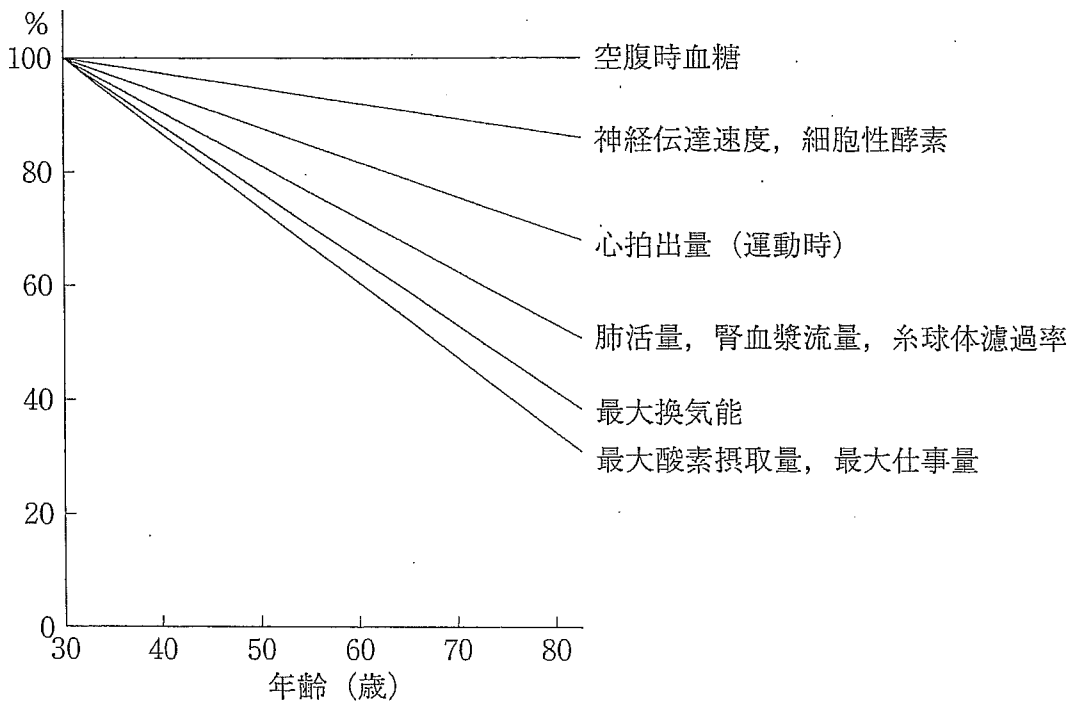


表3 生理的老化度の指標

1. 禿頭	(0 なし 1 軽度 2 中等度 3 高度)
2. 白髪	(0 なし 1 軽度 2 半分くらい 3 全部)
3. 皮膚のしわ	(0 なし 1 軽度 2 中等度 3 高度)
4. 皮膚の色素沈着	(0 なし 1 軽度 2 中等度 3 高度)
5. 静脈怒張	(0 なし 1 軽度 2 中等度 3 高度)
6. 皮膚緊張低下	(0 なし 1 軽度 2 中等度 3 高度)
7. 白内障	(0 なし 1 軽度 2 中等度 3 高度)
8. 義歯	(0 なし 1 一部 2 半分 3 総入れ歯)
9. 難聴	(0 なし 1 軽度 2 中等度 3 高度)
10. 関節変形	(0 なし 1 軽度 2 中等度 3 高度)
11. 脊柱後彎	(0 なし 1 軽度 2 中等度 3 高度)
12. 歩行	(0 速歩可 1 やや遅い 2 かなり遅い 3 杖歩行)
13. 会話	(0 普通 1 やや遅い 2 かなり遅い 3 発語が乏しい)

合計 点

(下方浩史：シンポジウム「老化と生体反応；I. 老化の指標」. 日内会誌, 74:1344-1347, 1985)



30歳の値を100%とする

(Shock NW: Systems integration. In Handbook of biology of aging, ed. by Finch C, Heyflock L, 640, Van Nostrand Reinhold, New York, 1977 を一部改変)

図1 加齢による生理的变化

- ①外観上変化：白髪，禿頭，皮膚のしみ，しわ，角膜周辺部の輪状白濁（老人環）
- ②予備能・恒常性保持能低下：運動時心拍出量増加量減少，運動時呼吸機能低下，タンパク過剰摂取時の糸球体濾過率増加量減少，脱水時の電解質保持能低下，糖負荷時の血糖維持能低下
- ③感染防御能低下：リンパ球数および機能の低下，遅延性アレルギー反応低下
- ④減少性変化：骨量減少，細胞内液量減少，筋肉量減少，筋力低下
- ⑤血管硬化性変化：大動脈脈波速度の増加
- ⑥乾燥性変化：毛髪水分量減少，皮膚弾性低下
- ⑦感覚器系変化：感音性の聴力低下，照度の需要増大，暗順応低下
- ⑧運動機能低下：最大歩行速度低下，瞬発力低下，柔軟性減少

◆ V. 生理的老化と病的老化の合計による老化度の測定

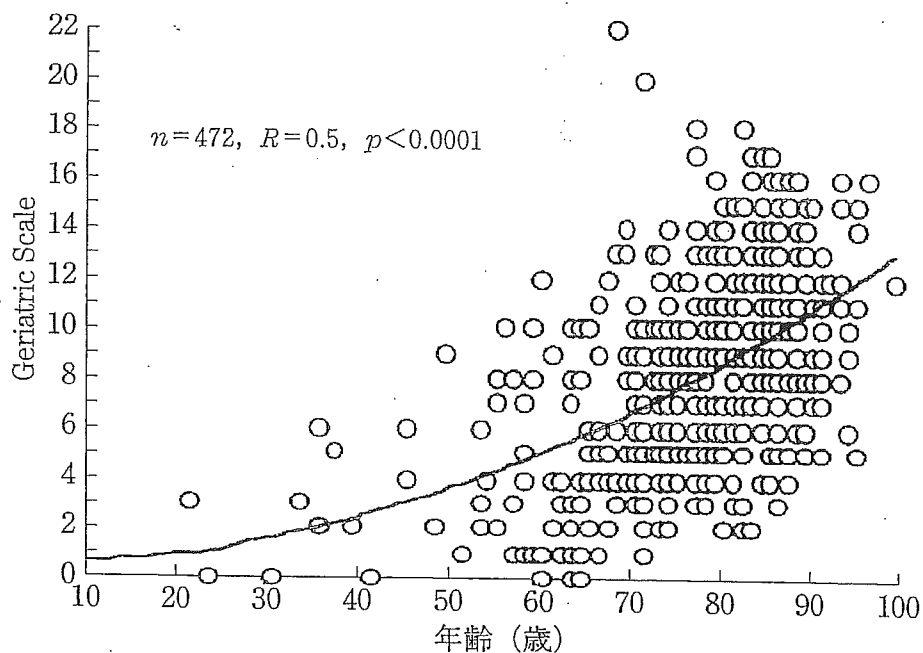
高齢者は何らかの訴えをもつことが多く，厚生省の有訴率調査では，85歳以上では半数が何らかの症状を有している。筆者らは入院・入所症例や在宅看護症例で患者の症状所見を調査し，症状所見の合計数に加齢変化を認めた（図2）⁹⁾。

