

過活動膀胱の病態と発生メカニズム 神経因性膀胱を中心に

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2007-10-26 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 横山, 修, 秋野, 裕信, 三輪, 吉司 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10098/1140

過活動膀胱の病態と 発生メカニズム

— 神経因性膀胱を中心に —

福井大学泌尿器科学講座

教 授 横 山 よこやま

助教授 秋 野 あきのの

講 師 三 輪 みやま

吉 裕 よしのひろ
司 信 修 しのぶのおさむ

【要 旨】

過活動膀胱とは、「尿意切迫感を有し、通常は頻尿および夜間頻尿を伴い、切迫性尿失禁が伴うこともある」と定義される症状候群である。わが国でも多くの患者が存在するであろう、と最近の疫学調査から推定されている。

過活動膀胱の原因としては、神経の障害に起因するものと神経障害が見出されない（非神経因性）ものがあり、後者には前立腺肥大症のような下部尿路閉塞、骨盤底の脆弱化、加齢、特発性などの原因が想定されている。前者は脳血管障害、各種の神経変性疾患、脊髄損傷などの脊髄疾患等が原因となり、これらで神経因性膀胱として包括されていた。これらの疾患が、どのようなメカニズムで過活動膀胱を生じさせるのかについて概説する。

◆キーワード

過活動膀胱
神経因性膀胱
蓄尿症状
排尿症状
尿意切迫感

はじめに

正常な膀胱尿道機能（以下、下部尿路機能）は尿を溜める（蓄尿）機能と、尿を排出する（排尿）機能から構成されている。

種々の原因で下部尿路機能が障害されると、蓄尿症状や排尿症状が現れる。蓄尿症状には昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁があるが、特に、尿意切迫感を有する状態を過活動膀胱

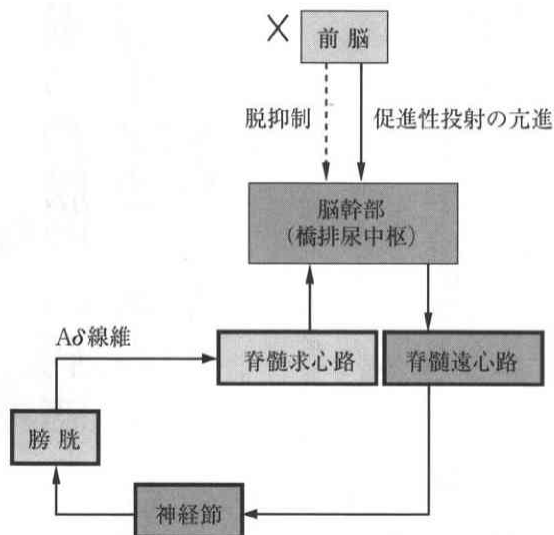
(overactive bladder : OAB) として別に定義することとなった¹⁾。急に起こる、抑えきれない強い尿意を尿意切迫感という。国際禁制学会ではこの症状を必須とし、通常は頻尿を伴い、切迫性尿失禁は必須でない症状候群を過活動膀胱と定義したのである。

日本排尿機能学会が行った疫学調査によれば、四〇歳以上の男女四四七〇人のうち、過活動膀胱の条件を排尿回数が一日八回以上、かつ尿意切迫感が週一回以上あるものとする、全体の一二・四％であることが判明した²⁾。

この割合は欧米の一六・六％に匹敵するものであり、わが国においては約八一〇万人が過活動膀胱であろうと推測される。この過活動膀胱の原因となる疾患はさまざまであり、表1のようにまとめられる。

原因疾患がはっきりしなくても実際の治療を始めてしまうことも多いが、原因を知ることが、その治療に際し、薬物療法、行動療法、電気磁気刺激療法、手術療法といった選択肢のどれが有効か、

図1 脳血管疾患に伴う過活動膀胱の発生機序



脳幹部より上位の中樞は、排尿中枢に対し抑制的にコントロールしており、上位中枢の障害により脱抑制が生じ、過活動膀胱が生じると考えられてきた。しかし、上位中枢からの促進性投射の亢進も大きな原因になっていると考えられる。

