

綜 説

難治性尿失禁に対する新しいアプローチ： Neuromodulation of Afferent Inputs

井川 靖彦* 石塚 修 岡田 昇
西沢 理

信州大学医学部泌尿器科学教室

New Therapeutic Approaches to Intractable Urinary Incontinence : Neuromodulation of Afferent Inputs

Yasuhiko IGAWA, Osamu ISHIZUKA, Noboru OKADA
and Osamu NISHIZAWA

Department of Urology, Shinshu University School of Medicine

Key words: urinary incontinence, overactive bladder, afferent nerves, electrical stimulation, capsaicin

尿失禁, 過活動膀胱, 求心性神経, 電気刺激, カプサイシン

はじめに

膀胱は本来、蓄尿期には収縮しないで十分に弛緩し、尿が充满しても生理的範囲内では内圧を低圧に保持する機能をもっている。ところが、蓄尿期に本人の意思に反して膀胱収縮が起こるとこの蓄尿機能が破綻をきたして、頻尿や尿失禁が生じる。この病態を排尿筋過活動または過活動膀胱と呼ぶ。この過活動膀胱による頻尿・尿失禁に対する治療として、今日、一般に、抗コリン薬をはじめとする膀胱収縮抑制薬が用いられているが、その有効性は60%程度で必ずしも高いとはいえない。また、抗コリン薬は膀胱排尿筋の細胞膜に存在するムスカリン受容体を阻害することによって作用を示すため、蓄尿期の過活動性膀胱収縮を抑制すると同時に、排尿時に必要な膀胱収縮も抑制する危険が高く、排尿困難や尿閉などの排出障害が起こりやすい。さらに、現状では、膀胱に選択性の高い抗コリン薬は開発されていないため、口渇、便秘などの副作用も多く、長期の継続投与が困難な例も少なくない。膀胱拡

大術はこのような難治例に対して極めて有効であるが、必ずしも侵襲が少ないとはいえないため、その適応が限られる。

最近、過活動膀胱による難治性尿失禁に対して、下部尿路に分布する求心性知覚神経を治療のターゲットとする2つの試みが注目されている。その1つはカプサイシン膀胱内注入療法であり、他の1つは電気刺激療法である。本稿では、これら2つの治療法の基礎医学的背景と臨床成績について概述する。

I カプサイシン膀胱内注入療法

A 基礎医学的背景

1 カプサイシンの薬理作用

カプサイシンは赤とうがらしの辛みの成分であるが、このカプサイシンはC線維（無髄知覚神経）を選択的に刺激し、その後脱感作作用を有する¹⁾。カプサイシンに感受性のあるC線維は、主に温痛覚刺激を求心性に伝達する役割があるが、他方、その末梢神経終末においてもサブスタンスP（SP）、ニューロキニンA（NKA）、カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）などの神経ペプチドを放出し、平滑筋の収

* 別刷請求先：井川 靖彦 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部泌尿器科

縮、血漿タンパクの漏出、血管拡張、炎症細胞の動員など局所での炎症反応等に寄与する²⁾。カプサイシンに対する受容体はパニロイド受容体と呼ばれるが³⁾、このパニロイド受容体は脊髄、後根神経節、膀胱、尿道、気道、大腸などに局在することが確認されている⁴⁾。カプサイシンはこの受容体に結合するとカチオンチャンネルを開き、 Na^+ 、 Ca^{2+} が細胞内に流入する。これによる脱分極が求心性インパルスが発生し、脊髄内の中枢神経終末に伝達され、同部で伝達物質が放出される。同時に、 Ca^{2+} の流入は末梢の神経終末での神経ペプチドの放出を引き起こす¹⁰⁾。

カプサイシンのC線維に対する脱感作作用の発生機序は複雑であり、急性脱感作と長期の脱感作とは機序が異なる。急性脱感作はカプサイシンが電位依存性カルシウムチャンネルをブロックすることで生じるらしい⁶⁾。一方、長期間の脱感作は受容体に特異的(タキフィラキシー)で、カプサイシンによって、まず、軸索伝導が傷害され⁷⁾、神経成長因子(nerve growth factor: NGF)が減少するため⁸⁾、その結果、知覚神経細胞においてその合成にNGFを必要とする神経ペプチドが枯渇することによって起こると考えられている。カプサイシンの神経毒性に関しては、前述のNGFの減少に加えて、細胞内への Ca^{2+} の流入に伴うミトコンドリアの腫大などの微細構造の変化、 Na^+ などカチオンの過剰な細胞内への流入に伴う浸透圧変化による傷害などが関与すると考えられている⁹⁾。