生理的老化と病的老化を合わせた老化度の表現型と考え，Geriatric Scaleとよんでいる⁹⁾。

◆ VI. 臓器別老化度の変化

1. 循環器系の加齢変化

循環器系の加齢変化は心臓より血管に著しい。「人は血管とともに老いる」とは古くからいわれていたことであるが，現在もなお真実である。心臓では安静時の心拍出量には加齢変化は少なく，運動対応能力が減少する。動脈硬化の機序のひとつとしてカルシウム移動説（Ca shift theory）がある。骨から動員されたカルシウムが動脈硬化巣に沈着し，アテロームを進行させると



(鳥羽研二：施設介護の問題点．日本老年医学会雑誌，34：981-986，1997)

図2 Geriatric Scale と年齢との関係

いう考え方で，臨床的には高齢者の血管と骨を同時に画像で解析するとその妥当性がうなずける。

1) 運動負荷時の左室駆出率の低下

70歳以上では20%程度低下する。

2) 大動脈弁石灰化，僧帽弁石灰化

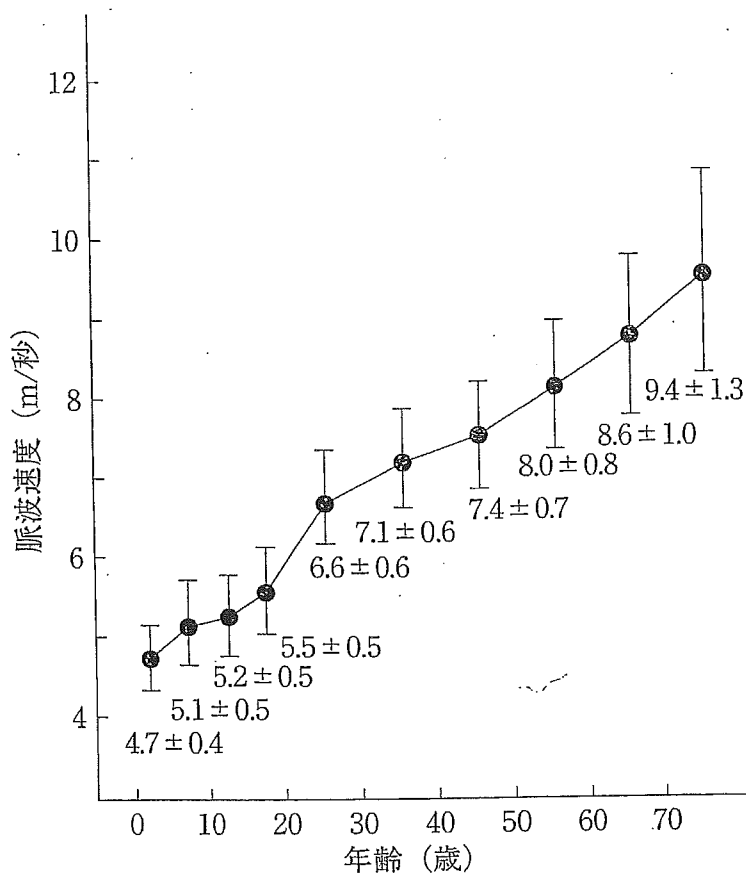
65歳以上で急増する。石灰化が著しいと弁の狭窄，閉鎖不全を起こすことがあるが，機能面では，大動脈弁石灰化率は骨量減少と密接な関係がある⁴⁾。

3) 大動脈の石灰化

腹部の側面画像で大動脈の石灰化を伴う例では，多くは高度の骨量減少や脊椎圧迫骨折が認められる。機能的には動脈の硬化により，収縮期高血圧の増加，脈圧の増加，大動脈脈波速度 (pulse wave velocity ; PWV) の加齢に伴う増加 (図3) などと密接な関係があり，老化度のよい指標である。

4) 内皮依存性血管拡張反応

駆血帯で動脈を遮断後開放すると，血流量が急速に増大し，shear stressによって遅れて血管拡張反応が観察される。内皮依存性血管拡張反応の低



$n = 41,046$

図3 年齢別大動脈脈波速度分布 (ヒト)

下は動脈硬化病変とよく相関し、加齢により低下する。高齢者では拡張度は0～数パーセントとなり、肉眼的には拡張していると判定することは困難となる。

2. 精神・神経系の加齢変化

神経系の加齢変化には神経細胞の減少、変性、神経伝達物質の変化などが関与していると考えられているが、老化現象との関連は不明な点が多い。

1) 体神経系

感覚神経と運動神経を指す。刺激に対する潜時の延長、神経伝導速度の低下が観察される。

2) 自律神経系

圧受容体反射の感受性の低下により、起立性低血圧の発生頻度が増加する。

心電図 RR 間隔の呼吸性変動は静脈還流量の呼吸性変化と心房低圧受容体が関与し交感神経系の指標とされているが、心電図 RR 間隔の呼吸性変動幅 (CV-RR) は加齢により直線的に低下し、70 歳では 5% 程度となり 20 歳代の半分以下となる。

3) 中枢神経系

加齢に伴い脳の萎縮がみられ、脳溝脳室の拡大がみられる。脳循環では、SPECT で測定される脳血流量は加齢により低下するという報告と脳血管障害を除外すると低下しないという報告がある。

4) 精神機能

a) 記憶

短期記憶は加齢により低下する代表的な機能である。短期記憶の障害は、古いことはよく思い出せるが、最近起きた出来事や人物の名称が思い出せない「もの忘れ」として表現される。

結晶性知能と流動性知能を比較すると、図形処理、短期記憶などの流動性知能は 30 歳くらいから徐々に低下するが、文章の理解、語彙などの結晶性知能は 50~60 歳まで徐々に増加し、以降の低下も個人差が大きい。

b) 構成力、手順

物事を順序立てて行う能力は、単一の行動を行う能力（たとえば食事）に比べて加齢により低下する。前頭葉の萎縮はこの手順の障害に反映される。

経験に裏打ちされた仕事能力も大きく減衰することはなく、保険外交の優秀外務員率は、80 歳以上でも 20 歳代より高い。

3. 呼吸器系の加齢変化

呼吸器系は腎臓とならんで、加齢とともに直線的にその機能が低下することが知られている。外界に直接的に接している呼吸器官が大気、粉塵、喫煙などに暴露されることが主要な原因と考えられている。

