

脳に加齢と夜間頻尿

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, 青木, 芳隆, 棚瀬, 和弥, 松田, 陽介, 塩山, カ也 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10098/1142

脳に加齢と夜間頻尿

横山 修

福井大学医学部泌尿器科学教授

秋野裕信

福井大学医学部泌尿器科学助教授

青木芳隆

福井大学医学部泌尿器科学

棚瀬和弥

福井大学医学部泌尿器科学

松田陽介

福井大学医学部泌尿器科学

塩山力也

福井大学医学部泌尿器科学

ICS (International Continence Society) が示したnocturia (夜間頻尿) 鑑別のアルゴリズムに従うと, nocturia は①polyuria, ②nocturnal polyuria, ③apparent bladder storage problemsの3つに分類される¹⁾。ICSでは, 24時間の排尿量が2,800ml以上のとき, polyuriaと定義され, 糖尿病(I型, II型), 尿崩症などが代表疾患としてあげられる。nocturnal polyuriaはICSによれば若年成人で夜間尿量が24時間尿量の20%以上, 65歳以上では33%以上と年齢差が存在する¹⁾。

ヒトには成長とともに夜間(睡眠中)は昼間(覚醒時)に比べて排尿回数を少なくする二つのメカニズムが発達する。一つは夜間に抗利尿ホルモンの分泌が昼間の2倍程度に増加し, 夜間尿量を昼間尿量の60~70%前後に減少させる。もう一つは夜間には副交感神経の興奮が抑制され, 膀胱容量が約1.5倍程度に増加する。このような夜間尿量の減少, 夜間膀胱容量の増加により, 3~4歳を過ぎると大部分が夜間尿量を朝まで膀胱に溜めることができるようになる²⁾。しかし40歳を過ぎるころか

ら夜間1回以上トイレに行く人の割合は40%程度みられ, 60歳代では80%内外になると報告されている³⁾。このように夜間頻尿は加齢とともにその頻度が増え, 大きくQOLを損なうこととなる。本稿ではなぜ, 加齢とともに夜間頻尿が増悪するのか, 加齢脳に伴う尿量増加と機能的膀胱容量減少について解説する。

加齢脳と内分泌環境

アルギニンバソプレシン (AVP)

AVP (arginine vasopressin) は視床下部の室傍核, および視上核の大神経内分泌細胞で合成され, その軸索である下垂体茎内を移送されて下垂体後葉に貯蔵された後, 適切な分泌刺激に反応して血中に放出される。第3脳室底部の終板OVLT (organum vasculosum of lamina terminalis) にある浸透圧受容器を介し, 血漿浸透圧1~2mOsm/kg H₂Oの変化にも敏感に反応してAVPが放出される。また頸動脈洞, 大動脈弓や左心房の圧受容体か

らの刺激は迷走神経を介して延髄腹側の孤束核に入り、ここから室傍核、および視上核のAVP産生細胞に伝達される。生理的刺激や薬剤によるAVPの分泌を高齢者で検討した成績では、若年者に比べAVPの分泌が亢進している結果が報告されている。高張食塩水（5%食塩水）負荷では高齢者でも若年者でも血漿浸透圧は同程度に上昇するが、血漿AVPは明らかに高齢者で高値になるという⁴⁾。加齢による腎における尿濃縮力の低下や血管の圧受容器機能の減退に対して、脳からのAVP分泌は加齢に伴って代償性に増加すると理解される。尿のAVP分泌の日内リズムに対する加齢の影響を調べた報告では、若年健康常者のAVP分泌は夜間に増加して睡眠時の抗利尿保持につながるが、高齢者ではこの夜間のAVP分泌増加がみられないため、夜間の多尿がもたらされる⁵⁾。一方、神経変性疾患である多系統萎縮症でもAVP分泌の日内リズムの消失が報告されている。その原因として、視上核の神経細胞脱落と軽度のグリオシスが認められたことより、視床下部下垂体後葉系の神経変性が想定されている⁶⁾。足りないAVPをデスマプレシンで補い、夜間多尿を抑えて夜間頻尿を治療する試みは近年盛んになってきている⁷⁾が、わが国では経口剤がなく鼻腔内投与に限られている。夜間多尿症例に対し、3カ月間のデスマプレシン鼻腔内投与にてレム睡眠、徐波睡眠の延長がみられたとの報告がある⁸⁾。多尿を改善するばかりでなく睡眠の質をも改善するとの結果は非常に興味深い。

