効な方法、対処法は確立されていない。

参考文献

- 1) Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, Kuntz G, Pegues DA. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 319–26 (ガイドライン)
- 2) 日本泌尿器科学会 泌尿器科領域における感染制御ガイドライン作成委員会. 泌尿器科領域における感染制御ガイドライン. 日泌尿会誌 2009; 100: 1–27 (ガイドライン)
- 3) Nicolle LE. Catheter-related urinary tract infection. *Drugs Aging* 2005; 22: 627–39 (総説)
- 4) Igawa Y, Wyndaele JJ, Nishizawa O. Catheterization: possible complications and their prevention and treatment. *Int J Urol* 2008; 15: 481–5 (総説)
- 5) Katsumi HK, Kalisvaart JF, Ronningen LD, Hovey RM. Urethral versus suprapubic catheter: choosing the best bladder management for male spinal cord injury patients with indwelling catheters. *Spinal Cord* 2010; 48: 325–9 (V)
- 6) Hunter KF, Bharmal A, Moore KN. Long-term bladder drainage: Suprapubic catheter versus other methods: a scoping review. *Neurourol Urodyn* 2013; 32: 944–51 (総説)
- 7) Mitsui T, Minami K, Furuno T, Morita H, Koyanagi T. Is suprapubic cystostomy an optimal urinary management in high quadriplegics? A comparative study of suprapubic cystostomy and clean intermittent catheterization. *Eur Urol* 2000; 38: 434–8 (V)
- 8) Nomura S, Ishido T, Teranishi J, Makiyama K. Long-term analysis of suprapubic cystostomy drainage in patients with neurogenic bladder. *Urol Int* 2000; 65: 185–9 (V)
- 9) Koff SA, Gigax MR, Jayanthi VR. Nocturnal bladder emptying: a simple technique for reversing urinary tract deterioration in children with neurogenic bladder. *J Urol* 2005; 174: 1629–32 (IV)
- 10) Nguyen MT, Pavlock CL, Zderic SA, Carr MC, Canning DA. Overnight catheter drainage in children with poorly compliant bladders improves post-obstructive diuresis and urinary incontinence. *J Urol* 2005; 174: 1633–6 (IV)
- 11) 小澤秀夫, 上松克利, 大森弘之, 近藤厚生, 岩坪暎二, 高坂 哲. 間欠式バルーンカテーテルの長期安全性の検討. 日泌尿会誌 2005; 96: 541–7 (V)
- 12) West DA, Cummings JM, Longo WE, Virgo KS, Johnson FE, Parra RO. Role of chronic catheterization in the development of bladder cancer in patients with spinal cord injury. *Urology* 1999; 53: 292–7 (V)
- 13) Welk B, McIntyre A, Teasell R, Potter P, Loh E. Bladder cancer in individuals with spinal cord injuries. *Spinal Cord* 2013; 51: 516–21 (総説)
- 14) Vastyan AM, Pinter AB, Farkas A, Vajda P, Somogyi R, Juhasz Z. Cutaneous vesicostomy revisited—the second 15 years. *Eur J Pediatr Surg* 2005; 15: 170–4 (V)

3.4.2 薬物治療

二分脊椎における薬物療法は、膀胱を低圧に保ち、VUR や上部尿路拡張の軽減～消失、腎機能障害の発生の軽減、また導尿間隔の延長、尿禁制の改善を目的とする。この目的のため、通常はCICを併用する形で抗コリン薬の投与が推奨されるが、二分脊椎における文献はそのほとんどがオキシブチニンに関するものであり、他の抗コリン薬を含めて、RCTによる根拠は証明されていない。

β_3 アドレナリン受容体作動薬であるミラベグロンは、少数例の使用報告があるのみで有効性を支持する根拠は乏しく、現時点で実臨床での使用は推奨できない。さらに、「生殖可能な年齢の患者への本剤の投与はできる限り避けること」という警告があるため、特に生殖可能な年齢の患者への投与は推奨できない。

ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法は、内服治療に抵抗性の神経因性排尿筋過活動患者において有効な治療法と考えられているが、本邦では未承認の薬剤のため、実臨床での使用には至っていない。他に、 α 遮断薬、コリン作動薬（自排尿を促す目的で使用）、三環系抗うつ薬などがあげられるが、いずれも有用性を支持するエビデンスはなく、実臨床では使用しないことが推奨される。

症候性尿路感染に対して抗菌薬治療は推奨されるが、無症候性細菌尿に対する抗菌薬の予防投与の有益性は期待されるものではなく、推奨できない。

3.4.2.1 抗コリン薬

推奨グレード：B

要約 膀胱平滑筋（排尿筋）の不随意収縮や緊張を抑制し、膀胱容量を増加させる作用があるため、排尿筋過活動や低コンプライアンス膀胱を改善し、膀胱の低圧状態を保つ。その結果、膀胱尿管逆流や上部尿路拡張の軽減～消失、腎機能障害の発生の軽減、また導尿間隔の延長、尿禁制の改善に有用である。本邦で使用可能な抗コリン薬は、オキシブチニン経口剤（即放錠）・貼付剤、プロピペリン、ソリフェナシン、イミダフェナシン、トルテロジン、フェソテロジンである。二分脊椎における文献はほとんどがオキシブチニンをういたものであるが、他の抗コリン薬を含めて、RCTによる根拠は証明されていない（レベル4）。また、抗コリン薬の使用においては、小児に対する安全性は確立されていない。推奨グレードはエビデンスレベルからはC1と判断されるが、小児においてRCTを行うことが倫理的に困難であることを考慮し、作成委員による討議の結果、臨床的な重要性からBと判定した。

二分脊椎（spina bifida）、脊髄異形成（myelodysplasia）、脊椎閉鎖不全（spinal dysraphism）、脊髄髄膜瘤（myelomeningocele）、脊髄脂肪腫（spinal lipoma）および抗コリン薬（anticholinergic）をキーワードとして、PubMed, Cochrane library, 医中誌にて2004年以降の文献を検索し、29編の文献を得た。他に小児（child）、神経因性膀胱（neurogenic）および抗コリン薬（anticholinergic）をキーワードとして文献を検索し、220編を得た。このうち二分脊椎症例が含まれている1編に2003年以前の文献を加えて26編を引用した。

二分脊椎において水腎・水尿管（もしくは上部尿路拡張）、VUR、尿路感染、上部尿路障害の危険因子として、膀胱の高圧状態、すなわち排尿筋過活動、低コンプライアンス膀胱、排尿筋括約筋協調不全が危険因子とされている。そのため、これらの上部尿路障害の危険因子を認める場合は、膀胱を低圧状態に維持するために、CICおよび抗コリン薬を中心とした薬物療法の導入が推奨される¹⁻⁷⁾。

抗コリン薬（抗ムスカリン薬）は、膀胱平滑筋（排尿筋）の不随意収縮や緊張を抑制し、膀胱容量を増加させる。したがって、二分脊椎を含めた神経因性下部尿路機能障害にお

ける排尿筋過活動や低コンプライアンス膀胱を改善することにより、膀胱の低圧状態を保ち、VURや水腎・尿管（もしくは上部尿路拡張）の軽減～消失、腎機能障害の軽減、症候性尿路感染の発生頻度の減少、導尿間隔の延長、尿失禁の予防が可能になると考えられている¹⁻⁸⁾。

本邦で使用可能な抗コリン薬は、オキシブチニン経口剤（即放錠）、貼付剤、プロピペリン、ソリフェナシン、イミダフェナシン、トルテロジン、フェソテロジンである。各抗コリン薬の特徴として、オキシブチニンは抗ムスカリン作用とカルシウム拮抗作用、局所麻酔作用を併せもつため、排尿筋反射の抑制と直接平滑筋の弛緩作用をもつ。プロピペリンはサブタイプ非選択性の抗ムスカリン薬で、カルシウム拮抗作用による直接平滑筋弛緩作用も併せもつ。神経因性下部尿路機能障害（神経因性膀胱）に適用があるのはオキシブチニンとプロピペリンのみで、トルテロジン、ソリフェナシン、イミダフェナシン、フェソテロジンは過活動膀胱（OAB）のみに適用がある。トルテロジン、フェソテロジンは、サブタイプ非選択性の抗ムスカリン薬であり、動物モデルでは唾液腺よりも膀胱により高い選択性があるとされている。ソリフェナシンはM₁、M₃ムスカリン受容体サブタイプ選択性抗ムスカリン薬であるが、半減期が50時間と長い。逆にイミダフェナシンはM₁、M₃ムスカリン受容体サブタイプ選択性抗ムスカリン薬であるが、半減期が3時間と短いという特徴に違いがある。

二分脊椎における文献はほとんどがオキシブチニンを用いたものであるが、他の抗コリン薬を含めて、RCTによる根拠は証明されていない¹⁾。また、抗コリン薬の使用においては、小児に対する安全性は確立されていない。

CIC（+抗コリン薬）の導入時期に関しては、生後すぐに行うべきという報告と、上部尿路障害の危険因子の所見がみられた時点という意見がある^{2,6,8,9)}。

前者の意見として、Dikらは、144例の二分脊椎患児に生後すぐにCICと抗コリン薬投与を行った結果、腎機能を温存し、6歳の時点で82例中63例（77%）は尿禁制であったと報告した⁶⁾。ただし、抗コリン薬継続は65.3%で、15%は中止可能であった。また、途中で抗コリン薬を投与し中止をした場合は、15例中11例で排尿筋過活動が再発し、膀胱コンプライアンスが正常範囲であったのは2例のみであったので、抗コリン薬の長期持続効果はみられなかった⁸⁾。後者の意見としてHoppsら⁹⁾は、尿閉、有熱性尿路感染、水腎症がみられた時点で尿流動態検査を施行し、CIC+抗コリン薬を投与したが、10.4年の経過観察で腎機能障害は1.2%のみにみられたと報告した。しかし、遅く治療した群では膀胱拡大術に移行する率が高かったという報告もある²⁾。いずれの意見も、尿流動態検査に異常所見がみられたらすぐ行うべきと報告している^{4,5)}。

CICと抗コリン薬の併用療法によって、尿失禁の45～84%は消失する^{1,6,7)}。尿流動態検査と尿禁制の関係としては、思春期を通してCIC（±抗コリン薬投与）を行った症例のうち、45%に尿禁制が得られ、尿流動態検査における最大膀胱容量（maximum cystometric capacity: MCC）や漏出時圧（leak point pressure: LPP）は有意に増加した。25%の症例で抗コリン薬が中止されたが、思春期以降は尿流動態検査所見の改善は継続していたとの報告がある⁷⁾。

表9 二分脊椎における抗コリン薬の用法・用量（記載があるもの）

一般名	用法・用量
オキシブチニン（本ガイドライン初版での推奨用量）	
新生児・乳児・5歳未満の幼児期：	1回0.2 mg/kgを1日2～4回または1.0 mg/year of ageを1日2回内服投与
幼児・学童期（5～10歳）：	1回0.2～0.4 mg/kg（または1回2.5～5 mg）を1日3回
学童期後半・思春期以降（10歳以上）：	2.0～9.0 mg/日
オキシブチニン経皮吸収型製剤（成人用量）	
	貼付剤0.5～1枚（オキシブチニン73.5 mg/枚含有）を1日1回、1枚を下腹部、腰部または大腿部のいずれかに貼付
プロピペリン	
学童期後半・思春期以降（10歳以上）：	10～20 mgを1日1回経口服用。20 mgを1日2回まで増量可
トルテロジン	
1～10歳：	最大0.12 mg/kg 投与の記載あり ^{3, 23)}
11歳以上（成人用量に準じる）：	2～4 mgを1日1回経口服用
以下は成人での用量の記載のみ	
フェソテロジン	4 mgを1日1回経口服用。1日8 mgまで増量可
ソリフェナシン	5 mgを1日1回経口服用。1日10 mgまで増量可
イミダフェナシン	0.1 mgを1日2回経口服用。1日0.4 mgまで増量可

抗コリン薬は、過活動膀胱の治療に使用される量では、排尿筋の抑制や残尿を増加させることは少ない。神経因性下部尿路機能障害などにおける排尿筋過活動や低コンプライアンス膀胱を改善させるには通常よりも多い使用量が必要とされている（表9）。その場合副作用が問題となる。抗コリン薬の副作用として、唾液分泌腺の抑制による口内乾燥、消化管平滑筋抑制による便秘、虹彩の抑制による羞明、顔面紅潮などがみられる¹⁰⁾。高齢者に比較して口内乾燥は少ないが、小児、特に二分脊椎では便秘、顔面紅潮の頻度が高い¹⁰⁾。抗コリン薬の中枢性副作用として、主にM₁受容体を遮断することにより、記憶・認知機能に影響を与える可能性がある。抗コリン薬が血液脳関門を通過するか否か（pharmacokinetics）については、一般に、脂溶性が高い、帯電または極性・水素結合が低い、分子量が小さいものが通過しやすいと考えられている。抗コリン薬の中で、オキシブチニンは血液脳関門を通過しやすくM₁拮抗作用も高いので、中枢の副作用が高く、トルテロジン、フェソテロジンやプロピペリンなどは中枢への移行が少ない¹¹⁻¹³⁾。

1. オキシブチニン (oxybutynin)

オキシブチニンは従来より二分脊椎において最も使用され、その有用性が報告されている^{1, 2, 4-10)}。抗ムスカリン作用とカルシウム拮抗作用、局所麻酔作用を併せもつため、排尿筋反射の抑制と直接平滑筋の弛緩作用をもつ。血中濃度半減期は3時間以下で、作

用時間は短い。本剤は消化管からすみやかに吸収後、肝臓で *N*-デスエチル-オキシブチニン (DEO) に代謝される。この代謝物はオキシブチニン本体と同様の薬理作用を有し、これが臨床効果や副作用に関係していると考えられている。抗ムスカリン作用としては、 M_3 受容体親和性が M_2 受容体の 8 倍ある。 M_1 , M_3 受容体に高い選択性を有する。

尿流動態検査による評価ではオキシブチニン投与後に MCC および膀胱コンプライアンスは有意に増加し (それぞれ 40%, 150%), 最大静止時圧 (end filling pressure) は有意に減少した (40%)^{4, 5, 10, 14)}。

本ガイドライン初版¹⁾では、オキシブチニンの内服投与量は、新生児・乳児・5 歳未満の幼児期では 1 回 0.2 mg/kg を 1 日 2~4 回、または 1.0 mg/year of age を 1 日 2 回内服投与^{3, 15-17)}、幼児・学童期 (5~10 歳) では 1 回 0.2~0.4 mg/kg または 1 回 2.5~5 mg を 1 日 3 回内服投与¹⁸⁻²⁰⁾、学童期後半・思春期以降 (10 歳以上) では 2.0~9.0 mg/日 (成人容量) が推奨されている (表 9)。

副作用では、口内乾燥、便秘、認知機能障害、眠気、顔面紅潮などが報告されている。小児では口内乾燥は少なく、便秘や顔面紅潮の頻度が高い¹⁰⁾。オキシブチニンは血液脳関門を通過しやすく、中枢神経系の副作用の可能性があると報告されている¹¹⁾。しかし Veenboer らは、オキシブチニンを使用せず、あるいは短期間 (1 カ月以内) 使用したのみの施設の患者と生後直後より継続して使用した施設の患者 (16 例ずつ) とで、平均 10 年以上の長期間に渡り Child Behavior Checklist を用いて行動と情動の異常を検討した結果、両群で行動異常に差はみられなかったと報告した²¹⁾。

副作用発現には、代謝物の DEO が関係すると報告されており、その軽減のために、欧米では、膀胱内注入などが行われている。Ferrara らは、上部尿路危険因子のある患者 (平均 4.2 歳, 0.25~10 歳) にオキシブチニン 0.1~0.2 mg/kg の経口、または膀胱内注入を 1 日 2~3 回に分けて投与した結果、膀胱内圧上の改善は同等で、膀胱内注入のほうが副作用は少なかったと報告した²²⁾。しかしながら、膀胱内注入の 34 例中 6 例 (18%) に眠気、幻覚、認知機能低下が認められ、経口より頻度が高かったと報告した。この理由は、経口の場合は血中濃度半減期が 2 時間で、5 時間後には完全に消失してしまうのに対して、膀胱内注入のほうの血液中の濃度レベルが高いためと説明されている。

Kanematsu らによるオキシブチニンと他の抗コリン薬との比較試験では、オキシブチニンと CIC を 60 カ月以上併用していた 8 例に対してオキシブチニン (0.3 mg/kg, 最大 12 mg) あるいはトルテロジン (0.12 mg/kg, 最大 4 mg) を 4 週間毎投与するクロスオーバー試験により比較したところ、膀胱コンプライアンスの改善は、トルテロジン、オキシブチニンのほうが良好であったものが 2 例ずつあった²³⁾。副作用は 3 例ずつ (口内乾燥または顔面紅潮) にみられ、最終的に 5 例はトルテロジン、3 例はオキシブチニンの継続を選択した。

2. オキシブチニン経皮吸収型製剤 (oxybutynin patch)

欧米の貼付剤は本邦発売のものとは剤形や使用方法が異なっているため単純な比較はできないが、経口剤に比べて、過活動膀胱症状を同じように改善し、口内乾燥などの副

作用の原因となる代謝物 (DEO) の血中濃度は有意に低い。しかしながら、貼付剤では貼付部位の皮膚反応が比較的高率に認められる。Catwright らは、57 例の神経因性排尿筋過活動の小児にオキシブチニン経皮吸収型製剤と経口剤の投与群を 3:1 の割合で無作為に割り付けた結果、CIC の導尿量と尿流動態検査パラメータ (最大膀胱容量、排尿筋過活動など) が両群とも改善し、尿失禁の改善につながったと報告した²⁴⁾。

本邦においては 1 日 1 回貼り替える貼付剤として開発され (ネオキシテープ®)、2013 年に承認されたが、二分脊椎を含む神経因性下部尿路機能障害 (神経因性膀胱) に対しての適用はない。

3. プロピペリン (propiverine)

長時間作用型のサブタイプ非選択性抗ムスカリン薬で、カルシウム拮抗作用による直接平滑筋弛緩作用も併せもつ²⁵⁾。本邦での適用は神経因性下部尿路機能障害 (神経因性膀胱) と過活動膀胱である。Grigoleit らは、神経因性排尿筋過活動 (92% が脊髄髄膜瘤または係留脊髄) 74 例 (11 カ月~19 歳) においてプロピペリン 5~75 mg/日 を投与した結果、尿流動態検査における最大膀胱容量が有意に増加し (15.8% 増加)、最大静止圧が有意に減少し (38% 減少)、膀胱コンプライアンスが有意に増加した ($7.6 \pm 6.4 \rightarrow 17.0 \pm 16.2$ mL/cmH₂O, $p < 0.001$) と報告している²⁵⁾。排尿筋過活動は 63% で消失し、54% で膀胱コンプライアンスが改善した。副作用は高用量 (0.9 mg/kg) 投与した 1 例 (1.5%) にめまいと視力障害がみられたのみであった²⁵⁾。

本ガイドライン初版においては、学童期後半・思春期以降 (10 歳以上) ではオキシブチニン 2.0~9.0 mg/日 またはプロピペリン 10~40 mg/日 内服投与が推奨されると記載されている¹⁾。Grigoleit らの試験では、5~75 mg/日 (0.2~1.02 mg/kg) が投与された²⁵⁾。

4. トルテロジン (tolterodine)

非選択的抗ムスカリン薬であるが、膀胱への臓器選択性が高く、口内乾燥などの副作用がオキシブチニンよりも少ないと報告されている。また、比較的脂溶性が低く、中枢への移行が少ないため、中枢神経への影響が少ないことが報告されている。Goessl らは、神経因性排尿筋過活動 22 例 (3 カ月~15 歳、平均 5.7 歳) にトルテロジン (0.1 mg/kg 分 2) を初期に使用 (12 例, group 1) またはオキシブチニンより変更し (10 例, group 2)、3 カ月投与し尿流動態検査を施行した²⁶⁾。その結果、group 1 では最大膀胱容量は 120.2 mL から 173.0 mL に増加し (+44%)、膀胱コンプライアンスは 8.7 から 13.5 mL/cmH₂O に増加し (+55%)、最大膀胱内圧は 70.1 から 37.9 cmH₂O に減少した (-46%) ($p < 0.001$)。Group 2 ではオキシブチニンとで尿流動態検査による有意差はみられなかったと報告し、トルテロジンはオキシブチニンと同等で、副作用は少ないと結論した。

二分脊椎におけるトルテロジンの投与量では、Ellsworth らは、1 カ月~15 歳の神経因性排尿筋過活動 (60~95% は脊髄髄膜瘤) 症例において dose escalating study を行った 3 つの研究をまとめた³⁾。1 カ月~4 歳 (研究 1) と 5~10 歳 (研究 2) においては 0.03, 0.06, 0.12 mg/kg のトルテロジン溶液を 1 日 2 回、また 11~15 歳 (研究 3) では 2, 4, 6 mg の

トルテロジン ER を 1 日 1 回投与し、pharmacokinetics (PK) を 8 週間後、尿流動態検査と排尿日誌を 4 週間後に検討した。その結果、研究 1, 2 では第 1 膀胱収縮と最大膀胱容量は用量依存性がみられたが、研究 3 ではみられなかった。PK については、研究 1, 2 では年齢の影響はみられず、研究 3 では最大血漿中濃度と血中濃度半減期の延長がみられた。トルテロジンの用量と副作用とに明らかな関係はみられなかった。先述のオキシブチニンとの比較試験では、トルテロジン (0.12 mg/kg, 最大 4 mg) が有効であった症例と逆であった症例とがみられた²³⁾。

トルテロジンの副作用の頻度は少ないが、便秘が 9~20%、頭痛が 7% にみられたとの報告がある³⁾。しかしながら本剤は、過活動膀胱に適用があるのみで、二分脊椎を含めた神経因性下部尿路機能障害 (神経因性膀胱) に対しての適用はない。

5. ソリフェナシン (solifenacin)

血中濃度半減期が 50 時間と長時間作用型で、M₃ 受容体に選択性の高い抗ムスカリン薬である。投与後 5 時間で最大血漿中濃度に到達し、血中濃度半減期が約 50 時間と長く、このきわめて緩徐な薬物動態を示すことが、有効性の持続と副作用の軽減に関係していると考えられる。

2.5 mg, 5 mg 錠があり、成人では通常 5 mg で投与を開始し、症状や効果に応じて 10 mg まで増量可能である。しかし、二分脊椎を含めた小児における神経因性下部尿路機能障害に対しての有効性を検討した報告はない。

6. イミダフェナシン (imidafenacin)

M₃ および M₁ 受容体に比較的選択性の高い抗ムスカリン薬であり、血中濃度半減期が 2.9 時間と短い。成人では 1 日 0.2 mg (1 回 0.1 mg, 1 日 2 回) で使用され、1 日 0.4 mg まで増量できる。

本剤は神経因性下部尿路機能障害 (神経因性膀胱) に対しての適用はなく、また二分脊椎を含め、神経因性下部尿路機能障害に対しての有効性を検討した報告はみられない。

7. フェソテロジン (fesoterodine)

本剤の活性代謝物は 5-ヒドロキシメチルトルテロジン (5-HMT) であり、これはトルテロジンのそれと同じである。トルテロジンは肝臓のチトクローム P450 (CYP) 2D6 で 5-HMT に代謝されるので患者の代謝能の影響を受けやすいのに対して、本剤は非特異的に存在するエステラーゼにより代謝されるために、効果が用量依存的に発現しやすいという特徴を有している。ムスカリン受容体サブタイプへの選択性はみられない、膀胱選択性が高い、中枢神経への影響が少ないなど、トルテロジンの薬剤プロファイルを引き継ぎつつも、通常用量である 4 mg から 8 mg への増量が可能である。

本剤は神経因性下部尿路機能障害 (神経因性膀胱) に対しての適用はなく、また二分脊椎を含め、神経因性下部尿路機能障害に対しての有効性を検討した報告はみられない。

参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 ガイドライン作成委員会編. 二分脊椎症に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン. 過活動膀胱診療ガイドライン付録. ブラックウェルパブリッシング, 2005; 68-79
- 2) Snow-Lisy DC, Yerkes EB, Cheng EY. Update on urological management of spina bifida from prenatal diagnosis to adulthood. *J Urol* 2015; 194: 288-96 (総説)
- 3) Ellsworth PI, Borgstein NG, Nijman RJ, Reddy PP. Use of tolterodine in children with neurogenic detrusor overactivity: relationship between dose and urodynamic response. *J Urol* 2005; 174: 1647-51 (IV)
- 4) Kasabian NG, Bauer SB, Dyro FM, Colodny AH, Mandell J, Retik AB. The prophylactic value of clean intermittent catheterization and anticholinergic medication in newborns and infants with myelodysplasia at risk of developing urinary tract deterioration. *Am J Dis Child* 1992; 146: 840-3 (IV)
- 5) Goessl C, Knispel HH, Fiedler U, Härle B, Steffen-Wilke K, Miller K. Urodynamic effects of oral oxybutynin chloride in children with myelomeningocele and detrusor hyperreflexia. *Urology* 1998; 51: 94-8 (IV)
- 6) Dik P, Klijn AJ, van Gool JD, de Jong-de Vos van Steenwijk CC, de Jong TP. Early start to therapy preserves kidney function in spina bifida patients. *Eur Urol* 2006; 49: 908-13 (IV)
- 7) Almodhen F, Capolicchio JP, Jednak R, El Sherbiny M. Postpubertal urodynamic and upper urinary tract changes in children with conservatively treated myelomeningocele. *J Urol* 2007; 178: 1479-82 (IV)
- 8) Ab E, Dik P, Klijn AJ, van Gool JD, de Jong TP. Detrusor overactivity in spina bifida: how long does it need to be treated? *Neurourol Urodyn* 2004; 23: 685-8 (IV)
- 9) Hopps CV, Kropp KA. Preservation of renal function in children with myelomeningocele managed with basic newborn evaluation and close followup. *J Urol* 2003; 169: 305-8 (IV)
- 10) Lee JH, Kim KR, Lee YS, Han SW, Kim KS, Song SH, Baek M, Park K. Efficacy, tolerability, and safety of oxybutynin chloride in pediatric neurogenic bladder with spinal dysraphism: a retrospective, multi-center, observational study. *Korean J Urol* 2014; 55: 828-33 (V)
- 11) Katz IR, Sands LP, Bilker W, Di Filippo S, Boyce A, D'Angelo K. Identification of medications that cause cognitive impairment in older people: the case of oxybutynin chloride. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 8-13 (V)
- 12) Todorova A, Vonderheid-Guth B, Dimpfel W. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 636-44 (V)
- 13) Popescu BO, Toescu EC, Popescu LM, Bajenaru O, Muresanu DF, Schultzberg M, Bogdanovic N. Blood-brain barrier alterations in ageing and dementia. *J Neurol Sci* 2009; 283: 99-106 (V)
- 14) Baek M, Kang JY, Jeong J, Kim DK, Kim KM. Treatment outcomes according to neuropathic bladder sphincter dysfunction type after treatment of oxybutynin chloride in children with myelodysplasia. *Int Urol Nephrol* 2013; 45: 703-9 (V)
- 15) Baskin LS, Kogan BA, Benard F. Treatment of infants with neurogenic bladder dysfunction using anticholinergic drugs and intermittent catheterization. *Br J Urol* 1990; 66: 532-4 (V)
- 16) Geraniotis E, Koff SA, Enrile B. The prophylactic use of clean intermittent catheterization in the treatment of infants and young children with myelomeningocele and neurogenic bladder dysfunction. *J Urol* 1988; 139: 85-6 (III)
- 17) Kaefer M, Pabby A, Kelly M, Darbey M, Bauer SB. Improved bladder function after prophylactic treatment of the high risk neurogenic bladder in newborns with myelomeningocele. *J Urol* 1999; 162: 1068-71 (IV)
- 18) Ulman I, Avanoğlu A, Erikçi V, Gökdemir A. Is resolution of vesicoureteric reflux by conservative management predictable in patients with myelodysplasia? *Eur Urol* 1998; 34: 226-9 (IV)
- 19) Goessl C, Knispel HH, Fiedler U, Härle B, Steffen-Wilke K, Miller K. Urodynamic effects of oral oxybutynin chloride in children with myelomeningocele and detrusor hyperreflexia. *Urology* 1998; 51: 94-8 (V)
- 20) Mulcahy JJ, James HE, McRoberts JW. Oxybutynin chloride combined with intermittent clean catheterization in the treatment of myelomeningocele patients. *J Urol* 1977; 118: 95-6 (V)
- 21) Veenboer PW, Huisman J, Chrzan RJ, Kuijper CF, Dik P, de Kort LM, de Jong TP. Behavioral effects of long-term antimuscarinic use in patients with spinal dysraphism: a case control study. *J Urol* 2013; 190: 2228-32 (V)
- 22) Ferrara P, D'Aleo CM, Tarquini E, Salvatore S, Salvaggio E. Side-effects of oral or intravesical oxybutynin chloride in children with spina bifida. *BJU Int* 2001; 87: 674-8 (III)
- 23) Kanematsu A, Johnin K, Yoshimura K, Imamura M, Ogawa O. Comparison of the effects by oxybutynin and tolterodine on spina bifida patients: a pilot crossover study. *Low Urin Tract Symptoms* 2011; 3: 99-103 (II)

- 24) Cartwright PC, Coplen DE, Kogan BA, Volinn W, Finan E, Hoel G. Efficacy and safety of transdermal and oral oxybutynin in children with neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 2009; 182: 1548–54 (II)
- 25) Grigoleit U, Mürtz G, Laschke S, Schuldt M, Goepel M, Kramer G, Stöhrer M. Efficacy, tolerability and safety of propiverine hydrochloride in children and adolescents with congenital or traumatic neurogenic detrusor overactivity — a retrospective study. *Eur Urol* 2006; 49: 1114–20 (V)
- 26) Goessl C, Sauter T, Michael T, Bergé B, Staehler M, Miller K. Efficacy and tolerability of tolterodine in children with detrusor hyperreflexia. *Urology* 2000; 55: 414–8 (IV)

3.4.2.2 β_3 アドレナリン受容体作動薬

推奨グレード：C2

要約 β_3 アドレナリン受容体作動薬であるミラベグロンは、神経因性排尿筋過活動または低コンプライアンス膀胱に対する効果を示唆する少数例の報告があるのみで（レベル5）、現時点で実臨床での使用は推奨できない。さらに、ミラベグロンは「生殖可能な年齢の患者への本剤の投与はできる限り避けること」という警告があるため、生殖可能な年齢の患者への投与は特に推奨できない。

β_3 アドレナリン受容体作動薬（ β_3 -adrenoceptor agonist）、ミラベグロン（mirabegron）、神経因性排尿筋過活動（neurogenic detrusor overactivity）、低コンプライアンス膀胱（low compliance bladder）をキーワードとして、PubMed、Cochrane library、医中誌をもとに2004年以降の文献を検索し、2編の文献を得、引用した。

