

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

治療学 (2005.11) 39巻11号:1169～1172.

【排尿障害 QOL向上への期待】 排尿障害 ようやく解明されてきた病態
神経因性膀胱の臨床

柿崎秀宏, 谷口成実, 沼田篤

排尿障害 — ようやく解明されてきた病態

1) 神経因性膀胱の臨床

旭川医科大学泌尿器科学講座

柿崎秀宏 (かきざき ひでひろ)、谷口成実 (たにぐち なるみ)、

沼田 篤 (ぬまた あつし)

はじめに

神経因性膀胱は蓄尿と排尿に関与する神経系の異常に起因する膀胱尿道機能障害を総称しており¹⁾、その原因疾患、障害部位も多彩である(表1)。神経因性膀胱は排尿障害、尿失禁の原因となるばかりでなく、尿路感染や上部尿路障害を引き起こし、生命予後に重大な影響を及ぼしうる。

神経因性膀胱の病態

正常な蓄尿と排尿が成立するためには、大脳皮質 - 中脳・脳幹部 - 脊髄(仙髄) - 末梢神経 - 膀胱・尿道間の神経路が正常に保たれていることが必要である。神経因性膀胱ではこの膀胱と尿道括約筋の相反する協調運動が様々な程度に失われる。排尿筋過活動(蓄尿中の膀胱平滑筋の不随意的収縮)や尿道括約筋機能不全は尿失禁の原因となる。また排尿中の尿道括約筋弛緩不全や排尿筋収縮不全は尿排出障害をもたらす。仙髄排尿中枢は第2~4仙髄のレベルに存在するが、この部位より上位のいわゆる核上型の脊髄の異常では、排尿筋過活動に同期して外尿道括約筋が強く収縮し、排尿筋-外尿道括約筋協調不全(detrusor-sphincter dyssynergia: DSD)を呈することが多い(図1)。一方、仙髄排尿中枢より末梢で障害される核下型神経因性膀胱では、排尿筋の収縮障害がみられる一方、尿道括約筋は蓄尿および排尿に伴ってそれぞれ収縮および弛緩というダイナミックな動態を示さず、一定の尿道抵抗を示すのみとなることが多い。

脳幹部橋のレベルには、排尿および蓄尿に重要な中枢がある。動物実験では、中脳中心灰白質(PAG)に排尿を制御する部位があることが知られているが^{2),3)}、PET(ポジトロン断層撮影法)を用いたヒトでの研究においても、PAGの領域が排尿および蓄尿の重要な中枢であることが報告されている⁴⁾⁻⁷⁾。右利きの健

常男性成人における最大蓄尿中の脳賦活部位を図2に示す。実際の臨床においても、PAGの微小な障害により尿閉となった若年例の報告があり⁸⁾、PETにより得られた健常成人におけるデータと合致している。また排尿筋過活動のある男性パーキンソン病患者を対象として施行したPETでは、蓄尿中に健常男性と異なる脳賦活部位が観察されている。

神経因性膀胱の診断

蓄尿症状や排尿症状があり、かつこれらの症状を説明しうる神経学的基礎疾患が存在する場合には、神経因性膀胱の診断は比較的容易である。しかし実際の臨床では、原因不明の神経因性膀胱例も少なくない。この背景として、高齢者などではもともと加齢に伴う下部尿路機能の低下があること、また男性患者では前立腺肥大症の合併が少なくないこと、などが挙げられる。前立腺肥大症では高頻度に膀胱機能異常を伴う。したがって、例えば男性のパーキンソン病患者が頻尿を訴えており、診察上前立腺のサイズも大きく、膀胱内圧測定にて排尿筋過活動を認める場合には、パーキンソン病に起因する神経因性排尿筋過活動なのか、前立腺肥大症に伴う特発性排尿筋過活動なのかを鑑別することは困難である。このような事情もあり、実際の臨床では、神経学的基礎疾患の有無にかかわらず、排尿障害の有無と排尿障害に付随する合併症の有無という観点から、適切な評価を行うことが重要である。

