

### 3. 排尿障害の分類と症状 (表)

排尿障害は、蓄尿障害と尿排出障害に分けられる。

蓄尿障害においてみられる症状は、頻尿 (排尿の回数が多い)、夜間頻尿 (就寝後に何回もトイレに起きる)、尿意切迫感 (突然、強い尿意が起こり、我慢することが困難となる)、切迫性尿失禁 (尿意切迫感があり、トイレまで間に合わずに尿が漏れる)、腹圧性尿失禁 (咳、くしゃみなどにより腹圧がかかると尿が漏れる) などである。

蓄尿障害の原因は、膀胱因子と尿道因子に分けられる。膀胱因子としては、過活動膀胱が挙げられ、蓄尿時に自分の意思に反して膀胱が勝手に収縮する、すなわち膀胱の不随意収縮により、頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁が起こる。尿道因子としては、尿道抵抗の低下が挙げられ、腹圧性尿失禁が起こる。

尿排出障害では、尿勢低下 (尿の勢いが弱い)、残尿感、尿線途絶 (尿が途中で途切れる)、腹圧排尿 (おなかに力を入れて腹圧をかけないと排尿できない) などの症状がみられ、残尿 (排尿後に膀胱

表 高齢者における排尿障害の症状と原因疾患

	症状	病態	原因疾患
蓄尿障害	頻尿 夜間頻尿 尿意切迫感 切迫性尿失禁 腹圧性尿失禁 など	過活動膀胱 (排尿筋過活動)	加齢
			神経因性膀胱 脳血管障害、パーキンソン病、多発性硬化症、脊髄損傷など
			尿道通過障害 前立腺肥大症、尿道狭窄、高度膀胱瘤 (女性) など
尿排出障害	尿勢低下 残尿感 尿線途絶 腹圧排尿 頻尿 溢流性尿失禁 など	尿道抵抗低下 (女性)	加齢
			膀胱瘤
			内因性尿道括約筋不全
そのほか	頻尿 夜間頻尿 排尿時痛 機能性尿失禁 など	尿道通過障害	前立腺肥大症、尿道狭窄、高度膀胱瘤 (女性) など
		膀胱収縮障害 (排尿筋低活動)	加齢  神経因性膀胱 糖尿病、腰部椎間板ヘルニア、腰部脊椎管狭窄症、子宮癌・直腸癌手術など
		多尿	糖尿病、多飲、潜在性心不全、腎機能障害など
		尿路感染症	膀胱炎、前立腺炎など
		機能性	身体運動障害、認知症など

膀胱内に尿が残る)が増加すると、頻尿を来す。膀胱内に常に多量の尿が残るようになると、膀胱から尿が尿道へ溢れて、いつもちよろちよろ漏れている状態(溢流性尿失禁)が起こる。

尿排出障害の原因は、尿道の通過障害と膀胱の収縮障害に分けられる。尿道通過障害は、膀胱の出口あるいは尿道で、尿の通過が妨げられるため、尿の出が悪くなるもので、高齢者では前立腺肥大症、尿道狭窄、高度膀胱瘤などが原因疾患としてみられる。膀胱収縮障害は、糖尿病、腰部椎間板ヘルニア、腰部脊椎管狭窄症、子宮癌・直腸癌手術による膀胱を支配する末梢神経の障害が原因で引き起こされる。

#### 4. 排尿障害の原因疾患(表)

種々の疾患が排尿障害を起こすことがあるが、ここでは高齢者でよくみられる疾患について述べる。

##### 1) 前立腺肥大症

前立腺肥大症は高齢男性に頻度の高い疾患で、前立腺が肥大して大きくなると、前立腺の中を貫いている尿道を圧迫し、尿の通過を障害する。尿の通過が妨げられるため、尿勢低下や残尿感など、尿の排出障害を起こすが、閉塞症状以外に膀胱の刺激症状(過活動膀胱)を起こし、頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁を呈す

る。残尿が多くなると、溢流性尿失禁や尿閉(膀胱内の尿を排出することができない)を引き起こし、このような状態を放置すると、腎機能の低下や尿路感染を起こすことがある。

##### 2) 神経因性膀胱

膀胱をコントロールする神経(中枢神経や末梢神経)の異常により、膀胱機能障害を来すものを総称して神経因性膀胱という。神経因性膀胱では、病変の部位により2種類の膀胱機能障害が起こる。仙髄より中枢の脊髄や脳の病変では、蓄尿時に膀胱不随意収縮が起こる排尿筋過活動となり、仙髄排尿中枢以下の末梢神経の病変では、膀胱収縮機能が低下する排尿筋低活動となる。

排尿筋過活動を呈する神経因性膀胱では、蓄尿時に不随意の膀胱収縮がみられるため、膀胱容量が減少して頻尿になったり、切迫性尿失禁がみられたりする。排尿筋低活動を呈する神経因性膀胱では、膀胱収縮が障害されるため、尿排出障害がみられ、また尿意も低下する。

尿排出障害が高度となり、膀胱内に多量の尿が残るようになると、尿路感染や膀胱結石が発生したり、溢流性尿失禁が起こる。また、このような状態が長期間続くと、水腎症や腎機能障害が起こることがある。

排尿筋過活動を呈する神経因性膀胱を起こす疾患には、脳出血、脳梗塞などの

脳血管障害，パーキンソン病，多発性硬化症，そのほかの脳や脊髄の疾患がある。脳血管障害の発症直後は，膀胱が麻痺して（ショック膀胱）低活動となるが，1～2ヵ月経つと過活動になる。

排尿筋低活動を来す疾患には，糖尿病，腰部椎間板ヘルニア，腰部脊椎管狭窄症，子宮癌・直腸癌手術による末梢神経障害などがある。

### 3) 膀胱瘤

女性において，加齢，肥満，出産などにより骨盤底筋が弛緩し，膀胱が腔前壁から下垂するものを膀胱瘤といい，子宮の下垂（子宮脱）を伴うこともある。前述のように，膀胱瘤があると，腹圧性尿失禁が起こりやすくなるが，膀胱瘤の程度が高度になると，尿排出障害がみられる。

### 4) 認知症，ADL障害

認知症やADL障害は，高齢者の介護・看護においては，避けて通れない問題であり，前述のように，機能性尿失禁の原因となる。また，安易なおむつの使用や尿道カテーテルの留置は，治療機会の喪失につながったり，認知症，寝たきり状態の発生を助長したりする。逆に，認知症例やADL障害の例においても，排尿誘導などの行動療法やADLの改善を図ることにより，尿失禁の消失が得られることも少なくない。

## おわりに

高齢者は，加齢により膀胱機能が変化すること，前立腺肥大症や神経疾患など排尿障害を引き起こす疾患の罹患率が高いこと，夜間多尿傾向，多飲傾向，身体運動障害，認知症など，排尿障害にかかわる多くの因子を持つ。また，高齢者の身体的因子以外に，トイレや着衣などの生活環境，介護力，排尿機能に影響する薬剤の内服など，外的な因子も関与する。そして，何より高齢者の排尿障害の最も大きな特徴は，これらの因子が単独ではなく，複数でかかわることが多いということである。

高齢者の排尿障害の対策を立てる際には，排尿障害にかかわる因子を一つずつピックアップして，排尿障害の病態の正確なアセスメントを行うことが重要である。

#### 引用・参考文献

- 1) 本間之夫他：排尿に関する疫学調査，日本排尿機能学会誌，Vol.14，No.2，P.1～12，2003.
- 2) 後藤百万他：老人施設における高齢者排尿管理に関する実態と今後の戦略；アンケートおよび訪問聴き取り調査，日本神経因性膀胱学会誌，Vol.12，No.2，P.207～222，2001.

## Neurophysiology of the Lower Urinary Tract Function

Yasuhiko Igawa,

### Introduction

The lower urinary tract (LUT), the urinary bladder and urethra, serves two reciprocal functions: (1) storage of urine without leakage and (2) periodic evacuation of urine. These two functions are dependent on central as well as peripheral autonomic and somatic neural pathways.<sup>1, 2</sup> In contrast to many other visceral functions, the two functions of the LUT are dependent also on voluntary control which requires the participation of higher centers in the brain. Because of the complex neural regulations, the central and peripheral nervous control of the LUT is susceptible to a variety of neurological disorders. In this lecture, the principals of nervous control of the LUT function will be summarized.

### Peripheral nervous system

The peripheral nervous mechanisms for bladder emptying and urine storage involve efferent and afferent signaling in pelvic (parasympathetic), hypogastric (sympathetic) and pudendal (somatic) nerves.<sup>1, 2</sup> These nerves either maintain the bladder in a relaxed state, while the outlet region is closed, enabling urine storage at low intravesical pressure, or they initiate micturition by opening outlet region and contracting the bladder.

