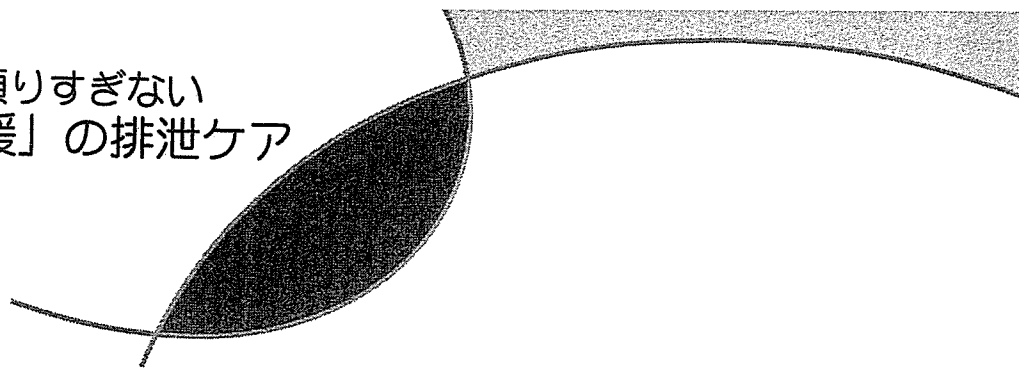


認められた場合や、薬物療法が奏効しない場合、難治性尿路感染症や血尿を認める場合などには、専門医に紹介してほしい。

このほか、先の症例のように、住居環境の不備や不適切なおむつの選択などが原因で機能性尿失禁を引き起こしている患者や、脳卒中の再発予防と称して大量に飲水している高齢者もいることから、生活環境を含めた十分な問診と、それに対する指導が必要であることは言うまでもない。

また、処方薬の中には、主作用のほかに排尿状態に影響を及ぼすものがある(表10)。特に高齢者では複数の薬剤を服用していることが少なくない。排尿異常を評価する際には、内服している薬剤とその排尿に対する影響を評価し、可能であれば、薬剤の変更も検討する。

以上のような介入をした上で、失禁回数の減少が認められれば、おむつ外しを前向きに検討してほしい。



高齢者における 排尿障害の症状と原因疾患

はじめに

わが国における排尿症状に関する疫学調査では、60歳以上の高齢者の約78%が何らかの排尿の問題を有することが示されている¹⁾。排尿の問題が直接生命にかかわることはまれであるが、生活の種々の領域でQOL（生活の質）を低下させ、本人のみならず、介護者や看護者にも大きな支障となる。また、不適切な排尿管理は、褥瘡の発生、治療機会の喪失、認知症や寝たきり状態の誘発などにつながる。

現在、排尿の問題を抱える高齢者に対する評価やケアが、必ずしも適切に行われているとはいえず、安易なおむつの使用やカテーテル留置が行われることが少なくない²⁾。排尿障害に対して適切に対処し、QOLの改善や寝たきりの防止を図るためには、介護や看護に従事する現場の専門職が、排尿障害についての正しい知識やアセスメント方法、適切な対処方法を知ることが重要である。

本稿では、高齢者における排尿障害について概説する。

1. 正常な排尿のメカニズム

1) 蓄尿と尿排出 (図1)

正常な排尿は、蓄尿と尿排出という2つの下部尿路の働きにより行われる。膀胱は平滑筋でできた袋状の臓器で、尿がたまると徐々に弛緩して広がり、膀胱内の圧を上昇させることなく尿をため

