神経因性下部尿路機能障害（神経因性膀胱）

の機序と治療の最新知識

The Mechanism of and a Novel Treatment for Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction (Neurogenic Bladder)

山西友典 内山智之 布施美樹 山口千晴
獨協医科大学排泄機能センター

Key words :
neurogenic bladder
urinary
lower urinary tract dysfunction
urodynamic study
spine and spinal cord

Spinal Surgery 27 (1) 4-12, 2013

はじめに

2002 年国際禁制学会 (International Continence Society: ICS) による排尿機能 (下部尿路機能) 分類によると, 下部尿路機能は蓄尿機能と排尿機能に分けられ, そのおのおのが膀胱機能と尿道機能に分類されている (Table 1)¹⁾. 排尿症状 (下部尿路症状) はこれに対応して蓄尿症状, 排尿症状, さらに排尿後症状に分類される. したがって, 従来用いられた神経因性膀胱という用語は, 膀胱機能障害のみを指すことになるので, 正確には神経因性下部尿路機能障害と称すべきであるが, 本稿では神経因性膀胱と表現する. この分類に従って, 神経疾患, 特に脊椎脊髄疾患における下部尿路機能障害 (神経因性膀胱) と下部尿路症状の特徴を解説する.

正常における下部尿路機能のメカニズム

正常な蓄尿機能は, 適度の尿量で尿意を感じる (初発尿意=150~250 ml), 尿を我慢できる (尿意切迫感がない), 十分な膀胱容量 (最大尿意=300~500 ml) で尿をためられる, 失禁がないことである. 正常な排尿 (排出) 機能は, いつでも排尿できる, 特別な努力なしに排尿できる, 排尿を中断できる, 残尿がないことである²⁾.

正常では, 蓄尿時には膀胱内圧は低圧で保たれ, 尿道は常に閉じており, 尿道閉鎖圧は膀胱内圧よりも高く維持されている. 一方, 排尿時は随意的に排尿が開始でき, 膀胱の収縮とともに尿道が開大して, 尿が排出される. この蓄尿および排尿における膀胱と尿道の協調機能の大部分は, 脳幹部の橋排尿中枢などの反射制御による. この自律神経反射に橋より上位の前脳による制御が加わり, 随意的な排尿の抑制, 開始が可能となる.

下部尿路は中枢神経系および骨盤神経 (副交感神経), 下腹神経 (交感神経), 陰部神経 (体性神経) の 3 種類の末梢神経の制御を受けている. 副交感神経遠心路の節前ニューロンは仙髄 (S2-4) の中間外側核に局在し, 骨盤神経を經由して直腸の外側を通過して下腹神経と合流し, 膀胱尿道近傍で骨盤神経叢を形成する. 節後ニューロンは骨盤神経叢や膀胱壁内にあり, この副交感神経の刺激は, ムスカリン受容体を介して膀胱収縮を起こす²⁾. ムスカリン受容体には $M_1 \sim M_5$ までのサブタイプがあるが, 膀胱平滑筋 (排尿筋) には M_2 と M_3 受容体が存在し, $M_2 : M_3$ の比率は約 3 : 1 と M_2 が多い. しかし排尿筋収縮は, おもに M_3 受容体が関係しており, M_2 受容体は, 交感神経刺激などによる排尿筋の弛緩を抑制することにより, 間接的に排尿筋収縮を制御する³⁾.

交感神経遠心路の起始核は, 胸腰髄 (T10-L2) に存在し, 下腹神経を經由して膀胱には β -アドレナリン受容体 (AR; おもに β_3 -AR) を介して抑制性入力を, 膀胱頸部と尿道には α_1 -AR を介して興奮性入力を送り, 蓄尿促進に働く^{3,4)}. 体性神経遠心路は仙髄 (S2-4) 前核 (Onuf 核) から陰部神経經由で外尿道括約筋の緊張制御に関与する³⁾.

下部尿路症状 (lower urinary tract symptoms: LUTS) (Table 2)

先述のように下部尿路症状は蓄尿症状, 排尿症状, および排尿後症状に分けられる¹⁾. しかし, 特に脊髄障害による神経因性膀胱では, LUTS は排尿機能と相関せず, また蓄尿・排尿両障害を同時に持つ場合も多いので, 症状のみで病態を判断するべきではない.

