

高齢者の過活動膀胱-加齢膀胱の基礎と治療上の留意点-

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: 秋野, 裕信, 前川, 正信, 中井, 正治, 塩山, 力也, 石田, 泰一, 大山, 伸幸, 三輪, 吉司, 横山, 修, Akino, Hironobu, Maekawa, Masanobu, Nakai, Masaharu, Shioyama, Rikiya, Ishida, Hirokazu, Oyama, Nobuyuki, Miwa, Yoshiji, Yokoyama, Osamu メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10098/1217

特 集

過活動膀胱

up to date

高齢者の過活動膀胱

—加齢膀胱の基礎と 治療上の留意点—

福井大学医学部泌尿器科

秋野裕信 前川正信 中井正治 塩山力也
石田泰一 大山伸幸 三輪吉司 横山 修

Key Words

加齢膀胱 (aging bladder), 過活動膀胱 (overactive bladder),
生活指導 (lifestyle intervention), 行動療法 (behavioral therapy)

高齢者における膀胱機能の変化（加齢膀胱）として、過活動膀胱と排尿筋収縮力低下が挙げられる。加齢膀胱の発症には膀胱平滑筋、知覚求心路、遠心路そして中枢神経系における加齢に伴う変化が関与している。治療では高齢者の過活動膀胱には多尿や夜間多尿、ADLの低下など下部尿路以外の因子が関与している可能性を念頭に置くことが重要である。また、高齢者では薬剤代謝機能低下があることから、抗コリン薬の投与は必要最小限に止めて、生活指導や行動療法を取り入れる。そして、抗コリン薬の投与に際しては潜在的な排尿筋収縮力低下や中枢神経系への副作用に注意して、治療にあたることが重要である。

はじめに

過活動膀胱は尿意切迫を主症状とする症状症候群である。本特集では他稿で疫学、病態と診断、治療について詳細な紹介がされている関係上、重複を避け、I.加齢膀胱における排尿筋過活動の発生機序、II.治療に際して留意しなくてはならない加齢に伴う排尿筋収縮力低下の発生機序、そして

III.高齢者の過活動膀胱治療に際しての留意点、について述べる。

I 加齢膀胱における排尿筋過活動の発生機序（表1）

1 膀胱平滑筋切片を用いた神経薬理学的研究
加齢動物の膀胱平滑筋切片を用いた基礎研究の

Hironobu Akino (助教授), Masanobu Maekawa, Masaharu Nakai, Rikiya Shioyama, Hirokazu Ishida, Nobuyuki Oyama, Yoshiji Miwa, Osamu Yokoyama (教授)

表1 加齢膀胱の発生機序（仮説を含む）

過活動膀胱	<ul style="list-style-type: none"> ・ プリン受容体, α アドレナリン受容体を介する膀胱収縮反応の亢進 ・ β アドレナリン受容体を介する膀胱弛緩反応の低下 ・ 知覚神経への入力亢進 <ul style="list-style-type: none"> 尿路上皮のアセチルコリン放出増加 尿路上皮の ATP 放出増加 NOS 陽性神経の減少 ・ 膀胱血流障害（中等度） ・ 中枢神経系の異常 <ul style="list-style-type: none"> 脳内アセチルコリン投射系の機能低下 脳内ドーパミン投射系の機能低下
排尿筋収縮力低下	<ul style="list-style-type: none"> ・ ミトコンドリア機能障害 酸化ストレス ・ 膀胱血流障害（高度） ・ カベオリン1の発現低下 エストロゲンの低下

結果は必ずしも一定ではないが、プリン受容体や α アドレナリン受容体を介する収縮反応の亢進や β 受容体を介する弛緩反応の低下が報告されている¹⁻³⁾。一方、ヒトにおいてはYoshidaらが加齢に伴う膀胱平滑筋のアトロピン抵抗性収縮成分（プリン作動性収縮成分）の増加、コリン作動性収縮成分の低下を報告した⁴⁾。そしてヒト過活動膀胱症例におけるアトロピン抵抗性成分（プリン作動性成分）の増加が報告されており⁵⁾、Yoshidaらが明らかにしたヒト加齢膀胱におけるプリン受容体を介する収縮反応の亢進は過活動膀胱の発症に関与していると推察され、動物実験の成績とも合致する。

