

脳血管障害・痴呆に伴う排尿障害

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, 三輪, 吉司, 大山, 伸幸 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10098/1215

脳血管障害・痴呆に伴う排尿障害

横山 修 福井大学医学部泌尿器科学教授
三輪吉司 福井大学医学部泌尿器科学講師
大山伸幸 福井大学医学部泌尿器科学講師

1 神経因性過活動膀胱

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、現在「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。そのほとんどが「オムツ」をしているのも事実である。また、急速な高齢化社会を迎え、高齢痴呆老人の排尿障害が医学的、社会的問題になってきている。「寝たきり」を寝たきりにさせない方策としても排尿障害、特に尿失禁などの過活動膀胱対策は重要である。

昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、尿失禁(切迫性、腹圧性)などの蓄尿症状、尿勢低下、尿線途絶、尿線分割、腹圧排尿、排尿遅延、終末滴下などの排尿症状、残尿感、排尿後滴下などの排尿後症状を併せて下部尿路症状(Lower Urinary Tract Symptoms: LUTS)とよぶ。このなかで蓄尿症状のみを特に取りあげて別に定義したものが過活動膀胱である。2002年に発表されたICS(国際禁制学会)用語標準化によれば、過活動膀胱(overactive bladder: OAB)とは尿意切迫感を主症状とし、通常は頻尿や夜間頻尿を、時には切迫性尿失禁を伴う症状症

候群と定義されている¹⁾。病因としては神経因性(neurogenic)と非神経因性(non-neurogenic)のものがあ(表1)、前者に脳血管障害、痴呆が含まれる。本稿では脳血管障害、痴呆にみられる過活動膀胱について解説する。

2 脳血管障害における過活動膀胱の病態

血栓性梗塞では、動脈硬化による血管狭窄部位に

表1 過活動膀胱の病因

I 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) 脊髄の障害	脊髄損傷、多発性硬化症、脊髄小脳変性症、脊髄腫瘍、頸椎症、後縦靭帯骨化症、脊柱管狭窄症、脊髄血管障害、脊髄炎、二分脊椎
II 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	

一致し、内頸動脈起始部、中大脳動脈水平部、椎骨動脈起始部に多く、塞栓性では内頸動脈遠位端、中大脳動脈水平部遠位端、脳底動脈遠位端分岐部に多くみられる。脳出血は高血圧に起因することが多く、被殻出血(40%)、視床出血(20%)、橋出血、小脳出血の順に多い。

Borrie らによれば脳卒中発症4週後の膀胱内圧測定において症例全体の85%に過活動膀胱が認められ、42%に尿失禁が合併していたと報告している²⁾。蓄尿症状は一般に脳血管障害の58~85%にみられ、前頭葉、前頭側頭頭頂葉、前頭頭頂後頭葉などの大脳半球前半部に病変を有するものが多い。内包、基底核(特に被殻部)、視床病変でも蓄尿症状が多くみられる。さらに、左側病変では尿失禁、右側病変では排出障害と頻尿が多いとされている。一方脳幹部の病変では排出障害の頻度が高くなり、尿閉もみられるが、排出・蓄尿状が共にみられるという報告もある³⁾。尿道括約筋機能に関しては、基底核、視床にのみ病変を有する症例では正常とされ、膀胱の不随意収縮が生じても多くはこらえることができる。大脳皮質や内包に病変を有する症例は尿道括約筋を収縮させることができず尿失禁となる。これを un-inhibited relaxation of the sphincter という⁴⁾。この無抑制弛緩は21~38%の頻度で認められている。尿道括約筋機能は急性期と慢性期の間で大きな変化はないとされている。Wein は膀胱の収縮性が障害されていない限り排尿筋外尿道括約筋協調不全(Detrusor-Sphincter Dyssynergia : DSD)は存在しないと、poor flow rate や high residual volume は前立腺が原因であると述べている⁴⁾。実際、膀胱不随意収縮に伴ってみられる sphincter flare は尿意を我慢しようとしたためであると思われる。

過活動膀胱のメカニズム

脳血管障害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障害により downregulation されるため、すなわ