### *Efferent pathways of the LUT*

During the storage phase, the bladder functions as a low-pressure reservoir, allowing intravesical pressure to remain low over a wide range of bladder volumes and the bladder outlet is closed to maintain continence. On the other hand, during voluntary voiding, the initial event is a relaxation of striated urethral sphincter, followed by a bladder contraction. These two reciprocal events are mediated by three sets of peripheral nerves: pelvic (parasympathetic), hypogastric (sympathetic) and pudendal (somatic) nerves<sup>1, 2</sup> (Figure 1).

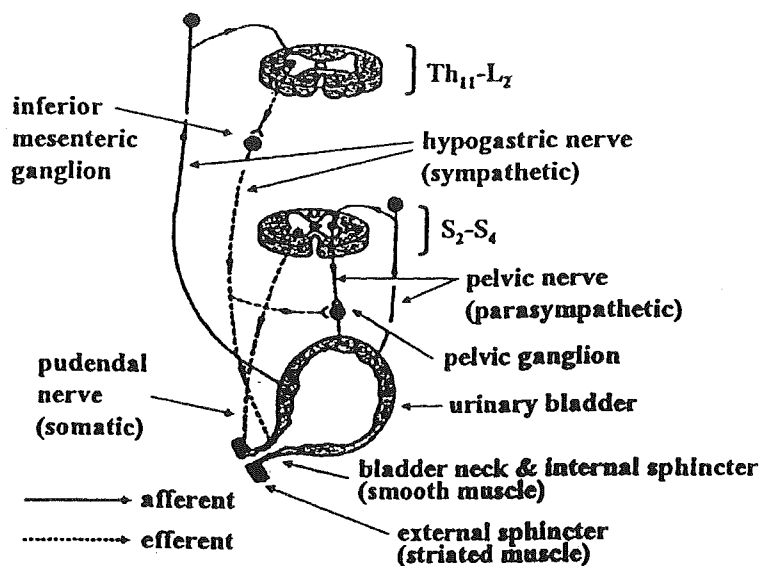


Figure 1. Sympathetic, parasympathetic, and somatic innervation of the lower urinary tract. (Reproduced from Yoshimura & de Groat, *Int J Urol*, 1997, 4: 111-125)

### 1. Parasympathetic pathways

Pelvic parasympathetic nerves, which arise at the sacral level of the spinal cord (S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub>), provide an excitatory input to the bladder and an inhibitory input to the bladder neck and urethral smooth muscle to eliminate urine. Parasympathetic preganglionic neurons (PGN) innervating the LUT are located in the lateral part of the intermediate gray matter in a region termed the sacral parasympathetic nucleus<sup>1-3</sup> (SPN; Figure 2). Parasympathetic PGN send axons through the ventral roots to peripheral ganglia. Parasympathetic postganglionic neurons in humans are located in the bladder wall and not independent ganglion.<sup>4</sup> Parasympathetic postganglionic nerve terminals release Acetylcholine (ACh), which can excite muscarinic M<sub>3</sub> as well as M<sub>2</sub> receptors in the detrusor smooth muscle cells, leading to bladder contractions.<sup>5,6</sup> However, an atropine-resistant component has been demonstrated,<sup>7</sup> particularly in functional and morphologically altered human bladder tissue.<sup>8-10</sup> The postganglionic parasympathetic input to the urethra elicits inhibitory effects mediated at least in part through the release of nitric oxide (NO), which directly relaxes the urethral smooth muscle.<sup>7, 11, 12</sup> Therefore, the excitation of sacral parasympathetic efferent pathways induces a bladder contraction and urethral relaxation to promote bladder emptying during micturition (Figure 2).

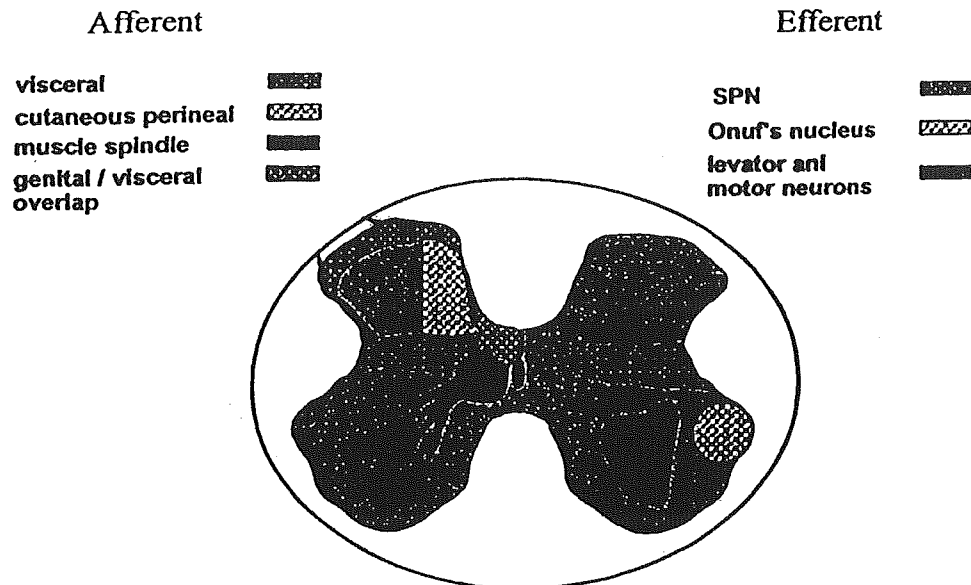


Figure 2. Neuroanatomical distribution of primary afferent and efferent components of storage and micturition reflexes within the sacral spinal cord.

(Reproduced from de Groat et al, Scand J Urol Nephrol Suppl 2001, 35-43)

## 2. Sympathetic pathways

Hypogastric sympathetic nerves, which arise at the thoraco-lumbar level of the spinal cord (Th<sub>11</sub>-L<sub>2</sub>), provide a noradrenergic inhibitory input to the bladder and excitatory input to the urethra to facilitate urine storage<sup>7</sup>. The peripheral sympathetic pathways follow a complex route which passes through the sympathetic chain ganglia to the inferior mesenteric ganglia and then via the hypogastric nerves to the pelvic ganglia<sup>13</sup> (Figure 1). The sympathetic activation causes inhibition of the parasympathetic pathways at spinal and ganglionic levels, and releases noradrenaline (NA) from its postganglionic terminals, which elicit relaxation the bladder body and contractions of the bladder neck and urethral smooth muscle<sup>7</sup>.

## 3. Somatic pathways

Somatic efferent motoneurons which activate the external striated urethral sphincter muscle and the pelvic floor muscle are located along the lateral border of the ventral horn in the sacral spinal cord (S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub>), commonly referred to as the Onuf's nucleus<sup>14</sup> (Figures 1& 2). The somatic motoneurons send axons to the ventral roots and into the pudendal nerves. Combined activation of sympathetic and somatic pathways increases bladder outlet resistance and contributes urinary continence.

### *Afferent pathways of the LUT*

The pelvic, hypogastric, and pudendal nerves also contain afferent axons that transmit information from the LUT to the spinal cord.<sup>1, 2, 15, 16</sup> The primary afferent neurons of the pelvic and pudendal nerves are contained in sacral dorsal root ganglia; whereas afferent innervation in the hypogastric nerves arises in the rostral lumbar dorsal root ganglia (Figure 1). Sensory information, including the feeling of bladder fullness or bladder pain, is conveyed to the spinal cord via afferent axons in the pelvic and hypogastric nerves.<sup>16, 17</sup> The pelvic afferent nerves, which monitor the volume of the bladder and intravesical pressure, consist of small myelinated A $\delta$  and unmyelinated C fibers. Electrophysiological studies in cats and rats have demonstrated that the normal micturition reflex is mediated by myelinated A $\delta$  fibers, which respond to bladder distention and active contraction<sup>4, 16, 18</sup> (Figure 3). The activation threshold for A $\delta$  fibers is 5-15 cmH<sub>2</sub>O, which is the intravesical pressure at which humans report the first sensation of bladder filling<sup>1</sup>. C-fiber afferents have a high mechanical threshold and are usually unresponsive to mechanical stimuli such as bladder distention<sup>17</sup> and therefore have been termed as "silent C fibers". However, these fibers respond primarily to chemical, noxious, or cold stimuli. During inflammation or neuropathic conditions, there is recruitment of C-fiber bladder afferents, which form a new afferent pathway that can cause bladder overactivity and bladder pain<sup>18</sup> (Figure 3).