2 知覚求心路の異常

膀胱の知覚求心路への入力は膀胱反射を発生させる第1段階であり、排尿筋過活動の発症機序を考えるうえで重要である。近年、膀胱の知覚において尿路上皮の果たす役割がクローズアップされてきており、加齢との関係においても重要な報告がなされている。加齢に伴いヒト尿路上皮から放出されるATPの増加が報告され⁶⁾、高齢者におけるC-線維知覚神経への知覚入力亢進状態が想

定される。そして、高齢者の膀胱では動脈硬化症により血流が障害されていると考えられるが、ウサギ膀胱の慢性虚血モデルでは中等度の血流障害により排尿筋過活動が発症し、そのモデルでの初期病変は膀胱粘膜における上皮の肥厚・断裂、上皮組織の線維化であったと報告されている⁷⁾。この研究の報告者らは排尿筋過活動の原因を断定していないが、虚血に伴う尿路上皮障害の関与を想定している。また加齢に伴う尿路上皮内および上皮におけるNO合成酵素陽性神経の減少も報告されている⁸⁾。このように高齢者（加齢）においては尿路上皮および神経伝達（調節）物質などの異常により知覚入力の亢進状態が惹起されることも排尿筋過活動の発症に関与していると考えられる。

3 中枢神経系の異常

高齢になるにつれて中枢神経系の変性疾患の発症頻度が高くなることが知られており、その原因としては酸化ストレスの蓄積が挙げられている。アルツハイマー病やパーキンソン病は脳内のアセチルコリン系やドーパミン系の脳内投射系の低下が原因であるが、近年のPETを用いた研究によ

り認知機能の低下などを認めない高齢者においてもこれら投射系の機能が低下することが知られている。すなわちアセチルコリン系やドーパミン系の機能低下は加齢に伴い一般的に認められる現象であると推察される。われわれはラット脳梗塞モデルを用いた実験で、排尿反射に対してアセチルコリン系は脳皮質 M1 受容体を介して、そしてドーパミン系は線条体 D1 受容体を介して抑制的に働くことを明らかにしてきた^{9, 10)}。これらの結果から加齢に伴う中枢神経系のアセチルコリン系やドーパミン系機能の低下は、高齢者における排尿筋過活動の重要な発症メカニズムであると考えている。

以上、加齢膀胱における排尿筋過活動の発症メカニズムについて考察したが、加齢膀胱の神経薬理学的異常や知覚求心路の異常に関しては、なぜこのような変化が起こるのか、その詳細は不明である。加齢の本体は酸化ストレスの蓄積と考えられているが、加齢膀胱における酸化ストレスと排尿筋過活動との関連は証明されていない。今後の研究成果が待たれる。

II 加齢膀胱における排尿筋収縮力低下の発生機序 (表1)

前項で加齢自体による過活動膀胱の発症メカニズムについて述べたが、過活動膀胱以外の加齢による膀胱機能の異常として排尿筋収縮力の低下が知られている。加齢に伴い残尿量の増加がみられ、虚弱な高齢者にみられる膀胱機能異常として排尿筋過活動に排尿筋収縮不全を伴う DHIC (detrusor hyperactivity with impaired contractility) が認識されている¹¹⁾。そして、加齢に伴う排尿筋収縮力低下の発生機序としてはミトコンドリア障害と平滑筋細胞膜上の caveolae の異常が指摘され

ている。

動物実験において膀胱平滑筋細胞の ATP 産生低下とそれに伴う膀胱収縮力の易疲労性が報告されており¹²⁾、これはミトコンドリアの機能低下を示している。加齢の本体は酸化ストレスの蓄積と考えられてきており、その影響を最も強く受けるのはフリーラジカルが最も多く産生される場であるミトコンドリアの DNA である。その結果、ミトコンドリアでの酸化的リン酸化反応を担う酵素の1つである cytochrome-c oxidase の活性が低下することが明らかになってきており、このような加齢に伴うミトコンドリアの変化は少なくとも潜在的な排尿筋収縮力の低下をもたらすものと考えられる。また、先述の慢性膀胱虚血モデルにおいても血流障害が顕著な場合は排尿筋収縮が低下しており、この場合も虚血・再還流に伴う酸化ストレスの関与が推察されている⁷⁾。