表1 過活動膀胱の病因

1. 神経因性

1) 脳幹部橋より上位の中樞の障害

脳血管障害、パーキンソン病、多系統萎縮症、痴呆、脳腫瘍、脳外傷、脳炎、髄膜炎

2) 脊髓の障害

脊髓損傷、多発性硬化症、脊髓小脳変性症、脊髓腫瘍、頸椎症、後縦靱帯骨化症、脊柱管狭窄症、脊髓血管障害、脊髓炎、二分脊椎

2. 非神経因性

1) 下部尿路閉塞

2) 加齢

3) 骨盤底の脆弱化

4) 特発性

何が無駄かを見極める上で重要である。
以下に、原因疾患のうちの神経障害に起因する過活動膀胱、すなわち神経因性膀胱について解説する。

一、脳幹部橋より上位の中樞の障害

(1) 脳血管障害

医療の進歩とともに脳血管疾患死亡率は減少しているが、反面その有病率は増加し、「寝たきり」老人の四割近くが脳血管障害に起因しているとされている。「寝たきり」を寝たきりにさせない方策としても、尿失禁などの排尿管理は重要である。

脳血管障害には急激に片麻痺や意識障害を来す脳卒中と多発性脳梗塞(多発性小窩状態)とがあり、どちらも過活動膀胱を来す可能性がある。過活動膀胱は脳卒中急性期からみられ、次第に減少するが、慢性期に至っても継続する例(三〜五割)も多い。大脳半球前部に病変を有するものが多いが、内包、基底核(特に被殻部)、視床病

変でも蓄尿障害が多くみられる。夜間頻尿、切迫性尿失禁、失禁を伴わない尿意切迫感、昼間頻尿が多い。

脳血管疾患に伴って認められる過活動膀胱は、脳幹部橋排尿中枢に対する前脳からの抑制性投射が脳の病変により障害されるため、すなわち脱抑制がその原因であると考えられていた。しかし脳梗塞動物モデルを用いた研究の結果、前脳からの抑制性投射の障害も一因であるが、むしろ脳幹に対する促進性投射の亢進が大きな原因であると考えられる(図1)。

また、大脳基底核や視床にのみ病変がある症例では外尿道括約筋機能は保たれており、膀胱不随意収縮が生じて外尿道括約筋を収縮させて尿の漏出をこらえることができる。しかしながら、大脳皮質や内包に病変のある多くの症例においては外尿道括約筋機能が障害されており、膀胱不随意収縮に打ち勝つことができずに尿失禁となる。さらに、膀胱充滿時の知覚障害も切迫性尿失禁に関与している。

脳血管障害後遺症として過活動膀胱を訴え、さらに多量の残尿などの排尿症状を認めることがある。通常は前立腺肥大症などの下部尿路閉塞の合併によることが多いが、膀胱平滑筋自身の収縮障害によることもある。

(2) パーキンソン病

パーキンソン病は中高年に発病し、安静時の手足の粗大な振戦、小刻み歩行、寡動、筋強剛などを特徴とし、緩徐進行性の代表的な錐体外路系変性疾患である。パーキンソン病では三五〜七〇%に下部尿路機能障害がみられるとされているが、排出障害より蓄尿障害が多い。両者の症状を併せ持つ症例も少なくない。一般に、パーキンソン症状が重度になるにつれ、下部尿路機能障害の頻度は増加する。ただし、パーキンソン病治療薬による症状の修飾もあるので注意が必要である。

腹側被蓋野からの投射系あるいは黒質緻密部から線条体へのドーパミンニューロン投射系は排尿反射を調節している。ドーパミンのD₁受容体を介する投射系は橋排尿

中枢に対して抑制性に作用し、D₂受容体を介する投射系は脳幹部を介して排尿反射を促進すると報告されている²⁰⁾。

パーキンソン病の神経病理の特徴は、黒質緻密部のドーパミンニューロンの変性脱落が線条体のドーパミン濃度の著明な減少をもたらすことに起因する。パーキンソン病の運動障害に関与しているのがD₂受容体の不全であり、排尿反射の亢進にはD₁受容体への入力障害が原因とされている²¹⁾。

(3) 多系統萎縮症

シャイ・ドレーガー症候群の病理学的特徴は自律神経系の変性だけでなく、小脳、錐体外路、錐体路、脊髄などの多系統の変性を伴うため、シャイ・ドレーガー症候群のことを多系統萎縮症 (multiple system atrophy) と呼ぶことがある。

一方、シャイ・ドレーガー症候群の最終的な病理像はこれまでのオリブ橋小脳萎縮症や線条体黒質変性症の病変の分布と重複するため、これらの三つの疾患をまとめて多系統萎縮症と総称すること