β_3 アドレナリン受容体作動薬であるミラベグロンに関して、神経因性排尿筋過活動または低コンプライアンス膀胱に対する効果を検討した報告は、ケースシリーズの2報があるのみである^{1,2)}。これらの報告は、神経因性排尿筋過活動や低コンプライアンス膀胱に対する改善効果を示唆しているが、現時点でその根拠は乏しく、いずれの報告も二分脊椎患者は数例含まれるにすぎない。また、ミラベグロンは「生殖可能な年齢の患者への本剤の投与はできる限り避けること」という警告があるため、生殖可能な年齢の患者への投与は推奨できない。

参考文献

- 1) 和田直樹, 岡崎 智, 小林 進, 橋爪和純, 北 雅史, 松本成史, 柿崎秀宏. 抗コリン薬抵抗性の神経因性膀胱に対するミラベグロンの併用効果：ビデオウロダイナミクスを用いた検討. *泌尿紀要* 2015; 61: 7–11 (V)
- 2) Kamei J, Furuta A, Akiyama Y, Niimi A, Ichihara K, Fujimura T, Fukuhara H, Kume H, Homma Y, Igawa Y. Video-urodynamic effects of mirabegron, a β_3 -adrenoceptor agonist, in patients with low-compliance bladder. *Int J Urol* 2015; 22: 956–61 (V)

3.4.2.3 ボツリヌス毒素, その他の薬物

推奨グレード ボツリヌス毒素：保留（未承認）

α 遮断薬, コリン作動薬, 三環系抗うつ薬：C2

要約

ボツリヌス毒素は、コリン作動性神経終末からのアセチルコリン放出抑制作用により横紋筋のみならず平滑筋も弛緩させる。ボツリヌス毒素の作用は遠心性神経のみにとどまらず、求心性神経に対する作用も有することが示されている¹⁾。ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法の有用性、安全性についてはエビデンスが蓄積されており、内服治療に抵抗性の神経因性排尿筋過活動患者において有効な治療法と考えられている（レベル1）。二分脊椎を含む小児の神経因性排尿筋過活動に対する有用性、安全性も報告されている（レベル3）。本邦でも主として成人の脊髄損傷患者における有効性と安全性の検討がなされているが、排尿筋過活動に対しては未承認の薬剤のため、実臨床での使用には至っていない。

ボツリヌス毒素以外で下部尿路機能障害の治療に使用される薬剤には、 α 遮断薬、コリン作動薬、三環系抗うつ薬などがあるが、二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の治療においてこれらの薬物の有用性を支持するエビデンスはなく、実臨床では使用しないことが推奨される。

膀胱 (bladder) およびボツリヌス毒素 (botulinum toxin) をキーワードとして、PubMed, Cochrane library, 医中誌をもとに2004年以降の文献を検索し、294編の文献を得た。このうち、二分脊椎 (spina bifida), 脊髄異形成 (myelodysplasia), 脊椎閉鎖不全 (spinal dysraphism), 脊髄髄膜瘤 (myelomeningocele), 脊髄脂肪腫 (spinal lipoma) が含まれている14編の文献の中から重要と思われる11編と他の重要な文献4編の計15編を引用した。

ボツリヌス毒素以外の薬物については、二分脊椎 (spina bifida), 脊髄異形成 (myelodysplasia), 脊椎閉鎖不全 (spinal dysraphism), 脊髄髄膜瘤 (myelomeningocele), 脊髄脂肪腫 (spinal lipoma) と、薬物療法 (pharmacotherapy), α 遮断薬 (α blocker) あるいはコリン作動薬 (cholinergics) をキーワードとして2004年以降の文献を検索したが、引用すべき重要な文献は抽出されなかった。

1. ボツリヌス毒素 (botulinum toxin)

抗コリン薬が無効あるいは副作用のために抗コリン薬を継続できない神経因性排尿筋過活動に対して、海外ではボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法が施行されている。多発性硬化症あるいは脊髄損傷による神経因性排尿筋過活動に起因する尿失禁に対し、ボツリヌス毒素200U (92例), 300U (91例), プラセボ (92例) の効果を比較した第III相試験²⁾によると、注入後6週間の時点における1週間当たりの尿失禁回数の減少の平均値は、200U群で21.8回, 300U群で19.4回であり、プラセボ群の13.2回に比べて有意に優れていた。注入後6週間の時点における最大膀胱容量の増加量の平均は、プラセボ群：6.5 mL, 200U群 157 mL, 300U群 157 mLで、ボツリヌス毒素により最大膀胱容量

の有意な増加が認められた。治療前に CIC を施行していなかった患者では、治療後に有意な残尿の増加が観察され、治療後に尿閉のために導尿を行った症例の頻度は、プラセボ群 12%、200U 群 30%、300U 群 42% であった。

多発性硬化症あるいは脊髄損傷による神経因性排尿筋過活動に起因する尿失禁に対するボツリヌス毒素 200U (135 例)、300U (132 例)、プラセボ (149 例) の効果を比較した第 III 相試験³⁾によると、1 週間当たりの尿失禁回数の減少の平均値は、200U 群で 21 回、300U 群で 23 回であり、プラセボ群の 9 回に比べて有意に優れていた。ボツリヌス毒素注入群では、最大膀胱容量の有意な増加、最大排尿筋圧の有意な低下、QOL の有意な改善が認められた。患者が再治療を希望するまでの期間の中央値は、プラセボ群 92 日、200U 群 256 日、300U 群 254 日であった。有害事象としての尿路感染の発生率は、プラセボ群 18%、200U 群 28%、300U 群 28% であった。治療後に尿閉のために導尿を行った症例の頻度は、プラセボ群 10%、200U 群 35%、300U 群 42% であった。

成人の神経因性排尿筋過活動（あるいは神経因性過活動膀胱）に対するボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法の有効性、安全性に関する 2008 年のシステマティックレビュー⁴⁾によれば、ボツリヌス毒素の注入により、42~87% で尿禁制が得られ、尿失禁回数は 60~80% 減少、膀胱容量は 40~200% 増加、最大排尿筋圧は 40~60% 低下、効果の持続期間は 8~9 カ月とされている。

脊髄髄膜瘤 16 例を含む 20 例の小児患者（男子 11 例、女子 9 例、平均年齢 12.2 歳）を対象として、ボツリヌス毒素 10~12 U/kg 体重（最大 300U まで）を内視鏡下に 30~50 カ所に分けて膀胱壁内に注入した報告⁵⁾によると、注入前、注入後 3 カ月、6 カ月の各時点における排尿筋過活動が出現するまでの膀胱容量の平均は、それぞれ 97、163、119 mL と注入後 3 カ月では有意な改善が認められたが、6 カ月まではその効果は持続しなかった。各時点の最大膀胱容量の平均はそれぞれ 163、201、222 mL で、注入後 6 カ月までその効果が持続した。効果の持続は 6 カ月で、それ以降は再注入が必要であると報告されている。

脊髄髄膜瘤 15 例（男子 10 例、女子 5 例、年齢 2.3~7.7 歳、平均 5.8 歳）を対象として、ボツリヌス毒素 10 U/kg 体重（最大 360U まで）を 25~40 カ所に分けて注入した検討⁶⁾では、注入前、注入後 3 カ月、9 カ月、12 カ月における膀胱内圧測定所見として、排尿筋過活動が出現するまでの膀胱容量の平均はそれぞれ 72、298、268、83 mL、最大膀胱容量の平均は 136、297、284、154 mL、最大排尿筋圧の平均は 79、43、48、78 cmH₂O、膀胱コンプライアンスの平均は 18.3、51.2、48.0、20.2 mL/cmH₂O であったと報告しており、効果の持続は平均で 10.5 カ月であった。尿失禁に対する効果も明らかで、15 例中 13 例において CIC 管理下に完全尿禁制が得られた。

小児の神経因性排尿筋過活動（あるいは神経因性過活動膀胱）患者に対するボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法の有効性、安全性に関する 2009 年のシステマティックレビュー⁷⁾によれば、ボツリヌス毒素 10~12 U/kg 体重（最大 300U まで）の注入により、65~87% で尿禁制が得られ、最大排尿筋圧は通常 40 cmH₂O 以下に低下し、膀胱コンプライアンスの改善も認められている。ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法に伴う重篤な副

作用は認められていないが、最も多い有害事象として内視鏡的注入処置に伴う尿路感染の発生が7~20%に認められている。

その後の報告でも、二分脊椎に伴う神経因性排尿筋過活動に対するボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法の有効性と安全性が確認されており⁸⁻¹⁴⁾、平均観察期間4年(最長で7年)での長期成績も報告されている⁹⁾。小児例に対するボツリヌス毒素の反復注入の成績も報告されており¹³⁻¹⁵⁾、神経因性排尿筋過活動に対して10回までボツリヌス毒素を反復注入した例も報告されている¹⁴⁾。一方、高度の低コンプライアンス膀胱では、ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法の効果が期待できないことが報告されている^{9,11)}。

神経因性排尿筋過活動あるいは低コンプライアンス膀胱に伴いVURが発生することがある。ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法は、この続発性VURに対しては十分な治療効果を示さないことが指摘されている¹⁰⁾。膀胱蓄尿機能障害に対する治療に加えて、VURに対する治療が必要な場合には、ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法とVURに対する内視鏡的注入療法(デフラックス®注入)を同時施行することの有用性も報告されている¹⁰⁾。

2. α 遮断薬, コリン作動薬, 三環系抗うつ薬

抗コリン薬とボツリヌス毒素以外で下部尿路機能障害の治療に使用される薬剤には、 α 遮断薬, コリン作動薬, 三環系抗うつ薬などがある。 α 遮断薬であるウラピジル(urapidil)は神経因性下部尿路機能障害(神経因性膀胱)に伴う排尿困難に保険適用があるが、二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の治療において有用性を支持するエビデンスはない。コリン作動薬であるジスチグミン(distigmine bromide)は神経因性下部尿路機能障害(神経因性膀胱)などの低緊張性膀胱による排尿困難に保険適用があるが、二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の治療において有用性を支持するエビデンスはない。三環系抗うつ薬であるイミプラミン(imipramine)やアミトリプチリン(amitriptyline)は夜尿症のみに保険適用があり、二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の治療において有用性を支持するエビデンスはない。

参考文献

- 1) Hassouna T, Gleason JM, Lorenzo AJ. Botulinum toxin A's expanding role in the management of pediatric lower urinary tract dysfunction. *Curr Urol Rep* 2014; 15: 426-32 (総説)
- 2) Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, Brin M, Thompson C, Lam W, Daniell G, Heesakkers J, Haag-Molkenteller C. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic overactivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011; 60: 742-50 (I)
- 3) Ginsberg D, Gousse A, Keppenne V, Sievert KD, Thompson C, Lam W, Brin MF, Jrnkins B, Haag-Molkenteller C. Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 2012; 187: 2131-9 (I)
- 4) Karsenty G, Denys P, Amarenco G, De Seze M, Game X, Haab F, Kerdraon J, Perrouin-Verbe B, Ruffion A, Saussine C, Soler JM, Schurch B, Chartier-Kastler E. Botulinum toxin A (Botox®) intradetrusor injections in adult with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *Eur Urol* 2008; 53: 275-87 (システマティックレビュー)
- 5) Schulte-Baukloh H, Michael Th, Stürzebecher B, Knispel HH. Botulinum-A toxin detrusor injection as a novel approach in the treatment of bladder spasticity in children with neurogenic bladder. *Eur Urol* 2003;

- 44: 139–43 (IV)
- 6) Riccabona M, Koen M, Schindler M, Goedele B, Pycha A, Lusuardi L. Botulinum-A toxin injection into the detrusor: a safe alternative in the treatment of children with myelomeningocele with detrusor hyperreflexia. *J Urol* 2004; 171: 845–8 (IV)
 - 7) Gamé X, Mouracade P, Chartier-Kastler E, Viehweger E, Moog R, Amarenco G, Denys P, De Seze M, Haab F, Karsenty G, Kerdraon J, Perrouin-Verbe B, Ruffion A, Soler JM, Saussine C. Botulinum toxin-A (Botox®) intradetrusor injections in children with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: A systematic literature review. *J Pediatr Urol* 2009; 5: 156–64 (システマティックレビュー)
 - 8) Deshpande AV, Sampang R, Smith GHH. Study of Botulinum toxin A in neurogenic bladder due to spina bifida in children. *ANZ J Surg* 2010; 80: 250–3 (IV)
 - 9) Zeino M, Becker T, Koen M, Berger C, Riccabona M. Long-term follow-up after botulinum toxin A (BTX-A) injection into the detrusor for treatment of neurogenic detrusor hyperactivity in children. *Cent European J Urol* 2012; 65: 156–61 (V)
 - 10) Marte A. Onabotulinumtoxin A for treating overactive/poor compliant bladders in children and adolescents with neurogenic bladder secondary to myelomeningocele. *Toxins* 2013; 5: 16–24 (V)
 - 11) Kask M, Rintala R, Taskinen S. Effect of onabotulinumtoxinA treatment on symptoms and urodynamic findings in pediatric neurogenic bladder. *J Pediatr Urol* 2014; 10: 280–3 (V)
 - 12) Figueroa V, Romao R, Pippi Salle JL, Koyle MA, Braga LHP, Bägli DJ, Lorenzo AJ. Single-center experience with botulinum toxin endoscopic detrusor injection for the treatment of congenital neuropathic bladder in children: effect of dose adjustment, multiple injections, and avoidance of reconstructive procedures. *J Pediatr Urol* 2014; 10: 368–73 (IV)
 - 13) Sager C, Burek C, Bortagaray J, Corbetta JP, Weller S, Durán V, Lopez JC. Repeated injections of intradetrusor onabotulinumtoxinA as adjunctive treatment of children with neurogenic bladder. *Pediatr Surg Int* 2014; 30: 79–85 (IV)
 - 14) Greer T, Abbott J, Breytenbach W, McGuane D, Barker A, Khosa J, Samnakay N. Ten years of experience with intravesical and intrasphincteric onabotulinumtoxinA in children. *J Pediatr Urol* 2016; 12(2): 94.e1–6 (V)
 - 15) Schulte-Baukloh H, Knispel HH, Stolze T, Weiss C, Micheal T, Miller K. Repeated botulinum-A toxin injections in treatment of children with neurogenic detrusor overactivity. *Urology* 2005; 66: 865–70 (V)

3.4.2.4 抗菌薬

推奨グレード：B

要約 症候性尿路感染に対して抗菌薬治療が行われるが、治療開始前に尿培養検査・薬剤感受性検査を行った後に治療が開始される。まずは、広域スペクトラムのβラクタム系薬が投与され (empiric therapy)、その後、尿培養・薬剤感受性検査の結果をもとに狭域スペクトラムの至適抗菌薬に変更され治療継続される (definitive therapy) (レベル2)。過去の尿路感染の既往があれば、耐性菌が起炎菌であることもあり、empiric therapy 開始後3日程度で治療効果を検討し対応する (レベル2)。抗菌薬の予防投与の有益性は期待されるものではない (レベル2)。

二分脊椎 (spina bifida)、脊髄異形成 (myelodysplasia)、脊髄閉鎖不全 (spinal dysraphism)、脊髄髄膜瘤 (myelomeningocele)、脊髄脂肪腫 (spinal lipoma)、尿路感染 (urinary tract infection)、抗菌薬 (antibacterial drug) をキーワードとして文献を検索し77編を得た。そのうちの8編とガイドラインなどを加えた合計10編を引用した。

二分脊椎において、腎機能障害、尿失禁とならび尿路感染は治療上の重要な問題で、症候性尿路感染に対しては抗菌薬による治療が行われる。その原因菌は *Escherichia Coli* が最も頻度が高いが、その他、複雑性尿路感染のため、*Proteus Mirabilis*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Enterococcus* などの様々な原因菌が同定される¹⁻³⁾。

発熱、尿失禁の増悪、頻尿、下腹部不快感、側腹部痛などを呈する症候性尿路感染においては抗菌薬による治療が行われる⁴⁾。尿検査の結果からグラム陰性桿菌あるいはグラム陽性球菌などの推定された起炎菌のタイプをもとに、比較的広域のスペクトラムをもつ抗菌薬が投与される (empiric therapy)。Empiric therapy で選択される抗菌薬については、腎排泄で尿路への移行性が高いβラクタマーゼ薬である第1, 2世代のセフェム系あるいはペニシリン系抗菌薬が選択されることが多い。成人では、ニューキノロン系も選択されるが小児では、関節障害、骨成長障害を起こす可能性があることから、ノルフロキサシン、トスフロキサシンを除き使用禁忌となっている。第3世代の経口セフェム系は、bioavailability が低く、分布容量は低値で十分な組織濃度を保つのは困難であり治療効果はあまり望めない⁵⁾。過去に頻回の尿路感染の既往があれば、起炎菌が耐性菌であることもあり¹⁾、症状の軽減に乏しく、また症状増悪が懸念されるため、治療開始後3日程度で治療の反応を評価し、現行の治療続行の是非を検討する。治療開始時には尿培養検査・薬剤感受性検査を行い、その後その結果から感受性のある狭域スペクトラムの抗菌薬に切り替え治療を行う (definitive therapy)^{6,7)}。無症候性細菌尿に対しては、症候性となり治療介入が必要となるのはわずか5%のみであることから、抗菌薬の投与は推奨されない²⁾。この治療方針は二分脊椎患者の複雑性尿路感染において耐性菌出現の発生抑制にも貢献する。

有熱性尿路感染および重症感染症であれば、抗菌薬は経静脈投与で開始され、解熱、症状軽減にて随時経口投与に切り替えられる。抗菌薬での総治療期間はおよそ14日間が一般的である⁸⁾。抗菌薬の投与経路については、最近の報告では、経静脈投与でも経口投与でもその治療効果は変わらないことが報告されている^{9,10)}。

VUR を認める CIC 管理中の二分脊椎患者に対する抗菌薬の予防投与については、二分脊椎での RCT が少ないもののその効果は期待されるものではなく、耐性菌発生が懸念されるので一律に行うべきではない (p.103 CQ10 参照)。

参考文献

- 1) Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL, Copp HL. Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. *J Urol* 2013; 190: 222-7 (V)
- 2) Filler G, Gharib M, Casier S, Lödige P, Ehrich JH, Dave S. Prevention of chronic kidney disease in spina bifida. *Int Urol Nephrol* 2012; 44: 817-27 (総説)
- 3) Ishikawa K, Matsumoto T, Yasuda M, Uehara S, Muratani T, Yagisawa M, Sato J, Niki Y, Totsuka K, Sunakawa K, Hanaki H, Hattori R, Terada M, Kozuki T, Maruo A, Morita K, Ogasawara K, Takahashi Y, Matsuda K, Hirose T, Miyao N, Hayashi T, Takeyama K, Kiyota H, Tomita M, Yusu H, Koide H, Kimura S, Yanaoka M, Sato H, Ito T, Deguchi T, Fujimoto Y, Komeda H, Asano Y, Takahashi Y, Ishihara S, Arakawa S, Nakano Y, Tanaka K, Fujisawa M, Matsui T, Fujii A, Yamamoto S, Nojima M, Higuchi Y, Ueda Y, Kanamaru S, Monden K, Tsushima T, Seno Y, Tsugawa M, Takenaka T, Hamasuna R, Fujimoto

- N, Sho T, Takahashi K, Inatomi H, Takahashi N, Ikei Y, Hayami H, Yamane T, Nakagawa M, Kariya S, Arima T. The nationwide study of bacterial pathogens associated with urinary tract infections conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. *J Infect Chemother* 2011; 17: 126–38 (V)
- 4) Zorc JJ, Kiddoo DA, Shaw KN. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 417–22 (総説)
- 5) 青木洋介. セフェム系抗菌薬の使い方. 抗菌薬適正使用生涯教育テキスト 改訂版. 日本化学療法学会編, 2013; 63–84
- 6) JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 尿路感染症・男性性器感染症ワーキンググループ. JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015—尿路感染症・男性性器感染症. 日本化療学会誌 2016; 64: 1–30 (ガイドライン)
- 7) Lee SS, Kim Y, Chung DR. Impact of discordant empirical therapy on outcome of community-acquired bacteremic acute pyelonephritis. *J Infect* 2011; 62: 159–64 (V)
- 8) Ha YE, Kang CI, Joo EJ, Park SY, Kang SJ, Wi YM, Chung DR, Peck KR, Lee NY, Song JH. Clinical implications of healthcare-associated infection in patients with community-onset acute pyelonephritis. *Scand J Infect Dis* 2011; 43: 587–95 (V)
- 9) Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, Baskin M, Charron M, Majd M, Kearney DH, Reynolds EA, Ruley J, Janosky JE. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics* 1999; 104: 79–86 (I)
- 10) de Jong TP, Chrzan R, Klijn AJ, Dik P. Treatment of the neurogenic bladder in spina bifida. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 889–96 (総説)

3.4.3 手術治療

保存的治療に抵抗性の下部尿路機能障害により上部尿路障害、難治性尿路感染、尿失禁を呈する二分脊椎患者に対しては手術治療を検討する。手術治療は術式面から VUR に対する逆流防止術、消化管を利用した膀胱拡大術、膀胱出口部に対する尿失禁防止術、禁制型もしくは非禁制型尿路変向術に大別される。対象の多くが若年者で長期の経過観察を必要とすることから、実臨床においては患者の状態に応じた術式の選択、組み合わせが必要となる。

逆流防止術に関しては膀胱内の低圧化が最優先されるため単独の逆流防止術が行われる頻度は近年低下している。VUR を認める患者において、急性腎盂腎炎を反復する場合は逆流防止術の適応と考えるが、消化管利用膀胱拡大術を行う場合に逆流防止術を併用すべきか否かについては一定の推奨は出せない。

消化管利用膀胱拡大術による膀胱容量の増大や、膀胱コンプライアンスの改善効果に関しては多くの報告があり、本手術療法は保存的治療が無効な膀胱蓄尿機能障害に対する有効な治療法として位置付けられる。ただし、利用する消化管を含めた術式に関するエビデンスレベルの高い検証は行われていない。消化管利用膀胱拡大術では、手術時の侵襲や周術期合併症に加えて、消化管粘膜が恒常的に尿と接触するという非生理的な状態、および拡大術に使用された部分が担っていた消化管機能の欠落に起因する長期合併症がある。この点から特に小児期に本手術を受ける二分脊椎症例では最終的な治療手段として位置付けられる。

二分脊椎患者の尿失禁に対する膀胱出口部の尿禁制手術は有用であり、膀胱頸部形成術、尿道スリング手術、人工括約筋埋め込み術、膀胱頸部閉鎖術（禁制導尿路造設を併

用)の4つに大別される。手術成績に影響を与える因子としては膀胱拡大術併用の有無と性差がある。膀胱拡大術に尿禁制手術を併用した場合は尿禁制獲得率が高まるが膀胱破裂のリスクも上昇する。逆に膀胱拡大術の併用なしに膀胱出口部で尿禁制手術を行った場合、術後に尿失禁、水腎症、VUR、腎瘢痕の出現により膀胱拡大術が必要となることが多い。

尿路変向術の適応としては乳幼児期の保存的治療抵抗性の上部尿路障害や尿路感染例で、非禁制型尿路変向術のcutaneous vesicostomy(膀胱皮膚瘻造設術)が有効なことが多い。また、CICによる管理が可能な症例で固有尿道からの導尿が困難な症例においては禁制型の腹壁導尿路造設術が有効である。

3.4.3.1 逆流防止術

推奨グレード：B, C1

要約 二分脊椎に認められる膀胱尿管逆流の治療は、逆流防止術に優先して、膀胱内の低圧化を図るための治療(尿路管理)が行われ、保存的に膀胱尿管逆流が消失することが多い(レベル4)。 **【推奨グレードB】**

単独の逆流防止術が行われる頻度そのものが近年低下しているが、下部尿路管理が十分な条件下で観血的逆流防止術の有用性が報告されている(レベル4)。 **【推奨グレードC1】**

低侵襲性と簡便性を利点とする内視鏡的注入療法は、短長期成績ともに観血的逆流防止術よりも低い(レベル4)。 **【推奨グレードC1】**

膀胱尿管逆流症例に対する消化管利用膀胱拡大術の際、逆流防止術を併用すべきか否かについては賛否両論あるが、両側高度膀胱尿管逆流に対しては、術後尿路感染の防止のために、積極的に行うべきである(レベル4)。 **【推奨グレードC1】**

Ureteral reimplantation と神経因性膀胱(neurogenic bladder)をキーワードとして検索し、106論文を得、そのうちの15編を引用した。内視鏡的注入(endoscopic injection)と神経因性膀胱(neurogenic bladder)をキーワードとして検索し、2003年1月以降で17論文を得、そのうちの2編と、そこに引用されていた1論文を引用した。二分脊椎(spina bifida), myelodysplastic child, 神経因性膀胱(neurogenic bladder), 尿路管理(urological management)をキーワードとして検索し、2003年1月以降で4論文を得、そのうちの1編と、それに引用された2003年以前の1論文を引用した。

1. 二分脊椎における逆流防止術の位置付け

二分脊椎の神経因性下部尿路機能障害において、VURは腎実質障害の危険因子の一つである^{1,2)}。乳児期では排尿筋括約筋協調不全が、幼児期以後では、これに加えて低コンプライアンス膀胱がVURの原因となる。このような続発性VURを、蓄尿時、排尿時の膀胱内高圧環境を是正することなく、手術的に修復することは困難である。また、

腎実質障害を単独の逆流防止術で防止することも同様に困難である。

ウロダイナミクスが普及する前の1970年代以前、逆流防止術の成績は不良であった。1980年代に入り、CICと抗コリン薬投与による尿路管理の併用により手術成績の向上が図られ、さらに近年は、乳幼児症例の早期評価、早期管理に基づいたVUR発現予防の時代に入った。その結果、二分脊椎症例に逆流防止術を単独で施行する機会は著しく減少した。

現時点でVURを伴う二分脊椎症例は、様々な理由で尿路管理が不十分な症例か、最大限の尿路管理内容の調整にも反応しない症例である。前者には、保存的な尿路管理の徹底が必須であり、後者に対しては、消化管利用膀胱拡大術を代表とする膀胱内低圧化の手術治療が主体となる。適切な尿路管理により膀胱内が低圧化すると、続発性VURが改善または消失する頻度は44～62%と報告されている³⁻⁵⁾。

2. 適応と術式

適切な尿路管理にもかかわらずVURが残存する場合には、逆流防止術の適応が検討される。しかし、VURが消失するまでの程度の期間、保存的に観察すべきかのコンセンサスはなく、また低圧下のVURが、長期的に腎盂腎炎の再発や腎瘢痕の進展にどの程度関連するかは、科学的に証明されていない。急性腎盂腎炎を反復する場合は(原発性VURと同様に)、逆流防止術の適応となる。ただし、その場合、改めて現行の尿路管理が十分かどうか、尿流動態検査と導尿記録を用いて検討する。特に思春期小児や若年成人では、尿路管理の遵守状況(服薬、導尿)に不備がないか慎重に調査することが望ましい。また、尿禁制手術(膀胱頸部形成術やスリング手術など)を施行する場合は、高圧蓄尿となりやすいので膀胱拡大術の併用を考慮する⁶⁾。

逆流防止術に関する評価については、1970年代にCIC施行下の条件で、初めて手術の有効性が報告された⁷⁾。それ以来、1980～1990年代にかけて、積極的に評価する報告が増加した。対象の尿流動態的背景が不明あるいは多様なため、術式の比較は困難だが、尿管裂孔を移動させないコーエン(Cohen)法が最も頻用され、短期成績で88～96%、長期成績(9年)で82%と報告されている^{3,8-10)}。本邦では、同じく尿管裂孔を移動させない方法として、折笠法¹¹⁾の有用性が報告されている¹²⁾。一方、同時期に、内視鏡的注入療法(コラーゲン製剤、テフロン製剤)が、低侵襲な逆流防止術として登場した。荒廃した膀胱壁に粘膜下トンネルや尿管裂孔を形成する(観血的)逆流防止術は、器質的に正常な膀胱に対する逆流防止術より難易度が高いため、簡便な内視鏡的注入療法の有用性が期待されたが、短期・長期成績ともに観血的手術より不良である^{10,13)}。現在市販されているヒアルロン酸製剤(デフラックス[®])での短期成績は50%、4年の長期成績で25%と報告されている¹⁴⁾。

3. 膀胱拡大術と逆流防止術

消化管利用膀胱拡大術の際に逆流尿管に逆流防止術をすべきかどうかについては、併用しなくても膀胱低圧化に伴って消失するため、不要であるとする報告が多い^{15,16)}。II

度以下 VUR の 100%, III 度以上 VUR の 88%, V 度 VUR の 62% が併用なしで消失したと報告されている¹⁷⁾。一方, 両側性の高度 VUR については, 拡大術後に約半数で VUR が持続し, その約半数で術後急性腎盂腎炎を併発したという報告があり¹⁸⁾, 両側性高度 VUR には膀胱拡大術と同時の逆流防止術を行うべきとする意見もある¹⁹⁾。

消化管利用拡大膀胱と尿管の新吻合については, 小腸利用の場合は固有膀胱にコーエン法で行うことが多い²⁰⁾。S 状結腸を含む大腸や胃を利用する場合は, 消化管壁の厚みを利用して粘膜下トンネルを作成できるので, 固有膀胱以外にも消化管壁に新吻合することが可能である²⁰⁾。