メラトニン (melatonin)

メラトニンは松果体より産生され生理的睡眠作用や抗酸化作用を有するホルモンで、夜間に95%が産生される。Axelrodらによって、メラトニンがセロトニンから第2段階の変換によって形成されることが明らかになって⁹⁾、現在大量生産されるようになった。高齢者は実質的な排尿の必要がない場合でも夜間睡眠が障害され、中途覚醒後に膀胱内圧が軽度でも高まっているとトイレに行くことが知られている。このような夜間頻尿は睡眠障害が主たる原因であり、その睡眠障害の原因の一つとして加齢によるメラトニン産生量の低下があげられている¹⁰⁾。中途覚醒後に排尿に行き、再入眠する場合には、行動覚醒、トイレでの光環境による覚醒効果、冬などでは室温の低下による寒冷刺激などが急速にメラトニン産生を低下させ再入眠を困難にすることが多い。3回以上の夜間頻尿を有する前立腺肥大症症例に対しメラトニンを投与し、排尿回数を減少させようとする試みがある¹¹⁾。平均年齢72.2歳の20症例を対象にcross-over trialを行ったところ、夜間頻尿を改善したが最大尿流率、夜間尿量率は変化させなかったと報告されている。

加齢脳と神経伝達物質

ドーパミン

黒質緻密部から線条体へ投射するドーパミン系神経細胞の障害はパーキンソン病 (Parkinson's disease) で特徴的である。黒質緻密部ドーパミン系神

経細胞内のRNA (ribonucleic acid) 産生量はパーキンソン病で著明に減少するが、正常な加齢でも減少することが報告されている¹²⁾。また加齢により線条体のドーパミンD₂受容体が減少することはマウス、ラット、ラビットで確かめられているが、ヒトでも約40%減少することがPET (positron emission tomography) を用いて明らかにされている¹³⁾。ヒトのほうがげっ歯類動物より減少率が大きいともいわれている。ドーパミンD₂受容体の減少は、線条体のD₂受容体を有するアセチルコリン (ACh) 細胞が加齢とともに20%減少するため、あるいはD₂受容体の合成が加齢とともに減少するためといわれている^{14,15)}。ドーパミンD₁受容体についても加齢による減少がPETやautoradiographyを用いた検討によりヒトおよびラットで確かめられている^{16,17)} (図1)。

1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MTPT) や6-hydroxydopamineで中枢ドーパミンを枯渇させるとパーキンソン病類似の実験モデルがつくられる。MTPTによるパーキンソン誘発サル (marmoset) に膀胱過活動が認められることを最初に報告したのはAlbaneseら¹⁸⁾であるが、その後YoshimuraらによりドーパミンD₁受容体作動薬 (SKF38393) やD₁/D₂受容体作動薬 (ベルゴリド) により膀胱過活動の抑制が得られると報告された¹⁹⁾。黒質D₁受容体から排尿反射経路に投射するニューロンは排尿反射に対し抑制性であり (図1)、この抑制系の障害により膀胱過活動になると推測されている²⁰⁾。また著者らは神経因性膀胱のモデ

ルとして脳梗塞をラットに作成し、頻尿・尿失禁モデルとしての有用性を報告してきた²¹⁻²³⁾。正常ラットではD₂受容体遮断薬であるスルピリドを投与しても膀胱容量に変化がみられないのに対し脳梗塞ラットにおいては増大が認められた²⁴⁾ (図2)。これはD₂受容体を介する排尿反射促進系が脳梗塞によりupregulationされているからだと推定した。パーキンソン病あるいは脳梗塞は加齢の典型的なモデルと考えることもできるが、上述した加齢に伴うドーパミン系の障害が排尿反射中枢に対する投射系に変化をもたらし、排尿反射を亢進させて夜間頻尿の原因になっている可能性がある。

アセチルコリン (ACh)