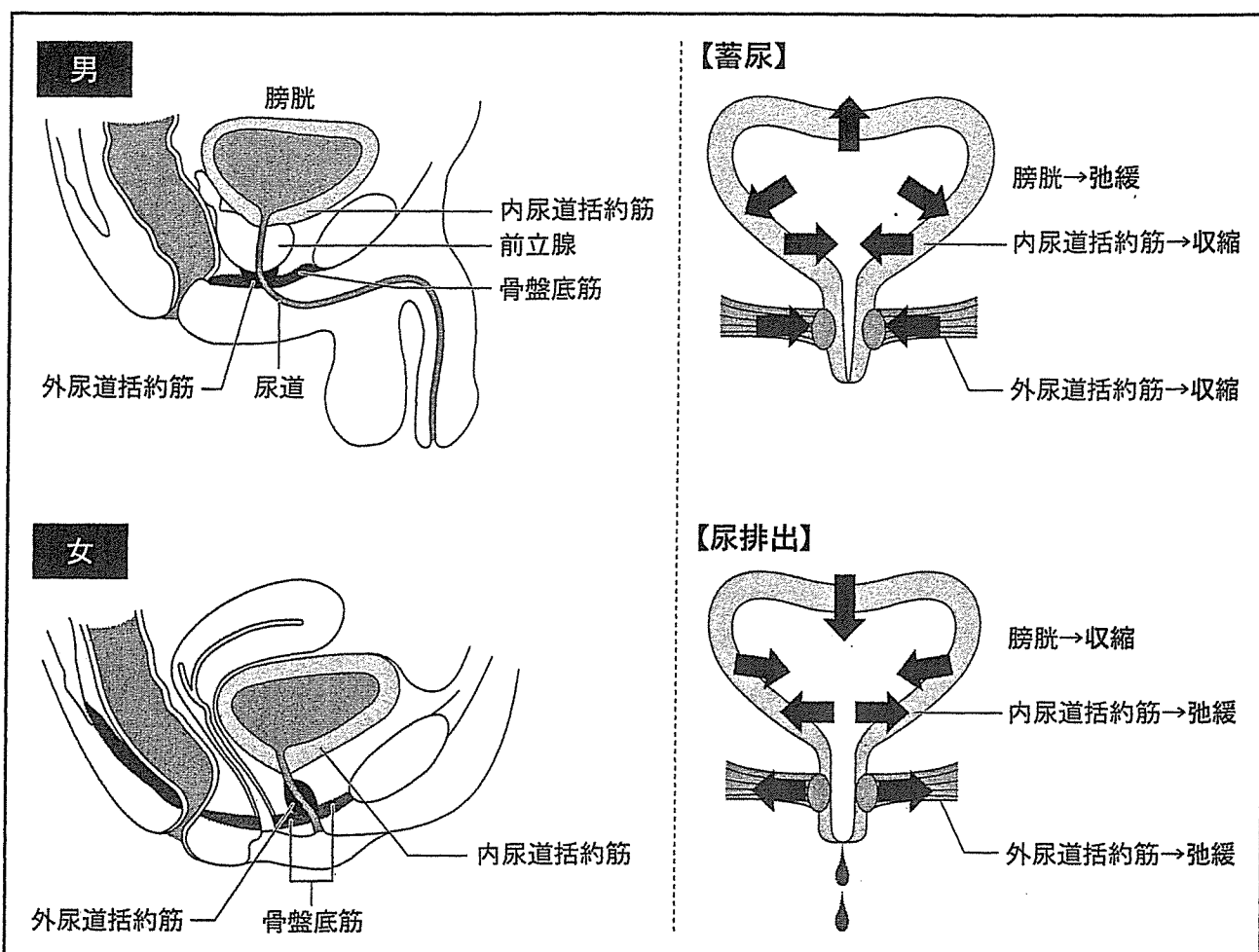


図1 男女の下部尿路と蓄尿・尿排出機能

る（蓄尿）。また、尿道には括約筋があり、内尿道括約筋と外尿道括約筋から成る。内尿道括約筋は平滑筋から成り、膀胱出口にある。外尿道括約筋は骨格筋から成り、男性では前立腺の遠位、女性では尿道の中ほどにある。蓄尿時には、膀胱が弛緩するだけでなく、これらの括約筋が収縮して尿が漏れるのを防いでいる。

膀胱に200～400ml程度の尿が充満すると、尿意を感じ、自分の意思に基づいて尿排出を行う。尿排出時には、まず尿道括約筋が弛緩して尿道抵抗を低下させ、引き続き起こる膀胱平滑筋の収縮に

よって、膀胱内の尿を尿道から体外へ排出する。

2) 排尿の神経生理 (図2)

蓄尿と尿排出は、自律神経の働きにより巧妙に調節されている。膀胱に尿が充満し、膀胱壁が伸展すると、その刺激は末梢神経を通過して、脊髄の仙髄にある排尿反射中枢へ伝わり、さらに脊髄を上行し、橋排尿中枢を介して大脳前頭葉へと伝わる。排尿に関与する末梢神経は、骨盤神経（副交感神経）、下腹神経（交感神経）、および陰部神経（体性神経）から成