参考文献

- 1) DeLair SM, Eandi J, White MJ, Nguyen T, Stone AR, Kurzrock EA. Renal cortical deterioration in children with spinal dysraphism: analysis of risk factors. *J Spinal Cord Med* 2007; 30 (Suppl 1): S30-4 (V)
- 2) Shiroyanagi Y, Suzuki M, Matsuno D, Yamazaki Y. The significance of ^{99m}technetium dimercapto-succinic acid renal scan in children with spina bifida during long-term followup. *J Urol* 2009; 181: 2262-6 (V)
- 3) Kaplan WE, Firlit CF. Management of reflux in the myelodysplastic child. *J Urol* 1983; 129: 1195-7 (V)
- 4) Di Rovasenda E, Podestà E, Scarsi P, Sangiorgio L, Ferretti S, Buffa P. Treatment and follow-up of vesico-ureteral reflux in patients with neurogenic bladder. *Eur J Pediatr Surg* 1992; 2: 152-3 (IV)
- 5) Merlini E, Beseghi U, De Castro R, Perlasca E, Podesta E, Riccipetioni G. Treatment of vesicoureteric reflux in the neurogenic bladder. *Br J Urol* 1993; 72: 969-71 (IV)
- 6) Bauer SB. The management of the myelodysplastic child: a paradigm shift. *BJU Int* 2003; 92: 23-8 (総説)
- 7) Jeffs RD, Jonas P, Schillinger JF. Surgical correction of vesicoureteral reflux in children with neurogenic bladder. *J Urol* 1976; 115: 449-51 (IV)
- 8) Momose H, Natsume O, Okajima E, Yoshii M, Hirata N, Yamamoto M, Suemori T, Yamada K, Shiomi T, Yasukawa M. Antireflux operation for vesicoureteral reflux in spina bifida patients. *Hinyokika Kyo* 1993; 39: 705-10 (IV)
- 9) 百瀬 均, 鳥本一匡, 岸野辰樹, 小野隆征, 上甲政徳. 二分脊椎症例の膀胱尿管逆流に対する単独療法としての Cohen 法の長期成績に関する検討. *日泌尿会誌* 2001; 92: 493-7 (IV)
- 10) Granata C, Buffa P, Di Rovasenda E, Mattioli G, Scarsi PL, Podesta E, Doderio P, Jasonni V. Treatment of vesico-ureteric reflux in children with neurogenic bladder: a comparison of surgical and endoscopic correction. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 1836-8 (III)
- 11) 折笠精一, 福崎 篤. 新しい逆流防止術. *泌尿外科* 1988; 1: 633-40
- 12) 辻 克和, 齊藤政彦, 近藤厚生, 成島雅博, 小谷俊一. 二分脊椎症の膀胱尿管逆流と尿失禁 - 逆流根治術単独群と逆流根治術, 膀胱拡大術, スリング手術併用群との比較. *日泌尿会誌* 1998; 89: 43-9
- 13) Engel JD, Palmer LS, Cheng EY, Kaplan WE. Surgical versus endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children with neurogenic bladder dysfunction. *J Urol* 1997; 157: 2291-4 (III)
- 14) Polackwich AS, Skoog SJ, Austin JC. Long-term followup after endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with dextranomer/hyaluronic acid copolymer in patients with neurogenic bladder. *J Urol* 2012; 188: 1511-5 (IV)
- 15) López Pereira P, Martinez Urrutia MJ, Lobato Romera R, Jaureguizar E. Should we treat vesicoureteral reflux in patients who simultaneously undergo bladder augmentation for neurogenic bladder? *J Urol* 2001; 165: 2259-61 (IV)
- 16) 守屋仁彦, 田中 博, 古野剛史, 柿崎秀宏, 野々村克也. 神経因性膀胱に対する膀胱拡大術の際に逆流防止術の併用は必要か? *日小児泌会誌* 2004; 13: 63 (O-34) (IV)
- 17) Simforoosh N, Tabibi A, Basiri A, Noorbala MH, Danesh AD, Ijadi A. Is ureteral reimplantation necessary during augmentation cystoplasty in patients with neurogenic bladder and vesicoureteral reflux? *J Urol* 2002; 168: 1439-41 (IV)
- 18) Helmy TE, Hafez AT. Vesicoureteral reflux with neuropathic bladder: studying the resolution rate after ileocystoplasty. *Urology* 2013; 82: 425-8 (IV)
- 19) Wang JB, Liu CS, Tsai SL, Wei CF, Chin TW. Augmentation cystoplasty and simultaneous ureteral reimplantation reduce high-grade vesicoureteral reflux in children with neurogenic bladder. *J Chin Med Assoc*

2011; 74: 294–7 (IV)

- 20) 林 豊, 加藤善史, 岡崎任晴, 山高篤行. 高度膀胱尿管逆流症を有する神経因性膀胱に対する, 逆流防止術併用膀胱拡大術の有用性について: 長期的観察を含めて. 日小児泌会誌 2008; 17: 124–127 (IV)

3.4.3.2 消化管利用膀胱拡大術

推奨グレード: C1

要約 消化管利用膀胱拡大術は保存的治療に抵抗性の高圧蓄尿状態に対して効果的な手術療法であるが (レベル 5), 手術侵襲の大きさや様々な長期合併症の可能性から, 最終的な治療手段として位置付けられている。一方で, 利用する消化管の優劣や, 膀胱尿管逆流を有する症例に対する逆流防止術併用の要否などに関するエビデンスレベルの高い報告はない。

二分脊椎 (spina bifida), 脊髄異形成 (myelodysplasia), 脊椎閉鎖不全 (spinal dysraphism), 脊髄膜瘤 (myelomeningocele), 脊髄脂肪腫 (spinal lipoma) と, 膀胱拡大術 (augmentation cystoplasty), 腸管利用膀胱拡大術 (enterocystoplasty, augmentation enterocystoplasty) をキーワードとして文献検索し, 2004 年以降で 79 編を得, 原著論文 16 編と総説 4 編を引用した。

1. 膀胱拡大術の適応

膀胱コンプライアンスの低下や排尿筋過活動は蓄尿時膀胱内圧の上昇をもたらし, VUR や水腎・尿管など腎・上部尿路障害の原因となると同時に, 尿失禁の原因あるいは増悪因子にもなりうる。このような病態に対して, 通常は CIC の導入に加えて抗コリン薬が用いられるが, 十分な効果が得られない症例も少なからず存在し, 適正な尿路管理が継続できない場合は膀胱拡大術の適応となる。

膀胱拡大術としては, 脱管腔化を施した消化管を用いて膀胱容量の増大と膀胱コンプライアンスの改善を獲得する消化管利用膀胱拡大術が一般的であり, その蓄尿機能の改善効果については諸家の認めるところであるが¹⁻³⁾, 術式自体の侵襲性と後述する長期合併症の危険性などから, 最終的な治療手段として位置付けられる。

近年の薬物療法をはじめとする保存的治療の進歩を背景として, 二分脊椎患者を含む膀胱拡大術の施行件数は, 米国においては 2000~2009 年の間で 25% 減少し⁴⁾, 同様に英国においては 2000~2010 年の間で 38% 減少している⁵⁾。一方で, 米国の 35 の小児病院からのデータベース (The Pediatric Health Information System Database) に基づいた 1999~2004 年までの 5 年間の解析では, 施設間での差が大きいものの, 全体では二分脊椎患者に対して施行された膀胱拡大術の件数は減少しておらず, 1 年間に診療を受けた二分脊椎患者の約 5.4% が膀胱拡大術を受けている⁶⁾。

2. 腹壁導尿路・膀胱尿管逆流防止術の併用

消化管利用膀胱拡大術の適応となる症例では、手術前の時点ですでにCICを施行していることが多いが、術後は全例でCICが必要となるため、CICの継続が可能であることが消化管利用膀胱拡大術を受ける上での必須条件である。したがって、股関節開排制限や体幹変形のために経尿道的なCICの施行が困難な症例では、腹壁からの導尿路造設を同時に行うことが必要となる。また、術後は利用した消化管粘膜から長期にわたって粘液が産生されることで尿の粘稠度が増すので、経尿道的に太い径のカテーテルが挿入できない小児例では、カテーテル閉塞を予防するために腹壁からの導尿路造設を考慮する必要がある。

VURを合併する症例に対して、膀胱拡大術と同時に逆流防止術を施行すべきか否かについては、明確な結論は得られていない。膀胱内圧の上昇に伴って発生するVURであれば、理論的には膀胱拡大術で膀胱内の低圧化が獲得されればVURは消失するはずであり、最近ではそれを裏付けるいくつかの報告もある^{2,7)}。一方、術前から少量の蓄尿状態や低い膀胱内圧でVURが発生する症例に関しては、膀胱拡大術と同時に逆流防止術を施行すべきであると考えられる⁸⁾。

3. 長期合併症

消化管利用膀胱拡大術の合併症には、消化管と尿路への手術侵襲から生じうる周術期合併症と、拡大術に使用された部分が担っていた消化管機能の欠落や消化管粘膜が恒常的に尿と接触するという非生理的な状態に起因する長期合併症があるが、特に後者は小児期に本手術を受けることの多い二分脊椎症例では重要である。

消化管粘膜から産生される粘液が発生に関係すると考えられる膀胱結石は頻度の高い合併症であり、米国での2,831例を対象とした大規模調査では10年間の累積発生率は13.3~36.0%である⁹⁾。また、260例を対象とした後ろ向き研究では、10年間で14例(5.4%)に26回の膀胱結石の発生がみられ、上部尿路結石も含めた尿路結石の生涯発生率は患者1,000人当たり年間2.25回であると試算されている¹⁰⁾。膀胱結石の予防には定期的な膀胱洗浄が効果的であり、結石形成を有意に減少させる¹¹⁾。

消化管粘膜からの尿成分の再吸収による代謝障害と患児の成長に対するその影響に関しては一定の見解は得られておらず、回腸利用膀胱拡大術後の患児は健常児に比較して骨塩量(bone mineral density)が有意に低下しているとの報告¹²⁾がある一方、小児期の腸管利用膀胱拡大術はその後の患児の身長伸びに影響しないという報告¹³⁾もある。

膀胱拡大術後の膀胱破裂に関する報告は多くはないが、いったん発症した場合は適切な治療を行わないと致命的になりうる合併症である。米国の単一施設での膀胱拡大術施行症例500例について後ろ向きに解析した結果では、膀胱破裂の発生頻度は8.6%であり、多変量解析は行われていないが尿失禁に対する膀胱頸部手術を同時に施行した症例と膀胱拡大術にS状結腸を利用した症例で膀胱破裂の危険性が上昇していた¹⁴⁾。また、前述した米国での大規模調査の結果では10年間の膀胱破裂の累積発生率は2.9~6.4%であった⁹⁾。膀胱破裂の機序は明確にされていないが、導尿用カテーテルによる拡大術

膀胱壁の損傷，慢性炎症や慢性的な虚血による拡大膀胱壁の脆弱化に加えて，適切な CIC の施行間隔を遵守しないことによる膀胱内圧の上昇などが推察される¹⁴⁾。なお，膀胱内圧測定時に発症したという報告もある¹⁵⁾。脳室腹腔シャント留置症例では，腹腔内への尿の漏出により発症する腹膜炎のためにシャント機能が障害され，脳圧亢進状態が惹起される危険性が指摘されている¹⁵⁾。

膀胱拡大術施行後の膀胱に悪性腫瘍が発生したという報告があり注意を要するが，正確な発生頻度については不明であり，膀胱拡大術との関連性についても明らかでない¹⁶⁾。膀胱鏡検査と尿細胞診を用いた定期的なスクリーニングの有用性は確立していない¹⁷⁾。

腸管を利用した尿路再建術や尿路変向術を受けた患者の 30～40% で便意急迫や便失禁などの症状が出現すると報告されているが¹⁸⁾，この数値が消化管利用膀胱拡大術を受けた二分脊椎患者にも当てはまるかどうかは不明である。消化管利用膀胱拡大術を受けた脊髄腫瘍患者の 80% で尿失禁が消失した一方で，半数以上が便意急迫や便失禁に悩んでおり，QOL の改善に関する排便管理の重要性が報告されている²⁾。

4. 膀胱拡大術の評価に関する問題

消化管利用膀胱拡大術の有用性についての報告の多くは回腸や結腸を用いた enterocystoplasty に関するものであるが，胃を用いた gastrocystoplasty の報告もある。大規模な比較試験は存在せず，いくつかの後ろ向き研究では用いた腸管の違いによる術後の低圧蓄尿機能への影響はみられないと報告されているが^{1,7)}，手術効果の評価に際して，必要な検証を経た客観的評価法が確立していないことが正確な比較評価を困難にしている¹⁸⁾。なお，gastrocystoplasty では粘液産生や代謝障害への影響が少ない一方で，胃酸分泌に起因する hematuria-dysuria syndrome や拡大膀胱の消化性潰瘍形成などの問題があり，第一選択として用いられることは少ない⁵⁾。また，他臓器を用いずに膀胱の筋層を切除し粘膜のみを残してコンプライアンスの増大を図る自家膀胱拡大術 (autoaugmentation) に関しては，手術侵襲が低いことが長所であるが，長期成績に関する評価は確立していない^{19,20)}。

参考文献

- 1) Pereira PL, Valle JAM, Espinosa L, Dorrego JMA, Lucena LB, Urrutia MJM, Romera RL, Picazo ML, Viquer JM, Monereo EJ. Enterocystoplasty in children with neuropathic bladders: Long-term follow-up. *J Pediatr Urol* 2008; 4: 27–31 (V)
- 2) Mitsui T, Tanaka H, Moriya K, Matsuda M, Nonomura K. Outcomes of lower urinary and bowel function in meningomyelocele patients with augmentation enterocystoplasty. *Spinal Cord* 2008; 46: 432–7 (V)
- 3) Vainrib M, Reyblat P, Ginsberg A. Differences in urodynamic study variables in adult patients with neurogenic bladder and myelomeningocele before and after augmentation enterocystoplasty. *Neurourol Urodyn* 2013; 32: 250–3 (V)
- 4) Schlomer BJ, Saperston K, Baskin L. National trends in augmentation cystoplasty in the 2000s and factors associated with patient outcomes. *J Urol* 2013; 190: 1352–8 (V)
- 5) Biers SM, Venn SN, Greenwell TJ. The past, present, and future of augmentation cystoplasty. *BJU Int* 2011; 109: 1280–93 (総説)
- 6) Lendvay TS, Cowan CA, Mitchell MM, Joyner BD, Grady RW. Augmentation cystoplasty rates at children's

- hospitals in the United States: a Pediatric Health Information System database study. *J Urol* 2006; 176: 1716–20 (V)
- 7) Somogyi ZJ, Vajda P, Oberitter Z, Fathi K, Pinter AB. Does the type of bladder augmentation influence the resolution of pre-existing vesicoureteral reflux? *Neurourol Urodyn* 2008; 27: 412–6 (V)
 - 8) Soygur T, Burgu B, Zümürütbas A, Süer E. The need for ureteric re-implantation during augmentation cystoplasty: video-urodynamic evaluation. *BJU Int* 2009; 105: 530–2 (V)
 - 9) Schlomer BJ, Copp HL. Cumulative incidence of outcomes and urologic procedures after augmentation cystoplasty. *J Pediatr Urol* 2014; 10: 1043–50 (V)
 - 10) Veenboer PW, Bosch JLHR, van Asbeck FWA, de Kort LMO. Urolithiasis in adult spina bifida patients: study in 260 patients and discussion of the literature. *Int Urol Nephrol* 2013; 45: 695–702 (V)
 - 11) Hensle TW, Bingham J, Lam J, Shabsigh A. Preventing reservoir calculi after augmentation cystoplasty and continent urinary diversion: the influence of an irrigation protocol. *BJU Int* 2004; 93: 585–7 (III)
 - 12) Boylu U, Horsanli K, Tanriverdi O, Kendirci M, Gumus E, Miroglu C. Evaluation of bone mineral density after ileocystoplasty in children with and without myelomeningocele. *Pediatr Surg Int* 2006; 22: 375–9 (III)
 - 13) Mingin G, Maroni P, Gerharz EM, Woodhouse CRJ, Baskin LS. Linear growth after enterocystoplasty in children and adolescents: a review. *World J Urol* 2004; 22: 196–9 (総説)
 - 14) Metcalfe PD, Casale AJ, Kaefer MA, Misseri R, Dussinger AM, Meldrum KK, Cain MP, Rink RC. Spontaneous bladder perforations: a report of 500 augmentations in children and analysis of risk. *J Urol* 2006; 175: 1466–71 (V)
 - 15) Barker GM, Läckgren G, Stenberg A, Arnell K. Distal shunt obstruction in children with myelomeningocele after bladder perforation. *J Urol* 2006; 176: 1726–8 (V)
 - 16) Higuchi TT, Granberg CF, Fox JA, Husmann DA. Augmentation cystoplasty and risk of neoplasia: fact, fiction and controversy. *J Urol* 2010; 184: 2492–7 (III)
 - 17) Kokorowski PJ, Routh JC, Borer JG, Estrada CR, Bauer SB, Nelson CP. Screening for malignancy after augmentation cystoplasty in children with spina bifida: a decision analysis. *J Urol* 2011; 186: 1437–43 (V)
 - 18) Scales Jr. CD, Wiener JS. Evaluating outcomes of enterocystoplasty in patients with spina bifida: a review of the literature. *J Urol* 2008; 180: 2323–9 (総説)
 - 19) Veenboer PW, Nadorp S, de Jong TPVM, Dik P, van Asbeck FWA, Bosch JLHR, de Kort LMO. Enterocystoplasty vs detrusorectomy: outcome in adult with spina bifida. *J Urol* 2013; 189: 1066–70 (V)
 - 20) Gurocak S, De Gier RPE, Feitz W. Bladder augmentation without integration of intact bowel segments: critical review and future perspectives. *J Urol* 2007; 177: 839–44. (総説)

3.4.3.3 尿失禁防止術

推奨グレード：C1

要約 保存的治療に抵抗性の二分脊椎患者の尿失禁に対して手術療法〔膀胱頸部形成術，尿道スリング手術，人工括約筋埋め込み術，膀胱頸部閉鎖術（導尿路造設術併用）〕は，尿禁制の獲得に有用である（レベル4）。

シリコン，ゴアテックスなど人工物を用いたスリング手術，膀胱頸部ラッピングは当該部のびらんをきたしやすい。膀胱拡大術を併用しない場合は尿禁制および上部尿路機能が経時的に悪化する可能性があり，注意深い観察が必要である（レベル5）。

二分脊椎（spina bifida），脊髄異形成（myelodysplasia），脊椎閉鎖不全（spinal dysraphism），脊髄髄膜瘤（myelomeningocele），脊髄脂肪腫（spinal lipoma）と，尿失禁手術（urinary incontinence/surgery），膀胱手術（urinary bladder/surgery），人工尿道括約筋（urinary sphincter, artificial），尿道下スリング（suburethral slings），膀胱頸部形成（bladder neck

reconstruction), 膀胱頸部閉鎖 (bladder neck closure) をキーワードとして文献検索し 2004 年以降で 39 編を得, 原著論文 19 編を引用した。また, 英国 NCGC (National Clinical Guideline Centre) の神経疾患に伴う尿失禁ガイドラインも参考とした。

保存的治療に抵抗性の二分脊椎患者の尿失禁に対する尿禁制獲得手術は, 内視鏡的注入療法を除くと膀胱頸部手術 (bladder outlet procedure) であり, 膀胱頸部形成術, 尿道スリング手術, 人工括約筋埋め込み術, 膀胱頸部閉鎖術 (導尿路造設術併用) の 4 つに大別される。いずれの術式に関しても RCT はなく少数例の後ろ向き症例研究でエビデンスレベルは低く, また二分脊椎患者のみを対象とした術式検討も少ない。尿禁制に関して共通の評価基準がなく, 4 時間ごとの CIC で尿失禁を認めない場合に禁制獲得とする報告が多いが, 5 段階スコアによる評価など詳細な定義は報告により異なる¹⁻⁴⁾。

尿禁制獲得術式の相違以外に術後の尿禁制に影響を与える因子としては膀胱拡大術併用の有無と性差がある。さらに, CIC のためにミトロファノフ式腹壁導尿路造設を併用するかどうかで, 膀胱頸部の締め付け度合いが異なり成績に相違がでる。多施設の後ろ向きコホート研究では膀胱拡大術を併用しない場合は人工括約筋埋め込み術が男女ともに尿禁制獲得率が高く, 女性ではスリング手術および膀胱頸部形成術 (Kropp 法) も良好な成績を認めている。膀胱拡大術を併用して導尿路造設術を併用しない場合は男性では人工括約筋, 女性ではスリング手術と膀胱頸部形成術 (Kropp 法, Young-Dees 法) が尿禁制獲得に有効である。導尿路造設術を併用する場合は男女とも膀胱頸部閉鎖術および膀胱頸部全周性ラッピング法が良好な成績を示す¹⁾。

以上のように二分脊椎患者の尿失禁に対する手術療法では膀胱拡大術の併用の有無が成績に関与するが, 膀胱拡大術 2,074 例 (二分脊椎 55.1%) の大規模コホートでの検討では膀胱出口部に対して尿禁制手術を併用した場合は膀胱破裂のリスクが高い (HR 1.9, 95% CI 1.1~3.3)⁵⁾。逆に膀胱拡大術の併用なしに膀胱出口部で尿禁制手術を行った場合, 術後に尿失禁, 水腎症, VUR, 腎瘢痕の出現により膀胱拡大術が必要となることが多い^{6,7)}。したがって, 膀胱拡大術を併用せずに膀胱頸部手術を施行する場合は術後長期にわたって注意深い経過観察が必要である。

1. 膀胱頸部形成術

現在臨床に用いられる膀胱頸部形成術を機序から分類すると, ① Young-Dees-Leadbetter 法およびその変法にみられる膀胱頸部の細径化と後部尿道の延長術, ② 膀胱壁や筋膜を用いて膀胱頸部を全周性に締め付けるラッピング法, ③ Kropp 法, PippiSalle 法にみられる延長尿道をフラップバルブとする 3 つの術式に分けられる。これらの方法に尿道下スリング, 膀胱頸部の吊り上げなど様々な修飾が加えられているため同じ術式でも単純比較は困難である²⁻⁶⁾。

膀胱頸部の細径化に加えて全周性ラッピングで膀胱頸部の締め付けを行った報告では 79% で昼夜の尿禁制の獲得が得られている⁸⁾。この方法の特筆すべき点は膀胱頸部形成術後に生じうる自己尿道からのカテーテル挿入困難を認めない点である。同様に細径化

した Young-Dees 尿道をシリコンテープでラッピングした報告では、93% の尿禁制獲得が得られたものの平均2年で67%に組織のびらんをきたしている⁹⁾。膀胱前壁をフラップとして膀胱頸部を全周性にラッピングしてさらに恥骨に固定した報告では93%の尿禁制獲得が得られ、経過観察中にびらんをきたしてはいないが、全例で膀胱拡大術を併用している²⁾。膀胱拡大術を併用しない膀胱頸部形成術では Snodgrass らが Mitchell 法 (Young-Dees-Leadbetter 変法) に全周性筋膜スリングを併用する術式と筋膜スリング単独例の比較を行い、Mitchell 法+全周性筋膜スリング併用群は82%が尿禁制を獲得し、筋膜スリング単独群の46%と比較して高い尿禁制獲得率を示した⁴⁾。

PippiSalle 法に関しては Nakamura らが膀胱前壁フラップを細く長くする変法により86%に尿禁制を獲得できたと報告している³⁾。膀胱拡大術は71%で併用され、ミトロファノフ式腹壁導尿管を作製しない症例の75%でカテーテル挿入困難が生じて追加処置を必要としている。

2. 尿道スリング手術

NICE (National Institute for Health and Care Excellence) ガイドラインでの症例集積結果では、神経因性下部尿路機能障害における生体材料を用いたスリング手術による尿禁制改善率は膀胱拡大術の併用68%、非併用69%である¹⁰⁾。ただし、評価方法、術式内容は報告ごとに異なりエビデンスレベルの質は低い。CICを必要とする二分脊椎患者で膀胱拡大術に加えて腹直筋膜を用いたスリング手術を行う場合、スリング手術は膀胱頸部のサスペンションにとどまらず後部尿道を全周性に締め付け尿道内腔を閉塞させることを目的とする。Castellan らは58例(男15例、女43例)で膀胱拡大術を併用した筋膜スリング手術を行い、51例(男13例、女38例)、88%で尿禁制を獲得している¹¹⁾。同様に膀胱拡大術に加えてゴアテックスグラフトによる全周性スリングを行った報告では、術後早期に88%で尿禁制を獲得できたが経過観察中に82%でびらんによる摘出が必要になっている¹²⁾。前述のシリコンテープによる膀胱頸部のラッピング同様、人工物による膀胱頸部の圧迫は長期的に組織のびらんを呈しやすい⁹⁾。

膀胱拡大術を併用したスリング手術とスリング手術単独の比較では、患者が感じる尿禁制改善率は拡大術併用(83%)、スリング単独(82%)で違いがないとされたが、医師評価による尿禁制獲得率は拡大術併用72%に対してスリング単独は43%と低く、抗コリン薬の投与は拡大術併用の33%に対してスリング単独では87%が必要であった¹³⁾。

3. 人工括約筋埋め込み術

NICE ガイドラインでの症例集積結果では、神経因性下部尿路機能障害における人工括約筋 (AMS-800) 埋め込み術による尿禁制獲得率は71~73%である¹⁰⁾。二分脊椎患者における人工括約筋埋め込み術による尿禁制獲得率は81~91%と報告され、男女を問わず優れた尿禁制獲得率を呈する^{14, 15)}。

頸部組織のびらんによる人工括約筋摘出は8.6~9.5%にみられ、経過観察中に上部尿路の拡張と膀胱コンプライアンスの低下により20~38%で膀胱拡大術の追加手術が必

要となる^{14,15)}。さらに、20%の症例で人工括約筋の動作不具合による交換および摘出がなされていた¹⁴⁾。

二分脊椎患者の尿失禁に対する人工括約筋埋め込み術は、合併症を勘案すると膀胱頸部形成術および尿道スリング術での尿禁制獲得が困難と考えられる場合に選択すべきであろう。

4. 膀胱頸部閉鎖術（導尿路造設術併用）

膀胱頸部閉鎖術は膀胱頸部形成およびスリング手術失敗例に対するサルベージ手術として行われることが多いが、尿禁制獲得率は95%以上ときわめて高い^{16,17)}。De Troyerらは膀胱頸部閉鎖術＋禁制導尿路造設例（膀胱拡大術併用87%）と膀胱頸部形成術＋禁制導尿路造設例（膀胱拡大術併用70%）で比較し、尿禁制獲得率が膀胱頸部閉鎖術では95.6%で膀胱頸部形成術の77.5%に対して有意に高いことを報告した¹⁷⁾。しかし、膀胱拡大術の併用と禁制導尿路造設が施行された報告では39.3%に外科的追加処置（尿路結石破碎、ストーマ合併症処置、膀胱破裂修復）が行われている¹⁶⁾。

二分脊椎患者の尿失禁に対する膀胱頸部閉鎖術は、他の尿禁制手術が不成功に終わった場合のサルベージ手術として選択すべきであろう。

5. 尿禁制手術とQOL

二分脊椎患者に対する尿禁制を目的とした下部尿路再建手術が患者のQOLを改善するかどうかについてはHRQOL（Health Related Quality of Life）スコアを用いた症例対照研究が行われ、手術群でのQOL向上を認めなかった¹⁸⁾。再建手術前後（腹壁導尿路造設、膀胱拡大術、膀胱頸部手術、洗腸路造設術）で比較する前向きコホート研究では、術後に尿禁制および便禁制に関する4つのスコアすべての改善が認められたが、HRQOLスコアによる評価は手術前後で有意差を認めなかった¹⁹⁾。評価方法についての検討は必要であるが、様々な問題を抱える二分脊椎患者にとって尿禁制の向上という点のみではQOLの大きな改善は得られない。

参考文献

- 1) Lemelle JL, Guillemin F, Aubert D, Guys JM, Lottmann H, Lortat-Jacob S, Moscovici J, Mouriquand P, Ruffion A, Schmitt M. A multicenter evaluation of urinary incontinence management and outcome in spina bifida. *J Urol* 2006; 175: 208–12 (V)
- 2) Albouy B, Grise P, Sambuis C, Pfister C, Mitrofanoff P, Liard A. Pediatric urinary incontinence: evaluation of bladder wall wraparound sling procedure. *J Urol* 2007; 177: 716–9 (IV)
- 3) Nakamura S, Hyuga T, Kawai S, Nakai H. Long-term outcome of the Pippi Salle procedure for intractable urinary incontinence in patients with severe intrinsic urethral sphincter deficiency. *J Urol* 2015; 194: 1402–6 (V)
- 4) Snodgrass W, Barber T. Comparison of bladder outlet procedures without augmentation in children with neurogenic incontinence. *J Urol* 2010; 184 (4 Suppl): 1775–80 (V)
- 5) Schlomer BJ, Copp HL. Cumulative incidence of outcomes and urologic procedures after augmentation cystoplasty. *J Pediatr Urol* 2014; 10: 1043–50 (V)
- 6) Dave S, Pippi Salle JL, Lorenzo AJ, Braga LH, Peralta-Del Valle MH, Bägli D, Khoury AE. Is long-term bladder deterioration inevitable following successful isolated bladder outlet procedures in children with

- neuropathic bladder dysfunction? *J Urol* 2008; 179: 1991–6 (V)
- 7) Grimsby GM, Menon V, Schlomer BJ, Baker LA, Adams R, Gargollo PC, Jacobs MA. Long-term outcomes of bladder neck reconstruction without augmentation cystoplasty in children. *J Urol* 2016; 195: 155–61 (V)
 - 8) Churchill BM, Bergman J, Kristo B, Gore JL. Improved continence in patients with neurogenic sphincteric incompetence with combination tubularized posterior urethroplasty and fascial wrap: the lengthening, narrowing and tightening procedure. *J Urol* 2010; 184: 1763–7 (V)
 - 9) Diamond DA, Quimby GF, Rink RC, Ransley PG. Use of the silastic sheath in bladder neck reconstruction. *Scientific World Journal* 2004; 4 (Suppl 1): 103–7 (IV)
 - 10) National Clinical Guideline Centre. Urinary incontinence in neurological disease. Management of lower urinary tract dysfunction in neurological disease. NICE Clinical guidelines No 148. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2012 (ガイドライン)
 - 11) Castellán M, Gosalbez R, Labbie A, Ibrahim E, Disandro M. Bladder neck sling for treatment of neurogenic incontinence in children with augmentation cystoplasty: long-term followup. *J Urol* 2005; 173: 2128–31 (V)
 - 12) Godbole P, Mackinnon AE. Expanded PTFE bladder neck slings for incontinence in children: the long-term outcome. *BJU Int* 2004; 93: 139–41 (V)
 - 13) Snodgrass W, Keefover-Hicks A, Prieto J, Bush N, Adams R. Comparing outcomes of slings with versus without enterocystoplasty for neurogenic urinary incontinence. *J Urol* 2009; 181: 2709–16 (V)
 - 14) López Pereira P, Somoza Ariba I, Martínez Urrutia MJ, Lobato Romero R, Jaureguizar Monroe E. Artificial urinary sphincter: 11-year experience in adolescents with congenital neuropathic bladder. *Eur Urol* 2006; 50: 1096–101 (V)
 - 15) Bar-Yosef Y, Castellán M, Joshi D, Labbie A, Gosalbez R. Total continence reconstruction using the artificial urinary sphincter and the Malone antegrade continence enema. *J Urol* 2011; 185: 1444–7 (V)
 - 16) Kavanagh A, Afshar K, Scott H, MacNeily AE. Bladder neck closure in conjunction with enterocystoplasty and Mitrofanoff diversion for complex incontinence: closing the door for good. *J Urol* 2012; 188: 1561–5 (V)
 - 17) De Troyer B, Van Laecke E, Groen LA, Everaert K, Hoebeke P. A comparative study between continent diversion and bladder neck closure versus continent diversion and bladder neck reconstruction in children. *J Pediatr Urol* 2011; 7: 209–12 (V)
 - 18) MacNeily AE, Morrell J, Secord S. Lower urinary tract reconstruction for spina bifida—does it improve health related quality of life? *J Urol* 2005; 174: 1637–43 (V)
 - 19) MacNeily AE, Jafari S, Scott H, Dalgetty A, Afshar K. Health related quality of life in patients with spina bifida: a prospective assessment before and after lower urinary tract reconstruction. *J Urol* 2009; 182: 1984–91 (IV)

3.4.3.4 尿路変向術

推奨グレード：C1

要約 乳幼児期の保存的治療抵抗性の上部尿路障害や尿路感染に対しては、非禁制型尿路変向術である cutaneous vesicostomy (膀胱皮膚瘻造設術) が有効である (レベル 4)。間欠導尿による自己管理が可能な学齢期以降で、固有尿道からの導尿が困難な症例において、尿禁制を獲得するために、膀胱拡大術や代用膀胱造設術に併用して腹壁導尿路造設術や単独の腹壁導尿路造設術が有効である (レベル 4)。

