

3. 高齢者における脳疾患と排尿機能障害

榊原 隆次¹⁾ 舘野 冬樹¹⁾ 岸 雅彦¹⁾
露崎 洋平¹⁾ 内山 智之²⁾ 山本 達也²⁾

要約 高齢者に多い中枢疾患として、血管性尿失禁、正常圧水頭症、パーキンソン病の排尿障害について述べた。これらの疾患では過活動膀胱（OAB）が高頻度にみられ、特に、高齢者 OAB の原因として血管性失禁の頻度が高く、OAB のみで発症することも少なくない。OAB に対して抗コリン薬を用いる際は、薬剤の中枢への移行に注意しながら治療すると良いと思われる。

Key words : 過活動膀胱, 脳卒中, 脳血管性失禁, 正常圧水頭症, パーキンソン病

(日老医誌 2013; 50: 446-452)

はじめに

神経疾患はしばしば排尿障害をきたすことが知られており、典型的には、糖尿病などの末梢神経疾患（ニューロパチーともいう）では尿意低下と残尿を、脊髄疾患では残尿と頻尿の両方を、中枢疾患では尿意切迫・頻尿などの過活動膀胱（overactive bladder, OAB）をきたすことが多い。本稿では、高齢者に多い中枢疾患として、血管性尿失禁、正常圧水頭症、パーキンソン病の排尿障害について述べる。

血管性尿失禁

概念と病因：

脳血管障害は、全国で136万人の患者があり、65歳以上の高齢者の入院の原因としては、悪性新生物・心疾患を抜いて、本邦で最も多い。原因の多くは、いわゆる生活習慣病であり、動脈の粥状硬化（アテローム硬化）による血栓が脳動脈を閉塞させることによる。動脈硬化の危険因子としては、インスリン抵抗性をベースとした肥満、糖尿病、高血圧、高脂血症に加えて、喫煙、飲酒などが良く知られている。病型としては、出血や梗塞により、急激に片麻痺や意識障害をきたす脳卒中が代表的

である。脳卒中の約半数に排尿障害、とくにOABがみられることが知られている¹⁾。

一方、高齢者の大脳白質変化（white matter disease, WMD）が、近年、脳ドックの普及等により広く注目されている。脳MRI画像でグレード4/9以上、体積>1.5 mL以上のWMDは、55歳以上一般人口の約10%（7.6～24%）に認められる。WMDは高齢者に多く、脳卒中と同様に、動脈硬化の危険因子（喫煙、高血圧、高脂血症、メタボリック症候群、頸動脈プラーク、CAVI [脈波による血管硬化度]、アンギオテンシン変換酵素遺伝子多型など）を有するものに多い。病理では、虚血に伴う脱髄が認められる。WMDの症状として、(脳)血管性パーキンソン症候群（vascular parkinsonism）、(脳)血管性認知症（vascular dementia）と共に、近年、(脳)血管性尿失禁（vascular incontinence）をきたすことが知られるようになってきた。WMDは高齢者に非常に多いことから、高齢者OABの原因として血管性尿失禁が注目される²⁾。

排尿症状・検査：

脳卒中全体における、発病3カ月以内の下部尿路症状（lower urinary tract symptom, LUTS）の頻度は、著者らの検討では72名中38名（53%）であった（蓄尿症状のみ18名（25%）、排出症状のみ5名（13%）、両症状15名（21%））(表1)¹⁾。またMRI/CT画像上、前頭葉の病変で排尿症状が有意に多く、後方病変による症状すなわち感覚失語、同名半盲のある患者では排尿症状がほとんどみられなかった¹⁾。

WMLでのLUTSの頻度として、夜間頻尿は75%と

Bladder dysfunction and brain disease in the elderly

1) Ryuji Sakakibara, Fuyuki Tateno, Masahiko Kishi, Yohei Tsuyusaki : 東邦大学医療センター佐倉病院神経内科

2) Tomoyuki Uchiyama, Tatsuya Yamamoto : 千葉大学神経内科

表1 脳卒中と排尿症状

排尿症状	38/72 (53%)
蓄尿症状	
夜間頻尿	26 (36%)
切迫性尿失禁	21 (29%)
尿意切迫感	17 (24%)
日中頻尿	13 (13%)
遺尿症	4 (6%)
排出症状	
排尿困難感	18 (25%)
残尿	4 (6%)

(文献1より引用)