がある。つまり、病初期にはシャイ・ドレーガー症候群は自律神経症状が、オリブ橋小脳萎縮症では小脳症状が、線条体黒質変性症ではパーキンソン症状が中心であるが、中には初期からそれらが混在している移行型がみられたり、進行期にはすべてがみられるようになることも多い。最終的にはこれら三つの疾患は区別がつけにくくなり、病理学的にも多系統萎縮症と呼ぶしかない像を呈することが多い。

多系統萎縮症の六〇%は診断時あるいは診断前に下部尿路症状が認められる。神経障害は排尿反射中枢に対し脱抑制という形で蓄尿症状を生じさせる。初発症状は尿意切迫感、頻尿、切迫性尿失禁が多い。しかし、進行するにつれて橋や仙髄に障害が及んで尿道括約筋障害から排尿症状が出現してくる。シャイ・ドレーガー症候群では、膀胱像にて膀胱頸部の開大が特徴とされる²²⁾。

(4) 痴呆

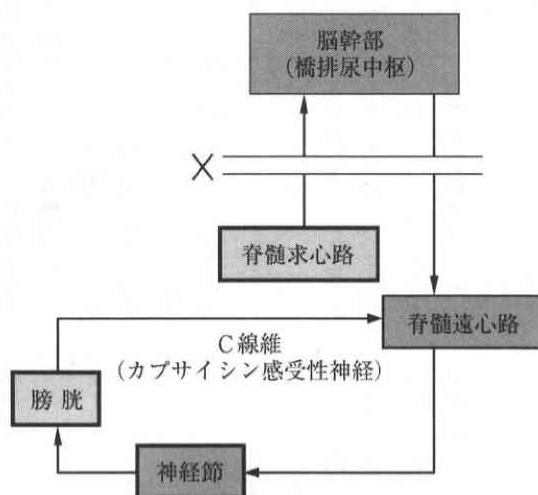
痴呆とは、①後天的に生じた知的能力の低下である、②持続性、

多くは回復が困難である、③脳の器質的障害に基づく、④意識障害によるものではない、と定義される。臨床的には記憶、見当識、判断、理解の障害などの中核的症状に加えて、抑うつ、自発性低下、睡眠障害、幻覚、徘徊、過食、尿失禁などの随伴症状を呈する。

高齢化社会に伴いその数は増加し、厚生労働省の推計によると、一九九五年では六五歳以上の老人人口の六・九%、二〇一〇年は八・一%、二〇二〇年には八・九%と推計されている。以前は脳血管性痴呆が多かったが、近年はアルツハイマー型痴呆が多くなってきた。

アルツハイマー病は、記憶障害で発症した後、進行性の経過を辿り、最終的には慢性植物状態に至る経過の長い疾患である。尿失禁も初期は機能的尿失禁であるが、次第に切迫性尿失禁となる。マイネルト基底核から大脳皮質に投射しているアセチルコリン神経の変性・脱落がその初期においては特徴的で、病態を規定している。大脳皮質ムスカリン受容体は排尿反

図2 脊髄疾患に伴う過活動膀胱の発生機序



核上型脊髄損傷では、本来のAδ線維に代わってC線維が求心路を形成するようになるため、易刺激性を獲得するようになる。

射中枢に対して抑制性に投射することが報告されているが²⁾、痴呆に伴い、この抑制系の障害が蓄尿障害をもたらしている可能性がある。

二、脊髄の障害

(1) 脊髄損傷

一九九〇～九二年の三年間の疫学調査の結果、神経学的欠落所見を示したFrankel A～Dの症例は、人口一〇〇万人当たり四〇・

二人で、男性が女性より約三倍多いとされている²⁾。そのうち頸髄損傷が七五%と最も多い。脊髄損傷は受傷部位の高さにより核上型(仙髄より上位の損傷)、核型(仙髄)、核下型(仙髄より下位の損傷)に分類される。

脊髄損傷の急性期には完全尿閉となるが、回復期、固定期になるに従い排尿反射が回復してくる。過活動膀胱が問題となるのは通常核上型損傷である。膀胱の圧受容

体、温痛覚受容体からの情報は、それぞれ膀胱の求心路を形成するAδ線維(有髄)とC線維(無髄)により、骨盤神経、下腹神経を経てS2-S4、あるいはTh11-L2の後根神経節に運ばれ、ここから脊髄内のニューロン(後角)に伝えられる。Aδ線維は排尿閾値を決定する。C線維は正常状態では機能しないとされる。