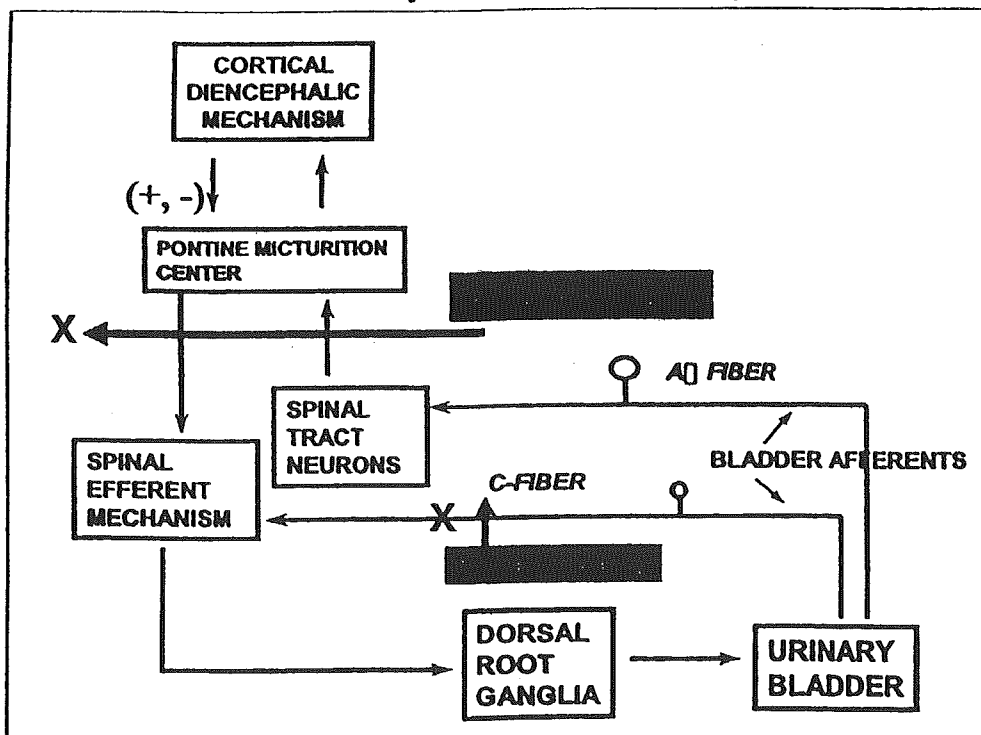


Figure 3. The central reflex pathways that regulate micturition in normal and

spinal-cord-injured cats (Modified from Yoshimura et al, 2004)

Afferent fibers innervating the urethra also contribute to the LUT function. The urethral afferent fibers in the pelvic and pudendal nerves are sensitive to the passage of the urine, but the pudendal nerves are activated at a much lower pressure than the pelvic nerves.<sup>19</sup> The activation of urethral afferents induced by urine flow into the urethra can facilitate parasympathetic outflow to the bladder via a supraspinal pathway passing through the pontine micturition center (PMC) as well as a spinal reflex pathway to facilitate bladder emptying during voiding. On the other hand, afferents input from the external urethral sphincter (EUS) can inhibit parasympathetic outflow to the bladder via a spinal reflex circuit, resulting in interruption of voiding.

#### *Interaction between urothelium and afferent nerves*

There is accumulating evidence for the important role of urothelium for afferent transduction in the bladder. The bladder urothelial cells express muscarinic, adrenergic, tachykinin, and vanilloid receptors, and can respond to mechanical stretch induced by bladder distention as well as chemical stimuli and in turn release a various mediators such as ACh, ATP, NO, prostaglandins (PGs)<sup>3, 4, 18, 20-23</sup> (Figure 4). These mediators act on afferent nerves located close to the urothelium, which results in conveying information to the central nervous system. Among these mediators, the released ATP from the bladder urothelial cells in response to bladder distention acts on P2X3 purinoceptors located in the suburothelial afferent nerves to facilitate the afferent activity, and has an important role in physiological control of the volume-threshold for micturition<sup>24-26</sup>. Recent studies revealed that the urothelial ATP-release is modulated by  $\alpha_{1D}$ -adrenoceptors<sup>27</sup> and TRPV-1 (vanilloid) receptors<sup>28</sup> located urothelial cells themselves. Moreover, in some pathological conditions such as bladder outlet obstruction<sup>29</sup>, interstitial cystitis<sup>30</sup> and spinal cord injury<sup>31</sup>, increased ATP-release from urothelial cells in response to mechanical stretch has been demonstrated.



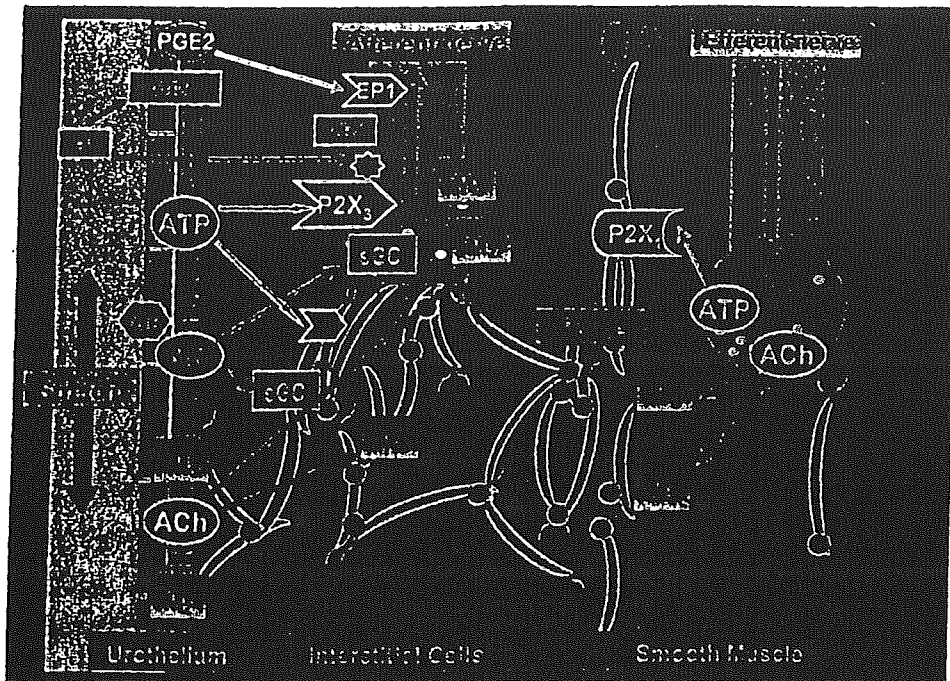


Figure 4. Interactions between chemical mediators released from bladder urothelial cells, afferent nerve endings and smooth muscle in the bladder (Modified from K-E Andersson, ICI, 2004).

#### Reflex pathways controlling urine storage and voiding

Coordinated activities of the peripheral nervous system innervating the LUT during urine storage and voiding depend on multiple reflex pathways organized in the brain and spinal cord. The central pathways regulating LUT function are organized as on-off switching circuits that maintain a reciprocal relationship between bladder and its outlet.<sup>1, 2, 4</sup>

#### *The storage phase*

The bladder functions as a low-pressure reservoir during urine storage. The accommodation of the bladder to increasing volumes of urine is primarily a passive phenomenon dependent on the intrinsic properties of the detrusor smooth muscle.<sup>1, 2, 4, 7</sup> In addition to this passive accommodation mechanism, the afferent activity induced by bladder distention can trigger reflex activation of the sympathetic outflow to the LUT also contribute to urine storage mechanism that inhibits the parasympathetic efferent outflow to the bladder and promotes closure of the bladder outlet (urethra) through activation of  $\alpha_{1A}$ -adrenoceptors and further facilitates relaxation of the detrusor via activation of  $\beta_3$ -adrenoceptors<sup>7</sup> (Figure 5A). This reflex is organized in the lumbosacral

spinal cord. During bladder filling, the bladder afferent input also activates the pudendal motoneurons innervating EUS (the guarding reflex)<sup>4, 32</sup> and increases EUS activity that contributes to the maintenance of urinary continence. The EUS motoneurons are also activated by urethral/perineal afferents in the pudendal nerves<sup>33</sup>. These excitatory sphincter reflexes are organized in the spinal cord. However, a supraspinal urine storage center located in the dorsolateral pons send descending excitatory inputs to the EUS motoneurons to increase urethral resistance<sup>34, 35</sup> (Figure 5A).