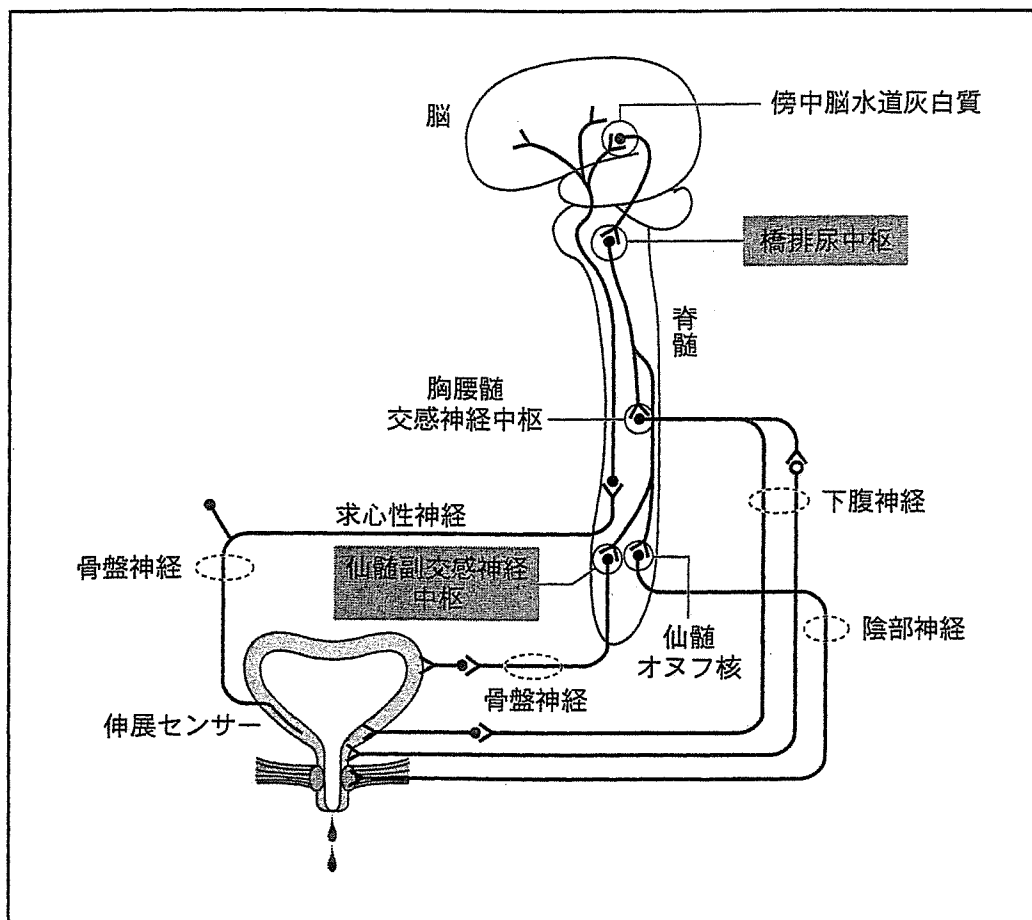


図2 排尿の神経生理

り、骨盤神経、下腹神経は膀胱、尿道、内尿道括約筋に分布し、陰部神経は外尿道括約筋に分布する。

蓄尿時は、下腹神経が興奮して膀胱を弛緩、膀胱の出口を収縮させ、さらに陰部神経が興奮して外尿道括約筋を収縮させる。この際、膀胱の収縮をつかさどる骨盤神経は抑制状態にある。大脳前頭葉から排尿の命令が発せられると、その刺激は橋排尿中枢を介して、脊髓を下降し、仙髄の排尿反射中枢から末梢神経へ伝わる。末梢神経では、下腹神経が抑制されて膀胱出口を弛緩、また陰部神経が抑制されて外尿道括約筋を弛緩、尿道抵

抗を低下させ、さらに骨盤神経が興奮して膀胱を強く収縮させ、尿を尿道から排出する。

2. 加齢による排尿機能の変化

加齢により、下部尿路に種々の解剖的、あるいは神経学的な変化が起こり、蓄尿・尿排出の機能にさまざまな変化を来すことがある。これらは、種々の疾患による膀胱・尿道機能の変化に加えて、高齢者における尿排出障害の要因となる。