1) 肺気量分画 (表 4)

加齢により残気量が増加し、全肺気量から残気量を引いた肺活量 (vital capacity ; VC) は低下する。努力性呼気によって測定される 1 秒量は毎年平均 25~40 ml 低下する。

表4 呼吸機能正常値 (東大老人科による)

	年齢	例数	肺活量			FEV _{1.0%}		
			平均値	-S.D.	5% 棄却域	平均値	-S.D.	5% 棄却域
男性	20~29歳	61人	4.53	3.97	3.61	86.7	80.9	77.4
	30~39	208	4.11	3.61	3.29	83.9	78.3	74.7
	40~49	261	3.90	3.42	3.11	82.1	76.9	73.6
	50~59	118	3.52	2.97	2.60	79.5	73.4	69.5
	60~69	45	3.33	2.93	2.68	76.0	68.5	63.7
	70~79	62	3.02	2.49	2.14	76.8	68.3	62.9
女性	20~29歳	11人	3.16	2.76	2.50	89.9	84.5	81.0
	30~39	73	3.13	2.74	2.50	85.7	79.9	76.2
	40~49	117	2.85	2.49	2.26	82.3	77.8	74.9
	50~59	86	2.55	2.19	1.96	80.8	75.2	71.6
	60~69	33	2.31	1.93	1.69	78.7	74.7	72.1
	70~79	63	2.00	1.60	1.35	79.7	73.3	69.2

FEV_{1.0%}; 1秒率, S.D.; 標準偏差

2) 動脈血酸素分圧 (PaO₂)

加齢とともに低下し,

$$\text{PaO}_2 = 102 - 0.31 \times \text{年齢}$$

で表現される¹⁾. 80歳では, PaO₂は80 mmHg程度になる. PaCO₂には加齢変化はない.

3) 胸壁コンプライアンス

肋軟骨の石灰化, 支持組織の線維化などにより胸壁の弾性が低下し, 胸壁の伸展性 (コンプライアンス) が低下する. その結果, 若年者では運動によって換気が増える場合, 胸郭の換気が増加するのに対し, 高齢者ではむしろ横隔膜換気の増大がみられる²⁾. また, 加齢や骨粗鬆症に伴う脊椎後彎によって胸郭の伸展が阻害され, VC, 吸気呼吸筋力の低下がみられる.

4. 腎臓の加齢変化

腎はネフロン, 血管, 間質結合組織からなる. ネフロンは血管に富んだ組織であり老化を受けやすいが, 間質組織の組成や尿細管機能が糸球体機能に

表5 各種腎機能の各年代における平均値

	40歳代	50歳代	60歳代	70歳代	80歳代
腎血漿流量 (RPF, ml/分/m ²)	440	380	320	260	200
(参考 PSP 15 換算, %)	31	27	23	19	14
糸球体濾過率 (GFR, ml/分/m ²)	88	80	72	64	56
最大濃縮能 (U _{max} , mOsm/m ²)	730	714	698	682	666
最大希釈能 (U _{min} , mOsm/kg)	70	80	90	100	110
FENa (乏尿時, %)	0.63	0.97	1.30	1.64	1.97

先行して加齢変化の影響を受けるといった考え方もある。

糸球体過剰濾過説 (hyperfiltration theory) は、日常の食事 (主としてタンパク質) によって、周期的に糸球体に過剰の負荷がかかり、糸球体高血圧、血小板凝集亢進等を介し加齢による腎硬化を説明しようとするものである。

しかし、最近の縦断的研究による健常高齢者の糸球体濾過率には加齢変化がほとんどないという観察が真実とすると、微小な腎炎、感染、血圧変動などの病的老化の蓄積が腎機能の加齢変化の説明因子とする考え方も有力である。

1) 腎血漿流量, 糸球体濾過率 (表5)

加齢により直線的に低下する。80歳では、30歳代の6割程度となる。高齢者の剖検では腎硬化が少なからず認められるが、超音波上の腎硬化の程度と腎機能の変化はかなりよく比例する。

2) 濃縮能, 希釈能 (表5)

加齢により直線的に低下する。濃縮能の低下がより著明である。高齢者 (70歳以上) では細菌尿の頻度は30%以上に増加し、尿路感染症の頻度も増加する。年に数回以上の上部尿路感染 (急性腎盂腎炎) を繰り返す症例では、糸球体濾過率は保たれているものの、濃縮能のみが著明に低下している症例がまれではない。このような症例では、経静脈的腎盂造影や超音波検査によって、膀胱尿管逆流現象、水腎症を観察することがある。

5. 骨関節系

1) 骨量

骨量減少は生理的加齢変化であるが、一定以上の骨量減少が存在すると骨

折頻度が著増する。生理的老化と病的老化の判別がむずかしい事例である。腰椎骨量の減少とX線写真上の骨萎縮度は比例するが、個々の例では乖離がみられる。骨変形、カルシウム沈着などにより骨萎縮があっても骨量は多いという例もある。

2) 関節

変形性の関節症も加齢により増加する病的老化のひとつである。変形の程度は関節可動域や痛みなどの機能と関連がある。

6. 内分泌代謝系

加齢変化が画像としてとらえられることは少ない。empty sella は高齢者で増加しナトリウム代謝異常と関連があるという報告もある。

7. 消化器系

消化器系は比較的加齢変化の少ない臓器と考えられているが、肝臓での薬物代謝遅延、萎縮性胃炎、大腸憩室、便秘などが増加する。

1) 腸上皮化生

腸上皮化生は加齢に伴っての口側への上昇を認め、萎縮性胃炎や胃がんとの関連が指摘されている。最近では、加齢のほかに *Helicobacter pylori* 感染の関与も指摘されている。

◆ VII. 早老症にみられる老化度

早老症はヒトにおける老化のモデルとして研究されてきた。代表的な早老症にみられる老化現象を表6に示す²⁾。残念ながら、早老症は老化度のすべてが促進されたモデルとはいえ、病的に老化類似の所見が促進された遺伝性疾患ととらえるのが妥当であろう²⁾。

早老症候群の遺伝子異常は多様で統一性がなく、早老症から得られた遺伝情報によってヒトの生理的老化を説明することはできない。

老化度を見かけや各臓器で測定し、一喜一憂することはない。残された機能をいかに上手に使う、日常生活活動や知的活動に工夫を凝らすことのほ

表6 代表的な早老症にみられる老化現象

症候群名	平均寿命	認知症	白内障	白髪/禿頭	皮膚所見	動脈硬化	骨粗鬆症	がん	T細胞機能低下
ウェルナー症候群	49歳	△	○	○	○	○	○	○	△
ハッチンソン-ギルフォード症候群	14歳以下			○	○	○			
ダウン症候群		○	○	○				○	○
ロトムンド-ロトムソン症候群	正常		○		△			○	△
毛細管拡張性失調症	10~14歳			○	○			○	○
コケイン症候群	12歳		○						