加齢膀胱の形態学的研究で Elbadawi らはその特徴として平滑筋細胞における caveolae の減少と dense band pattern を挙げた¹³⁾。Caveolae は平滑筋細胞膜のカルシウムの出入りに関係していると考えられており、構成蛋白であるカベオリン 1, 2, 3 の重合により形成されている。カベオリン 1 のノックアウトマウスでは caveolae の消失がみられ、オスマウスで膀胱壁の肥厚とコリン作動性収縮の低下が認められた¹⁴⁾。また、メスラットでの研究では卵巣摘除によりカベオリン 1 mRNA の発現低下、caveolae の減少と dense band pattern がみられ、これらの異常所見はエストラジオールの補充で正常に復したと報告された¹⁵⁾。以上のことから加齢膀胱の特徴とされる caveolae の減少や dense band pattern は膀胱収縮力の低下と関連しており、その発生にエストロゲン欠乏の関与があるものと考えられる。

表2 一過性尿失禁の原因

原因	参考事項
D Delirium	
I Infection (UTI, symptomatic)	膀胱炎
A Atrophic urethritis/vaginitis (women)	排尿時尿道灼熱感
P Psychological (e.g. sever depression, neurosis)	
P Pharmacologic	α アドレナリン受容体遮断薬
E Excess fluid intake or output	カフェイン, アルコール
R Restricted mobility and environmental	トイレまでの距離
S Stool impaction (constipation)	

(文献 12 より改変)

表3 高齢の過活動膀胱患者への生活指導

体重の減量	特に肥満女性
禁煙	特に男性
水分摂取制限	多尿の場合
カフェイン制限	
アルコール制限	
排泄関連の住居環境の整備	バリアフリー, トイレまでの距離, 尿器

Ⅲ 高齢者における過活動膀胱治療に際しての留意点

1 下部尿路以外の因子の認識

過活動膀胱の原因としては、脳血管障害などによる神経因性膀胱、前立腺肥大症などによる下部尿路通過障害、尿道収縮機能不全などが挙げられるが、高齢者では加齢膀胱や下部尿路以外の因子が過活動膀胱の発症に関連している。

下部尿路以外の因子としてよく認知されているのは夜間多尿と、Resnick らが示した一過性の尿失禁を来す病態であり¹⁶⁾、Resnick らは各々の病態の頭文字を取って DIAPPERS と総称した (表 2)。これらは切迫性尿失禁の原因や増悪因子となりうることから、高齢者過活動膀胱の診療においては、これら病態の有無に注意を払う必要がある。夜間多尿は 70 歳以上の 50 % 以上に認め、

頻度が高いことから、多尿の把握も兼ねて排尿日誌を記録させることが重要である。そして、下部尿路以外の因子の関与が認められる場合はそれを改善することが治療の第一歩である。

2 生活指導

高齢者では代謝機能が低下しており、薬物療法以外の生活指導や行動療法を積極的に治療に組み入れる必要がある。生活指導としては表 3 に示したような項目が挙げられるが、肥満女性における体重の減量、男性での禁煙はエビデンスのある項目であり、肥満女性への減量指導はわれわれも患者指導に取り入れている。多量のカフェイン摂取やアルコール摂取も患者によっては尿意切迫や切迫性尿失禁を誘発することがあるので注意する。排泄に関連した環境については、受診時すでに環境の適正化をはかっていることが多いが、問診で確認し対応する必要がある。

3 行動療法

行動療法としては女性での骨盤底筋訓練と膀胱訓練の高い有効性が報告されている。骨盤底筋訓練が切迫性尿失禁に対して有効性を示すメカニズムとしては、骨盤底筋収縮による膀胱収縮抑制反射の促進や、混合性尿失禁においては尿道内に浸入した尿による膀胱収縮の誘発反射の抑制が想定される。骨盤底筋訓練は日常臨床に取り入れられ、その方法もかなり確立されてきているが、膀胱訓練では指導方法が確立されているとはいえない。一般的には1時間排尿を我慢することから訓練を始め、1週ごとに15～30分ずつ我慢する時間を延長させていく。尿意切迫を抑える際には、深呼吸によるリラクセスや骨盤底筋を収縮させることを患者に勧める¹⁷⁾。そして、排尿日誌によるモニターが不可欠である。これらの行動療法は痴呆やADL障害がなく、治療に積極的な患者に対して単独もしくは薬物療法との併用で行うが、患者指導に要する時間や人員の確保が必要である。しかし、これらの指導はわが国では診療報酬に反映されておらず、一般診療で積極的に行うのは困難な状況にある。

