

BPHによる過活動膀胱における知覚神経の役割

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, ユスフ, アニワル, 青木, 芳隆, 石田, 泰一, 塩山, 力也, 中井, 正治, 前川, 正信, 楠川, 直也, 山内, 寛喜, Yokoyama, Osamu, Akino, Hironobu, Miwa, Yoshiji, Oyama, Nobuyuki, Yusuf, Anwear, Aoki, Yoshitaka, Ishida, Hirokazu, Shioyama, Rikiya, Nakai, Masaharu, Maekawa, Masanobu, Kusukawa, Naoya, Yamauchi, Hiroki メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10098/1216

特集

排尿のメカニズムに

ついての最近の知見

特に排尿の知覚系の
諸問題について

BPH による過活動膀胱における知覚神経の役割

福井大学医学部泌尿器科

横山 修 秋野裕信 三輪吉司
大山伸幸 アニワル・ユスフ 青木芳隆
石田泰一 塩山力也 中井正治
前川正信 楠川直也 山内寛喜

Key Words

前立腺肥大症, 過活動膀胱, 知覚神経, C線維, 粘膜麻酔

前立腺肥大症に過活動膀胱が合併することは臨床上よく経験されるが、その過活動膀胱の発生メカニズムに膀胱あるいは尿道の知覚神経がどのように関与しているか、明確な解答は得られていない。われわれはこれまでに前立腺肥大症あるいは他の神経疾患にみられる過活動膀胱に対し、リドカインを用いた膀胱と尿道の粘膜麻酔を行い、その相関関係について検討してきた。その結果、脊髄疾患では膀胱の知覚神経、特にC線維がその発生に関与していると考えられたが、前立腺肥大症では膀胱よりむしろ尿道の知覚神経が関与している可能性を示唆させる知見を得た。

はじめに

前立腺肥大症 (BPH) や尿道狭窄などの下部尿路閉塞 (Bladder Outlet Obstruction ; BOO) によって生じた膀胱機能の変化の1つに過活動膀胱 (overactive bladder ; OAB) がある。BOO に起因する OAB の発生メカニズムに関しては実にさまざまな説が想定されており、統一された見解はない。BOO と OAB については図1のよう

な諸説が考えられているが、本稿では知覚神経の果たす役割についてこれまでに得られた知見、最近の文献をもとに考察した。

I 膀胱知覚神経の排尿反射への影響について

リドカインのような局所麻酔薬には神経軸索の Na⁺チャンネルをブロックし脱分極を抑制して刺

Osamu Yokoyama (教授), Hironobu Akino (助教授), Yoshiji Miwa (講師), Nobuyuki Oyama (講師), Anwear Yusuf, Yoshitaka Aoki, Hirokazu Ishida, Rikiya Shioyama, Masaharu Nakai, Masanobu Maekawa, Naoya Kusukawa, Hiroki Yamauchi