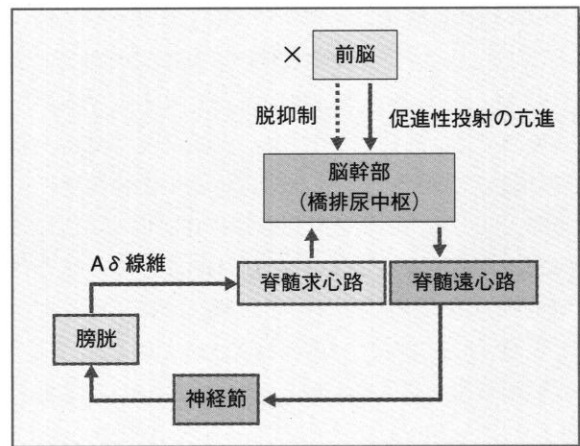


図1 脳血管障害に伴う過活動膀胱の発生メカニズム
脳幹部より上位の中枢は排尿中枢に対し抑制的にコントロールしており、上位中枢の障害により脱抑制が生じ、過活動膀胱が生じると考えられてきた。しかし上位中枢からの促進性投射の亢進も大きな原因になっていると考えられる。

ち脱抑制がその原因であると考えられていた(図1)。しかし脳梗塞ラットを用いた除脳実験の結果、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 upregulation が大きな原因であると考えられた⁵⁾。

アセチルコリン(acetylcholine : ACh)系には5つのムスカリン受容体サブタイプ(M₁~M₅)が報告されている。M₁、M₃、M₅受容体は phospholipase C を活性化し、細胞内興奮性伝達に関与しているが、M₂、M₄は adenylyate cyclase 活性を下げて抑制性伝達に関わっている。現在各サブタイプを明確に区別しうる選択性の高い特異的リガンドは発見されていないので、各サブタイプが脳内で排尿反射に対しどのような役割を果たしているかはあまりよくわかっていない。これまでの研究によれば、M₁受容体を介して大脳皮質に ACh 神経線維を投射するマイネルト(Meynert)基底核神経細胞は、記憶、認知機能をつかさどっていると言われている。両側のマイネルト基底核にグルタミン酸受容体のアゴニストであるイボテン酸を微量注入し、その興奮毒性を利用して変性脱落させ痴呆ラットを作成する⁶⁾。この

ラットの膀胱容量は正常ラットのそれに比べ半分以下になっていた。脳梗塞に伴い大脳皮質の病変ではこの M₁受容体を介する投射系が障害を受けることも原因で過活動膀胱が生じるものと考えられる。脳内において ACh ニューロンはいくつかの細胞群を形成しているが、橋背外側被蓋に存在する細胞群は睡眠、覚醒に関与しているといわれている。橋背外側被蓋の M₂受容体を介する投射系は排尿反射に対し促進性に作用していると報告されている⁶⁾。

脳梗塞後の過活動膀胱には ACh 系ばかりでなくドーパミン (dopamine : DA) 系、そのなかでも D₂ 受容体を介する促進系の亢進も膀胱容量の減少に関与している⁵⁾⁷⁾。脳梗塞による頻尿、尿失禁には D₂ 受容体選択性のアンタゴニストも治療の選択肢のひとつになりうるものと考えられる。

3 痴呆における過活動膀胱の病態

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狀に加えて、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65歳以上の老人人口の6.9%、2010年8.1%、2020年には8.9%とされている。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ている。

脳血管性痴呆は早期から尿失禁を伴う。その特徴については前述した。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。特に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。痴呆に伴う尿失禁

は、排尿反射の異常のみで生じるわけではなく、認知障害に起因する尿失禁、すなわち「トイレの場所がわからない」「他の場所をトイレと間違える」などの機能性尿失禁もみられる。意欲の低下が目立つ場合には「促さないとトイレに行かず尿失禁となる」など、意欲障害に基づく機能性尿失禁もみられる。また、痴呆・意欲の低下があると化粧、整髪、衣服などへの無関心とともに、清潔に対する無関心もみられ、尿失禁があっても介護者へ教えなくなる。この状態は、介護者からみるとしばしば尿意の低下と表現される。このように初期は機能性尿失禁であるが、次第に切迫性尿失禁となる。運動障害と認知・意欲障害が極めて高度になると、いわゆる寝たきり状態を呈する。この状態では尿失禁・便失禁があっても介護者には全く訴えず、無動無言 akinetic mutism (失外套状態 apallic state) のため全介助が必要になる⁸⁾。この時期の尿路管理は多額の医療費を必要とし極めて重大な問題となってくる。