2 排尿反射求心路とカプサイシン

膀胱、尿道に分布するC線維は、その起始ニューロンが仙髄後根神経節に存在し、尿路上皮下で神経叢を形成し、尿路上皮内にも広く分布する。膀胱、尿道の痛み刺激はC線維を介して求心性に伝達される。正常のヒトやネコでは、膀胱充満に伴う膀胱壁に対する圧刺激は主にA δ 線維(有髄知覚神経)を介して伝達されて排尿反射を導くが、C線維は圧刺激に対する閾値が高いため膀胱充満によって誘発される排尿反射には寄与しない¹⁰⁾。一方、ネコを用いた*in vivo*の実験において、カプサイシンの全身投与は正常のネコの膀胱伸展によって誘発される反射性膀胱収縮反応には影響を与えなかったが、慢性脊髄損傷ネコの反射性膀胱収縮を抑制したことから、脊髄損傷後には、神経経路の再構築が起こり、C線維が排尿反射の求心路として重要な役割を果たすように変化すると考えられている¹⁰⁾。脊髄損傷ラットモデルを用いた実験では、膀胱内圧測定上、排尿時の膀胱収縮に先行して律動性膀胱収縮を

認め、カプサイシンの全身投与によって、この排尿に先行する律動性膀胱収縮は抑制されるが、排尿時の膀胱収縮は影響されない¹¹⁾。さらに、ラットにおいては、脊髄損傷後、後根神経節内の膀胱の一次求心性神経細胞が肥大することが報告されている¹²⁾。

正常でも、化学物質や冷水などの有害刺激が膀胱尿道に加わると、C線維は発火し、知覚信号を中枢へ伝達するばかりではなく、遠位神経終末から種々の神経伝達物質を放出する¹³⁾。これらの遠位神経終末から放出された神経ペプチドは局所において、血管に対しては透過性亢進や拡張を誘発し、免疫細胞に対しては、走化性、増殖能、貪食能を亢進させ、炎症反応に関与する一方で、膀胱排尿筋を収縮し、その結果、膀胱内圧は高まり排尿反射が誘発される。ラットの膀胱の平滑筋切片にカプサイシンを作用させると、知覚神経終末から放出されるSP、NKAを介して収縮反応が起こる¹³⁾。また、*in vivo*でラットの膀胱内にカプサイシンを注入すると排尿反射が促進される。この反応は膀胱のNK2受容体を介するものとされている¹⁴⁾。Dasguptaら¹⁵⁾は、カプサイシン膀胱内注入療法を行った患者12名を対象として、治療前、および治療後6週に、膀胱後壁を生検し、膀胱粘膜固有層内の神経線維密度の治療前後での変化を検討したところ、本治療に反応した患者では、カプサイシン注入後、粘膜固有層内の神経線維密度が有意に減少していたのに対して、本治療に反応しなかった患者では、治療前後でこのような神経線維密度の変化を認めなかったと報告した。彼らの報告は、カプサイシン膀胱内注入療法の効果発現起序として、膀胱粘膜固有層内の神経(おそらくはC線維)に対する変性作用が関与することを示唆するものである。

筆者らは、慢性脊髄損傷ラットおよび正常ラットを用いて、カプサイシンおよびバプサイジンよりも強力なパニロイド受容体刺激薬であるレジニフェラトキシンを膀胱内に注入した場合の反射性膀胱収縮に対する抑制効果を検討した¹⁶⁾。カプサイシン溶液(0.1~1 mM, 0.6 ml)を膀胱内に注入すると、いずれの群においても、膀胱充満によって誘発される反射性膀胱収縮は用量依存的に少なくとも注入後24時間まで抑制された。一方、溶媒である10%エタノール、0.6 mlを注入した場合は、いずれの群においても、全くこのような抑制効果を認めなかった。また、レジニフェラトキシンはカプサイシンと同様の抑制効果を示したが、その効力はカプサイシンの約100倍強かった。これらの実

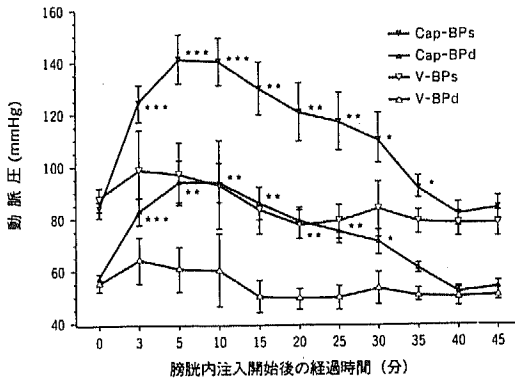
験結果は、カプサイシンおよびレジニフェラトキシンの、膀胱内に注入した場合、これらの薬物自体に、反射性膀胱収縮を抑制する作用があり、レジニフェラトキシンは、カプサイシンよりも低用量でその効果が期待できることを示唆している。

