脳膀胱における大脳 MRI 所見と排出障害の治療に関する検討

愛生会山科病院泌尿器科

都 田 慶 一¹⁾

済生会京都病院泌尿器科

渡 辺 康 介²⁾

A STUDY OF BRAIN MRI FINDINGS AND CLINICAL RESPONSE OF BLADDER EMPTING FAILURE IN BRAIN BLADDER

Keiichi Miyakoda

Department of Urology, Yamashina Aiseikai Hospital

Kousuke Watanabe

Department of Urology, Saiseikai Kyoto Hospital

In 45 patients (38 males and 7 females; average age: 78 years) with brain bladder, who did not have any peripheral neuropathies and spinal disturbances, cerebral findings of MRI (1.5 T) T₂ enhanced image were analyzed in comparison with those of 7 control patients with normal urination after BPH operations. Patients with neurogenic bladder were divided into three groups as follows: 33 patients with a chief complaint of urinary disturbance (Group I), 9 patients with urinary incontinence (Group II) and 3 patients with balanced bladder (Group III). High frequency of lacune (24%) of the globus pallidus and low signalling of the corpus striatum (30%) was found in Group I patients, but low frequency in other Group patients and control patients. Further-more, pathologic changes with various grade in the globus pallidus were observed in 91% of Group I patients.

In the treatment of urinary disturbance, a high improvement rate of micturition disorder (77%) was obtained in patients treated with a combination of dantrolen and TURp (TUIbn for females). However, patients which had clear lacune of the globus pallidus showed the low improvement rate. It should be possible that the globus pallidus contributes to control the movement of the external sphincter and the pelvic base muscles as well as other striated muscles.

Moreover, lacune was rarely found in the urination center of the brain-stem on MRI.

Key words: neurogenic bladder, cerebral lesions, TURp

要旨: 神経学的評価で末梢性神経障害及び脊髄障害を否定した, 脳中枢性と思われる神経因性膀胱患者 45例 (男子38例, 女子7例, 平均年齢78歳)において, MRI(1.5T)T₂強調画像からみた脳の異常についての分析を行い, control 症例(BPH 術後正常排尿例)7例と比較した. 前者を排尿異常の pattern から分類すると, 排出障害を主とする33例 (I群), 蓄尿障害を主とする9例 (II群), balanced bladder 化した3例 (III群)にわかれた. 特にI群についてMRI所見の特徴を検討すると, 排出障害例の他群と異なる点として淡蒼球の lacune の頻度が高く (24%), 線状体の低信号化も多かった (30%). 淡蒼球の微細な小斑状変化を含めると, 淡蒼球に変化を示した症例は33例中30例 (91%)にのぼった. また, 排出障害の治療は, dantrolen に加え TURp (女子は TUIbn)を行った症例に残尿率の改善が得られる確率が高かった (77%). しかし, 淡蒼球の lacune が明らかな症例は難治性であった. 淡蒼球は, 同じ骨格筋である外尿道括約筋や, 骨盤底筋群に対しても, その動きを統御している可能性があると考えた. なお, MRI 所見では被蓋部付近に lacune は極めて稀であるので, 脳幹排尿中枢の直接関与は否定的であった.

キーワード: 神経因性膀胱, 脳中枢性疾患, TURp

1) 現在, 都田泌尿器科医院院長 (大阪府茨木市)

2) 現在, 渡辺泌尿器科内科医院院長 (京都府長岡京市)

緒 言

脳血管障害や脳神経疾患に対する多方面からの研究で、脳中枢性神経因性膀胱（以下 brain bladder と略す）の臨床像と高位排尿中枢機構の関係が少しずつ明らかにされている。しかし高位中枢は複雑多岐にわたり、その神経解剖学的経路も未解明の分野が多く、断片的な事実からループ説¹⁾が提唱されている。今日 neurogenic bladder に対しては EMG など urodynamic study の評価が重要視されているが、解剖的な頭部中枢異常所見から論じられることは稀²⁾な状況にあるといえよう。

最近、高磁場 MRI (1.5T) による脳の画像診断が脳血管障害、基底核障害、脳幹障害について詳細な情報を提供することが報告³⁾⁴⁾されている。そこで、我々は、本法を用いて brain bladder と思われる症例の脳病巣と臨床症状を対比し、高位排尿中枢、特に排出障害に関与する中枢について臨床統計的観察を試み、文献的考察を加えて検討したので報告する。

対 象

対象は1989年1月より1990年6月までに、頭部 MRI を施行し、治療した神経因性膀胱45例であり、神経学的評価などで末梢性神経障害及び脊髄障害を否定して、脳中枢性と推定できた症例群(NB 群と略す)である。性別は男子38例、女子7例であり、年齢は66歳～90歳（平均78歳）であった。特に男子では、まず最初に器質障害があるものに対して TURp を行った症例が、それ以外の症例については全て下部尿路の器質的通過障害は無視できそうなものばかりであった。これに対し、前立腺肥大症で TURp を施行し、術後排尿機能が正常となった7例（平均年齢80歳）を、control 群とした。各群の神経学的評価の概要は、NB 群では長谷川式痴呆スケールで、predementia 以上の痴呆が23%、par-esis が23%、歩行障害が54%であり、軽度障害から正常の評価を受ける症例も多かった。一方 control 群での同スケールは、それぞれ0%、14%、14%であった。

方法と治療

MRI は東芝製 MR T-200を使用、1.5テスラ T₂強調画像で診断した。高磁場 MRI による頭部の診断では、基底核、脳幹を中心に、主として陳旧性小梗塞(lacune)の分布を検討し、さらに線状体の低信号化や、脳室周囲高信号域 (PVHIA) の有無についても検討した。lacune 分布の検討では、水平断面(OM-line)を、5mm slice で撮影し、基底核周辺及び脳幹の chart を個々に作成して lacune の mapping を行い、明らかな変化に