神経因性膀胱の診断においては、初期評価として、検尿（尿路感染の有無）、腹部超音波断層法（上部尿路障害の有無、残尿の有無）、排尿記録（排尿時刻と1回毎の排尿量を記録）は全例で行い、その後ウロダイナミクス検査を用いて、蓄尿機能、排尿機能のそれぞれを適切に評価することが必要である。一般内科医が神経因性膀胱によると思われる排尿障害の患者に遭遇した場合には、泌尿器科専門医への紹介が望ましい。

小児神経因性膀胱

脊髄髄膜瘤を代表とする先天性神経因性膀胱では、排尿筋過活動や低コンプライアンス膀胱（図3）による高圧蓄尿、あるいは尿道括約筋弛緩不全による高圧排尿により乳幼児期から上部尿路障害を合併する頻度は比較的高い^{9),10)}。また腰仙部脂肪腫に代表される潜在性脊髄閉鎖障害に起因する神経因性膀胱においても、様々な程度の尿路合併症が認められる。

鎖肛をはじめとする直腸肛門奇形では、脊髄・脊椎の合併異常の頻度が比較的高く、鎖肛症例の7~29%に神経因性膀胱が認められている。最近鎖肛根治術の合併症としての神経因性膀胱は稀で、もともと存在する仙骨形成不全や潜在性脊髄閉鎖障害による先天性神経因性膀胱と考えられている¹¹⁾。

脊髄髄膜瘤症例におけるウロダイナミクス所見からみた上部尿路障害の risk factor として、①DLPP（膀胱内圧測定の際に、カテーテルを通じて膀胱内に注入した生理食塩水がカテーテル周囲から漏出してくる時の排尿筋圧を detrusor leak point pressure: DLPP と呼んでいる）40cmH₂O 以上、②DSD の存在、③尿道内圧測定における最大尿道閉鎖圧が 50 cmH₂O 以上、④膀胱コンプライアンスが 10ml/cmH₂O 未満、⑤排尿筋過活動の存在が挙げられている⁹⁾。著者らの経験でも、排尿管理未施行の初診時における上部尿路障害の頻度は、DLPP あるいは最大尿道閉鎖圧に反映される尿道抵抗に左右され、初診時に尿道抵抗高値群では 55%に、低値群では 13%に上部尿路障害を認め、両群で有意差を認めている¹⁰⁾。非脊髄髄膜瘤例においても随意的な蓄尿、排尿調節をもたない患児では、これらの risk factor の適応が可能である。

神経因性膀胱の治療

蓄尿機能障害、排尿機能障害の病態に応じた治療を行うことが重要である。膀胱の蓄尿機能障害のみで、排尿機能障害がない（通常は残尿が少ないことで判定可能）場合には、抗コリン薬を主体とした薬物療法を行う。抗コリン薬開始後に残尿が増加する場合もあるので、抗コリン薬開始後の残尿のモニタリングは必須である。抗コリン薬に抵抗性の膀胱蓄尿機能障害に対しては、電気刺激療法、磁気刺激療法、レジニフェラトキシン膀胱内注入療法などが試みられている。レジニフェラトキシンはカプサイシンの約 1,000 倍の作用強度をもつバニロイド受容体刺激薬で、投与直後の刺激作用はカプサイシンよりはるかに少ないことが特徴である。レジニフェラトキシン膀胱内注入により、膀胱のC線維は一過性に刺激された後、長期間にわたって脱感作される。膀胱のC線維の機能亢進が排尿筋過活動の病態に関係することが指摘されており、レジニフェラトキシン膀胱内注入はC線維の機能を抑制することにより、蓄尿症状を改善する¹²⁾。これらの保存的治療によっても膀胱蓄尿機能が改善せず、進行性の上部尿路閉塞性障害や反復性腎盂腎炎を認める場合には、膀胱拡大術などの外科的治療が必要となる。膀胱拡大術は侵襲的治療であるため、上部尿路障害や