非常に高頻度であり、MRIでの4段階法³⁾に従うと、夜間頻尿は grade 1で60%；grade 2で58%；grade 3で93%；grade 4で91%と、gradeが上がるほど増加していた。同様に、切迫性尿失禁は40%にみられ、grade 1で33%；grade 2で25%；grade 3で57%；grade 4で45%と、gradeが上がるほど増加していた。これらのOABの頻度は、歩行障害、認知症よりも高頻度であった(図1)⁴⁾。すなわち、WMDでOABが初発症状になる場合があると思われ、注意が必要と考えられる⁴⁾。

病態生理：

排尿には脳の様々な部位が関与していると考えられる

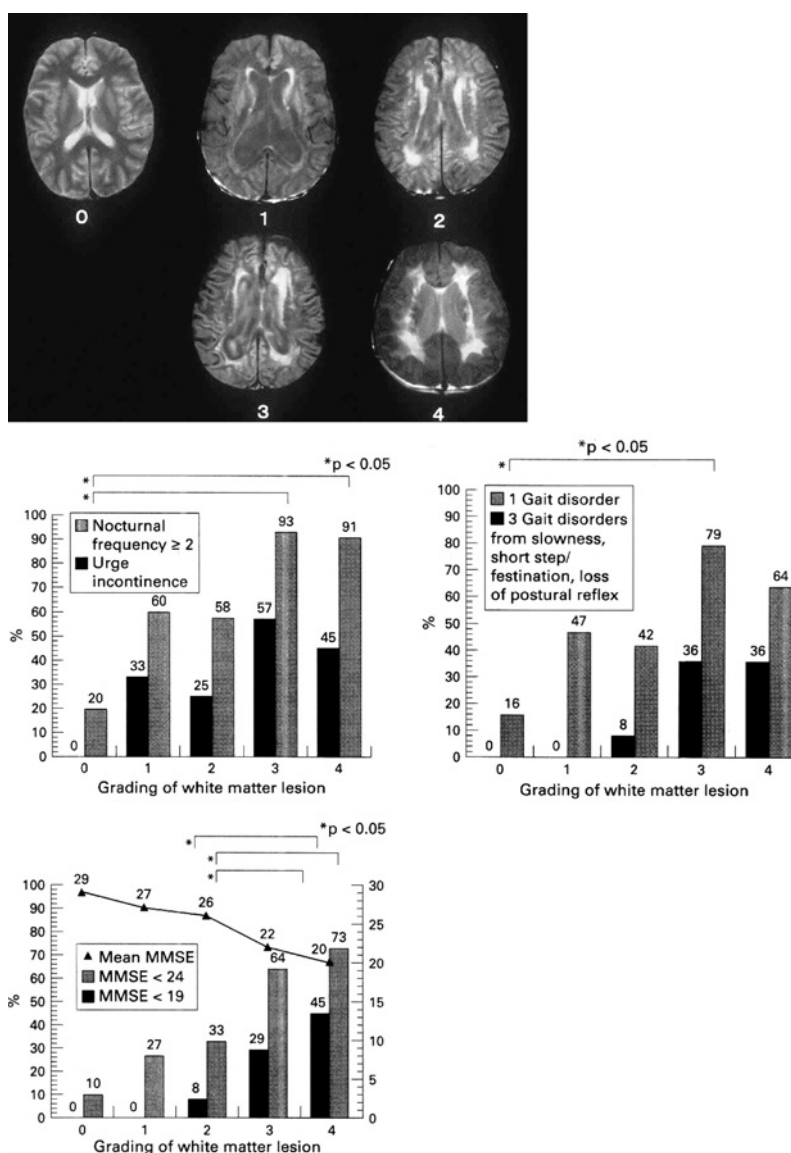


図1 高齢者の白質病変 (white matter disease, WMD) と過活動膀胱 (OAB)

WMDが顕著なものでOABがより目立っていた。これらのOABの頻度は、歩行障害、認知症よりも高頻度であった。

(文献4より引用)