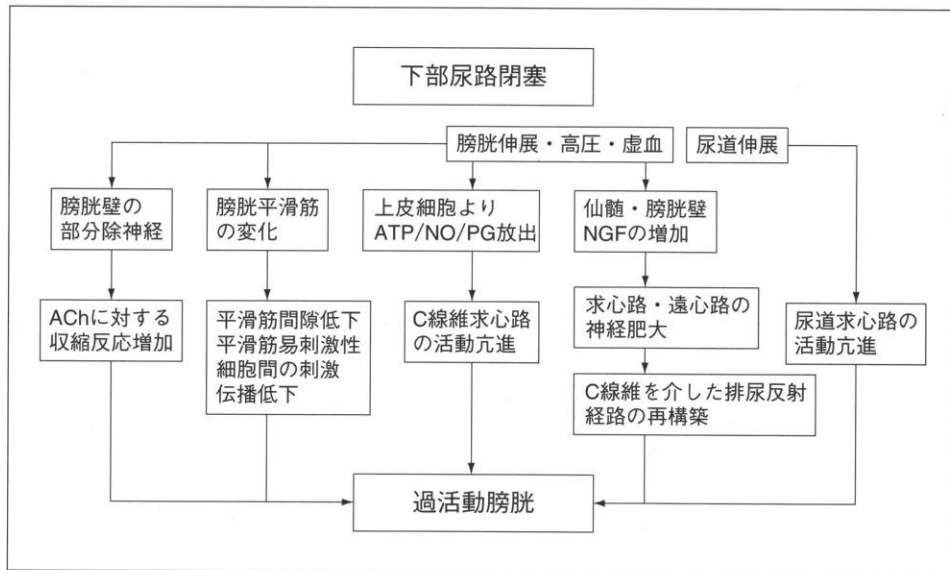


図1 下部尿路閉塞に伴う過活動膀胱の発生メカニズム

ACh：アセチルコリン，NO：一酸化窒素，PG：プロスタグランジン，NGF：神経成長因子

激伝達を遮断する作用がある。特に大径の線維より細径の線維が⁶，また有髄線維より無髄線維ほど麻酔効果が良好であるので，膀胱の知覚神経では大径有髄のA δ 線維よりも細径無髄のC線維の方がより速く強く麻酔されるものと思われる。膀胱内に麻酔薬を注入することで間質性膀胱炎の治療¹⁾や，膀胱腫瘍切除あるいは生検などの侵襲的手術操作の麻酔²⁾を行ったという報告，さらには無髄知覚神経であるC線維を脱感作し膀胱容量を増大させるため神経毒プサイシンを膀胱内注入する際に除痛目的で局所麻酔薬を注入したという報告もある³⁻⁵⁾。このように膀胱知覚神経を麻酔することは膀胱の痛み刺激を軽減させたり，あるいは間質性膀胱炎のように膀胱容量を増大させたりする効果もあり，注目されてきた。しかし膀胱内に注入されたリドカインが粘膜下に存在するC線維を遮断して痛みを抑制することは理解できても，なぜ膀胱容量を増大させるのか，あるいは

疾患によって膀胱容量の増大率に差があるのか，特にBOOに伴うOABに効果があるのか，など疑問点も多い。OABにおける知覚神経の役割を考察するためにリドカインを膀胱内に注入して膀胱内圧測定を行ったこれまでの結果を紹介したい^{6,7)}。

膀胱内に注入されたリドカインのような局所麻酔薬は，粘膜下に到達してまずC線維をブロックする。その下にはA δ 線維が分布する平滑筋層，さらにその下には漿膜があるが，リドカインの組織透過性はむしろ低いいためA δ 線維の麻酔効果は弱いものと思われる。平滑筋細胞にはNa⁺チャンネルが存在せず，また局所麻酔薬は尿管や膀胱の平滑筋細胞に存在するカリウムイオンの透過性をブロックすることより平滑筋を収縮させると報告されている⁸⁾。したがって膀胱内に注入されたリドカインの膀胱内圧曲線への影響はC線維への麻酔効果と考えることができる。

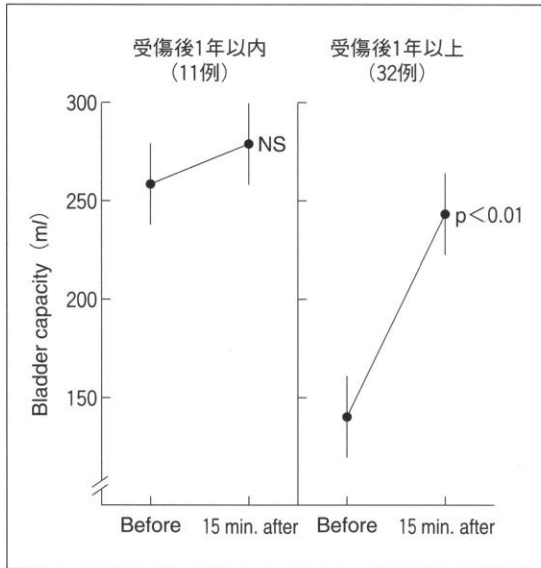


図2 脊髄損傷症例に対する
リドカイン膀胱内注入の効果
(文献6より引用)