獨協医科大学排泄機能センター／〒321-0293 下都賀郡壬生町北小林 880 [連絡先: 山西友典]

Address reprint requests to: Tomonori Yamanishi, M. D., Department of Urology and Neurology, Continence Center, Dokkyo Medical University, 880 Kitakobayashi, Mibu-machi, Shimotsuga-gun, Tochigi 321-0293, Japan

Table 1 排尿機能分類 (国際禁制学会 2002)

	排尿筋機能	尿道機能
蓄尿期	正常 (弛緩) 過活動 (神経因性, 特発性) 低コンプライアンス膀胱	正常 (収縮) 不全尿道
排尿期	正常 (収縮) 低活動 無収縮	正常 (弛緩) 膀胱出口部閉塞 (BOO) 機能障害性排尿 (dysfunctional) 排尿筋-括約筋協調不全 (DSD) 括約筋弛緩不全 (non-relaxing)

Table 2 下部尿路症状 (lower urinary tract symptom : LUTS)

① 蓄尿症状 (storage symptoms)
1. 頻尿 (increased daytime frequency, pollakisuria)
2. 夜間頻尿 (nocturia)
3. 尿意切迫感 (urgency)
4. 尿失禁 (incontinence)
1) 腹圧性尿失禁 (stress incontinence)
2) 切迫性尿失禁 (urge incontinence)
3) 混合性尿失禁 (mixed incontinence)
4) 遺尿症 (enuresis), 夜尿症 (nocturnal enuresis)
5) 持続性尿失禁 (continuous incontinence)
6) その他のタイプの尿失禁 (性交時尿失禁, くすくす笑い尿失禁)
5. 膀胱知覚 (bladder sensation) (正常, 亢進, 減少, 消失, 不明瞭 non-specific)
② 排尿症状 (voiding symptoms)
尿流低下 (slow stream)
尿線分割, 散乱 (splitting or spraying)
尿線途絶 (intermittency)
排尿遅延 (hesitancy)
腹圧排尿 (straining)
終末滴下 (terminal dribble)
③ 排尿後症状 (post micturition symptoms)
1. 残尿感 (feeling of incomplete emptying)
2. 排尿後尿滴下 (post micturition dribble)

1 蓄尿症状

頻尿, 夜間頻尿, 尿意切迫感, 尿失禁などである。尿意切迫感, 切迫性尿失禁の原因は排尿筋の不随意収縮, すなわち排尿筋過活動 (detrusor overactivity : DO) と考えられる。脊椎脊髄疾患による神経因性膀胱では, 尿流動態検査 (urodynamic study : UDS) における DO の診断が不可欠であるが, 非神経性のものでは, 日常診療において初期治療 (薬物療法など) を行う際には, DO によって引き起こされると考えられる病態を過活動膀胱 (overactive bladder : OAB) とし, 症状のみで診断する用語として定義された¹⁾。

尿失禁のうち切迫性尿失禁は, 尿意切迫感と同時または直後に, 不随意に尿が漏れるという愁訴である。脊髄疾患では, 尿意がなく, 膀胱にある程度の尿がたまると反射性に失禁がみられ, 神経因性排尿筋過活動性尿失禁

となる。腹圧性尿失禁は, 腹圧を急に上昇させるような動作, たとえば労作時または運動時 (座位から急に立ち上がったり, 重い物を持ち上げたり), もしくはくしゃみまたは咳の際に, 不随意に尿が漏れるという愁訴である。尿道の保持機構が障害されたために生じるもので, 解剖学的な要因 (尿道過可動) と神経因性膀胱などによる尿道機能障害 (不全尿道) によるものがある。混合性尿失禁は, 腹圧性尿失禁と切迫性尿失禁がともに認められるものである。持続性尿失禁は持続的に尿失禁するものと定義され, 尿道平滑筋 (内尿道括約筋) と尿道横紋筋 (外尿道括約筋) の機能がともに損傷された不全尿道で生じる。すなわち二分脊椎や, 外傷, 手術で尿道が高度に損傷された場合, 重度の括約筋機能損傷を伴った腹圧性尿失禁などが原因となる。尿道の括約筋機能を検討する方法として, 尿漏出時圧が有用である。溢流性尿失禁

Fig. 1 The method used for the urodynamic study

(overflow incontinence) は尿閉など多量の残尿のある場合 (尿排出障害) にみられる尿失禁で、膀胱内にたまった尿が尿道の抵抗に打ち勝って溢れ出てくるものをいう。

2 排尿症状

排尿時に尿の出にくい症状、すなわち排尿困難であり、尿流低下、尿線分割、散乱、尿線途絶、排尿遅延、腹圧排尿、終末滴下に分類されている (Table 2)。

1. 尿閉

尿閉は症状というよりは病的状態の範疇に入る。排尿がまったくできない (完全尿閉) と、あるいはほとんどできない状態 (不完全尿閉) がある。不完全尿閉の場合に溢流性尿失禁を伴うことがある。

急性尿閉：排尿できず、疼痛を伴い、膨満した膀胱が触知できるものである。

慢性尿閉：排尿後に疼痛を伴わない膀胱が触知できる状態である。また、300 ml 以上の多量の残尿を意味するとされている。

3 排尿後症状

排尿直後にみられる症状で、残尿感と排尿後尿滴下がある。

下部尿路機能評価方法 (尿流動態検査 urodynamic study : UDS) (Fig. 1)