神経因性膀胱 (neurogenic bladder) と尿路変向術 (urinary diversion) をキーワードとして検索し、2004 年以降で 22 文献を得、このうちの 4 編と、これらの引用文献 2 編、な

らびに同様の2つのキーワードで検索した2003年以前の3編を引用した。回盲部パウチ (ileocecal pouch) と合併症 (complication) をキーワードとして検索し、31文献を得、3編を引用した。

1. 二分脊椎に対する尿路変向術の意義と現況

尿路変向術とは、本来の外尿道口からの尿排出 (自排尿, CIC) が病的状態により困難な場合に新たな尿排出口 (尿路ストーマ) を腹壁等に造設する術式である。悪性腫瘍のみならず先天性、後天性の両者を含む良性疾患に対しても多くに共通の術式が行われるが、二分脊椎特有の臨床的背景を考慮して選択して適用することが重要である。欠失した尿流出路の単なる代用を目的として行われるのではなく、他の外科的・保存的治療では、腎機能を温存し尿路感染を制御できない場合や保存的治療に尿失禁が抵抗する場合に行われる。術後の自己管理が安定して長期にわたって継続できるような尿路変向術が必要であり、合併症が少ない術式が重視される。

二分脊椎の保存的尿路管理法は、CICの普及や膀胱作用薬の開発により飛躍的に発達し、その間に合理的とされる術式も変遷をたどってきた。1970年代までは回腸導管による尿路変向術がしばしば行われたが、最近では成人例以外に行われることは減少したり。1980年代以降は、高度の括約筋性尿失禁や高度の上下部尿路荒廃例に、腸管利用の代用膀胱 (リザーバーあるいはパウチ) および腹壁導尿路の造設が行われてきた。代用膀胱は、早期診断・早期保存的尿路管理の発展や尿失禁防止術 (膀胱頸部手術) の普及に伴い、今後施行される頻度が減少する可能性が高いが、腹壁導尿路は、固有膀胱や消化管利用拡大膀胱に対する禁制型尿路変向術として用いられる頻度が増加する可能性が高い。

2. 術式の種類と適応

禁制型と非禁制型の尿路変向術に大別され、前者はCICが可能な就学年齢期前後から学童期以降に行われるのが一般的で、後者は乳児期から幼児期早期にかけてのオムツ管理が許容される年齢層に行われるのが一般的である。

禁制型尿路変向術には、①腹壁導尿路を併設する代用膀胱造設術 (回盲部・虫垂を利用するマインツパウチI型と上行結腸と回腸末端を利用するインディアナパウチが代表的)、②腹壁導尿路を併設する膀胱拡大術 (小腸利用と結腸利用が代表的)、③単独の腹壁導尿路造設術があげられる。

非禁制型尿路変向術は、cutaneous vesicostomy (膀胱皮膚瘻造設術) とカテーテル膀胱瘻が代表的である。膀胱内圧減少により、上部尿路障害は高率に改善消失する²⁾。前者は後者と異なり、尿路変向期間中に膀胱が不可逆性の萎縮膀胱に陥ることは稀である³⁾。Cutaneous vesicostomyには、ストーマに皮弁を組み合わせる積極的にストーマ狭窄の防止を図るラピデス (Lapides) 法とより単純な術式のブロックサム (Blocksom) 法がある。ブロックサム法では術後一定期間のブジーが必要なことがある。

3. 合併症

代用膀胱造設術に特有の合併症として、腸粘液分泌に伴う代用膀胱内結石形成が最頻(15%)であり、腸管からの尿成分吸収による高クロール性代謝性アシドーシスと電解質異常(特に腎機能低下例)、稀に回腸末端を利用することによるビタミンB₁₂吸収障害が起こりうる^{4,5)}。もともと荒廃した上部尿路を有する症例が対象となりやすいため、術後尿管狭窄の発生頻度は16%と高い⁶⁾。最近では妊娠、分娩症例の報告も散見され、産科適応に基づいた帝王切開が泌尿器科医との協力のもとに行われ、母子ともに経過良好と述べられている⁷⁻¹⁰⁾。腹壁導尿路に由来する合併症としては、下腹部または臍ストーマの狭窄が最頻(23%)である⁶⁾。

カテーテル膀胱瘻は長期間持続すると膀胱の慢性炎症と廃用性萎縮が高率に発生するが、膀胱皮膚瘻はカテーテル膀胱瘻とは似て非なるもので、軽度の膿尿と細菌尿は認めるものの異物がないために膀胱内の慢性炎症は生じることなく、不可逆性の廃用性萎縮には陥りにくい。学童期前になるとCICに変換するために単純整復するか、低圧高容量が担保されなければ、整復とともに膀胱拡大術を施行する¹¹⁾。カテーテル膀胱瘻では長期化するほど膀胱結石の発生率が高く、結石非合併率は5年77%、10年64%である¹²⁾。

参考文献

- 1) Wiener JS, Antonelli J, Shea AM, Curtis LH, Schulman KA, Krupski TL, Scales CD Jr. Bladder augmentation versus urinary diversion in patients with spina bifida in the United States. *J Urol* 2011; 186: 161-5 (V)
- 2) Lee MW, Greenfield SP. Intractable high-pressure bladder in female infants with spina bifida: clinical characteristics and use of vesicostomy. *Urology* 2005; 65: 568-71 (V)
- 3) Snyder HM 3rd, Kalichman MA, Charney E, Duckett JW. Vesicostomy for neurogenic bladder with spina bifida: followup. *J Urol* 1983; 130: 724-6 (V)
- 4) Stein R, Fisch M, Beetz R, Matani Y, Doi Y, Hohenfellner K, Bürger RA, Abol-Enein H, Hohenfellner R. Urinary diversion in children and young adults using the Mainz Pouch I technique. *Br J Urol* 1997; 79: 354-61 (V)
- 5) Khalil F, Fellahi S, Ouslim H, Mhanna T, El Houmaidi A, Aynaou M, Boteng PD, Barki A, Nouini Y. Long-term follow-up after ileocaecal continent cutaneous urinary diversion (Mainz I pouch): a retrospective study of a monocentric experience. *Arab J Urol* 2015; 13: 245-9 (V)
- 6) Stein R, Wiesner C, Beetz R, Pfitzenmeier J, Schwarz M, Thüroff JW. Urinary diversion in children and adolescents with neurogenic bladder: the Mainz experience. Part II: Continent cutaneous diversion using the Mainz pouch I. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 926-31 (V)
- 7) Schumacher S, Fichtner J, Stein R, Wiedemann A, Hohenfellner R. Pregnancy after Mainz pouch urinary diversion. *J Urol* 1997; 158: 1362-4 (V)
- 8) Natarajan V, Kapur D, Sharma S, Singh G. Pregnancy in patients with spina bifida and urinary diversion. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2002; 13: 383-5 (V)
- 9) Kennedy WA 2nd, Hensle TW, Reiley EA, Fox HE, Haus T. Pregnancy after orthotopic continent urinary diversion. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177: 405-9 (V)
- 10) Kinder C, Bathgate SL, Gaba N, Macri CJ. Pregnancy in a woman with a continent appendicovesicostomy: a case report. *J Reprod Med* 2006; 51: 719-21 (V)
- 11) Morrisroe SN, O'Connor RC, Nanigian DK, Kurzrock EA, Stone AR. Vesicostomy revisited: the best treatment for the hostile bladder in myelodysplastic children? *BJU Int* 2005; 96: 397-400 (V)
- 12) Nomura S, Ishido T, Teranishi J, Makiyama K. Long-term analysis of suprapubic cystostomy drainage in patients with neurogenic bladder. *Urol Int* 2000; 65: 185-9 (V)

4

Clinical Questions

CQ1

二分脊椎の患者において、腎障害の危険因子にはどのようなものがあるか？

要約

1. 上部尿路障害（膀胱尿管逆流，水腎・水尿管）の危険因子としては，排尿筋括約筋協調不全，排尿筋過活動，膀胱コンプライアンス低下（ $<10 \text{ mL/cmH}_2\text{O}$ ）， $40 \text{ cmH}_2\text{O}$ を超える排尿筋漏出時圧があげられる。
2. 腎機能障害の危険因子としては，女兒，膀胱尿管逆流，水腎症，検査・治療介入の遅れなどがあげられるが，尿流動態検査所見との関連については十分な検討がなされていない。

二分脊椎 (spina bifida)，脊椎閉鎖不全 (spinal dysraphism)，脊髄髄膜瘤 (myelomeningocele)，脊髄脂肪腫 (spinal lipoma)，脊髄異形成 (myelodysplasia)，腎機能 (renal function)，水腎症 (hydronephrosis)，腎盂腎炎 (pyelonephritis)，上部尿路障害 (upper tract deterioration)，膀胱尿管逆流 (vesicoureteral reflux, VUR)，尿路感染 (urinary tract infection) をキーワードとし，83 編の文献を得た。このうちの 15 編に 2003 年以前で重要と考えられた論文を加えた合計 22 編を引用した。

二分脊椎における腎障害 (renal deterioration or renal damage) についてはその指し示す内容が統一されていない点に注意が必要である。一般的には，“上部尿路障害 (upper urinary tract deterioration: UUTD)” とされるものには VUR と水腎・水尿管が含まれ，“腎機能障害” とされるものには腎機能検査上の異常所見 (分腎機能差 10~15% 以上あるいは腎瘢痕など) が含まれている。

1. 上部尿路障害 (UUTD)

UUTD の危険因子としては， $40 \text{ cmH}_2\text{O}$ を超える排尿筋漏出時圧 (DLPP)¹⁾， $40 \text{ cmH}_2\text{O}$ を超える排尿筋過活動，低コンプライアンス膀胱 (膀胱コンプライアンス $<10 \text{ mL/cmH}_2\text{O}$)^{2,3)}，排尿筋括約筋協調不全 (DSD)^{4,5)}， $50 \text{ cmH}_2\text{O}$ を超える最大尿道閉鎖圧⁶⁾などがあげられている。Seki らの多変量解析を用いた検討によれば，VUR と関連したのは最大尿道閉鎖圧高値と DSD であり，水腎症と関連したのは最大尿道閉鎖圧高値のみであった⁷⁾。

2. 腎機能障害

腎機能障害に関連する因子としては、受診時年齢が高い（あるいは紹介時期の遅れ）、治療・経過観察の遵守不足、女児、有熱性尿路感染、水腎症、VUR（特にIII度以上）、排尿筋過活動、膀胱容量低下、35 cmH₂Oを超えるDLPP、1回導尿量時の排尿筋圧35 cmH₂O以上、DSD、hostility score（3.3.1.3参照）が5点超など様々な因子があげられている⁸⁻¹⁶）。一方、VURやDLPP、膀胱変形とは関連がなかったとする報告や、VURがなければ下部尿路が高圧環境あるいは水腎があっても腎機能障害との関連がなかったとする報告もある^{8,9,11,17}）。

多変量解析を用いた検討では、腎機能障害の有意な予測因子としてはDMSA腎シンチグラフィ時の年齢、紹介時期の遅れ、III度以上のVURやVURの既往、水腎症の既往、新生児期からのCICなどがあげられている¹⁸⁻²⁰）。ただし、CICの開始時期については、腎瘢痕や慢性腎臓病（CKD）が導尿開始時期の遅れと関係があるとする報告もあり明確な結論は得られていない¹⁶）。また、女児+高グレードVURは男児+逆流なしあるいは高グレードVURに比べて有意に高い腎機能障害のリスクを有し¹⁷）、末期腎不全の成人例を対象とした検討でも二分脊椎ありでは二分脊椎なしのコホートに比べて女性の割合が有意に高かったことから²¹）、女児では十分な注意が必要であろう。

思春期以降に腎機能悪化例が2倍に増加するとの指摘もあるが、これが思春期の膀胱出口部の抵抗増大（男性では前立腺の成長、女性ではエストロゲンの尿道への作用）によるものか、思春期のCICの実施不足によるものかは明確でない^{13,22}）。

参考文献

- 1) McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA, Weiss RM. Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. *J Urol* 1981; 128: 205-9 (V)
- 2) Sidi AA, Dykstra DD, Gonzalez R. The value of urodynamic testing in the management of neonates with myelodysplasia: a prospective study. *J Urol* 1986; 135: 90-3 (IV)
- 3) Galloway NT, Mekras JA, Helms M, Webster GD. An objective score to predict upper tract deterioration in myelodysplasia. *J Urol* 1991; 145: 535-7 (V)
- 4) Bauer SB, Hallemt M, Khoshbin S, Lebowitz RL, Winston KR, Gibson S, Colodny AH, Retik AB. Predictive value of urodynamic evaluation in newborns with myelodysplasia. *JAMA* 1984; 252: 650-2 (IV)
- 5) Kurzrock EA, Polse S. Renal deterioration in myelodysplastic children: urodynamic evaluation and clinical correlates. *J Urol* 1998; 159:1657-61 (V)
- 6) Tanaka H, Kakizaki H, Kobayashi S, Shibata T, Ameda K, Koyanagi T. The relevance of urethral resistance in children with myelodysplasia: its impact on upper urinary tract deterioration and the outcome of conservative management. *J Urol* 1999; 161: 929-32 (V)
- 7) Seki N, Akazawa K, Senoh K, Kubo S, Tsunoda T, Kimoto, Naito S. An analysis of risk factors for upper urinary tract deterioration in patients with myelodysplasia. *BJU Int* 1999; 84: 679-82 (V)
- 8) Shiroyanagi Y, Suzuki M, Matsuno D, Yamazaki Y. The significance of ^{99m}technetium dimercapto-succinic acid renal scan in children with spina bifida during long-term followup. *J Urol* 2009; 181: 2262-6 (V)
- 9) 鈴木万里, 金光 泉, 白柳慶之, 山崎雄一郎. 二分脊椎症患者の腎機能増悪因子の検討. 日小泌会誌 2006; 15: 139-44 (V)
- 10) Arora G, Narasimhan KL, Saxena AK, Kaur B, Mittal BR. Risk factors for renal injury in patients with meningomyelocele. *Indian Pediatr* 2007; 44: 417-20 (IV)
- 11) 嘉手川豪心, 宮里 実, 西島さおり, 安次富勝博, 菅谷公男. 当院における二分脊椎症例の臨床的検討. 日脊障医誌 2005; 18: 232-3 (V)
- 12) Ozel SK, Dokumcu Z, Akyildiz C, Avanoğlu A, Ulman I. Factors affecting renal scar development in

- children with spina bifida. *Urol Int* 2007; 79: 133–6 (V)
- 13) Thorup J, Biering-Sorensen F, Cortes D. Urological outcome after myelomeningocele: 20 years of follow-up. *BJU Int* 2010; 107: 994–9 (V)
 - 14) Torre M, Guida E, Bisio G, Scarsi P, Piatelli G, Cama A, Buffa P. Risk factors for renal function impairment in a series of 502 patients born with spinal dysraphisms. *J Pediatr Urol* 2011; 7: 39–43 (V)
 - 15) Wide P, Mattsson GG, Mattsson S. Renal preservation in children with neurogenic bladder-phincter dysfunction followed in a national program. *J Pediatr Urol* 2012; 8: 187–93 (IV)
 - 16) Veenboer PW, Bosch JL, van Asbeck FW, de Kort LM. Upper and lower urinary tract outcomes in adult myelomeningocele patients: a systematic review. *PLoS One* 2012; 7: e48399. doi:10.1371/ (システマティックレビュー)
 - 17) DeLair SM, Eandi J, White MJ, Nguyen T, Stone AR, Kurzrock EA. Renal cortical deterioration in children with spinal dysraphism: analysis of risk factors. *J Spinal Cord Med* 2007; 30: S30–4 (V)
 - 18) Woo J, Palazzi K, Dwek J, Kaplan G, Chiang G. Early clean intermittent catheterization may not prevent dimercaptosuccinic acid renal scan abnormalities in children with spinal dysraphism. *J Pediatr Urol* 2014; 10: 274–9 (V)
 - 19) Kessler TM, Lackner J, Kiss G, Rehder P, Madersbacher H. Early proactive management improves upper urinary tract function and reduces the need for surgery in patients with myelomeningocele. *Neurourol Urodyn* 2006; 25: 758–62 (V)
 - 20) Kanaheswari Y, Mohd Rizal AM. Renal scarring and chronic kidney disease in children with spina bifida in a multidisciplinary Malaysian centre. *J Paediatr Child Health* 2015; 51:1175–81 (V)
 - 21) Ouyang L, Bolen J, Valdez R, Joseph D, Baum MA, Thibadeau J. Characteristics and survival of patients with end stage renal disease and spina bifida in the united states renal data system. *J Urol* 2015; 193: 558–64 (V)
 - 22) Almodhen F, Capolicchio JP, Jednak R, El Sherbiny M. Postpubertal Urodynamic and upper urinary tract changes in children with conservatively treated myelomeningocele. *J Urol* 2007; 178: 1479–82 (V)

CQ2

二分脊椎の患者において、症候性尿路感染の危険因子にはどのようなものがあるか？

要約

症候性尿路感染の危険因子としては、排尿筋過活動、膀胱コンプライアンス低値 (<10 mL/cmH₂O)、排尿筋括約筋協調不全、40 cmH₂O を超える排尿筋漏出時圧などの下部尿路機能障害、およびこれらによる膀胱尿管逆流、水腎症があげられる(レベル5)。さらに、便秘、年齢も同じく危険因子と考えられる(レベル5)。

二分脊椎 (spina bifida)、脊髄異形成 (myelodysplasia)、脊髄閉鎖不全 (spinal dysraphism)、脊髄髄膜瘤 (myelomeningocele)、脊髄脂肪腫 (spinal lipoma)、尿路感染 (urinary tract infection)、危険因子 (risk factor) をキーワードとして文献を検索し 240 編を得た。このうちの 9 編を引用した。

症候性尿路感染の危険因子として、下部尿路機能障害、尿路管理不良、その他身体的要因の 3 つがあげられる。その中でも下部尿路機能障害が最も重大な危険因子と考えられる。

① 下部尿路機能障害

排尿筋過活動、膀胱コンプライアンス低値 (<10 mL/cmH₂O)、排尿筋括約筋協調不全、40 cmH₂O を超える排尿筋漏出時圧などによる高圧蓄尿および尿排出障害は重大な危険

因子と考えられる¹⁾。このため、尿流動態検査は、下部尿路機能の評価として重要な検査といえる。また、これらに伴う二次性 VUR、水腎症も尿路感染の危険因子となり^{2,3)}、これらは画像検査によって診断される。

② 尿路管理不良

前述の尿流動態検査上の危険因子を有する患者に対しては、蓄尿時・排尿時とも膀胱内圧を 40 cmH₂O 以下とする低圧膀胱での管理が望まれる。このため、尿路感染と腎障害の防止あるいは改善を目的として、CIC と必要であれば抗コリン薬による薬物療法が行われる^{4,5)}。しかし、3 歳までの乳幼児においては、逆に自排尿管理のほうが CIC 管理より尿路感染の発生率が低いとする報告もある²⁾。さらに、生下時からの CIC が、腎瘢痕と 15% 以上の分腎機能差の有意な予測因子であったとする報告もあり⁶⁾、CIC は、尿路感染および VUR に起因する腎機能障害の頻度を減少させない可能性も指摘されている。このことから、乳幼児における CIC の適応は、尿流動態検査に基づき慎重に決められることが望まれる。また、CIC で使用するカテーテルについては、ディスプレイカテーテルと再利用型カテーテルで尿路感染の発生率に有意差がないとされており⁷⁾、患者側の選好が重視されてよい (p.46「3.4.1.3 清潔間欠導尿」参照)。

③ その他身体的要因

下部尿路に関する要因以外に、排便機能、特に便秘が尿路感染の危険因子であることが報告されている。二分脊椎では排便障害を併せもつことが多く、排便コントロールは尿路感染の軽減につながる⁸⁾。また、二分脊椎の下部尿路機能障害が進行性であることから、年齢は尿路感染の危険因子ともいえる⁹⁾。

参考文献

- 1) Seki N, Masuda K, Kinukawa N, Senoh K, Naito S. Risk factors for febrile urinary tract infection in children with myelodysplasia treated by clean intermittent catheterization. *Int J Urol* 2004; 11: 973–7 (V)
- 2) Kaye IY, Payan M, Vemulakonda VM. Association between clean intermittent catheterization and urinary tract infection in infants and toddlers with spina bifida. *J Pediatr Urol* 2016; 12: 284.e1–6 (V)
- 3) Ma Y, Li B, Wang L, Han X. The predictive factors of hydronephrosis in patients with spina bifida: reports from China. *Int Urol Nephrol* 2013; 45: 687–93 (V)
- 4) Snodgrass WT, Gargollo PC. Urologic care of the neurogenic bladder in children. *Urol Clin North Am* 2010; 37: 207–14 (V)
- 5) de Jong TP, Chrzan R, Klijn AJ, Dik P. Treatment of the neurogenic bladder in spina bifida. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 889–96 (総説)
- 6) Woo J, Palazzi K, Dwek J, Kaplan G, Chiang G. Early clean intermittent catheterization may not prevent dimercaptosuccinic acid renal scan abnormalities in children with spinal dysraphism. *J Pediatr Urol* 2014; 10: 274–7 (V)
- 7) Prieto J, Murphy CL, Moore KN, Fader M. Intermittent catheterisation for long-term bladder management. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (9): CD006008 (システマティックレビュー)
- 8) Ausili E, Focarelli B, Tabacco F, Murolo D, Sigismondi M, Gasbarrini A, Rendeli C. Transanal irrigation in myelomeningocele children: an alternative, safe and valid approach for neurogenic constipation. *Spinal Cord* 2010; 48: 560–5 (IV)
- 9) Filler G, Gharib M, Casier S, Lödige P, Ehrich JH, Dave S. Prevention of chronic kidney disease in spina bifida. *Int Urol Nephrol* 2012; 44: 817–27 (総説)

CQ3

二分脊椎の患者において、尿失禁の危険因子にはどのようなものがあるか？

要約 二分脊椎の患者における尿失禁の危険因子としては、内因性括約筋不全、すなわち括約筋低活動/無収縮や膀胱頸部開大などがあげられるが、尿失禁の危険因子に特化した研究がほとんどなく、危険因子は明確とはいえないのが実情である（レベル5）。

二分脊椎 (spina bifida)、脊椎閉鎖不全 (spinal dysraphism)、脊髄髄膜瘤 (myelomeningocele)、脊髄脂肪腫 (spinal lipoma)、脊髄異形成 (myelodysplasia)、尿失禁 (urinary incontinence) をキーワードとして文献検索を行い、408 編の文献を得た。このうち 8 編を引用した。

二分脊椎において尿失禁の危険因子に特化した研究はほとんどなされておらず¹⁾、近年報告されたシステマティックレビューをみても、尿失禁に関する 105 論文中、尿禁制の定義を明確に記載していたのは 60 研究 (57%) のみ、同一の施設からの報告でも尿禁制の定義に一貫性があったのは 45% のみという結果であった²⁾。

初回尿流動態検査 (UDS) 所見 (出生時あるいは髄膜瘤閉鎖術後 2 週間以内) に基づき、対象を G1 (排尿筋過活動+括約筋過活動)、G2 (排尿筋過活動+括約筋低活動/無収縮)、G3 (排尿筋低活動+括約筋過活動)、G4 (排尿筋低活動/無収縮+括約筋低活動/無収縮) の 4 群に分け、尿失禁の推移を平均年齢 17 歳まで検討した結果が報告されている³⁾。社会的に許容可能な尿禁制率は G1 で 86%、G2 で 57%、G3 で 87%、G4 で 74% と群間で有意差を認め、尿禁制の観点からは腎障害の危険因子であった括約筋過活動が最善であるという結果が示された。一方、透視下 UDS 上の危険因子として、肉柱形成、膀胱頸部開大、排尿筋圧 10 cmH₂O 時の膀胱容量が少ないことなどがあげられている⁴⁾。開放性二分脊椎に限定した検討では、単変量解析では膀胱頸部開大、排尿筋圧 10 cmH₂O 時の膀胱容量 200 mL 以下が、多変量解析では年齢、男児、肉柱形成が有意な危険因子であった⁵⁾。

思春期前に尿失禁を認めた二分脊椎において、膀胱出口部抵抗の増大により (男性では前立腺の増大、女性ではエストロゲンの尿道への作用)、思春期後に 45% の症例が尿禁制になるとする報告がある⁶⁾。尿禁制には膀胱の状態が良好に維持されていることが関与するとされ、適切な尿路管理法の重要性が示唆される。その一方、予防的介入療法 (proactive management) と待機療法 (expectant management) における尿失禁率は、それぞれ 17~80%、22~38% とされ⁷⁾、早期からの CIC が尿禁制に貢献するか明確ではない。成人二分脊椎を対象としたシステマティックレビューによれば、1,192 例中尿禁制 (定義は様々) は 449 例 (37.7%) と驚くほど低率であり、採択論文別にみると 8~85% と大きな相違が認められた⁸⁾。また、UDS 所見と尿禁制との間には関連する因子を見出せず、CIC や尿路再建術の有用性についても一定の結論を導くことはできなかった。

参考文献

- 1) Verhoef M, Lurvink M, Barf HA, Post MW, van Asbeck FW, Gooskens RH, Prevo AJ. High prevalence of

- incontinence among young adults with spina bifida: description, prediction and problem perception. *Spinal Cord* 2005; 43: 331–40 (IV)
- 2) Lloyd JC, Nseyo U, Madden-Fuentes RJ, Ross SS, Wiener JS, Routh JC. Reviewing definitions of urinary continence in the contemporary spina bifida literature: a call for clarity. *J Pediatr Urol* 2013; 9: 567–74 (システマティックレビュー)
 - 3) Kessler TM, Lackner J, Kiss G, Rehder P, Madersbacher H. Predictive value of initial urodynamic pattern on urinary continence in patients with myelomeningocele. *Neurourol Urodyn* 2006; 25: 361–7 (V)
 - 4) 山崎雄一郎, 白柳慶之, 上田修史, 鈴木裕子. 二分脊椎症小児における腎尿路・排泄機能障害の早期発見・診断・治療・管理に関する研究. *こども医療* 2011; 40: 331–3 (V)
 - 5) 山崎雄一郎, 白柳慶之, 鈴木裕子, 金宇鎮. 二分脊椎症小児における腎尿路・排泄機能障害の早期発見・診断・治療・管理に関する研究・第2報. *こども医療* 2012; 41: 236–8 (V)
 - 6) Almodhen F, Capolicchio JP, Jednak R, El Sherbiny M. Postpubertal urodynamic and upper urinary tract changes in children with conservatively treated myelomeningocele. *J Urol* 2007; 178: 1479–82 (V)
 - 7) Snow-Lisy DC, Yerkes EB, Cheng EY. Update on urological management of spina bifida from prenatal diagnosis to adulthood. *J Urol* 2015; 194: 288–96 (総説)
 - 8) Veenboer PW, Bosch JL, van Asbeck FW, de Kort LM. Upper and lower urinary tract outcomes in adult myelomeningocele patients: a systematic review. *PLoS One* 2012; 7: e48399. doi:10.1371/ (システマティックレビュー)

CQ4

脊髄髄膜瘤で出生した患児に対して、乳児期（1歳未満）に透視下（ビデオ）尿流動態検査を行い、その結果に基づいて予防的介入療法を行うことは腎障害防止のために推奨されるか？

要約 透視下（ビデオ）尿流動態検査上、腎障害（上部尿路障害や腎機能障害）の危険因子を有する症例で予防的介入療法を行うことは、10年程度の経過観察期間中の上部尿路障害の防止には有益である（レベル4）。ただし、長期的にみた場合、厳密な経過観察を行い腎障害発生時に介入を行う待機療法と比べて腎機能がさらに良好に保持されるのかは明確ではない（レベル5）。また、乳児期に全例で透視下尿流動態検査が必要かについても明確でない（レベル5）。 **【推奨グレードB】**

二分脊椎（spina bifida）、脊椎閉鎖不全（spinal dysraphism）、脊髄髄膜瘤（myelomeningocele）、脊髄脂肪腫（spinal lipoma）、脊髄異形成（myelodysplasia）、腎機能（renal function）、水腎症（hydronephrosis）、腎盂腎炎（pyelonephritis）、上部尿路障害（upper tract deterioration）、膀胱尿管逆流（vesicoureteral reflux, VUR）、尿路感染（urinary tract infection）をキーワードとして文献検索を行い302編の文献を得た。このうちの7編に2003年以前で重要と考えられた論文およびガイドラインを加えた合計18編を引用した。

1980年代後半から2000年代にかけて予防的介入療法と待機療法に関する多数の前向き・後ろ向き研究の結果が報告されたが、質の高い多施設共同による臨床試験は行われておらず、その優劣についての決着はついていない。

排尿筋括約筋協調不全（非弛緩性括約筋閉塞を含む）を有する乳児21例を、CIC群10例と自排尿群11例に無作為に割り付け、尿路障害（症候性尿路感染、VUR、水腎症）

をアウトカムとした研究では¹⁾、CIC群では1例でVURの悪化を認めたが、4例で上部尿路障害 (upper urinary tract deterioration: UUTD, VURあるいは水腎症) は不変、5例で異常なしを維持、症候性尿路感染は1例で生じたのみであった。一方、自排尿群では尿路障害を6例で認め(論文中に内訳の記載なし)、このうちの4例は初回検査時には上部尿路障害を認めなかった症例であった。

Bauerらの研究グループは、画像上UUTDが発生してからCICを開始する待機療法 (expectant management) を行った場合、48%の症例で2年以内にUUTDを認めたことから予防的介入療法 (proactive management) を原則とするようになり、その結果を報告している²⁾。予防的介入療法を受けた26例では研究開始時にUUTDは認められず、その後も92%でUUTDが発生しなかった。その後、尿流動態検査 (UDS) 所見からリスクあり/なしに分けて検討を加えたところ、経過観察中に尿路障害 (水腎症・VURの出現や悪化、残尿増加) を認めた割合は、待機療法時代/予防的介入療法時代で、リスクあり症例ではそれぞれ80%/15%、リスクなし症例では23% (すべて初回評価時に存在)/11%であった³⁾。一方、経過観察中にUUTDをきたした25例を対象とした検討では⁴⁾、UUTDの発生後にCICを導入しても、VURは67%で消失、23%で改善、水腎症はVURを伴わない4例では全例消失、VURを伴う12例では11例で消失あるいは改善した。UUTDがない二分脊椎患者にUDS所見をもとに予防的なCICの適応を決定すると、相当数の過剰治療を生む可能性が示唆された。最近報告された文献レビューでは⁵⁾、待機療法群と予防的介入療法群におけるUUTDの発生率は、それぞれ19~80%、11~41%と報告されており、UUTDに関しては予防的介入療法のほうが良好な成績を取っていると考えられる。