1) 膀胱の変化

加齢により、膀胱に分布する神経、あるいは平滑筋の機能が低下し、膀胱平滑筋の収縮力が低下すると、尿排出障害が起こりやすい状態になる。このように膀胱収縮機能が低下した状態を、排尿筋低活動という。

逆に、蓄尿時に、自分の意思に反して膀胱が勝手に収縮すること（膀胱不随意収縮）がある。このように蓄尿時に膀胱不随意収縮が起こる状態を、排尿筋過活動という。排尿筋過活動があると、急に強い尿意があり尿が漏れそうになったり（尿意切迫感）、頻尿になったり、間に合わずに尿が漏れたりする（切迫性尿失禁）ことがあり、このような症状を呈する状態を過活動膀胱という。

高齢者では、加齢による膀胱変化としての排尿筋低活動と排尿筋過活動の両者が同時にみられ、蓄尿障害と尿排出障害の両者を呈することがある。

2) 尿道の変化

男性では、加齢と共に前立腺が肥大して尿道を圧迫し、尿が出にくくなる傾向がある。逆に女性では、閉経後、女性ホルモンの低下により、尿道の粘膜が萎縮して尿道抵抗が減少し、尿が漏れやすくなる。さらに、女性では妊娠、出産、あるいは加齢により、骨盤の底で膀胱や尿道を支える骨盤底筋が緩み、膀胱が下垂して（膀胱瘤）、これも尿道の抵抗を低下させ、尿が漏れやすくなる。

3) 排尿量の変化

一般に、高齢になると夜間尿量が多くなり、就寝中の尿量が増えることにより、夜間に排尿のために何回も起きたり（夜間頻尿）、尿失禁が起こりやすくなったりする。

夜間多尿には、心機能や腎機能の低下、腎臓での尿産生量を調節するホルモン（抗利尿ホルモン）の分泌障害、多飲など、種々の要因が関与する。水分の過剰摂取は、口渴や認知症による場合もあるが、脳血管障害や虚血性心疾患の予防に、水分摂取による血液粘稠度の低下が有用であるという一般的な常識に基づいて、医師などから指導され、行われていることが少なくない。しかし、水分摂取による脳血管障害や虚血性心疾患の予防についての科学的根拠は示されていない。

4) 排尿動作への影響

疾患の有無にかかわらず、加齢により身体運動機能やADL（日常生活動作）が低下することにより、種々の排尿動作（トイレまで行く、下着を下ろす、便座に座るなど）がうまく行えず、排尿の問題が起こりやすくなる。また、認知障害などにより、トイレでの排尿や正常な排尿動作ができなくなることがある。このような、膀胱・尿道機能以外の要因により起こる尿失禁を、機能性尿失禁という。

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
		尿道抵抗低下 (女性)	加齢
			膀胱瘤
			内因性尿道括約筋不全
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
そのほか	頻尿 夜間頻尿 排尿時痛 機能的尿失禁 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
		機能的	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わること、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.^{1, 2} 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.^{1, 2} 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^{1, 2} (Figure 1).