図1 基底核及び脳幹の chart

水平断面(OM-line) 5mm slice で赤核の高さから頭頂部への6断面と、脳幹の橋部から中脳への水平断面を模写した chart を個々に作成して使用。

限定して plot した(図1)。また、線状体の低信号化の程度についても記録した。

排尿障害の泌尿器科的検査では、前立腺超音波診断法、voiding CUG, CMG, UFM, 内視鏡などの諸検査で、括約筋部尿道の器質的、機能的異常や膀胱の機能的異常を調べた。

つぎに治療法としては、排出・蓄尿障害の治療を組み合わせ、排尿の正常化ないしは balanced bladder 化を目指した。括約筋部尿道の排出障害の治療は、原則として以前に下部尿路器質障害 (BPH または BNC) に TURp を加えた症例で、効果が不十分な場合に第一選択薬として α -blocker (塩酸モキシシリト、塩酸プラゾシンなど) を投与し、無効な場合は第二選択薬として dantrolen の順で薬剤を追加投与した。器質障害が目立たない場合では2剤を順次投与し、状況が許せば TURp を追加した。女子の場合は失禁のみられない程度に TUIbn (経尿道の膀胱頸部切開術) にて、主に4時、6時、8時に切開を加えた。

塩酸モキシシリトは90mg/day で画一投与、塩酸プラゾシンは漸次増量して3mg/day まで投与し、dantrolen は副作用を考えて、25または50mg/day を投与した。一方、膀胱機能障害については CMG で経過をみながら oxybutinin chrolide や抗コリンエステレーズ剤を適宜使用した。

結 果

NB 群は泌尿器科学的諸検査に基づいて、三つの群に分類できた。I 群は排出障害を主とし、catheter 留置の必要な症例が、残尿が50cc 以上の症例で、TURp 既往で Voiding CUG で膜様部に問題がありそうなものも含む群で33例(男子27例、女子6例)、II 群は主に

表Ⅰ I群：排出障害を有する症候群

症例	年齢・性	治療前			治療			治療後		MRI所見 lacuneの有無						淡蒼球の小さな変化	線状体の低信号化	CMG
		残尿 (cc)	留置カテ	最大尿流量	ダントリウム	TUR (TUI)	総合効果	残尿 (cc)	最大尿流量	視床	被殻及び周囲	淡蒼球	内包後脚	深部白質	橋			
1	89・男		+		+	—	—			B#	B#	B#	—	—	#	/	—	H
2	67・男		+			既+	+	0	?	—	R#	—	—	—	—	—	—	H
3	74・男	50	—	6	+	先+	+	20	10	—	B+	—	—	—	+	+	—	N
4	82・男		+		+	追+×2	—			L#	B#	B#	—	#	—	/	+	H
5	77・男		+		+	追+	+	10	15	—	B#	L+	L+	—	+	/	—	H
6	75・男	100	—	4	+	—	+	20	?	—	R#	R+	R+	—	+	/	—	H
7	84・男		+		+	—	—			B+	—	B#	—	#	—	/	—	H
8	78・男		+		+	既+×2	—	*(0)	*(10)	—	B#	L#	—	—	#	/	+	H
9	81・男	?	—	6		先+	+	0	8	—	L+	—	—	+	—	—	+	H
10	83・男		+		+	先+	+	0	13	—	—	R±	—	—	—	B+	+	H
11	77・男	150	—	3	+	先+	+	50	8	L+	B+	—	—	#	#	+	—	IN
12	83・男	100	—	5	+	追+	+	20	12	R+	B+	—	—	#	#	B+	—	N
13	82・女	100	—	6	+	—	+	0	13	—	B+	—	R+	—	+	+	—	N
14	77・男	100	—	5		既+	+	5	5	—	B+	—	R+	+	+	B+	—	IN
15	76・男	60	—	3	+	—	+	30	5	—	—	—	—	+	—	+	—	H
16	72・男	?	—	?	+	—	+	30	?	B#	B+	—	—	#	+	B+	+	H
17	67・女		+		+	追+	+	0	13	—	B+	—	—	+	+	+	—	H
18	82・男		+		+	既+	+	0	7	B+	B+	—	—	—	—	B+	—	N
19	74・男	50	—	7	+	先+	+	20	12	—	B+	—	R+	+	—	—	—	H
20	79・男		+		+	—	+	30	?	—	B+	—	—	—	+	+	—	H
21	69・女		+		+	—	—			R+	B+	R#	—	—	+	/	—	H
22	90・男		+		+	追+	+	5	8	L+	—	—	—	—	—	B+	+	H
23	77・男		+		+	追+	+	5	7	R+	B+	—	—	—	—	+	+	H
24	78・女		+		+	—	—			R#	B+	B#	—	—	+	/	—	H
25	75・男		+		+	—	+	10	10	B+	B+	—	—	—	+	B+	—	H
26	86・男		+		+	追+	+	0	8	—	—	—	—	—	—	+	+	N-IN
27	89・男		+		+	—	+	70	5	—	B+	—	—	—	—	B+	—	H
28	69・男		+		+	追+	+	0	15	B#	B#	—	L+	+	#	B+	—	N
29	84・男		+		+	先+×2	—	*(40)	*(7)	B#	B#	—	—	—	#	B+	+	H
30	77・女		+		+	追+×2	+	20	7	—	—	—	—	—	—	B+	+	IN
31	74・男		+		+	先+×2	—	*(60)	*(6)	—	—	—	—	—	—	B+	—	IN
32	78・男	50	—	6	+	先+	+	0	10	—	—	—	—	—	—	+	—	N
33	74・女		+		+	—	—			—	—	—	—	—	—	+	—	IN

(B: 両側、L: 左側、R: 右側、×2: 2回施行)
H: hyperactive N: normoactive IN: inactive
既: 既往、先: 先行、追: 追加