B 臨床成績

ヒトにおけるカプサイシン膀胱内注入の効果は、Maggi ら¹⁸⁾によって初めて報告された。彼らは、膀胱の知覚過敏のため痛みを訴える患者5名にカプサイシンの膀胱内注入(0.1~10 μ M)を行ったところ、注入時には、濃度依存的に初発尿意時膀胱容量が減少し、高濃度(1, 10 μ M)の注入では、同時に恥骨上に灼熱感が出現することを確認した。さらに、これら5名全例において、注入2~3日後から4~16日間にわたって、疼痛、頻尿、尿意切迫感などの症状の消失または軽減を認めた。以上から、ヒト膀胱においても、カプサイシン感受性神経が存在し、排尿反射の求心路を修飾していることが初めて示された。次いで、Fowler ら¹⁹⁾は、排尿筋過反射に伴う尿失禁に対してカプサイシン膀胱内注入療法が有効であることを初めて報告した。彼女らは、多発性硬化症による脊髄性排尿筋過反射に伴う尿失禁患者5名に対して、1~2 mMのカプサイシン溶液100mlを膀胱内注入したところ、5名中4名で尿失禁が改善し、その効果が5~6カ月間にわたって持続することを確認した。その後、同グループは、脊髄疾患に伴う排尿筋過活動の患者9名に対する本治療の成績を報告した²⁰⁾。4名ではその効果の持続が短く不十分であったが、残る5名では尿失禁の完全消失が得られ、3週から6カ月間効果が持続したというものであった。さらに、同グループは、カプサイシンの膀胱内注入中の膀胱内圧の変化を検討し、脊髄疾患に伴う排尿筋過活動の患者では、注入中に律動性排尿筋収縮が誘発されたのに対して、神経学的に異常を認めない患者では、注入中にこの急性の排尿筋収縮反応は誘発されなかったことから、脊髄疾患による排尿筋過活動の発生にはカプサイシン感受性求心性神経が機能的に重要な役割を演じていると結論した²¹⁾。彼らは、注入中に誘発される律動性排尿筋収縮は、局所麻酔薬の膀胱内注入を予め施行しておくことによって抑制可能で、かつ、この局所麻酔は、排尿筋過反射に対する慢性抑制効果には影響を与えなかったと報告している。その後、Geirsson ら²²⁾やDeRidder ら²³⁾も、脊髄疾患に伴う排尿筋過活動に対する本療法の有効性を支持する報告をしている。前者の報告は、

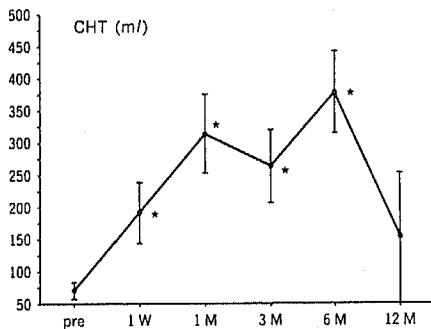
排尿筋過活動を示す慢性脊髄損傷患者10名に本注入療法を行ったところ、治療後、膀胱容量の増大と最大排尿筋圧の低下を認め、うち4名において、治療後2~7カ月の時点で自覚症状の改善が得られたというものであった。後者は、79例の難治性尿失禁患者に対して本療法の有効性を検討している。このうち、75例は多発性硬化症を主体とする脊髄疾患による排尿筋過活動の症例で、この群では、完全禁制が44%に、症状の改善が36%に得られ、残る20%が無効であった。1回の注入で、その臨床効果は3~6カ月間持続し、再注入は初回投与時と同程度の効果があった。他方、残る4例の内訳は、3例が低コンプライアンス膀胱で、1例は排尿筋過活動を認めるが、神経学的に異常のない、いわゆる不安定膀胱の症例であったが、これら4例はいずれも本治療に反応しなかった。

著者らは、1993年10月から1998年3月までに、13例の難治性尿失禁患者に本注入療法を試み、その有効性を検討してきた^{24)~26)}。初期の5例はいずれも慢性脊髄損傷患者で、排尿筋過活動のみではなく、膀胱充満によって自律神経過反射が誘発される症例であった。全身麻酔下で、1または2 mMのカプサイシンを含む10%エタノール溶液を30分間膀胱内に注入した。注入直前および注入開始後50分(カプサイシン溶液回収後20分)に膀胱内圧測定を行った。動脈圧と心拍数を注入前後と通して連続的に記録した。2名の患者では、カプサイシン溶液の注入に先行して、10%エタノール溶液を膀胱内に注入し、動脈圧と心拍数に対する影響を評価した。治療後1週、1, 3, 6, 12カ月に血圧、心拍数を同時にモニターしながら膀胱内圧測定を繰り返し、排尿筋過活動および自律神経過反射に対する慢性効果を検討した。カプサイシンの膀胱内注入は、収縮期、拡張期いずれの血圧も上昇させ、心拍数を減少させた。この変化は注入開始後5~10分に最も顕著となり、40分以内に徐々に回復した(図1)。一方、10%エタノール溶液の膀胱内注入では、血圧、心拍数いずれの変化も起こらなかった。全身麻酔下であるにもかかわらず、カプサイシンの注入直前には、全ての患者において、膀胱充満に伴って有意な血圧の上昇と心拍数の減少が確認されたが、カプサイシンの注入療法直後には、膀胱充満によって誘発されるこれらの自律神経過反射(血圧の上昇と心拍数の減少)は有意に抑制された。以上の結果から、脊髄損傷患者における膀胱伸展によって誘発される自律神経過反射には、膀胱のカプサイシン感受性求心性神経が関与することが