#### *The voiding phase*

The storage phase can be switched to the voiding phase either involuntarily (via a reflex) or voluntarily. When bladder volume reaches the micturition threshold, bladder afferents in the pelvic nerves trigger the micturition by acting on neurons in the sacral spinal cord, which then send their axons rostrally to the periaqueductal gray (PAG), which in turn communicates with the pontine micturition center (PMC)<sup>36, 37</sup>. Activation of the PMC reverses the pattern of efferent outflow to the LUT, inhibiting sympathetic and somatic pathways and activating parasympathetic pathways. The voiding phase consists of an initial relaxation of the urethral sphincter followed in a few seconds by a contraction of the bladder. Thus voiding reflexes depend on a spinobulbospinal pathway which passes through an integrative center in the brain (Figure 5B). Secondary reflexes elicited by urine flow into the urethra also facilitate bladder emptying.<sup>1, 4</sup> Inhibition of EUS activity during voiding depends, at least in part, on supraspinal mechanisms because in chronic spinal cord injury, this synergic EUS relaxation mechanism is disrupted resulting in detrusor-sphincter dyssynergia (DSD).<sup>1, 4</sup>

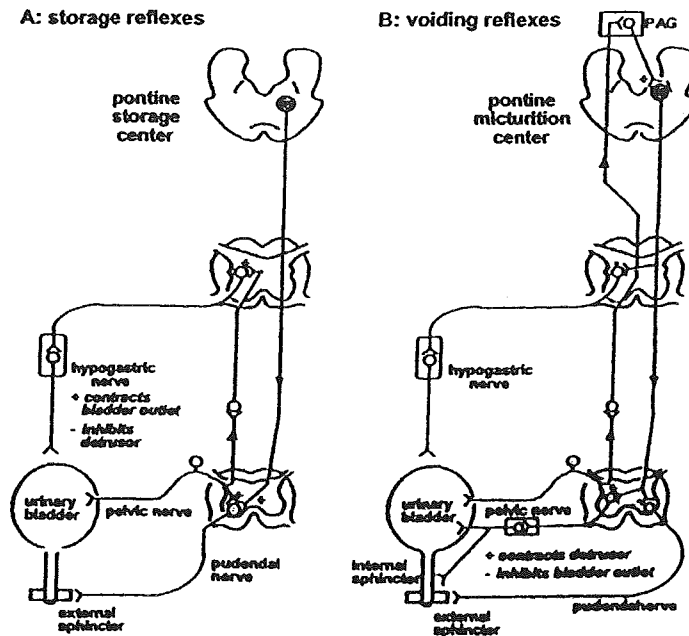


Figure 5. Neural circuits controlling continence and micturition. A: Storage reflexes, B: Voiding reflexes (Reproduced from Yoshimura & de Groat, *Int J Urol*, 1997, 4: 111-125)

### Spinal and supraspinal pathways involved in the LUT function

#### *Spinal cord*

In the spinal cord, afferent pathways terminate on second-order interneurons that relay information to the brain or to other regions of the spinal cord. Interneuronal mechanisms play an essential role in the regulation of LUT function.<sup>4</sup> The afferent projections from EUS and pelvic floor muscle project into different regions of the sacral spinal cord: The EUS afferents terminate in the superficial layers of the dorsal horn, while the afferents from the pelvic floor project into a region just lateral to the central canal and extending into the medial ventral horn (Figure 2). The EUS afferents overlap very closely with the central projections of visceral afferents in pelvic nerve innervating bladder and urethra. Glutamic acid is the excitatory transmitter in these pathways, whereas GABA and glycine are released from inhibitory interneurons.<sup>4</sup> The micturition reflexes can be modulated at the level of the spinal cord by interneuronal mechanisms activated by afferent inputs from cutaneous and striated muscles as well as other visceral organs (anus, colon/rectum, vagina, uterine cervix, and penis).<sup>1, 2, 4, 38-40</sup>

#### *Pontine micturition center*

The dorsal pontine tegmentum has been established as an essential control center for micturition in normal subjects and been called as the “pontine micturition center (PMC)” or the “M region” due to its median location.<sup>37, 41, 42</sup> Recent studies using brain image have revealed increase in blood flow in this region of the pons during micturition.<sup>43</sup> Neurons in the PMC provide direct synaptic inputs to sacral PGN, as well as to GABAergic neurons in the sacral dorsal commissure (DCM).<sup>41</sup> The former neurons carry the excitatory outflow to the bladder, whereas the latter neurons are thought to be important in mediating an inhibitory outflow on EUS motoneurons during micturition<sup>44</sup>. As a result of these reciprocal connections, the PMC can promote coordination between the bladder and urethral sphincter. In the cat, another area, located in the ventrolateral pontine tegmentum and is called the “L-region”, which controls the motoneurons of the pelvic floor, including the external urethral sphincter.<sup>45</sup> This region might be considered as the pontine storage center (Figure 5A). In humans the L-region is especially active in volunteers who tried but did not succeed to micturate.<sup>45, 46</sup>

#### *Central pathways modulating the micturition reflex*

Studies in humans indicate that voluntary control of urine storage and voiding is dependent on connections between the frontal cortex and the septal/preoptic region of the hypothalamus as well as connections the paracentral lobule and the brainstem.<sup>1, 4</sup> Lesions to these areas of cortex exhibit detrusor overactivity by removing cortical inhibitory control. Brain imaging studies in right-handed both male and female volunteers have demonstrated decreased blood flow in the right anterior cingulate gyrus during urine withholding prior micturition and increased blood flow in the right dorsomedial pontine tegmentum, the periaqueductal grey (PAG), the hypothalamus and the right inferior frontal gyrus during voiding.<sup>43, 46, 47</sup> It has been implicated that the midbrain PAG receives bladder filling information, and the hypothalamus has a role in the beginning of micturition.<sup>48</sup> Furthermore, the human cingulate and prefrontal cortices are activated during both micturition and continence, indicating that these areas are important for the onset of micturition, but not for the reflex itself. The primary motor cortex of the pelvic floor is important for voluntary pelvic floor contraction, but it is not involved in normal urinary continence.<sup>48</sup>

#### References

1. de Groat WC, Booth AM, Yoshimura N. Neurophysiology of micturition and its modification in animal models of human disease. In: Maggi CA, ed. *The autonomic nervous system*, Vol. 3, *Nervous control of the urogenital system*. London: Harwood Academic Publishers, 1993: 227-290.

2. Yoshimura N, de Groat WC. Neural control of the lower urinary tract. *Int J Urol* 1997; 4: 111-125.
3. Morrison J, Birder L, Craggs M, de Groat WC, Downie J, Drake M, Fowler C, Thor K: Neural control. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. *Incontinence vol. 1*, Health Publication Ltd, Edition 21, Paris, France, 2005: 363-422.
4. Yoshimura N, Seki S, Chancellor MB. Integrated physiology of the lower urinary tract. In: orcos J, Schick E, eds. *Textbook of the neurogenic bladder. Adults and children*, Martin Dunitz Ltd, London, UK, 2005: 73-87
5. Hegde SS, Eglon RM. Muscarinic receptor subtypes modulating smooth muscle contractility in the urinary bladder. *Life Sci* 1999; 64: 419-428.
6. Fetscher C, Fleischman M, Schmidt M, et al. M(3) muscarinic receptors mediate contraction of human urinary bladder. *Br J Pharmacol* 2002; 136: 641-644.
7. Andersson K-E. Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 253-308.
8. O'Reilly BA, Kosaka AH, Knight GF, et al. P2X receptors and their role in female idiopathic detrusor instability. *J Urol* 2002; 167: 157-164.
9. Palea S, Artibani W, Ostardo E, et al. Evidence for purinergic neurotransmission in human urinary bladder affected by interstitial cystitis. *J Urol* 1993; 150: 2007-2012.
10. Yoshida M, Homma Y, Inadome A, et al. Age-related changes in cholinergic and purinergic neurotransmission in human isolated bladder smooth muscles. *Exp Gerontol* 2001; 36: 99-109.
11. Lundberg JM. Pharmacology of cotransmission in the autonomic nervous system: integrative aspects on amines, neuropeptides, adenosine triphosphate, amino acids and nitric oxide. *Pharmacol Rev* 1996; 48: 113-178.
12. Bennett BC, Kruse MN, Roppolo JR, et al. Neural control of urethral outlet activity in vivo: role of nitric oxide. *J Urol* 1995; 153: 2004-2009.
13. Kihara K, de Groat WC. Sympathetic efferent pathways projecting to the bladder neck and proximal urethra in the rat. *J Auton Nerv Syst* 1997; 62: 134-142.
14. Thor KB, Morgan C, Nadelhaft I, et al. Organization of afferent and efferent pathways in the pudendal nerve of the female cat. *J Comp Neurol* 1989; 288: 263-279.
15. de Groat WC. Spinal cord projections and neuropeptides in visceral afferent neurons. *Prog Brain Res* 1986; 67: 165-187.
16. Janig W, Morrison JFB. Functional properties of spinal visceral afferents supplying abdominal and pelvic organs, with special emphasis on visceral nociception. *Prog Brain Res* 1986; 67: 87-114.
17. Habler HJ, Janig W, Koltzenburg M. Activation of unmyelinated afferent fibres by mechanical stimuli and inflammation of the urinary bladder in the cat. *J Physiol* 1990; 425: 545-562.
18. Yoshimura N, Seki S, Chancellor MB, et al. Targeting afferent hyperexcitability for therapy of the painful bladder syndrome. *Urology* 2002; 59: 61-67.
19. Talaat M. Afferent impulses in the nerves supplying the urinary bladder. *J Physiol (London)* 1987; 89: 1-18.

