

らず、多尿の鑑別にも必要で、初期評価項目に含めるのが望ましいと思われる。過活動膀胱の診療アルゴリズムを図4に示す。

排尿障害の患者を多数診療している泌尿器科専門医にとっては、過活動膀胱の診断は容易である。しかし非専門医のために、診断上の見落としがない

ように簡略化した診断ガイド<sup>15)</sup> (表5)を使用することも有益であろう。

### 過活動膀胱の診療におけるウロダイナミクスの位置付け

すでに述べたように、過活動膀胱の診断においてウロダイナミクスは必須

ではない。しかし実際の過活動膀胱の診療においては、詳細な病態把握や初期治療が成功しなかった場合にその後の治療方針を決定することを目的に、ウロダイナミクスの施行が望ましい状況は少なくないであろう。過活動膀胱の診療において、ウロダイナミクスを考慮すべき状況を表6に示す。

表5 過活動膀胱の診断ガイド

患者さんに記入してもらう事項		
1. 急に尿がしたくなり、我慢が難しいことがありますか	はい	いいえ
2. 尿は近いですか (尿の回数は1日に8回以上ですか)	はい	いいえ
3. 尿が漏れますか	はい/いいえ	
4. 膀胱や尿道に痛みがありますか	いいえ	はい
5. 膀胱や尿道の病気がありますか	いいえ	はい
医師の確認事項		
6. 尿検査	正常	異常
7. 失禁は主に切迫性か腹圧性か	切迫性	腹圧性
8. 50ml以上の残尿はあるか	ない	ある
9. 多尿はあるか (1日尿量が40ml/kg体重以上)	ない	ある
10. 前立腺肥大症	ない/ある	
11. 前立腺特異抗原 (PSA)	正常	異常

(文献15より引用改変)

表6 過活動膀胱の診療におけるウロダイナミクスの位置付け

右記の場合にウロダイナミクスを考慮する。

- ・適切な初期治療に反応しない
- ・侵襲的な治療 (手術) を考慮しているとき (尿失禁手術, TURP など)
- ・下部尿路閉塞が疑われるとき
- ・神経因性膀胱症例

◎文献

- 1) Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al : The standardization of terminology of lower urinary tract function: Report from the standardization sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*, 21 : 167-178, 2002.
- 2) 本間之夫, 西沢 理, 山口 脩 : 下部尿路機能に関する用語基準 : 国際禁制学会標準化部会報告. *日本排尿機能学会誌*, 14 : 278-289, 2003.
- 3) Milsom I, Abrams P, Cardozo L, et al : How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int*, 87 : 760-766, 2001
- 4) Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, et al : Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol*, 20 : 327-336, 2003.
- 5) 本間之夫, 柿崎秀宏, 後藤百万ほか : 排尿に関する疫学的研究. *日本排尿機能学会誌*, 14 : 266-277, 2003.
- 6) Radley SC, Rosario DJ, Chapple CR, Farkas AG : Conventional and ambulatory urodynamic findings in women with symptoms suggestive of bladder overactivity. *J Urol*, 166 : 2253-2258, 2001.
- 7) Hashim H, Abrams P : Do symptoms of overactive bladder predict urodynamics detrusor overactivity? *Neurourol Urodyn*, 23 : 484-486, 2004.
- 8) Ouslander JG : Management of overactive bladder. *N Eng J Med*, 350 : 786-799, 2004.
- 9) Brading AF : A myogenic basis for the overactive bladder. *Urology*, 50 (Suppl 6A) : 57-67, 1997.
- 10) Tanaka H, Kakizaki H, Shibata T, et al : Effect of preemptive treatment of capsaicin or resiniferatoxin on the development of premicturition contractions after partial urethral obstruction in the rat. *J Urol*, 170 : 1022-1026, 2003.
- 11) Das AK, Leggett RE, Whitbeck C, et al : Effect of doxazosin on rat urinary bladder function after partial outlet obstruction. *Neurourol Urodyn*, 21 : 160-166, 2002.
- 12) Morgan TO Jr, Westney OL, McGuire EJ : Pubovaginal sling : 4-year outcome analysis and quality of life assessment. *J Urol*, 163 : 1845-1848, 2000.
- 13) 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.
- 14) 柿崎秀宏 : 国際尿失禁会議からの報告. 第1回 神経生理・薬理. *排尿障害プラクティス*, 10 : 322-329, 2002.
- 15) 本間之夫 : 過活動膀胱の診断-症状の評価を中心に-. *泌尿器外科*, 16 : 1055-1061, 2003.

# 正常な排尿とは

谷口成実 柿崎秀宏 沼田 篤

たにくち なるみ, かきざき ひでひろ, ぬまた あつし: 旭川医科大学泌尿器科学講座

## ● はじめに

排尿の異常を認識するためには、まず正常な排尿について正しく理解する必要がある。われわれは排尿について特別な意識をしなくても尿失禁とならず、適当な量の尿を適当な時間に適当な場所で、当たり前のように排尿している。このように、排尿は単純な行為と思われがちであるが、実は複雑な調節機構が関与しており、十分解明されていない部分も多い。さらには、排尿行為には個人で多様性があるうえ、各個人においてもその時の状況により、排尿状態は変動する。したがって、正常の排尿について定義するのは必ずしも容易ではない。

服部ら<sup>1)</sup>は正常な排尿について、蓄尿期と排出期に分けて特徴を述べている(表1)。蓄尿期には、①ある程度尿が膀胱にたまと尿意を生じる、②尿意を生じてからも、ある程度我慢できる、③十分な量の尿を膀胱にためることができる、④尿失禁がない、としている。排出期には、①排尿を意図すればいつでも排尿できる、②排尿に際し特別な努力を要しない、③排尿中に尿線を中断できる、④残尿がない、としている。そこで、蓄尿期と排出期に分けて、正常と思われる排尿について述べていく(図1)。

## ● 蓄尿期

### 1 尿回数

通常1回排尿量はおよそ200~400 mL程度で、初めて尿意を生じる量は通常150~250 mL程度とされている。1日の尿量は1,000~1,500

表1 正常な排尿機能

### 1. 蓄尿期

- ①ある程度の尿がたまと尿意を生じる
- ②尿意を生じてからもある程度我慢できる
- ③十分な量を膀胱にためることができる
- ④尿失禁がない

### 2. 排出期

- ①排尿を意図すればいつでも排尿できる
- ②排尿に特別な努力を要しない
- ③排尿中に尿線を中断できる
- ④残尿がない

mL程度であれば、4~7回程度となる。日中の排尿回数が多いという患者の愁訴は昼間頻尿と呼ばれ、便宜的に日中8回以上とする場合が多い。夜間に排尿のために1回以上起きなければならぬという愁訴は夜間頻尿(nocturia)と呼ばれる。排尿回数を論じる場合には、1日尿量を調べるのが重要である。機能的膀胱容量の減少による頻尿なのか、尿量が多いことに起因する頻尿なのかを見極める必要がある。多飲多尿であれば排尿回数は多くなるし、最近注目されている夜間多尿(nocturnal polyuria)があれば夜間頻尿となる。鑑別するためには、24時間にわたる昼間と夜間の排尿時刻と排尿量の記録が有用である。成人で24時間尿量が2,400 mL(40 mL/kg)以上は多尿とされている。夜間多尿は、本人が睡眠をとるつもりで就寝し起床するまでの夜間排尿量が、1日総排尿量の20%(若年成人)から33%(65歳以上)以上の場合をさす<sup>2)</sup>。

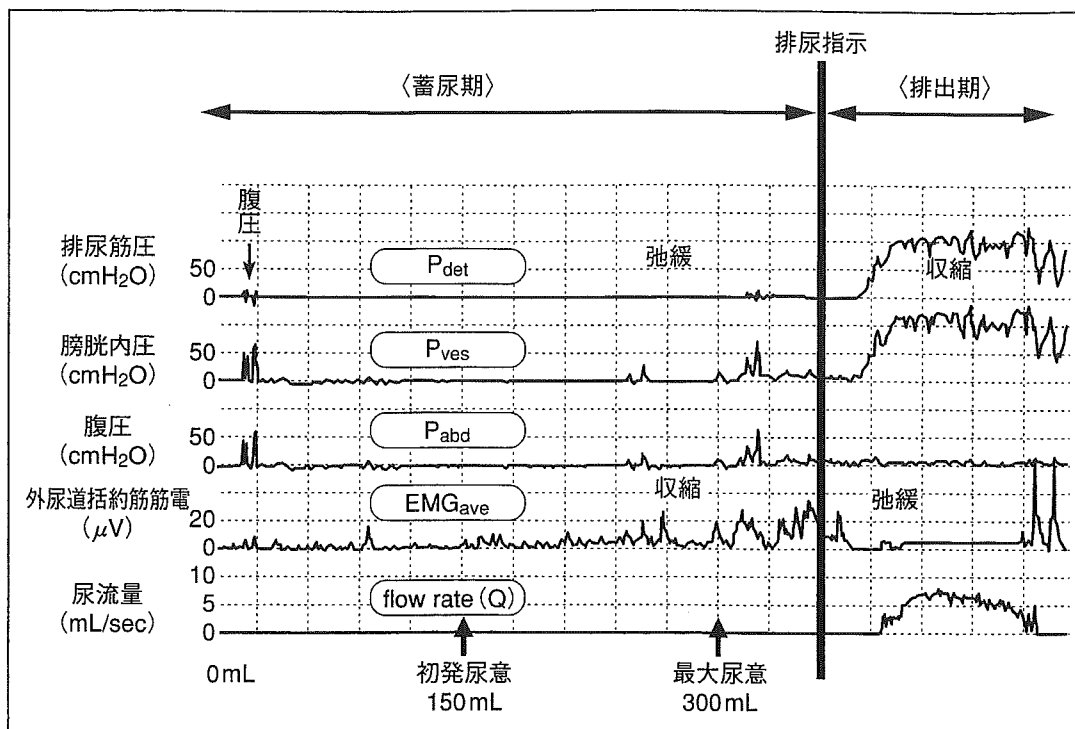


図 1 正常な排尿機能

尿流動態検査による正常な蓄尿機能と尿排出機能を示す。生食注入開始から排尿指示までが蓄尿期で、生食の注入により膀胱が伸展しても排尿筋圧は上昇せず、外尿道括約筋筋電図は増強する。排尿指示後は排出期となり、排尿筋圧は上昇して収縮が持続し、外尿道括約筋は弛緩して、スムーズな排尿が行われ、残尿を認めない。