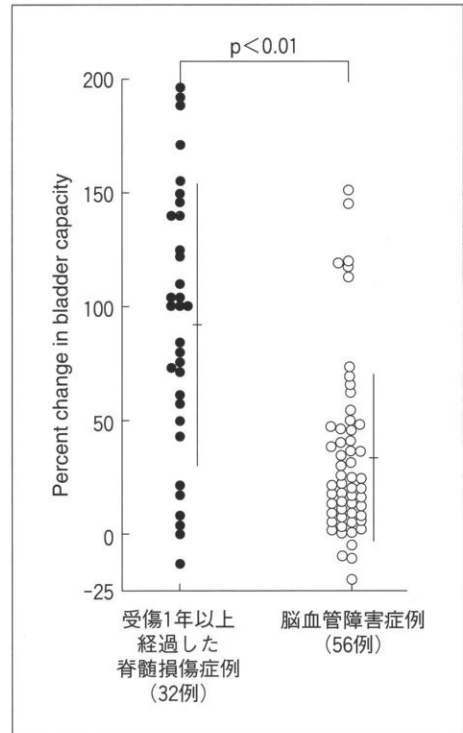


図3 リドカイン膀胱内注入による
膀胱容量変化率
(文献6より引用)

II 脊髄損傷、脳血管障害症例での膀胱内リドカイン注入⁶⁾

膀胱内圧曲線上、蓄尿相において膀胱不随意収縮を認める (detrusor overactivity ; 排尿筋過活動) 症例, そのうち 43 例は脊髄損傷 (1 年以内 11 例, 1 年以上 32 例) で, 脳血管障害 56 例に対し, 4% リドカイン 20 ml を膀胱内に注入し 15 分後に膀胱内圧測定を行った. その結果, 脊髄損傷後 1 年以上経過した群では有意な膀胱容量の増大がみられ, 1 年以内では増大はわずかであった (図 2). 次にリドカイン麻酔前後の膀胱容量変化率 (%) を算定し, 1 年以上経過した脊髄損傷群と脳血管障害群とで比較すると, 図 3 のように 1 年以上経過した脊髄損傷群では有意に膀胱容量の増大が認められた. 仙髄より上位の脊髄の損傷でみられる排尿筋過活動, すなわち排尿反

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⁹⁾. 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するようになる. 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 線維と C 線維により, 骨盤神経, 下腹神経を経て S2-S4, あるいは Th 11-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. しかしタキキニンなどを刺激伝達物質とする C 線維は正常状態では機能せず, “silent C fiber” と呼ばれ種々の化学刺激, 寒冷刺激が加わったときに活性化される. 核上型脊髄損傷では膀胱の圧情報を伝える Aδ 線維が C 線維に置き