尿路感染のコントロールが困難な高齢者では、やむを得ずカテーテル管理（膀胱瘻あるいは尿道カテーテル留置）となることがある。

尿道括約筋機能不全による難治性尿失禁に対しては、非侵襲的治療として内視鏡的コラーゲン注入療法、観血的治療として尿道スリング手術や人工括約筋が行われている。

排尿機能障害があり、残尿が多い例では、清潔間欠自己導尿（CIC）による排尿管理を行う。CICは1972年Lapidesらにより提唱されたが¹³⁾、CICの導入により神経因性膀胱の排尿管理は飛躍的に向上し、上部尿路機能の保持と尿禁制がはかれるようになった。CICの施行が困難な慢性期脊髄損傷患者では、外尿道括約筋切開術や尿道ステント留置が施行されることがある。

診療ガイドライン

最近、日本排尿機能学会は、1) 過活動膀胱（OAB）診療ガイドライン、2) 慢性期脊髄損傷における排尿障害の診療ガイドライン、3) 二分脊椎症に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドラインを合わせて発行した。これらのガイドラインを参考にして、神経因性膀胱の診療にあたることが推奨される。

文献

1. 柿崎秀宏、小柳知彦. 日泌尿会誌 1995 ; 86 : 833-52.
2. Matsuura S, Allen GV, Downie JW. Am J Physiol 1998; 275: R2049-55.
3. Taniguchi N, Miyata M, Yachiku S, Kaneko S, Yamaguchi S, Numata A. J Urol 2002; 168: 1626-31.
4. Blok BFM, Willemsen ATM, Holstege G. Brain 1997; 120: 111-21.
5. Nour S, Svarer C, Kristensen JKI, Paulson OB, Law I. Brain 2000; 123: 781-9.
6. Athwal BS, Berkley KJ, Hussain I, Brennan A, Craggs M, Sakakibara R, et al. Brain 2001; 124: 369-77.
7. Matsuura S, Kakizaki H, Mitsui T, Shiga T, Tamaki N, Koyanagi T. J Urol 2002; 168: 2035-9.
8. Yaguchi H, Soma H, Miyazaki Y, Tashiro J, Yabe I, Kikuchi S, et al. J Neurol Neurosurg Psychi 2004; 75: 1202-3.

9. Kobayashi S, Shinno Y, Kakizaki H, Matsumura K, Koyanagi T. J Urol 1992; 147: 413-5.
10. Tanaka H, Kakizaki H, Kobayashi S, Shibata T, Ameda K, Koyanagi T. J Urol 1999; 161: 929-32.
11. Kakizaki H, Nonomura K, Asano Y, Shinno Y, Ameda K, Koyanagi T. J Urol 1994; 151: 1041-4.
12. Yokoyama T, Nozaki K, Fujita O, Nose H, Inoue M, Kumon H. J Urol 2004; 172: 596-600.
13. Lapidus J, Diokno AC, Silber SJ, Lowe BS. J Urol 1972; 107: 458-61.

図の説明

図 1 膀胱内圧－外尿道括約筋筋電図同時測定。EMG：外尿道括約筋筋電図、Pves：膀胱内圧。正常（上段）では、外尿道括約筋がまず完全に弛緩し、その後膀胱内圧が上昇してくる。排尿筋－外尿道括約筋協調不全（下段）では、膀胱内圧の上昇に同期して外尿道括約筋も収縮するのが観察される。

図 2 健常男性成人における最大蓄尿中の脳賦活部位。cerebellum：小脳、pons：橋、PAG：中脳中心灰白質、thalamus：視床、putamen：被殻、acg：前帯状回