## 2 尿意

膀胱に尿がたまり膀胱壁が伸展すると、膀胱の求心性神経 (A $\delta$  線維) 末端が興奮し、その刺激は骨盤神経を經由し、脊髄を上行して大脳の感覚野に投射し、尿意として感じる。尿意切迫感 (urgency) は、急に起こる抑えきれないような強い尿意で、がまんすることが困難な症状であり、QOL を障害する排尿症状のなかでも、とくに重要視されてきている。尿意切迫感があり、通常は頻尿と夜間頻尿を伴い、切迫性尿失禁を伴うことも伴わないこともある状態は、過活動膀胱症候群 (overactive bladder syndrome : OAB) として定義され<sup>2)</sup>、治療すべき重要な疾患である。OAB の新しい定義では、自覚症状のなかでも尿意切迫感を重要視しており、その結果、尿意切迫感の発現機序に関するさまざまな研究が活発に行われている。尿意切迫感の発現機序として、いわゆる知覚過敏の病態が関与する。OAB や間質性膀胱炎における知覚過敏の原因の一つとして、知覚神経終末の興奮性調節に

おける尿路上皮の役割が注目されている。尿路上皮由来の物質としてアデノシン三リン酸 (ATP)、プロスタグランジン (PG)、アセチルコリン、タキニン、VIP、一酸化窒素 (NO) などが放出され、知覚神経終末の興奮性に影響を与えて知覚過敏を生じると考えられている<sup>3)</sup>。

## 3 蓄尿の神経機構

膀胱の知覚神経終末の興奮は、胸腰髄 (Th11~L2) の中間外側核の交感神経中枢および仙髄 (S2~S4) の前角に存在するオヌフ核に伝わる (図 2)。膀胱には、 $\beta_3$  受容体が多く分布し、膀胱頸部から近位尿道および男性の前立腺の平滑筋には、 $\alpha_1$  受容体が多く分布し、交感神経中枢の興奮により下腹神経が刺激され、ノルアドレナリンが放出されると  $\beta$  作用で膀胱の弛緩が生じ、膀胱頸部および前立腺が  $\alpha_1$  作用で収縮する。オヌフ核の興奮により、陰部神経 (体性神経) を介してアセチルコリンが放出され、外尿道括約筋がニコチン作用で収縮する

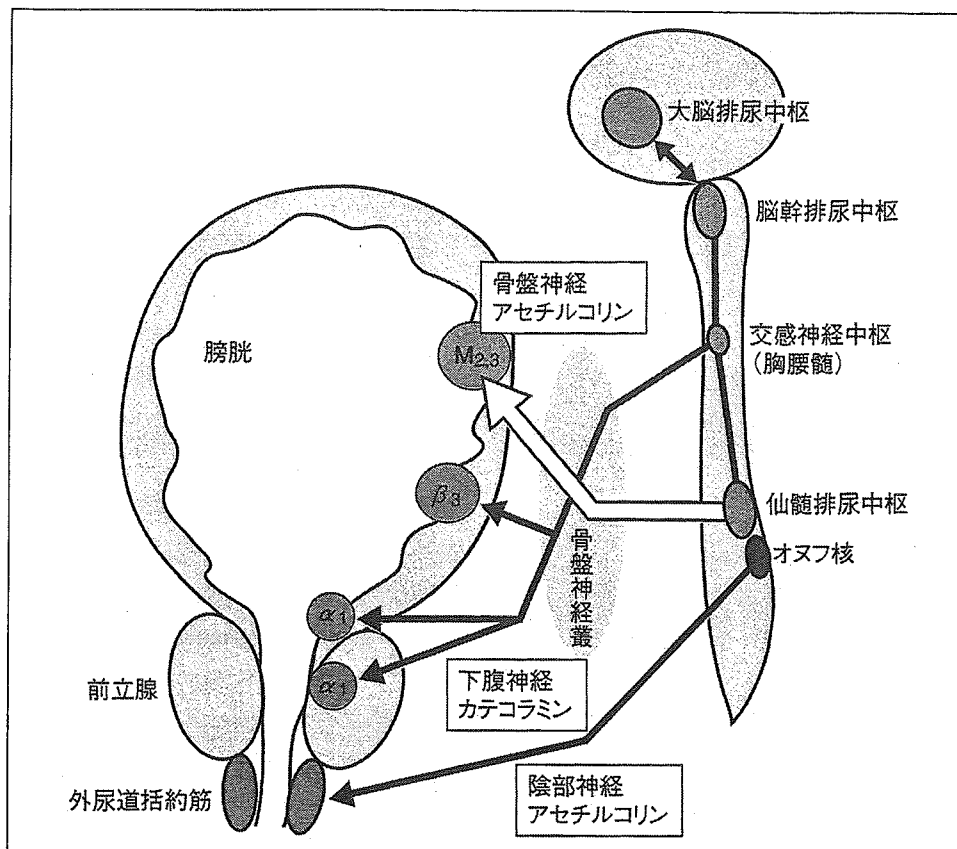


図 2 排尿神経機構

交感神経系は胸腰髄 (Th11~L2) から主として下腹神経を經由して、膀胱および近位尿道、前立腺に至る。膀胱には $\beta_3$ 受容体が多く分布し、膀胱頸部から近位尿道の平滑筋、そして前立腺の平滑筋には $\alpha_1$ 受容体が多く分布する。交感神経の興奮により $\beta$ 作用で膀胱の弛緩が生じ、膀胱頸部および前立腺が $\alpha_1$ 作用で収縮する。副交感神経系は仙髄の中間外側核から骨盤神経を經由して膀胱に分布し、アセチルコリンのムスカリン作用 (主に  $M_{2,3}$ ) により膀胱は収縮する。オヌフ核の興奮は陰部神経 (体性神経) を介してアセチルコリンを放出し、外尿道括約筋が収縮する。

(図 2)。これらによって、膀胱容量が増加しても膀胱内圧が上昇せず、尿失禁とならずに尿をためることが可能となる<sup>4)</sup>(図 1)。

仙髄から上行する神経は、直接橋の排尿中枢に投射しているのではなく、情動中枢とされている中脳中心灰白質に多く投射して、中脳が排尿に関わっていることが、ニューロトレーサーの実験で解明された(図 3)<sup>5)</sup>。中脳中心灰白質には、微小刺激により排尿を促進する部位<sup>6)</sup>と排尿を抑制する部位<sup>7)</sup>が存在することがわかっており、視床下部からの線維連絡が証明されていて、さらに上位の脳から抑制を受けている。ヒトの PET (ポジトロン断層撮影法) では、蓄尿時、排尿時に視床下部や中脳中心灰白質の血流が増加しており<sup>8,9)</sup>、尿意切迫感をこらえ、意

図したときに排尿するといった排尿調節に関与しているものと推測される。

#### 4 女性の尿禁制

女性では腹圧性尿失禁が問題となることが少なくない。正常な女性の尿禁制機構は受動的要素と尿道の内因性要素に区別される。受動的機構は、尿道がハンモック様に支持されているため、腹圧上昇時に腹圧が尿道周囲にも伝達されて尿道を外側から圧迫するというものである。内因性機構としては、尿道壁の血管や弾性線維、膠原線維や粘膜の seal 効果による尿道内腔の閉鎖および外尿道括約筋の収縮による尿道抵抗である<sup>10)</sup>。これらの機構が破綻すると腹圧性尿失禁が生じる。

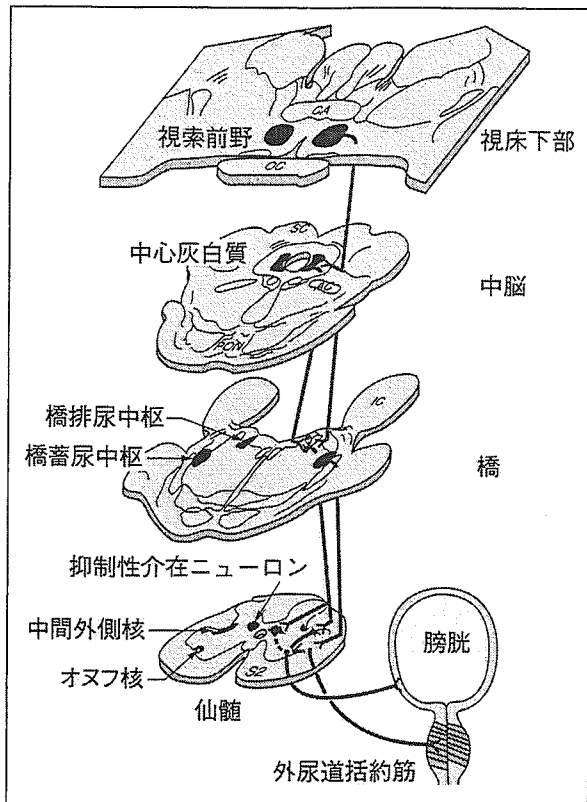


図3 排尿の中枢神経機構 (Blokらより引用)  
 仙髄から上行する求心性神経は中脳中心灰白質に投射している。中心灰白質は上位の視床の視索前野からも神経線維の連絡を受けている。中脳中心灰白質は両側の橋排尿中枢に線維を送っている。橋排尿中枢からの遠心性神経は脊髄を下降し、仙髄の中間外側核を刺激して、骨盤神経を介して膀胱を収縮させる。さらに、GABA、グリシンを伝達物質とする抑制性神経を刺激し、オヌフ核の活動を低下させるため、外尿道括約筋が弛緩する。