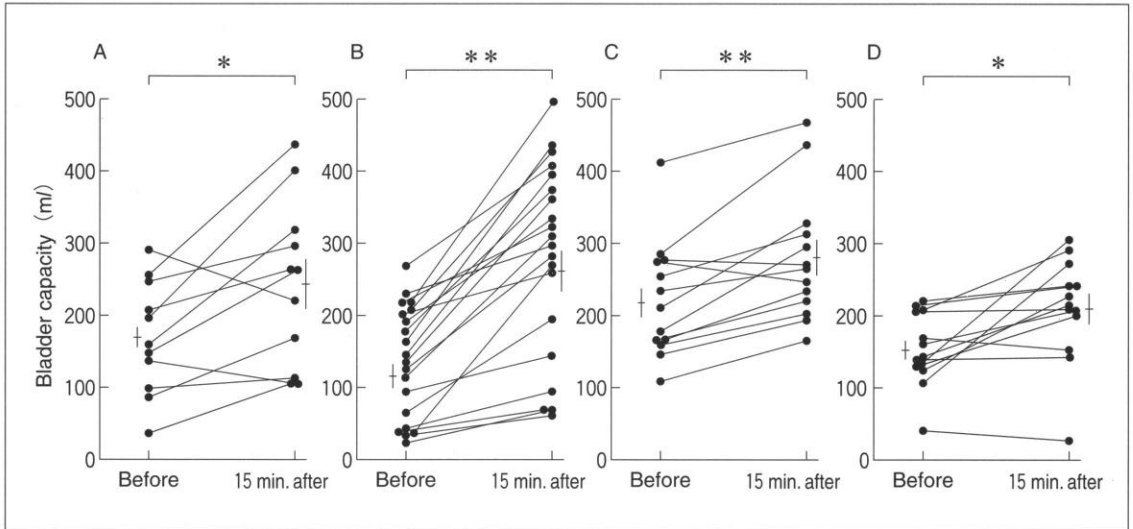


図4 脳疾患 (A), 脊髄疾患 (B), 前立腺肥大症 (C), 特発性 (D) 症例に対するリドカイン膀胱内注入の効果
 * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (文献7より引用)

換わっており、リドカインにより容易に麻酔されて膀胱容量の増大が認められるようになると思われる。一方、脳血管障害では依然として圧情報を伝えるのはA δ 線維であり、リドカインにより麻酔されにくく膀胱容量の増加は軽度にとどまったと考えられる。

Ⅲ 前立腺肥大症と他の脳疾患、脊髄疾患、特発性症例での膀胱内リドカイン注入⁷⁾

脳挫傷、痴呆、パーキンソン病などの脳血管障害以外の脳疾患、脊柱管狭窄症、後縦靱帯骨化症、脊髄動静脈奇形などの脊髄損傷以外の脊髄疾患、前立腺肥大症、原因不明のいわゆる特発性の排尿筋過活動症例（それぞれ11例、20例、13例、13例）に対し、4%リドカイン20mlを膀胱内に注入し15分後に膀胱内圧測定を行った。すべての群で膀胱容量の有意な増大が観察されたが（図4）、逆に減少する例も脊髄疾患群以外の3つの

群で2例ずつ認められた。膀胱容量変化率（%）を算定すると（図5）、脳疾患群、脊髄疾患群、前立腺肥大症群、特発性群の変化率はそれぞれ56%、136%、29%、41%であり、特に脊髄疾患群の変化率は他の3群に比し有意に大きかった。4%リドカイン注入により膀胱不随意収縮が消失する例も脊髄疾患群では18.2%に認められたが、前立腺肥大症群では1例もみられなかった。

脳血管障害と同様に他の脳疾患でもリドカイン膀胱内注入による膀胱容量の増大はわずかで、これは脳疾患では膀胱求心路はA δ 線維のままであることを示唆すると考えられる。しかし脊髄疾患では脊髄損傷のようにA δ 線維に代わってC線維が求心路を形成していると考えられる。

Ⅳ 前立腺肥大症におけるC線維について

前立腺肥大症などのBOOモデルにおいては膀胱

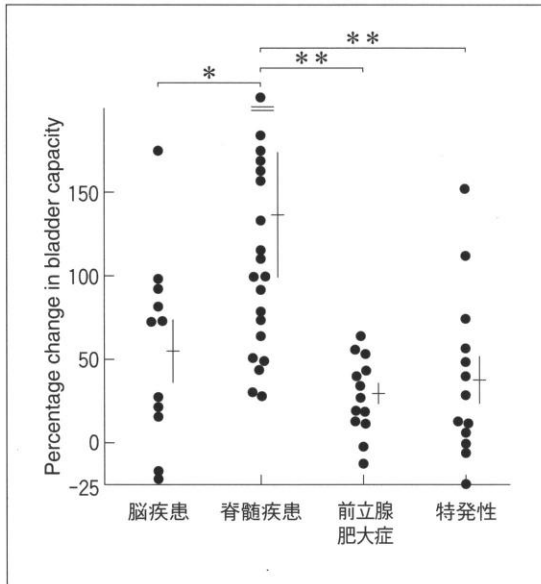


図5 疾患別のリドカイン膀胱内注入による膀胱容量変化率

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (文献7より引用)