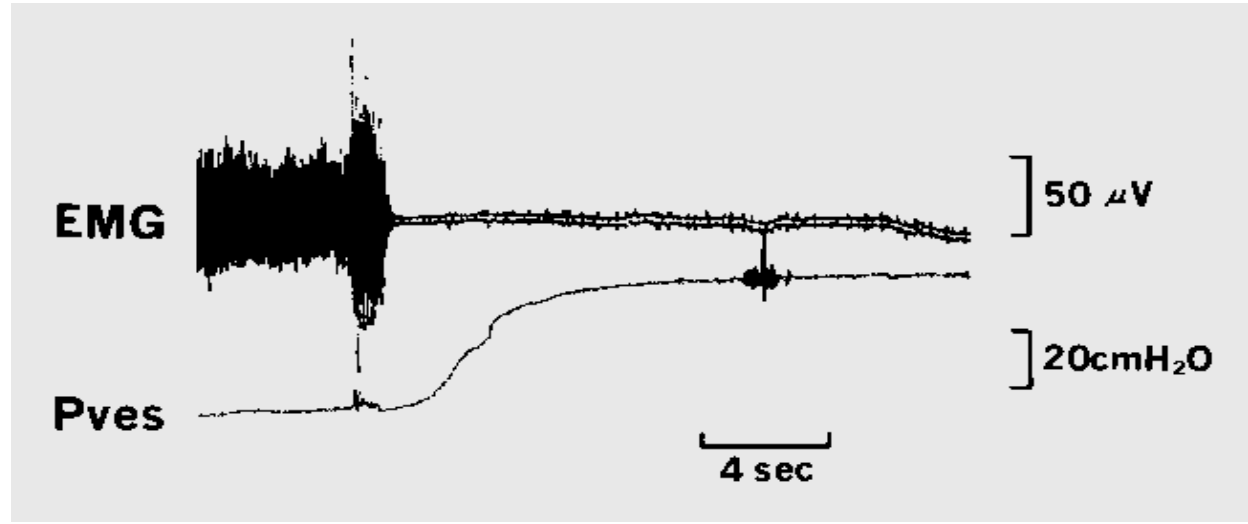
図 3 膀胱内圧測定における膀胱機能異常。Aは排尿筋過活動、Bは低コンプライアンス膀胱を示す。Aでは蓄尿（膀胱への生理食塩水の注入）の途中から、不随意的な膀胱収縮により膀胱内圧が急激に上昇し、頻回の収縮波が持続している。Bでは蓄尿に伴い、膀胱内圧が持続的に上昇している。

表1 神経因性膀胱の原因疾患

- | | |
|------------|--|
| I. 先天性 | 脊髄髄膜瘤、仙骨形成不全
潜在性脊髄閉鎖障害、脳性麻痺など |
| II. 後天性 | 脊髄損傷（外傷、脊髄内出血など）
脊髄腫瘍、髄膜炎、横断性脊髄炎
脳腫瘍、脳梗塞、脳出血
神経疾患、糖尿病、骨盤内手術など |
| III. 原因不明例 | |

図1

正常



協調不全
(DSD)