Cap-BPs: カプサイシン注入中の収縮期血圧
 Cap-BPd: カプサイシン注入中の拡張期血圧
 V-BPs: ヴィーグル (10%エタノール) 注入中の収縮期血圧
 V-BPd: ヴィーグル (10%エタノール) 注入中の拡張期血圧
 *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$
 (paired t-test による注入前値との比較)

図1 脊髄損傷患者におけるカプサイシン膀胱内注入中の動脈圧変化 (文献26より引用)



縦軸 (CHT): 膀胱内圧測定上、収縮期血圧が140mmHg または拡張期血圧が90mmHgに達する時点での膀胱容量 (ml) を表す

横軸: カプサイシン膀胱内注入療法後の観察期間を示す
 *: $p < 0.05$ (paired t-testによる治療前値との比較;
 $n = 7$, 再注入後の結果を含む)

図2 脊髄損傷患者の自律神経過反射に対するカプサイシン膀胱内注入療法の慢性効果
 (文献26より引用)

示された。本治療後、1カ月の時点で、患者は全例、3～4時間ごとの間歇的自己導尿で尿失禁なくコントロール可能となり、自律神経過反射に伴う症状も消失した。これらの臨床効果は、全例において、少なくとも治療後3カ月まで持続した。最大膀胱容量および高血圧となる閾値膀胱容量はいずれも治療後1週、1、

3、6カ月に有意に増加した (図2)。2名に排尿筋過活動の再発を認めたため、初回治療後5カ月および12カ月に再度本注入療法を行ったが、再治療後15および33カ月間、尿失禁は消失しており、自律神経過反射に対する抑制効果も持続している。残る3名は、初回治療後6～15カ月の経過観察で、いずれも効果が維持されている。以上、少数例の経験ではあるが、カプサイシン膀胱内注入療法は、脊髄疾患患者において、排尿筋過反射の抑制のみではなく、自律神経過反射の抑制にも有効と考えられた。最近、Wiaratら²⁷⁾は、脊髄性排尿筋過活動による尿失禁患者12名を対象に、30%エタノールをプラセボとする二重盲検試験を施行し、カプサイシン膀胱内注入療法の有効性を確認した。

過活動膀胱 (膀胱内圧測定上、排尿筋の無抑制収縮を認める蓄尿障害) は原因となる神経疾患の有無で「排尿筋過反射」と「不安定膀胱」に分けられる。すなわち、原因となる神経疾患を認める場合は「排尿筋過反射」と呼び、一方、原因となる神経疾患が同定できないにもかかわらず、過活動膀胱を示す場合があり、これを「不安定膀胱」と呼ぶ。したがって、脊髄障害以外にも、脳血管障害などの脊髄より上位中枢の障害や不安定膀胱の場合にも過活動膀胱を呈しうる。これらの脊髄性以外の過活動膀胱に対するカプサイシン膀胱内注入療法の有効性については、前述した、DeRidderら²³⁾の少数例での検討報告があるのみである。それによると、本療法は不安定膀胱、低コンプライアンス膀胱のいずれにも無効とのことであった。著者らは、これまでに、脳血管障害2例、不安定膀胱3例、低コンプライアンス膀胱2例に対して本療法を試みてきた。その結果、脳血管障害と低コンプライアンス膀胱の症例では全例無効であったが、不安定膀胱3例はいずれも本療法に反応し、その効果は1例で投与後2カ月で減弱したが、他の2例では、投与後3および6カ月の現在、効果が持続している。したがって、本療法は、脊髄性排尿筋過活動に対してのみならず不安定膀胱に対しても適応となるかもしれない。

以上、自験例を含めて、カプサイシン膀胱内注入療法に関するこれまでの臨床報告をまとめてみたが、その適応疾患、麻酔法、至適投与量、至適投与時間、効果の持続期間など、今後解決すべき課題が少なくないが、本療法は、膀胱拡大術を考慮する必要があるような重症、かつ、難治性の脊髄性排尿筋過活動や不安定膀胱の患者に対して、より侵襲の少ない治療法として試みってみる価値があると思われる。

II 電気刺激療法

A 基礎医学的背景

動物実験では陰部神経求心路を電気刺激すると膀胱収縮が抑制されることが知られている²⁸⁾。この膀胱排尿筋に対する抑制効果は、陰部神経を求心路とする以下に挙げる3種の中枢作用によると考えられている²⁹⁾³⁰⁾。すなわち、①骨盤神経節および膀胱への交感神経性抑制入力促進、②膀胱への副交感神経運動ニューロンに対する中枢性抑制、および③膀胱からの求心性入力に対する中枢性抑制である。これらの抑制系は性交時や排便時に膀胱収縮を抑制する生理的機能に役に立っているものと思われる。Fallら³¹⁾は、不安定膀胱の女性患者において、膀胱の無抑制収縮が経膈的電気刺激によって抑制されることを報告した。肛門³²⁾や陰茎皮膚³³⁾の電気刺激も同様に膀胱排尿筋を抑制することが知られている。