膀胱平滑筋からの神経成長因子 (NGF) の分泌が亢進し、また骨盤神経節細胞や仙髄後根神経節細胞が肥大することが知られている¹⁰⁾。NGF は、BOOに限らず各種膀胱疾患で増加してくるが、膀胱の伸展でも増加するとされ、また膀胱過伸展に伴う壁在神経の変性 (除神経) が NGF 放出のトリガーになっている可能性がある。この蛋白は C 線維求心性神経終末に存在する trk-A 受容体を介して神経軸索内に取り込まれる。パニロイド受容体 (VR1) の発現を増加させ、C 線維求心性神経終末を感作し、また膀胱炎症時の疼痛の原因にもなるとされている¹¹⁾。膀胱内に NGF を注入すると有髄、無髄にかかわらず感作されて膀胱の圧上昇に反応するようになる。したがって膀胱壁内に増加した NGF により排尿反射は亢進し OAB をもたらす可能性がある¹²⁾。NGF は求心性

神経に影響するばかりでなく、脊髄を介した排尿反射経路の可塑的变化をもたらすため、BOO を解除した後も可塑的变化が残り OAB が残存するのではないかと考えられている。しかしながら BOO にみられる OAB を C 線維求心性経路の変化のみで説明するには多少の無理もある。BOO にみられる OAB に対してカプサイシンの効果がみられないこと、前述したように C 線維に親和性の高いリドカインを膀胱内に注入しても膀胱容量の増大効果はわずかであることより、前立腺肥大症において C 線維を介する膀胱知覚路はあまり大きな役割は果たしていないのではないかと推測される。

V 尿道知覚神経の排尿反射への影響について

神経疾患の既往なく前立腺肥大症により OAB を認める症例、および神経疾患により OAB となっている症例に対し、リドカインにより尿道粘膜麻酔を施行したところ、前者では著明な膀胱容量の増加が認められたのに対し、後者では膀胱容量にほとんど変化がみられなかった (図 6)¹³⁾。すなわち肥大した前立腺により伸展され、易刺激性の亢進した尿道も、BOO に伴う OAB に関与すると考えられる。雌性ラットの尿道内をリドカインで灌流すると排尿反射が抑制されること、また、C 線維特異的な神経毒であるカプサイシンで尿道を灌流すると排尿反射促進の後に抑制が観察された¹⁴⁾。これらの結果は、尿道粘膜下の知覚神経、その中でも C 線維が排尿反射の求心路を担っている可能性を示唆するものである。さらに肥大した前立腺腫瘍重量と膀胱コンプライアンスとの相関について検討した結果、前立腺重量が大きくなるにしたがってコンプライアンスが悪くな

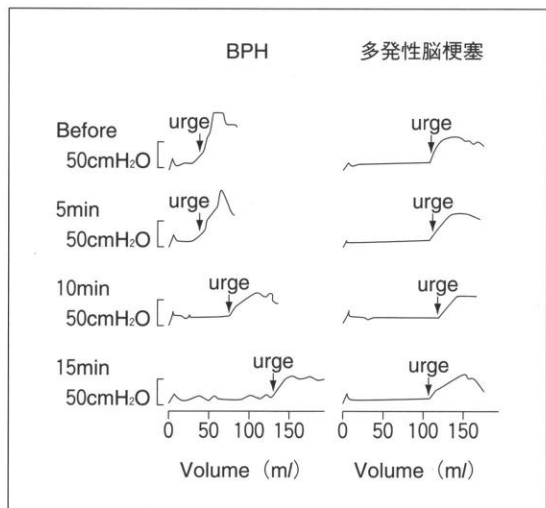


図6 リドカイン尿道内麻酔による膀胱内圧曲線の経時的変化。前立腺肥大症と多発性脳梗塞との比較
(文献13より引用)

る、すなわち膀胱容量が小さくなる傾向がみられた¹⁵⁾。尿の通過に伴い骨盤神経あるいは陰部神経が刺激され、それが脊髄の反射弓、さらには橋の排尿中枢を介する反射経路を介して骨盤神経の遠心性入力を増加させ排尿が持続するといわれている。以上の結果は前立腺肥大に伴う尿道の易刺激性が知覚神経を介して膀胱の不随意収縮、すなわちOABのトリガーになっている可能性を示唆するものであると思われる。