20. Andersson KE. Bladder activation: afferent mechanisms. *Urology*. 2002;59 (5 Suppl 1):43-50.
21. Birder L. Role of the urothelium in bladder function. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2004;(215):48-53.
22. Birder LA, Kanai AJ, de Groat WC, et al. Vanilloid receptor expression suggests a sensory role for urinary bladder epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 13396-13401.
23. Andersson K-E, Appell R, Cardozo L, Chapple C, Drutz H, Fourcroy J, Nishizawa O, Vela Navarette R, Wein A. Pharmacological treatment of urinary incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A. eds. *Incontinence*. vol. 2, Health Publication Ltd, Edition 21, Paris, France, 2005:809-854.
24. Ferguson DR, Kennedy I, Burton TJ. ATP is released from rabbit urinary bladder epithelial cells by hydrostatic pressure changes - a possible sensory mechanism? *J Physiol* 1997; 505: 503-511.
25. Cockayne DA, Hamilton SG, Zhu QM, et al. Urinary bladder hyporeflexia and reduced pain-related behaviour in P2X3-deficient mice. *Nature* 2000; 407: 1011-1015.
26. Vlaskovska M, Kasakov L, Rong W, et al. P2X3 knock-out mice reveal a major sensory role for urothelially released ATP. *J Neurosci* 2001; 21: 5670-5677.
27. Ishihama H, Kawatani M, Ikeda M, Momota Y. Alpha-1 antagonists inhibit the primary afferent activity from the irritative bladder of the rat. *Neurouro Urodyn* 2004; 23: 511-513(abstract #80).
28. Birder LA, Nakamura Y, Kiss S, et al. Altered urinary bladder function in mice lacking the vanilloid receptor TRPV1. *Nature Neurosci* 2002; 5: 856-860.
29. Sun Y, MaLossi J, Jacobs SC, Chai TC. Effect of doxazosin on stretch-activated adenosine triphosphate release in bladder urothelial cells from patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2002; 60:351-356.
30. Sun Y, Keay S, De Dayne PG, Chai TC. Augmented stretch activated adenosine triphosphate release from bladder uroepithelial cells in patients with interstitial cystitis. *J Urol*. 2001; 166:1951-1956.
31. Khera M, Somogyi GT, Kiss S, Boone TB, Smith CP. Botulinum toxin A inhibits ATP release from bladder urothelium after chronic spinal cord injury. *Neurochem Int*. 2004; 45:987-993.
32. Park JM, Bloom DA, McGuire EJ. The guarding reflex revisited. *Br J Urol* 1997; 80: 940-945.
33. Fedirchuk B, Hochman S, Shefchyk SJ. An intracellular study of perineal and hindlimb afferent inputs onto sphincter motoneurons in the decerebrate cat. *Exp Brain Res* 1992; 89: 511-516.
34. Holstege G, Griffiths D, De Wall H, Dalm E. Anatomical and physiological observations on supraspinal control of bladder and urethral sphincter muscles in the cat. *J Comp Neurol* 1986; 250: 449-461.
35. Kohama T. [Neuroanatomical studies on the urine storage facilitatory areas in the cat brain. Part I. Input neuronal structures to the nucleus locus subcoeruleus and the nucleus radicularis pontis oralis]. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1992; 83: 1469-1477.
36. Blok BF, Holstege G. Direct projections from the periaqueductal gray to the pontine micturition center (M-region). An anterograde and retrograde tracing study in the cat. *Neurosci Lett* 1994; 166: 93-96.
37. Blok BF, De Weerd H, Holstege G. Ultrastructural evidence for a paucity of projections from the lumbo-sacral cord to the pontine micturition center or M-region in the cat: a new concept for the organization of the micturition reflex with the periaqueductal gray as central relay. *J Comp Neurol* 1996; 359: 300-309.

38. de Groat WC, Nadelhaft I, Milne RJ, et al. Organization of the sacral parasympathetic reflex pathways to the urinary bladder and large intestine. *J Auton Nerv Syst* 1981; 3: 135-160.
39. de Groat WC. Excitation and inhibition of sacral parasympathetic neurons by visceral and cutaneous stimuli in the cat. *Brain Res* 1971; 33: 499-503.
40. Morrison JF, Sato A, Sato Y, Yamanishi T. The influence of afferent inputs from skin and viscera on the activity of the bladder and the skeletal muscle surrounding the urethra in the rat. *Neurosci Res* 1995; 23: 195-205.
41. Blok BFM, DeWeerd H, Holstege G. The pontine micturition center projects to sacral cord GABA immunoreactive neurons in the cat. *Neurosci Lett* 1997; 233: 109-112.
42. Blok BFM, Holstege G. Neuronal control of micturition and its relation to the emotional motor system. *Prog Brain Res* 1996; 107: 113-126.
43. Blok BFM, Willemsen ATM, Holstege G. A PET study on the brain control of micturition in humans. *Brain* 1997; 120: 111-121.
44. Blok BF, van Maarseveen JT, Holstege G. Electrical stimulation of the sacral dorsal gray commissure evokes relaxation of the external urethral sphincter in the cat. *Neurosci Lett* 1998; 249: 68-70.
45. Blok BF, Holstege G. The central nervous system control of micturition in cats and humans. *Behav Brain Res* 1998; 92:119-25.
46. Blok BF, Sturms LM, Holstege G. Brain activation during micturition in women. *Brain* 1998; 121: 2033-2042.
47. Blok BF, Sturms LM, Holstege G. A PET study on cortical and subcortical control of pelvic floor musculature in women. *J Comp Neurol* 1997; 389: 535-544.
48. Blok BF. Central pathways controlling micturition and urinary continence. *Urology* 2002; 59(5 Suppl 1):13-17.

## 過活動膀胱診療ガイドライン

福島県立医科大学<sup>1</sup>, 信州大学<sup>2</sup>, 山梨大学<sup>3</sup>, 福井大学<sup>4</sup>, 日本赤十字社医療センター<sup>5</sup>  
北海道大学<sup>6</sup>, 新潟大学<sup>7</sup>, 名古屋大学<sup>8</sup>, 九州大学<sup>9</sup>, 熊本大学<sup>10</sup>

山口 脩<sup>1</sup> 西沢 理<sup>2</sup> 武田 正之<sup>3</sup>  
横山 修<sup>4</sup> 本間 之夫<sup>5</sup> 柿崎 秀宏<sup>6</sup>  
小原 健司<sup>7</sup> 後藤 百万<sup>8</sup> 井川 靖彦<sup>2</sup>  
関 成人<sup>9</sup> 吉田 正貴<sup>10</sup>

ガイドライン作成委員会

### 1 過活動膀胱とは

#### 1) 正常な下部尿路機能と過活動膀胱

正常な下部尿路機能は排尿機能と蓄尿機能から構成されている。正常では尿排出にかかる時間はきわめて短くて蓄尿状態が生活のほとんどの時間帯を占めており、蓄尿状態を維持するには特別な努力を要せず、症状を伴うこともない。この蓄尿機能が障害されると蓄尿症状が発症することになる。個々の蓄尿症状としては、昼間頻尿（昼間の排尿回数が多過ぎるという愁訴）、夜間頻尿（排尿のために夜間1回以上の覚醒をしなければならないという愁訴）、尿意切迫感<sup>注1)</sup>、尿失禁（不随意の尿漏れ）がある。蓄尿機能障害の中でも特に尿意切迫感を呈する状態を以下に述べる「過活動膀胱」として別に定義することとなった。

#### 2) 新しい過活動膀胱の定義

過活動膀胱 (overactive bladder; OAB) とは、尿意切迫感<sup>注1)</sup> を必須とした症状症候群であり、通常は頻尿と夜間頻尿を伴うものである<sup>1-3)</sup>。切迫性尿失禁<sup>注2)</sup> は必須ではない。図1に、尿意切迫感、頻尿、切迫性尿失禁と過活動膀胱の関係を示す。正式な名称は過活動膀胱症候群 (overactive bladder syndrome) であるが、尿意切迫症候群 (urge syndrome) または尿意切迫-頻尿症候群 (urgency-frequency syndrome) と呼んでもよいとされている。国際禁制学会 (International Continence Society;