ほかの行動療法としては、膀胱内尿量が切迫性尿失禁の発生する容量に至る前に排尿するtimed voidingが切迫性尿失禁の改善に有効である。主にADL障害を認める患者や痴呆を有する患者に施行される。

4 薬物療法

薬物治療は過活動膀胱の治療の柱であるが、高齢者では薬剤代謝機能が低下していることから、少量から開始し、副作用と効果をモニターしながら投与する。過活動膀胱の薬物療法の中心は抗コリン薬であるが、虚弱な高齢者では排尿筋収縮障害が潜在していることから¹¹⁾、残尿の増加とそれに伴う症状の増悪や上部尿路への影響に注意す

る。また、加齢による脳血管関門の機能低下のため薬剤が脳に移行しやすくなっており、抗コリン薬が脳内のアセチルコリン系を抑制することによる認知機能の低下や眠気といった副作用にも注意が必要である。

文 献

- 1) Lieu PK, Sa'adu A, Orugun EO, Malone-Lee JQ : The influence of age on isometric and isotonic rat detrusor contractions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **52** : M 94-96, 1997
- 2) Lluet P, Palea S, Barras M et al : Functional and morphological modifications of the urinary bladder in aging female rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **278** : R 964-972, 2000
- 3) Nishimoto T, Latifpour J, Wheeler MA et al : Age-dependent alterations in beta-adrenergic responsiveness of rat detrusor smooth muscle. *J Urol* **153** : 1701-1705, 1995
- 4) Yoshida M, Homma Y, Inadome A et al : Age-related changes in cholinergic and purinergic neurotransmission in human isolated bladder smooth muscles. *Exp Gerontol* **36** : 99-109, 2001
- 5) Bayliss M, Wu C, Newgreen D et al : A quantitative study of atropine-resistant contractile responses in human detrusor smooth muscle, from stable, unstable and obstructed bladders. *J Urol* **162** : 1833-1839, 1999
- 6) Yoshida M, Miyamae K, Iwashita H et al : Management of detrusor dysfunction in the elderly : changes in acetylcholine and adenosine triphosphate release during aging. *Urology* **63** (3 Suppl 1) : 17-23, 2004
- 7) Azadzo KM, Tarcan T, Kozlowski R et al : Overactivity and structural changes in the chronically ischemic bladder. *J Urol* **162** : 1768-1778, 1999
- 8) Mohammed H, Santer RM : Distribution and changes with age of nitric oxide synthase-immunoreactive nerves of the rat urinary blad-

-
- der, ureter and in lumbosacral sensory neurons. *Eur J Morphol* **39** : 137-144, 2001
- 9) Yokoyama O, Ootsuka N, Komatsu K et al : Forebrain muscarinic control of micturition reflex in rats. *Neuropharmacology* **41** : 629-638, 2001
- 10) Yokoyama O, Yoshiyama M, Namiki M, de Groat WC : Glutaminergic and dopaminergic contributions to rat bladder hyperactivity after cerebral artery occlusion. *Am J Physiol* **276** : R 935-R 942, 1999
- 11) Resnick NM, Yalla SV : Detrusor hyperactivity with impaired contractile function : an unrecognized but common cause of incontinence in elderly patients. *JAMA* **257** : 3076-3081, 1987
- 12) Lin AT, Hsu TH, Chang LS : Effects of aging on mitochondrial enzyme activity of rat urinary bladder. *Urol Int* **65** : 144-147, 2000
- 13) Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM : Structural basis of geriatric voiding dysfunction. II. aging detrusor : normal versus impaired contractility. *J Urol* **150** : 1657-1667, 1993
- 14) Woodman SE, Cheung MW-C, Tarr M et al : Urogenital alteration in aged male caveolin-1 knockout mice. *J Urol* **171** : 950-955, 2004
- 15) Zhu Q, Resnick NM, Elbadawi A, Kuchel GA : Estrogen and postnatal maturation increase caveolar number and caveolin-1 protein in bladder smooth muscle cells. *J Urol* **171** : 467-471, 2004
- 16) Resnick NM : Urinary incontinence. *Lancet* **346** (8967) : 94-99, 1995
- 17) Wyman JF, Fantl JA, McClish DK, Bump RC : Comparative efficacy of behavioral interventions in the management of female urinary incontinence. Continence Program for Women Research Group. *Am J Obstet Gynecol* **179** : 999-1007, 1998