## ● 排尿期

### 1 排尿時の神経機構

基本的な排尿反射の中枢は脳幹部に存在する(図2, 3)。大脳全体は排尿反射を抑制しているが、適当な時間に適当な場所で、その抑制が解除されると、尿意の有無にかかわらず排尿を開始できる。橋排尿中枢からの下降線維は、仙髄の中間外側核に存在する副交感神経核を刺激し、その興奮は骨盤神経を経てアセチルコリンのムスカリン作用により膀胱平滑筋を収縮させ、膀胱内圧が上昇する(図2)<sup>11)</sup>。同時に、胸腰髄の交感神経系やオヌフ核は抑制され、内尿道括約筋と呼ばれる膀胱頸部や近位尿道、男性の場合、前立腺の平滑筋は弛緩し外尿道括約筋

も完全に弛緩するため、排尿がスムーズに行われ、残尿は認められない。しかし、神経因性膀胱や加齢による変化などで、膀胱収縮力が低下している場合や、膀胱収縮が持続せず途中で減弱してしまう場合には、残尿が発生する。また、前立腺肥大症を代表とする下部尿路閉塞や排尿筋-外尿道括約筋協調不全による機能的な下部尿路通過障害では、排尿中の尿道抵抗が増大するため、しばしば高圧排尿となり、排尿効率は不良となる。

### 2 排尿の中断

外尿道括約筋は体性神経である陰部神経に支配されているため、排尿の途中でも随意的な収縮が可能である。尿流動態検査を用いて観察すると、健常人では排尿の途中で排尿の中断を指示すると、まず外尿道括約筋が即座に収縮し、やや遅れて膀胱内圧が低下していくのが観察される。脳血管障害などで橋排尿中枢より上位の前脳が障害されると、排尿開始後の排尿の中断が不可能となることが多い。排尿を随意的に中断するためには、橋排尿中枢以下の基本的な排尿神経路と、前脳との間の正常な神経連絡が不可欠である。

### 文献

- 1) 服部孝道, 安田耕作, 山西友典, 榊原隆次, 三輪敏. 神経疾患による排尿障害ハンドブック. 東京: 三輪書店; 1998. p.50-3.
- 2) 本間之夫, 西沢理, 山口脩. 日本排尿機能学会会誌 2003; 14: 278-89.
- 3) 矢野啓一, 山口修. 排尿障害プラクティス 2004; 12: 304-10.
- 4) 谷口成実, 栗田孝. 泌尿器科臨床コンパス. 大阪: メディカルレビュー社; 2005. p.51.
- 5) Blok BF, De Weerd H, Holstege G. J Comp Neurol 1995; 359: 300-9.
- 6) Taniguchi N, Miyata M, Yachiku S, Kaneko S, Yamaguchi S, Numata A. J Urol 2002; 168: 1626-31.
- 7) Taniguchi N. Neurourol and Urodyn 2002; 20: 434-5.
- 8) Blok BFM, Willemsen ATM, Holstege G. Brain 1997; 120: 111-21.
- 9) Matsuura S, Kakizaki H, Mitsui T, Shiga T, Tamaki N, Koyanagi T. J Urol 2002; 168: 2035-9.
- 10) 山口修, 嘉村康邦, 矢野啓一. 図説下部尿路機能障害. 大阪: メディカルレビュー社; 2004. p.52-5.
- 11) 柿崎秀宏. 尿失禁外来. 東京: メジカルレビュー社; 1999. p.8.

# 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

柿崎秀宏 谷口成実 沼田 篤

かきざき ひでひろ, たにぐち なるみ, ぬまた あつし: 旭川医科大学泌尿器科学講座

### ● 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<sup>1)</sup>, 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-脊髓(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さまざまな程度に失われる。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髓の異常では, 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

表 1 神経因性膀胱の原因疾患

I. 先天性	脊髓髄膜瘤, 仙骨形成不全 潜在性脊髓閉鎖障害, 脳性麻痺など
II. 後天性	脊髓損傷(外傷, 脊髓内出血など) 脊髓腫瘍, 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	

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<sup>2,3)</sup>, 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<sup>4~7)</sup>。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<sup>8)</sup>, 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。

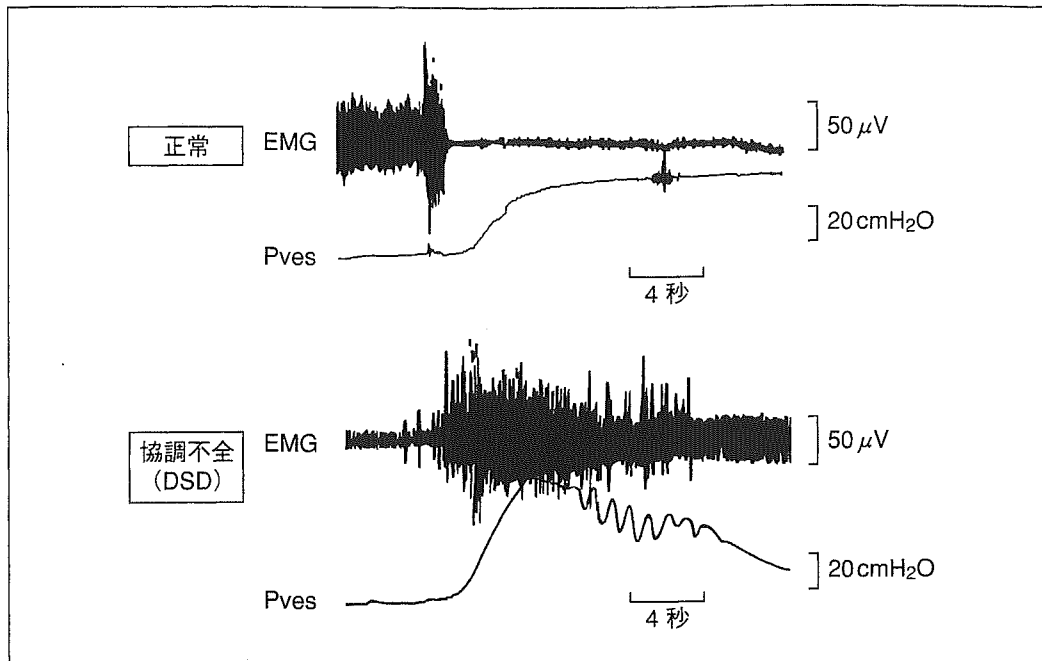


図 1 膀胱内圧—外尿道括約筋筋電図同時測定  
 EMG：外尿道括約筋筋電図，Pves：膀胱内圧。正常（上段）では，外尿道括約筋がまず完全に弛緩し，その後膀胱内圧が上昇してくる。排尿筋-外尿道括約筋協調不全（下段）では，膀胱内圧の上昇に同期して外尿道括約筋も収縮するのが観察される。

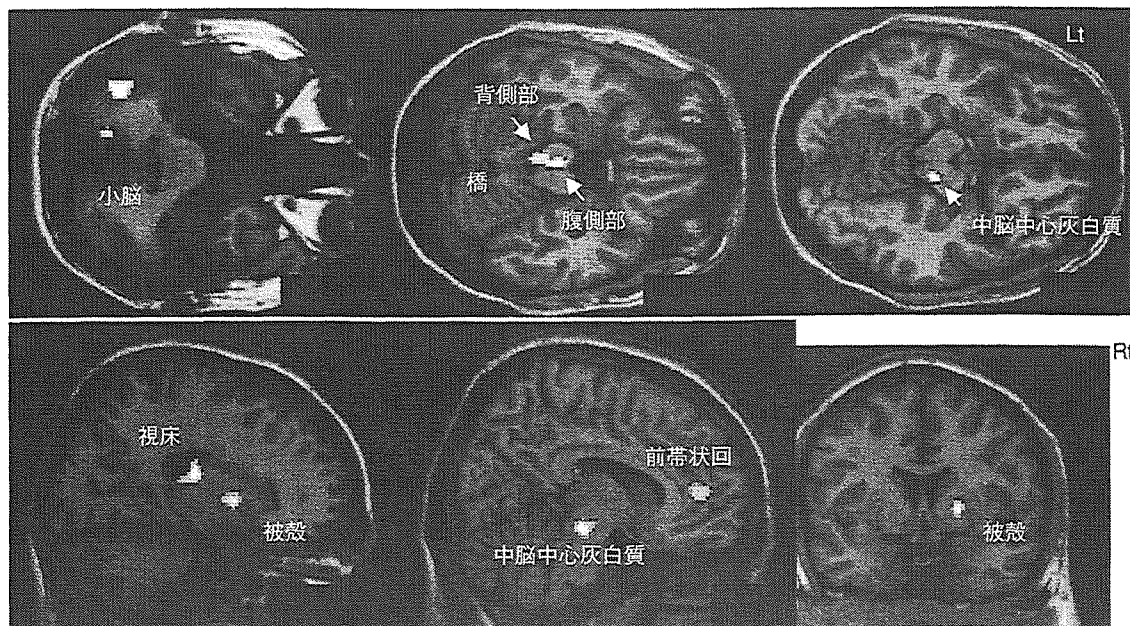


図 2 健常男性成人における最大蓄尿中の脳賦活部位

● 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す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，などがあげられる。前立腺肥大症では高頻度に膀胱機能異常を