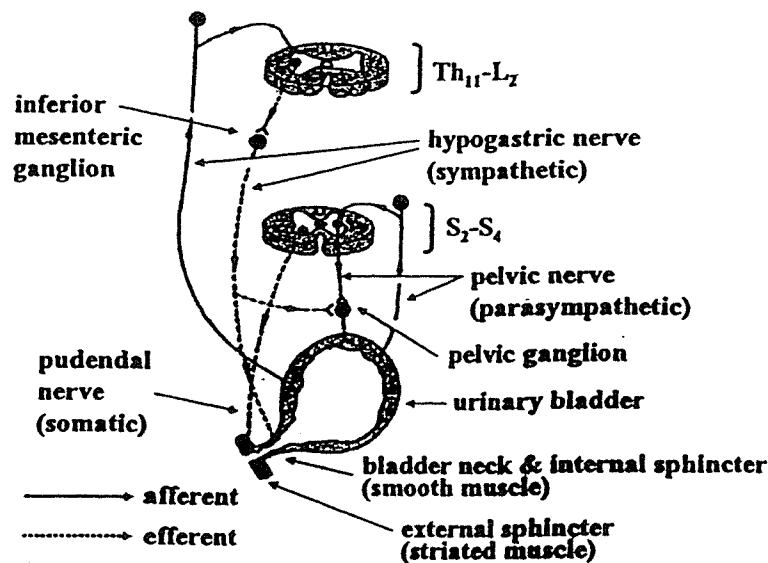


Figure 1. Sympathetic, parasympathetic, and somatic innervation of the lower urinary tract. (Reproduced from Yoshimura & de Groat, *Int J Urol*, 1997, 4: 111-125)

1. Parasympathetic pathways

Pelvic parasympathetic nerves, which arise at the sacral level of the spinal cord (S₂-S₄), 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 nucleus¹⁻³ (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.⁴ Parasympathetic postganglionic nerve terminals release Acetylcholine (ACh), which can excite muscarinic M₃ as well as M₂ receptors in the detrusor smooth muscle cells, leading to bladder contractions.^{5,6} However, an atropine-resistant component has been demonstrated,⁷ particularly in functional and morphologically altered human bladder tissue.⁸⁻¹⁰ 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.^{7, 11, 12} Therefore, the excitation of sacral parasympathetic efferent pathways induces a bladder contraction and urethral relaxation to promote bladder emptying during micturition (Figure 2).

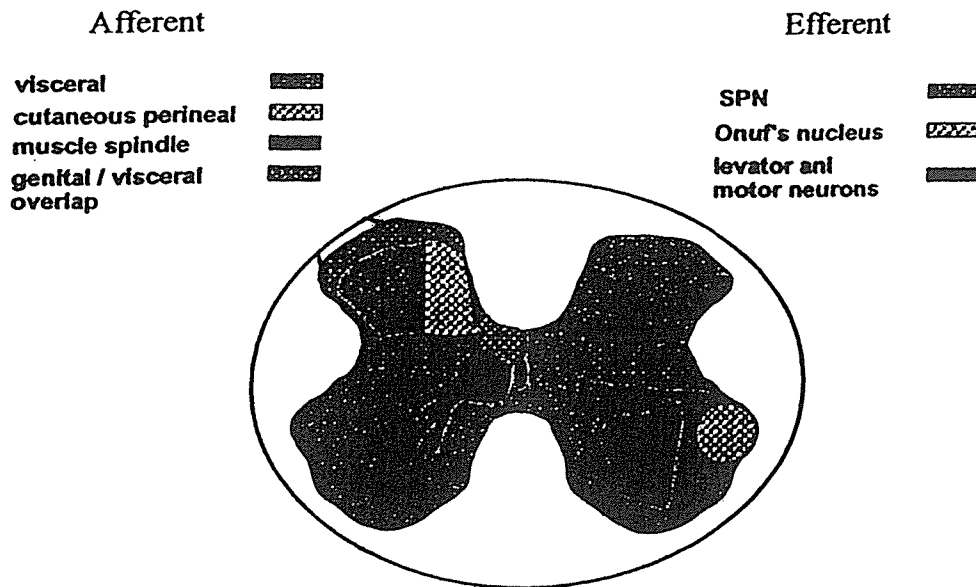


Figure 2. Neuroanatomical distribution of primary afferent and efferent components of storage and micturition reflexes within the sacral spinal cord.

(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 (Th₁₁-L₂), provide a noradrenergic inhibitory input to the bladder and excitatory input to the urethra to facilitate urine storage⁷. 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 ganglia¹³ (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 muscle⁷.

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 (S₂-S₄), commonly referred to as the Onuf's nucleus¹⁴ (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.^{1, 2, 15, 16} 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.^{16, 17} The pelvic afferent nerves, which monitor the volume of the bladder and intravesical pressure, consist of small myelinated A δ and unmyelinated C fibers. Electrophysiological studies in cats and rats have demonstrated that the normal micturition reflex is mediated by myelinated A δ fibers, which respond to bladder distention and active contraction^{4, 16, 18} (Figure 3). The activation threshold for A δ fibers is 5-15 cmH₂O, which is the intravesical pressure at which humans report the first sensation of bladder filling¹. C-fiber afferents have a high mechanical threshold and are usually unresponsive to mechanical stimuli such as bladder distention¹⁷, 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 pain¹⁸ (Figure 3).