○；ヒト老化に合致，△；ヒト老化に類似

(後藤 真：ウェルナー症候群及びその他の早老症候群．最新医学，49：1405-1411，1994)

うが建設的である。

老化度の進んだところは，限界を知って無理をせず，疾患や事故の予防のために生かすことが望まれる。

(Palmore のクイズ (表1) の正解は偶数番号，間違いは奇数番号． 2/3 以上正解すれば老化通)

文 献

- 1) 福地義之助：生理機能の加齢変化；呼吸器．(折茂 肇編) 新老年学，266-269，東京大学出版会，東京 (1990)．
- 2) 後藤 真：ウェルナー症候群及びその他の早老症候群．最新医学，49：1405-1411 (1994)．
- 3) Neugarten BL：Age norm. *Am J Sociol*, **70**：710-717 (1965)．
- 4) Ouchi Y, Akishita M, de Souza AC, Nakamura T, et al.：Age-related loss of bone mass and aortic/aortic valve calcification；Reevaluation of recommended dietary allowance of calcium in the elderly. *Ann N Y Acad Sci*, **676**：297-307 (1963)．
- 5) 柴田 博：日本におけるジェロントロジーの確立を目指して．日本におけるジェロントロジーの確立に関する研究報告書，3，国際長寿センター，東京 (2000)．
- 6) 下方浩史：シンポジウム「老化と生体反応；I．老化の指標」．日内会誌，**74**：1344-1347 (1985)．
- 7) Shock NW: Systems integration. *In Handbook of biology of aging*, ed. by Finch

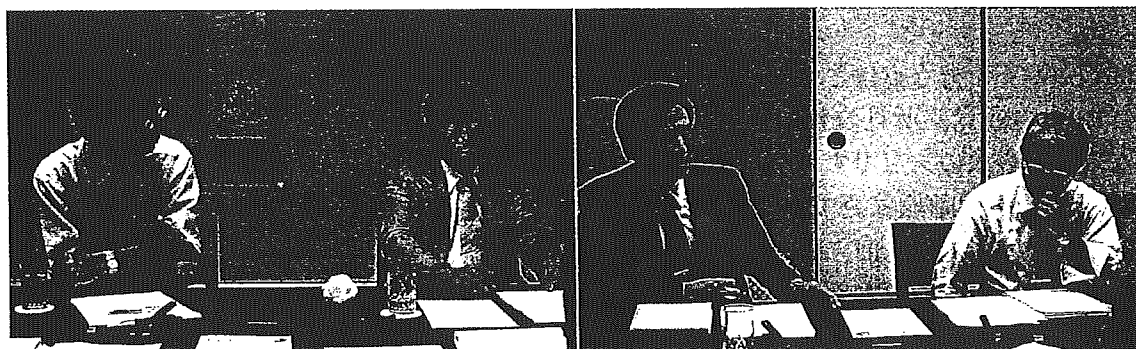
- C. Heyflock L, 640, Van Nostrand Reinhold, New York (1977).
- 8) Teramoto S, Fukuchi Y, Nagase T, Matsuse T, et al.: A comparison of ventilation components in young and elderly men during exercise. *J Gerontol*, **50A**(1) : B34-39 (1995).
 - 9) 鳥羽研二：施設介護の問題点. 日本老年医学会雑誌, **34** : 981-986 (1997).

排尿障害にどうアプローチするか

症状調査票の現状と問題点/薬理学的メカニズム/排尿障害の検査/高齢者の排尿障害

■出席者■ (発言順)

- (司会) 堀江重郎 ほりえ しげお：帝京大学医学部附属病院 泌尿器科
安田耕作 やすだ こうさく：獨協医科大学越谷病院 泌尿器科
鳥羽研二 とば けんじ：杏林大学医学部 高齢医学
武田正之 たけだ まさゆき：山梨大学大学院医学工学総合研究部 泌尿器科学



左から堀江重郎・鳥羽研二・武田正之・安田耕作の各氏

2005年8月26日・東京

症状調査票の現状と問題点

■IPSSの特徴と問題点

堀江 排尿障害の治療は標準化が進んできました。症状スコア、症状調査票が貢献してきたと思います。まず、そのあたりからお話をお願いします。

安田 IPSS (国際前立腺症状スコア: International Prostate Symptom Score) は初めて有効性が検証されたもので、排尿障害診断の有力なツールの一つです。元は前立腺肥大症 (BPH) の排尿障害についてのスコアでしたが、最近では排尿障害全般の下部尿路症状 (LUTS) 調査にも使用されています。

蓄尿時に起こる症状が3、排出時に起こる症状が4の7項目になっており、それぞれ5段階

の0~35点で重症度を判定します。排尿障害の存在と重症度を定めることができ、BPHだけでなく、その他の尿失禁や排尿困難などの程度も判定できるので使用されていますが、それが利点でもあり、欠点でもある。すなわちBPHに特異的ではありません。武田先生のグループはこれで神経因性膀胱による排尿障害の存在と重症度を調べ、多数の報告を出されています。

堀江 内科の先生方はIPSSを実地の臨床でお使いになられていますか。

鳥羽 私はガイドラインの中でも引用していますが、使っておられる方はほとんどいないのではないかと思います。知っている人も非常に少ない。興味があり名前を知っているが、使っていないという方も多いと思います。

堀江 泌尿器科ではIPSSが普及しています



堀江重郎 氏

が、問題点や不十分な点はどこでしょうか。

安田 BPHの他覚的所見の判定を示すことができないのが最大の欠点です。BPHで尿路閉塞がある場合、尿流動態検査でわかるのですがIPSSでは判定できない。前立腺の大きさととの相関を検出できない欠点もあります。

■危険因子にはどんなものがあるか

堀江 BPHを器質的な疾患ととらえ、触診で前立腺の大きさから排尿障害を診断していた時代から、スコアで標準化して排尿をとらえ機能的な疾患として診るように変化しているということですね。排尿障害の頻度と加齢、男女別との相関はどういう状況でしょうか。

武田 IPSSを用いた疫学調査で男女とも排出症状、蓄尿症状のどちらも年齢相応に増悪するのがわかっています。われわれの調査でも50歳を超えると、男性には蓄尿症状が強くなるというデータが出ていますが、何を意味するのかはつきりしません。前立腺によるものなのか、男性のほうが早く老化してしまうためなのか。

堀江 男性も女性も年齢とともに排尿障害が起こってくるということは、前立腺は排尿障害には関係ないかもしれない。ということは、膀胱の問題なのでしょうか。

武田 膀胱の問題もあるかもしれません。他に

も水分、アルコールなどの刺激物、飲料摂取の仕方、その他の生活習慣や行動パターンでも変わってくるかもしれません。そういったものは適切に指導することで改善する可能性があります。