膀胱内圧測定 (CMG)、外尿道括約筋筋電図 (EMG)、尿流測定 (UFM) を組み合わせた方法である。CMG は最も重要で、その方法は、2 way の尿道カテーテルを挿入して、一方で水を注入し、他方で膀胱内の圧力を測定する。膀胱内圧 (Pves) のみの測定では、腹圧の上昇との区別がつかないので、肛門からバルーンカテーテルを挿入し直腸圧を腹圧 (Pabd) として測定する。膀胱の収縮圧 (排尿筋圧 : Pdet) は、Pves から Pabd を差し引いた値で計算される (最近の UDS 測定装置のほとんどは、コンピューターにより自動的に計算する)。

1 蓄尿機能評価法

蓄尿時には膀胱は弛緩し、尿道は平滑筋 (内尿道括約筋)、横紋筋 (外尿道括約筋) とともに収縮している。尿意は 150~250 ml くらいたまると感じ (初発尿意量)、最大膀胱容量 (maximum cystometric capacity : MCC) は通常 300~500 ml である。尿道括約筋機能は、尿道横紋筋 EMG (外尿道括約筋が好ましいが、尿道周囲筋、あるいは肛門括約筋で代用することがある) で測定する。外尿道括約筋の特徴は、蓄尿時は常に活動しており、初発尿意量あたりから活動が増強し、最大尿意時でピークとなり、排尿を意図すると全く活動が停止 (筋電図が消失) する。

2 排尿機能評価法

正常では、尿道括約筋の弛緩に続いて排尿筋が収縮 (膀胱内圧が上昇) して、尿が排出される (排尿筋-尿道括約筋協調作用)。排尿障害は、尿流・内圧測定 (プレッシャー・フロースタディ : P/F study) で診断する。

ICS による下部尿路機能分類 (Table 1)

古典的な神経因性膀胱の分類としてよく用いられたものに、Lapides の分類がある。これは、神経因性膀胱を無抑制膀胱、反射性膀胱、自律性膀胱、運動麻痺性膀胱、知覚麻痺性膀胱の 5 種類に分類するものである。この分類は、尿道機能を全く考慮しておらず、特に脊髓病変の部分障害 (不完全損傷) では、障害の時期、高位、部位などにより種々のパターンがみられる²⁾。したがって、現在この分類は推奨されない。現在、下部尿路機能評価の分類としては ICS の用語分類が推奨される。

1 蓄尿機能障害

正常な蓄尿機能では、膀胱内圧は低圧が保たれ、尿道は閉鎖している。したがって、膀胱機能障害としての蓄尿障害は、排尿筋過活動 (DO)、あるいは低コンプライアンス膀胱となる。膀胱内圧測定では、前者が phasic な収縮、後者が tonic な収縮とされているが、特に脊髓損傷の回復期などは、鑑別困難な場合も多い。

仙髄より上位の脊髓病変や脳疾患による核上型神経因性膀胱では、通常排尿筋反射は亢進し、DO がみられる。

膀胱コンプライアンスとは膀胱の伸展性を示す指標で、膀胱内圧測定において、膀胱容量の変化 (ΔV) を、そのときの膀胱内圧 (排尿筋圧) の変化 (ΔP) で除したものである。一般に膀胱コンプライアンスは、最大尿意時の膀胱容量をそのときの内圧の変化、すなわち最大静止圧と初圧との差 (ΔP) で除したものをいう。したがって、低コンプライアンス膀胱では膀胱に尿が貯留していくと膀胱内圧が上昇してしまうために尿がためられず、

ときには溢流性尿失禁が生じることがある。

蓄尿障害での尿道括約筋（尿道固有横紋筋と尿道周囲横紋筋，すなわち骨盤底筋）の機能障害を不全尿道といい，腹圧性尿失禁を引き起こす。

2 排尿機能障害

排尿（排出）障害の原因は，膀胱の収縮が弱い（排尿筋低活動）または収縮しない（排尿筋無収縮）場合と尿道括約筋が十分弛緩しない（閉塞尿道）場合がある。

1. 排尿筋低活動

膀胱の収縮が弱い状態をいい，膀胱の収縮が全くない状態を排尿筋無収縮という。ICSにおける排尿筋低活動は，排尿筋収縮力の低下または収縮時間の短縮で，排尿時間が延長したり，正常な時間内では膀胱をからにできなくなったりすることと定義されている。通常は P/F study により診断し，Pdet が低圧であり，かつ尿流の低下している場合となる。男性の場合には，Shäfer のノモグラムがあり，下部尿路閉塞の重症度を 0～Ⅵの 7 段階に分類しているのみならず，排尿筋の収縮性を ST (strong)，N (normal) +，N－，W (weak) +，W－，VW (very weak) の 6 段階で分類しているので，それに基づき診断することが可能ある。女性の場合は，もともと排尿筋圧が低い状態で排尿しているので，このようなノモグラムで排尿筋低活動を診断するのは困難ある。明確な診断基準はないが，尿流が低下し，腹圧排尿パターンで，排尿筋圧が低下（15～20 cmH₂O 未満）している場合には，排尿筋低活動と診断される。