過活動膀胱のメカニズム

アルツハイマー病患者の大脳皮質、海馬、扁桃体などにおいて ACh の合成酵素コリン・アセチル転移酵素 (cholineacetyltransferase : CAT) 活性が著しく低下することが知られている。しかも前シナプスの部分に起こっていることから、大脳皮質に ACh 神経線維を投射している Meynert 基底核神経細胞の脱落がその原因とされている。また海馬に投射している ACh 神経線維の起始部である中隔野の変性も考えられている。現在のところラットを用いたアルツハイマー病の病態モデルはいまだ発見されておらず、ACh 機能低下説を基盤とした前述のような症状モデルが用いられている。

oxotremorine M は非選択性的のアゴニストであるが、これを前述の痴呆ラットの脳室内に投与すると膀胱容量の増大がみられることを報告した⁹⁾。しかしながら痴呆に伴う排尿反射の亢進、膀胱容量の減少は、この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系の機能低下のみに起因するものではなく、グルタミン酸やドーパミン系などの他の神経伝達物質を介す投射系の機能低下も関与すると考えられる。実際痴呆ラットの脳室内に oxotremorine M を投与して得られる膀胱容量の増大は約40%程度である。

4 治療方針

治療前または治療中に膀胱過伸展が起こったり、頻回に尿路感染が生じたりすると排尿筋自体に非可逆的な変化が起こり、他の神経症状が回復しても排尿障害が治らないことがある。治療の原則はまず合併した尿路感染症、下部尿路通過障害を治療した後に蓄尿障害の治療を開始する。その際、低圧蓄尿低圧排尿を目指す。痴呆は進行性の経過をたどることが多く、高次脳機能の低下とともに排尿管管理も困難となってくることが多い。排尿環境の整備とともに排尿誘導や排尿介助を行う介護者の献身的介助に期待せざるをえないのも事実である。脳血管障害でも痴呆でも、病期により病態が変化することがあり、また介護者の有無、住宅環境により排尿管管理の方針が変わってくる可能性があることを念頭に置かなければならない。

5 診断

過活動膀胱は症状のみで診断する。その際、検尿にて血尿や尿感染の有無をチェックし、また残尿の有無も超音波検査にて評価する。また、排尿記録 (frequency-volume chart) は日常の排尿状況に関する多くの情報を提供し、大変有用である。脳血管障害・痴呆患者では昼夜の排尿回数が増加し、1回排尿量の減少が認められ、また夜間多尿を示す例も少なくない。過活動膀胱診療ガイドラインによれば、脳血管障害や痴呆に起因する過活動膀胱 (神経因性過活動膀胱) は初期評価の後、泌尿器科専門医への

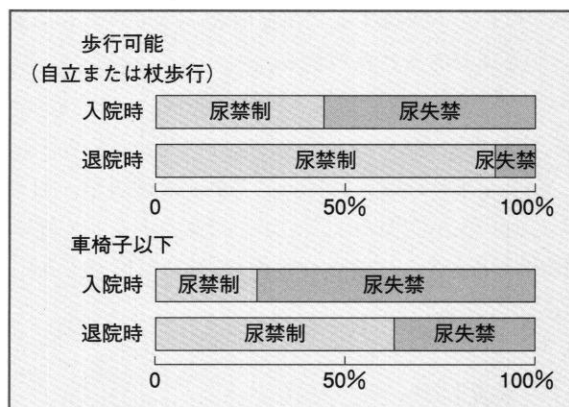


図2 尿失禁と歩行能力

コンサルトが推奨されている⁹⁾。軽症例では抗コリン剤を用いた初期治療を始めることも多いかと思われるが、血尿、残尿が多い、抗コリン剤抵抗例では専門医に早期から紹介すべきと思われる。

痴呆の程度および下肢運動機能の回復時期と排尿の自立とは互いに連関していると報告されている¹⁰⁾。したがって受診時の知能スケール、ADL および排尿動作を記載する必要がある。

6 保存的治療

1. リハビリテーション

富山県高志リハビリテーション病院において、脳血管障害にて泌尿器科を受診した症例について、排尿機能とリハビリテーションの相関に関してまとめたのが図2である。入院時尿失禁を有していても歩行可能(退院時)となる症例は尿禁制を獲得することが多い。しかし、車椅子以下の移動能で推移した症例では入院時の尿禁制率は低く、また退院時の尿禁制獲得も悪い結果であった。膀胱機能と言語能力に関しては入院時の障害の有無と膀胱機能との間に有意な差はみられなかったが、全失語の症例では93%に過活動膀胱が認められた。痴呆症例ではその77%に過活動膀胱が認められた。このように排尿機能とリハビリテーションは密接に関連している。尿失禁症