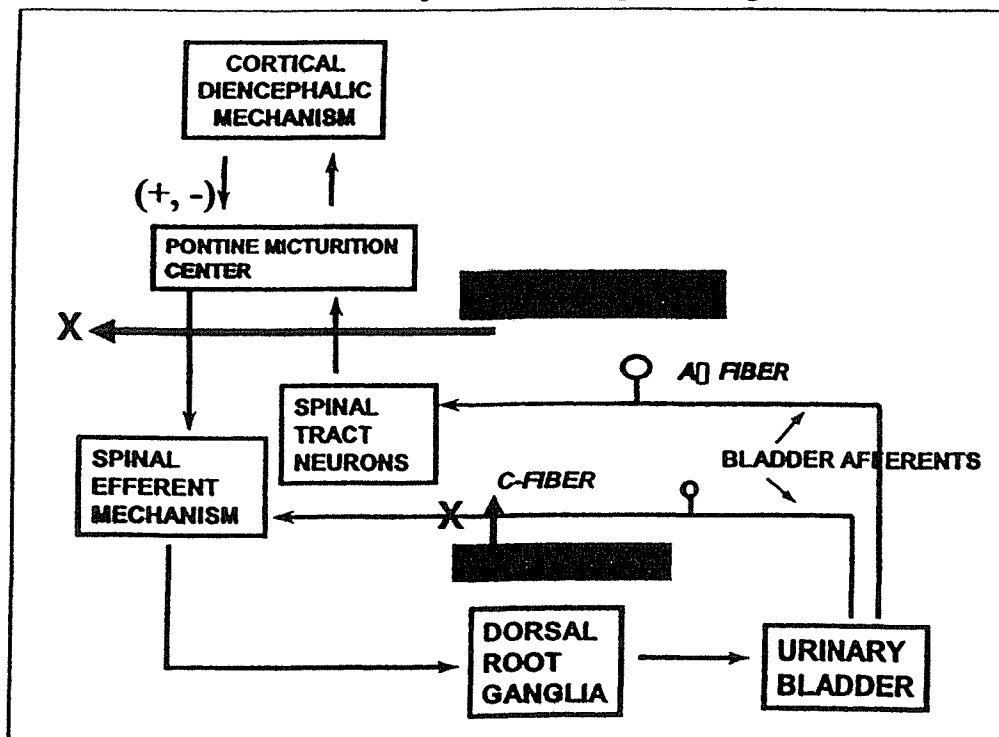


Figure 3. The central reflex pathways that regulate micturition in normal and

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.¹⁹ 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)^{3, 4, 18, 20-23} (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 micturition²⁴⁻²⁶. Recent studies revealed that the urothelial ATP-release is modulated by α_{1D} -adrenoceptors²⁷ and TRPV-1 (vanilloid) receptors²⁸ located urothelial cells themselves. Moreover, in some pathological conditions such as bladder outlet obstruction²⁹, interstitial cystitis³⁰ and spinal cord injury³¹, increased ATP-release from urothelial cells in response to mechanical stretch has been demonstrated.