排尿筋低活動を引き起こす原疾患には，下位腰椎疾患や馬尾神経障害（腰椎ヘルニア，脊柱管狭窄症，二分脊椎），糖尿病などによる末梢神経障害，骨盤内臓器術後（直腸癌，子宮頸癌術後）などがある。先述のように膀胱の排尿筋の収縮は，仙髄（S2-4）を起始核とした副交感神経（骨盤神経）の刺激により起こる。したがって，仙髄の排尿中枢あるいはそれより末梢の馬尾神経，骨盤神経の障害（核・核下型神経因性膀胱）では，排尿筋低活動，排尿筋無収縮が生じる（除中枢膀胱）。蓄尿時には，正常コンプライアンス膀胱の場合と低コンプライアンス膀胱の場合があるが，後者では，膀胱容量の減少，蓄尿時の膀胱の高圧状態（低コンプライアンス膀胱では，尿がたまって膀胱が伸展すると膀胱内圧が高くなる）などから，排尿障害，尿失禁，さらに膀胱尿管逆流や水腎症などの上部尿路障害をきたす危険がある。

核上型神経因性膀胱では DO になるが，DO は蓄尿期の不随意収縮であり，排尿期には，排尿筋を随意的に十分収縮させられず，または収縮を維持させることができずに排尿筋低活動になる場合もある。特に高齢者では，

DO がみられながら排尿筋自身の収縮不全のために排尿筋低活動になることもある（収縮不全型排尿筋過活動 detrusor hyperactivity with impaired contraction：DHIC）。

前立腺肥大症などの下部尿路閉塞では，通常排尿時の排尿筋収縮は高圧になるが，約 25% の症例には排尿筋低活動がみられる。この原因は，閉塞が長期にわたり，過伸展膀胱や膀胱平滑筋の線維化（コラーゲン線維などに置き換わる）が生じるためと考えられている。排尿筋の代償不全の状態になっているもので，残尿も多く，手術による改善も悪いと報告されている。

明らかな原因のない排尿筋低活動の原因の 1 つとして，筋原性（排尿筋自身の収縮力低下）による排尿筋収縮不全が考えられており，排尿筋の電子顕微鏡所見からは，細胞の変性がみられると報告されている。また尿閉の後遺症（800 ml 以上）として，膀胱過伸展，虚血などが原因となり排尿筋低活動になることがある。

2. 閉塞尿道

尿道の原因による排尿障害（閉塞尿道）には，男性における前立腺肥大症や女性における性器脱（骨盤臓器脱）による解剖的な閉塞と，機能的な閉塞がある。機能的閉塞では，DO 時に反射的に収縮してしまう（排尿筋-尿道括約筋協調不全 detrusor-sphincter dyssynergia：DSD）や膀胱収縮時に尿道が弛緩しない（弛緩不全 non-relaxing urethra）がみられる。尿道には平滑筋と横紋筋があるので，DSD にもそれぞれ排尿筋-内尿道括約筋，外尿道括約筋協調不全がみられる²⁾。閉塞尿道では，通常，尿道抵抗が上昇するために排尿時の膀胱内圧は上昇し，尿流が低下する（高圧・低流パターン）。男性の場合には，ICS，あるいは Schäfer のノモグラムにより下部尿路閉塞の有無を診断する。

各種神経疾患における神経因性膀胱の特徴

通常の排尿反射の中枢は橋にあるので，神経因性膀胱はそれより上位の脳病変と脳幹部病変に分けられる。また，脊髄では排尿（膀胱）反射の中枢は仙髄であるので，一般にそれより上位の障害（核上型神経因性膀胱）では排尿反射は亢進し（神経因性排尿筋過活動：NDO），脊髄円錐あるいはそれより末梢の馬尾神経，骨盤神経障害では，排尿反射は消失する。

以下に各神経疾患における特徴的な尿流動態検査所見を述べるが，先述のように必ずしも特徴的な所見がみられるわけではない。また下部尿路障害の原因疾患には，下部尿路閉塞，神経因性膀胱のほかに関質性膀胱炎，心因，薬物による影響があるので，それらを総合的に診断する必要がある。

Fig. 2

The characteristics of lower urinary tract dysfunction in (upper motor neuron) spinal cord lesions in the chronic stage.

Fig. 3

The urodynamic findings of (upper motor neuron) spinal cord lesions in the chronic stage: neurogenic detrusor overactivity and detrusor-external sphincter dyssynergia.

