

神経因性 過活動膀胱の病因と発生メカニズム

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2007-12-04 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, 大山, 伸幸, 青木, 芳隆, Yokoyama, Osamu, Akino, Hironobu, Miwa, Yoshiji, Oyama, Nobuyuki, Aoki, Yoshitaka メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10098/1213

過活動膀胱の病因と発生メカニズム 神経因性

KEY WORDS

- 過活動膀胱
- 脳疾患
- 脊髄疾患

福井大学泌尿器科学講座

横山 修, 秋野 裕信, 三輪 吉司
大山 伸幸, 青木 芳隆

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障害や排尿障害が現れる。蓄尿障害には昼間頻尿, 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症候群をOAB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, 40歳以上の男女4,470人のうち, OABの条件を排尿回数が1日8回以上, かつ尿意切迫感が週1回以上ある

ものとする, 全体の12.4%であることが判明した²⁾。この割合は欧米の16.6%に匹敵するものであり, わが国では約810万人がOABであろうと推測される。このOABの原因となる疾患はさまざまである。原因疾患がはっきりしなくても実際の治療をはじめてしまうことも多いが, 原因を知ることは, 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, 何が無駄かを見極めるうえで重要である。原因疾患のうち神経障害に起因するOABについて解説する。

I. 脳幹部橋より上位の中枢の障害

1. 脳血管障害

医療の進歩と共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

Pathophysiology of the neurogenic overactive bladder.

Osamu Yokoyama(教授)
Hironobu Akino(助教授)
Yoshiji Miwa(講師)
Nobuyuki Oyama(講師)
Yoshitaka Aoki

増加し、「寝たきり」老人の4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きた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OABをきたす可能性がある。OAB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(3～5割)も多い。大脳半球前半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³⁾。脳血管疾患に伴って認められるOAB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から、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)⁴⁾。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。しかし大脳皮質や内包に病変のある多くの症例で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⁵⁾。さらに膀胱充満時の知覚障害も切迫性尿失禁に関与している⁶⁾。脳血管障害後遺症としてOABを訴え、さらに多量の残尿などの排尿障害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⁷⁾。

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35～70%に排尿障害がみられるとされているが、排尿障害より蓄尿障害が多い。両者の症状を併せもつ症例も少なくない。一般にパーキンソン症状が重度となるにつれ、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パミンニューロン投射系は排尿反射を調節している。ドパミンのD1受容体を介する投射系は橋排尿中枢に対して抑制的に作用し、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⁸⁾。パーキンソン病の神経病理の特徴は、黒質緻密部のドパミンニューロンの変性脱落が線条体のド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⁹⁾。

3. 多系統萎縮症

(multiple system atrophy)

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)ということがある。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3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

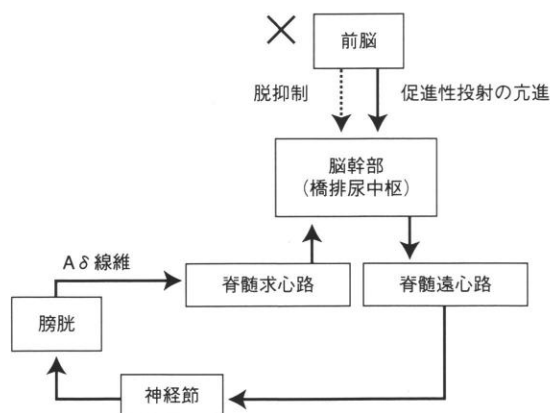


図1. 脳疾患に伴うOABのメカニズム

脳幹部より上位の中枢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、OAB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となっていると考えられる。

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、なか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3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60%が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障害を生じさせる。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橋や仙髄に障害が及んで尿道括約筋障害から排尿障害が出現してくる。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¹⁰⁾。

4. 認知症

認知症とは、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、1995年は65歳以上の老人人口の6.9%、2010年は8.1%、2020年には8.9%とされている。以前は脳血管性認知症が多かったのであるが、近年はアルツハイマー型認知症が多くなってきている。アルツハイマー病は、記憶障害で発症した後、進行性の経過をたどり、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射中枢に対し抑制的に投射することが報告されているが¹¹⁾、認知症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。

II. 脊髄の障害

1. 脊髄損傷

1990年から1992年までの3年間の疫学調査の結果、神経学的欠落所見を示したFrankel AからDの症例は、人口100万人あたり40.2人で、男性が女性より約3倍多いとされている¹²⁾。そのうち頸髄損傷が75%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。OAB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A δ 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。A δ 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み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¹³⁾。すなわち、ネコ、おそらくヒトでも本来のA δ 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参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20~30歳代で発症、