(# : 顕著な例
+ : 確認できる例) * 2 回目 TURp 後

蓄尿障害を有する残尿30cc以下の尿失禁を主訴とする群で9例(男子8例, 女子1例), III群はCMG上

inactive bladderを示すがbalanced bladder化している群で3例(男子)であった。I群の67%がカテー

表II II群：蓄尿障害のみの症例

症例	年齢・性	残尿 (cc)	留置 力 デ	最大 尿 流 量	TUR 既 往 歴	MRI 所見					lacuneの有無	淡蒼球の小さな変化	線状体の低信号化	CMG
						視 床	被 殻 及 び 周 辺	淡 蒼 球	内 包 後 脚	深 部 白 質				
1	80・男	10	-	9	+	-	B+	-	-	+	-	B+	-	H
2	75・男	30	-	11	+	B+	B+	-	-	+	+	+	-	H
3	79・男	30	-	7	-	-	B+	-	-	+	+	-	-	H
4	74・男	0	-	18	+	B+	B+	B+	-	+	+	/	-	H
5	66・男	0	-	12	-	L+	L+	-	L+	+	-	-	-	H
6	89・女	0	-	?	-	B+	B+	-	-	-	-	-	-	H
7	75・男	25	-	11	-	L+	B+	-	L+	+	+	B+	-	H
8	87・男	25	-	7	+	-	R+	-	-	-	-	+	+	H
9	76・男	10	-	5	-	-	B+	-	-	+	+	-	-	H

III群：balanced bladder化した症例

1	83・男	0	-	13	+	L+	R+	-	R+	-	+	-	-	IN
2	76・男	0	-	13	+	-	-	-	-	-	-	-	-	IN
3	68・男	30	-	12	-	R+	B+	-	R+	-	-	+	-	IN

Control 群：BPH の TUR 後症例

1	71・男	0	-	12	+	-	B+	-	-	+	-	-	-	N
2	84・男	0	-	10	+	B+	B+	-	-	+	-	+	+	N
3	85・男	10	-	8	+	-	B+	-	-	+	-	-	-	N
4	81・男	0	-	9	+	-	B+	-	-	-	+	-	-	N
5	73・男	0	-	12	+	B+	R+	-	R+	-	-	-	-	N
6	87・男	10	-	11	+	B+	B+	-	-	+	+	+	+	N
7	77・男	0	-	12	+	-	B+	-	-	-	+	-	-	N

II、III、control 群の TURp は既往歴として記載した。

テル留置症例であり、その他の例の残尿は 84 ± 32 cc (mean $\pm$ SD)であった。そしてI群の64%がCMG上 hyperactive bladderであった。II群は全てが hyperactive bladderであり、頻尿や尿失禁を伴い、残尿は30cc以下であり、また最大尿流量は 11.3 ± 3.6 cc/sec (mean $\pm$ SD)であった。なおTURp施行例は既往例も含めるとI群65%、II群44%、III群67%であった。一方control群は全例TUR既応例であり、CMGでは全てnormal patternであった。また、最大尿流量は 10.6 ± 1.5 cc/secであった。

(1) lacune 分布の検討 (表I, 表II)。

頭部MRIにおいて、症例の大多数が脳全体に多発性に小梗塞即ちlacuneをもつため、まず脳の局所構造ごとに明らかなlacuneの出現頻度を調べた。I群では被殻及びその周辺(内側は除く)が24例(73%)と最も多発していた。細かくみれば、被殻14例、被殻外側18例、被殻後角16例、被殻上方～放射冠11例、尾状核及び前脚13例であり、両側あるいは片側にみられた。被殻部について橋部が17例(52%)と意外に多くみられたが、内側毛帯より吻側の被蓋部や橋網様体に及ぶものは1例、片側にみられただけであった。その他は、視床14例(42%)、放射冠・深部白質に多発するもの11

図2 両側淡蒼球に明らかな高信号化領域(lacune)が認められた。

表III 各群における lacune 発生頻度

lacune出現頻度	I 群 (n=33)	II 群 (n=9)	III 群 (n=3)	control 群 (n=7)
被殻及びその周辺 (内側は除く)	73%	100%	67%	100%
淡蒼球	24%	11%	0%	0%
視床	42%	56%	67%	43%
内包後脚	18%	22%	67%	14%
橋	52%	56%	33%	43%
放射冠～深部白質多発	33%	78%	0%	57%
線状体低信号化	30%	11%	0%	14%

例(33%)、淡蒼球8例(24%)、内包後脚6例(18%)とつづいた。II群では、被殻及びその周辺9例(100%)であり、特に両側性にみられたのは7例(78%)であった。その他は、被蓋などを除く橋部5例(56%)、視床5例(56%)、放射冠・深部白質7例(78%)、淡蒼球1例(11%)、内包後脚2例(22%)であった。III群では被殻周辺及び内包後脚、視床に2例(67%)みられた。一方、control群は被殻及びその周辺が7例(100%)と多く、放射冠・深部白質4例(57%)、視床3例(43%)、被蓋などを除く橋部3例(43%)、内包後脚1例(14%)であり、淡蒼球は1例もみられなかった。各群のlacune頻度を比較すると、I群は淡蒼球にやや好発する傾向に(図2)あったが、それ以外には発生頻度の明らかな差は認められなかった(表III)。

(2) 線状体の低信号化MRI

T₂強調画像で、本来は淡蒼球、黒質、赤核が際立った低信号領域を示すが、淡蒼球と対比して被殻や尾状核に著しい低信号化が及んだものが、I群で10例

図3 左淡蒼球部分に3つの高信号化領域（小斑状の微細な変化）を認める。

図4 右淡蒼球部分に3～4つの高信号化領域（小斑状の微細な変化）を認める。

(30%), II群で1例(11%), control群で1例(14%)にみられた。I群は他に比べてやや好発する傾向にあった(表III)。なおこれら12例中10例はlacuneに乏しい症例であり、その10例全てに淡蒼球において微細な小斑状の変化が認められた(図3)。