それ以外では、動脈硬化などの血管性ファクターが膀胱の病態に影響する可能性も推定されています。臨床的には明らかではない脳血管疾患や脳の何らかの器質的障害があって、排尿症状として出てくる方もいます。

鳥羽 局所的なものとして、腎機能の濃縮力低下による夜間多尿の問題があります。それと70歳くらいの女性ですと3割くらいに症状の有無にかかわらず細菌尿が検出され、この尿路感染が顕性化すると排尿障害を悪化させることがあります。

それから糖尿病が増えてきている。糖尿病の平均発症年齢は中年でしょう。それが神経因性膀胱に至るには20年くらいかかるといわれていますので、高齢になれば糖尿病性の神経障害が症状として出るようになる可能性がある。

無症候性脳梗塞に加え、深部白質病変というものがあります。これには脳室周囲の病変と脳室から離れた病変があり、MRIでしかわかりません。30歳くらいから少しずつ増えてきて、高齢になるとかなり多く認められます。私が厚生労働省研究の班長をしており、最近報告したのですが、脳室周囲の白質病変は排尿障害と密接な関連がありそうです。隠れた中枢性ファクターとして注目しているところです。

武田 それは男女差があるのですか。

鳥羽 検討していませんが、あまりなさそうです。大血管の動脈硬化とはリスクファクターが違うのではないかとらんでいます。遺伝子解析などを行っているところで、詳しいことまでは出ておりません。

堀江 深部白質病変と認知症との関係はどうですか？

鳥羽 相当あります。非常にホットな話題です。白質病変自体が単独で、あるいはアルツハイマー型でも独立した悪化因子として、病的あるいは臨床的に注目されているところです。

安田 男性より女性のほうが長生きする、男性のほうが早く老化するというのは本当ですか。

鳥羽 動脈硬化に関しては50歳代までは男性のほうがはるかに不利です。心血管動脈硬化性のもは、すべて悪い。ところが女性ホルモンは比較的急速に落ちるものですから、動脈硬化性疾患に関しては60歳ぐらいで同じになるというのが疫学調査で示されているところです。

安田 60~65歳ぐらいでBPHの手術をして閉塞のない状態にしておき、10年後ぐらいに女性と比べてみると、年相応に同じような蓄尿障害があるというデータもあります。更年期のところで追いついてくるのですかね。

■機能的疾患概念としてのLUTS

堀江 泌尿器科では、現在男女を問わずに排尿障害を全般的に機能的にとらえるLUTSという概念が広まっています。これは症候群であって病態ではないと考えられます。IPSSは閉塞症状と蓄尿症状に分けられますが、そうしますとQOLにとくに関係するのは閉塞症状と蓄尿症状のどちらでしょうか。

武田 データによってだいぶ違っており、一般的には蓄尿症状のほうがQOLを悪くする。切迫性尿失禁とか頻尿はさまざまな生活の障害を起こすといわれていますが、男性では排出症状もかなりQOLを悪化させるというデータもありますので、一概にはいえません。

器質的疾患としてのBPHから機能的疾患としてのLUTSへの変遷ということですが、もともとBPHは病理学的なもので、ある程度のmassがありそれによる閉塞疾患だと考えられていましたが、実際には必ずしもそうではない。BPH (BPE)があっても、その大きさとIPSS



安田耕作 氏

はパラレルでないとか、さまざまなデータが出てきました。症状とBPHの大きさは必ずしも相関しない。症状と閉塞の程度と相関しない。何が本当かよくわからない状況になってきて、最近ではBPHというよりmale LUTSという名称にしようということで、今年のパリの国際会議でもそう呼んでいました。

堀江 内科の先生に聞かれるのは、排尿障害やBPHの患者さんのうち、どういう方が尿閉などのイベントを起こすのかということです。BPHのリスクファクターは明らかになっていますか。

武田 BPHのナチュラルヒストリーは一部でしか解析されていなかったようですが、最近では世界中からかなり長いスパンでのデータが出てきて、BPHそのものは悪化するというデータがたくさんあります。α遮断薬がBPHに対する治療の第一選択で、これで手術は回避できるかと思われましたが、α遮断薬を長期投与しても脱落例がかなり出てくるのがわかってきました。やはりBPHは必ず悪くなると思ったほうがよいようです。

尿閉や感染もリスクファクターです。そのほかIPSSで中等症~重症であって薬物治療で短期的に軽症化ないし正常化しないのはリスクファクターと考えられつつあります。そういう方は1~2年で手術に移行する確率が高いとい



鳥羽研二氏

うデータが出てきています。

薬理的メカニズム

■ α 遮断薬の貢献

堀江 薬物療法にうつります。

前立腺に特異的な α_1 遮断薬が排尿障害の治療を大きく変えたと思えます。

武田 現時点では前立腺 α_1 受容体に選択的な α 遮断薬がいいという考え方はほぼ定着していますが、 α 遮断薬は必ずしも閉塞の解除に有効でないらしいというのが国際的なコンセンサスのようです。

α_1 受容体のサブタイプに非選択的な α 遮断薬と選択的な α 遮断薬を比較すると、BPH に対する治療効果はほぼ同じですが、耐用性に違いがあります。選択的な α 遮断薬は副作用が少なく、多くの患者に長期投与が可能であることが利点ということです。

堀江 サブタイプに A とか D がありますが、これについてはどうなのでしょう。

武田 α_{1A} サブタイプが前立腺や尿道平滑筋に多数分布しているのは間違いありません。現在最も多く使われている塩酸タムスロシン (ハルナール®) は α_{1A} 選択的といわれていますが、実

際は A が多くて D にもかなり効く。ナフトピジルは $D > A$ といっていますが、これも同様です。近々 α_{1A} に非常に選択的な α 遮断薬が上市される予定ですが、排出障害に関してみればやはり α_{1A} 選択的なもののほうが改善します。

堀江 α_{1D} の膀胱あるいは脊髄における役割も最近注目されているようですね。

武田 膀胱に対しては非常に期待したのです。下部尿路不完全閉塞のラットの膀胱は α_{1D} 受容体が非常にたくさん発現してきて A よりずっと多くなる。そういうところには α_{1D} 遮断薬が効いて膀胱の過活動性を抑えるのではないかといわれました。しかし、福島県立医科大学の山口先生たちのデータによって、人間の膀胱では α_{1D} 受容体はほとんど発現していないことがわかっています。

そういうことで膀胱に対する α_{1D} の作用は平滑筋に対してはあまりないと考えたほうがいいのですが、中枢神経での作用は期待されています。人間で証明するのは難しいのですが、中枢神経系に作用する可能性はあると思います。