加齢ラットは受動的回避反応試験、水迷路課題、8方向放射状迷路課題など多くの行動薬理学試験において学習、記憶障害を生じる。課題終了後に海馬や皮質スライスを用いてカルバコールやMNDAによる細胞内へのカルシウム流入量を測定すると、加齢ラットは若齢ラットに比べその流入量が著明に減少しており、加齢ラットではACh神経系やグルタミン酸神経系にも機能低下がみられると報告されている²⁵⁾。

学習・記憶に関連が深い中枢コリン作動性神経の機能マーカーであるコリン・アセチル転移酵素 (cholineacetyltransferase ; ChAT) 活性、ACh分解酵素 (acetylcholinesterase ; ChE) 活性、ムスカリン受容

体、さらにはACh放出量は加齢とともに低下していく²⁶⁻²⁸⁾ (図3)。特に海馬や線条体においてはムスカリンM₂受容体の減少が40~50%と報告されている¹³⁾。ムスカリンM₁受容体もラット脳スライスを用いた実験により加齢とともに、皮質・海馬・線条体において減少することが報告されている²⁹⁾。

ChAT活性はアルツハイマー患者脳の脳皮質、海馬、扁桃体などでも著しい低下を認め³⁰⁾、しかも前シナプスの部分に起こっていることから脳皮質にACh神経線維を投射しているマイネルト基底核神経細胞の脱落がその原因とされている。前脳基底核 (マイネルト基底核) をイボテン酸のmicroinjectionにより変性させた慢性痴呆モデル (BFラット) を作成し、これを頻尿モデル