1 脳疾患における神経因性膀胱の特徴

脳疾患における神経因性膀胱の特徴では、蓄尿期では大脳からの脳幹部（特に橋）の排尿中枢への調節がうまく行えないために NDO が生じ、OAB 症状がみられる。また 40% には、蓄尿期に尿道括約筋が不随意に緩んでしまう無抑制括約筋弛緩（不安定尿道）がみられ、さらに尿が漏れやすくなる⁵⁾。しかし、30% の患者では、DHIC のために残尿が生じる。

2 脊椎脊髄疾患における神経因性膀胱の特徴

脊椎脊髄疾患における神経因性膀胱では、特に障害部位による分類が重要となる。脊髓排尿中枢（S2-4）より上位の損傷を核上型、それ以下の下位の損傷を核・核下型と分類する。通常、脊髓円錐は第 1 腰椎に存在するため、第 11 胸椎以上の損傷では核上型、第 2 腰椎以下の損傷では核・核下型の神経因性膀胱となり、第 12 胸椎～第 1 腰椎の損傷では核上型、核・核下型のどちらの神経因性膀胱も起こりうる。また、脊髄疾患による排尿

障害は程度により完全型と不完全型に分類される。不完全損傷では、疾患により種々の神経因性膀胱の特徴がみられる²⁾。

1. 仙髄の排尿中枢より上位の病変（核上型神経因性膀胱）

急性期（脊髄ショック期）：外傷性脊髄損傷などでは、外傷直後には尿意、排尿筋反射が消失し、排尿筋無収縮となる。

回復期：受傷後数週間～数カ月を経て、排尿筋反射が回復し、脊髓レベルでの病的な排尿反射経路が形成される（NDO）。この時期には冷水テスト（ice water test）が陽性となる。外尿道括約筋収縮の回復は排尿筋より早く、排尿筋の反射収縮と同期して収縮する（DSD）。

慢性期（固定期）：この時期には、排尿筋過活動収縮が反射性に起こり（NDO）、反射性尿失禁がみられる。しかし、DSD のために尿排出は中断され、間欠的排尿となり、残尿を生じる。この状態では、膀胱内圧は高压状態（高压排尿、高压蓄尿）となるため、水腎症、膀胱尿管逆流症、腎機能障害、重症尿路感染症などの合併症が起こり得る（Fig. 2, 3）。

2. 核・核下型神経因性膀胱

脊髓円錐または馬尾の障害で起こる。神経学的には、仙髄領域（肛門周囲）の知覚低下や消失、肛門括約筋機能の低下、球海綿体筋反射の低下または消失がみられる。

排尿筋機能では、排尿反射が消失（不完全型では低下）するため、腹圧排尿や排尿困難などの排出障害を示し、残尿の多い場合には溢流性尿失禁が伴うこともある²⁾。UDS ではすべての病期を通して排尿筋無収縮を示し、低コンプライアンス膀胱がみられることもある。不全尿道により腹圧性尿失禁がみられることがあるが、逆に尿道弛緩不全のために排尿困難になる場合もある。しかし不完全型、特に脊柱管狭窄症の 30% や腰椎椎間板ヘルニアの 10% には DO がみられることがあり、種々の排尿障害

Table 3 神経因性膀胱における蓄尿障害に対する治療

I 行動療法 (behavioral therapy)

1. 生活指導 (lifestyle interventions)
 - 1) 体重減少：体重, BMI と尿失禁との関係
 - 2) 過度の運動の制限
 - 3) 禁煙：喫煙→咳 (ニコチンは膀胱収縮を引き起こす)
 - 4) 飲水調節, 炭酸飲料・アルコール摂取を避ける
カフェインを避ける：過活動膀胱を悪化
 - 5) 便秘の改善：膀胱収縮を抑制, いきみが骨盤底筋の収縮を減弱
 - 6) 体位, 姿勢 (足を組む, 後傾)
 2. 計画療法 (scheduled voiding regimes)
 - 1) 膀胱訓練 (bladder training)：できるだけ我慢し徐々に間隔を伸ばす
 - 2) 習慣法 (habit retraining)：排尿パターンに合わせて, もらす前に排尿させる
 - 3) 定時法 (timed voiding)：決まった時間
 - 4) 促し法 (prompted voiding)：治療者が排尿開始を促す
 3. 理学療法 (physical therapies)
 - 1) 骨盤底筋訓練 (pelvic floor muscle training：PFMT)
 - 2) バイオフィードバック訓練
 - 3) 膣コーン
 - 4) 電気・磁気刺激療法
骨盤底電気刺激：ポータブルのため家庭で毎日使用可
干涉低周波：機械は比較的小さいが通院が必要 (週 1~2 回)
仙髄神経電気刺激：埋め込み手術が必要 (侵襲的), 常時刺激
欧米ではある程度確立された効果が報告
磁気刺激：非侵襲的で, 刺激強度が強くてできる
着衣のまま刺激可能. 機械が大がかりで通院が必要 (週 1~2 回)
- II 薬物療法 (Table 2 参照)
- III 間欠 (自己) 導尿 (抗コリン薬との併用)
- IV 手術療法 (重度の排尿筋過活動に対する膀胱拡大術, 不全尿道に対する尿道スリングなど)
- V その他
集尿器, 尿失禁防止器具：パッド, オムツ
留置カテーテル (経尿道的, 膀胱瘻)

をきたす⁶⁾.