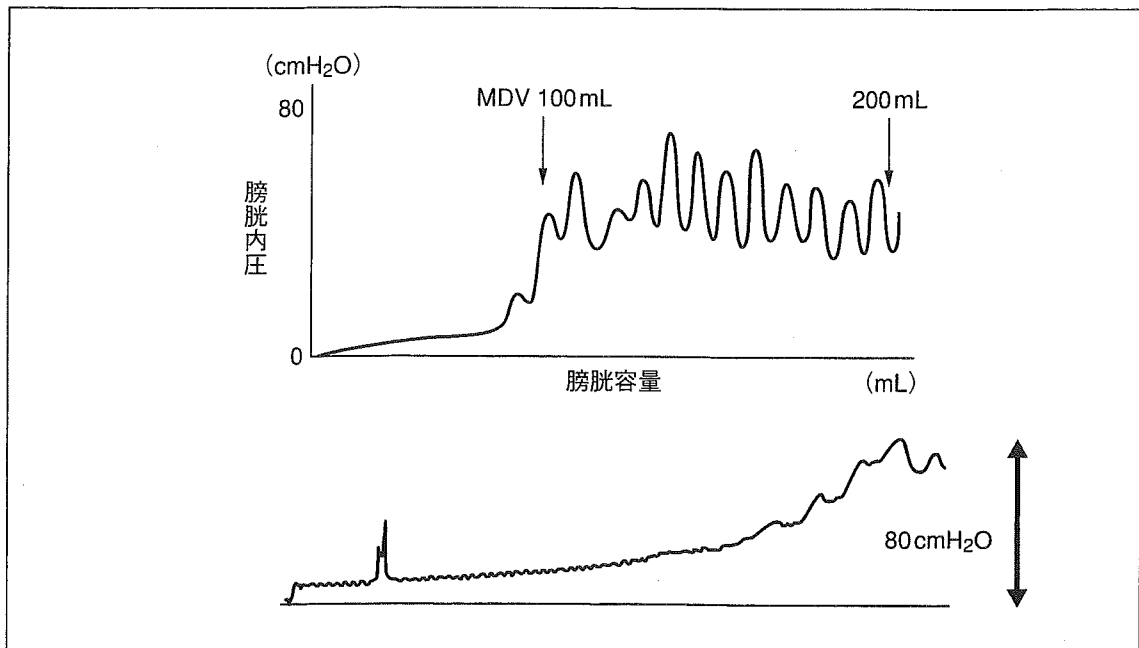


図 3 膀胱内圧測定における膀胱機能異常

上：排尿筋過活動。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。下：低コンプライアンス膀胱。蓄尿に伴い、膀胱内圧が持続的に上昇している。

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回ごとの排尿量を記録）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<sup>9,10</sup>。また腰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、さまざま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まれで、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<sup>11</sup>。

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リスクファクターとして、①DLPP (detrusor leak point pressure: 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ときの排尿筋圧)が40 cmH<sub>2</sub>O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 cmH<sub>2</sub>O以上、④膀胱コンプライアンスが10 mL/cmH<sub>2</sub>O未滿、⑤排尿筋過活動

の存在があげられている<sup>1)</sup>。筆者らの経験でも、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<sup>10)</sup>。非脊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、これらのリスクファクター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<sup>12)</sup>。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<sup>13)</sup>、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図られるようになった。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併せて発行した。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 Psych 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) Lapides J, Diokno AC, Silber SJ, Lowe BS. J Urol 1972; 107: 458-61.

---

# Brain Activation During Detrusor Overactivity in Patients With Parkinson's Disease: A Positron Emission Tomography Study

Takeya Kitta,\* Hidehiro Kakizaki, Tsuyoshi Furuno, Kimihiko Moriya, Hiroshi Tanaka, Tohru Shiga, Nagara Tamaki, Ichiro Yabe, Hidenao Sasaki and Katsuya Nonomura

From the Departments of Urology, Nuclear Medicine and Neurology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan

---

**Purpose:** Patients with Parkinson's disease often have urine storage symptoms, such as urinary urgency, frequency and incontinence, which are induced by detrusor overactivity. However, little is known of the mechanisms inducing detrusor overactivity in this disease. We have previously examined the human brain response to bladder filling in healthy male volunteers using positron emission tomography. We hypothesized that brain activation patterns in response to bladder filling would be different in patients with Parkinson's disease.

**Materials and Methods:** Nine male patients with Parkinson's disease were catheterized via the urethra for bladder filling and intravesical pressure monitoring. We performed positron emission tomography, consisting of tasks 1 and 2. For task 1 the bladder was maintained empty via the urethral catheter. For task 2 room temperature water was dripped for bladder filling until the onset of detrusor overactivity. Data acquisition for task 2 was done during detrusor overactivity. Data on each scan were summed on a computer and further analyzed using a statistical parametric mapping procedure.

**Results:** Significant brain activation during detrusor overactivity was found in the periaqueductal gray, supplementary motor area, cerebellar vermis, insula, putamen and thalamus. The most prominent activation was found in the cerebellum. The pons was not activated during detrusor overactivity.

**Conclusions:** Alteration in brain activation sites in response to bladder filling may be related to the pathophysiology of detrusor overactivity in patients with Parkinson's disease.

*Key Words: bladder, brain, Parkinson disease, positron-emission tomography*

---

Lower urinary tract function is coordinated by the peripheral and central nervous systems. Recent studies using PET in healthy men demonstrated that specific sites in the brainstem and higher brain have a crucial role in micturition control.<sup>1-4</sup> Micturition related brain regions in humans are consistent with the results of animal studies. Our previous study has shown that the brain regions activated by bladder distention in young healthy volunteers were the periaqueductal gray, pons, anterior cingulate gyrus, anterior insula, putamen, thalamus and cerebellum.<sup>4</sup> Results of these studies in healthy men contributed to our understanding of central neural mechanisms of the normal micturition reflex. It is an important next step to obtain relevant information from patients with neurogenic bladder dysfunction. Clarifying possible differences in micturition related brain activation patterns between men with and without neurogenic bladder dysfunction could provide more insight into the underlying pathophysiology of bladder dysfunction in certain neurological disorders.

Parkinson's disease is characterized by the selective degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra, resulting in an 80% to 99% decrease in striatal dopamine and a corresponding loss of dopamine transporters. It is a disorder that causes serious disturbance of lower urinary tract function.<sup>5</sup> The most prominent lower urinary tract dysfunction in patients with Parkinson's disease is detrusor overactivity and the reported prevalence of detrusor overactivity is as high as 79%.<sup>5</sup> However, little is known of the mechanisms inducing detrusor overactivity in this disease. The basal ganglia that include the striatum have been reported to exert inhibitory effects on the micturition reflex.<sup>6</sup> Therefore, the degeneration of dopaminergic neurons in the striatum may be related to detrusor overactivity. However, to the precise mechanisms and neural connections involved in inducing detrusor overactivity in patients with Parkinson's disease remain to be elucidated. It is well documented that motor dysfunction such as bradykinesia or akinesia in patients with Parkinson's disease results from the loss of dopamine in the striatum and in turn causes a decrease in the D2 receptor mediated inhibition of striatopallidal neurons.<sup>6</sup> However, it seems that in Parkinson's disease bladder dysfunction is induced by mechanisms different from those inducing motor dysfunction.<sup>7</sup>

We hypothesized that brain activation patterns in response to bladder filling would be different in patients with Parkinson's disease. In this PET study we investigated brain activation patterns during bladder filling to determine the pathophysiology of detrusor overactivity in

---

Submitted for publication March 17, 2005.

Study received approval from the Hokkaido University Graduate School of Medicine ethics committee.

Supported by the Organon Urology Academia research fund.

\* Correspondence: Department of Renal and Genitourinary Surgery, Graduate School of Medicine, Hokkaido University, North-15 West-7 Kita-Ku, Sapporo, 060-8638 Japan (telephone: +81-11-716-1161, extension 5949; FAX: +81-11-706-7853; e-mail: kitta@fb3.sonet.ne.jp).

TABLE 1. Brain regions significantly activated during detrusor overactivity

Brain Region	Side	Peak Activation Position (mm)			Z Score
		x	y	z	
Mesencephalon periaqueductal gray	Lt	-7	-35	-10	2.33
Thalamus	Rt	-8	-22	0	3.75
	Lt	8	-16	0	3.69
Cerebellum	Vermis	0	-58	-18	4.99
Putamen	Lt	-24	6	14	3.06
Insula	Lt	-38	6	6	4.20
Middle frontal gyrus (Brodmann's area 6)	Bilat	-4	-20	62	3.84

Results of comparisons of detrusor overactivity condition with rest\ill\unter coordinates given in standard stereotaxic space according to Talairach and Tournoux, in mm for maximally significant pixels per area in the order, x, y, and z; where x is lateral displacement from the midline, y is antero-posterior displacement relative to the anterior commissure and z is vertical displacement relative to the antero-posterior commissure line, (Threshold used for display was corrected to  $p < 0.05$ ).

patients with Parkinson's disease. To our knowledge no PET study has been done in patients with Parkinson's disease to elucidate the underlying mechanisms of detrusor overactivity.