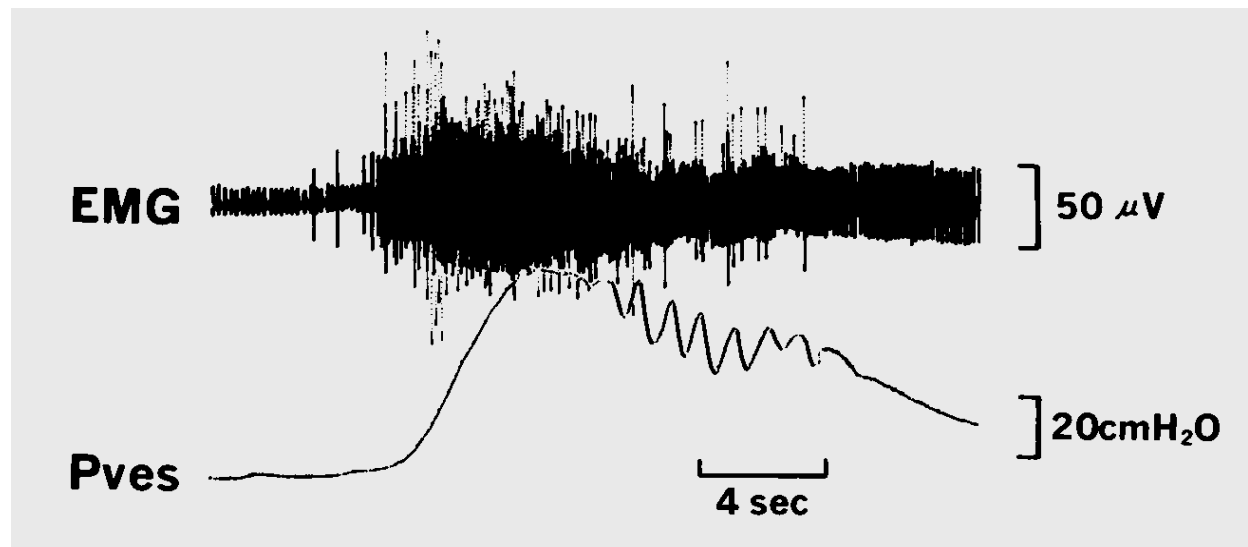


图2

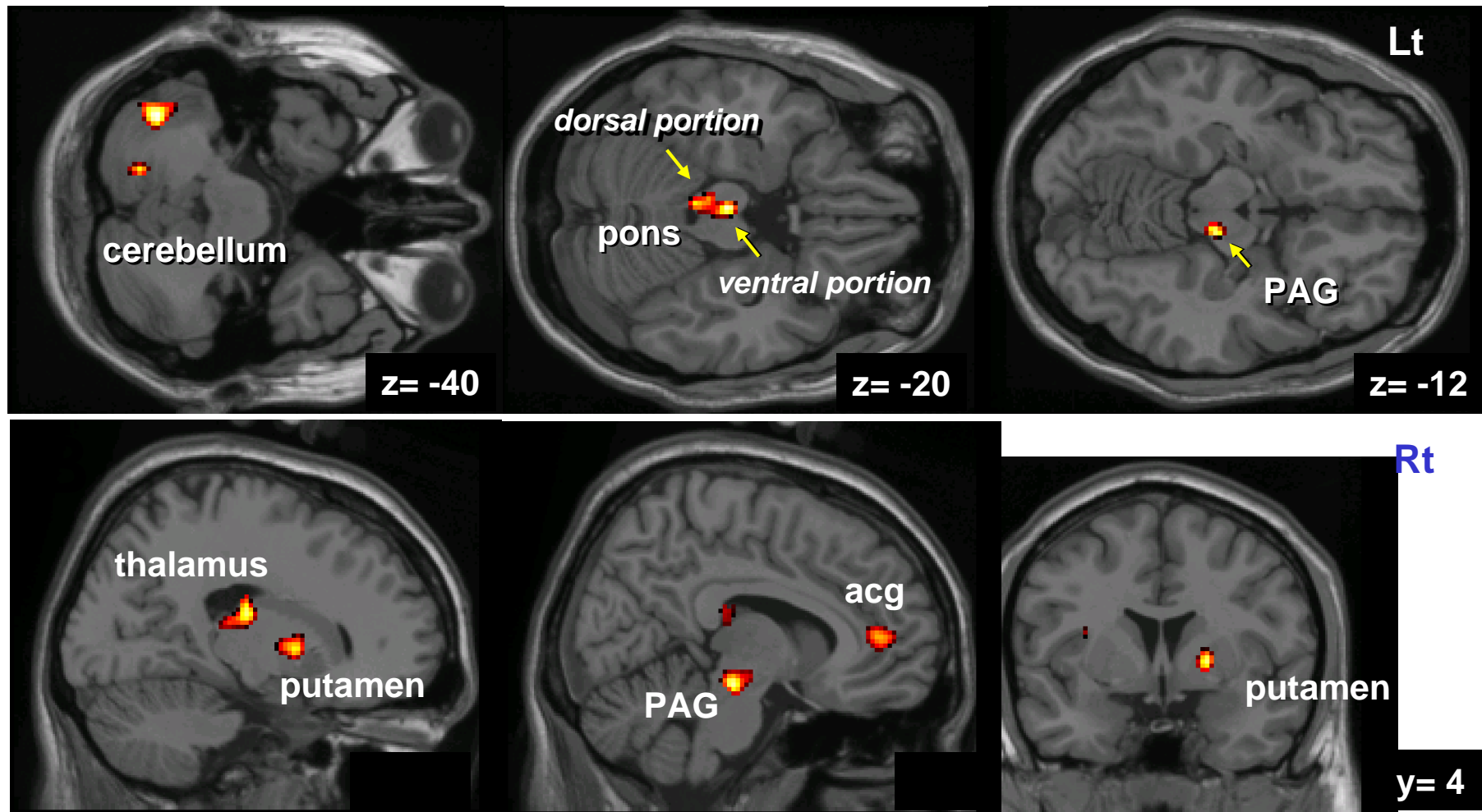