図1 脳の加齢に伴う脳内投射系の変化

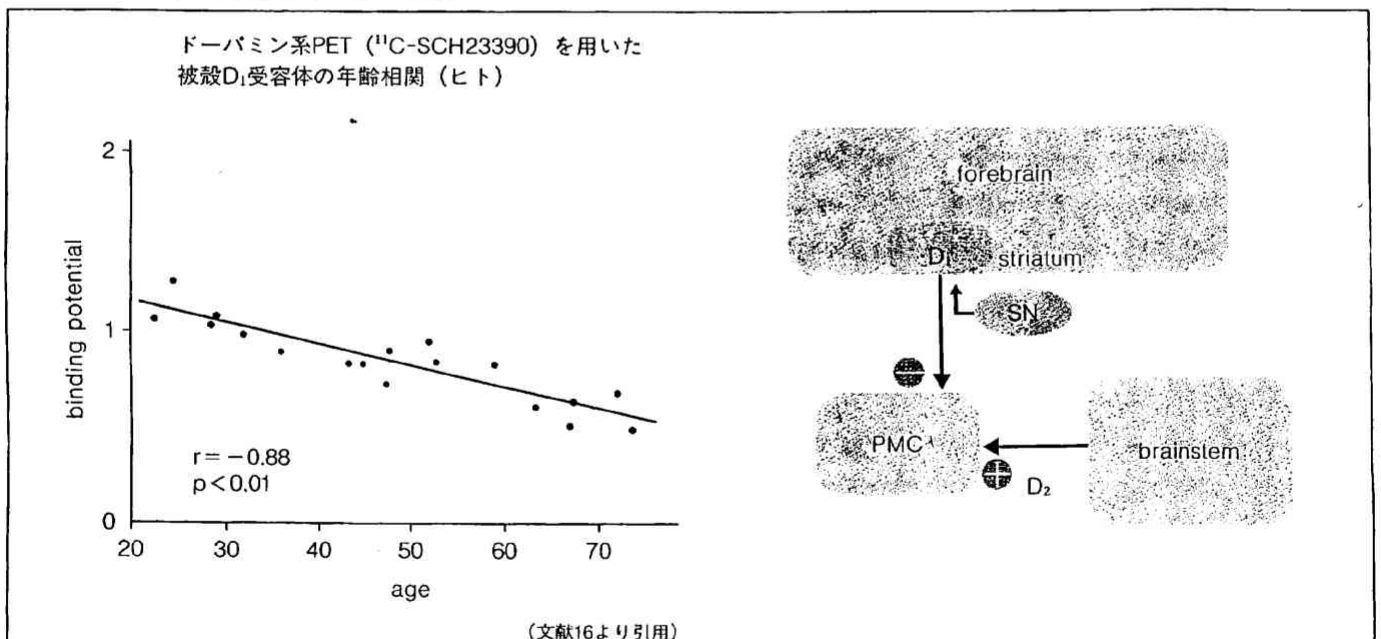
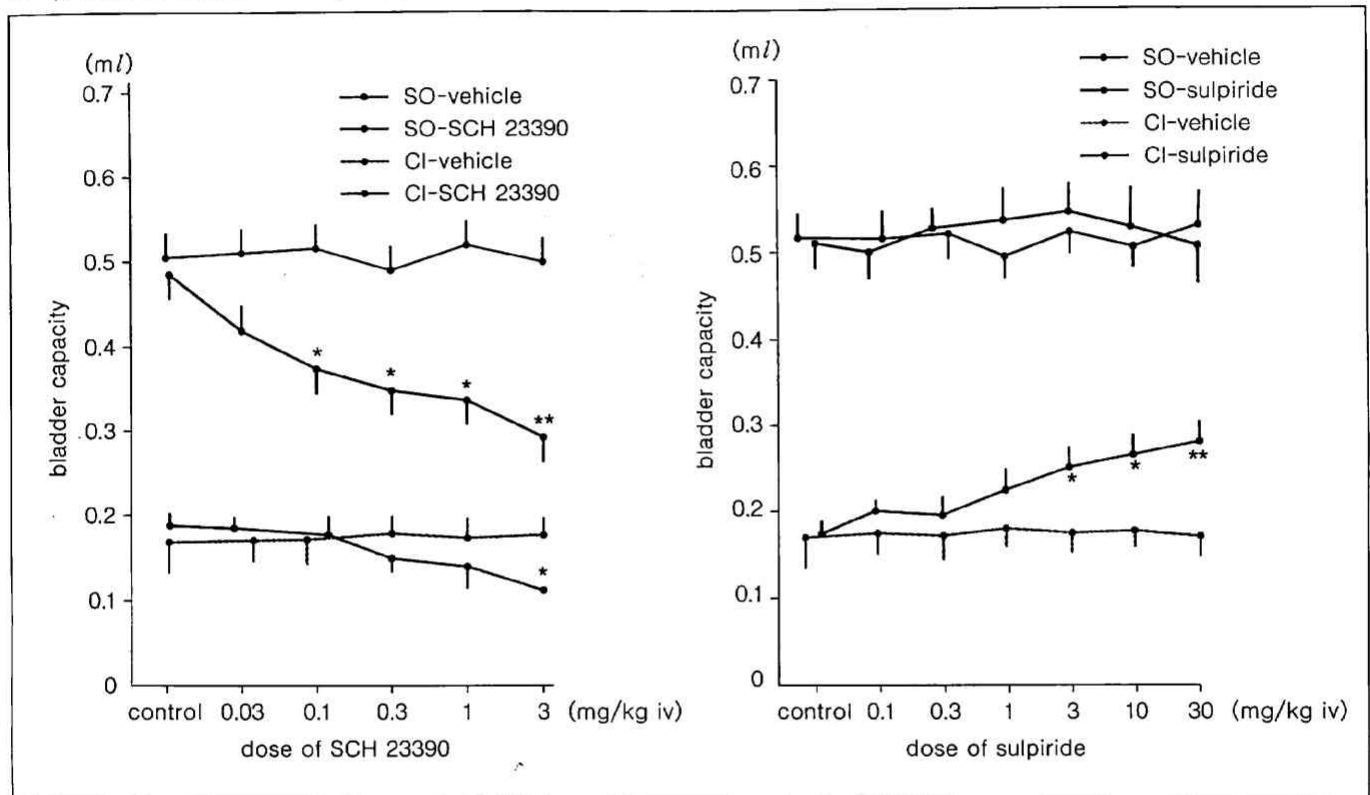