## METHODS

Regional cerebral blood flow as an indirect measurement of regional brain activity was measured in 9 patients with Parkinson's disease. All men were right-handed and 52 to 76 years old (mean 63). According to the Hoehn and Yahr stage of disability scale in Parkinson's disease 6 and 3 patients were classified as having stages 3 and 4, respectively. The mean history of disease was 8 years. All patients were on levodopa and dopamine receptor agonist as medication for Parkinson's disease. Seven of 9 patients had urine storage symptoms but none were on an  $\alpha$ -adrenoceptor antagonist or anticholinergics at the time of this study. Written informed consent was obtained from each patient. This study was approved by the ethics committee of Hokkaido University Graduate School of Medicine.

The principal methods used in the current study were similar to those in our previous report.<sup>4</sup> A urethral catheter was placed indwelling in all patients and connected to a Urolab® Spectrum cystometry device. Intravesical pressure was monitored throughout the procedure.

All patients were scanned while supine with the head fixed in an air pressured mold. They were placed horizontal in an ECA T Exact HR+ PET camera (Siemens Medical Solutions USA, Hoffman Estates, Illinois). During PET acquisition periods the scanner room was dimmed and patients were asked to keep their eyes closed. In each case a scanning session consisting of task 1 (empty bladder) and task 2 (during bladder filling) was repeated 3 times for a total of 6 scans. Before each scan 300 MBq  $H_2^{15}O$  in saline were intravenously injected. Data acquisition was initiated 40 seconds after the beginning of  $H_2^{15}O$  injection and continued for 90 seconds. For task 1 the bladder was maintained empty via the urethral catheter. For task 2 room temperature water was dripped via the catheter at a rate of about 50 ml per minute for bladder filling. When detrusor overactivity appeared, the bladder infusion was stopped and intravenous injection of  $H_2^{15}O$  was started. The task 2 scan was performed during detrusor overactivity. If detrusor overactivity began to subside, additional bladder infusion of a little amount was performed to maintain detrusor overactivity during 90 seconds of the data acquisition period. After a task 2 scan the bladder was emptied again for task 1 of the

next scan. To decrease radiation to background at least 10 minutes were allowed to elapse between injections.

All data on each scan were accumulated and sampled to a voxel size of  $2 \times 2 \times 2$  mm. Data on regional cerebral blood flow were further analyzed using Statistical Parametric Mapping with SPMwin software (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). PET data were first aligned and anatomically standardized to match each scan to a template of stereotaxic standard space. PET images were then smoothed with an  $8 \times 8 \times 8$  mm Gaussian filter. Differences in global activity in and between subjects were removed by proportional normalization of global brain counts to a value of 50. Using the T statistic repeated measures ANCOVA allowed comparison of the 2 conditions (empty bladder vs bladder filling). Voxels were considered significant when the Z score exceeded a threshold of  $p < 0.05$  with correction for multiple comparisons. To illustrate the current PET images the template colin27 (<http://www.mrc-cbu.cam.ac.uk/Imaging/Common/downloads/Colin/>) was applied. To convert McGill Montreal Neurological Institute coordinates to Talairach coordinates a nonlinear transform of the former to the latter approach was used.

## RESULTS

All scanning sessions were performed smoothly in all patients. During bladder filling detrusor overactivity was noted in all patients. During scanning all patients felt a strong desire to void. However, leakage around the catheter was not noted throughout the examination. The mean volume threshold of detrusor overactivity on cystometrogram was 193 ml (range 80 to 450).

Compared with the empty bladder, bladder filling associated with detrusor overactivity (tasks 2 minus 1) significantly activated several brain regions (see table and fig. 1). Significant activation was found in the cerebellar vermis, thalamus, periaqueductal gray, putamen and insula (fig. 2). There was also an activated region in part of the middle frontal gyrus (Brodmann's area 6), called the supplementary motor area (fig. 2). In the current study significant decrease in regional cerebral blood flow was not detected during detrusor overactivity.

## DISCUSSION

In the current study 7 of 9 patients had urine storage symptoms. On cystometrogram detrusor overactivity was noted in all 9 patients. Thus, 2 patients with documented detrusor

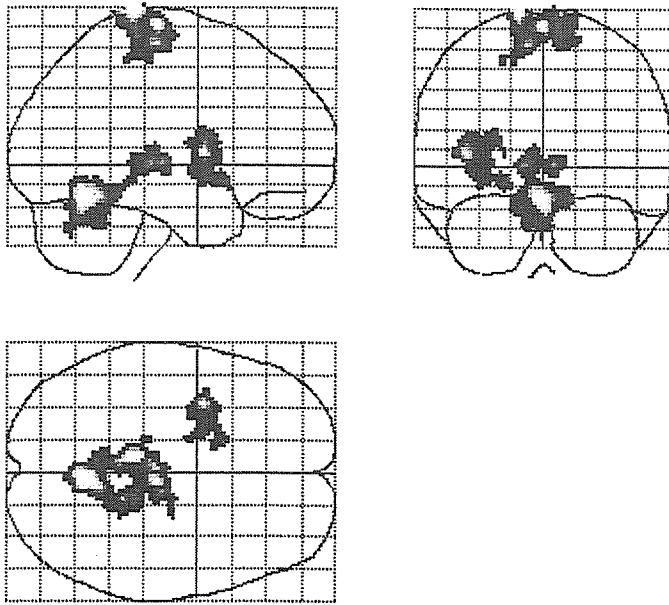


FIG. 1. Activations in sagittal, coronal and horizontal orientations with maximum intensity projection.

overactivity did not have storage symptoms. In clinical urology it is well known that lower urinary tract symptoms do not always correlate with objective urodynamic findings.<sup>8</sup> It is possible that in patients with storage symptoms detrusor overactivity is not detected on urodynamic study. It is also possible that patients with detrusor overactivity do not have storage symptoms.

The current study showed that the brain regions activated by bladder filling associated with detrusor overactivity in patients with Parkinson's disease were the periaqueductal gray, supplementary motor area, cerebellum (vermis), putamen, thalamus and insula. Our previous study has shown that the brain regions activated by bladder distention in young healthy volunteers were the periaqueductal gray, pons, anterior cingulate gyrus, anterior insula, putamen, thalamus and cerebellum.<sup>4</sup> Because of the difference in subject ages (young vs old), subject backgrounds (healthy volunteers vs patients with Parkinson's disease) and bladder conditions (bladder filling without vs with detrusor overactivity) between our previous and the current studies, it is not legitimate to perform a direct intergroup statistical analysis between healthy volunteers and patients with Parkinson's disease. However, we can compare the similarity or difference in brain activation sites during bladder filling between these 2 groups of subjects. Compared with previous results in healthy volunteers<sup>4</sup> the periaqueductal gray, thalamus, putamen and insula were common activation sites responding to bladder filling. In contrast to healthy volunteers, neither the pons nor the anterior cingulate gyrus was activated during bladder filling in patients with Parkinson's disease. Thus, there were some overlaps as well as a clear distinction in brain activation sites responding to bladder filling between healthy volunteers and patients with Parkinson's disease who had detrusor overactivity.

The periaqueductal gray receives bladder related sensory input from the sacral spinal cord and has a critical role in the control of urinary events, serving as an interface between the afferent and efferent limbs of the micturition

reflex pathway.<sup>3,4,9</sup> It has been suggested that the periaqueductal gray receives information about bladder fullness and relays this information to areas involved in the control of bladder storage.<sup>3</sup> The activation site in the periaqueductal gray in the current study was located close to the previously reported activation site during bladder distention in healthy volunteers.<sup>4</sup>

Consistent with the previous study in healthy volunteers,<sup>4</sup> in the current study we found significant activation in the thalamus and putamen during bladder filling in patients with Parkinson's disease. The thalamus is thought to be the gateway for sensory afferents and it sends such information to broad areas. The thalamus and basal ganglia have an important role in the urine storage reflex.<sup>4</sup> In patients with Parkinson's disease adjusted regional cerebral blood flow increased in the left thalamus (nucleus ventrolateralis) compared with healthy volunteers.<sup>10</sup> Sakakibara et al found detrusor overactivity in 9 of 10 patients who had lesions in the putamen.<sup>11</sup> These findings indicate the critical role of the putamen in the urine storage reflex. Although Parkinson's disease is characterized by the selective degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra, resulting in an 80% to 99% decrease in dopamine in the striatum (the caudate nucleus and putamen), the activation pattern in the putamen during bladder filling was maintained in the current study. It seems that detrusor overactivity in patients with Parkinson's disease is caused irrespective of activation in the putamen.

The current study showed activation of the left anterior insula during detrusor overactivity. This result is also consistent with the previous study in healthy volunteers.<sup>4</sup> The insula has been found to be associated with the processing of visceral sensation and activation of the insula is closely related to sympathetic tone.<sup>12</sup> We speculate that activation of the insula during urine storage is maintained in patients with Parkinson's disease, so that increased sympathetic discharge may relax the bladder wall and increase functional bladder capacity.