早期からのCIC導入のアウトカムとして膀胱拡大術の施行率を検討した報告では、CICの開始が1歳未満と3歳以降での膀胱拡大術の施行率は、それぞれ11~17%、27~41%であった⁶⁻⁸⁾。早期のCIC開始は膀胱の非可逆性の機能的・形態的悪化を防止して膀胱拡大術の施行率を低下させる効果がある⁶⁾。

早期からのCICによる長期の腎機能保持効果を検討した報告はほとんどない。DMSA腎シンチグラフィの異常所見に対する危険因子として、生下時からのCICがあげられるとする報告があり、早期からのCICは必ずしもDMSA腎シンチグラフィ異常の頻度を減少させない可能性も指摘されている⁹⁾。思春期の二分脊椎患者における検討では、思春期前後での腎障害の有病率に有意な違いは認められなかったとする報告がある¹⁰⁾。一方、GFRの中等度以上の低下が12%で認められ、膀胱拡大術や尿路変向術が18~24%で施行されていたとする報告がある^{11,12)}。成人の二分脊椎患者52例における検討では、71%で腎機能は正常、13%で片腎機能障害、15%で両腎機能障害を認め、小児期からCICを施行していた割合はそれぞれの群で、35%、29%、75%であった¹³⁾。最近報告された文献レビューでも⁵⁾、待機療法群と予防的介入療法群における腎機能障害の発生率は、それぞれ2~8%、4~17%と報告されており、UUTDほどには予防的介入療法の優位性を示せていない。

乳児期にリスク評価のために全例で透視下UDSを施行することについては、その必

要性を疑問視する報告もある。透視下 UDS を臨床的に必要時あるいは超音波検査所見変化時のみに限定しても、腎障害は 5% しか生じず、さらに腎障害の発生率は UDS で正常所見と異常所見を示した群で違いがなく、UDS の結果で腎障害を予測することは困難である¹⁴⁾。初期評価として病歴、理学所見、尿培養、腎超音波検査を行い、水腎症あるいは尿閉があれば高リスク群として透視下 UDS を、それ以外は低リスク群として水腎症、症候性尿路感染、尿閉、VUR が出現した場合に透視下 UDS を実施した研究では¹⁵⁾、低リスク群で腎障害をきたしたのは 1 腎のみであり、透視下 UDS は全例に必要とはいえないと結論されている。

費用対効果を含め、予防的介入療法と待機療法のいずれの尿路管理法が優れているかに関して National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities of the Centers for Disease Control and Prevention がスポンサーとなった多施設共同研究が進行中であり、その結果が待たれる⁵⁾。現時点では、予防的介入療法を行うことで腎障害が防止できるとの観点から、腎障害のリスクのある症例では早期からの CIC ± 抗コリン薬投与が国際禁禁会議 (ICI) や国際小児禁制学会 (ICCS) などからの勧告では推奨されている¹⁶⁻¹⁸⁾。

参考文献

- 1) Geraniotis E, Koff SA, Enrile B. The prophylactic use of clean intermittent catheterization in the treatment of infants and young children with myelomeningocele and neurogenic bladder dysfunction. *J Urol* 1988; 139: 85-6 (II)
- 2) Kasabian NG, Bauer SB, Dyro FM, Colodny AH, Mandell J, Retik AB. The Prophylactic value of clean intermittent catheterization and anticholinergic medication in newborns and infants with myelodysplasia at risk of developing urinary tract deterioration. *Am J Dis Child* 1992; 146: 840-3 (III)
- 3) Edelstein RA, Bauer SB, Kelly MD, Darbey MM, Peters CA, Atala A, Mande J, Colodny AH, Retik AB. The long-term urological response of neonates with myelodysplasia treated proactively with intermittent catheterization and anticholinergic therapy. *J Urol* 1995; 154: 1500-4 (III)
- 4) Klose AG, Sackett CK, Mesrobian HGJ. Management of children with myelodysplasia: Urological alternatives. *J Urol* 1990; 144: 1446-9 (V)
- 5) Snow-Lisy DC, Yerkes EB, Cheng EY. Update on urological management of spina bifida from prenatal diagnosis to adulthood. *J Urol* 2015; 194: 288-96 (総説)
- 6) Wu HS, Baskin LS, Kogan BA. Neurogenic bladder dysfunction due to myelomeningocele: neonatal versus childhood treatment. *J Urol* 1997; 157: 2295-7 (V)
- 7) Kaefer M, Pabby M, Kelly M, Darbey M, Bauer SB. Improved bladder function after prophylactic treatment of the high risk neurogenic bladder in newborns with myelomeningocele. *J Urol* 1999; 162: 1068-71 (V)
- 8) Kochakarn W, Ratana-Olarn K, Lertsithichai P, Roongreungsilp U. Follow-up of long-term treatment with clean intermittent catheterization for neurogenic bladder in children. *Asian J Surg* 2004; 27: 134-6 (V)
- 9) Woo J, Palazzi K, Dwek J, Kaplan G, Chiang G. Early clean intermittent catheterization may not prevent dimercaptosuccinic acid renal scan abnormalities in children with spinal dysraphism. *J Pediatr Urol* 2014; 10: 274-9 (V)
- 10) Almodhen F, Capolicchio JP, Jednak R, El Sherbiny M. Postpubertal urodynamic and upper urinary tract changes in children with conservatively treated myelomeningocele. *J Urol* 2007; 178: 1479-82 (V)
- 11) Olsson I, Dahl M, Mattsson S, Wendelius M, Astrom E, Westbom L. Medical problems in adolescents with myelomeningocele (MMC): an inventory of the Swedish MMC population born during 1986-1989. *Acta Paediatr* 2007; 96: 446-9 (V)
- 12) Jørgensen B, Olsen LH, Jørgensen TM. Long-term follow-up in spinal dysraphism: outcome of renal function and urinary and faecal continence. *Scand J Urol Nephrol* 2010; 44: 95-100 (V)
- 13) Thorup J, Biering-Sorensen F, Cortes D. Urological outcome after myelomeningocele: 20 years of follow-up. *BJU Int* 2011; 107: 994-9 (V)

- 14) Teichman JMH, Scherz HC, Kim KD, Cho DH, Packer MG, Kaplan GW. An alternative approach to myelodysplasia management: aggressive observation and prompt intervention. *J Urol* 1994; 152: 807–11 (V)
- 15) Hopps CV, Kropp KA. Preservation of renal function in children with myelomeningocele managed with basic newborn evaluation and close followup. *J Urol* 2003; 169: 305–8 (V)
- 16) Bauer SB, Austin PF, Rawashdeh YF, de Jong TP, Franco I, Siggard C, Jorgensen TM; International Children's Continence Society. International Children's Continence Society's recommendations for initial diagnostic evaluation and follow-up in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children. *Neurourol Urodyn* 2012; 31 :610–4 (ガイドライン)
- 17) Nijman R, Tekgul S, Chase J, Bael A, Austin P, von Gontard A. Diagnosis and management of urinary incontinence in childhood. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A eds. Incontinence. 5th Edition 2013. 5th International Consultation on Incontinence. ICUD-EAU, 2013: 729–826 (ガイドライン)
- 18) Drake MJ, Apostolidis A, Emmanuel A, Gajewski J, Harrison SCW, Heesakkers J, Lemack, Madersbacher H, Panicker J, Radziszewski P, Sakakibara R, Wyndaele JJ. Neurologic urinary and faecal incontinence. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A eds. Incontinence. 5th Edition 2013. 5th International Consultation on Incontinence. ICUD-EAU, 2013: 827–1000 (ガイドライン)

CQ5

脊髄髄膜瘤で出生した患児に対して、乳児期（1歳未満）に透視下（ビデオ）尿流動態検査の代わりに排尿時膀胱尿道造影検査のみを行い、その結果に基づいて予防的介入療法を行うことは腎障害防止のために推奨されるか？

要約

上部尿路障害のない患児に、膀胱変形や括約筋部尿道の狭小化などの排尿時膀胱尿道造影（VCUG）に基づく指標のみを適応として、予防的介入療法を導入した研究報告はなく、排尿時膀胱尿道造影所見に基づく予防的介入療法が腎機能の保持のために有益かは不明である。このため、予防的介入療法の適応判定は、排尿時膀胱尿道造影のみでは不十分であり、尿流動態検査を施行することが望ましい。しかしながら、透視下（ビデオ）尿流動態検査を施行できない施設では排尿時膀胱造影を行うことは一定の意義があるため、推奨グレード保留とした。

【推奨グレード 保留】

二分脊椎（spina bifida）、脊椎閉鎖不全（spinal dysraphism）、脊髄髄膜瘤（myelomeningocele）、脊髄脂肪腫（spinal lipoma）、脊髄異形成（myelodysplasia）、膀胱機能（bladder function）、腎機能（renal function）、膀胱尿管逆流（vesicoureteral reflux, VUR）、水腎症（hydronephrosis）、膀胱尿道造影（cystourethrography）、尿流動態検査（urodynamic study）、清潔間欠導尿（CIC, intermittent catheterization）をキーワードとし、英語論文 362 編と日本語論文 64 編を得た。このうちの英語論文 2 編に 2003 年以前で重要と考えられた論文を加えた合計 7 編を引用した。

尿流動態検査（UDS）をまったく行わず、排尿時膀胱尿道造影（VCUG）などの画像診断のみで二分脊椎の尿路管理を決定した報告は、2004 年以降の検索の範囲では見出せなかった。1983 年に Stanford らは、脊髄髄膜瘤新生児 10 例への画像診断による評価が、その後の尿路管理法の決定に役立つかについての後ろ向きの検討を報告した¹⁾。その結果、出生後早期の排泄性尿路造影や VCUG で、適切な尿路管理介入を行えば上部尿路

障害はコントロールできると結論された。ただし、予防的というよりは待機療法の立場である。

二分脊椎患者の初期評価において、UDSの実施をできるだけ回避して、画像診断や臨床所見から尿路管理法を決定できるかについてはいくつかの報告がある。Kloseらは、190例に超音波検査(US)とVCUGの所見をもとに平均41カ月の待機療法を行った。その結果、上部尿路障害の出現率は19%で、そのうち92%で改善が得られことから、UDS所見による予防的介入療法は、本来は上部尿路障害をきたさない多くの患児へ過剰治療となる可能性を指摘している²⁾。Teichmanらは、US主体の嚴重観察と迅速介入による8.7年間の待機療法を行い、腎機能障害は5%のみとした。腎機能障害と排尿筋漏出時圧や膀胱コンプライアンスとの間に相関はみられず、長期腎機能温存のためにはUDSの必要性は認められなかったとしている³⁾。しかし、いずれの報告も待機療法の立場である。

Mishraらは、乳児も含めた30例に臨床所見、残尿の有無、画像所見(USとVCUG)から、同時に施行したUDSによる真の下部尿路機能障害を予想できるかを検討している⁴⁾。その結果、87%では初期評価でのUDSを回避できるとした。DeLairらは、4.1年の経過で腎瘢痕とUDSの高圧因子との間に関連性はみられず、腎機能障害防止の観点からはUDSパラメータに注目する必要はないとしている⁵⁾。ただし、いずれの報告もVCUGの位置付けについての詳しい言及はなされていない。

VCUGがUDSの代替検査になりうるかについてもいくつかの検討がなされている^{6,7)}。Ogawaらは、膀胱変形と上部尿路障害の関連を検討し、上部尿路障害の頻度は、膀胱変形が小川の分類で0度、I度、II度、III度で、順に2%、8%、52%、62%と増加したことから、II度以上の膀胱変形は、上部尿路障害の危険因子であるとしている⁶⁾。また、Kakizakiらは、小児排尿異常へのUDSとVCUGを含めた詳細な検討を行い、VCUGで括約筋部尿道の径が3mm以下の場合、UDSでの排尿筋括約筋協調不全が存在することを指摘している⁷⁾。しかし、高度膀胱変形や括約筋部尿道狭小化があり、上部尿路障害のない症例への予防的介入療法の是非に関する検討はなされていない。

VCUGはVUR診断のゴールドスタンダードであり、有用な画像診断法である。しかし、VCUGをUDSの代替検査とした予防的介入療法の研究はほとんどなく、初期評価のUDSを回避して十分な腎機能の温存がなされるかの研究も待機療法に限られている。したがって、脊髄髄膜瘤乳児に対するVCUGの結果に基づく予防的介入療法の腎機能保持への有益性は、現時点では根拠を持たないことになる。

参考文献

- 1) Stafford SJ, Fried FA, Sackett CK, Woosley RE, Herrington RT, Mandell J. Hydronephrosis in the asymptomatic neonate with myelodysplasia. *J Urol* 1983; 129: 340-2 (V)
- 2) Klose AG, Sackett CK, Mesrobian HGJ. Management of children with myelodysplasia: urological alternatives. *J Urol* 1990; 144: 1446-9 (V)
- 3) Teichman JM, Scherz HC, Kim KD, Cho DH, Packer MG, Kaplan GW. An alternative approach to myelodysplasia management: aggressive observation and prompt intervention. *J Urol* 1994; 152: 807-11 (V)

- 4) Mishra SC. Can urodynamic studies be dispensed with in the initial urologic management of children with meningomyelocele? A study of 30 cases and review of the literature. *J Pediatr Urol* 2007; 3: 195–9 (V)
- 5) DeLair SM, Eandi J, White MJ, Nguyen T, Stone AR, Kurzrock EA. Renal cortical deterioration in children with spinal dysraphism: analysis of risk factors. *J Spinal Cord Med* 2007; 30 (Suppl 1): 30–4 (V)
- 6) Ogawa T. Bladder deformities in patients with neurogenic bladder dysfunction. *Urol Int* 1991; 47 (Suppl 1): 59–62 (V)
- 7) Kakizaki H, Moriya K, Ameda K, Shibata T, Tanaka H, Koyanagi T. Diameter of the external urethral sphincter as a predictor of detrusor-sphincter incoordination in children: comparative study of voiding cystourethrography. *J Urol* 2003; 169: 655–8 (IV)

CQ6

二分脊椎の患者に対して、清潔間欠導尿は、それ以外の尿路管理法と比べて、腎障害の発生を軽減するために推奨されるか？

要約

尿路管理ごとに腎機能障害の発生頻度を検討した報告はないが、尿流動態検査の結果に基づいた尿路管理の介入を行っていない患者に対して、清潔間欠導尿の導入によって、腎瘢痕や腎機能障害の発生を軽減できる(レベル5)。一方、カテーテル留置による尿路管理と比べた場合、清潔間欠導尿は症候性尿路感染の発生頻度を減少させることができるため(レベル5)、腎瘢痕や腎機能障害の発生を軽減できると考える。

〔推奨グレードB〕

二分脊椎(spina bifida)、脊髄異形成(myelodysplasia)、脊椎閉鎖不全(spinal dysraphism)、脊髄髄膜瘤(myelomeningocele)、脊髄脂肪腫(spinal lipoma)、腎機能(renal function)をキーワードとして文献を検索し、2004年以降でPubMed 110編と医中誌6編を得た。このうちの10編と2003年以前で有用と考えられる文献ならびにガイドラインを引用した。

二分脊椎において、腎瘢痕および腎機能障害の予防は、生命予後にかかわる重要な要因である。

過去25年間に報告された論文の中で18歳以上の二分脊椎患者を対象にしたシステムティックレビューでは、何らかの腎障害は25.7%で認められ、末期腎機能障害(ESRD)に至るのは1.3%であったと報告されている¹⁾。一方、米国における1977~2010年の入院患者549,710例のデータをもとに解析したところ、439例の二分脊椎患者がESRDとなった。二分脊椎以外の患者に比べた場合、若い年齢でESRDとなり(40.8歳 vs 62.4歳)、ESRDの原因をみても、泌尿器科疾患の割合が二分脊椎の患者で有意に高かった(28.5% vs 1.8%)と報告している²⁾。

二分脊椎における腎瘢痕、腎機能障害の発生に関連した要因について検討した報告は多数ある。腎機能障害を含む上部尿路障害の危険因子として、40 cmH₂O以上の排尿筋漏出時圧、低コンプライアンス膀胱、排尿筋過活動、排尿筋括約筋協調不全などがあげられ、膀胱過伸展による膀胱内の高圧環境が関与している^{3,4)}。そのため、適切な下部尿路機能の評価と低圧環境を目的とした尿路管理を行うことで腎機能障害を予防できる

と考えられており、現在はCICや抗コリン薬を中心とした薬物療法によって尿路管理が行われている。

Kariらは、適切な下部尿路機能の評価とそれに基づく早期からの治療介入を行わないと腎機能障害を高頻度に認めたと報告している⁵⁾。Bruschiniらは、下部尿路機能の精査を行っていない二分脊椎患児を対象に行った検討で、排尿筋漏出時圧が40 cmH₂O以上である場合や機能的膀胱容量が33%以下の場合に、VUR、腎瘢痕の頻度が増加したと報告している⁶⁾。Wideらは、CICで尿路管理を行っている二分脊椎患児において、膀胱内圧が高い群で高頻度に腎瘢痕を認めたと報告している⁷⁾。Veenboerらのシステマティックレビューでは、排尿筋括約筋協調不全と排尿筋過活動が腎機能障害の危険因子としてあげられている¹⁾。このように下部尿路機能と腎瘢痕、腎機能障害との間に関連があるとの報告が多数ある。

一方、Shiroyanagiらは、CICで尿路管理を行っている10歳以上の二分脊椎患者を対象に後ろ向き研究で、DMSA腎シンチグラフィーにおける腎瘢痕は、尿流動態検査所見やCICの開始時期とは関係なかったものの、VURの存在と有熱性尿路感染の既往との間に有意な関連を認めたと報告している⁸⁾。Kanaheswariらの報告では、CICで尿路管理を行っている二分脊椎患児における腎瘢痕、腎機能障害の危険因子は、受診時期が生後6カ月以降であることと高度なVURであった⁹⁾。DeLairらも、二分脊椎患児における腎瘢痕の形成における危険因子はVURと女性であり、特にVURを伴う女性では腎瘢痕の危険性が55倍になると報告している¹⁰⁾。このように下部尿路機能に加えて、VURも腎瘢痕、腎機能障害の重要な要因である。

本CQの命題である「二分脊椎の患者に対して、清潔間欠導尿は、それ以外の尿路管理法と比べて、腎機能障害の発生を軽減できるか?」については、明確に比較検討した論文はない。しかし、尿流動態検査の結果に基づいて尿路管理の介入を行っていなかった患者に対してCICを導入することによって、腎瘢痕や腎機能障害の発生を軽減できる。Kaeferらは、排尿筋括約筋協調不全で高圧排尿となっている二分脊椎患児を対象に、上部尿路障害をきたす前にCICを導入し膀胱の高圧環境を改善したところ、2年以上の経過観察期間でVUR、水腎症などの上部尿路障害の発生を予防できたと報告している¹¹⁾。カテーテル留置による尿路管理と比べた場合、CICでは症候性尿路感染の発生頻度を減少させることができること(CQ7参照)から、腎瘢痕や腎機能障害の発生を軽減できると考える。その一方で、生下時からのCICの導入によっても腎瘢痕発生の頻度を減少させることはできなかったというWooらの報告もあることから¹²⁾、本命題を明らかにするためには、さらなる臨床研究が必要である。

今後の課題として、腎瘢痕の評価法は正確に診断ができるDMSA腎シンチグラフィーが広く使用されているが¹³⁾、腎機能の評価方法に何をを用いるかが大切である。EAUガイドラインでは、どのような評価方法を用いるべきか記載されていない¹⁴⁾。DMSA腎シンチグラフィーについても、腎瘢痕の評価には有用だが、腎機能評価については懐疑的である¹³⁾。多くの論文では、血清クレアチニンが最も多く用いられてきたが、血清クレアチニンから計算されるeGFRは筋肉量に依存するため再現性に欠けることから、

今後検討していく必要がある。

参考文献

- 1) Veenboer PW, Bosch JL, van Asbeck FW, de Kort LM. Upper and lower urinary tract outcomes in adult myelomeningocele patients: a systematic review. *PLoS One* 2012; 7 (10): e48399 (システムティックレビュー)
- 2) Ouyang L, Bolen J, Valdez R, Joseph D, Baum MA, Thibadeau J. Characteristics and survival of patients with end stage renal disease and spina bifida in the United States Renal Data System. *J Urol* 2015; 193: 558–64 (V)
- 3) McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA, Weiss RM. Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. *J Urol* 1981; 126: 205–9 (IV)
- 4) Kurzrock EA, Polse S. Renal deterioration in myelodysplastic children: urodynamic evaluation and clinical correlates. *J Urol* 1998; 159: 1657–61 (V)
- 5) Kari JA, Safdar O, Jamjoom R, Anshasi W. Renal involvement in children with spina bifida. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 20: 102–5 (V)
- 6) Bruschini H, Almeida FG, Srougi M. Upper and lower urinary tract evaluation of 104 patients with myelomeningocele without adequate urological management. *World J Urol* 2006; 24: 224–8 (V)
- 7) Wide P, Glad Mattsson G, Mattsson S. Renal preservation in children with neurogenic bladder-sphincter dysfunction followed in a national program. *J Pediatr Urol* 2012; 8: 187–93 (V)
- 8) Shiroyanagi Y, Suzuki M, Matsuno D, Yamazaki Y. The significance of ^{99m}technetium dimercapto-succinic acid renal scan in children with spina bifida during long-term followup. *J Urol* 2009; 181: 2262–6 (V)
- 9) Kanaheswari Y, Rizal AM. Renal scarring and chronic kidney disease in children with spina bifida in a multidisciplinary Malaysian centre. *J Paediatr Child Health* 2015; 51: 1175–81 (V)
- 10) DeLair SM, Eandi J, White MJ, Nguyen T, Stone AR, Kurzrock EA. Renal cortical deterioration in children with spinal dysraphism: analysis of risk factors. *J Spinal Cord Med* 2007; 30 (Suppl 1): S30–4 (V)
- 11) Kaefer M, Pabby A, Kelly M, Darbey M, Bauer SB. Improved bladder function after prophylactic treatment of the high risk neurogenic bladder in newborns with myelomeningocele. *J Urol* 1999; 162: 1068–71 (V)
- 12) Woo J, Palazzi K, Dwek J, Kaplan G, Chiang G. Early clean intermittent catheterization may not prevent dimercaptosuccinic acid renal scan abnormalities in children with spinal dysraphism. *J Pediatr Urol* 2014; 10: 274–7 (V)
- 13) Veenboer PW, Hobbelink MG, Ruud Bosch JL, Dik P, van Asbeck FW, Beek FJ, de Kort LM. Diagnostic accuracy of Tc-99m DMSA scintigraphy and renal ultrasonography for detecting renal scarring and relative function in patients with spinal dysraphism. *Neurourol Urodyn* 2015; 34: 513–8 (V)
- 14) Blok B, Pannek J, Castro Diaz D, del Popolo G, Groen J, Gross T, Hamid R, Karsenty G, Kessler TM, Schneider MP, 't Hoen L. EAU Guidelines on Neuro-Urology. 2015. <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Neuro-Urology-2015-v2.pdf> (ガイドライン)

CQ7

二分脊椎の患者に対して、清潔間欠導尿は、それ以外の尿路管理法と比べて、症候性尿路感染の発生を軽減するために推奨されるか？

要約

尿路管理ごとに症候性尿路感染の発生頻度を検討した報告はないが、清潔間欠導尿に比べて長期間にわたるカテーテル留置による尿路管理では、カテーテルを介した感染やカテーテル閉塞に起因した症候性尿路感染の危険性が増加する(レベル5)。そのため、カテーテル留置による尿路管理に比べて、清潔間欠導尿では、症候性尿路感染の発生頻度を減少させることができると考えられる。 [推奨グレードB]

二分脊椎 (spina bifida), 脊髄異形成 (myelodysplasia), 脊椎閉鎖不全 (spinal dysra-

phism), 脊髄髄膜瘤 (myelomeningocele), 脊髄脂肪腫 (spinal lipoma), 尿路感染 (urinary tract infection) をキーワードとして文献を検索し, 2004 年以降で PubMed 137 編と医中誌 9 編を得た。このうちの 9 編と 2003 年以前で有用と考えられる文献を引用した。

二分脊椎において症候性尿路感染は, 患者の QOL ばかりでなく生命予後に影響を与える大きな要因である。症候性尿路感染の発生に関連した要因は, 膀胱過伸展による膀胱内の圧上昇と VUR である¹⁾。二分脊椎における膀胱内圧の上昇には, 排尿筋過活動や低コンプライアンス膀胱などの膀胱排尿筋の要因に加えて, 排尿筋括約筋協調不全により機能的な下部尿路閉塞が生じ排尿時圧が上昇することがあげられる。また, 尿道抵抗の上昇による排尿障害で残尿が生じること, 排尿筋漏出時圧が上昇することで, 結果的に蓄尿時の膀胱内が高圧環境となる。さらに, 膀胱内の圧上昇により続発性の VUR が生じることもある。そのため適切な下部尿路機能の評価と治療介入を早期から行わないと, VUR や症候性尿路感染, さらに腎瘢痕や腎機能障害の原因となる²⁾。

米国における 1977~2010 年の入院患者 549,710 例のデータについての解析では, 二分脊椎患者の症候性尿路感染による入院の危険性は, 二分脊椎以外の患者に比べて 3 倍であったと報告されている³⁾。また, 症候性尿路感染による入院は医療費の増加にも繋がっていることから⁴⁾, 症候性尿路感染に対する対策は重要である。

適切な下部尿路機能の評価と低圧環境保持を目的とした尿路管理を行うことで症候性尿路感染を予防できる。低圧環境保持を目的とした尿路管理を行う際に, 1972 年に Lapides らによって提唱された CIC は, 確実に膀胱内の尿を排出することが可能であることから重要な尿路管理の一つである⁵⁾。Webster らの報告では, 二分脊椎患児に対して CIC による尿路管理を導入したところ, 症候性尿路感染の頻度は 58% から 14% に減少した。Bakke らは, 平均 8.8 年にわたる CIC による尿路管理を行った検討で, 65% の患者で症候性尿路感染の発生がみられなかったと報告している⁶⁾。このように現在では, 尿流動態検査で膀胱内が高圧環境になっている患者では, 早急に CIC を開始することで症候性尿路感染の発生は減少することが知られている^{1,7,8)}。

一方, CIC による適切な治療を行っても症候性尿路感染が生じることがある。Seki らは, CIC を行っている二分脊椎患児における症候性尿路感染の危険因子を解析したところ, 低コンプライアンス膀胱, 排尿筋過活動, 膀胱変形, VUR があげられた⁹⁾。Wang らも, 低コンプライアンス膀胱がある患者群で症候性尿路感染や VUR をより高頻度で認めたと報告している¹⁰⁾。このように CIC による尿路管理を行うことによって症候性尿路感染の発生を予防できる。さらに, 低コンプライアンス膀胱, 排尿筋過活動, 膀胱変形, VUR など, 長期間の尿路管理における症候性尿路感染の危険因子も明らかとなっていることから, CIC は二分脊椎における下部尿路機能障害の尿路管理の第一選択となっている。

カテーテル留置による尿路管理では, 膀胱内を低圧に保つことができるものの, 細菌尿は必発であり, カテーテル表面にバイオフィルムを形成し抗菌薬に対して抵抗性となる。また, カテーテル内腔にも結晶を形成し, カテーテル閉塞をきたす。その結果とし

て、留置されたカテーテルに起因した症候性尿路感染が生じることとなる。Nicole は、長期間にわたってカテーテル留置による尿路管理を行った場合、症候性尿路感染が100～1,000日に1回の割合で生じると報告している¹¹⁾。その他、膀胱結石、瘻孔、精巣上体炎など合併症が数多く報告されている。また、Wyndaele は、以前カテーテル留置を行っていた患者にCICを導入した場合、慢性の尿路感染や尿路感染による敗血症に注意を要すると報告している¹²⁾。このように長期にわたってカテーテル留置による尿路管理を行った場合、症候性尿路感染を含む様々な合併症が生じることとなる。

本CQの命題である「二分脊椎の患者に対して、清潔間欠導尿は、それ以外の尿路管理法と比べて、症候性尿路感染の発生頻度を減らせるか?」については、明確に比較検討した論文はない。急性期の短い期間は別にして、CICに比べて長期間にわたるカテーテル留置による尿路管理では、カテーテルを介した感染やカテーテル閉塞による感染の危険性が増すことから、症候性尿路感染の発生頻度を増加させることもあり、CICに比べて症候性尿路感染の発生頻度が高いことがCDCガイドライン(2009)でも示されている¹³⁾。一方、自排尿については、尿流動態検査で安全に排尿できると確認された場合には、CICよりも症候性尿路感染など合併症の発生頻度は低いと考えられる。しかし、排尿筋過活動、低コンプライアンス膀胱、排尿筋括約筋協調不全など膀胱過伸展による膀胱内圧の上昇をきたすような場合には、CICによる尿路管理を行うべきである。

以上より、二分脊椎の患者に対して、CICは、それ以外の尿路管理法と比べて、症候性尿路感染の発生頻度を減らすことができると考えられる。

参考文献

- 1) Filler G, Gharib M, Casier S, Lodige P, Ehrich JH, Dave S. Prevention of chronic kidney disease in spina bifida. *Int Urol Nephrol* 2012; 44: 817–27 (総説)
- 2) Kari JA, Safdar O, Jamjoom R, Anshasi W. Renal involvement in children with spina bifida. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 20: 102–5 (V)
- 3) Ouyang L, Bolen J, Valdez R, Joseph D, Baum MA, Thibadeau J. Characteristics and survival of patients with end stage renal disease and spina bifida in the United States Renal Data System. *J Urol* 2015; 193: 558–64 (V)
- 4) Armour BS, Ouyang L, Thibadeau J, Grosse SD, Campbell VA, Joseph D. Hospitalization for urinary tract infections and the quality of preventive health care received by people with spina bifida. *Disabil Health J* 2009; 2: 145–52 (V)
- 5) Lapides J, Diokno AC, Silber SJ, Lowe BS. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. *J Urol* 1972; 107: 458–61 (IV)
- 6) Bakke A, Digranes A, Hoisaeter PA. Physical predictors of infection in patients treated with clean intermittent catheterization: a prospective 7-year study. *Br J Urol* 1997; 79: 85–90 (IV)
- 7) Kaefer M, Pabby A, Kelly M, Darbey M, Bauer SB. Improved bladder function after prophylactic treatment of the high risk neurogenic bladder in newborns with myelomeningocele. *J Urol* 1999; 162: 1068–71 (V)
- 8) Veenboer PW, Bosch JL, van Asbeck FW, de Kort LM. Upper and lower urinary tract outcomes in adult myelomeningocele patients: a systematic review. *PLoS One* 2012; 7 (10): e48399 (システムティックレビュー)
- 9) Seki N, Masuda K, Kinukawa N, Senoh K, Naito S. Risk factors for febrile urinary tract infection in children with myelodysplasia treated by clean intermittent catheterization. *Int J Urol* 2004; 11: 973–7 (V)
- 10) Wang QW, Song DK, Zhang XP, Wu YD, Zhang RL, Wei JX, Wen JG. Urodynamic parameters development and complications of clean intermittent self-catheterization in Chinese schoolchildren with neurogenic underactive bladder. *Urol Int* 2011; 86: 461–5 (V)