おわりに

前立腺肥大症に起因するOABの発生メカニズムに関しては、実にさまざまな説が報告されている(図1)。その1つが膀胱の求心性神経、特にC線維による知覚過敏が関与しているという説である。また尿路上皮細胞自体が知覚ニューロンのような性格を有しており、各種の受容体やイオンチャンネルが存在し、またneurotransmitterの

ような刺激を仲介するmediatorを放出して膀胱機能に大きな影響を及ぼしている可能性も報告されている。この分野はまだ研究の端についたばかりであり、C線維も含め今後の成果が期待される。しかし、われわれの検討から、膀胱知覚神経の関与はそれほど強いものではなく、むしろ尿道の知覚神経の方がOABの発生に関与しているのではないかと推測させる。尿道知覚はこれまでほとんど研究されておらず、興味深い研究対象と思われる。

文 献

- 1) Gürpınar T, Wong HY, Griffith DP : Electromotive administration of intravesical lidocaine in patients with interstitial cystitis. *J Endourol* **10** : 443-447, 1996
- 2) Fontanella UA, Rossi CA, Stephen RL : Bladder and urethral anaesthesia with electromotive drug administration (EMDA) : a technique for invasive endoscopic procedures. *Br J Urol* **79** : 414-420, 1997
- 3) Fowler CJ, Beck RO, Gerrard S et al : Intravesical capsaicin for treatment of detrusor hyperreflexia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **57** : 169-173, 1994
- 4) Cruz F, Guimaraes M, Silva C et al : Desensitization of bladder sensory fibers by intravesical capsaicin has longlasting clinical and urodynamic effects in patients with hyperactive or hypersensitive bladder dysfunction. *J Urol* **157** : 585-589, 1997
- 5) Dasgupta P, Fowler CJ, Stephen RL : Electromotive drug administration of lidocaine to anesthetize the bladder before intravesical capsaicin. *J Urol* **159** : 1857-1861, 1998
- 6) Yokoyama O, Ishiura Y, Nakamura Y et al : Urodynamic effects of intravesical instillation of lidocaine in patients with overactive detrusor. *J Urol* **157** : 1826-1830, 1997
- 7) Yokoyama O, Komatsu K, Kodama K et al :

- Diagnostic value of intravesical lidocaine for overactive bladder. *J Urol* **164** : 340-343, 2000
- 8) Imaizumi Y, Watanabe M : Effects of procaine on potassium permeability of canine tracheal smooth muscle. *Pflugers Arch* **394** : 144-149, 1982
 - 9) de Groat WC, Kawatani M, Hisamitsu T et al : Mechanisms underlying the recovery of urinary bladder function following spinal cord injury. *J Auton Nerv Syst* **30** : S 71-S 77, 1990
 - 10) Steers WD, Ciambotti J, Etzel B et al : Alterations in afferent pathways from the urinary bladder of the rat in response to partial urethral obstruction. *J Comp Neurol* **310** : 401-410, 1991
 - 11) Winston J, Toma H, Shenoy M et al : Nerve growth factor regulates VR-1 mRNA levels in cultures of adult dorsal root ganglion neurons. *Pain* **89** : 181-186, 2001
 - 12) Steers WD, Kolbeck S, Creedon D et al : Nerve growth factor in the urinary bladder of the adult regulates neuronal form and function. *J Clin Invest* **88** : 1709-1715, 1991
 - 13) Yokoyama O, Nagano K, Kawaguchi K et al : The influence of prostatic urethral anesthesia in overactive detrusor in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* **151** : 1554-1556, 1994
 - 14) Jung SY, Fraser MO, Ozawa H et al : Urethral afferent nerve activity affects the micturition reflex implication for the relationship between stress incontinence and detrusor instability. *J Urol* **162** : 204-212, 1999
 - 15) Yokoyama O, Mita E, Ishiura Y et al : Bladder compliance in patients with benign prostatic hyperplasia. *Neurourol Urodyn* **16** : 19-27, 1997