The described similarity of brain activation sites during bladder filling between healthy volunteers and patients with Parkinson's disease may be related to bladder perception (strong desire to void) during the PET scan (task 2). Maximal bladder distention in healthy volunteers and detrusor overactivity in patients with Parkinson's disease were asso-

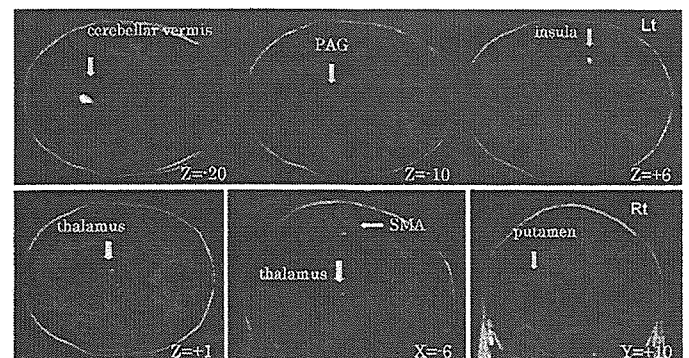


FIG. 2. PET reveals significant activation in brain regions during detrusor overactivity on x, y and z coordinates according to stereotaxic atlas. Threshold used for display was corrected to  $p < 0.05$ . Top, transverse images of cerebellar vermis, midbrain periaqueductal gray (PAG) and insula. Lt, left. Bottom, sagittal images of thalamus and supplementary motor area (SMA). Rt, right.

ciated with a strong desire to void. The periaqueductal gray, thalamus and insula are involved in processing bladder sensation. Thus, it seems likely that activation of the periaqueductal gray, thalamus and insula in the current study was due to bladder sensation during detrusor overactivity but not to the detrusor contraction itself.

Since Barrington, it has been known that a crucial structure for micturition reflex is located in the dorsolateral pontine tegmentum.<sup>13</sup> This area is known as the pontine micturition center and it triggers micturition. Located more ventral and more lateral in the pontine tegmentum than the pontine micturition center there is another area responsible for continence reflex. This area is known as the pontine storage center.<sup>13</sup> Previous PET studies have proved that the pons is activated during the voiding and storage phases.<sup>1-4</sup> In healthy volunteers maximal bladder distention was associated with significant pons activation.<sup>4</sup> However, in the current study there was no statistically significant activation in the pons during detrusor overactivity. It is tempting to speculate that the altered activation pattern in the pons during bladder filling may be one of the underlying causes of detrusor overactivity in patients with Parkinson's disease. Because patients were instructed not to void during the examination, they attempted to hold urine, presumably by contracting the external urethral sphincter and pelvic floor musculature. Indeed, leakage around the catheter was not noted during the examination. Previous studies have shown the lack of pons activation during pelvic floor contraction<sup>14</sup> or during voluntary inhibition of micturition by pelvic floor contraction.<sup>15</sup> Thus, the lack of activation of the pons in the current study may rather have been related to patients attempting to avoid urinary incontinence (leakage around the catheter).

In the current study the most prominent activation during detrusor overactivity was found in large portions of the cerebellum. The cerebellum acts as a general modulator not only for motor activities, but also for various forms of central nervous activities. Regarding micturition, the cerebellum has an inhibitory role in the storage phase and a facilitatory role in the voiding phase.<sup>16</sup> Anatomical locations of activation sites in the cerebellum are different among studies. During micturition significant activation has been found in the cerebellar cortex and vermis,<sup>2</sup> while during voluntary urine storage, activation has been found in the cerebellar hemisphere<sup>3</sup> or in the left cerebellum.<sup>4</sup> In the current study the activation site was the vermis. Blok et al found significant activation in the cerebellum, supplementary motor cortex and thalamus during pelvic muscle contraction in women.<sup>14</sup> Zhang et al set up tasks of repetitive pelvic muscle contraction during empty and full bladder conditions.<sup>15</sup> By subtracting the 2 conditions using functional magnetic resonance imaging they observed combined activation of the bilateral supplementary motor area, bilateral putamen, right parietal cortex, right limbic system and right cerebellum during voluntary micturition inhibition.<sup>15</sup> Their study design is similar to our current study in terms of the task performed. On the other hand, it is suggested that increased regional blood flow in the cerebellum was the result of compensation for movement disturbances, such as postural instability in patients with Parkinson's disease.<sup>17</sup> In the current study activation was also found in the supplementary motor area. This region is considered critical for the temporal organization of movements, especially in the se-

quential performance of multiple movements.<sup>18</sup> Taken together activation in the cerebellum and supplementary motor area in the current study seems to have been induced at least partly by pelvic muscle contraction during detrusor overactivity.

The current study has several limitations. Patient numbers were small and we lacked data on patients with Parkinson's disease who do not have detrusor overactivity. Continuing medication for Parkinson's disease at the time of examination might have had some influence on the results. However, discontinuing medication is related to ethical issues and we decided not to discontinue medication for Parkinson's disease. Despite these limitations to our knowledge the current study is valuable as the first PET study to investigate the underlying central pathophysiology of detrusor overactivity in patients with Parkinson's disease.

## CONCLUSIONS

Significant brain activation during detrusor overactivity was found in the periaqueductal gray, supplementary motor area, cerebellar vermis, insula, putamen and thalamus. Compared with previous results in healthy volunteers the periaqueductal gray, insula, putamen and thalamus were common activation sites responding to bladder filling, while the pons was not activated during detrusor overactivity. The alteration in brain activation sites in response to bladder filling may be related to the pathophysiology of detrusor overactivity in patients with Parkinson's disease. Although this study is preliminary, to our knowledge it is the first functional neuroimaging study to investigate detrusor overactivity in patients with Parkinson's disease. Future studies will provide much information regarding the cerebral processing of micturition reflex in Parkinson's disease, enabling more precise understanding of pathophysiology and better treatment strategy.

## ACKNOWLEDGMENTS

Mayuko Matsuda assisted during bladder filling procedures.

### Abbreviations and Acronyms

PET = positron emission tomography

## REFERENCES

1. Blok, B. F., Willemsen, A. T. and Holstege, G.: A PET study on brain control of micturition in humans. *Brain*, **120**: 111, 1997
2. Nour, S., Svarer, C., Kristensen, J. K., Paulson, O. B. and Law, I.: Cerebral activation during micturition in normal men. *Brain*, **123**: 781, 2000
3. Athwal, B. S., Berkley, K. J., Hussain, I., Brennan, A., Craggs, M., Sakakibara, R. et al: Brain responses to changes in bladder volume and urge to void in healthy men. *Brain*, **124**: 369, 2001
4. Matsuura, S., Kakizaki, H., Mitsui, T., Shiga, T., Tamaki, N. and Koyanagi, T.: Human brain region response to distention or cold stimulation of the bladder: a positron emission tomography study. *J Urol*, **168**: 2035, 2002
5. Araki, I., Kitahara, M., Oida, T. and Kuno, S.: Voiding dysfunction and Parkinson's disease: urodynamic abnormalities and urinary symptoms. *J Urol*, **164**: 1640, 2000
6. Smith, Y., Bevan, M. D., Shink, E. and Bolam, J. P.: Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience*, **86**: 353, 1998

7. Seki, S., Igawa, Y., Kaidoh, K., Ishizuka, O., Nishizawa, O. and Andersson, K. E.: Role of dopamine D1 and D2 receptors in the micturition reflex in conscious rats. *Neurourol Urodyn*, **20**: 105, 2001
8. Diokno, A. C., Brown, M. B., Brock, B. M., Herzog, A. R. and Normolle, D. P.: Clinical and cystometric characteristics of continent and incontinent noninstitutionalized elderly. *J Urol*, **140**: 567, 1988
9. Blok, B. F., DeWeerd, H. and Holstege, G.: Ultrastructural evidence for a paucity of projections from the lumbosacral 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*, **359**: 300, 1995
10. Imon, Y., Matsuda, H., Ogawa, M., Kogure, D. and Sunohara, N.: SPECT image analysis using statistical parametric mapping in patients with Parkinson's disease. *J Nucl Med*, **40**: 1583, 1999
11. Sakakibara, R., Hattori, T., Yasuda, K. and Yamanishi, T.: Micturitional disturbance and the pontine tegmental lesion: urodynamic and MRI analyses of vascular cases. *J Neurol Sci*, **141**: 105, 1996
12. Oppenheimer, S. M., Gelb, A., Girvin, J. P. and Hachinski, V. C.: Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology*, **42**: 1727, 1992
13. Holstege, G., Griffiths, D., de Wall, H. and Dalm, E.: Anatomical and physiological observations on supraspinal control of bladder and urethral sphincter muscles in the cat. *J Comp Neurol*, **250**: 449, 1986
14. Blok, B. F., Sturms, L. M. and Holstege, G.: A PET study on cortical and subcortical control of pelvic floor musculature in women. *J Comp Neurol*, **389**: 535, 1997
15. Zhang, H., Reitz, A., Kollias, S., Summers, P., Curt, A. and Schurch, B.: An fMRI study of the role of suprapontine brain structures in the voluntary voiding control induced by pelvic floor contraction. *Neuroimage*, **24**: 174, 2005
16. Bradley, W. E. and Teague, C. T.: Cerebellar regulation of the micturition reflex. *J Urol*, **101**: 396, 1969
17. Hanakawa, T., Katsumi, Y., Fukuyama, H., Honda, M., Hayashi, T., Kimura, J. et al: Mechanisms underlying gait disturbance in Parkinson's disease: a single photon emission computed tomography study. *Brain*, **122**: 1271, 1999
18. Tanji, J.: The supplementary motor area in the cerebral cortex. *Neurosci Res*, **19**: 251, 1994

## 過活動膀胱の治療

前立腺肥大症に合併した  
過活動膀胱の治療

## KEY WORDS

- 前立腺肥大症
- 過活動膀胱
- $\alpha_1$ ブロッカー
- 抗ムスカリン薬

Treatment of overactive  
bladder associated with  
benign prostatic hyperplasia  
Hidehiro Kakizaki (教授)  
Narumi Taniguchi (講師)  
Atsushi Numata  
Makoto Azumi  
Kyokushin Hou