電気刺激療法の効果は目的とする神経をいかに効率よく刺激できるかに依存する。したがって、その至適刺激条件を確認することが重要である。必要とされる刺激強度は刺激すべき神経の太さおよび電極と神経との間の距離に依存する³⁴⁾。膀胱抑制の最大効果は、刺激強度を効果の発現する閾値強度の2～3倍に強めると得られるとされている。しかし、そこまで刺激強度を上げると疼痛が誘発される。したがって、患者が耐えうる最大の刺激強度は、通常、閾値強度の1.5～2

倍とされている³⁵⁾。このことは、臨床では電気刺激療法に用いる刺激強度は至適強度より低めに設定せざるを得ないことを意味している。そのため、治療効果を高めるには、電極の適切な位置決めと接触が不可欠である。

刺激の頻度（周波数）も重要な因子となる。交感神経系を介する膀胱抑制には5 Hz前後が最も効果的で、副交感神経運動ニューロンに対する中枢性抑制のための至適刺激頻度は5～10Hzとされている²⁹⁾。肛門部からの刺激と外陰部からのそれで至適刺激頻度に違いはない。刺激パルス幅の至適条件は0.2～0.5msで、この条件では刺激部の粘膜の電気化学的傷害の危険もほとんど避けられる³⁴⁾。

B 臨床成績

1 経膈的または経肛門的刺激法

刺激法には大きく分けて2つの選択肢がある。すなわち、長期刺激法と短期最大刺激法の2種類がある。前者は低刺激強度で1日数時間の刺激を数週から数カ月施行する慢性刺激法である。一方、後者は患者が疼痛に耐えうる最大刺激強度で1日15～20分の刺激を数日から数週間施行するものである。

表1に不安定膀胱症例に対する経膈的または経肛門的刺激法の臨床成績を示す。

a 長期刺激法

不安定膀胱の女性患者を対象とした長期刺激法の有効率は、経膈的刺激法で70～90%³⁶⁾³⁷⁾と報告されてい

表1 不安定膀胱症例に対する経膈的または経肛門的刺激法の臨床成績

Authors (year)	No. of patients	period of therapy	method	improved ratio	carry-over effect
Fall (1984)	20 females	long-term	intravaginal	90% (18/20)	45% (9/20) for 6months
Fall et al. (1986)	15 females	long-term	intravaginal	73% (11/15)	/
Eriksen et al. (1987)	23 females	long-term	intraanal	87% (20/23)	/
Plevnik et al. (1986)	67 females	short-term maximal	intravaginal	52% (35/67)	31% for 1 year
Nakamura et al. (1987)	13 females, 8 males	short-term maximal	intraanal or perianal skin	62% (13/20)	/
Eriksen et al. (1989)	48 females	short-term maximal	intravaginal	52% (25/48)	77% for 1 year
Fossberg et al. (1990)	65 females, 9 males	short-term maximal	intravaginal + intraanal	69% (51/74)	/
Zollner-Nielsen et al. (1992)	13 females	short-term maximal	intravaginal	77% (10/13)	/
Caputo et al. (1993)	30 females	short-term maximal	intravaginal	73% (22/30)	92% (11/12)

る。Fall³⁶⁾は電気刺激療法に反応した例のうち、その2/3の症例では、治療終了後も治療効果が6カ月以上持続する、いわゆる carry-over effect を認めたと報告した。経肛門的刺激法でも経腔的刺激法と同等の治療効果が報告されている³⁸⁾。

b 短期最大刺激法

短期最大刺激法の有効率は50～80%^{39)~44)}と報告されており、長期刺激法の有効率とはほぼ同等である。長期刺激法の短所は肛門内または腔内に長時間電極を装着していなければならないという煩わしさが、このことがこの治療が一般に普及しない要因にもなっていた。この点を解決すべく、短期最大刺激法が生まれた。短期最大刺激法では、患者が刺激による疼痛に耐えうる最大刺激強度で治療を行うため、治療中の苦痛はより強いがより短時間で効果が期待できる点で優っている。また、短期最大刺激法では、晩期合併症として報告されている腔粘膜損傷の頻度も長期刺激法よりも少ない³⁶⁾³⁹⁾。

2 表面電極による電気刺激療法

この方法は皮膚表面に電極を張り付けて電気刺激する方法で、埋め込み電極や経腔的、経直腸的電気刺激療法に比べて最も侵襲や不快感が少ない。

McGuire ら⁴⁵⁾は不安定膀胱や脊髄損傷による排尿筋過反射を呈する患者を対象として、刺激用の表面電極を両側下腿部に貼り、後脛骨神経を刺激する電気刺激療法を試み、その有効性を検討した。16名中12名(75%)で尿失禁が完全に消失した。残りの4名でも尿失禁は改善し全例で有効であったと報告した。一方、Vodusek ら⁴⁶⁾は、脊髄損傷患者で自己導尿を行って

いるが、排尿筋過反射のため膀胱容量の少ない症例に対して、男性は陰茎部に、女性は陰核部に表面電極を装着して電気刺激療法を試みた。電気刺激をしながら膀胱内圧測定検査を行い、10例中3例(30%)で排尿筋収縮が抑制され膀胱容量が増加したが、電気刺激中止後も、この排尿筋に対する抑制効果が持続したのは1例のみであったと報告している。