堀江 α_1 特異的遮断薬の治療効果として閉塞症状には比較的早くから効くという話もありますが、安田先生のお考えは？

安田 難しいところですが、 α_1 特異性の高い薬は逆行性射精が走ってくるということなので、前立腺部に特異的に効くわけですから、閉塞症状に早くから効くという意見もあってよいと思います。ところが、 α_1 遮断薬を BPH だけではなくて、排尿障害全体に使おうというような動きもあります。この場合、ウラピジル (エブランチル®) のように特異的でない薬のほうが排出障害 LUTS によく効くことがある。タムスロシンなども前立腺に特異的だとされていましたが、膀胱や尿道にも効くということで、神経因性膀胱にも使おうという動きにある。ですから、特異的でないほうが排尿障害にはよく効く可能性は捨て切れない。

■交感神経系と排尿障害の関係

堀江 ところで排尿障害に α_1 遮断薬が効果があるということは α_1 受容体が過刺激、あるいは交感神経系が過緊張にあると考えてよろしいのですか。

武田 SHR（自然発生高血圧ラット）などでBPHと同じような病態が起こってくることから、そう想定されています。ヒトの自律神経機能との相関については、いくつか論文は出ていますが証明されていません。

堀江 加齢に伴って交感神経系は活性化するのでしょうか。

鳥羽 受容体が全般的に減り、それで血中濃度が高くなるということですが、交感神経に関してはどうですかね。日中の交感神経活動が高すぎる人は夜間の血圧が十分下がらない non-dipper の問題があり、脳血管障害のリスクだったりします。加齢で交感神経が過活動的な人も増えるのでしょうか。

武田 本態性高血圧では、かなりの方がそういう状態にあるのですか？

鳥羽 本態性高血圧はすべて夜間血圧が下がらないものではありませんが、白衣高血圧すなわち医者前で血圧が上がる緊張しやすいタイプが多いということはいえると思います。

武田 そういう方は血中のノルアドレナリンが増えているとか？

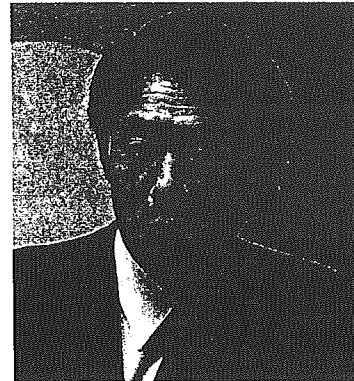
鳥羽 増えているのではないのでしょうか。

武田 下部尿路であまり受容体が減っていないとすれば、血中のノルアドレナリンが増えているために α 遮断薬が効いている可能性はありますね。

堀江 non-dipper の人は頻尿が多いとか、そういうことはあるのですか。

鳥羽 実は高血圧をやっている排尿障害に興味があるのは私ぐらいです。(笑)

安田 交感神経はずっと緊張が高まっているわけではなく、周期的あるいは突発的にグッと上



武田正之 氏

がり前立腺を閉めてしまうとか。

武田 人間は蓄尿期は交感神経が優位だとずっと信じていました。膀胱、尿道、前立腺に関しては1日の95%以上は交感神経の刺激を受けている状態で、排尿期だけ副交感神経が優位になる。体中がそうなのかと考えていたのですが、安田 そういうサイクルが基本的にあって、酒を飲んだとか、急に寒いところに出たりとかして、突発的に交感神経の緊張が高まり尿道内圧が亢進し尿閉になる。尿閉になるのはいつも交感神経が高まっていたからというようなことではないと思います。

■ β 受容体をめぐる薬剤に期待

堀江 α_1 の話がありましたが、最近 β 受容体も排尿に関して注目されています。

安田 β 受容体自体は膀胱の緊張を和らげるのですが、OAB（過活動膀胱症候群）を起こす基礎的なメカニズムの一つではないかと考えられています。私もヒトの排尿筋で β 受容体の研究をしてみて、 β 受容体刺激薬がOABなどに効果があるのではないかという見通しです。

武田 私も今から7、8年前、ヒトの正常膀胱を使って β_3 受容体の遺伝子の発現とか機能的なものを検討したことがあります。確かに正常膀胱には存在している。病的膀胱については信州大学の井川先生が研究され、その後、動物の

閉塞の研究の結果、有望という予測はあります。

堀江 薬剤が開発される予定はありますか。

武田 これはもともと痩せ薬です。脂肪分解の作用があるので抗肥満薬としての開発がはるか昔に進みましたが、うまくいっていません。その後、消化管の運動も弱めるので過敏性腸症候群の薬として開発されたのですが、それもうまくいかなかった。今はみんな膀胱のほうに興味をもっているようです。

安田 β_2 刺激薬は腹圧性尿失禁に効果があるということが証明されています。ちょっと不思議ですが、呼吸筋と外尿道括約筋には刺激薬として作用し、膀胱と尿道の平滑筋に関しては弛緩作用がある。複雑でおもしろい。 β 受容体をめぐっていろいろな展開がありそうです。

■糖尿病に合併する排尿障害の治療

鳥羽 内科の先生は糖尿病をたくさん診ておられる。糖尿病の膀胱の状態、神経因性膀胱にBPH、あるいはOABが合併したような場合、泌尿器科の先生は薬理的なものも含めてどのように治療を考えておられますか。

武田 臨床的には残尿量をみる。本当は閉塞を調べればいいのですが、すべての患者さんにその検査はできません。 α 遮断薬を単独で使って残尿量が減らない場合は、排尿筋が弱い。つまり糖尿病による神経因性膀胱になっているということで、その治療を併用していくしかありません。そこにOABが加わるとDHIC(収縮力障害による排尿筋の過剰反応：detrusor hyperactivity with impaired contractility)のような難しい病態になります。

安田 糖尿病で明らかにBPHがあつて排尿障害で来られる方にウロダイナミクスを行うと意外に前立腺尿路閉塞(BPO)がない。BPOがないということは糖尿病による排尿障害は尿路閉塞でないということです。排尿筋が弱っているかたちを取ります。

武田 糖尿病の患者は知覚障害、神経障害が出てくるので、初期には排尿症状をあまり訴えないのではないかと思っていたのですが。

鳥羽 1日2回しか排尿しないような人でも、普通だったものすごく痛くなってくるのに、進行した例では訴えません。ただ、 α_1 遮断薬がいくら選択性でも、糖尿病だけで起立性低血圧が強くなる場合があります。ですから私は、治療面で泌尿器科の先生と内科の先生が相当連携しながらやるべき分野だと思います。

安田 残尿も糖尿病で起こってきます。尿路閉塞がなくても排尿筋収縮が弱まるために残尿が多くなっていくわけで、やはり連携しないといけないと思います。

堀江 残尿がある程度ある場合のマネジメントは具体的にどのようなものですか。

武田 今のところ、間欠的導尿をやっていくしかありません。あとは排尿筋の収縮増強薬くらいで、使用できる薬物は限られています。

堀江 コリン作動薬はどうですか。

安田 ある程度の効果しかありません。実際に臭化ジスチグミン(ウブレチド®)を使ってみると頻尿はとれます。残尿が減るせいだと思います。新しいコリン作動薬の二重盲検試験では効果がないということでしたので、決定的なことはまだいえないのではないのでしょうか。