旭川医科大学泌尿器科学講座

柿崎 秀宏, 谷口 成実, 沼田 篤  
安住 誠, 芳生 旭辰

## はじめに

前立腺肥大症 (benign prostatic hyperplasia ; BPH) に伴う下部尿路症状 (lower urinary tract symptoms ; LUTS) の頻度は高い。海外の疫学調査では, 50歳以降の男性において中等症から重症のLUTSが4人に1人の割合で見られている<sup>1)2)</sup>。LUTSは男性に特異的な症状ではなく, 女性でも加齢に伴ってLUTSが増加する<sup>3)</sup>。しかし前立腺を有する男性では, 50歳以降の同年代の女性に比較して排尿症状が有意に強く, 一方蓄尿症状にはほぼ男女差がないのが特徴である<sup>3)</sup>。

臨床的なBPHの約半数に過活動膀胱が合併する。本稿では, まずBPHの病態について概略を述べたうえで, BPHに合併した過活動膀胱の治療について

解説する。

## I. BPHの病態

臨床的なBPHは, 前立腺肥大により引き起こされるLUTSという単純な疾患ではなく, LUTS, 前立腺腺腫 (benign prostatic enlargement ; BPE), 膀胱出口部閉塞 (bladder outlet obstruction ; BOO) という3つの要素がさまざまな程度に交錯する疾患として理解されている (図1)。3つの輪が重なる部分が古典的なBPHの概念であったが, 実際にLUTSを訴えて病院を受診する患者のなかには, BPEもなく, またウロダイナミクスという詳細な下部尿路機能検査を行っても, BOOが証明されないケースも少なくないことがわかってきた。LUTSがありながら,

検査上BPEもBOOもない場合には、膀胱機能異常がLUTSの原因であることが少ない。膀胱機能異常には、排尿筋過活動(蓄尿中に不随意的な排尿筋の収縮が起こる現象)と排尿筋収縮力低下があり、この両者の合併という病態も存在する。このように、50歳以降の男性でLUTSを訴える場合には、前立腺のみでなく、膀胱機能異常にも配慮することが大切である。下部尿路

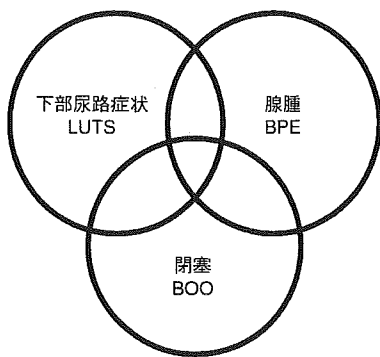


図1. 前立腺肥大症の構成要素

閉塞により過活動膀胱が発生する機序は複雑であり、神経性因子、筋原性因子、そして膀胱の高圧環境に伴う虚血性因子が関与する(図2)。

## II. 前立腺肥大症に合併する過活動膀胱の治療

BPHに合併する過活動膀胱に対する治療指針を表1に示す。 $\alpha_1$ ブロッカーを使用し、過活動膀胱の症状が改善しない場合には残尿をモニタリングしながら、抗ムスカリン薬を併用するなど、安全性に配慮しながら治療内容を変更する慎重な姿勢が重要である。薬物療法で過活動膀胱の症状が改善しない場合には、泌尿器科専門医へのコンサルトが不可欠である。

### 1. $\alpha_1$ ブロッカー

BPHに伴うLUTSの薬物治療の第1選択として、 $\alpha_1$ ブロッカーが広く使

用されている。 $\alpha_1$ ブロッカーは効果発現が早く、4週間投与で有意に症状が改善し、投与後2~3ヵ月ではほぼ最大の効果が発現し、その後も効果が持続する<sup>4)5)</sup>。国際前立腺症状スコア(international prostatic symptom score; I-PSS)を用いた効果判定では、一般的に $\alpha_1$ ブロッカー投与により症状スコアは約40%改善する<sup>4)5)</sup>。 $\alpha_1$ ブロッカーであるナフトピジルを用いた筆者らの検討では、I-PSSによる自覚症状、QOL、最大尿流率の領域別の有効性は、有効以上がそれぞれ34.7%、20.4%、20.7%であり、やや有効以上がそれぞれ61.2%、67.4%、41.2%であった。全般治療効果は、有効以上20.7%、やや有効以上62.1%であった(排尿障害臨床試験ガイドラインの判定基準による有効性)<sup>9)</sup>。

$\alpha_1$ ブロッカーにより、排尿症状のみならず蓄尿症状(すなわち過活動膀胱の症状)も改善する。 $\alpha_1$ ブロッカー

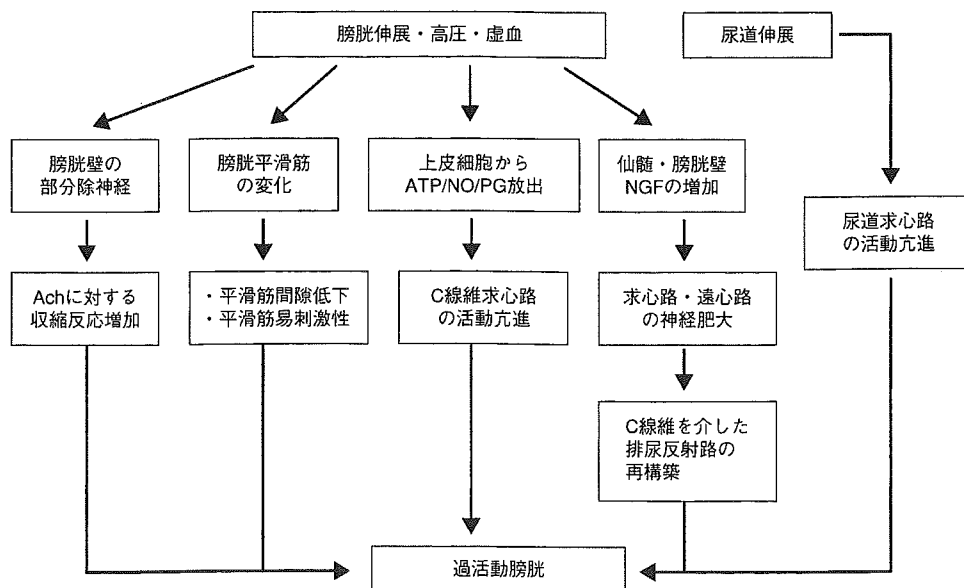


図2. 下部尿路閉塞に伴う過活動膀胱の発生機序

表1. BPHに伴う過活動膀胱の治療指針

・ $\alpha_1$ ブロッカー単独：	初期治療(第1選択)
・ $\alpha_1$ ブロッカーと抗ムスカリン薬の併用：	残尿が少ないことを確認して抗ムスカリン薬を開始する
・ 抗ムスカリン薬単独：	$\alpha_1$ ブロッカーのfailure例(まだ例外的使用と考えるべき)
・ 手術療法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 薬物療法中に尿路合併症が発生した場合</li> <li>・ <math>\alpha_1</math>ブロッカーのfailure例</li> <li>・ BOOの高度な例</li> <li>・ BPEの高度な例</li> </ul>

による蓄尿症状の改善には、BOOの改善による間接的な効果と膀胱平滑筋および脊髄への直接作用の両方が指摘されている。前者の間接的な効果は、 $\alpha_1$ ブロッカーがBOOを改善することにより排尿圧が低下し、蓄尿時の膀胱平滑筋機能が改善して蓄尿症状が軽減するという機序によるものである。しかし、一般的に $\alpha_1$ ブロッカーによる閉塞の改善効果はウロダイナミクス的には軽度であり<sup>6)</sup>、 $\alpha_1$ ブロッカーによる蓄尿症状の改善は主として膀胱平滑筋や脊髄に対する直接作用によりもたらされることが推測される。

前立腺間質(平滑筋を多く含む)には、 $\alpha_1$ 受容体のサブタイプのうち $\alpha_{1a}$ 受容体が最も多く、ヒトの膀胱平滑筋には $\alpha_{1d}$ 受容体が最も多い。またヒトの脊髄では、特に排尿中枢として重要な仙髄の領域には $\alpha_{1d}$ 受容体が多く分布することが報告されている。現在頻用されている $\alpha_1$ ブロッカーには、 $\alpha_{1d}$ 受容体に選択性が高いナフトピジルと、 $\alpha_{1a}$ 受容体に選択性の高いタムスロシンがある。したがって、ナフトピジルとタムスロシンでは蓄尿症状の改善効果が異なる可能性が推測されるが、両薬剤の効果には大きな違いは認められていない。一方、ナフトピジルとタムスロシンのどちらかを投与され、QOLスコアが改善しなかった例

表2.  $\alpha_1$ ブロッカー(ドキサゾシン)と抗ムスカリン薬(プロピベリン)の併用効果(8週間投与)<sup>9)</sup>

	昼間の 排尿回数	夜間の 排尿回数	1回排尿量 (mL)	最大尿流率 (mL/s)	残尿 (mL)
ドキサゾシン(4mg/日) 単独群(n=67)	8.5 ↓ 7.6*	2.2 ↓ 1.6*	164 ↓ 196*	10.5 ↓ 12.2*	30.8 ↓ 26.1
ドキサゾシン(4mg/日) プロピベリン(20mg/日) 併用群(n=131)	8.8 ↓ 6.9**	2.2 ↓ 1.5*	170 ↓ 224**	10.4 ↓ 11.4*	28.8 ↓ 49.6*

\* : 投与前に比較し、有意な変化あり。  
\*\* : ドキサゾシン単独群より有意な改善あり。

において、もう一方に変更後に症状の一部が改善し、QOLスコアも改善することが報告されている。今後、個々の患者においてどの $\alpha_1$ ブロッカーの使用が望ましいかを判断できるようなエビデンスの集積を期待したい。