(3) その他の所見

MRI T₂強調画像で脳室周辺に high intensity area (PVHIA) がよく観察され、顕著な PVHIA を有する症例は I 群12例(36%), II群5例(56%)で、control 群には1例もみられなかった。一方痴呆例11例中9例(82%)に顕著な PVHIA を認め、II群の約44%は痴呆例であった。皮質の atrophy が著しい、中大脳脈領域の陳旧性の大梗塞は、I・II群及び control 群に各1例ずつみられた。高位排尿中枢異常の大局的診断では、NB 群は皮質系2例(I群-症例6, II-5)、基底核(内包)系40例、橋被蓋系1例(I-28)と判定できた。

以上より、各群のMRI所見の特徴をまとめた。I群は、淡蒼球の lacune か、線状体の低信号化のいずれかをもつ症例が16例(48%)に認められた。一方、これらの変化がみられない17例については、淡蒼球の注意深い観察で、小斑状の微細な変化(図4)が14例(両側性は8例、片側多発性は5例)にみられた。同様な変化は、II群に4例、control 群に2例認められたがそのほとんどが片側単発性であった。すなわち、I群の特徴的所見として、淡蒼球の lacune や、小斑状の変化、線状体の低信号化が挙げられるように思われた。何らかの淡蒼球の変化を示したものは、I群では33例中30例(91%)にのぼり、他群(II群56%, control 群29%)に比べ有意に($p < 0.05$)頻発していた。一方、II群は、顕著な PVHIA を持つ傾向(56%)があり、痴呆傾向があるように思われた。しかし lacune については、放

表IV 薬剤、TURの組合わせによる治療で得られたI群の残尿率

最終治療	残尿率	n	有効				無効			
			0~9%	10~20%	20~49%	50%以上				
I群	α -blocker + TURp	3	○○○							
	dantrolen 単独	12	●●●	●●●●		●●●				
	dantrolen + TURp	16	○○○○ ○○○○ ○	○○○		○●○○				
	dantrolen + TUIbn	2	○	○						
計		33	16	8		9				
dantrolen + 前立腺尖部の再TUR		4	○	○○		○				

(TUR例：既往○, 先行◎, 追加⊙)(非TUR例：●)

射冠・深部白質にI群に比べ多発傾向($p < 0.05$)を認め、淡蒼球での変化はむしろまれであるように思われた。

次にI群に対する治療成績を、治療後の残尿率(残尿量/膀胱容量×100)で評価し、表IVでは個々の症例の治療について、最終の総合効果で比較した。有効は残尿率20%未満とすると、有効24例(73%), 無効9例(27%)となった。ただし dantrolen や TURp(TUIbn)の単独効果を評価するには難があるので、もう少し治療過程を分析してみた。治療成績で見ると、TUR例に有効が多く、非TUR例に無効例が多い。TURの実施時期を表I、IVのごとく、既往例、TURを治療の数週間前に行った先行例、薬剤治療後に追加した例に分けてみると、それぞれ4例、9例、8例であった。TURを実施した21例のうち3例(既往2, 先行1例)にのみ α -blockerで改善が得られた。改善のない18例(既往2, 先行8, 追加8例)に dantrolen を投与したとこ

図5 有効例の残尿, 最大尿流量の変化

ろ, 14例 (既往1, 先行5, 追加8例) に有効であった。無効4例 (既往1, 先行3例) に対し, peripheral zone⁴⁾や前壁尖部の再TUR (radical TURp⁵⁾に近似したものを追加することにより, 3例に残尿が減少, catheter free とすることが出来た。一方, 薬剤投与が先行し, 結果的にTURが追加しなかった症例については12例であり, α -blocker には全例反応せず, dantrolen 投与にて7例が有効となった。無効であった5例については, 種々の要因でTUR追加することが出来ず, 結局無効として治療を止めた。これらの治療過程から判断すると, TURの効果が不十分な例に dantrolen を追加すると, かなり効果的であり, 非TUR例でも, dantrolen はある程度有効と考えられるが, その上特にTURが尖部にまで及ぶように追加すればかなりの改善が期待できるのではと思われた。なお全体の有効例の残尿は $15 \pm 18 \text{ cc}$ (mean $\pm$ SD), 最大尿流量は $9.6 \pm 3.2 \text{ cc/sec}$ であり, 図5には有効例の残

表V 各群の淡蒼球の変化とI群の治療効果

治療効果	淡蒼球の変化	case	lacune		微細な斑状変化	なし
			両側	片側		
I 群	無効群	9 (3)	2	4 (2)	3 (1)	0
	有効群	24 (7)	1	1	19 (7)	3
II 群		9 (1)	0	1	4 (1)	4
control 群		7 (1)	0	0	2 (1)	5

() は線状体の低信号化の著しい症例の数

尿, 最大尿流量の変化を示した。残尿はかなり改善するが, 尿線はやや細小で排尿時間がやや長い傾向を示した。以上より, 排尿障害の治療は, dantrolen に加えTURp (TUIbn) を行った18例中14例 (77%) に残尿率の改善が得られ, peripheral zone を含めたTURpが, 薬物療法に加えて効果をもたらすことが期待された。なお, 効果の観察期間は6~22カ月であった。I群の治療効果とMRI所見について検討すると (表V), 治療無効群9例中6例 (67%) の淡蒼球付近に明らかな lacune を認め, 有効群では24例中2例に認めたにすぎなかった。ただし, 有効群には小斑状の微細な変化が18例にみられた。以上より淡蒼球付近の lacune が大きいほど, 小斑状変化が両側性に多発する症例ほど, dantrolen+TURp (TUIbn) の治療に対しても, 抵抗性である傾向が強かった。また線状体の低信号は, 治療無効例では3例, 有効例では7例にみられ, lacune の乏しい低信号化症例では8例中有効7例と, 治療に奏効する傾向を示した。なお, これらの症例の全ては小斑状の変化を合併していた。また経過観察中に淡蒼球の lacune が出現あるいは拡大し, dantrolen+TURp の効果が有効から無効に変化した症例を2例経験した (I群-4, I-8)。淡蒼球 lacune の増悪がより高度の排出障害をもたらした可能性があると思われた。