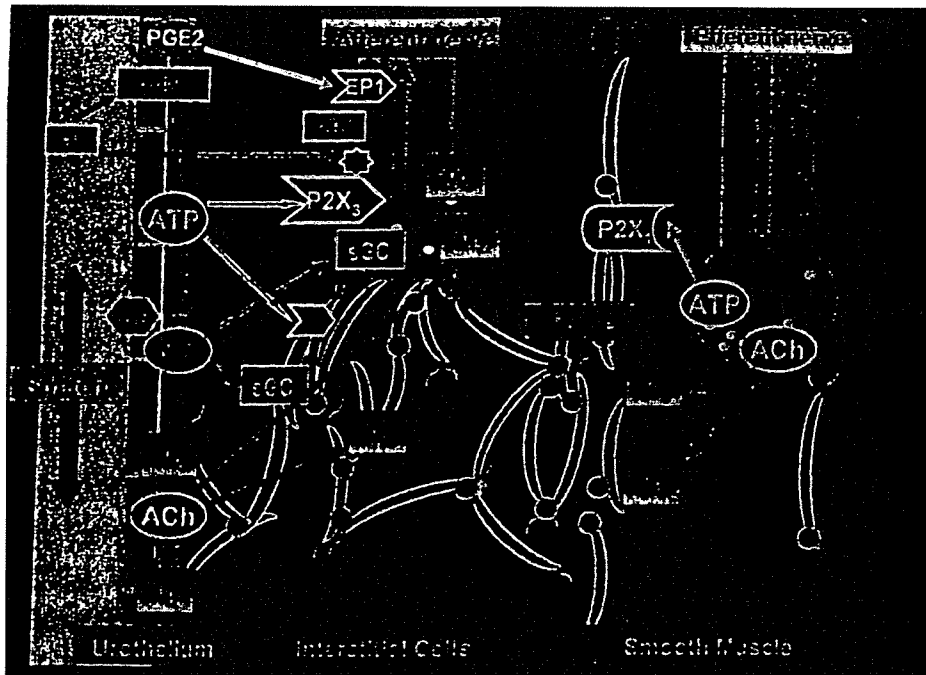


Figure 4. Interactions between chemical mediators released from bladder urothelial cells, afferent nerve endings and smooth muscle in the bladder (Modified from K-E Andersson, ICI, 2004).

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.^{1, 2, 4}

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.^{1, 2, 4, 7} 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 α_{1A} -adrenoceptors and further facilitates relaxation of the detrusor via activation of β_3 -adrenoceptors⁷ (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)^{4, 32} 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 nerves³³. 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^{34, 35} (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)^{36, 37}. 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.^{1, 4} 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).^{1, 4}

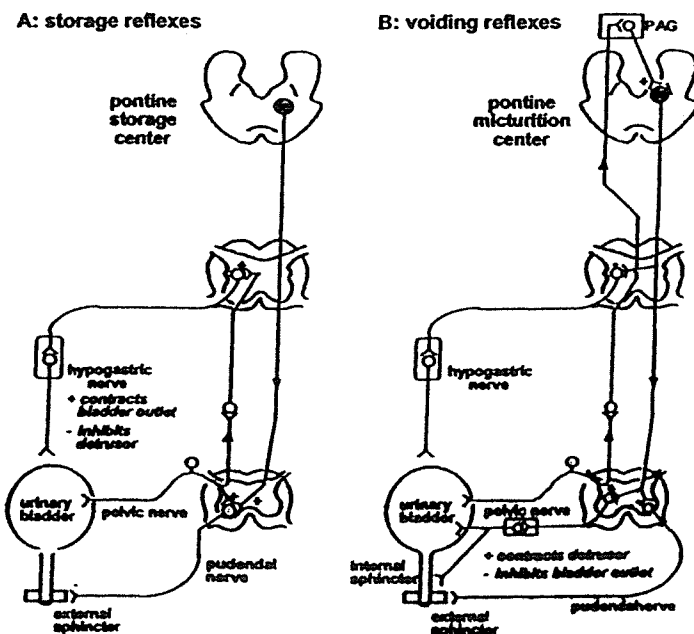


Figure 5. Neural circuits controlling continence and micturition. A: Storage reflexes, B: Voiding reflexes (Reproduced from Yoshimura & de Groat, *Int J Urol*, 1997, 4: 111-125)

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.⁴ 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.⁴ 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).^{1, 2, 4, 38-40}

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.^{37, 41, 42} Recent studies using brain image have revealed increase in blood flow in this region of the pons during micturition.⁴³ Neurons in the PMC provide direct synaptic inputs to sacral PGN, as well as to GABAergic neurons in the sacral dorsal commissure (DCM).⁴¹ 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 micturition⁴⁴. 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.⁴⁵ 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.^{45, 46}

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.^{1, 4} 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.^{43, 46, 47} It has been implicated that the midbrain PAG receives bladder filling information, and the hypothalamus has a role in the beginning of micturition.⁴⁸ 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.⁴⁸

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, Eglen RM. Muscarinic receptor subtypes modulating smooth muscle contractility in the urinary bladder. *Life Sci* 1999; 64: 419-428.
6. Fetecher C, Fleichman 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)* 1937; 89: 1-13.

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 Deyne 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 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* 1996; 389: 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.