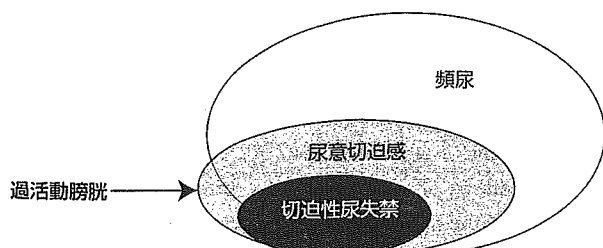


図1 過活動膀胱と頻尿、切迫性尿失禁との関係

ICS) の 2002 年用語基準によると、OAB は症状症候群であり、その診断のためには局所的な病態（膀胱腫瘍、膀胱結石、尿路感染など）を除外する必要があるとしている<sup>4,5)</sup>。OAB の除外診断の対象となるものには、膀胱疾患（膀胱癌、膀胱結石、膀胱炎）、前立腺癌、全身性疾患（糖尿病、心不全など）、行動や身体機能の異常、アルコールやカフェイン摂取などの生活習慣、薬剤の副作用などがあり、多彩である<sup>1-3)</sup>。

#### 3) 診断における尿流動態検査の位置づけ

OAB の背景に共通して存在するのは潜在的な排尿筋過活動<sup>注3)</sup> 状態であるが、尿流動態検査で必ずしも検出されるものではない。OAB の初期診断は症状に基づいて行われ、尿流動態検査は必須とはされていない<sup>4,6)</sup>。この理由は、患者の症状と尿流動態検査所見が必ずしも一致しないこと、すなわち明らかな OAB の症状を有しているにもかかわらず蓄尿期膀胱内圧測定では有意な不随意収縮を示さない患者が少なからずみられること<sup>7,8)</sup> と、逆に無症状のボランティアで蓄尿期膀胱内圧測定を行うとかなりの頻度で不随意収縮を認めるためである<sup>9,10)</sup>。この事実は、最近の大規模調査でより詳細に再現されている<sup>11)</sup>。最近の調査によれば、欧米では成人で OAB 症状を呈する頻度は 17%程度<sup>12)</sup>、日本でも 12%程度<sup>13)</sup> であり、過活動膀胱の患者数はかなり多いことがわかった。また、こうした蓄尿障害症状は生活の質に大きく影響することも明らかとなった。同様に患者数が多い前立腺肥大症による下部尿路閉塞は、尿流測定と残尿測定によって十分に診断可能であり、これ以上の尿流動態検査は通常は必要ではない<sup>1-3,14)</sup>。膀胱内圧測定や内圧尿流検査などのように、より侵襲的で費用のかかる検査は、初期治療に反応しない患者の症状を評価する際にのみ行うべきであり、初期検査には含まれない<sup>15)</sup>。しかし、明らかな神経因性過活動膀胱では必須の検査である。

以上の経緯から、OAB の初期診断には尿流動態機能検



査は必須ではなく、症状主体に診断することとなったのである。

#### 4) 歴史的背景

前述のように、下部尿路症状 (lower urinary tract symptoms; LUTS) のなかで、特に蓄尿症状を重視し、尿失禁の有無を問わず尿意切迫感があればこれを過活動膀胱症候群 (overactive bladder syndrome) または尿意切迫症候群 (urge syndrome) または尿意切迫-頻尿症候群 (urgency-frequency syndrome) と呼ぶことになったのは、2002 年に発行された国際禁制学会 (International Continence Society; ICS) による「下部尿路機能の用語の標準化」<sup>4)</sup> 以来である。

2002 年よりも以前に用いられていた「下部尿路機能の用語の標準化」は、1988 年に発行されたものであった<sup>16)</sup>。このなかでは、病歴聴取や理学的所見などの臨床的な評価法、蓄尿機能の評価に関する手技、尿排出機能の評価に関する手技、蓄尿期および尿排出期の神経生理学的評価に関する手技、下部尿路機能異常の分類、に関する用語の標準化が行われたが、症状よりも尿流動態機能検査所見に重点がおかれていた。

下部尿路機能異常の分類では、蓄尿期と尿排出期に分けてそれぞれで膀胱機能と尿道機能の再分類を行い、蓄尿期の膀胱機能に関しては、1) 膀胱排尿筋活動性、2) 膀胱知覚、3) 膀胱容量、4) コンプライアンスのそれぞれについて評価を行ったが、膀胱排尿筋活動性は正常と過活動に細分類されていた。この過活動は過活動膀胱 (overactive bladder) ではなく排尿筋過活動 (detrusor overactivity) であり、「蓄尿期の排尿筋不随意収縮が特徴で、自発的であれ誘発されたものであれ、患者が完全には抑制できないものである」と定義された。この排尿筋過活動 (detrusor overactivity) は、さらに排尿筋過反射 (detrusor hyperreflexia) と排尿筋不安定性 (detrusor instability) とに分類されていた。排尿筋過反射 (detrusor hyperreflexia) は、通常、脳血管障害などの神経学的異常が明らかなきにのみ使用された。一方、排尿筋不安定性 (detrusor instability) は、不随意収縮の原因となるような神経学的異常を見出せない場合に使用された。

2002 年の「下部尿路機能の用語の標準化」は、1) 下部尿路症状、2) 下部尿路機能障害を示唆する徴候、3) 尿流動態検査所見、4) 病的状態、5) 治療、の5項目で構成されている。1) の下部尿路症状は、蓄尿症状 (昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、尿失禁)、排尿症状 (尿勢低下、尿線分割、尿線途絶、排尿遅延、腹圧排尿、終末滴下)、排尿後症状 (残尿感、排尿後尿滴下)、性交に伴う症状、骨盤臓器脱に伴う症状、生殖器痛・下部尿路痛、生殖器・尿路痛症候群および下部尿路機能障害を示唆する症状症候群の7種類で構成される。最後の下部尿路機能障害を

示唆する症状症候群に、過活動膀胱症候群と下部尿路閉塞を示唆する症状症候群が含まれている。

3) の尿流動態検査所見のなかで、排尿筋活動性は1988年の「下部尿路機能の用語の標準化」と同様に、正常排尿筋 (normal detrusor function) と排尿筋過活動 (detrusor overactivity) に細分類されている。排尿筋過活動 (detrusor overactivity) は同様に2つに細分化されているが、排尿筋過反射 (detrusor hyperreflexia) は神経因性排尿筋過活動 (neurogenic detrusor overactivity) に、排尿筋不安定性 (detrusor instability) は特発性排尿筋過活動 (idiopathic detrusor overactivity) に置き換えることとなった。(武田 正之)

#### 注

- 注1) 尿意切迫感とは、急に起こる、抑えられないような強い尿意で、我慢することが困難な愁訴である。通常の尿意とは異なる。
- 注2) 切迫性尿失禁とは、尿意切迫感と同時または尿意切迫感の直後に、不随意に尿が漏れるという愁訴である。
- 注3) 排尿筋過活動とは蓄尿期における排尿筋不随意収縮である。

#### 参考文献

- 1) Abrams P, Wein AJ eds. The overactive bladder: from basic science to clinical management. *Urology* 50(Suppl): 1-114, 1997
- 2) Abrams P, Wein AJ eds. Overactive bladder and its treatment. *Urology* 55(Suppl): 1-66, 2000
- 3) Staskin DR, Wein AJ eds. New perspectives on the overactive bladder. *Urology* 60(Suppl 5): 1-104, 2002
- 4) Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A. The Standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 21: 167-178, 2002
- 5) van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D, Donovan J, Fonda D, Jackson S, Jennum P, Johnson T, Lose G, Mattiasson A, Robertson G, Weiss J. The Standardisation of terminology in nocturia: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 21: 179-183, 2002
- 6) Flisser AJ, Walmsley K, Blaivas JG. Urodynamic classification of patients with symptoms of overactive bladder. *J Urol* 169: 529-534, 2003
- 7) Blaivas JG. Overactive bladder: symptom or syndrome? *BJU Int* 92: 521-522, 2003
- 8) Colli E, Artibani W, Goka J, Parazzini F, Wein AJ. Are urodynamic tests useful tools for the initial conservative management of non-neurogenic urinary incontinence? A review of the literature. *Eur Urol* 43: 63-69, 2003
- 9) Bates CP, Whiteside CG, Turner-Warwick R. Synchronous cine-pressure-flow-cysto-urethrography with special