図2 D₁ アントゴニスト (SCH23390), D₂ アントゴニスト (スルピリド) の膀胱容量に対する効果

SO: 偽手術ラット CI: 脳梗塞ラット

偽手術ラットではSCH23390投与により膀胱容量の低下がみられ, 脳梗塞ラットではスルピリド投与により膀胱容量の増加がみられる。

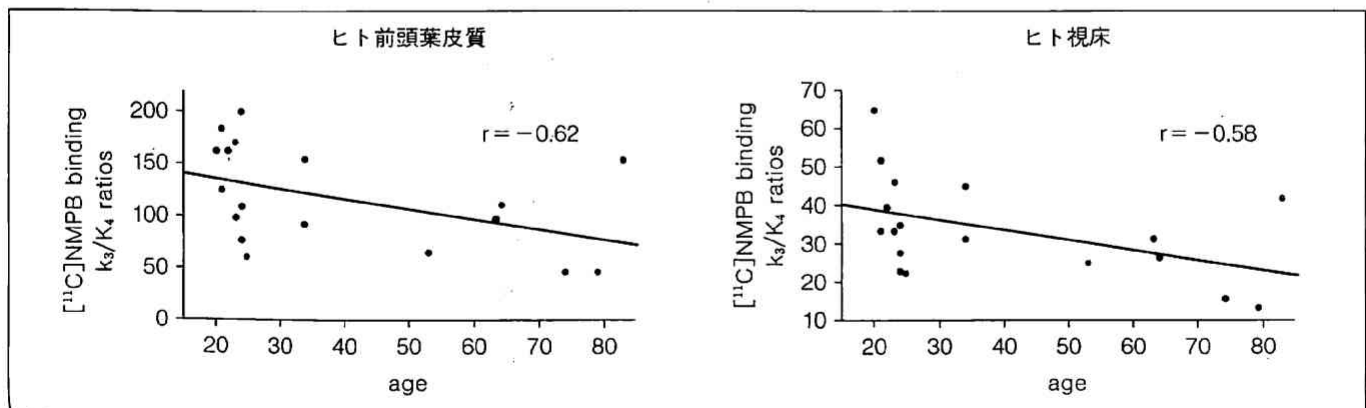
* : p<0.05 vs vehicle ** : p<0.01 vs vehicle



(文献27より引用)

図3 加齢と脳内アセチルコリン系の変化

ムスカリン受容体結合物質 [¹¹C] NMPBを用いたPETによる検討によれば加齢とともに受容体は減少していく。



(文献28より引用)

として報告したのはYamamotoら³¹⁾が最初である。著者らもイボテン酸投与により大脳皮質ChAT活性は平均26%の低下が認められ、同時に膀胱容量も44%低下した頻尿モデルを報告した³²⁾。このモデルを用い、薬理的検討を行った結果、大脳皮質ムスカリンM₁受容体は排尿反射中枢に対し抑制的に投射し、また脳幹部AChニューロンはM₂受容体を介し排尿反射中枢に対して促進性の投射を行っている可能性が示唆された。上述のように加齢に伴って脳内ACh系は低下するが、高齢者にみられる夜間頻尿のような過活動膀胱もM₁受容体を介するACh系の機能低下が関与している可能性は否定できない。また脳虚血に伴ってChAT活性やムスカリン受容体の大脳皮質におけるmRNAも低下するとも報告されており³³⁾、加齢脳と機能的膀胱容量低下に起因する夜間頻尿とは密接な因果関係があると思われる。

加齢脳と不眠に基づく夜間頻尿

睡眠は脳が作り出すものであるから、脳が健全でないといふ眠りがつく

り出せない。高齢者では加齢によって脳、特に大脳が萎縮するため、徐波睡眠が減少して睡眠が浅くなり、睡眠持続も悪くなって中途覚醒が増える。また脳機能の低下や、現役からの引退などの社会的要因のため昼間の仮眠が多くなり、睡眠が成人の単相性睡眠型から幼小児期の多相性睡眠型に逆戻りする。したがって夜間の浅睡眠に起因する夜間頻尿が生じるわけであるが、加齢脳ばかりでなく高齢者によくみられる中枢神経疾患に伴う不眠が夜間頻尿の原因になっていることも多い。脳血管障害、パーキンソン病、アルツハイマー病などがあり、いずれも不眠を起す。最も多い多発性脳梗塞では、入眠障害、中途覚醒、重症になると夜間せん妄が起こる。アルツハイマー病でも病気の進行の程度に応じて同様の睡眠障害が生じ、それに起因すると思われる夜間頻尿も訴えるようになる。睡眠薬が夜間頻尿に有効との報告がある³⁴⁾。著者らも超短時間型睡眠導入剤ゾルピデム(マイスリー[®])をラットに投与し、睡眠深度を深くすると膀胱容量の拡大と夜間尿量の減少がみられることを報告している³⁵⁾。このように睡眠