- 11) Nicolle LE. Catheter-related urinary tract infection. *Drugs Aging* 2005; 22: 627–39 (総説)
- 12) Wyndaele JJ. Complications of intermittent catheterization: their prevention and treatment. *Spinal Cord* 2002; 40: 536–41 (総説)
- 13) Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, Kuntz G, Pegues DA. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 319–26 (ガイドライン)

CQ8

二分脊椎の患者に対して、清潔間欠導尿は、それ以外の尿路管理法と比べて、尿失禁を軽減するために推奨されるか？

要約 二分脊椎における尿禁制については、下部尿路機能の状態など様々な要因が関与していることもあり、尿路管理ごとに尿失禁の頻度を検討した報告はない。しかしながら、清潔間欠導尿は、必要に応じて抗コリン薬による薬物療法と組み合わせることにより、尿失禁を改善する効果がある(レベル4)。特に、尿道抵抗が高い(排尿筋漏出時圧 ≥ 40 cmH₂O) 場合には尿禁制獲得率が高い(レベル4)。 **(推奨グレードB)**

二分脊椎 (spina bifida), 脊髄異形成 (myelodysplasia), 脊椎閉鎖不全 (spinal dysraphism), 脊髄髄膜瘤 (myelomeningocele), 脊髄脂肪腫 (spinal lipoma), 尿失禁 (urinary incontinence) をキーワードとして文献を検索し, 2004年以降でPubMed 232編と医中誌141編を得た。このうちの8編と2003年以前で有用と考えられる文献を引用した。

二分脊椎において、尿失禁は尿路感染と双璧をなす大きな問題である。尿失禁は患者のQOLに影響を与えるばかりでなく、経済的な負担にも影響を与える病態である^{1,2)}。尿失禁の原因となる病態は、原因疾患によって様々であるが、二分脊椎における尿失禁の病態は、大きく以下の2つに分けられる。

① 排尿筋の機能異常：排尿筋過活動、低コンプライアンス膀胱など、膀胱内圧の上昇によって生じる尿失禁

② 尿道括約筋の機能異常：尿道括約筋機能不全による尿道抵抗の低下に伴う尿失禁
これらの異常は、単独で存在することもあるが、両者がともに存在する場合もある。排尿筋過活動、低コンプライアンス膀胱など、膀胱内圧の上昇によって生じる尿失禁の際には、VURや水腎症などの上部尿路障害や症候性尿路感染を伴う場合が少なくない。

二分脊椎における尿失禁に対する保存的治療の中心は、抗コリン薬を中心とした薬剤を使用して、尿を可能な限り安全に低圧で膀胱内にためられるようにする一方で、膀胱内にたまった尿を適切に効率的に排出することである。

二分脊椎における尿失禁の頻度については数多く報告があるものの、尿禁制の割合についての報告は様々である。Veenboerらによるシステマティックレビューでは、二分脊椎における尿失禁の頻度は、神経障害のレベルが高く水頭症がある患者で高かった。尿禁制率は、論文によって8~85%と幅があり、平均の尿禁制率は37.7%であった³⁾。この背景には、尿禁制について明確な定義をしていない論文が多いこと、定義をしてい

たとしても患者や介護者からの申し出による尿禁制の評価や独自に排尿日誌や使用後のパッドの重量から「社会的尿禁制」を定義している論文があることなど、尿禁制の定義が一定でないことがあげられる⁴⁾。今後、尿禁制の定義を統一することが望まれる。

尿失禁に対する保存的な治療として、自排尿が困難な二分脊椎の患者において、膀胱内の尿を適切に効率的に排出するゴールドスタンダードな方法はCICであることから、CICと必要に応じて抗コリン薬による尿路管理が行われることが多い。CICと抗コリン薬による尿失禁の改善についての報告は数多くなされている。Lehnertらは、CICと抗コリン薬による尿路管理によって19例中13例(68%)で社会的な尿禁制が得られたと報告している⁵⁾。Obaraらも、38例中20例(53%)で社会的な尿禁制が得られたと報告している⁶⁾。一方、Verhoefらの報告では、CICを行っている二分脊椎患者の6~7割は尿禁制が得られていなかった⁷⁾。

このようにCICによる尿禁制獲得の成績にバラつきがあるが、その背景に先に述べた尿禁制の定義の違いがある一方で、尿失禁の原因となる対象患者の下部尿路機能障害の状態が関与していることが予想される。二分脊椎における尿失禁の原因病態として、膀胱内圧の上昇または尿道抵抗の低下があり、その病態によってCICによる尿路管理を行った後の尿禁制獲得の割合に差が出ている。Hernandezらの報告では、45例の二分脊椎患児で排尿筋漏出時圧が40 cmH₂O以上の群(Group 1)と40 cmH₂O未満の群(Group 2)で検討を行ったところ、平均5.5年の抗コリン薬とCICによる保存的な治療によって、膀胱容量の改善、VURの改善、水腎症の改善に加えて、尿道抵抗の高いGroup 1では、完全尿禁制獲得率は48%、社会的尿禁制獲得率は84%であった。一方、尿道抵抗の低いGroup 2では、完全尿禁制獲得率は21%、社会的尿禁制獲得率は71%にとどまった⁸⁾。Knollらは、CICなどの保存的な治療を行った二分脊椎患児について、尿道括約筋機能のある児では54%で社会的な尿禁制を獲得できたのに対し、尿道括約筋機能不全の児では16%にとどまったと報告している⁹⁾。また、尿禁制の獲得には排尿筋の機能異常(排尿筋低活動または過活動)も関与していた。Obaraらは、社会的尿禁制を獲得した二分脊椎患者では、尿失禁が継続する患者に比べて尿道抵抗が高く、膀胱コンプライアンスが良好であったと報告している⁶⁾。このようにCICによる尿路管理導入後の尿禁制の獲得に、下部尿路機能が関与していると考えられる。

本CQの命題である「二分脊椎の患者に対して、清潔間欠導尿は、それ以外の尿路管理法と比べて、尿失禁を軽減できるか?」については、二分脊椎において尿禁制の定義が一定しないこと、尿禁制の成績が対象患者の下部尿路機能障害の状態に影響されること、経時的に観察した場合下部尿路機能や尿禁制の状態が変化すること¹⁰⁾など、様々な要因が絡んでいることもあるため、十分な評価に値する論文はなかった。Veenboerらによるシステムティックレビューでも、尿路管理との関連については、対象症例の尿路管理が多岐にわたるため、解析が困難であると報告している³⁾。

しかしながら、前述のようにCICは、必要に応じて抗コリン薬による薬物療法と組み合わせることにより尿失禁を改善する効果があり、特に尿道抵抗が高い(排尿筋漏出時圧 \geq 40 cmH₂O)場合には尿禁制獲得率が高い。腎機能障害や症候性尿路感染の予防の

観点からも、CICはカテーテル留置による尿路管理に比べて推奨される。現段階では、CICや抗コリン薬を用いた保存的治療で尿失禁の改善が困難な場合には、安易に尿道カテーテルや膀胱瘻カテーテルのようなカテーテル留置よりも、尿道抵抗を高める外科的治療や膀胱拡大術を行い、CICによる尿路管理を検討することが勧められる。

参考文献

- 1) Tapia CI, Khalaf K, Berenson K, Globe D, Chancellor M, Carr LK. Health-related quality of life and economic impact of urinary incontinence due to detrusor overactivity associated with a neurologic condition: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes* 2013; 11: 13 (システマティックレビュー)
- 2) Olesen JD, Kiddoo DA, Metcalfe PD. The association between urinary continence and quality of life in paediatric patients with spina bifida and tethered cord. *Paediatr Child Health* 2013; 18 (7): e32-8 (IV)
- 3) Veenboer PW, Bosch JL, van Asbeck FW, de Kort LM. Upper and lower urinary tract outcomes in adult myelomeningocele patients: a systematic review. *PLoS One* 2012; 7 (10): e48399 (システマティックレビュー)
- 4) Lloyd JC, Nseyo U, Madden-Fuentes RJ, Ross SS, Wiener JS, Routh JC. Reviewing definitions of urinary continence in the contemporary spina bifida literature: a call for clarity. *J Pediatr Urol* 2013; 9: 567-74 (システマティックレビュー)
- 5) Lehnert T, Weisser M, Till H, Rolle U. The effects of long-term medical treatment combined with clean intermittent catheterization in children with neurogenic detrusor overactivity. *Int Urol Nephrol* 2012; 44: 335-41 (V)
- 6) Obara K, Mizusawa T, Isahaya E, Suzuki K, Hara N, Takahashi K. Efficacy of clean intermittent catheterization for urinary incontinence in children with neurogenic bladder dysfunction secondary to myelodysplasia. *Low Urin Tract Symptoms* 2010; 2: 100-5 (V)
- 7) Verhoef M, Lurvink M, Barf HA, Post MW, van Asbeck FW, Gooskens RH, Prevo AJ. High prevalence of incontinence among young adults with spina bifida: description, prediction and problem perception. *Spinal Cord* 2005; 43: 331-40 (IV)
- 8) Hernandez RD, Hurwitz RS, Foote JE, Zimmern PE, Leach GE. Nonsurgical management of threatened upper urinary tracts and incontinence in children with myelomeningocele. *J Urol* 1994; 152: 1582-5 (V)
- 9) Knoll M, Madersbacher H. The chances of a spina bifida patient becoming continent/socially dry by conservative therapy. *Paraplegia* 1993; 31: 22-7 (IV)
- 10) Almodhen F, Capolicchio JP, Jednak R, El Sherbiny M. Postpubertal urodynamic and upper urinary tract changes in children with conservatively treated myelomeningocele. *J Urol* 2007; 178: 1479-82 (V)

CQ9

清潔間欠導尿の適応と考えられる二分脊椎患児に対して、諸般の事情で清潔間欠導尿ができない場合、自排尿、膀胱瘻カテーテル留置、尿道カテーテル留置、cutaneous vesicostomy (膀胱皮膚瘻造設術)のうち、いずれの尿路管理法が推奨されるか？

要約 それぞれの尿路管理の間で比較した論文はなかったが、cutaneous vesicostomyは、カテーテルを使用しないこと、上部尿路障害や症候性尿路感染に有効であることより、他の尿路管理よりも優れていると考える(レベル5)。また、清潔間欠導尿が施行可能になった際には、閉鎖を行い清潔間欠導尿にスムーズに移行できる(レベル5)ことから、諸般の事情で清潔間欠導尿ができない場合、cutaneous vesicostomyが推奨される。

【推奨グレードC1】

二分脊椎 (spina bifida), 脊髄異形成 (myelodysplasia), 脊椎閉鎖不全 (spinal dysra-

phism), 脊髄髄膜瘤 (myelomeningocele), 脊髄脂肪腫 (spinal lipoma), 尿路管理 (urinary management) をキーワードとして検索し, 2004 年以降で PubMed 185 編と医中誌 145 編を得, このうちの 6 編と 2003 年以前で有用と考えられた文献を引用した。

自己または介護者による CIC は, 二分脊椎における排尿障害において膀胱内の尿を確実に排出することができる方法で, 一般的に施行されるゴールドスタンダードな治療法である。しかし, 解剖学および身体機能的問題, さらに介護者の問題によって CIC が困難な場合には, CIC に代わる尿路管理を考える必要がある。

自排尿については, 尿流動態検査で安全に排尿できると確認された場合は別にして, CIC を考慮するような下部尿路機能障害では, 一般的に排尿筋過活動, 低コンプライアンス膀胱, 排尿筋括約筋協調不全など膀胱過伸展による膀胱内圧の上昇をきたすような状態であり, 症候性尿路感染, 水腎症, 腎瘢痕, 腎機能障害などの危険性が増すことから推奨されない¹⁻³⁾。

膀胱瘻カテーテル留置や尿道カテーテル留置による尿路管理については, 「3.4.1.4 留置カテーテル管理」(p.52) を参考にさせていただきたい。長期間にわたるカテーテル留置による尿路管理を行った際には, 様々な合併症が生じる可能性がある。

Cutaneous vesicostomy (膀胱皮膚瘻造設術) は, 膀胱の一部を下腹部正中の皮膚に外科的に吻合して, 膀胱内腔を直接開口することで直接尿を体外に誘導する方法である。この方法では, 持続的に膀胱内を低圧に保つことができるため, 二分脊椎で問題となる膀胱内の高圧環境を回避できる。

Vastyan らの報告では, 12 例の二分脊椎を含む神経因性下部尿路機能障害患者 31 例に対して cutaneous vesicostomy を行った結果, 二分脊椎全例を含む 23 例 (74%) で上部尿路障害の改善と腎機能の安定が得られた⁴⁾。造設後平均 23 カ月後に, 24 例で cutaneous vesicostomy の閉鎖が行われたが, 4 例で膀胱拡大術を, 7 例で尿管膀胱新吻合術を同時に施行し, 5 例で cutaneous vesicostomy を単純に閉鎖した。残りの 8 例では, 尿管皮膚瘻を造設した。

Lee らの報告では, 保存的治療を行ったにもかかわらず膀胱内圧が高圧となり, 膀胱変形, VUR, 水腎症の悪化, 繰り返す症候性尿路感染などがみられた女児 8 例に対して cutaneous vesicostomy を行ったところ, 平均 6 年の経過観察期間で水腎症が改善し, 症候性尿路感染の再発は 1 例のみであった⁵⁾。2 例で膀胱拡大術による再手術が行われたが, 良好に経過したと報告されている。

Morrisroe らの報告では, CIC などの保存的治療を行っていたにもかかわらず VUR, 水腎症の悪化, 繰り返す症候性尿路感染, 腎機能の悪化などを示した 16 例の二分脊椎患児に対して cutaneous vesicostomy を行ったところ, 86% で水腎症の改善, 71% で症候性尿路感染の頻度の減少, 82% で VUR の消失または改善, 86% で腎機能の改善または安定が得られた⁶⁾。合併症は, 3 例で cutaneous vesicostomy の狭窄, 膀胱結石などがみられた。6 例で cutaneous vesicostomy の閉鎖が行われ, うち 4 例で膀胱拡大術が同時に行われた。

Prudente らの報告では、cutaneous vesicostomy で尿路管理を行った5例の二分脊椎を含む21例について検討を行ったところ、95%で腎機能の改善または安定、38%で症候性尿路感染の頻度の減少、71%でVURの改善が得られた。合併症は、8例でストーマの狭窄、5例で皮膚炎、6例で膀胱脱出を認めた。90%の患者で尿パッドなどの使用で尿失禁に対する対応は良好であり、介護者の満足度も高かった⁷⁾。6例でcutaneous vesicostomy 閉鎖を行ったが、3例で膀胱拡大術を、1例で尿管膀胱新吻合術を同時に行った。

このように二分脊椎におけるcutaneous vesicostomy の成績についての報告は多くはないものの、いずれも症候性尿路感染、VUR、腎機能障害の進行に対して有効であり、合併症も対応可能なものであると考えられた。また、CICが施行可能となりcutaneous vesicostomy を閉鎖する場合には、単純に閉鎖するのに加えて、症例によっては膀胱拡大術や尿管膀胱新吻合術を併用することで安全で効果的に施行することが可能であった。

本CQの命題に対して、CIC以外の尿路管理法を考えた場合、直接それぞれの尿路管理について比較した論文はなかった。しかし、cutaneous vesicostomy は、造設術が必要であること、ストーマ管理が必要であることなどの課題はあるが、カテーテルという異物を使用しないこと、上部尿路障害や症候性尿路感染の予防に有効であることから他の尿路管理よりも優れていると考えられる。また、CICが施行可能になった際には、膀胱拡大術や尿管膀胱新吻合術を併用することが必要な症例もあるが、閉鎖術を行いCICにスムーズに移行できる。

以上より、さらなる検討が必要ではあるが、現時点ではCICの適応と考えられる二分脊椎患児に対して、諸事情でCICができない場合、cutaneous vesicostomy が推奨される。

参考文献

- 1) Kaefer M, Pabby A, Kelly M, Darbey M, Bauer SB. Improved bladder function after prophylactic treatment of the high risk neurogenic bladder in newborns with myelomeningocele. *J Urol* 1999; 162: 1068–71 (V)
- 2) Filler G, Gharib M, Casier S, Lodige P, Ehrich JH, Dave S. Prevention of chronic kidney disease in spina bifida. *Int Urol Nephrol* 2012; 44: 817–27 (総説)
- 3) Veenboer PW, Bosch JL, van Asbeck FW, de Kort LM. Upper and lower urinary tract outcomes in adult myelomeningocele patients: a systematic review. *PLoS One* 2012; 7 (10): e48399 (システマティックレビュー)
- 4) Vastyan AM, Pinter AB, Farkas A, Vajda P, Somogyi R, Juhasz Z. Cutaneous vesicostomy revisited—the second 15 years. *Eur J Pediatr Surg* 2005; 15: 170–4 (V)
- 5) Lee MW, Greenfield SP. Intractable high-pressure bladder in female infants with spina bifida: clinical characteristics and use of vesicostomy. *Urology* 2005; 65: 568–71 (V)
- 6) Morrisroe SN, O'Connor RC, Nanigian DK, Kurzrock EA, Stone AR. Vesicostomy revisited: the best treatment for the hostile bladder in myelodysplastic children? *BJU Int* 2005; 96: 397–400 (V)
- 7) Prudente A, Reis LO, França Rde P, Miranda M, D'Ancona CA. Vesicostomy as a protector of upper urinary tract in long-term follow-up. *Urol J* 2009; 6: 96–100 (V)

CQ10

膀胱尿管逆流を認める清潔間欠導尿管管理中の二分脊椎患者に対して、予防的に抗菌薬を投与することは、投与しない場合に比べて、症候性尿路感染の発生を軽減するために推奨されるか？

要約

膀胱尿管逆流を認める清潔間欠導尿管管理中の二分脊椎患者に対して、抗菌薬の予防投与は、症候性尿路感染の発生頻度を低下させるとは限らず、耐性菌発生をきたす危険があるため(レベル3)、一律に行うべきではないが、症候性尿路感染の既往がある場合や尿流動態検査上、症候性尿路感染の危険因子が是正されていない場合など、症例を選んで行うべきである。 **【推奨グレードC1】**

二分脊椎 (spina bifida), 脊髄異形成 (myelodysplasia), 脊髄閉鎖不全 (spinal dysraphism), 脊髄髄膜瘤 (myelomeningocele), 脊髄脂肪腫 (spinal lipoma), 尿路感染 (urinary tract infection), 予防的抗菌薬 (antibiotic prophylaxis), 清潔間欠導尿 (clean intermittent catheterization) をキーワードとして文献を検索し12編を得た。このうちの6編を引用した。

小児の反復性尿路感染に対する抗菌薬予防投与の是非および有用性については、様々な報告がある。その中でVURでは症候性尿路感染をきたすことがよく知られており、このため抗菌薬予防投与の有用性と是非について多くの研究がなされている。その中のSwedish Reflux trial¹⁾ およびRIVUR trial²⁾ の結果から、Grade III, IVの乳児のVUR症例では、抗菌薬の予防投与は無治療と比べ有意に尿路感染の発生を低下させることが示された。しかし、これらの研究では二分脊椎によるVUR症例は除外されており、二分脊椎患者に当てはめることはできない。

CIC管理中の二分脊椎患者に対する抗菌薬予防投与と尿路感染発生に関しては、小規模であるが2つのRCTが報告されている。ただし、これらはVURを認める患者だけを対象とした研究ではない。一つの研究は4カ月間の観察期間で、抗菌薬予防投与は尿路感染の発生低下につながらず、むしろ耐性菌発生による尿路感染発生増加の危険性を報告している³⁾。他の一つの報告では⁴⁾、18カ月と比較的長い観察期間で少量の抗菌薬継続群と投与中止群とで解析されている。その結果からは、予防投与中止群で無症候性の細菌尿出現が有意に多かったものの、有熱性尿路感染の発生頻度については、予防投与群と投与中止群の間で有意差は認めていない。さらに、年齢およびVURの有無と予防投与中止による尿路感染発生との関連はなく、特に男児で尿路感染の既往が少ない患者では、抗菌薬予防投与中止は安全であることを指摘している。また、最近の後ろ向き研究では、二分脊椎患者の尿路管理において抗菌薬予防投与は尿路感染の発生頻度を低下させず、耐性菌発生のデメリットが報告されている^{5,6)}。

このような耐性菌発生の危険性を考慮すると、一律に抗菌薬を予防投与することを支持する根拠は乏しいが、その一方で、症候性尿路感染の既往がある場合や、症候性尿路感染の危険因子として、膀胱コンプライアンス低下や排尿筋過活動などによる高圧蓄尿が背景にある場合(詳細はp.85 CQ2参照)は、抗コリン薬の調整、導尿管間隔の短縮など

によって低圧環境下での尿路管理の徹底を優先して行い、その上で危険因子が是正されるまでの期間、抗菌薬の予防投与を行う選択肢は残される。

参考文献

- 1) Brandström P, Nevés T, Sixt R, Stokland E, Jodal U, Hansson S. The Swedish reflux trial in children: IV. Renal damage. *J Urol* 2010; 184: 292–7 (II)
- 2) Carpenter MA, Hoberman A, Mattoo TK, Mathews R, Keren R, Chesney RW, Moxey-Mims M, Greenfield SP; RIVUR Trial Investigators. The RIVUR trial: profile and baseline clinical associations of children with vesicoureteral reflux. *Pediatrics* 2013; 132: e34–45 (I)
- 3) Clarke SA, Samuel M, Boddy SA. Are prophylactic antibiotics necessary with clean intermittent catheterization? A randomized controlled trial. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 568–71 (II)
- 4) Zegers B, Uiterwaal C, Kimpfen J, van Gool J, de Jong T, Winkler-Seinstra P, Houterman S, Verpoorten C, de Jong-de Vos van Steenwijk C. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in children with spina bifida on intermittent catheterization. *J Urol* 2011; 186: 2365–70 (II)
- 5) Yıldız ZA, Candan C, Arga M, Turhan P, İsgüven P, Ergüven M. Urinary tract infections in children with myelodysplasia in whom clean intermittent catheterization was administered. *Turk Pediatri Ars* 2014; 49: 36–41 (V)
- 6) Couloures KG, Anderson M, Machiorlatti M, Marsenic O, Opas L. Discontinuation of antimicrobial prophylaxis (AP) in children with spina bifida: a case series analysis. *Nephrourol Mon* 2016; 8 (5): e38484 (V)

CQ11

清潔間欠導尿中の二分脊椎患者に対して、抗コリン薬の投与は腎障害の発生を軽減するために推奨されるか？

要約

抗コリン薬は排尿筋過活動を抑制し、膀胱容量を増加させることにより膀胱コンプライアンスを改善し、膀胱の低圧状態を保つため、腎機能障害の発生を軽減できる可能性がある(レベル4)。 【推奨グレードB】

二分脊椎 (spina bifida), 脊髄異形成 (myelodysplasia), 脊椎閉鎖不全 (spinal dysraphism), 脊髄髄膜瘤 (myelomeningocele), 脊髄脂肪腫 (spinal lipoma), 抗コリン薬 (anticholinergic) をキーワードとして, PubMed, Cochrane library, 医中誌にて2004年以降の文献を検索し, 29編の文献を得た。さらに, 小児 (child), 神経因性膀胱 (neurogenic bladder), 抗コリン薬 (anticholinergic) をキーワードとして検索し, 220編の文献を得, このうちの二分脊椎症例が含まれている1編を加えて合計13編を引用した。

二分脊椎において膀胱の高圧状態, すなわち排尿筋漏出時圧 (DLPP) ≥ 40 cmH₂O, 排尿筋過活動, 低コンプライアンス膀胱, 排尿筋括約筋協調不全が上部尿路障害の危険因子とされている。そのため, 初期治療指針では, これらの上部尿路障害の危険因子を認める場合はCIC±抗コリン薬を導入すべきとされている¹⁾。すなわち, 膀胱内圧が高圧 (DLPP ≥ 40 cmH₂O) となる前に導尿することにより上部尿路障害を予防することが可能である。抗コリン薬は膀胱の不随意収縮 (排尿筋過活動) を抑制し, 膀胱容量を増加させることにより膀胱コンプライアンスを改善し, 膀胱の低圧状態を保つために腎機能障害の発生を軽減できると考えられている。

本ガイドライン初版¹⁾においては、CICと抗コリン薬の併用療法によって、VURの55～70%は消失し¹⁻⁴⁾、水腎症の70～75%は改善する^{1,2,4,5)}とされている。しかしながら、すべてがレベルIV～Vの文献からの引用であり、使用された抗コリン薬はオキシブチニンのみである。

2003年以降の文献検索からは、腎機能を評価項目として検討した文献として、CIC、抗コリン薬併用療法の開始時期は生後すぐに行うほうが腎機能は温存されたという報告⁶⁾と、尿閉、有熱性尿路感染、水腎症がみられた時点で尿流動態検査を施行しCIC+抗コリン薬を投与したが、10.4年の経過観察で腎機能障害は1.2%のみにみられたとの報告⁷⁾がある。Kasabianらは、尿流動態検査の異常所見がみられた時にオキシブチニンを開始したが、排尿筋過活動、最大静止時圧を減少させた。92%の症例は腎機能が正常であったが、そのうち8%は水腎症が、4%はVURがみられたと報告した⁸⁾。

腎機能障害のリスク、すなわち高圧膀胱の軽減として、抗コリン薬(オキシブチニン)は、尿流動態検査における最大膀胱容量を有意に増加し(約40%)、膀胱コンプライアンスを有意に改善し(約150%増加)、最大静止時圧を有意に減少させた(約40%)と報告されている⁹⁻¹¹⁾。2年間の観察では、腎機能は93%の症例が正常であった⁹⁾。

オキシブチニン膀胱内注入と経口薬の比較では、Ferraraらは、上部尿路危険因子のある患者(平均4.2歳、0.25～10歳)にオキシブチニン0.1～0.2 mg/kgの経口、または膀胱内注入を1日2～3回に分け投与した結果、膀胱内圧上の改善は同等で、膀胱内注入のほうが副作用は少なかったと報告した¹²⁾。

抗コリン薬同士の比較としては、Kanematsuらは、オキシブチニンとCICを60カ月以上併用していた8例に対して、オキシブチニンあるいはトルテロジンを4週間ごと投与するクロスオーバー試験により比較したところ、膀胱コンプライアンスの改善は、トルテロジン、オキシブチニンのほうが良好であったものが2例ずつみられ、症例によって薬効が種々であったと報告した¹³⁾。

参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 ガイドライン作成委員会編. 二分脊椎症に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン. 過活動膀胱診療ガイドライン付録. ブラックウェルパブリッシング, 2005; 68-79 ([ガイドライン](#))
- 2) Hernandez RD, Hurwitz RS, Foote JE, Zimmern PE, Leach GE. Nonsurgical management of threatened upper urinary tracts and incontinence in children with myelomeningocele. *J Urol* 1994; 152: 1582-5 ([V](#))
- 3) Cohen RA, Rushton HG, Belman AB, Kass EJ, Majd M, Shaer C. Renal scarring and vesicoureteral reflux in children with myelodysplasia. *J Urol* 1990; 144: 541-4 ([IV](#))
- 4) Flood HD, Ritchey ML, Bloom DA, Huang C, McGuire EJ. Outcome of reflux in children with myelodysplasia managed by bladder pressure monitoring. *J Urol* 1994; 152: 1574-7 ([IV](#))
- 5) Anderson PA, Travers AH. Development of hydronephrosis in spina bifida patients: predictive factors and management. *Br J Urol* 1993; 72: 958-61 ([V](#))
- 6) Dik P, Klijn AJ, van Gool JD, de Jong-de Vos van Steenwijk CC, de Jong TP. Early start to therapy preserves kidney function in spina bifida patients. *Eur Urol* 2006; 49: 908-13 ([IV](#))
- 7) Hopps CV, Kropp KA. Preservation of renal function in children with myelomeningocele managed with basic newborn evaluation and close followup. *J Urol* 2003; 169: 305-8 ([IV](#))
- 8) Kasabian NG, Bauer SB, Dyro FM, Colodny AH, Mandell J, Retik AB. The prophylactic value of clean intermittent catheterization and anticholinergic medication in newborns and infants with myelodysplasia at

- risk of developing urinary tract deterioration. *Am J Dis Child* 1992; 146: 840–3 (IV)
- 9) Goessl C, Knispel HH, Fiedler U, Härle B, Steffen-Wilke K, Miller K. Urodynamic effects of oral oxybutynin chloride in children with myelomeningocele and detrusor hyperreflexia. *Urology* 1998; 51: 94–8 (IV)
 - 10) Lee JH, Kim KR, Lee YS, Han SW, Kim KS, Song SH, Baek M, Park K. Efficacy, tolerability, and safety of oxybutynin chloride in pediatric neurogenic bladder with spinal dysraphism: a retrospective, multicenter, observational study. *Korean J Urol* 2014; 55: 828–33 (V)
 - 11) Baek M, Kang JY, Jeong J, Kim DK, Kim KM. Treatment outcomes according to neuropathic bladder sphincter dysfunction type after treatment of oxybutynin chloride in children with myelodysplasia. *Int Urol Nephrol* 2013; 45: 703–9 (V)
 - 12) Ferrara P, D'Aleo CM, Tarquini E, Salvatore S, Salvaggio E. Side-effects of oral or intravesical oxybutynin chloride in children with spina bifida. *BJU Int* 2001; 87: 674–8 (III)
 - 13) Kanematsu A, Johnin K, Yoshimura K, Imamura M, Ogawa O. Comparison of the effects by oxybutynin and tolterodine on spina bifida patients: a pilot crossover study. *Low Urin Tract Symptoms* 2011; 3: 99–103 (II)

CQ12

清潔間欠導尿中の二分脊椎患者に対して、抗コリン薬の投与は症候性尿路感染の発生を軽減するために推奨されるか？

要約 清潔間欠導尿単独でも症候性尿路感染の発生頻度を減少させる可能性はある。抗コリン薬併用により、膀胱尿管逆流の55～70%は消失するとされており、このために症候性尿路感染が改善すると考えられるが、症候性尿路感染を標的としたRCTはなく、十分な根拠はみられない(レベル4)。 **【推奨グレードB】**

二分脊椎 (spina bifida), 脊髄異形成 (myelodysplasia), 脊椎閉鎖不全 (spinal dysraphism), 脊髄膜瘤 (myelomeningocele), 脊髄脂肪腫 (spinal lipoma), 抗コリン薬 (anticholinergic) をキーワードとして, PubMed, Cochrane library, 医中誌にて文献を検索し, 29編の文献を得た。このうち症候性尿路感染の発生に関する文献1編と他の5編を引用した。

症候性尿路感染 (UTI) の発生には残尿増加とVURが関連する。CIC単独でもUTIの発生頻度を減少させる可能性はあるが, 排尿筋過活動, 低コンプライアンス膀胱, 排尿筋括約筋協調不全などの上部尿路障害の危険因子を認める場合は, 膀胱を低圧状態に維持するために, 抗コリン薬を中心とした薬物療法の併用が推奨されている¹⁾。本ガイドライン初版では, CICと抗コリン薬の併用により, VURの55～70%は消失するとされており¹⁻⁴⁾, このためにUTIが改善すると考えられるが直接UTIが改善したという記載はなかった。