表面電極による電気刺激療法は侵襲が少なく苦痛や不快感が少ない方法ではあるが、皮膚表面での抵抗が大きいため電気刺激が減衰し、陰部神経への電気刺激が弱くなり、その分効果が低いと指摘する報告もある⁴⁷⁾。

筆者らは脊髄損傷患者の痙性麻痺の治療として行われている拮抗筋交互電気刺激療法を頻尿・尿失禁の治療に応用して19例に施行し、その有効性を検討した⁴⁸⁾ので紹介する。対象は頻尿・尿失禁を主訴とし、膀胱内圧測定検査にて排尿筋過活動を確認できた患者19例であった。内訳は、排尿筋過反射群14例(原疾患は脳血管障害12例、頸髄損傷1例、頸髄症1例)、不安定膀胱群5例であった。図3aに示す表面電極による電気刺激装置、ニューロテック(BMI社製)を用いた。これを図3bのように仰臥位で麻痺側または両側大腿部の伸筋群と屈筋群に直径約8cmの表面電極を2チャンネルずつ装着した。電気刺激条件はパルス幅0.2 msec、周波数30Hzで麻痺側または両側の伸筋群・屈筋群を交互に4秒間ずつ刺激した。刺激強度は患者が疼痛を訴えない範囲で最大筋収縮を得られる強さとした。これを毎日20分間ずつ、連日2週間行った。有効率は全体で58%(11例/19例)で、排尿筋過反射群では57%(8例/14例)、不安定膀胱群では60%(3例

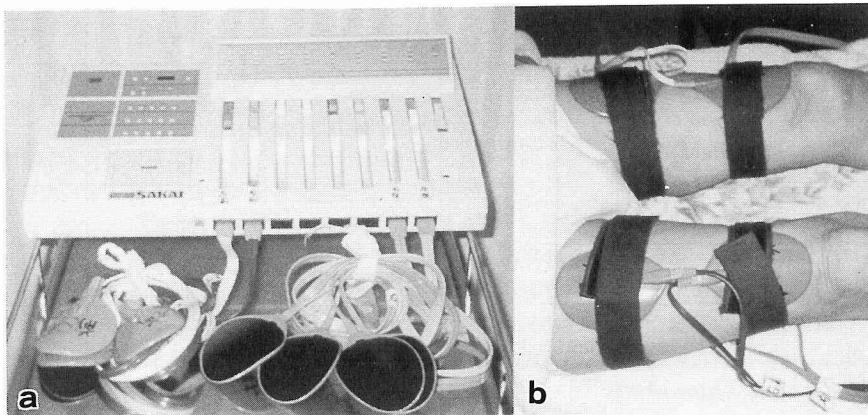


図3 下肢拮抗筋交互電気刺激療法に用いる電気刺激装置(a)と電極装着法(b)
(文献48より引用)

／5例)であった。臨床的に、長期経過観察できた有効例のうち6例において3カ月以上効果が持続し、うち3例では10カ月以上効果が持続していた。治療中に副作用は認めなかった。

C 電気刺激後の継続効果 "carry-over effect"

電気刺激療法の最大の利点は治療終了後も治療効果がある程度持続することにある。Fall³⁶⁾は刺激療法中止後6カ月以上にわたって頻尿・尿失禁が消失した状態が維持されることを"re-education"と定義し、経膈的長期刺激療法を施行した不安定膀胱の女性患者の約半数に"re-education"が得られ、さらにその2/3の症例では、数年間その効果が持続することを報告した。短期最大刺激法後にも同様のcarry-over effectが認められることが知られており、1年以上にわたるcarry-over effectは治療した患者の30～80%に認められたと報告されている³⁰⁾⁴¹⁾⁴⁴⁾。このcarry-over effectの発現機序については説明されていない。しかし、動物実験では、末梢の無髄求心性神経(C-fiber)を短

時間刺激すると、脊髄後角の反応特性が長期間にわたって変化しうることが示されている⁴⁰⁾。したがって、骨盤底筋や下肢の電気刺激後にも無髄求心性神経からの入力によって同様の脊髄レベルでのシナプス再構築が起こるとすれば、このような中枢での神経可塑性が電気刺激療法後のcarry-over effectの発現に関与するのかもしれない⁴⁸⁾。

おわりに

以上、過活動膀胱による尿失禁に対する治療法のうち、カプサイシン膀胱内注入療法と電気刺激療法を概述した。これら2つの治療法は共通して、求心性知覚神経からの入力を治療のターゲットとし、治療によって長期的なneuro-modulation効果を期待しうる。これは従来の薬物療法にはない特筆すべき長所である。今後、さらなる研究がなされ、尿失禁の治療としてより侵襲が少なく、より効果が期待できる治療法が開発されることを願ってやまない。