の質は機能的膀胱容量のみならず尿量も調節している可能性があり、今後この方面の研究の発展に期待したい。



神経細胞はpost-mitotic cellであるのでテロメラーゼによるテロメア長の調節による直接の支配を受けない。したがって肝臓や皮膚のように細胞の交換を行って機能を維持する器官とは根本的な違いがあり、そこには不可逆的な障害を受けやすいというハンディを背負っている。Terryらによれば、正常人では加齢とともに90 μ m以上の大きな神経細胞の減少が著明で、90 μ m以下の小細胞は逆に増加、グリア細胞も増加が認められたと報告されている³⁶⁾。加齢により変性した神経細胞を再生することは現在のところ不可能であり、それに伴う内分泌環境、神経伝達物質、睡眠の質の変化を回避することは生理的には困難といわざるをえない。ではどうしたら夜間頻尿に伴うQOL低下をくい止めるのか。不足しているものを補う薬物療法の神髄がそこに存在するのであるが、高齢者がゆえの身体的特徴もあり、より生理的物質に近い新薬の開発が望まれる。

◎文献

- 1) van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D, et al : The Standardisation of Terminology in Nocturia. *Neurourol. Urodyn*, 21 : 179-183, 2002.
- 2) 赤司俊二 : 夜尿症児へのアプローチ. *小児科*, 35 : 263-272, 1994.
- 3) 本間之夫, 柿崎秀宏, 後藤百万ほか : 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.
- 4) Ishikawa S, Fujita N, Fujisawa G, et al : Involvement of arginine vasopressin and renal sodium handling in pathogenesis of hyponatremia in elderly patients. *Endocr J*, 43 : 101-108, 1996.
- 5) Asplund R, Aberg H : Diurnal variation in the levels of antidiuretic hormone in the elderly. *J Intern Med*, 229 : 131-134, 1991.
- 6) Ozawa T, Tanaka H, Miyatake T, et al : Shy-Drager Syndrome with abnormal circadian rhythm of plasma antidiuretic hormone secretion and urinary excretion. *Int Med*, 32 : 225-227, 1993.
- 7) Kuo HC : Efficacy of desmopressin in treatment of refractory nocturia in patients older than 65 years. *Urology*, 59 : 485-489, 2002.
- 8) Perras B, Pannenberg H, Marshall L, et al : Beneficial