Ferraraらは, オキシブチニン0.1～0.2 mg/kgの経口, または膀胱内注入を1日2～3回に分け投与した結果, UTIの減少は69%にみられ, 両群に差がなかったと報告した⁵⁾。欧州の41施設での, 二分脊椎におけるUTIに関する調査では, 尿路感染の治療におけるプロトコルは施設ごとにまちまちであり, VURが消失した時点で, 予防的に抗菌

薬を投与するか、CICあるいは抗コリン薬の使用をどのようにするかなどの治療法についての標準はない⁶⁾。

参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 ガイドライン作成委員会編. 二分脊椎症に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン. 過活動膀胱診療ガイドライン付録. ブラックウェルパブリッシング, 2005; 68-79 (**ガイドライン**)
- 2) Hernandez RD, Hurwitz RS, Foote JE, Zimmern PE, Leach GE. Nonsurgical management of threatened upper urinary tracts and incontinence in children with myelomeningocele. *J Urol* 1994; 152: 1582-5 (**V**)
- 3) Cohen RA, Rushton HG, Belman AB, Kass EJ, Majd M, Shaer C. Renal scarring and vesicoureteral reflux in children with myelodysplasia. *J Urol* 1990; 144: 541-4 (**IV**)
- 4) Flood HD, Ritchey ML, Bloom DA, Huang C, McGuire EJ. Outcome of reflux in children with myelodysplasia managed by bladder pressure monitoring. *J Urol* 1994; 152: 1574-7 (**IV**)
- 5) Ferrara P, D'Aleo CM, Tarquini E, Salvatore S, Salvaggio E. Side-effects of oral or intravesical oxybutynin chloride in children with spina bifida. *BJU Int* 2001; 87: 674-8 (**III**)
- 6) Zegers BS, Winkler-Seinstra PL, Uiterwaal CS, de Jong TV, Kimpen JL, de Jong-de Vos van Steenwijk CC. Urinary tract infections in children with spina bifida: an inventory of 41 European centers. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 783-8 (**IV**)

CQ13

清潔間欠導尿中の二分脊椎患者に対して、抗コリン薬の投与は尿失禁を軽減するために推奨されるか？

要約

清潔間欠導尿と抗コリン薬の併用療法によって、尿失禁の55～84%は消失する。新生児に清潔間欠導尿と抗コリン薬（オキシブチニン）を投与し経過観察した結果、35例中76～77%が尿禁制で、手術を回避できる可能性がある（レベル4）。

〔推奨グレードB〕

二分脊椎 (spina bifida), 脊髄異形成 (myelodysplasia), 脊椎閉鎖不全 (spinal dysraphism), 脊髄髄膜瘤 (myelomeningocele), 脊髄脂肪腫 (spinal lipoma), 抗コリン薬 (anticholinergic), 尿失禁 (incontinence) をキーワードとして, Pub Med, Cochrane library, 医中誌にて文献を検索し, 19編を得た。このうち10編とガイドラインを引用した。

本ガイドライン初版および2003年までの文献においては, CICと抗コリン薬 (オキシブチニン) の併用療法によって, 尿失禁の55～84%は消失するとされている¹⁻⁴⁾,

新生児にCICとオキシブチニンを投与し経過観察した結果, 35例中76～77%が尿禁制で, そのうち半数は手術 (膀胱拡大術や尿失禁手術) を回避できたという報告^{5,6)}や, 膀胱容量, 膀胱コンプライアンスの増加と相関して, 尿禁制が得られたという報告⁷⁾がある。Ellsworthらは, 1カ月～15歳の神経因性排尿筋過活動 (60～95%は脊髄髄膜瘤) 症例においてトルテロジンの用量漸増試験を行った3つの研究をまとめた⁸⁾。1カ月～4歳 (研究1) と5～10歳 (研究2) においては0.03, 0.06, 0.12 mg/kgのトルテロジン溶液を1日2回, また11～15歳 (研究3) には2, 4, 6 mgのトルテロジン徐放錠を1日1

回投与した。その結果、排尿日誌で評価した尿失禁頻度は、研究1と研究2では用量依存性に改善し、研究3では2 mgと4 mgのみ用量依存性に改善がみられた。

Almodhenらは、思春期を通してCIC(抗コリン薬投与)を行った26例中、12例(45%)に尿禁制が得られたと報告した⁹⁾。CICは継続され、25%の症例で抗コリン薬は尿禁制に影響がなかったという理由で中止されたが、全体として60%の症例で尿禁制が得られていた。Kanematsuらは、オキシブチニンとCICを60カ月以上併用していた8例に対してオキシブチニン(0.3 mg/kg, 最大12 mg)あるいはトルテロジン(0.12 mg/kg, 最大4 mg)を4週間ごとに投与するクロスオーバー試験により比較したところ、排尿日誌において蓄尿状態がオキシブチニンのほうがより改善した例、トルテロジンのほうがより改善した例が1例ずつみられたが、他はどちらも同等であった¹⁰⁾。最終的に5例はトルテロジン、3例はオキシブチニンの継続を選択した。Catwrightらは、57例の神経因性排尿筋過活動の小児にオキシブチニン貼付剤と経口薬投与の群に3:1の割合で無作為に割り付けた結果、CICにおける尿失禁を伴わない導尿量の増加と尿流動態検査におけるパラメータ(最大膀胱容量、排尿筋過活動など)の改善が両群にみられたと報告した¹¹⁾。

参考文献

- 1) 日本排尿機能学会 ガイドライン作成委員会編. 二分脊椎症に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン. 過活動膀胱診療ガイドライン付録. ブラックウェルパブリッシング, 2005; 68-79 ([ガイドライン](#))
- 2) Knoll M, Madersbacher H. The chances of a spina bifida patient becoming continent/socially dry by conservative therapy. *Paraplegia* 1993; 31: 22-7 (V)
- 3) Webster GD, el-Mahrouky A, Stone AR, Zakrzewski C. The urological evaluation and management of patients with myelodysplasia. *Br J Urol* 1986; 58: 261-5 (V)
- 4) Hehir M, Fitzpatrick JM. Oxybutynin and the prevention of urinary incontinence in spina bifida. *Eur Urol* 1985; 11: 254-6 (V)
- 5) Baskin LS, Kogan BA, Benard F. Treatment of infants with neurogenic bladder dysfunction using anticholinergic drugs and intermittent catheterization. *Br J Urol* 1990; 66: 532-4 (V)
- 6) Dik P, Klijn AJ, van Gool JD, de Jong-de Vos van Steenwijk CC, de Jong TP. Early start to therapy preserves kidney function in spina bifida patients. *Eur Urol* 2006; 49: 908-13 (IV)
- 7) Goessl C, Knispel HH, Fiedler U, Härle B, Steffen-Wilke K, Miller K. Urodynamic effects of oral oxybutynin chloride in children with myelomeningocele and detrusor hyperreflexia. *Urology* 1998; 51: 94-8 (IV)
- 8) Ellsworth PI, Borgstein NG, Nijman RJ, Reddy PP. Use of tolterodine in children with neurogenic detrusor overactivity: relationship between dose and urodynamic response. *J Urol* 2005; 174: 1647-51 (IV)
- 9) Almodhen F, Capolicchio JP, Jednak R, El Sherbiny M. Postpubertal urodynamic and upper urinary tract changes in children with conservatively treated myelomeningocele. *J Urol* 2007; 178: 1479-82 (V)
- 10) Kanematsu A, Johnin K, Yoshimura K, Imamura M, Ogawa O. Comparison of the effects by oxybutynin and tolterodine on spina bifida patients: a pilot crossover study. *Low Urin Tract Symptoms* 2011; 3: 99-103 (II)
- 11) Cartwright PC, Coplen DE, Kogan BA, Volinn W, Finan E, Hoel G. Efficacy and safety of transdermal and oral oxybutynin in children with neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 2009; 182: 1548-54 (II)

CQ14

保存的治療に抵抗性の膀胱蓄尿機能障害のある二分脊椎患者に対して、ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法は推奨されるか？

要約

ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法の有用性、安全性については海外でエビデンスが蓄積されており、抗コリン薬および間欠導尿を併用した保存的治療に抵抗性の膀胱蓄尿機能障害（神経因性排尿筋過活動）に対して有効な治療法である（レベル1）。二分脊椎を含む小児の神経因性排尿筋過活動に対する有用性、安全性も報告されている（レベル3）。本邦では排尿筋過活動に対する保険適用はない。 **【推奨グレード 保留（未承認）】**

膀胱 (bladder) およびボツリヌス毒素 (botulinum toxin) をキーワードとして、PubMed, Cochrane library, 医中誌にて2004年以降の文献を検索し、294編の文献を得た。このうち、二分脊椎 (spina bifida), 脊髄異形成 (myelodysplasia), 脊椎閉鎖不全 (spinal dysraphism), 脊髄膜瘤 (myelomeningocele), 脊髄脂肪腫 (spinal lipoma) が含まれている14編の文献の中から重要と思われる11編と他の重要な文献1編の計12編を引用した。

抗コリン薬が無効あるいは副作用のために抗コリン薬を継続できない二分脊椎に伴う神経因性排尿筋過活動に対して、海外ではボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法が施行されている¹⁾。

脊髄膜瘤16例を含む20例の小児患者（男子11例、女子9例、平均年齢12.2歳）を対象として、ボツリヌス毒素10~12 U/kg 体重（最大300Uまで）を注入した報告²⁾によると、注入前、注入後3カ月における排尿筋過活動が出現するまでの膀胱容量の平均は、それぞれ97, 163 mLと注入後3カ月では有意な改善が認められた。注入前、注入後3カ月における最大膀胱容量の平均はそれぞれ163, 201 mLであった。効果の持続はおよそ6カ月で、それ以降は再注入が必要であると報告されている。

脊髄膜瘤15例（男子10例、女子5例、年齢2.3~7.7歳、平均5.8歳）を対象として、ボツリヌス毒素10 U/kg 体重（最大360Uまで）の効果を検討した報告³⁾によると、注入前、注入後3カ月、9カ月、12カ月における膀胱内圧測定所見として、排尿筋過活動が出現するまでの膀胱容量の平均はそれぞれ72, 298, 268, 83 mL, 最大膀胱容量の平均は136, 297, 284, 154 mL, 最大排尿筋圧の平均は79, 43, 48, 78 cmH₂O, 膀胱コンプライアンスの平均値は18.3, 51.2, 48.0, 20.2 mL/cmH₂Oであったとされており、効果の持続は平均で10.5カ月であった。尿失禁に対しても有効で、15例中13例においてCIC管理下に完全尿禁制が得られた。

小児の神経因性排尿筋過活動（あるいは神経因性過活動膀胱）患者に対するボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法の有効性、安全性に関する2009年のシステマティックレビュー⁴⁾によれば、ボツリヌス毒素10~12 U/kg 体重（最大300Uまで）の注入により、65~87%で尿禁制が得られ、最大排尿筋圧は通常40 cmH₂O以下に低下し、膀胱コンプライアンスの改善も認められている。ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法に伴う重篤な副作用は認められていないが、最も多い有害事象として内視鏡的注入処置に伴う尿路感染

の発生が7~20%に認められている。

その後の報告でも、二分脊椎に伴う神経因性排尿筋過活動に対するボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法の有効性と安全性が確認されており⁵⁻¹¹⁾、平均観察期間4年(最長で7年)での長期成績も報告されている⁶⁾。小児例に対するボツリヌス毒素の反復注入の成績も報告されており¹⁰⁻¹²⁾、神経因性排尿筋過活動に対して10回までボツリヌス毒素を反復注入した例も報告されている¹¹⁾。一方、高度の低コンプライアンス膀胱では、ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法の効果が期待できないことが報告されている^{6,8)}。

参考文献

- 1) Hassouna T, Gleason JM, Lorenzo AJ. Botulinum toxin A's expanding role in the management of pediatric lower urinary tract dysfunction. *Curr Urol Rep* 2014; 15: 426-32 (総説)
- 2) Schulte-Baukloh H, Michael T, Stürzebecher B, Knispel HH. Botulinum-A toxin detrusor injection as a novel approach in the treatment of bladder spasticity in children with neurogenic bladder. *Eur Urol* 2003; 44: 139-43 (IV)
- 3) Riccabona M, Koen M, Schindler M, Goedele B, Pycha A, Lusuardi L. Botulinum-A toxin injection into the detrusor: a safe alternative in the treatment of children with myelomeningocele with detrusor hyperreflexia. *J Urol* 2004; 171: 845-8 (IV)
- 4) Gamé X, Mouracade P, Chartier-Kastler E, Viehweger E, Moog R, Amarenco G, Denys P, De Seze M, Haab F, Karsenty G, Kerdraon J, Perrouin-Verbe B, Ruffion A, Soler JM, Saussine C. Botulinum toxin-A (Botox®) intradetrusor injections in children with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder: a systematic literature review. *J Pediatr Urol* 2009; 5: 156-64 (システマティックレビュー)
- 5) Deshpande AV, Sampang R, Smith GH. Study of botulinum toxin A in neurogenic bladder due to spina bifida in children. *ANZ J Surg* 2010; 80: 250-3 (IV)
- 6) Zeino M, Becker T, Koen M, Berger C, Riccabona M. Long-term follow-up after botulinum toxin A (BTX-A) injection into the detrusor for treatment of neurogenic detrusor hyperactivity in children. *Cent European J Urol* 2012; 65: 156-61 (V)
- 7) Marte A. Onabotulinumtoxin A for treating overactive/poor compliant bladders in children and adolescents with neurogenic bladder secondary to myelomeningocele. *Toxins* 2013; 5: 16-24 (V)
- 8) Kask M, Rintala R, Taskinen S. Effect of onabotulinumtoxinA treatment on symptoms and urodynamic findings in pediatric neurogenic bladder. *J Pediatr Urol* 2014; 10: 280-3 (V)
- 9) Figueroa V, Romao R, Pippi Salle JL, Koyle MA, Braga LH, Bägli DJ, Lorenzo AJ. Single-center experience with botulinum toxin endoscopic detrusor injection for the treatment of congenital neuropathic bladder in children: effect of dose adjustment, multiple injections, and avoidance of reconstructive procedures. *J Pediatr Urol* 2014; 10: 368-73 (IV)
- 10) Sager C, Burek C, Bortagaray J, Corbetta JP, Weller S, Durán V, Lopez JC. Repeated injections of intradetrusor onabotulinumtoxinA as adjunctive treatment of children with neurogenic bladder. *Pediatr Surg Int* 2014; 30: 79-85 (IV)
- 11) Greer T, Abbott J, Breytenbach W, McGuane D, Barker A, Khosa J, Samnakay N. Ten years of experience with intravesical and intrasphincteric onabotulinumtoxinA in children. *J Pediatr Urol* 2016; 12: 94.e1-6 (V)
- 12) Schulte-Baukloh H, Knispel HH, Stolze T, Weiss C, Micheal T, Miller K. Repeated botulinum-A toxin injections in treatment of children with neurogenic detrusor overactivity. *Urology* 2005; 66: 865-70 (V)

CQ15

保存的治療に抵抗性の膀胱蓄尿機能障害のある二分脊椎患者に対して、膀胱拡大術は推奨されるか？

要約

保存的治療が無効な高圧蓄尿状態に対して、消化管利用膀胱拡大術は十分な量の尿を低圧で蓄尿する機能を回復させることができる(レベル5)。一方で、手術侵襲の大きさや、様々な長期合併症の可能性を有することから、最終的な治療手段として位置付けられる。**【推奨グレードC1】**

二分脊椎(spina bifida)、脊髄異形成(myelodysplasia)、脊椎閉鎖不全(spinal dysraphism)、脊髄膜腫(myelomeningocele)、脊髄脂肪腫(spinal lipoma)と膀胱拡大術(augmentation cystoplasty)、腸管利用膀胱拡大術(enterocystoplasty, augmentation enterocystoplasty)をキーワードとして2004年以降の文献を検索し79編を得た。このうちの11編および2003年以前で有用と考えられる文献1編と小児脳神経外科領域の専門書を引用した。

CICや抗コリン薬を主体とした薬物療法での尿路管理にもかかわらず、膀胱コンプライアンスの低下や排尿筋過活動のために高圧蓄尿状態を呈する症例では、腎・上部尿路障害の予防や尿失禁の改善を目的として、消化管利用膀胱拡大術が施行される。消化管利用膀胱拡大術は、脱管腔化した消化管を整形して固有膀胱と吻合しその蓄尿機能の改善を図る方法であり、用いる消化管により回腸や結腸を用いた腸管利用膀胱拡大術(enterocystoplasty)と、胃を用いたgastrocystoplastyに分けられるが、主として腸管利用膀胱拡大術が行われ、後者についての報告は少ない。

消化管利用膀胱拡大術による膀胱容量の増大や、膀胱コンプライアンスの改善効果に関しては多くの報告があり、本手術療法は保存的治療が無効な蓄尿機能障害に対する有効な治療法として位置付けられるが¹⁻³⁾、手術方法の標準化が行われていないことや、効果に関する客観的な評価方法が確立していないことなどから⁴⁾、利用する消化管を含めた術式に関するエビデンスレベルの高い検証は行われていない。同様に、VURを有する症例に対して膀胱拡大術を施行する際に、逆流防止術を同時に施行することの要否に関しても議論の分かれるところである。

消化管利用膀胱拡大術の合併症については、手術時の侵襲や周術期合併症に加えて、消化管粘膜が恒常的に尿と接触するという非生理的な状態の影響、拡大術に使用された部分が担っていた消化管機能の欠落による影響などに起因する長期合併症があり、特に小児期に本手術を受けることの多い二分脊椎症例では重要である。消化管粘膜と尿との接触による影響としては、消化管粘膜からの粘液産生が関係すると考えられる膀胱結石の報告が多く、米国での大規模調査では10年間の累積発生率は13.3~36.0%であるとされている⁵⁾。なお、膀胱結石の予防には定期的な膀胱洗浄が有用であると報告されている⁶⁾。消化管粘膜からの尿成分の再吸収による代謝障害と患児の成長に対するその影響に関しては多くの研究がなされているが、一定の見解は得られていない。回腸利用膀胱拡大術後の患児は健常児に比較して骨塩量が有意に低下しているとの報告⁷⁾がある一

方、小児期の腸管利用膀胱拡大術はその後の患児の身長伸びに影響しないという報告⁸⁾もある。膀胱拡大術施行後の膀胱に悪性腫瘍が発生したという報告があり注意を要するが、正確な発生頻度については不明であり、膀胱拡大術との関連性についても明らかでない⁹⁾。

腸管を利用した尿路再建術や尿路変向術を受けた患者の30~40%で便意急迫や便失禁などの症状が出現すると報告されている⁴⁾。回腸遠位部を切除することによる胆汁酸の再吸収障害が関係している可能性が推察されるが、正確な病態は明らかではない。また、この数値が消化管利用膀胱拡大術を受けた二分脊椎患者にも当てはまるかどうかは不明である。

膀胱拡大術後の膀胱破裂に関する報告は多くはないが、いったん発症した場合は適切な治療を行わないと致命的になりうる合併症である。米国での大規模調査の結果では膀胱破裂の発生頻度は8.6%であり、多変量解析は行われていないが尿失禁に対する膀胱頸部手術を同時に施行した症例で膀胱破裂の危険性が上昇し、腹壁導尿管を造設した症例で危険性が減少していた¹⁰⁾。膀胱破裂の機序としては、導尿管カテーテルによる拡大膀胱壁の損傷、慢性炎症や慢性的な虚血による拡大膀胱壁の脆弱化、適切なCICの施行間隔を順守しないことによる膀胱内圧の上昇などが推察される¹⁰⁾。

二分脊椎の中で脊髄髄膜瘤の約80%に水頭症が合併し¹¹⁾、このような症例の多くで脳室腹腔シャント手術が施行される。脳室腹腔シャントを有する症例に対して消化管利用膀胱拡大術を施行する際のシャント感染の危険性に関しては、以前から種々の意見が交わされてきたが、近年では術中にシャントチューブを術野から離れた場所にisolationする以外に特別な処置を施さなくても、術後のシャント感染頻度は高くないという認識が広まっている¹²⁾。なお、前述した膀胱破裂が脳室腹腔シャント留置症例に発症した場合、腹腔内への尿の漏出により発症する腹膜炎のためにシャント機能が障害され、脳圧亢進状態が惹起される危険性が指摘されている¹³⁾。

参考文献

- 1) López Pereira P, Moreno Valle JA, Espinosa L, Alonso Dorrego JM, Burgos Lucena L, Martínez Urrutia MJ, Lobato Romera R, Luz Picazo M, Viguer JM, Jaureguizar Monereo E. Enterocystoplasty in children with neuropathic bladders: long-term follow-up. *J Pediatr Urol* 2008; 4: 27-31 (V)
- 2) Mitsui T, Tanaka H, Moriya K, Matsuda M, Nonomura K. Outcomes of lower urinary and bowel function in meningocele patients with augmentation enterocystoplasty. *Spinal Cord* 2008; 46: 432-7 (V)
- 3) Vainrib M, Reyblat P, Ginsberg A. Differences in urodynamic study variables in adult patients with neurogenic bladder and myelomeningocele before and after augmentation enterocystoplasty. *Neurourol Urodyn* 2013; 32: 250-3 (V)
- 4) Scales CD Jr, Wiener JS. Evaluating outcomes of enterocystoplasty in patients with spina bifida: a review of the literature. *J Urol* 2008; 180: 2323-9 (総説)
- 5) Schlomer BJ, Copp HL. Cumulative incidence of outcomes and urologic procedures after augmentation cystoplasty. *J Pediatr Urol* 2014; 10: 1043-50 (V)
- 6) Hensle TW, Bingham J, Lam J, Shabsigh A. Preventing reservoir calculi after augmentation cystoplasty and continent urinary diversion: the influence of an irrigation protocol. *BJU Int* 2004; 93: 585-7 (III)
- 7) Boylu U, Horsanli K, Tanriverdi O, Kendirci M, Gumus E, Miroglu C. Evaluation of bone mineral density after ileocystoplasty in children with and without myelomeningocele. *Pediatr Surg Int* 2006; 22: 375-9 (III)

- 8) Mingin G, Maroni P, Gerharz EM, Woodhouse CR, Baskin LS. Linear growth after enterocystoplasty in children and adolescents: a review. *World J Urol* 2004; 22: 196–9 (総説)
- 9) Higuchi TT, Granberg CF, Fox JA, Husmann DA. Augmentation cystoplasty and risk of neoplasia: fact, fiction and controversy. *J Urol* 2010; 184: 2492–7 (III)
- 10) Metcalfe PD, Casale AJ, Kaefer MA, Misseri R, Dussinger AM, Meldrum KK, Cain MP, Rink RC. Spontaneous bladder perforations: a report of 500 augmentations in children and analysis of risk. *J Urol* 2006; 175: 1466–71 (V)
- 11) 山崎麻美, 坂本博昭. 小児脳神経外科学. 改訂2版. 金芳堂, 2015 (書籍)
- 12) Yerkes EB, Rink RC, Cain MP, Luerssen TG, Casale AJ. Shunt infection and malfunction after augmentation cystoplasty. *J Urol* 2001; 165: 2262–4 (V)
- 13) Barker GM, Läckgren G, Stenberg A, Arnell K. Distal shunt obstruction in children with myelomeningocele after bladder perforation. *J Urol* 2006; 176: 1726–8 (V)

CQ16

保存的治療に抵抗性の二分脊椎患者の尿失禁に対して、手術療法〔膀胱頸部形成術、尿道スリング手術、人工括約筋埋め込み術、膀胱頸部閉鎖術（導尿路造設術併用）〕は、尿禁制獲得のために推奨されるか？

要約 保存的治療に抵抗性の二分脊椎患者の尿失禁に対して手術療法（膀胱頸部形成術、尿道スリング手術、人工括約筋埋め込み術、膀胱頸部閉鎖術）は、尿禁制の獲得に有用である（レベル4）。ただし、尿禁制獲得率は術式、性別、膀胱拡大術併用の有無により異なる（レベル4）。膀胱拡大術を併用しない場合は尿禁制および上部尿路機能が経時的に悪化する可能性があり注意深い観察が必要である（レベル5）。 **【推奨グレードC1】**

二分脊椎 (spina bifida), 脊髄異形成 (myelodysplasia), 脊椎閉鎖不全 (spinal dysraphism), 脊髄髄膜瘤 (myelomeningocele), 脊髄脂肪腫 (spinal lipoma) と尿失禁手術 (urinary incontinence/surgery), 膀胱手術 (urinary bladder/surgery), 人工尿道括約筋 (urinary sphincter, artificial), 尿道下スリング (suburethral slings), 膀胱頸部形成 (bladder neck reconstruction), 膀胱頸部閉鎖 (bladder neck closure) をキーワードとして2004年以降の文献を検索し39編を得た。このうちの17編と英国 NCGC (National Clinical Guideline Centre) の神経疾患に伴う尿失禁ガイドラインを引用した。

保存的治療に抵抗性の二分脊椎患者の尿失禁に対する尿禁制獲得手術は、内視鏡的注入療法を除くと膀胱頸部手術 (bladder outlet procedure) であり、膀胱頸部形成術、尿道スリング手術、人工括約筋埋め込み術、膀胱頸部閉鎖術（導尿路造設術併用）の4つに大別される。いずれの術式も RCT はなく、少数例の後ろ向き症例研究のためエビデンスレベルは低い。また、尿禁制に関して共通の評価基準がなく論文集積による術式評価は困難である。

多施設の後ろ向きコホート研究では膀胱拡大術を併用しない場合、人工括約筋埋め込み術が男女ともに尿禁制獲得率が高く、女性ではスリング手術および膀胱頸部形成術 (Kropp 法) も良好な成績を認めた¹⁾。膀胱拡大術を併用して導尿路造設術を併用しない

場合、男性では人工括約筋、女性ではスリング手術と膀胱頸部形成術(Kropp法, Young-Dees法)が尿禁制獲得に有効であった。膀胱拡大術と導尿路造設術を併用した場合、男女とも膀胱頸部閉鎖術および膀胱頸部全周性ラッピング術が良好な成績を示した。二分脊椎患者の尿失禁に対する手術療法では膀胱拡大術併用の有無が成績に関与するが、膀胱拡大術2,074例(二分脊椎55.1%)の大規模コホートでの検討では、膀胱出口部に対する尿禁制手術を併用すると膀胱破裂のリスクが高い(HR 1.9, 95% CI 1.1~3.3)²⁾。逆に膀胱拡大術の併用なしに膀胱出口部の尿禁制手術を行った場合は、術後に尿失禁、上部尿路障害の出現により膀胱拡大術が必要となることが多い^{3,4)}。

以上を考慮して患者ごとに手術療法を選択する必要がある。

CQ16-1

保存的治療に抵抗性の二分脊椎患者の尿失禁に対して膀胱頸部形成術は、尿禁制獲得のために推奨されるか？

二分脊椎患者の尿失禁に対して膀胱頸部形成術は尿禁制の獲得に有用である。膀胱頸部形成術を機序から分類すると、① Young-Dees-Leadbetter法およびその変法にみられる膀胱頸部の細径化と後部尿道の延長術、② 膀胱壁や筋膜を用いた膀胱頸部の全周性ラッピングによる膀胱頸部外側からの締め付け術、③ Kropp法およびPippiSalle法にみられる延長尿道をフラップバルブとする3つの術式に分けられる。さらに、尿道下スリング、膀胱頸部の吊り上げなど様々な修飾が加えられるために術式ごとの単純比較は困難である。

膀胱頸部の細径化に加えて筋膜による全周性ラッピングで膀胱頸部外側からの締め付けを行ったChurchillらの報告では、平均5年の経過観察で19例(男11例、女8例)中15例(79%)で昼夜の尿禁制の獲得が得られている⁵⁾。この報告では膀胱頸部形成術後の合併症として生じうる自己尿道からのカテーテル挿入困難をきたしていない。しかし、12例(63%)は膀胱頸部形成術と同時にしくは異時的に膀胱拡大術を施行している。同様に細径化したYoung-Dees尿道をシリコンテープでラッピングした報告では、93%に尿禁制獲得が得られたものの平均2年で67%にびらんをきたしている⁶⁾。膀胱前壁をフラップにして膀胱頸部を全周性にラッピングし恥骨に固定した14例(男7例、女7例)の報告では、93%に尿禁制獲得が得られ、平均5年の経過観察でびらんをきたしてはいない⁷⁾。ただし、全例で膀胱拡大術を併用している。

膀胱拡大術を併用しない膀胱頸部形成術では、SnodgrassらがYoung-Dees-Leadbetter変法といえるMitchell法に360度全周性筋膜スリングを追加する術式を17例(男11例)に行い、筋膜スリング単独で行った35例(男21例)と比較している⁸⁾。Mitchell法+全周性筋膜スリング併用群は82%が尿禁制を獲得し、筋膜スリング単独群の46%に比較して有意に高い尿禁制獲得率を示した。

PippiSalle法に関しては、Nakamuraらが膀胱前壁フラップを細く長く変更することで7例(男5例、女2例)中、6例(86%)で尿禁制を獲得している⁹⁾。膀胱拡大術は5例(71%)

で併用され、腹壁導尿管を作製しなかった4例中3例(75%)でカテーテル挿入困難をきたし追加処置を施行している。

CQ16-2

保存的治療に抵抗性の二分脊椎患者の尿失禁に対して尿道スリング手術は、尿禁制獲得のために推奨されるか？

二分脊椎患者の尿失禁に対して尿道スリング手術は、尿禁制の獲得に有用である。NICE ガイドラインでの症例集積結果では、神経因性下部尿路機能障害における生体材料を用いたスリング手術による尿禁制改善率は膀胱拡大術の併用例 68%、非併用例 69% である¹⁰⁾。

Castellan らは、二分脊椎 52 例を含む 58 例(男 15 例, 女 43 例)で、膀胱拡大術に加えて腹直筋膜を用いたスリング手術を行い 51 例(男 13 例, 女 38 例, 88%)で尿禁制を獲得している¹¹⁾。施行したスリング手術は膀胱頸部のサスペンションにとどまらず、尿道内腔を閉塞させることを目的としている。Godbole らは、膀胱拡大術に加えてゴアテックスによる全周性スリングを行い、術後 15 例で尿禁制を獲得できたが長期経過観察(中央値 7 年)において 14 例でびらんによる摘出が必要になった¹²⁾。

Snodgrass らは、スリング手術に膀胱拡大術を併用した 18 例と全周性スリング手術単独の 23 例を比較し、患者が感じる尿禁制の改善率は拡大術併用例 83%、スリング単独例 82% で違いがなかったとしている¹³⁾。しかし、術者評価による尿禁制獲得率は拡大術併用例 72% に対してスリング単独例は 43% と低く、抗コリン薬投与は拡大術併用例 33% に対してスリング単独例は 87% と高率に必要であった。

CQ16-3

保存的治療に抵抗性の二分脊椎患者の尿失禁に対して人工括約筋埋め込み術は、尿禁制獲得のために推奨されるか？

二分脊椎患者の尿失禁に対して人工括約筋埋め込み術は尿禁制の獲得に有用である。NICE ガイドラインでの症例集積結果では、神経因性下部尿路機能障害における人工括約筋埋め込み術による尿禁制改善率は 71~73% である¹⁰⁾。