考 察

後天性脳中枢性神経因性膀胱における排尿障害の病態については, 本邦でも urodynamic study による膀胱尿道機能の評価が報告²⁾⁷⁾⁸⁾されており, 土田ら²⁾⁸⁾は約10%に detrusor sphincter dyssynergia (DSD) がありそうだと述べている。一方 Siroky & Krane⁹⁾の報告では, DSD は脳中枢性異常にはみられず, infrapontine suprasacral lesion のある患者にのみ認められたという。

今回の症例には EMG は施行していないが, 神経学

的所見にて末梢性神経障害や脊髄障害を否定したものを対象とし、諸家の報告を根拠に DSD とは比較的無縁な排尿障害をもつ brain bladder を想定した。その過半数は排出障害を有する症例（I 群）であり、それを蓄尿障害を主体とする症例（II 群）や正常例との間で頭部 MRI 所見を比較した。今回の症例の過半数には、基底核周辺に小梗塞（lacune）の多発がみられた。そこで MRI T₂強調像による lacune 分布を比較すると、被殻及びその周囲には正常例にさえも lacune が頻発し、両側性・多発性の広範囲にわたる高度障害を除けば、排尿への関与は乏しいことがわかった。しかし排出障害を有する症例（I 群）には、特徴的な所見として、淡蒼球付近の lacune や小斑状変化、線状体の低信号化が好発していた。淡蒼球付近に何らかの変化を認めたものは33例中30例（91%）にものぼっており、小斑状の変化は多発性のものが大多数であった（ $p < 0.05$ ）。一方他の II, III 群では、lacune や線状体の低信号化は稀であり、小斑状の変化を含めても II 群56%, control 群29%, しかもその大半は片側単発性のものに限られており、その差は明らかであった。

蓄尿障害を主体とする症例では、放射冠・深部白質に lacune が多発する傾向がみられ、PVHIA の著しい症例が多く、痴呆の傾向もみられた¹⁰⁾。また、北田ら¹¹⁾は両側の基底核に lacune がみられる場合に hyperactive bladder が有意に多発する傾向があると報告している。今回の検討でも、線状体に lacune が両側性に顕著な症例については、10例中8例（80%）が hyperactive bladder であった。線状体は体積が大きい部分であることから考えて、それがかなり広範に破壊された場合に意味があると思われる。この点では淡蒼球とは対称的である。蓄尿障害については、大脳皮質と基底核の連絡路が広範囲に遮断される場合に hyperactive bladder が出現する可能性があり、放射冠、深部白質、基底核が関与していることが予想できる。

なお脳幹の検討では、橋に無症候性⁴⁾の lacune がかなりの頻度ですべての群にみられるが、内側毛帯よりも背側に位置することは稀であり被蓋や橋網様体はほとんど正常と思われた。よって脳幹排尿中枢は、我々の症例では MRI 上では排尿異常の原因とは考えにくかった。

線状体の低信号化については、何らかの代償機構に関連する変化ではないか¹²⁾との考えもあるが、明確な解答は得られていない³⁾。この変化は、多系統萎縮症において特徴的である³⁾。その代表例である線状体黒質

変性症や、Shy-Drager 症候群¹³⁾では、著しい線状体の低信号化を示すと同時に尿の排出障害がみられる。よって線状体の低信号化症例の多くは、類似した基底核系の異常をもつ可能性が考えられ、間接的にせよ淡蒼球機能に異常を及ぼし、排出障害の指標となりうると思われた。

近年、Delong らによる一連の研究で、解剖生理学的に基底核機能の概要が明らかにされつつある¹⁴⁾。大脳基底核の主伝導路である basal ganglia-thalamocortical circuits の中にあって、淡蒼球は、線状体からの情報を入力し加工する機能を保有し、また大部分の出力源となり情報をそれぞれの circuit に分離するといわれる¹⁵⁾¹⁶⁾重要な部分である。これらの circuits は同方向性に5種類が提唱されており¹⁶⁾、一般にはブラットホーム様運動に対するプログラムを呼び出して運動の実行を調節する役割を果たしている¹⁷⁾と云われている。

これらの circuits の一つである motor circuit¹⁶⁾（図6）は、大脳の刺激が主に被殻-淡蒼球系に入り、抑制的出力となって視床外側腹側核（VL 核）から補助運動野（SMA）に帰納する回路であり、その情報は運動野や皮質脊髄路に伝達されて、骨格筋を動かすことになる¹⁷⁾。淡蒼球は motor circuit によって骨格筋の働きに関する各種 parameter（amplitude, velocity and direction）を統御している¹⁵⁾。Delong ら¹⁴⁾はサルの実験で、手足顔などの骨格筋を調節する役割が淡蒼球の各部分に整然と配列されており、地勢学的な構造で組織していることを立証した。これは、微細な淡蒼球の部分的欠落によって、それに相当する骨格筋の調節障害が発生することを示唆している。臨床例からみると、パーキンソン病においては、ドーパミン欠乏による脱抑制が出力変調を生じ、その変調が rigidity や bradykinesia を引き起こすであろうことを motor circuit

図6 the motor circuit (Miller & Delong による¹⁶⁾)

の理論を用いて推論している¹⁶⁾。

排尿と基底核系との関連を見ると、Levin ら¹⁸⁾¹⁹⁾は淡蒼球の電気刺激実験において、黒質、赤核などに比べて軽度の膀胱抑制が生じることを証明している。しかし、残念なことに外尿道括約筋との関連については調べられていない。視床 VL 核の電気刺激でも、比較的軽度の膀胱抑制が起こる¹⁹⁾ことが報告されており、5 種類の circuits のなかで唯一 VL 核を経路とする motor circuit¹⁶⁾は、排尿機構とも関連することが十分考えられる。