神経因性膀胱に伴う合併症

蓄尿障害では DO や低コンプライアンス膀胱などによる頻尿, 尿失禁など, 不全尿道に伴う腹圧性尿失禁などがみられ, 患者の QOL を損なう. 患者の蓄尿症状の訴えは, 排尿症状に比べると強いが, 生命に影響するような上部尿路障害や尿路感染などの合併症は少ない. これに対し排尿障害は, 患者も気づかないことや多少排尿困難があっても訴えない場合も多いが, 上部尿路障害や尿路感染などの合併症のリスクは高い.

1 上部尿路障害：高圧蓄尿・高圧排尿

核上型神経因性膀胱 (特に脊髄障害) による DO に DSD を伴った場合や, 核下型神経因性膀胱による低コンプライアンス膀胱や排尿筋低活動で腹圧・手圧排尿をしている場合には, 高圧排尿により膀胱尿管逆流症や水腎, 尿管症をきたし, 上部尿路機能が障害する危険がある. 膀胱知覚が温存されている症例では, 早めに排尿するこ

とで高圧蓄尿を予防することができるが, 神経因性膀胱では尿意が乏しいために尿がたまりすぎて膀胱内圧が高圧になっても気づかないことが多くなる. 尿漏出時圧 (leak point pressure) が 40 cmH₂O 以上の症例に膀胱尿管逆流症や水腎・尿管症などが発生すると報告されている.

2 尿路感染

排尿 (排出) 障害で残尿が多い場合には, 尿路感染を合併する危険性が高くなる. また低コンプライアンス膀胱を合併した場合には, 膀胱尿管逆流症を伴い, 腎盂腎炎などの重篤な尿路感染症もみられることがある.

神経因性膀胱の治療方針

蓄尿障害と排尿障害の治療方針は全く正反対の治療になる. しかし神経因性膀胱では, 蓄尿, 排尿機能障害の両障害を合併している場合が多いので, そのような場合の治療の目標は, バランス膀胱にすることである. バランス膀胱とは, 十分な膀胱容量 (排尿間隔 2 時間以上)

Table 4 蓄尿障害に有効な薬物

1. 膀胱の収縮を減弱させる薬物	
抗コリン薬	特徴, ムスカリン受容体 (MR) 選択性
適応病名が神経因性膀胱, 不安定膀胱となっている	
オキシブチニン	M ₁ , M ₃ -MR 選択性, カルシウム拮抗作用, 局所麻酔作用を併せもつ
プロピベリン	M ₁ -M ₅ (非選択性) (過活動膀胱の適応もある)
適応病名が過活動膀胱となっている	
トルテロジン	M ₁ -M ₅ (非選択性)
ソリフェナシン	M ₁ , M ₃ -MR 選択性
イミダフェナシン	M ₁ , M ₃ -MR 選択性
直接平滑筋弛緩薬	
フラボキサート	抗コリン作用はないので, 尿失禁を伴わない 頻尿や尿意切迫に使用 (神経因性膀胱の適応はない)
(三環系) 抗鬱薬: イミプラミン, アミトリプテン, クロミプラミン	
α_1 -AR 遮断薬: ウラピジル (エブランチル [®]) が神経因性膀胱で唯一保険適応	
新しい作用機序の薬物	
β_3 -アドレナリン受容体刺激薬 (ミラベグロン): 神経因性膀胱での効果は確立されていない	
非コリン・非アドレナリン (non-cholinergic, non-adrenergic: NANC) 性の伝達物質: ATP, VIP, タキヒニン, プロスタグランジン, セロトニン, ヒスタミン, 内因性オピオイド, ガラニン, 神経ペプチド Y	
カリウム開口薬 (K ⁺ -channel opener)	
求心路に作用: ATP, プロスタグランジン, タキヒニン, NO, バニロイド膀胱内注入 (カプサイシン, レシニフェラトキシン [RTX])	
ボツリヌス毒素膀胱壁内注入	
中枢神経系の伝達物質: グリシン, γ -aminobutyric acid (GABA), グルタミン酸, ドーパミン, オピオイド, アセチルコリン, ノルアドレナリン, セロトニンなど	
2. 尿道の収縮を増強させる薬物	
尿道平滑筋の収縮を増強させる薬物	
エフェドリン, ミドドリン, 三環系抗鬱薬 (末梢のノルアドレナリンの再取り込み阻害作用による)	
尿道横紋筋の収縮を増強させる薬物	
クレンプテロール (唯一保健適応)	

があり, 残尿率 20%以下 (100 ml 以下) で, 失禁がない状態である²⁾.