武田 ジスチグミンはコリンエステラーゼ阻害薬ですから、あらゆるところでアセチルコリンの分解が抑えられます。もともと骨格筋にあるわけですから、骨格筋側のほうの出力が増えてしまうと外尿道括約筋が収縮を起こしてしまうので、効率の悪い排尿になる可能性がある。安田先生が前々からおっしゃっていることです。

■5 α 還元酵素阻害薬の前立腺癌予防効果に期待

堀江 5 α 還元酵素阻害薬が最近話題になっていますね。

武田 これはフィナステリドという薬剤で日本以外の世界中で使用されています。

安田 前立腺を小さくし、インポテンス率も少なく、肝機能障害も起こしづらい、とてもいい薬と思います。

武田 フィナステリドは5 α 還元酵素タイプ2の阻害薬です。この他にデュタステリドという薬剤もあり、これは1も2も阻害する薬剤で、現在臨床開発中です。抗アンドロゲン薬ですが血中の男性ホルモン値を下げず、局所だけに効く。

鳥羽 前立腺にアポトーシスを起こすのですか。

武田 基本的にはアポトーシスでしょうね。5 α 還元酵素によって男性ホルモンが代謝され、還元型のものにならないとアンドロゲン受容体に結びつきません。フィナステリドは前立腺肥大症治療薬以外に前立腺癌予防薬としてFDAが認可しそうです。

堀江 大規模なスタディで予防効果が示されたということですね。

武田 悪性度の高い癌が増える可能性はないというデータも最近発表されました。

安田 日本では性の問題を患者さんが重要視していないのが現状です。

武田 欧米ではEDの副作用があればその薬は使えないというほど厳しい、非常にクリティカルな問題ですが、日本では、年とったからもういいや、という方が圧倒的に多い。

■過活動膀胱の定義と治療

堀江 最近また話題になっているOABですが、どういう病態でしょうか。

武田 2002年に定義が変わりまして、尿意切迫感があればそれはOAB症候群となりますが、特定の疾患を示しているものではないので感染とか腫瘍とかいろいろなものが含まれる可能性がある。治療を開始する前にその除外診断を厳

しくすることを内科の先生を中心に啓蒙していく予定です。

堀江 単に頻尿があるからといってOABとはいわない。

武田 尿意切迫感がないとだめです。ところが尿意切迫感の定義が曖昧で、病的な感覚ですから正常人にはわからない。突然起こる強い尿意でトイレまで間に合わないような感じといわれていますが、尿意切迫感と強い尿意とで、どう違うのかわかりません。

堀江 OABは膀胱利尿筋の不随意的収縮によるのではないかと思います、知覚の問題も結構あるのではないのでしょうか。

武田 1980年代の定義は不随意収縮が必須であるといわれていましたが、その後ウロダイナミクスのデータと症状が乖離しているという大規模調査の結果がいくつか出てきたため、ウロダイナミクスは必須でないということになりました。したがって、OABの診断は症状中心に行うことになっていますが、結構、批判もあります。

堀江 OABの治療法を教えてください。

武田 治療としては、行動療法といって生活習慣の改善、排尿のがまんのほか、抗ムスカリン薬を中心とした薬物療法を併用するのが現状です。ただ、抗ムスカリン薬は口渇や便秘という副作用があつて高齢者にはちょっと使いづらいところがあります。

堀江 トイレまで行かなければなりませんから、ADLの問題もあります。

排尿障害の検査

■ウロダイナミックスタディはどんな場合に行うか

堀江 LUTSとOABの治療ガイドラインが泌

尿器科学会から出ています。スコアに応じて治療を決めることになってはいますが、泌尿器科医がする検査としてはウロダイナミックスタディがあります。どういう場合にどの段階でウロダイナミックスタディをしたほうがいいのか。

安田 OAB の治療として行動療法と抗コリン薬で効果がない場合、次に行うべきだと思います。泌尿器科では尿流測定と残尿測定は普通にやっています。OAB といいますが、ほとんどの患者さんで尿流低下すなわち尿勢低下があり、簡単な検査ですが治療する医師には参考になるかと思えます。これも内科の先生はなさらないですね。

■内科医に勧めたいエコーによる残尿量検査

安田 内科ではエコーで残尿をみたほうが良いと思えます。

武田 残尿測定は OAB でも BPH でもガイドラインに入っています。

安田 残尿測定は OAB の治療には大事です。BPH に伴う OAB ではあまり残尿は増えないというデータがあるようですが、BPH に合併する OAB 以外の OAB では抗コリン薬治療により残尿が増えてしまうこともあるので、エコーで残尿測定をしたほうが良いと思えます。

尿流動態検査は、外科的な治療をするときにはできるだけやったほうが良いのではないかと思います。尿失禁でも強力な排尿筋過活動があると術後成績が悪く難渋することがあり、逆に排尿筋の収縮がないような症例に前立腺の手術をしても排尿は改善しない。改善しないことは明らかなので、外科的な治療をするときには、何らかの尿流動態検査をすることをお勧めしたい。

武田 どのぐらい残尿があったら困るという、エビデンスはないです。一応 OAB のガイドラインの中で残尿 50 cc を超えた場合は治療せず

に専門家に送るようにと書いてあります。

BPH でも残尿が 100 cc 以上の人には治療効果がないかもしれず、手術や α 遮断薬治療をやっても予後が悪いかもしれないといっていますが、これもエビデンスがない。外国のデータをそのまま持ってこれられない理由は、欧米でやっている治験はすべて残尿 200 cc とか 300 cc を基準にしているからです。われわれは安全域をどこで取るかということで経験的に 50 cc としました。

安田 日本人で残尿が 50 cc 以上あるのはかなり異常ですから。エコーで見て尿が残っているときは治療しないか、または治療を中止し専門医に紹介していただくことが必要です。

武田 あと検尿です。ディップテスト（試験紙法）などで血尿があった場合には専門医に送ることにしています。

鳥羽 内科の先生も残尿はある程度重要だと認識していますが、エコーを持ちながら使わない理由は機械が大きいことと排尿後にやらなければいけないから。安い小さな機械があるのでそれが普及することが、残尿に対して内科医が興味をもつ近道ではないかと思えます。

堀江 ブラダースキャンとかありますね。

■高度な選別の結果、増えている手術

堀江 手術の話が出ましたが、 α 遮断薬、将来は 5 α 還元酵素阻害薬などが出てきて、一時期に比べると手術するケースは減ってきたように思いますが。

武田 一時期は薬物治療が進んだお陰でアメリカでも TURP（経尿道的前立腺切除）の件数が激減したという話で、われわれもそういう認識をもっていました。しかしリスクファクターがあるので、ある程度の大きさの BPH があって症状がある方は手術に移行する可能性があるのではないのでしょうか。以前ほど手術が少なくなったという感じはありません。