高位排尿中枢における膀胱抑制に関係する部位は、前頭葉、帯状回、脳梁膝部、黒質、赤核、その他であるとされている²⁰⁾。基底核系は一般的に膀胱抑制に関与すると考えられているが²⁰⁾、外尿道括約筋に対する関与については動物実験の報告は皆無²⁰⁾である。しかし臨床的研究では、唯一 Pavlakis らの報告²¹⁾が注目される²⁰⁾。その中で、EMG の結果、パーキンソン病における外尿道括約筋の緊張亢進状態に特有なものとして、あえて DSD を否定し、sphincter bradykinesia を原因に挙げている。sphincter bradykinesia は、骨盤底筋群の素早い反応が消失したために排出障害が生じたものと推測している²¹⁾。

外括約筋の innervation は、骨盤底筋群と同様²²⁾、S₂₋₄ の Onuf 核に支配されている。また排尿に関し、Onuf 核を特異的に支配する高位中枢が、橋被蓋外側 (L-region) に存在することを、ネコの実験で解剖生理学的手法を用いて、Holstege ら²³⁾が明らかにした。また、これとはやや性格が異なるものとして、青斑下核内に、外尿道括約筋の緊張と膀胱の軽度の抑制をもたらす蓄尿中枢があるとの主張もある²⁴⁾。

また骨盤底筋群に関する Onuf 核の高位支配経路についても報告²²⁾されているが、排出障害に関係した脳中枢と脳幹あるいは Onuf 核との連絡経路は未知の分野である。なお、外括約筋と利尿筋との関連性についてはループ説¹⁾を応用した Griffiths ら²⁵⁾の模式図が興味深い。M-region (橋排尿中枢) と L-region との抑制的な関係についても示されており、橋レベルと仙髄レベルでの協調関係が両側性にあることを提唱している。しかし基底核系の関与については言及されていない (図 7)。

一方求心路では、その筋紡錘が、単あるいは多シナプス性伸長反射で筋緊張性を保持しているが、遠心性の刺激が DSD や, bradykinesia によって外尿道括約筋に混乱を引き起こし、排尿障害が生じるのかもしれ

図 7 griffith の模式図²⁵⁾と大脳基底核系の motor circuit¹⁷⁾¹⁸⁾を列記した。両者の関連については考察の範囲をこえている。

ない。信野²⁶⁾は、橋以下の脊髄性神経因性膀胱の特徴としてその大半が DSD による排出障害であり、主として α -交感系が関与することを再確認している。しかし、brain bladder に関する排出障害については言及されるに至っておらず、 α -交感系の関与も否定はできないが、Onuf 核、陰部神経の関与が主体と考えられる。八竹²⁷⁾は、正常者では外尿道括約筋に対する α -交感系の影響は少ないと述べている。

brain bladder の排出障害は、 α -blocker が核上型神経因性膀胱に対して効果が低率であることと、今回得られた MRI 所見や、dantrolen を加えた治療効果などを考えあわせ、 α -交感系以外に、淡蒼球などの高位中枢異常に原因することもあると考えられる。淡蒼球の異常は、橋の外括約筋中枢 (L-region など) を介するか、あるいは皮質脊髄路を通じて外括約筋にどの程度関与するのか、その反射経路についてはわからないが、Pavlakis らの云う bradykinesia を外尿道括約筋や骨盤底筋群に引き起こし、その素早い反応が失われて、排出障害が発生するのかもしれない。外尿道括約筋支配に関連する機構について、Griffiths らの模式図²⁵⁾と大脳基底核系の circuit を列記して図 7 に示してみた。

図8 膜様部の排尿時内視鏡所見

以上の文献的考察による基底核系の排出障害にかかわる生理学的しくみと、今回の症例に関するMRI分析の結果から考えて、淡蒼球の異常が排出障害を引き起こす可能性はかなり高い。この可能性について、さらに排出障害の治療効果と淡蒼球の破壊の程度との関連性について検討するため、今回のMRIによる淡蒼球異常所見に対する末梢性横紋筋弛緩剤であるdantrolen及びTURp (TUIbn)の治療効果から、膜様部の異常緊張の程度を推測してみた。

排尿障害についての効果判定については排尿効率(残尿率)を重視した。dantrolen単独症例ではVoiding CUGにては判定不能であるが、TURp併用例では精阜以遠の膜様部尿道稜付近の拡張がみられる有効例もみられた。しかし、患者の検査時の緊張に修飾されるため、指標にするには困難である。尿流量測定では、最大尿流量を指標とした。脳中枢性排尿障害をもつ患者では特に緊張によって左右されるため、dantrolenによる効果の判定は容易ではない。ただし臨床症状として尿線途絶、遷延性排尿、尿線のきれの改善が得られやすいが記録に残すのが困難な場合が多かった。

内視鏡的観察でもdantrolen治療例の効果判定は不能である。TURp追加例の排尿改善効果については、内視鏡が良好な条件下で行えた時、膀胱充満時に自発的排尿が生じて精阜とそれを取り巻く尿道周囲横紋筋とのなす間隙や、それにつづく尿道稜部分の拡張が有効例にみられることが参考になる。無効例では膀胱充満時でも自発排尿がおこらず、その間隙も広がらないので一つの目安としている。正常例や軽度BPH症例ではほとんど自発排尿が生ずるので、膜様部の拡張がみられた場合、外括約筋部の異常は否定的といってもよい。淡蒼球付近に変化を有する排出障害例についての印象では、精阜の上方をとりまく尿道周囲横紋筋の自発排尿時の反射的な動きが乏しく、その間隙もひろがりにくい(図8)。TURp後にはある程度の拡張が得られるが、やや動きがにぶいようにも思われる。このような傾向をsphincter bradykinesiaにあてはまるようにも思われ興味深い。