1 蓄尿障害に対する治療

膀胱機能障害に対しては, 排尿筋の収縮を減弱させる治療を行う. 尿道 (括約筋) の障害 (不全尿道) に対しては, 括約筋の収縮性を高める治療を行う.

1. 行動療法 (排尿のリハビリテーション) (Table 3)

生活指導, 計画療法 (広義の膀胱訓練), 理学療法 (骨盤底筋体操, バイオフィードバック訓練, 電気・磁気刺激療法) がある (Table 3).

電気・磁気刺激療法 (neuromodulation): 膀胱・尿道を支配する抹梢神経を種々の方法で刺激し, 神経機能変調により膀胱・尿道機能の調整を図る治療法である⁷⁾. 排尿筋過活動に対しては, 骨盤底筋あるいは皮膚を介して陰部神経などの求心性神経を刺激し, 反射性に骨盤神経の抑制と下腹神経の刺激により膀胱収縮を抑制する機序が考えられている.

2. 排尿筋収縮を抑制する薬物療法 (Table 4)

抗コリン薬: 排尿筋収縮を減弱する効果と, 膀胱知覚を抑制する効果がある. その副作用として, 唾液分泌腺

の抑制による口内乾燥, 消化管平滑筋抑制による便秘, 虹彩の抑制による羞明, 排尿筋反射抑制による排出障害, 尿閉などがみられ, 閉塞隅角緑内障, 腸管閉塞, 重症下部尿路通過障害, 重篤心疾患のある患者は禁忌である.

従来から使用されているオキシブチニンやプロピベリンは神経因性膀胱適応病名となっているが, 新たに開発されたトルテロジン, ソリフェナシン, イミダフェナシンは過活動膀胱が適応病名となっており, 厳密には神経因性膀胱には適応がない. しかし, 抗コリン薬としての作用機序は同様であると考えてよい.

三環系抗鬱薬: イミプラミンなどの三環系抗鬱薬は, 中枢性および末梢性抗コリン作用をもつほか, 抗セロトニン, 抗カルシウム作用による平滑筋弛緩作用および局所麻酔作用をもつが, 抗コリン薬に比べると抗コリン作用は弱い.

α_1 -アドレナリン受容体 (AR) 遮断薬 (α_1 -ブロッカー): 正常な膀胱では, 膀胱体部には β -AR が優位に存在するが, 下部尿路閉塞や神経因性膀胱などでは, α -AR 刺激作用による DO や低コンプライアンス膀胱が生じるという報告がある. 著者らの経験では, NDO に対す

るの改善例は 12~25%であった⁸⁾。

β_3 -AR 刺激薬：膀胱体部には β -AR が優位に存在し、 β -AR 刺激薬は、膀胱を弛緩させる作用がある。 β_{1-3} -AR までのサブタイプの存在が確認されているが、ヒト膀胱では β_3 -AR がおもであると報告されている⁴⁾。ミラベグロンが過活動膀胱に保険適応となったが、神経因性膀胱に対する有用性は証明されていない。

バニロイド：レシニフェラトキシシン (RTX)、カプサイシン (膀胱内注入) 療法：温痛覚を伝達する無髄知覚神経 (C 線維) を選択的に刺激し、高濃度では脱感作作用により、長時間刺激に反応しない状態を維持する作用を有する。脊髄損傷後の排尿筋過活動は膀胱粘膜下に分布する C 線維の活性化が関与するため、C 線維に対する脱感作作用を応用して、カプサイシンや RTX を膀胱内に注入して膀胱粘膜下に分布する C 線維を選択的に遮断することによって治療する新しい試みがなされている。

ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法：化学的に脱神経を起こし、コリン作動性神経からのアセチルコリンの放出を抑えることで膀胱の収縮を抑制する。求心性神経にも作用し、神経伝達物質の放出の抑制効果も有する。神経因性排尿筋過活動に対しては、脊髄損傷、多発性硬化症、脳血管障害で 70~80%の改善が報告されている。

3. 不全尿道に対する薬物療法

尿道括約筋には平滑筋と横紋筋がある。それぞれの収縮性を増強する目的で Table 2 のような薬物がある。この中で唯一保健適応があるのはクレンプテロールのみであるが、不全尿道を伴った腹圧性尿失禁に対しての効果は高くない。

② 排尿障害に対する治療

排尿障害の治療目的は、膀胱の収縮を増強させる、あるいは尿道の抵抗を減弱させる治療となる。

1. 行動療法

脊髄損傷などによる排尿筋過活動 (従来の反射膀胱) や排出障害を伴った症例に対しては、従来下腹部などを叩打 (tapping) するなどして排尿反射を誘発する排尿誘導法が行われてきた。しかし、DSD があり、排尿時の抵抗が高くなる場合は、この誘導法により高圧排尿を助長するので行うべきではない。DHIC では、叩打法などで排尿が誘発されたときに腹圧、手圧法を行うとより有効な排尿が得られる場合がある。