## 2. $\alpha_1$ ブロッカーと抗ムスカリン薬の併用

$\alpha_1$ ブロッカーを2~3ヵ月投与しても、過活動膀胱の症状が改善しない場合には、抗ムスカリン薬の併用を考慮する。ただし、抗ムスカリン薬使用により排尿困難、残尿の増加、尿閉などの合併症が発生する可能性があるため<sup>9)</sup>、投与前に超音波を用いて残尿量を計測し、残尿が50mL未満の場合に抗ムスカリン薬を併用する。もし残尿が50mL以上と多い場合には、泌尿器

科専門医への紹介が望ましい。また抗ムスカリン薬投与後に残尿が増加する可能性もあるため、抗ムスカリン薬投与後にも残尿をモニタリングする必要がある。これまでの国外の報告では、あらかじめウロダイナミクスを行い、BOOが軽度と判定された場合には、 $\alpha_1$ ブロッカーと抗ムスカリン薬の併用は $\alpha_1$ ブロッカー単独より有効性が高いとされている<sup>9)</sup>。また、残尿率30%未満の患者を対象とすると、 $\alpha_1$ ブロッカーと抗ムスカリン薬の併用は投与後に残尿がやや増加するものの、重篤な副作用はなく、 $\alpha_1$ ブロッカー単独より過活動膀胱の症状の改善がより良好であることが報告されている(表2)<sup>9)</sup>。

## 3. 抗ムスカリン薬単独使用

少数例を対象とした検討ながら、

$\alpha_1$ ブロッカーのfailure例(副作用あるいは無効例)において、抗ムスカリン薬単独使用が有効かつ安全であることが最近報告された<sup>10)</sup>。I-PSSで判定した自覚症状のみならず、膀胱容量の増加に伴って最大尿流率(尿勢の客観的指標)が改善し、残尿の増加はみられなかった。BPHにおける抗ムスカリン薬の使用に関して慎重な姿勢をとってきたこれまでの常識を覆すような結果であり、今後多数例における、かつプラセボを用いた二重盲検比較試験の施行が望まれる。

#### 4. 下部尿路閉塞解除のための手術療法

先に述べたように、 $\alpha_1$ ブロッカーによるBOOの改善効果はウロダイナミクス的には軽度であるが、手術療法は閉塞の解除において劇的な効果をもつ。薬物治療の限界、あるいは手術的治療への切り替え時期については、種々の議論がなされている<sup>11)</sup>。BPHに対する手術的治療には、低侵襲治療として前立腺レーザー治療、高温度治療などがあるが、経尿道的前立腺切除術(transurethral resection of prostate; TURP)はBPHに対する手術治療のgold standardである。TURPにより、I-PSSは65~70%改善する<sup>12)</sup>( $\alpha_1$ ブロッカーでは約40%の改善)。

TURPの効果は、術前のBOOの有無のみでは差がなく、また術前の排尿筋過活動の有無のみでも差がないことが報告されている<sup>12)</sup>。しかし、術前に明らかなBOOがなく、かつ排尿筋過活動を合併する症例では、TURP後の症状改善が不良である<sup>12)</sup>。術前に明らかな

BOOがなく、かつ排尿筋過活動を合併する症例では、TURP後も排尿筋過活動が残存する確率が60%と高いのが原因と思われる。一方、BOOに伴う排尿筋過活動はTURPにより70%の症例で術後消失するため、TURPによる症状改善が良好である。このように、BPHに伴う過活動膀胱の症状がTURPにより改善するかどうかは、ウロダイナミクスを行うことによりoutcomeを予測することが可能である。

### おわりに

BPHに伴う過活動膀胱に対する薬物療法と手術療法について概説した。BPHはQOL疾患であるため、患者の希望が最優先される必要があるが、安全性と有効性、そして長期成績を踏まえて治療法を提示することが重要である。

### 文 献

- 1) Garraway WM, Collins GN, Lee RJ : High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. *Lancet* 338 : 469-471, 1991
- 2) Chute CG, Panser LA, Girman CJ, et al : The prevalence of prostatism : a population-based survey of urinary symptoms. *J Urol* 150 : 85-89, 1993
- 3) Kakizaki H, Matsuura S, Mitsui T, et al : Questionnaire analysis on sex difference in lower urinary tract symptoms. *Urology* 59 : 58-62, 2002
- 4) Kakizaki H, Koyanagi T : Current view and status of the treatment of lower urinary tract symptoms and neurogenic lower urinary tract dysfunction. *BJU Int* 85 (Suppl.2) : 25-30, 2000

- 5) 柿崎秀宏, 田中 博, 守屋仁彦, 他 : 前立腺肥大症に伴う排尿障害の治療におけるナフトビジルの有効性. *泌尿器外科* 18 : 825-831, 2005
- 6) Rossi C, Kortmann BBM, Sonke GS, et al :  $\alpha$ -blockade improves symptoms suggestive of bladder outlet obstruction but fails to relieve it. *J Urol* 165 : 38-41, 2001
- 7) 斉藤 博, 山田拓己, 大島博幸, 他 : 頻尿・尿失禁を合併する前立腺肥大症患者に対する塩酸タムスロシン(ハルナールカプセル)単独投与と塩酸プロピペリン(パップフォー錠)と塩酸タムスロシン併用投与の有効性と安全性の比較検討. *泌尿器外科* 12 : 525-536, 1999
- 8) Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K, et al : Combination treatment with an  $\alpha$ -blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction : a prospective, randomized, controlled study. *J Urol* 169 : 2253-2256, 2003
- 9) Lee KS, Choo MS, Kim DY, et al : Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction : a prospective, randomized, controlled multicenter study. *J Urol* 174 : 1334-1338, 2005
- 10) Kaplan SA, Walmsley K, Te AE : Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 174 : 2273-2276, 2005
- 11) 田中 博, 柿崎秀宏, 柴田 隆, 他 : 保存的療法の限界(インターベンションへの切り替え時期). *排尿障害プラクティス* 10 : 315-321, 2002
- 12) Machino R, Kakizaki H, Ameda K, et al : Detrusor instability with equivocal obstruction : a predictor of unfavorable symptomatic outcomes after transurethral prostatectomy. *Neurourol Urodyn* 21 : 444-449, 2002

## ボツリヌス毒素膀胱壁内注射療法 2 例の経験

鳥取大学医学部器官制御外科学講座腎泌尿器分野

渡邊 健志<sup>1)</sup> 斎藤 源顕 平川 真治 宮川 征男THE EFFECT OF BOTULINUM TOXIN INJECTION INTO THE BLADDER  
FOR OVERACTIVE BLADDER: TWO CASETakeshi Watanabe, Motoaki Saito, Shinji Hirakawa and Ikuo Miyagawa  
Department of Urology, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago, Japan

Two cases of intractable overactive bladder which were treated by intradetrusor botulinum-A toxin (BTX-A) are presented.

Case 1: A 53-year-old woman suffered from adhesive arachnoiditis. She had severe detrusor hyperreflexia and urge urinary incontinence despite a high dose of anticholinergic medication. Under cystoscopic control, a total of 300 units of BTX-A were injected into the detrusor muscle at 30 sites (10 units per ml per site), sparing the trigone area using a 27G flexible injection needle. This procedure was done under both caudal anesthesia with 10 ml 1% lidocaine and bladder mucosa anesthesia by instilling 40 ml 2% lidocaine. At a 12-week followup she was completely continent.

Case 2: A 63-year-old man with intractable detrusor overactivity of idiopathic origin was treated using the above technique. Urge urinary incontinence decreased 4 weeks after the BTX-A injections. However, postvoid residual urine volume was increased, and intermittent self-catheterization was needed.

Intradetrusor BTX-A dramatically increases the bladder capacity and decreases the frequency of urge urinary incontinence. However, this treatment caused urinary retention in Case 2. We believe that the dosage amount of BTX-A should be changed case by case.

**Key words:** Intradetrusor botulinum-A toxin, Overactive bladder, Urinary retention

**要旨:** A 型ボツリヌス毒素 (BTX-A) の膀胱壁内注射を施行した 2 例の難治性過活動膀胱を報告する。

症例 1: 癒着性クモ膜炎に罹患した 53 歳女性。患者は高用量の抗コリン剤投与にも関わらず重度の排尿筋過活動と切迫性尿失禁を有する。膀胱鏡下で計 300 単位の BTX-A を三角部を除く排尿筋に 30 カ所 (1 カ所 10 単位/ml) 注入した。この手技は 1% リドカイン 10ml による仙骨麻酔と 2% 40ml による膀胱粘膜麻酔の下で行われた。経過観察 12 週目では完全に尿禁制であった。残尿量は増加しなかった。

症例 2: 特発性の難治性過活動膀胱を有する 63 歳男性に対して上記の方法で治療を施行した。切迫性尿失禁は BTX-A 注射後には減少した。しかし、残尿量は増加し間欠的の自己導尿を必要とした。

本治療法は手技も容易であり、安全性が確立されれば外来治療でも可能と考えられた。症例 2 のように排尿障害を併発することもあり、症例の選択やボツリヌス毒素の投与方法を検討する必要があると考えられる。本法は、経口抗コリン剤では治療効果が得られない過活動膀胱に対する新しい治療法として期待できると思われる。

**キーワード:** A 型ボツリヌス毒素の膀胱壁内注射, 過活動膀胱, 尿閉

## 緒 言

過活動膀胱に対する新しい治療法として、欧米では

A 型ボツリヌス毒素の膀胱壁内注射療法が試みられているが本邦での報告はない。今回、我々は過活動膀胱

<sup>1)</sup>現 鳥取県立中央病院泌尿器科