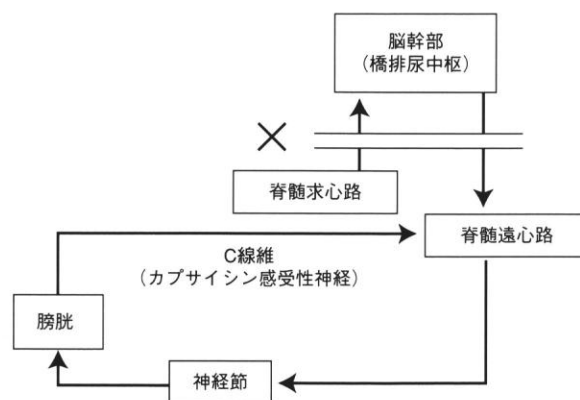


図2. 脊髄疾患に伴うOABのメカニズム

核上型脊髄損傷では、本来のA δ 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。

2 : 1 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10万人あたり1～4人で、北欧や北米の白人10万人あたり20～200人に比較するとかなり低い。臨床症状は四肢の異常知覚、視力障害などの知覚障害で発症することが多く(30～40%)、また歩行障害、運動麻痺で発症することもある(20%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。排尿障害を初発とする症例は2～16%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。Litwillerらによる22の文献集計では、1,882例のMS症例中62%に排尿筋過活動、25%に排尿筋外尿道括約筋協調不全(detrusor-sphincter dyssynergia)、排尿筋低活動は20%であったと報告されている¹⁵⁾。逆に、本邦においては蓄尿障害よりも排尿障害が多いとされている。

わが国と欧米との症状の差は、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により蓄尿障害が生じ、仙髄のMS plaqueにより排尿障害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60～90%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、膀胱不随意収縮がみとめられるとき、これをOABと定義してきたのであるが、2002年からはこれを蓄尿障害のみにて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ートし、より積極的に治療しようという意図がうかがえる。OAB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。

文 献

- 1) Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al : The Standardization of terminology of lower urinary tract function : report from the Standardization Subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 21 : 167 - 178, 2002
- 2) 本間之夫, 柿崎秀宏, 後藤百万, 他 : 排尿に関する疫学的研究. *日本排尿機能学会雑誌* 14 : 266 - 277, 2003
- 3) Sakakibara R, Fowler CJ, Hattori T : Voiding and MRI analysis of the brain. *Urogynecol J* 10 : 192 - 199, 1999
- 4) Yokoyama O, Yoshiyama M, Namiki M, et al : Role of the forebrain in bladder overactivity following cerebral infarction in the rat. *Exp Neurol* 163 : 469 - 476, 2000
- 5) Khan Z, Starer P, Yang WC, et al : Analysis of voiding disorders in patients with cerebrovascular accidents. *Urology* 32 : 256 - 260, 1990
- 6) Griffiths D : Clinical studies of cere-

- bral and urinary tract function in elderly people with urinary incontinence. *Behav Brain Res* 15 : 151 - 155, 1998
- 7) Resnick NM, Yalla SV : Detrusor hyperactivity with impaired contractile function. *JAMA* 257 : 3076 - 3081, 1987
- 8) Yoshimura N, Mizuta E, Yoshida O, et al : Therapeutic effects of dopamine D1/D2 receptor agonists on detrusor hyperreflexia in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned parkinsonian cynomolgus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 286 : 228 - 233, 1998
- 9) Fowler CJ : Neurological disorders of micturition and their treatment. *Brain* 122 : 1213 - 1231, 1999
- 10) Berger Y, Salinas J, Blaivas J : Urodynamic differentiation of Parkinson disease and the Shy-Drager syndrome. *Neurourol Urodyn* 9 : 117 - 121, 1990
- 11) Yokoyama O, Ootsuka N, Komatsu K, et al : Forebrain muscarinic control of micturition reflex in rats. *Neuropharmacology* 41 : 629 - 638, 2001
- 12) Shingu H, Ohama M, Ikata T, et al : A nationwide epidemiological survey of spinal cord injuries in Japan from January 1990 to December 1992. *Paraplegia* 33 : 183 - 188, 1995
- 13) deGroat WC, Kawatani M, Hisamitsu T, et al : Mechanisms underlying the recovery of urinary bladder function following spinal cord injury. *J Auton Nerv Syst* 30 : S71 - S77, 1990
- 14) Yoshimura N : Bladder afferent pathway and spinal cord injury : possible mechanisms inducing hyperreflexia of the urinary bladder. *Prog Neurobiol* 57 : 583 - 606, 1999
- 15) Litwiller SE, Frohman EM, Zimmern PE : Multiple sclerosis and the urologist. *J Urol* 161 : 743 - 757, 1999
- 16) Eardley I, Nagendran K, Lecky B, et al : Neurophysiology of the striated sphincter in multiple sclerosis. *Brit J Urol* 68 : 81 - 88, 1991