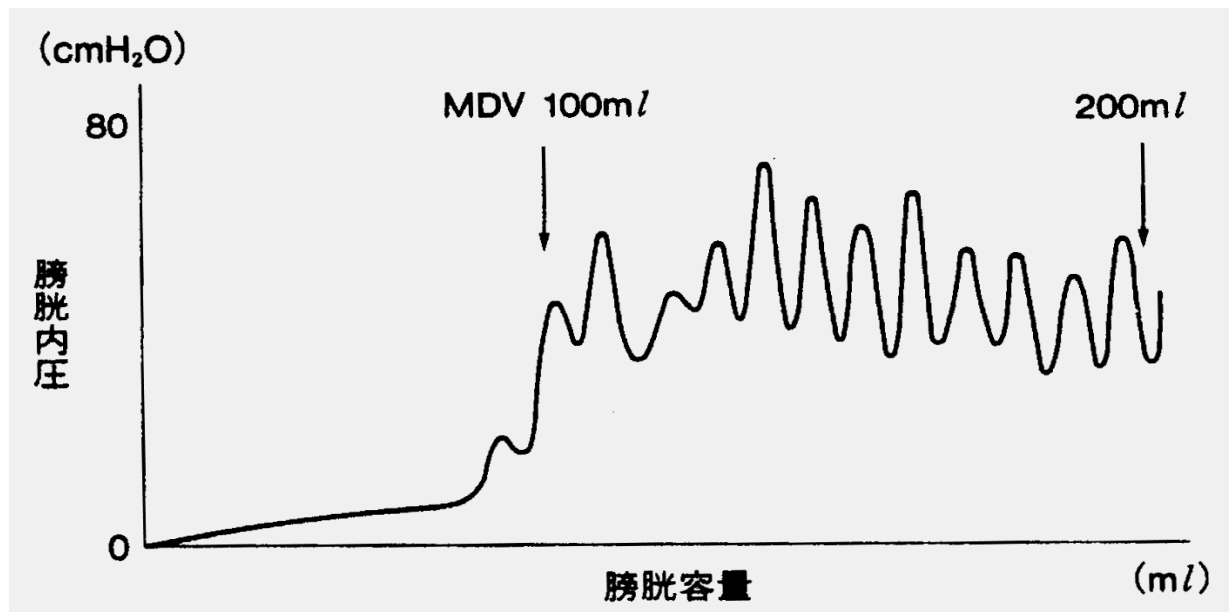


図3

A



B