文 献

- 1) Holzer P: Capsaicin: cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons. *Pharmacol Rev* 43: 144-201, 1991
- 2) Holzer P: Local effector functions of capsaicin-sensitive sensory nerve ending: involvement of tachykinins, calcitonin gene-related peptide and other neuropeptide. *Neuroscience* 24: 739-768, 1988
- 3) Szallasi A, Blumberg PM: Resiniferatoxin and its analogs provide novel insights into the pharmacology of the vanilloid (capsaicin) receptor. *Life Sci* 47: 1399-1408, 1990
- 4) Szallasi A: The vanilloid (capsaicin) receptor: receptor types and species differences. *Gen Pharmacol* 25: 223-243, 1994
- 5) Bevan S, Szolcsanyi J: Sensory neuron-specific actions of capsaicin: mechanisms and applications. *Trends Pharmacol Sci* 11: 330-333, 1990
- 6) Bleakman D, Brorson JR, Miller RJ: The effect of capsaicin on voltage-gated calcium currents and calcium signals in cultured dorsal ganglion cells. *Br J Pharmacol* 101: 423-431, 1990
- 7) Baranowski R, Lynn B, Pini A: The effects of locally applied capsaicin on conduction in cutaneous nerves of four mammalian species. *Br J Pharmacol* 89: 267-276, 1986
- 8) Miller MS, Buck SH, Yamaura HI, Burks TF: Regulation of substance P by nerve growth factor: disruption by capsaicin. *Brain Res* 250: 193-196, 1982
- 9) Habler H-J, Janig W, Koltzenburg M: Activation of unmyelinated afferent fibers by mechanical stimuli and inflammation of the urinary bladder of the cat. *J Physiol (Lond)* 425: 545-562, 1990
- 10) de Groat WC, Kawatani M, Hisamitsu T, Cheng C-L, Ma C-P, Thor K, Steers W, Roppolo JR: Mechanisms underlying the recovery of urinary bladder function following spinal cord injury. *J Auton Nerv Syst* 30: 571-577, 1990
- 11) Cheng C-L, Ma C-P, de Groat WC: Effect of capsaicin on micturition and associated reflexes in chronic spinal rats. *Brain Res* 678: 40-48, 1995
- 12) Kruse MN, Bray LA, de Groat WC: Influence of spinal cord injury on the morphology of bladder afferent

- and efferent neurons. *Auton Nerv Syst* 54: 215-224, 1995
- 13) Maggi CA, Meli A: The sensory-efferent function of capsaicin-sensitive sensory neurons. *Gen Pharmacol* 19: 1-43, 1988
 - 14) Ishizuka O, Igawa Y, Mattiasson A, Andersson K-E: Capsaicin-induced bladder hyperactivity in normal conscious rats. *J Urol* 152: 525-530, 1994
 - 15) Dasgupta P, Chandiramani V, Fowler CJ, Crowe R, Scaravilli F, Beckett A, Hoverd PA, Haslam C: Intravesical capsaicin: its effects on nerve densities in the human urinary bladder. *Neurourol Urodyn* 15: 373-374, 1996
 - 16) Komiyama I, Igawa Y, Nishizawa O, Andersson K-E: Effect of intravesical capsaicin and resiniferatoxin on distension-induced bladder contractility in conscious rats with and without chronic spinal cord injury. *J Urol* 157 (Suppl 4): 82, 1997
 - 17) Komiyama I, Igawa Y, Ishizuka O, Nishizawa O, Andersson K-E: Effect of intravesical capsaicin and resiniferatoxin on distension-induced bladder contraction in conscious rats with and without chronic spinal cord injury. *J Urol*, 1998 (in press)
 - 18) Maggi CA, Barbanti G, Santicioli P, Benfanti P, Misuri D, Meli A, Turini D: Cystometric evidence that capsaicin-sensitive nerves modulate the afferent branch of micturition reflex in humans. *J Urol* 142: 150-154, 1989
 - 19) Fowler CJ, Jewkes D, McDonard WI, Lynn B, de Groat WC: Intravesical capsaicin for neurogenic bladder dysfunction. *Lancet* 339: 1239, 1992
 - 20) Fowler CJ, Beck RO, Gerrard S, Betts CD, Fowler CG: Intravesical capsaicin for treatment of detrusor hyperreflexia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57: 169-173, 1994
 - 21) Chandiramani VA, Peterson T, Duthie GS, Fowler CJ: Urodynamic changes during therapeutic intravesical instillation of capsaicin. *Br J Urol* 77: 792-797, 1996
 - 22) Geirsson G, Fall M, Sullivan L: Clinical and urodynamic effects of intravesical capsaicin treatment in patients with chronic traumatic spinal detrusor hyperreflexia. *J Urol* 154: 1825-1829, 1995
 - 23) DeRidder D, Chandiramani V, Dasgupta P, Van Poppel H, Baert L, Fowler CJ: Intravesical capsaicin as a treatment for refractory detrusor hyperreflexia: a dual center study with long-term followup. *J Urol* 158: 2087-2092, 1997
 - 24) Igawa Y, Komiyama I, Nishizawa S, Ogawa A: Intravesical capsaicin for treatment of autonomic dysreflexia in patients with spinal cord injury. *J Urol* 155: 591A, 1996
 - 25) Igawa Y, Komiyama I, Nishizawa S, Ogawa A: Intravesical capsaicin inhibits autonomic dysreflexia in patients with spinal cord injury. *Neurourol Urodyn* 15: 374-376, 1996
 - 26) 井川靖彦, 西沢 理: カプサイシン膀胱内注入療法. *排尿障害ブラクティス* 5: 30-36, 1997
 - 27) Wiert L, Joseph PA, Petit H, Dosque JP, de Seze M, Brochet B, Deminiere C, Ferriere JM, Mazaux JM, N'Guyen Ph, Barat M: The effects of capsaicin on the neurogenic hyper-reflexic detrusor. A double blind placebo controlled study in patients with spinal cord disease. *Spinal Cord* 36: 95-99, 1998
 - 28) Lindstrom S, Fall M, Carlsson CA, Erlandson BE: Rhythmic activity in pelvic efferents to the bladder: an experimental study on the cat with reference to the clinical condition 'unstable bladder'. *Urol Int* 39: 272-279, 1984
 - 29) Lindstrom S, Fall M, Carlsson CA, Erlandson BE: The neurophysiological basis of bladder inhibition in response to intravaginal electrical stimulation. *J Urol* 129: 405-410, 1983
 - 30) Jiang C-H, Lindstrom S, Mazieres L: Segmental inhibitory control of ascending sensory information from bladder mechanoreceptors in cat. *Neurourol Urodyn* 10: 286-288, 1991
 - 31) Fall M, Erlandson BE, Sundin T, Waagstein: Intravaginal electrical stimulation: clinical experiments on