仙髄より上位の脊髄の損傷で見られる排尿反射の亢進は、神経反射経路の再構築がなされるためと考えられている²⁾。すなわち、ネコ、おそらくヒトでも本来のAδ線維に代わってC線維が求心路を形成し、易刺激性を獲得するようになる(図2)。この神経反射経路の再構築に関与しているのが神経成長因子(NGF)であろうと予想されている¹⁴⁾。

(2) 多発性硬化症

多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)は中枢神経白質の炎症性脱髄を特徴とし、典型的には二〇～三〇歳代で発症、二・一で女性に多く、再発と寛解を繰り返しながら慢性的に進行する疾患で

ある。日本人におけるMSの有病率は一〇万人当たり一～四人で、北欧や北米の白人一〇万人当たり二〇～二〇〇人に比較するとかなり低い。

臨床症状としては、四肢の異常知覚、視力障害などの知覚障害で発症することが多く(三〇～四〇%)、また歩行障害、運動麻痺で発症することもある(二〇%程度)。最も多いのは錐体路症状、視神経症状、知覚障害、失調症などである。

下部尿路機能障害を初発とする症例は二～一六%程度で、これ以外にも直腸障害や性機能障害などの自律神経障害を初発症状とする症例もあるとされている。Litwilerらによる二二の文献集計¹⁵⁾では、一八八二例のMS症例中六二%に排尿筋過活動、二五%に排尿筋外尿道括約筋協調不全(detrusor-sphincter dyssynergia)、排尿筋低活動は二〇%であったと報告されている。逆に、本邦においては蓄尿症状よりも排尿症状が多いとされている。

本邦と欧米との症状の差は、中

中枢神経系に存在する病巣部（脱髄性の斑、MS plaque）の部位の差に起因している。すなわち、仙髄領域より上、あるいは脊髄より上位の中枢神経に存在するMS plaqueにより蓄尿症状が生じ、仙髄のMS plaqueにより排尿症状と陰部神経障害が引き起こされると考えられる。実際、欧米人では脊髄より上位の中枢に六〇～九〇％の割合でMS plaqueがみられたと報告されている¹⁶⁾。

おわりに

これまでは泌尿器科医が行う尿流動態検査のうちの膀胱内圧測定で、膀胱不随意収縮が認められる時、これを過活動膀胱と定義してきたのであるが、二〇〇二年からはこれを蓄尿症状のみで定義するようになったのである。この背景にはより多くの症例をノミネットし、より積極的に治療しようという意図が窺える。

過活動膀胱のプライマリケアは泌尿器科というよりも一般医の手に渡った感があるが、難治性の症例が泌尿器科医に紹介されてくる

ことも多くなると推測される。病診連携のもとに対処すべき疾患であると考えられる。

現在、日本排尿機能学会が中心となり、過活動膀胱診療ガイドラインを作成中である。

〔文 献〕

- 1) Abrams P, et al: Neurotrol Urodyn 21: 167, 2002. 2) 本間之夫, 他: 日排尿会誌 14 (2): 266, 2003.
- 3) Sakakibara R, et al: Urogynecol J 10: 192, 1999. 4) Yokoyama O, et al: Exp Neurol 163: 469, 2000.
- 5) Khan Z, et al: Urology 32: 256, 1990. 6) Griffiths D: Behav Brain Res 92: 151, 1998. 7) Resnick NM, Yalla SV: JAMA 257: 3076, 1987. 8) Yoshimura N, et al: J Pharmacol Exp Ther 286: 228, 1998. 9) Fowler CJ: Brain 122: 1213, 1999. 10) Berger Y, et al: Neurotrol Urodyn 9: 117, 1990.
- 11) Yokoyama O, et al: Neuropharmacology 41: 629, 2001. 12) Shingu H, et al: Paraplegia 33: 183, 1995. 13) deGroat WC, et al: J Auton Nerv Syst 30: S71, 1990.
- 14) Yoshimura N: Prog Neurobiol 57: 583, 1999. 15) Litwiler SE, et al: J Urol 161: 743, 1999. 16) Eardley I, et al: Brit J Urol 68: 81, 1991.