- treatment of age-related sleep disturbances with prolonged intranasal vasopressin. *J Clin Psychopharmacol*, 19 : 28-36, 1999.
- 9) Axelrod J, Weissbach H : Purification and properties of hydroxyindole-O-methyltransferase. *Biol Chem*, 236 : 211-213, 1961.
 - 10) Haimov I, Laudon M, Zisapel N, et al : Sleep disorders and melatonin rhythm in elderly people. *Br Med J*, 309 : 167, 1994.
 - 11) Drake MJ, Mills IW, Noble JG : Melatonin pharmacotherapy for nocturia in men with benign prostatic enlargement. *J Urol*, 171 : 1199-1202, 2004.
 - 12) Finch CE, Morgan DG : RNA and protein metabolism in the aging brain. *Annu Rev Neurosci*, 13 : 75-87, 1990.
 - 13) Finch CE : Biochemistry of aging in the mammalian brain. In *Basic Neurochemistry : Molecular, Cellular, and Medical Aspects*, 5th Ed, edited by Siegel GJ et al, Raven Press Ltd, New York, p627-644, 1994.
 - 14) Joseph JA : The striatum, a microcosm for the examination of age-related alterations in the CNS : a selected review. *Rev Biol Res Aging*, 4 : 181-199, 1990.
 - 15) Joseph JA, Roth GS : Loss of muscarinic regulation of striatal dopamine function in senescence. *Neurochem Int*, 20 (suppl) : 237S-240S, 1992.
 - 16) Wang Y, Chan GL, Holden JE, et al : Age-dependent decline of dopamine D1 receptors in human brain : a PET study. *Synapse*, 30 : 56-61, 1998.
 - 17) Suzuki M, Hatano K, Sakiyama Y, et al : Age-related changes of dopamine D₁-like and D₂-like receptor binding in the F344/N rat striatum revealed by positron emission tomography and in vitro receptor autoradiography. *Synapse*, 41 : 285-293, 2001.
 - 18) Albanese A, Jenner P, Marsden CD, Stephenson JD : Bladder hyperreflexia induced in marmosets by 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 4, 6-tetrahydropyridine. *Neurosci Lett*, 87 : 46-50, 1988.
 - 19) Yoshimura N, Mizuta E, Kuno S, et al : The dopamine D1 receptor agonist SKF38393 suppresses detrusor hyperreflexia in the monkey with Parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine(MTPT). *Neuropharmacology*, 32 : 315-321, 1993.
 - 20) Yoshimura N, Mizuta E, Yoshida O, Kuno S : 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.
 - 21) Yokoyama O, Yoshiyama M, Namiki M, de Groat WC : Influence of anesthesia on bladder hyperactivity induced by middle cerebral artery occlusion in the rat. *Am J Physiol*, 273 : R1900-R1907, 1997.
 - 22) Yokoyama O, Ishiura Y, Komatsu K, et al : Effects of MK-801 on bladder overactivity in rats with cerebral infarction. *J Urol*, 159 : 571-576, 1998.
 - 23) Yokoyama O, Komatsu K, Ishiura Y, et al : Change in bladder contractility associated with bladder overactivity in rats with cerebral infarction. *J Urol*, 159 : 577-580, 1998.
 - 24) Yokoyama O, Yoshiyama M, Namiki M, de Groat WC : Glutamatergic and dopaminergic contributions to rat bladder hyperactivity after cerebral artery occlusion. *Am J Physiol*, 276 : R935-R942, 1999.
 - 25) 藤原道弘 : 痴呆の実験モデルとneurotransmitter. 痴呆解明への新しい展開 (高倉公朋ら監修, 高橋 徹ら編集) メジカルビュー社, 東京, p61-80, 1996.
 - 26) Araujo DM, Lapchak PA, Meaney MJ, et al : Effects of aging on nicotinic and muscarinic autoreceptor function in the rat brain : relationship to presynaptic cholinergic markers and binding sites. *J Neurosci*, 10 : 3069-3078, 1990.
 - 27) Decker MW : The effects of aging on hippocampal and cortical projections of the forebrain cholinergic system. *Brain Res*, 434 : 423-438, 1987 Review.
 - 28) Zubieta JK, Koeppe RA, Frey KA, et al : Assessment of muscarinic receptor concentrations in aging and Alzheimer disease with [¹¹C] NMPB and PET. *Synapse*, 39 : 275-287, 2001.
 - 29) Ohnuki T, Nomura Y : M1 acetylcholine receptor-mediated phosphatidylinositol turnover in adult and senescent rat brain slices. *Jpn J Pharmacol*, 57 : 483-493, 1991.
 - 30) Davies P, Maloney AJ : Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet*, 2 : 1403, 1976.
 - 31) Yamamoto T, Koibuchi Y, Miura S, et al : Effects of vamicamide on urinary bladder functions in conscious dog and rat models of urinary frequency. *J Urol*, 154 : 2174-2178, 1995.
 - 32) Yokoyama O, Ootsuka N, Komatsu K, et al : Forebrain muscarinic control of micturition reflex in rats. *Neuropharmacology*, 41 : 629-638, 2001.
 - 33) Kuji I, Matsuda H, Sumiya H, et al : Discrepancy between blood flow and muscarinic receptor distribution in rat brain after middle cerebral artery occlusion. *Eur J Nucl Med*, 24 : 665-669, 1997.
 - 34) 石井泰憲, 金子昌司, 梶原隆広ほか : 前立腺肥大症の夜間頻尿に対するゾルピデム (マイスリー) の効果の検討 *Pharma Medica*, 20 : 165-168, 2002.
 - 35) 松田陽介, アニワルユスフ, 棚瀬和弥ほか : 睡眠と頻尿に関する実験的研究. 第12回日本排尿機能学会, 抄録集, 2005.
 - 36) Terry RD, DeTeresa R, Hansen LA : Neocortical cell counts in normal human adult aging. *Ann Neurol*, 21 : 530-539, 1987.