- bladder inhibition. Scand J Urol Nephrol Suppl 44 : part 4, 1978
- 32) Plevnik S, Janez J : Maximal electrical stimulation for urinary incontinence : report of 98 cases. Urology 14 : 638-645, 1979
- 33) Nakamura M, Sakurai T : Bladder inhibition by penile electrical stimulation. Br J Urol 56 : 413-415, 1984
- 34) Fall M, Lindstrom S : Electrical Stimulation : a physiological approach to the treatment of urinary incontinence. Urol Clin North Am 18 : 393-407, 1991
- 35) Ohlsson BL, Lindstrom S, Erlandson BE, Fall M : Effects of some different pulse parameters on bladder inhibition and urethral closure during intravaginal electrical stimulation : an experimental study in the cat. Med Biol Eng Comput 24 : 27-33, 1986
- 36) Fall M : Does electro-stimulation cure urinary incontinence? J Urol 131 : 664-667, 1984
- 37) Fall M, Ahlstrom K, Carlsson CA, Ek A, Erlandson B-E, Frankenberg S, Mattiasson A : Contelle : pelvic floor stimulator for female stressurge incontinence. A multi-center study. Urology 27 : 282-287, 1986
- 38) Eriksen BC, Bergmann S, Mjølnerod OK : Effect of anal electrostimulation with the 'Incontan' device in women with urinary incontinence. Br J Obstet Gynaecol 94 : 147-156, 1987
- 39) Plevnik S, Janez J, Vrtacnik P : Short-term electrical stimulation : home treatment for urinary incontinence. World J Urol 4 : 24-26, 1986
- 40) Nakamura M, Sakurai T, Sugao H, Sonoda T : Maximum electrical stimulation for urge incontinence. Urol Int 42 : 285-287, 1987
- 41) Eriksen BC : Maximal electrostimulation of the pelvic floor in female idiopathic detrusor instability and urge incontinence. Neurourol Urodyn 8 : 219-230, 1989
- 42) Fossberg E, Sorensen S, Ruutu M, Bakke A, Stien R, Henriksson L, Kinn AC : Maximal electrical stimulation in the treatment of unstable detrusor and urge incontinence. Eur Urol 18 : 120-123, 1990
- 43) Zollner-Nielsen M, Samuelsson SM : Maximal electrical stimulation of patients with frequency, urgency and urge incontinence. Report of 38 cases. Acta Obstet Gynecol Scand 71 : 629-631, 1992
- 44) Caputo RM, Benson JT, McClellan E : Intravaginal maximal electrical stimulation in the treatment of urinary incontinence. J Reprod Med 38 : 667-671, 1993
- 45) McGuire EJ, Zhang SC, Horwinski ER, Lytton B : Treatment of motor and sensory detrusor instability by electrical stimulation. J Urol 129 : 78-79, 1983
- 46) Vodusek DB, Light JK, Libby JM : Detrusor inhibition induced by stimulation of pudendal nerve afferents. Neurourol Urodyn 5 : 381-389, 1986
- 47) Janez J, Plevnik S : Perineal percutaneous needle pudendal nerve stimulation for urinary incontinence. Proceedings of the Second Joint Meeting of International Continence Society and Urodynamic Society, Aachen, 127-128, 1983
- 48) Okada N, Igawa Y, Ogawa A, Nishizawa O : Transcutaneous electrical stimulation of thigh muscles in the treatment of detrusor overactivity. Br J Urol 81 : 560-564, 1998
- 49) Cook AJ, Woolf CJ, Wall PD, McMahon SB : Dynamic receptive field plasticity in rat spinal cord dorsal horn following C-primary afferent input. Nature 325 : 151-153, 1987

(10. 8. 17 受稿)