安田 α遮断薬のいいのができて毎年70～80例ぐらいのTURPをやっています。α遮断薬でよく効くものと効かないものがはっきりしてきて、手術はむしろ増えていると思っています。

武田 啓蒙が進んで患者が増えてきているのも確かですし、α遮断薬でよくなって手術の必要がない人はやめてしまう。経過観察になる人も結構います。自動的にスクリーニングがかかっているようで、私も手術が増えてきた感じをもっています。

堀江 病態が選別される意味で手術治療が有効な治療になってきているのでしょうか。

■EDの治療を希望する割合

堀江 排尿障害の関連で最近EDが話題になっています。

武田 この数年間、LUTSとEDが非常にパラレルであるという疫学調査がたくさん出ています。EDは動脈硬化性疾患なので、加齢とともに動脈硬化が起こればEDになる。ではBPHは単なる加齢で起こるのか、血管や自律神経の問題があるのか。そういった点、血圧や血管病と同じような考え方をしていくと説明しやすいですね。

ただ、BPHの治療をしている人がEDの治療を希望するかというと、必ずしもそうでもありません。私も外来でBPHで治療を受けている方にアンケートを取ったら、ED治療をしているか、希望している人は十数%で、予想より多かったのですが、地方ではその程度でしょうか。都会では増えてくると思います。

安田 私のところではそんな様子はありません。

武田 パートナーの問題もあります。奥さんが亡くなっているとか。年にとって奥さんと接点がないが、パートナーとしての関係を保ちたいために希望するという人もいます。人間関係が複

雑になってきていますから。

高齢者の排尿障害

■夜間頻尿は転倒の危険因子

鳥羽 排尿障害関連で、夜間頻尿の高齢者では不眠の問題があります。どの程度か調べたら、2回くらいまでは不眠にはならない。5、6回になってくると心気的な人が増えてくるということです。

夜間頻尿と転倒に関しては、入所高齢者の全国調査をしました。夜間頻尿は独立した転倒の危険因子です。夜トイレに起きるのに、あまり覚醒しないで少しぼんやりしているときに転びやすい。転倒率は地域住民では、高齢者100人中30人ですが、入所高齢者は1ベッドに年間1転倒ある。100ベッドあれば年間100人が転び、うち5～10%が骨折する。それを施設の責任というのは間違っていて、自然に起きる現象です。減らすことはできても、ゼロにすることはできません。高齢者では排尿障害と転倒とは密接な関連があると思います。

武田 私は大学で安全対策室をやっており、数年前の調査で、高齢者の夜間転倒の原因に頻尿が20%ぐらいあった。たぶん今はもっと多いだろうと思います。その中で一定の比率で骨折したり頭を打ったりということがあるので、大問題です。

堀江 治療すると転倒は減るのですか。

武田 そこまでのエビデンスはないです。

鳥羽 原因論的にいいますと、先ほどの白質病変は頻尿と転倒の両方を増やす要素がある。ですから中枢神経系のものが頻尿を起こし、さらに頻尿のときに転倒を起こすようなバランスの悪さ、そういうものに関与している可能性がある。介入する場合は頻尿を治すという直接的な

方法に加え、もう少し長いスパンで白質病変も含めて無症候性の脳血管障害をどう予防するかという二つのアプローチがあると思います。

■尿失禁の対策—オムツかトイレか

堀江 尿失禁も大きな問題だと思います。

鳥羽 尿失禁になると本人も非常にがっかりして軽うつ傾向の人が増えてくることは確かです。私のような高齢者の外来でも、自分から訴える患者は非常に少ない。ですから、もっと堂々と訴えられるように、内科の先生は聞いてあげないといけないと思う。

尿失禁はかなり高頻度で、85歳くらいになるとときどきオムツをつける方が30%ぐらいあります。われわれの外来でも、夜間2、3回の頻尿は70歳以上になると半分以上にみられる。泌尿器科でない外来でも、きちんと調べれば10人に1人くらいは必ずあることがわかりますので、まず話を聞いてあげる。それから症状を聞き、泌尿器科の先生ともよく連携したい。

最近介護保険でトイレに間に合わない人は夜も連れていったほうがいいということで、動けない人でもトイレまで連れていけばオムツをつけなくてすむ。機能性尿失禁の予防が非常に普及した。最初に調べたのは90年ですが、当時、排尿誘導は老人医療施設で1%だった。ところが1999年には、少なくとも排尿誘導をしている施設が96%もあった。泌尿器科に熱心な先生がおられ、それはそれでいいことですが、夜間もどんなにつらくてもトイレに連れていかなければいけない。とくに特別養護老人ホームやグループホームの職員は非常に負担が重くなっています。

家族にもすべてやれとはいえない。文京区の調査で、排尿障害の要介護高齢者を介護している人の平均年齢が62歳、その半分くらいに病気もあります。腰が悪かったり、高血圧があったりする。そういう方に夜も起きてトイレに連

れていってあげてくださいとは、とてもいえない。そういうわけで排尿障害の介護負担はどうしたらいいかということを考えています。私は申し訳ないが、夜だけはオムツにしてくださいとお願いしています。

武田 間欠導尿をしている患者さん、たとえば脊損の患者さんで頻回にやらねばならない場合、夜は寝たいという介護者がナイトパルーンを用いるのも当然で、お互いのQOLも大事です。

次の話は慶應大学のリハビリの里宇先生がご自分の体験を発表されたものです。お父様が脳梗塞で在宅になり、奥さんと2人で介護したが、動けるうちはトイレに連れていったりする。お父様の調子がいいときは介護しているほうのQOLが圧倒的に下がってくる。だんだん具合が悪くなって寝たきりになり、トイレまで連れていけなくなったときのほうが家族のQOLはよくなったということを知りました。

堀江 排尿誘導は、オムツよりトイレに連れていくほうがいいのですか。

鳥羽 最初は連れていかれるのですが、だんだん自分で歩けるようになってきて、活動量が上がってきます。入口と出口は排尿誘導をしたり全身リハビリをすることで両方が非常にいい刺激を受けます。最近では中枢神経系の賦活を介したメカニズム、サブスタンスPなどを介したのも報告されていて、私は最近、トイレに連れていくのは倫理的なことではなく、もう少し本質的、医学的、科学的な効果を伴っていると思うようになってきています。

武田 排泄と嚥下は非常に大事ですね。

鳥羽 京都大学の並河先生は30歳代の人に体のポジションを変えて排尿を行わせています。そうしますと、仰向けでは若い方でも残尿が非常に多く、排尿困難が多いという。まして高齢者なら上手に排尿できないわけで、トイレに連れていくことは立つて歩く動物にかなった排尿