2. 薬物療法

低活動膀胱に対する薬物療法は、膀胱の収縮を目的としてコリン作動薬が用いられるか、腹圧、手圧排尿による排尿時の尿道抵抗を減弱する目的で、 α_1 -AR 遮断薬が用いられる²⁾。

コリン作動薬：排尿筋収縮を増強させる薬物としては、コリン作動薬ベサネコールやジスチグミンがある。いずれのコリン作動薬も、ムスカリン受容体のみでなくニコチン受容体も刺激する作用があり、壁内神経節を刺激し、ノルアドレナリンの放出を促進させることにより、尿道平滑筋を収縮させるため、膀胱出口部の閉塞を増強して、排出障害が改善しないことが報告されている。このような場合には、尿道抵抗を減弱させる α_1 -AR 遮断薬を併用すると有効とされているが不十分な場合も多い²⁾。副作用は、腹痛、下痢などであるが、発汗、縮瞳、呼吸困難などを示すコリン作動性クリーゼは危険である。

α_1 -AR 遮断薬：排尿筋低活動では腹圧・手圧排尿をする場合が多いが、尿道の弛緩が不完全であるためや、腹圧によりかえって尿道抵抗が増加してしまうために排尿困難となる場合もある。その場合、尿道抵抗を減弱させる目的で α_1 -AR 遮断薬が有効である⁸⁾。現在、低活動膀胱による神経因性膀胱に保険適用があるのはウラピジルのみである。

3. 尿道留置カテーテル、尿路変更術

蓄尿障害、排出障害を含め、排尿管理の最終手段として選択される。尿道カテーテル留置は、短期的には問題がないが、長期留置においては、尿路感染、萎縮膀胱、尿道瘻などの合併症をきたすので避けるべきである。特に男性では、長期留置例の合併症が問題となるので、留置カテーテルが避けられない場合は、膀胱瘻のほう望ましい。

4. 間欠 (自己) 導尿：clean intermittent (self)-catheterization [CI(S)C]

排出障害や溢流性尿失禁の患者に対し行う。特に低コンプライアンス膀胱や DSD を伴った DO には、高圧排尿による上部尿路障害や残尿に伴う尿路感染を予防するうえで重要である。しかし、神経因性膀胱では排出障害と蓄尿障害の両者を伴う場合も多く、また治療の合併症として残尿が増加する場合もある。このような場合には、排出障害に対し間欠導尿を施行し、蓄尿障害に対し抗コリン薬を併用する方法が有用である。

手術療法

保存的治療法が無効であり、重度の蓄尿障害や合併症 (膀胱尿管逆流症や腎機能障害) の危険のある症例に適応がある。排尿筋過活動に対しては、回腸や結腸を利用した膀胱拡大術や膀胱筋層切開術が行われる。前者では、回腸を脱管空化させて横切開した膀胱に縫い合わせる “clam cystoplasty” などが行われている。腹圧性尿失禁に

対しては，尿道スリング（TVT，TOT など）やコラーゲン尿道周囲注入法，人工括約筋などが行われている．神経因性膀胱に対しても有効な場合はあるが，不全尿道のみの症例が多くないので，適応となる症例は少ない．

文 献

- 1) Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al : The standardisation of terminology in lower urinary tract function : Report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* **21** : 167-178, 2002
- 2) 服部孝道，安田耕作，山西友典，他：神経疾患による排尿障害ハンドブック．三輪書店，東京，1998
- 3) Yamanishi T, Chapple CR, Chess-Williams R : Which muscarinic receptor is important in the bladder? *World J Urol* **19** : 299-306, 2001
- 4) Yamanishi T, Yasuda K, Kitahara S, et al : Effects of 138-355, a beta 3-adrenoceptor selective agonist, on relaxation of the human detrusor muscle in vitro. *Neurourol Urodyn* **25** : 815-819, 2006
- 5) Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, et al : Micturitional disturbance after acute hemispheric stroke : analysis of the lesion site by CT and MRI. *J Neurol Sci* **137** : 47-56, 1996
- 6) Yamanishi T, Yasuda K, Sakakibara R, et al : Detrusor overactivity and penile erection in patients with lower lumbar spine lesions. *Eur Urol* **34** : 360-364, 1998
- 7) Yamanishi T, Kamai T, Yoshida K : Neuromodulation for the treatment of urinary incontinence. *Int J Urol* **15** : 665-672, 2008
- 8) Yamanishi T, Yasuda K, Homma Y, et al : A multicentre placebo-controlled, double-blind trial of urapidil, an alpha-blocker, on neurogenic bladder dysfunction. *Eur Urol* **35** : 45-51, 1999