López らは、二分脊椎 30 例を含む 35 例(男 22 例, 女 13 例)に人工括約筋(AMS-800)を埋め込み、平均 5.5 年の経過観察で 32 例(91.4%)に尿禁制を獲得している¹⁴⁾。膀胱拡大術は術前 13 例で併用、術後 7 例に追加し 57% が必要とした。ただし、7 例(20%)で人工括約筋の動作不具合が生じ交換および摘出がなされ、3 例はびらんにより人工括約筋摘出に至っている¹⁴⁾。21 例の脊髄髄膜瘤患者に対する人工括約筋(AMS-800)の埋め込みでは、17 例(81%)で尿禁制が獲得され 2 例で改善を認めている¹⁵⁾。経過観察中に 8 例(38%)で上部尿路の拡張と膀胱コンプライアンスの低下を認め、術後平均 2.5 年で膀胱拡大術を追加している。また、頸部のびらんおよび感染により 2 例で人工括約筋

の摘出が行われている¹⁵⁾。

高い尿禁制獲得効果を認めるが、動作不具合や局所びらんなどの問題をもつため、Viersらは膀胱拡大術と人工括約筋のカフのみの埋め込み術を13例で施行している¹⁶⁾。10例(77%)で初期に尿禁制を獲得したが、継続して尿禁制を獲得できた症例は4例(31%)であり、9例(69%)は平均3年でポンプ装着を行っている。しかし、カフのみの埋め込みでは人工括約筋に起因する合併症を認めていない。

CQ16-4

保存的治療に抵抗性の二分脊椎患者の尿失禁に対して膀胱頸部閉鎖術(導尿路造設術併用)は、尿禁制獲得のために推奨されるか？

二分脊椎患者の尿失禁に対して膀胱頸部閉鎖術(導尿路造設術併用)は、尿禁制の獲得に有用である。Kavanaghらは、28例(神経因性下部尿路機能障害13例)において膀胱頸部閉鎖術を施行し27例(96.4%)で尿禁制を獲得している¹⁷⁾。20例は不成功に終わった膀胱頸部形成およびスリング手術に対するサルベージ手術として行われ、全例で膀胱拡大術の併用と禁制導尿路造設が施行された。しかしながら、5年以上の経過観察で11例(39.3%)に外科的追加処置(尿路結石破碎、ストーマ合併症処置、膀胱破裂修復)が行われている。

De Troyerらは、膀胱頸部閉鎖術+禁制導尿路造設23例(膀胱拡大術併用率86%)と膀胱頸部形成術+禁制導尿路造設40例(膀胱拡大術併用率70%)を比較し、尿禁制獲得率が膀胱頸部閉鎖術では95.6%と膀胱頸部形成術の77.5%に対して有意に高いことを報告している¹⁸⁾。尿路結石破碎、ストーマ合併症処置、膀胱破裂修復といった外科的処置の頻度に両群間で差を認めなかった。

参考文献

- 1) Lemelle JL, Guillemin F, Aubert D, Guys JM, Lottmann H, Lortat-Jacob S, Moscovici J, Mouriquand P, Ruffion A, Schmitt M. A multicenter evaluation of urinary incontinence management and outcome in spina bifida. *J Urol* 2006; 175: 208–12 (V)
- 2) Schlomer BJ, Copp HL. Cumulative incidence of outcomes and urologic procedures after augmentation cystoplasty. *J Pediatr Urol* 2014; 10: 1043–50 (V)
- 3) Dave S, Pippi Salle JL, Lorenzo AJ, Braga LH, Peralta-Del Valle MH, Bägli D, Khoury AE. Is long-term bladder deterioration inevitable following successful isolated bladder outlet procedures in children with neuropathic bladder dysfunction? *J Urol* 2008; 179: 1991–6 (V)
- 4) Grimsby GM, Menon V, Schlomer BJ, Baker LA, Adams R, Gargollo PC, Jacobs MA. Long-term outcomes of bladder neck reconstruction without augmentation cystoplasty in children. *J Urol* 2016; 195: 155–61 (V)
- 5) Churchill BM, Bergman J, Kristo B, Gore JL. Improved continence in patients with neurogenic sphincteric incompetence with combination tubularized posterior urethroplasty and fascial wrap: the lengthening, narrowing and tightening procedure. *J Urol* 2010; 184: 1763–7 (V)
- 6) Diamond DA, Quimby GF, Rink RC, Ransley PG. Use of the silastic sheath in bladder neck reconstruction. *Scientific World Journal* 2004; 4 (Suppl 1): 103–7 (IV)
- 7) Albouy B, Grise P, Sambuis C, Pfister C, Mitrofanoff P, Liard A. Pediatric urinary incontinence: evaluation of bladder wall wraparound sling procedure. *J Urol* 2007; 177: 716–9 (IV)

- 8) Snodgrass W, Barber T. Comparison of bladder outlet procedures without augmentation in children with neurogenic incontinence. *J Urol* 2010; 184: 1775–80 (V)
- 9) Nakamura S, Hyuga T, Kawai S, Nakai H. Long-term outcome of the Pippi Salle procedure for intractable urinary incontinence in patients with severe intrinsic urethral sphincter deficiency. *J Urol* 2015; 194: 1402–6 (V)
- 10) National Clinical Guideline Centre. Urinary incontinence in neurological disease. Management of lower urinary tract dysfunction in neurological disease. NICE clinical guidelines No 148. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2012
- 11) Castellán M, Gosalbez R, Labbie A, Ibrahim E, Disandro M. Bladder neck sling for treatment of neurogenic incontinence in children with augmentation cystoplasty: long-term followup. *J Urol* 2005; 173: 2128–31 (V)
- 12) Godbole P, MacKinnon AE. Expanded PTFE bladder neck slings for incontinence in children: the long-term outcome. *BJU Int* 2004; 93: 139–41 (V)
- 13) Snodgrass W, Keefover-Hicks A, Prieto J, Bush N, Adams R. Comparing outcomes of slings with versus without enterocystoplasty for neurogenic urinary incontinence. *J Urol* 2009; 181: 2709–16 (V)
- 14) López Pereira P, Somoza Ariba I, Martínez Urrutia MJ, Lobato Romero R, Jaureguizar Monroe E. Artificial urinary sphincter: 11-year experience in adolescents with congenital neuropathic bladder. *Eur Urol* 2006; 50: 1096–101 (V)
- 15) Bar-Yosef Y, Castellán M, Joshi D, Labbie A, Gosalbez R. Total continence reconstruction using the artificial urinary sphincter and the Malone antegrade continence enema. *J Urol* 2011; 185: 1444–7 (V)
- 16) Viers BR, Elliott DS, Kramer SA. Simultaneous augmentation cystoplasty and cuff only artificial urinary sphincter in children and young adults with neurogenic urinary incontinence. *J Urol* 2014; 191: 1104–8 (V)
- 17) Kavanagh A, Afshar K, Scott H, MacNeily AE. Bladder neck closure in conjunction with enterocystoplasty and Mitrofanoff diversion for complex incontinence: closing the door for good. *J Urol* 2012; 188: 1561–5 (V)
- 18) De Troyer B, Van Laecke E, Groen LA, Everaert K, Hoebeke P. A comparative study between continent diversion and bladder neck closure versus continent diversion and bladder neck reconstruction in children. *J Pediatr Urol* 2011; 7: 209–12 (V)

CQ17

身体的な理由で尿道からの自己導尿が困難な二分脊椎患者に対して、腹壁禁制導尿路造設術は推奨されるか？

要約

身体的な理由で固有尿道からの自己導尿が困難な二分脊椎患者において、本法は有用な術式である(レベル4)。10年以上の長期経過についても有用性は期待できるが、未解明な領域であり定期的な経過観察が重要である。【推奨グレードC1】

ミトロファノフ法(Mitrofanoff procedure)、導尿用ストーマ(catheterizable stoma)、虫垂利用膀胱瘻(appendicovesicostomy)と合併症(complication)を掛け合わせて2004年以降の文献を検索し、それぞれ57編、24編、21編、ヤング・モンティチューブ(Yang-Monti tube)をキーワードとして検索し、18編を得た。このうちの8編と2003年以前で重要と考えられた7編を引用した。

1980年、神経因性下部尿路機能障害の新たな尿路管理法として、膀胱頸部を閉鎖し、膀胱への新たな導尿路として虫垂セグメントを利用した尿禁制型の腹壁ストーマを作成する方法が、フランスの小児外科医Mitrofanoffにより開発された¹⁾。その後、様々な身

体的な理由により(車椅子の女兒で外尿道口が見づらい, 尿道知覚を有する男児の尿道痛など), 固有尿道からのCICが困難な症例において, この方法の有用性が報告されている²⁾。現在, フラップバルブを利用した禁制メカニズムはミトロファノフ法(またはミトロファノフ原理)として, CICを前提とした下部尿路機能障害の管理方法のオプションとして確立されている。1990年代, 切除後や慢性炎症により虫垂を利用できないときには, 2~3cmの小腸セグメントを脱管腔化し粘膜皺と平行に再管腔化させて作成したYang-Monti tube(ヤング・モンティチューブ)が有用であることが示された^{3,4)}。

ミトロファノフ法施行後, CICを行っている16歳以上の患者19例を対象としたQOL質問票(SF-36 Health Survey version 2)の調査では, 8項目で健康成人と生活関連QOLが同等以上であることが示され, 尿禁制を維持するための尿路管理方法として有用である⁵⁾。一般的な手術時平均年齢は学童期から思春期で, 術後3~5年程度の観察期間で最終的に尿禁制の達成率は90~98%と良好な成績が報告されている⁶⁻⁸⁾。しかしその一方で, 導尿困難やストーマ狭窄など術後1年程度の期間に発生する合併症の発生率は半数近くに上り, 保存的拡張や外科的修復などが行われる。総じて合併症率は低くないが, 対処しやすい合併症のため, 最終的な治療目的の達成率は高いという性質の治療方法といえる。一方, 10年以上の経過観察報告は限定的で, 長期経過後もストーマ狭窄を主とした合併症頻度が少しずつ継続的に上昇することが報告されている⁹⁾。頻度順に, ストーマ狭窄10~35%, 尿漏れ8%, 偽導尿路発生, ストーマ逸脱2~5%, 穿孔2~4%, 導尿路壊死, 肉芽腫などが認められる^{6,8,10-13)}。

現在最も一般的に作成される虫垂利用導尿路とヤング・モンティチューブの術後合併症の比較については, ヤング・モンティチューブおよび螺旋型ヤング・モンティチューブにおいて, 術後狭窄に対して外科的修復を要した症例は, 虫垂利用導尿路のそれぞれ約2倍, 4倍の頻度で認められ¹⁴⁾, もし虫垂が利用可能であれば, 積極的にこれを利用する方針が望ましい。導尿路からの尿漏れに対しては, デフラックスの注入療法(平均3.7mL)が87%に有効と報告されているが¹⁵⁾, 本邦では保険適用はない。

参考文献

- 1) Mitrofanoff P. Trans-appendicular continent cystostomy in the management of the neurogenic bladder. *Chir Pediatr* 1980; 21: 297-305 (IV)
- 2) Duckett JW, Snyder HM. Continent urinary diversion: variations on the Mitrofanoff principle. *J Urol* 1986; 136: 58-60 (IV)
- 3) Yang WH. Yang needle tunneling technique in creating anti-reflux and continent mechanisms. *J Urol* 1993; 150: 830-4 (IV)
- 4) Monti PR, Lara RC, Dutra MA, de Carvalho JR. New technique for construction of efferent conduits based on the Mitrofanoff principle. *Urology* 1997; 49: 112-5 (IV)
- 5) Smith GM, Carroll D, Mukherjee S, Aldridge R, Jayakumar S, McCarthy L, Chandran H, Parashar K. Health-related quality of life in patients reliant upon Mitrofanoff catheterisation. *Eur J Pediatr Surg* 2011; 21: 263-5 (III)
- 6) Harris CF, Cooper CS, Hutcheson JC, Snyder HM 3rd. Appendicovesicostomy: the Mitrofanoff procedure—a 15-year perspective. *J Urol* 2000; 163: 1922-6 (V)
- 7) Farrugia MK, Malone PS. Educational article: the Mitrofanoff procedure. *J Pediatr Urol* 2010; 6: 330-7 (総説)

- 8) Barqawi A, de Valdenebro M, Furness PD 3rd, Koyle MA. Lessons learned from stomal complications in children with cutaneous catheterizable continent stomas. *BJU Int* 2004; 94: 1344–7 (V)
- 9) Sahadevan K, Pickard RS, Neal DE, Hasan TS. Is continent diversion using the Mitrofanoff principle a viable long-term option for adults requiring bladder replacement? *BJU Int* 2008; 102: 236–40 (V)
- 10) Blayne K, Welk BK, Afshar K, Rapoport D, MacNeily AE. Complications of the catheterizable channel following continent urinary diversion: their nature and timing. *J Urol* 2008; 180: 1856–60 (V)
- 11) McAndrew HF, Malone PS. Continent catheterizable conduits: which stoma, which conduit and which reservoir? *BJU Int* 2002; 89: 86–89 (総説)
- 12) Thomas JC, Dietrich MS, Trusler L, DeMarco RT, Pope JC 4th, Brock JW 3rd, Adams MC. Continent catheterizable channels and the timing of their complications. *J Urol* 2006; 176: 1816–20 (V)
- 13) Restrepo NC, Decter RM, Phillips PP, Fisher ME, Hartman DS. Appendiceal granulation polyps: a complication of Mitrofanoff procedure. *Urology* 1994; 43: 219–21 (V)
- 14) Van der Aa F, Joniau S, De Baets K, De Ridder D. Continent catheterizable vesicostomy in an adult population: success at high costs. *Neurourol Urodyn* 2009; 28: 487–91 (IV)
- 15) Roth CC, Donovan BO, Tonkin JB, Klein JC, Frimberger D, Kropp B. Endoscopic injection of submucosal bulking agents for the management of incontinent catheterizable channels. *J Pediatr Urol* 2009; 5: 265–8 (IV)

CQ18

脊髄係留症候群の患児に対する係留解除手術は、下部尿路機能の保持あるいは改善のために推奨されるか？

要約

係留解除術が下部尿路機能に与える影響に関するエビデンスはきわめて乏しいが、いくつかの後ろ向き研究では評価方法に統一性はないものの、下部尿路症状や尿流動態検査所見の改善効果が認められている(レベル5)。 **[推奨グレードC1]**

二分脊椎(spina bifida), 脊髄異形成(myelodysplasia), 脊椎閉鎖不全(spinal dysraphism), 脊髄髄膜瘤(myelomeningocele), 脊髄脂肪腫(spinal lipoma)と脊髄係留症候群(tethered cord syndrome), 係留解除術(untethering)をキーワードとして2004年以降の文献を検索し56編を得た。このうちの8編と小児脳神経外科領域の専門書を引用した。

脊髄下端(脊髄円錐)が様々な原因で尾側に固定され、脊椎の長軸方向への成長に伴い相対的に脊髄下端部が牽引(伸展)されて発症する神経障害による症状群を脊髄係留症候群という¹⁾。脊髄円錐が固定される原因としては、一次神経管形成異常である脊髄髄膜瘤、二次神経管形成異常である脊髄脂肪腫や終糸肥厚症などの原発性のものに加えて、出生直後に施行される脊髄髄膜瘤修復術後の癒着や、脊髄脂肪腫に対する係留解除術後の再係留などの続発性のものがある^{1,2)}。

脊髄係留による新たな神経障害の発生機序には、生理的に脊椎の長軸方向への成長が脊髄のそれよりも早いことが関係している。通常は脊椎の成長に伴い脊髄終糸が徐々に伸展して脊髄円錐は相対的に上昇するが、脊髄下端部が前述のような原因で固定されていると成長に伴い脊髄下端部が尾側に牽引され、その結果として生じる脊髄の虚血と代謝障害が新たな神経障害の原因であると考えられている^{1,2)}。脊髄係留症候群に伴う症

状は多岐にわたるが、下肢運動障害、下肢の関節変形や側弯の進行、下肢や殿部の感覚障害や疼痛が一般的であり、これらの症状は体幹の前屈運動などの誘因で急激に悪化することもある^{2,3)}。

脊髄係留症候群での下部尿路機能障害に関係する症状は、尿失禁、頻尿や排尿困難など多様であり^{1,4)}、また尿流動態検査でも排尿筋過活動、膀胱コンプライアンスの低下、排尿筋括約筋協調不全、膀胱知覚の低下、あるいは排尿筋低活動など様々なものが報告されている²⁾。尿流動態検査で最も多く観察される所見は排尿筋過活動であり、脊髄髄膜瘤や脊髄脂肪腫における術後再係留症例 69 例に関する検討では、排尿に関する症状を有する 53 例中 47 例 (88.7%) で排尿筋過活動がみられた⁵⁾。

脊髄係留をきたしうる基礎疾患を有し、脊髄係留を示唆する進行性の神経症状を呈し、脊髄係留をきたす病態を画像上で確認できれば脊髄係留症候群と診断でき、治療の適応となる¹⁾。主たる治療法は外科的な係留解除手術であり、その目的は新たな神経障害をきたすことなく脊髄に加わっている緊張と脂肪腫などによる圧迫を解除し、さらには再発予防のために硬膜を形成することであるが、病態によって手術方法の詳細は異なり難易度にも大きな差がある。脊髄髄膜瘤の修復術後に発生した再係留に対する係留解除手術では、癒着している神経組織自体に手術操作が加わるため、難度の高い手術となる。脊髄脂肪腫の場合は、脊髄係留や神経への圧迫の原因となっている脂肪腫の摘除を目的とするが、神経損傷をきたすことなく脂肪腫を完全に摘出することは不可能であり、術中所見として係留の解除が確認できる程度に脂肪腫を摘除することになる²⁾。したがって、係留解除手術を受けた症例において、再び脊髄係留症候群が発生する症例 (retethering) が存在し、そのような症例を対象とした複数回の係留解除手術に関する研究報告もある^{3,6)}。

脊髄係留症候群に対する係留解除手術の効果に関する研究報告の大多数は、脳神経外科領域からのものであり、これらの脳神経外科領域からの報告では、神経学的な評価については詳細に行われているものの泌尿器科的な評価には患者の自覚症状や尿失禁の多寡が用いられており、神経因性下部尿路機能障害の評価に必須である尿流動態検査所見への影響に言及したものは見当たらない^{3,6,7)}。

泌尿器科領域からの研究では、Hayashi らが、原病変に対する修復術を受けた後に脊髄再係留が出現した脊髄髄膜瘤 16 例と脊髄脂肪腫 53 例に対する係留解除手術の効果について尿流動態検査を含めて検討し、術後 6 カ月の時点で術前に排尿筋過活動を有していた症例の 75% でこれが消失し、膀胱容量は 179 mL から 206 mL に有意に増加したが膀胱コンプライアンスの変化はみられなかったと報告している⁵⁾。また、この研究では、脊髄再係留出現時に 98% の症例で尿流動態検査所見の悪化がみられたのに対し、自覚症状としては 9.4% の症例で尿失禁の悪化がみられたにすぎないとも報告されている⁵⁾。

また、Tarcan らは、脊髄髄膜瘤 56 例に対する初回修復術後の二次的係留解除術について術後 6 カ月目に効果を評価し、術前に上部尿路拡張が認められた症例の 45% と VUR が認められた症例の 47% でこれらの病的所見が消失し、尿流動態検査所見では cystometric bladder capacity (膀胱内圧測定上の膀胱容量) が 125 mL から 170 mL に、排尿

筋漏出時圧が 69.1 cmH₂O から 47.5 cmH₂O にそれぞれ有意に改善したことを報告している⁸⁾。また、係留解除手術時の年齢と手術の効果との関係についても解析し、6歳以下で係留解除手術を受けた患者群で cystometric bladder capacity と排尿筋漏出時圧の術後6カ月の時点での改善効果が有意に高かったと報告している⁸⁾。同様に、Kang らは腰仙部脂肪腫患者について、生後12カ月以内に係留解除手術を受けた患者群のほうが、それ以降に手術を受けた患者群に比較して、平均108カ月のフォローアップ期間において尿禁制を維持している割合が有意に高かったと報告している⁹⁾。

係留解除手術後の長期成績について Al-Holou らは、初期修復術以降に1回以上の係留解除手術を受けた脊髄膜瘤あるいは脂肪脊髄膜瘤の84例を対象として、個々の機能の変化について術後6カ月、1年と平均9.3年の長期フォローアップの時点で評価し、下肢運動機能、主として尿失禁や排尿困難などの自覚症状で評価した膀胱機能 (bladder function)、排便機能などいずれの機能も術後6カ月目(84例)に比較して長期フォローアップ(50例)では、悪化例が増加し安定例が減少していることを報告している³⁾。長期フォローアップ例に悪化例が多く含まれることについては受診契機に関するバイアスの影響を考慮する必要があるが、同時に下部尿路機能の変化や尿路感染あるいは上部尿路障害の出現に関しては、係留解除手術による下部尿路機能の改善効果に加えて、術後に長期間継続された尿路管理法の内容に大きく影響されることに留意する必要がある。

参考文献

- 1) 山崎麻美, 坂本博昭. 小児脳神経外科学. 改訂2版. 金芳堂, 2015 (書籍)
- 2) Lew SM, Kothbauer KF. Tethered cord syndrome: an updated review. *Pediatr Neurosurg* 2007; 43: 236–48 (総説)
- 3) Al-Holou WN, Muraszuko KM, Garton HJ, Buchman SR, Maher CO. The outcome of tethered cord release in secondary and multiple repeat tethered cord syndrome. *J Neurosurg Pediatrics* 2009; 4: 28–36 (V)
- 4) Fukui J, Ohotsuka K, Asagai Y. Improved symptoms and lifestyle more than 20 years after untethering surgery for primary tethered cord syndrome. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 1333–7 (V)
- 5) Hayashi T, Takemoto J, Ochiai T, Kimiwada T, Shirane R, Sakai K, Nakagawa H, Tominaga T. Surgical indication and outcome in patients with postoperative retethered cord syndrome. *J Neurosurg Pediatrics* 2013; 11: 133–9 (V)
- 6) Maher CO, Goumnerova L, Madsen JR, Proctor M, Scott RM. Outcome following multiple repeated spinal cord untethering operations. *J Neurosurg* 2007; 106 (6 Suppl) : 434–8 (V)
- 7) Tseng JH, Kuo MF, Tu YK, Tseng MY. Outcome of untethering for symptomatic spina bifida occulta with lumbosacral spinal cord tethering in 31 patients: analysis of preoperative prognostic factors. *Spine J* 2008; 8: 630–8 (V)
- 8) Tarcan T, Önel FF, İlker Y, Şimek F, Özek M. Does surgical release of secondary spinal cord tethering improve the prognosis of neurogenic bladder in children with myelomeningocele? *J Urol* 2006; 176: 1601–6 (V)
- 9) Kang HS, Wang KC, Kim KM, Kim SK, Cho BK. Prognostic factors affecting urologic outcome after untethering surgery for lumbosacral lipoma. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 1111–21 (V)

索引

あ

イミダフェナシン	57, 61
オキシブチニン	57, 58
オキシブチニン経皮吸収型製剤	59

か

核下型	21
核型	21
核上型	21
下肢麻痺	20
割髄症	18, 20
カテーテル閉塞	54
カテーテル膀胱瘻	81
下部尿路機能障害	20
間欠式経尿道の留置カテーテル	43, 52, 53
キアリ奇形	20
期待膀胱容量 (EBC)	37
逆流防止術	70, 71, 74
球海綿体反射	21
経尿道の膀胱電気刺激	45
経尿道の留置カテーテル	52
係留解除手術	119
血清クレアチニン	7, 26
限局性多毛	19
高圧蓄尿 (状態)	21, 73, 111
高圧排尿	21
抗菌薬予防投与	103
高血圧	22
抗コリン薬	55, 56, 99, 105, 106, 107
行動療法	43, 45
コーエン (Cohen) 法	71
コリン作動薬	66

さ

最大尿道閉鎖圧	37
最大排尿筋圧	65
最大膀胱容量	64, 108, 109
三環系抗うつ薬	66
残尿測定	29
自家膀胱拡大術	75
シスタチン C	26
自排尿	101
脂肪腫	20
終糸肥厚症	18, 20
手術療法	73
消化管利用膀胱拡大術	73, 111
症候性尿路感染	47, 53, 56, 68, 85, 96, 102, 103, 106
上部尿路障害	38
腎盂腎炎	22
腎機能障害	22, 47, 93, 102, 105
神経因性過活動膀胱	65
神経因性排尿筋過活動	64, 65
神経外胚葉	19
神経変調療法	43, 45
人工括約筋埋め込み術	77, 78, 113
腎シンチグラフィ	7
親水性コーティング	48, 49
身体所見	26, 27
腎尿路超音波検査	8
腎瘢痕	22, 34, 71, 93, 94
腎不全	22
水腎症	22
水頭症	20, 22
水分摂取	44
髄膜瘤	18, 19
ストーマ狭窄	118
生活指導	43
性機能障害	22

清潔間欠導尿 (CIC).....	7, 46, 47
脊髓円錐部低位.....	7
脊髓係留症候群.....	18, 19, 20, 119
脊髓脂肪腫.....	7
脊髓髄膜瘤.....	7, 18, 19, 20, 21, 22
脊髓損傷.....	64
脊髓披裂.....	18, 19
潜在性二分脊椎.....	7, 18, 19, 20, 21, 27
先天性皮膚洞.....	18, 19
ソリフェナシン.....	57, 61

た

待機療法.....	88
代謝性アシドーシス.....	82
耐性菌.....	68, 103
体表外胚葉.....	19
代用膀胱.....	81, 82
多チャンネル尿流動態検査.....	38
多発性硬化症.....	64
恥骨上膀胱瘻カテーテル.....	52, 53
超音波検査 (US).....	31
腸管利用膀胱拡大術.....	111
直腸障害.....	20
椎弓の癒合不全.....	18
低緊張性膀胱.....	66
低コンプライアンス膀胱.....	22, 57, 66, 70, 93, 96, 104, 110
透視下 UDS.....	40
導尿困難.....	118
導尿路造設術.....	79, 116
トルテロジン.....	57, 60

な

内因性括約筋不全.....	87
内視鏡的注入療法.....	71
難治性髄膜炎.....	19

難治性の下部尿路症状.....	10
日本語版 DVSS.....	27
尿禁制獲得.....	99
尿禁制 (獲得) 手術.....	71, 77, 79, 113, 114
尿失禁.....	21, 98, 107
尿失禁防止術.....	76
尿道括約筋 (機能) 不全.....	21, 98
尿道カテーテル留置.....	101
尿道スリング手術.....	77, 78, 113
尿道内圧測定.....	37
尿道閉鎖圧の高値.....	22
尿道閉鎖機能.....	21
尿流測定.....	11, 37
尿流動態検査 (UDS).....	37, 86
尿路感染.....	20
尿路ストーマ.....	81
尿路変向術.....	80, 81
脳室腹腔シャント.....	75, 112
嚢胞性二分脊椎.....	7, 18, 19, 21, 25

は

排泄性尿路造影 (IVU).....	33
排尿記録.....	26, 28
排尿筋過活動.....	21, 38, 39, 57, 83, 85, 93, 96, 104, 108, 109
排尿筋括約筋協調不全 (DSD).....	21, 22, 38, 39, 70, 83, 85, 93, 96
排尿筋低活動.....	21
排尿筋漏出時圧.....	21, 37, 38, 39, 83
排尿時膀胱尿道造影 (VCUG).....	32, 91
排便コントロール.....	45
廃用性萎縮.....	82
発生頻度.....	13
反復性尿路感染.....	10
非弛緩性括約筋閉塞.....	39
被曝線量.....	40
皮膚洞.....	20
肥満.....	44
病歴聴取.....	25, 27

フェソテロジン	57, 61
腹壁導尿路	74, 77, 81
プロピペリン	57, 60

便秘禁	21
-----	----

膀胱拡大術	71, 73, 77, 102, 111
膀胱 (の) 過伸展	48, 93, 96
膀胱癌	53, 54
膀胱訓練	43, 45
膀胱頸部形成術	77, 113
膀胱頸部手術	77, 113
膀胱頸部閉鎖術	77, 79, 113, 116
膀胱結石	53, 54, 74, 82, 111
膀胱コンプライアンス	38, 39, 65, 83, 115
膀胱洗浄	74, 111
膀胱尿管逆流 (VUR)	20
膀胱尿管逆流防止術	70, 74
膀胱破裂	74, 112
膀胱皮膚瘻造設術	81, 101
膀胱変形	21
膀胱瘻カテーテル留置	101
保存的治療	43
勃起障害	22
ボツリヌス毒素 (膀胱壁内注入療法)	56, 64, 109
母斑	19

ま

慢性尿路感染	21
--------	----

ミトロファノフ式腹壁導尿路	77
ミトロファノフ法	118
ミラベグロン	63

や

夜尿症	66
ヤング・モンティチューブ	118

葉酸欠乏	14
葉酸摂取	13, 14

腰仙部脂肪腫	18, 19
予防的介入療法	7, 88, 91

ら

ラテックスアレルギー	32
------------	----

欧文

α 遮断薬	66
ALARA (原則)	24, 31
β_3 アドレナリン受容体作動薬	55, 63
botulinum toxin	64
CIC	7, 47, 96, 105, 107
Cohen 法	71
cutaneous vesicostomy	101
DMSA 腎シンチ (グラフィイー)	34, 94
DSD	21
Dysfunctional Voiding Symptom Score (DVSS)	27
EBC	37, 38
enterocystoplasty	111
gastrocystoplasty	111
hematuria-dysuria syndrome	75
intravesical electrical stimulation (IVES)	45
IVU	33
Kropp 法	77, 114
Management of Myelomeningocele Study (MOMS)	20
Mitchell 法	114
MR 尿路撮影 (MRU)	34
PippiSalle 法	77, 78
UDS	37, 40
US	31
VCUG	32, 91
VUR	20, 32, 66, 68, 70, 94, 96, 102, 103, 105
Young-Dees 法	114
Young-Dees-Leadbetter 法	77

二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の 診療ガイドライン [2017年版]

2017年10月1日 第1版 第1刷 発行

編集 日本排尿機能学会／日本泌尿器科学会
協力 日本小児泌尿器科学会／日本脊髄障害医学会

発行 リッチヒルメディカル株式会社
代表取締役 村田嘉久
101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-14 朝日神保町プラザ 4F
電話 03-3230-3511

印刷 小倉美術印刷株式会社

©日本排尿機能学会, 2017 Printed in Japan
本書の内容を無断で複写・転載することを禁じます。
落丁・乱丁の場合は、お取替えいたします。
ISBN978-4-903849-39-3

**二分脊椎に伴う下部尿路機能障害の
診療ガイドライン [2017年版]**



9784903849393



1923047037008

ISBN978-4-903849-39-3
C3047 ¥3700E

リッチヒルメディカル
定価(本体3,700円+税)