reference to stress and urge incontinence. Br J Urol 42: 714-723, 1970

- 10) van Waalwijk van Doorn E, Anders K, Khullar V, Kulseng-Hanssen S, Pesce F, Robertson A, Rosario D, Schäfer W. Standardisation of ambulatory urodynamic monitoring: Report of the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society for Ambulatory Urodynamic Studies. Neurourol Urodyn 19: 113-125, 2000
- 11) Digesu GA, Khullar V, Cardozo L, Salvatore S. Overactive bladder symptoms: Do we need urodynamics? Neurourol Urodyn 22: 105-108, 2003
- 12) Milsom I, Stewart W, Thuroff J. The prevalence of overactive bladder. Am J Manag Care 6(11 Suppl): S565-S573, 2000
- 13) 本間之夫, 柿崎秀宏, 後藤百万, 武井実根雄, 山西友典, 林邦彦, 排尿に関する疫学的研究委員会. 排尿に関する疫学的研究. 日排尿会誌 14 : 266-277, 2003
- 14) DuBeau CE, Yalla SV, Resnick NM. Improving the utility of urine flow rate to exclude outlet obstruction in men with voiding symptoms. J Am Geriatr Soc 46: 1118-1124, 1998
- 15) Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A eds. Incontinence. 2nd ed. Plymouth, UK: Health Publications/Plymbridge Distributors Ltd, 2002; 317-372
- 16) Abrams P, Blaivas JG, Stanton SL, Andersen JT, The International Continence Society Committee on Standardisation of Terminology. The standardisation of terminology of lower urinary tract function. Scand J Urol Nephrol Suppl 114: 5-19, 1988

## 2 病因と発生メカニズム

過活動膀胱 (overactive bladder; OAB) の病因を知ることは、その治療に際し、薬物療法、行動療法、電気・磁気刺激療法、手術療法といった選択肢のどれが有効か、何が無駄かを見極める上で重要である。しかし、同一個人に過活動膀胱をもたらすいくつかの原因が内在していることもある。そのため病因がはっきりしなくても実際の治療を始めてしまうことも多い。過活動膀胱の原因は表1のように分類される。本項ではその主な原因疾患について解説す

表1 過活動膀胱 (OAB) の病因

1. 神経因性	
1) 脳幹部橋より上位の中樞の障害	脳血管障害, パーキンソン病, 多系統萎縮症, 認知症(痴呆), 脳腫瘍, 脳外傷, 脳炎, 髄膜炎
2) 脊髄の障害	脊髄損傷, 多発性硬化症, 脊髄小脳変性症, 脊髄腫瘍, 頸椎症, 後縦靱帯骨化症, 脊柱管狭窄症, 脊髄血管障害, 脊髄炎, 二分脊椎
2. 非神経因性	
1) 下部尿路閉塞	
2) 加齢	
3) 骨盤底の脆弱化	
4) 特発性	

る。

### 1 神経因性

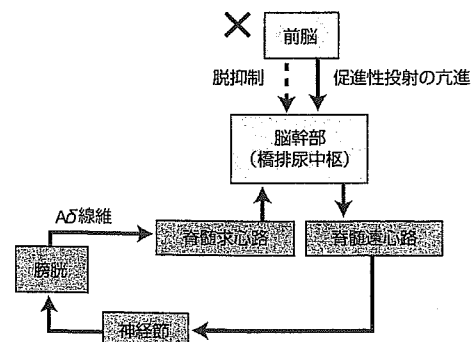
#### 1) 脳幹部橋より上位の中樞の障害

##### a. 脳血管障害

脳血管障害には急激に片麻痺や意識障害をきたす脳卒中と多発性脳梗塞 (多発性小窩状態) とがあり, どちらも過活動膀胱をきたす可能性がある。過活動膀胱は脳卒中慢性期には3~5割で認められる。大脳半球前半部に病変を有するものが多いが, 内包, 基底核 (特に被殻部), 視床病変でも蓄尿障害が多くみられる。夜間頻尿, 切迫性尿失禁, 失禁を伴わない尿意切迫感, 昼間頻尿が多い<sup>1)</sup>。脳血管疾患に伴って認められる過活動膀胱は, 脳幹部橋排尿中枢に対する前脳からの抑制性投射が脳の病変により障害されるため, すなわち脱抑制がその原因であると考えられていた。しかし, 脳梗塞動物モデルを用いた研究の結果, 前脳からの抑制性投射の障害も一因であるが, むしろ脳幹に対する促進性投射の亢進が大きな原因であると考えられる (図2)<sup>2)</sup>。また, 大脳基底核や視床にのみ病変がある症例では外尿道括約筋機能は保たれており, 膀胱不随意収縮が生じて外尿道括約筋を収縮させて尿の漏出をこらえることができる。しかし, 大脳皮質や内包に病変のある多くの症例では外尿道括約筋機能が障害されており, 膀胱不随意収縮に打ち勝つことができずに尿失禁となる<sup>3)</sup>。さらに, 膀胱充満時の知覚障害も切迫性尿失禁に関与している<sup>4)</sup>。脳血管障害後遺症として過活動膀胱を訴え, さらに多量の残尿などの排尿症状を認めることがある。通常は前立腺肥大症などの下部尿路閉塞の合併によることが多いが, 膀胱平滑筋自身の収縮障害によることもある<sup>5)</sup>。

##### b. パーキンソン病

パーキンソン病 (Parkinson disease) は中高年に発病し, 安静時の手足の粗大な振戦, 小刻み歩行, 寡動, 筋強剛などを特徴とし, 緩徐進行性の代表的な錐体外路系変性疾患である。パーキンソン病では35~70%に下部尿路機能障害がみられるとされているが, 排尿障害より蓄尿障害



脳幹部より上位の中樞は排尿中枢に対し抑制的にコントロールしており, 上位中樞の障害により脱抑制が生じ, 過活動膀胱が生じると考えられてきた。しかし, 上位中樞からの促進性投射の亢進も大きな原因となっていると考えられる。

図2

が多い。両者の症状を併せもつ症例も少なくない。一般にパーキンソン症状が重度となるにつれ下部尿路機能障害の頻度は増加する。ただし、パーキンソン病治療薬による下部尿路症状の修飾もあるので注意が必要である。

腹側被蓋野からの投射系あるいは黒質緻密部から線条体へのドーパミンニューロン投射系は排尿反射を調節している。ドーパミンの D<sub>1</sub> 受容体を介する投射系は橋排尿中枢に対して抑制的に作用し、D<sub>2</sub> 受容体を介する投射系は脳幹部を介して排尿反射を促進すると報告されている<sup>6)</sup>。パーキンソン病の神経病理の特徴は、黒質緻密部のドーパミンニューロンの変性脱落が線条体のドーパミン濃度の著明な減少をもたらすことに起因する。パーキンソン病の運動障害に関与しているのが D<sub>2</sub> 受容体の不全であり、排尿反射の亢進には D<sub>1</sub> 受容体への入力障害が原因とされている<sup>7)</sup>。

### c. 多系統萎縮症

シャイ・ドレーガー症候群 (Shy-Drager syndrome) の病理学的特徴は自律神経系の変性だけでなく、小脳、錐体外路、錐体路、脊髄などの多系統の変性を伴うため、シャイ・ドレーガー症候群のことを多系統萎縮症 (multiple system atrophy) ということがある。一方、シャイ・ドレーガー症候群の最終的な病理像はこれまでのオリブ橋小脳萎縮症や線条体黒質変性症の病変の分布と重複するため、これらの3つの疾患をまとめて多系統萎縮症と総称することがある。つまり、病初期にはシャイ・ドレーガー症候群は自律神経症状が、オリブ橋小脳萎縮症では小脳症状が、線条体黒質変性症ではパーキンソン症状が中心であるが、なかには初期からそれらが混在している移行型がみられたり、進行期にはすべてがみられるようになることも多い。最終的にはこれら3つの疾患は区別がつけにくくなり、病理学的にも多系統萎縮症と呼ぶしかない像を呈することが多い。

多系統萎縮症の60%に診断時あるいは診断前に下部尿路症状が認められる。神経障害は排尿反射中枢に対し脱抑制という形で蓄尿症状を生じさせる。初発症状は尿意切迫感、頻尿、切迫性尿失禁が多い。しかし、進行するにつれ橋や仙髄に障害が及んで尿道括約筋障害から排尿症状が出現してくる。シャイ・ドレーガー症候群では膀胱像にて膀胱頸部の開大が特徴とされる<sup>8)</sup>。

### d. 認知症

これまで脳血管性認知症が多かったが、近年はアルツハイマー型認知症が多くなってきている。アルツハイマー病 (Alzheimer disease) は、記憶障害で発症した後、進行性の経過をたどり、最終的には慢性植物状態に至る経過の長い疾患である。尿失禁も初期は機能的尿失禁であるが、次第に切迫性尿失禁となる。マイネルト基底核から大脳皮質に投射しているアセチルコリン神経の変性・脱落がその初