上：正常例(自発排尿時の膜様部所見)

中：10年前、前立腺被膜下摘除術後の脳中枢性排尿障害例(自発排尿時に膜様部が広がらない)

下：脳中枢性排尿障害例のTURp後の所見(自発排尿時に膜様部拡張が不十分)

排出障害を有する症例では、正常例や蓄尿障害のみの例に比べ、淡蒼球の変化が目立ち、その破壊が広範囲で強いほど、dantrolen+TURp (TUIbn) が無効となり、膜様部の異常がより難治性となった。よって淡蒼球の異常の程度と排出障害の難治性の程度との間には、比例的な関係が示唆された。ただし、dantrolen の排尿改善効果は、体全体の骨格筋緊張が改善するための間接的効果だとする主張²⁶⁾がある。それでも、Delong らの一連の研究から類推すれば、淡蒼球は骨格筋の一種である外尿道括約筋や骨盤底筋群をも統御している可能性があり、それらの部位の緊張亢進にも dantrolen による弛緩作用が及んでいるのかも知れない。このように、臨床治療効果から考えても、淡蒼球と排出障害の密接な関係がうかがえた。

今回の MRI による検討の結果は線状体、特に被殻に多数の小さな lacune が大多数に認められたが厳密な検討では何ら排尿異常と相関せず、両側性あるいは片側性に顕著な所見がみられた場合にのみ関連するよう思われた。線状体は体積も大きく、circuit では他からの入力部分でもあり、その要の部分は淡蒼球であるため、重要度は低いようである。MRI による lacune の分布は、大脳基底核系の連絡経路や機能密度を無視して語ることはできず、各部位によって機能維持のための密度は当然異なるはずである。淡蒼球付近の明らかな lacune では排出障害のみならず、蓄尿障害あるいは hyperactive bladder が出現することは I 群のなかで、6 例全例に云えることであり、併発する他の部位の lacune とは比重がちがうよう思われた。被殻の微細な lacune は control 群全例にもみられ、老化の進行のなかの一つの変化ともうけとれるが、淡蒼球付近の微細な変化は排出障害と関連する傾向を示し、必ずしも hyperactive bladder とは関連しないことは表 I から明らかである。このように淡蒼球付近は機能密度が高く、外括約筋を制御している可能性があり、その部分の破壊が明らかであれば膀胱抑制の作用¹⁸⁾¹⁹⁾の喪失、すなわち無抑制膀胱の合併もおこりうる。但し、淡蒼球に変化があっても必ずしも排出障害が出現するとは限らない可能性もあると思われる。

70代後半からの高齢者は、無症候性の lacune を持つものが多く、そういう人たちが下部尿路通過障害を有する場合には、潜在性神経因性膀胱の合併を考慮する必要がある。特に男子では、後部尿道の器質的障害と機能的障害との比率が測りがたいため、前立腺部尿道の拡張障害を除去する目的で内尿道括約筋部分を含め

て、手っ取り早く TURp を追加することも一つの方法と考える。尖部の処理の不十分な Simple TURp 後に、尿線細小、残尿がかなり見られる場合は、 α -blocker よりむしろ dantrolen の投与によって、効果的な改善が得られる症例を多く経験した。これは尖部処理が不十分な場合、外尿道括約筋の拘束が残って排出障害の原因となっていることを示唆するものである。中途半端な TURp は逆効果のこともあるが、前立腺の前壁遠位部において外尿道括約筋の anterior reflection²⁰⁾²⁹⁾に接する被膜（前繊維筋性間質）の一部をも切除するとともに peripheral zone の処理も加えた積極的な TURp を遂行すれば、改善度がより一層高くなるように思われた。その手順などの詳細は共著『泌尿器科手術の基本と応用』の中で記載した³⁰⁾。 α 交感系の関与の有無にかかわらず、前立腺尖部を十分処理してその部分の拘束を除去すれば、dantrolen の併用も必要でなくなる程の改善がもたらされることも経験しつつある。以上より潜在性神経因性膀胱の排出障害治療の方向性が示唆されたと考えたい。brain bladder と思われる神経因性膀胱の排出障害の治療においては、MRI の淡蒼球などの所見を参考にしながら、とりあえず α -blocker・dantrolen・TURp を適当に組み合わせているつもりでいるが、今後はさらに前立腺尖部の前壁・後壁被膜の一部を積極的に処理し³⁰⁾、dantrolen 投与をできるだけ減らせるように努力していきたい。このようにしてさらに症例を重ね、検討を続けてゆくつもりである。

結 語

(1) 脳中枢性と思われる神経因性膀胱患者45例において、MRI (1.5T) T_2 強調画像からみた脳の異常についての分析を行い、control 群(BPH 術後正常排尿例) 7 例と比較した。

(2) 神経因性膀胱患者のうち、排出障害を主とする33例に見られた傾向は、淡蒼球の lacune (24%) と、線状体の低信号化であった(30%)。淡蒼球の微細な小斑状変化を含めると、淡蒼球に変化を示したものは30例 (91%) にのぼった。

(3) 排出障害の治療は、dantrolen に加え TURp(女子は TUIbn)を行った症例に、残尿率の改善が得られる確率が高かった (77%)。しかし淡蒼球の lacune が明らかな症例は難治性であった。