例では、オムツはずしに積極的なリハビリテーションが必要であると思われる。

2. 生活指導

過剰な水分摂取・カフェイン摂取の抑制や、トイレに近い生活空間の工夫、ポータブルトイレや採尿器の使用、さらに着衣の工夫(着脱に手間がかからない)も有効である。

3. 膀胱訓練

少しずつ排尿間隔を延長させ膀胱容量を増加させる訓練法で、切迫性あるいは混合性尿失禁に有効との報告がある¹¹⁾。大脳皮質による排尿抑制機能の改善、大脳皮質による膀胱充満時の尿道収縮刺激機能の改善、あるいは求心性知覚インパルスの中枢での modulation がそのメカニズムとされている。

4. 排泄介助

専門医が患者の排尿状態や環境因子を把握したうえで、介護者や看護者に指導するもので、時間排尿誘導とパターン排尿誘導がある。後者は排尿日誌より、排尿間隔・1日の排尿パターンを把握し尿失禁が起こる前に、トイレ誘導を介護・看護者が行う。

5. 集尿器、尿失禁防止器具

ADL レベルに適合した各種排泄用具が考案されている。オムツですべてを間に合わせる不合理さは回避しなければならない。

6. 薬物療法

抗コリン(抗ムスカリン)剤が蓄尿障害に対する第一選択となる。この際下部尿路通過障害を有する症例には α_1 ブロッカーの併用を行う。しかし、抗コリン剤の多くは血液脳関門を比較的低濃度ではあるが通過する。脳アセチルコリン細胞群は脳の高次機能、すなわち記憶・学習・認知・睡眠・覚醒などに関わっており、また脳血管障害患者や痴呆患者では

脳アセチルコリン系の機能低下がみられることより、頻尿・尿失禁治療に伴い抗コリン剤がさらに高次脳機能を障害する可能性がある。特に血液脳関門の破綻を来している脳血管障害患者では注意が必要である。軽度から中等度までのアルツハイマー病の認知・意欲障害に対し中枢性コリン作動薬である塩酸ドネベジル(アリセプト[®])は有効とされているが、尿失禁にも効果があったという報告もある¹²⁾。

7. 電気刺激・神経ブロック

過活動膀胱に対し薬物療法にて切迫性尿失禁がコントロールできない時に適応となる。神経ブロックは、フェノールグリセリンを両側 S3 仙骨孔より注入する。効果が少ない時には S4 (片側) も追加する。両者ともその長期効果が問題である。

●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) Borrie MJ, Campbell AJ, Caradoc-Davies TH, et al : Urinary incontinence after stroke : a prospective study. *Age Ageing* 15 : 177-181, 1986
- 3) Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, et al : Micturitional disturbance and pontine tegmental lesion : urodynamic and MRI analysis of vascular cases. *J Neurol Sci* 141 : 105-110, 1996
- 4) Wein AJ : Neuromuscular dysfunction of the lower urinary tract and its treatment. in Campbell's Urology Seventh Edition, Walsh PC, et al (eds) : WB Saunder Company, Philadelphia, pp. 953-1006, 1998
- 5) 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
- 6) Yokoyama O, Ootsuka N, Komatsu K, et al : Forebrain muscarinic control of micturition reflex in rats. *Neuropharmacology* 41 : 629-638, 2001

- 7) Yokoyama O, Yoshiyama M, Namiki M, et al :
Glutamatergic and dopaminergic contributions to
rat bladder hyperactivity after cerebral artery
occlusion. *Am J Physiol Regulatory Integrative
Comp Physiol* **276** : R935-R942, 1999
- 8) 榊原隆次, 内山智之, 服部孝道 : 高齢男子尿失禁
の治療. *Geriatric Medicine* **40** : 897-901, 2002
- 9) 山口 脩, 西澤 理, 武田正之, 他 : 過活動膀胱
診療ガイドライン. 日本排尿機能学会 : 2005
- 10) Ouslander JG, Zarit SH, Orr NK, et al : Inconti-
nence among elderly community-dwelling demen-
tia patients : Characteristics, management, and
impact on caregivers. *J Am Geriatr Soc* **38** : 440-
445, 1990
- 11) Wyman JF, Fantl JA, McClish DK, et al : Compa-
rative efficacy of behavioral interventions in the
management of female urinary incontinence. Con-
tinence Program for Women Research Group. *Am
J Obstet Gynecol* **179** : 999-1007, 1998
- 12) Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, et al :
Urodynamic evaluation in Alzheimer's disease be-
fore and after donepezil treatment. 5th Internation-
al Conference on Progress in Alzheimer's and Par-
kinson's Disease, Kyoto, 2001 (abstract)