期においては特徴的で、病態を規定している。大脳皮質ムスカリン受容体は排尿反射中枢に対し抑制的に投射することが報告されているが<sup>9)</sup>、認知症 (痴呆) に伴いこの抑制系の障害が蓄尿障害をもたらしている可能性がある。

## 2) 脊髄の障害

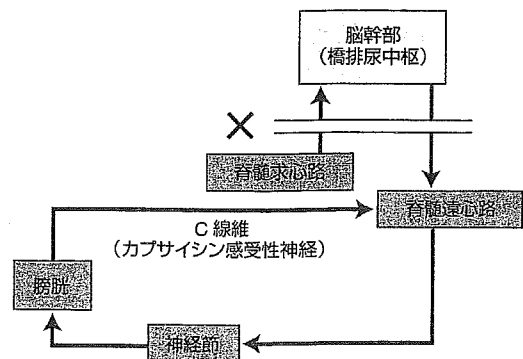
### a. 脊髄損傷

脊髄損傷は受傷部位の高さにより核上型 (仙髄より上位の損傷)、核型 (仙髄)、核下型 (仙髄より下位の損傷) に分類される。脊髄損傷の急性期には完全尿閉となるが、回復期、固定期になるに従い排尿反射が回復してくる。過活動膀胱が問題となるのは通常核上型損傷である。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 A $\delta$  線維 (有髄) と C 線維 (無髄) により、骨盤神経、下腹神経を経て S2-S4、あるいは Th11-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。A $\delta$  線維は排尿閾値を決定する。C 線維は正常状態では機能しないとされる。

仙髄より上位の脊髄の損傷でみられる排尿反射の亢進は、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<sup>10)</sup>。すなわち、ネコ、おそらくヒトでも本来の A $\delta$  線維に代わって C 線維が求心路を形成し易刺激性を獲得するようになる (図3)。この神経反射経路の再構築に関与しているのが神経成長因子 (NGF) であろうと予想されている<sup>11)</sup>。

### b. 多発性硬化症

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) は中枢神経白質の炎症性脱髄を特徴とし、典型的には 20~30 歳代で発症、2:1 で女性に多く、再発と寛解を繰り返しながら慢性的に進行する疾患である。下部尿路機能障害を初発とする症例は 2~16% 程度で、これ以外にも直腸障害や性機能障害などの自律神経障害を初発症状とする症例もあるとされている。Litwiller らによる 22 の文献集計では、1,882 例の MS 症例中 62% に過活動膀胱、25% に排尿筋外尿道括約筋協調不全 (detrusor-sphincter dyssynergia)、低活動膀胱



核上型脊髄損傷では、本来の A $\delta$  線維に代わって C 線維が求心路を形成するようになるため易刺激性を獲得するようになる。

図 3

膀胱は20%であったと報告されている<sup>12)</sup>。逆に、本邦においては蓄尿症状よりも排尿症状が多いとされている。

本邦と欧米との症状の差は、中枢神経系に存在する病巣部（脱髄性の斑；MS plaque）の部位の差に起因している。すなわち、仙髄領域より上、あるいは脊髄より上位の中枢神経に存在する MS plaque により蓄尿症状が生じ、仙髄の MS plaque により排尿症状と陰部神経障害が引き起こされると考えられる。実際、欧米人では脊髄より上位の中枢に 60~90%の割合で MS plaque がみられたと報告されている<sup>13)</sup>。

## 2 非神経因性

### 1) 下部尿路閉塞

前立腺肥大症などの下部尿路閉塞（bladder outlet obstruction; BOO）による下部尿路機能障害には、尿道閉塞自体から生じた排尿障害と、尿道閉塞から二次的に生じた膀胱機能の変化に関連した蓄尿障害とがある。

BOO による排尿時の高圧は、膀胱壁の張力を増大させ膀胱血流障害をもたらす（図4）。虚血に対し一番脆弱な膀胱壁内神経（骨盤神経節後線維）は容易に変性に陥り、部分除神経（partial denervation）の状態となる。除神経に伴って膀胱平滑筋はアセチルコリンに対し過大な反応を引き起こすようになるが（denervation supersensitivity）<sup>14)</sup>、除神経後平滑筋細胞は電気生理学的に同期しやすくなり、過活動膀胱が生じるものと考えられる。これに対応して平滑筋細胞の肥大が生じると考えられる。また、BOO に対し膀胱平滑筋細胞も変化がみられ、細胞間の刺激伝播は低下するが、個々の細胞の興奮性は亢進し易刺激性となる<sup>15)</sup>。さらに、BOO モデルにおいては膀胱平滑筋からの神経成長因子（NGF）の分泌が亢進する<sup>16)</sup>。膀胱壁内に増加した NGF により排尿反射は亢進し過活動膀胱をもたらす可

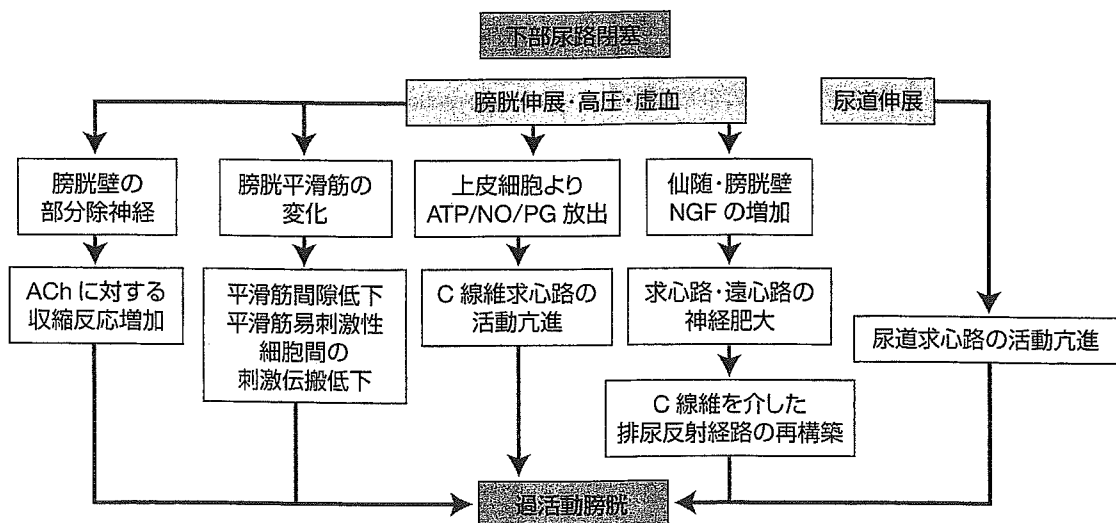
能性もある。

尿路上皮細胞は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、また神経伝達物質のような刺激を仲介するメディエーターを放出して膀胱機能に影響を及ぼしている可能性が報告されている<sup>17)</sup>。ATP、NO、プロスタグランジン、さらにはアセチルコリンも尿路上皮より放出される重要なメディエーターと考えられており、膀胱上皮の伸展、虚血、炎症といった刺激に反応して放出される。膀胱上皮細胞あるいは上皮下に分布しているC線維にはこれらメディエーターに対する受容体があり、求心性刺激を増加させて膀胱機能に影響を及ぼしている。また、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求心性神経の興奮異常を介して過活動膀胱に関与するとの報告もある<sup>18)</sup>。

BPH に伴う過活動膀胱の発生に関しては、以上のように実にさまざまなメカニズムが考えられている。しかし、その根底にある現象は BOO に伴う膀胱壁の伸展と高圧、尿道の易刺激性ではないかと思われる。

### 2) 加齢

神経疾患や前立腺肥大症を除外しても加齢とともに過活動膀胱を有する患者が増加する<sup>19)</sup>。中枢神経系の神経伝達物質受容体を介する投射系は正常な加齢に伴って変化することが報告されている。線条体のドーパミン D<sub>1</sub>・D<sub>2</sub> 受容体の減少が PET や autoradiography を用いた検討によりヒトおよびラットなどで確かめられている<sup>20)</sup>。D<sub>1</sub> 受容体を介する投射系は排尿反射中枢に対して抑制的に作用しているため、加齢に伴い脳内 D<sub>1</sub> 受容体の減少が生じると、脱抑制のため排尿反射の亢進、すなわち過活動膀胱が引き起こされる可能性がある。また、加齢に伴って脳内アセチルコリンは放出量や受容体、さらには合成酵素系も機能低



いくつかの説が報告されているが、複合的に関与していると思われる。

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

図4 下部尿路閉塞に伴う過活動膀胱の発生メカニズム