(4) 文献的考察からも、淡蒼球は、同じ骨格筋である外尿道括約筋や骨盤底筋群に対してもその動きを統御している可能性が考えられた。

(5) MRI 所見では、脳幹排尿中枢の被蓋部や橋網様体には lacune は極めて稀であり、神経因性膀胱への直接的関与は否定的であった。

(6) 脳中枢性と思われる神経因性膀胱の排出障害について、その治療の方向性を検討した。

稿を終えるにあたり、御校閲を賜った恩師渡辺 決教授(京都府立医大)に深謝申し上げます。

また、神経学的評価と MRI 読影に御協力を賜った京都府立医大第三内科上田祥博先生に深謝します。

本論文の要旨は第78回日本泌尿器科学会総会(於札幌)において発表した。

文 献

- Bradley, W.E. and Scott, F.B.: Physiology of the urinary bladder. in Harrison, J.H., Gittes, R. F., Perlmutter, A.D., Stamey, T.A., Walsh, P.C., eds., Campbell's Urology, 4th ed., Vol. 1, p. 87—124, Saunders, Philadelphia, London and Tronto, 1978.
- 土田正義, 能登宏光, 山口 脩, 西沢 理, 森田隆, 西本 正: 脳血管障害患者の下部尿路機能に関する研究, とくに CT よりみた脳内病変部位との関係について. 日泌尿会誌, 72, 880—891, 1981.
- 岩田 誠: Parkinson 症候群における高磁場 MRI. 内科, 63, 859—864, 1989.
- 秋口一郎, 生天目英比古, 亀山正邦: 脳幹の血管障害と MRI. 内科, 60, 857—864, 1987.
- McNeal, J.E.: The prostate and prostatic urethra: A morphologic synthesis. J. Urol., 107, 1008, 1972.
- Koyanagi, T., Arikado, K. and Tsuji, I.: Radical transurethral resection of the prostate for neurogenic dysfunction of the bladder in male paraplegics. J. Urol., 125: 521—527, 1981.
- 服部孝道, 平山恵造, 中野義澄, 安田耕作, 村山直人: Status lacunaris (多発性小窩状態)における排尿障害の研究. 脳神経, 36, 1005—1008, 1984.
- 土田正義, 能登宏光: 脳血管障害における排尿障害. 神経進歩, 28, 457—464, 1984.
- Siroky, M.B. and Krane, R.J.: Neurologic aspects of detrusorsphincter dyssynergia, with reference to the guarding reflex. J. Urol., 127, 953—957, 1982.
- 宇高不可思, 亀山正邦, 重松一生, 川又敏男, 辻 輝之, 秋口一郎, 加茂久樹, 原田 昇: Lacunar state の症候と病巣分布—MRI による検討—. 日老医会誌, 25, 66, 1988.
- 北田真一郎, 山口孝則, 西 昇平, 蓮井良浩, 大藤哲郎, 長田幸夫: 多発性脳梗塞における排尿筋無抑制収縮の検討. 4, 19—22, 1991.
- Rutledge, J.N., Hiral, S.K., Silver, A.J., Defendini, R. and fahn, S.: Study of movement disorders and brain iron by MR. A.J.R., 149, 365—379, 1987.
- 服部孝道, 平山恵造, 安田耕作, 島崎 淳: Shy-Drager 症候群における排尿障害の研究. 臨床神経, 23, 38—42, 1983.
- Delong, M.R., Alexander, G.E., Mitchell, S.J. and Richardson, R.T.: The contribution of basal ganglia to limb control.
- Georgopoulos, A.P., Delong, M.R. and Crutcher, M.D.: Relations between parameters of step-tracking movements and single cell discharge in the globus pallidus and subthalamic nucleus of the behaving monkey. J. Neurosci., 3, 1586—1598, 1983.
- Miller, W.C. and Delong, M.R.: Parkinsonian symptomatology. Ann. N.Y. Academy Sciences, 287—302, 1987.
- Silbernagl, V.S. and Despopoulos, A.: Taschenatlas der Physiologie. Georg Thieme Verlag. Stuttgart. 1979 日本語訳版, 文光堂, 東京, 1982.
- Levin, R.J. and Porter, R.W.: Inhibition of spontaneous bladder activity by stimulation of the globus pallidus. Neurology (Minneap.), 15, 1047—1052, 1965.
- Levin, R.J., Dillard, G.V. and Porter, R.W.: Extra pyramidal inhibition of the urinary bladder. Brain Res., 4, 301—307, 1967.
- Bradley, W.E.: Physiology of the urinary bladder, Walsh, P.C., Perlmutter, A.D. Stamey, T.A., eds., Campbell's urology, 5th ed., Vol. 1, p. 129—185. Saunders, Philadelphia, London and Tronto, 1986.
- Pavakis, A.J., Siroky, I.G. and Krane, R.J.: Neuroulogic findings in Parkinson's disease. J. Urol., 129, 80—83, 1983.
- Holstage, G. and Tan, J.: Supraspinal control of motoneurons innervating the striated muscles of the pelvic floor including urethral and anal sphincters in the cat. Brain, 110, 1323—1344, 1987.
- Holstage, 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—461, 1986.
- 土田正義: 排尿の神経支配. 日泌尿会誌, 80, 1257—1277, 1989.
- Griffiths, D., Holstage, G., Dalm, E. and de Wall, H.: Control and co-ordination of bladder and yrethral in the brain stem of the cat. Neurourol. Urodyn., 9, 63—82, 1990.
- 信野裕一郎: 神経因性膀胱における排尿筋外尿道括約筋協調不全の検討. 第1報, 第2報. 日泌尿会誌, 80, 1436—1450, 1989.
- 八竹 直: 外尿道括約筋. 日泌尿会誌, 80, 1855—1865, 1990.
- 小柳知彦: 神経因性膀胱. 治療, 新臨床泌尿器科全書, 市川篤二, 落合京一郎, 高安久雄 監修, 第4巻 B, p. 90—117, 金原出版, 東京, 1984.
- Myers, R.P.: Male urethral sphincteric anatomy and radical prostatectomy. Urol. Clin. N. Am., 18, 211—227, 1991.
- 都田慶一: 経尿道的切除術, 泌尿器科手術の基本と応用. 村田庄平, 渡辺康介, 藤原光文, 都田慶一 共著, p. 131—170, 金芳堂, 京都, 1991.

(1992年10月9日受理, 特別掲載)