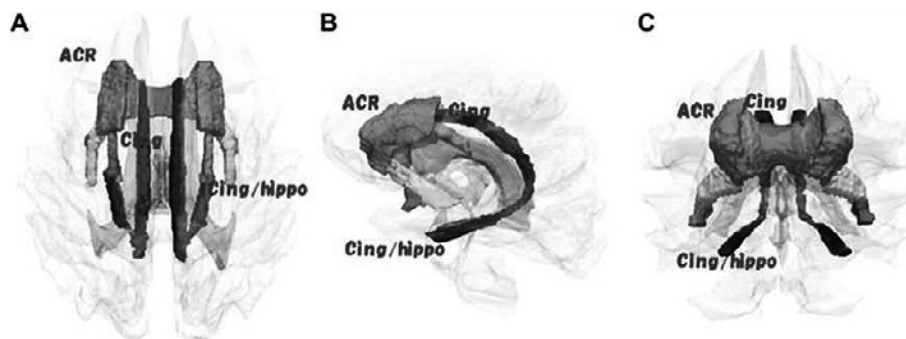


図2 高齢者の白質病変 (white matter disease, WMD) と過活動膀胱 (OAB)

WMDの中で特にACRなどの前方病変が尿失禁と関連していた。

(文献9より引用)

■右下前頭部と関連線維 (前放線冠, 上前頭後頭線維束) の白質変化が, 尿失禁, 尿失禁重症度, 尿失禁困窮度と相関していた。

ACR, Anterior corona radiata 全部放線冠; Cing, Cingulate gyrus 帯状回; Cing/hippo, Cingulate hippocampal portion 帯状回/海馬部。

が, 脳卒中の症例から考えると特に, 前頭葉が深く関わっていると考えられる。WMDの病変は広汎であるが, 特に前頭葉で高度にみられ⁵⁾, 脳血流も前頭葉で低下していることが知られている⁶⁾。

前頭葉については, 古くから排尿との関連性が指摘されており, AndrewとNathanらは1964年に, 前頭葉内側面で帯状回を含む部位の血管障害, 腫瘍で排尿障害をきたすと報告した⁷⁾。近年の機能的脳画像による検討でも, 前頭葉・帯状回での賦活が報告されている⁸⁾。前頭葉病変でOABを呈することが多いことから, 総じて, 前頭葉は排尿反射に抑制的に作用していると考えられている⁵⁾。最近, Kuchelらは, WMDの中で特に前方病変が尿失禁と関連することを報告している (図2)⁹⁾。

治療:

WMDの予防, 進行防止のために, 生活習慣病/動脈硬化の危険因子の管理をまず行う。WMDに対して, アスピリンなどの抗血小板薬を使用するか否かについては, 議論のあるところである。特にMRIで微小出血 (microbleeds) がみられる場合は, 慎重に投与する必要がある²⁾。OABに対して, 抗コリン薬: プロピペリン, トルテロジン, ソリフェナシン, イミダフェナシンなどを投与する。その場合, 認知機能への影響を考え, 血液脳関門 (blood-brain barrier, BBB) を通過しにくい薬剤を選ぶと良いと思われる¹⁰⁾。

正常圧水頭症

概念と病因:

正常圧水頭症 (normal-pressure hydrocephalus, NPH) は高齢者に多い疾患であり, 歩行障害・認知症・尿失禁

を3徴とする¹¹⁾。脳室拡大に加えて, タップテスト陽性 (脳脊髄液を30ml採取後の症状の軽快) が得られる場合, シェント手術を施行すると症状が改善する。NPHの原因はいまだ明かでないが, 髄液中 leucine-rich α 2 glycoprotein などの上昇が知られている。NPHの頻度は, 65歳以上の地域住民によるMRIの検討で約1% (0.51~2.9%) とされ, WMDの1/10程度と考えられる¹²⁾。

排尿症状・検査:

我々がiNPH42名で検討したところ, LUTSが93%にみられた。その内容は, 蓄尿症状すなわちOABが93% (夜間頻尿64%, 尿意切迫感64%, 切迫性尿失禁57%, 昼間頻尿36%), 排出症状が71% (排尿開始遅延50%, 排尿時間延長/尿線の狭小50%, 残尿感29%, 腹圧排尿21%, 間欠排尿14%) とOABが多く, 切迫性尿失禁よりも夜間頻尿, 尿意切迫感が多く, 一部の患者は夜間頻尿, 尿意切迫感のみを呈していた。ウロダイナミクスでは, 蓄尿期の初発尿意量は134.1mlとほぼ正常だが, 膀胱容量は200mlと低値を示した (健常対照では平均405ml)。同時に排尿筋過活動 (DO) が95%に認められた。

病態生理:

NPHの脳室拡大は広汎性であるが, 脳血流による検討では, 前頭葉の血流低下が知られている¹²⁾。我々は100名のiNPH患者にSPECTを施行して検討したところ, 排尿障害と, 右優位両側前頭葉皮質・左下側頭回の血流低下との間に相関がみられた¹³⁾ (図3)。この結果は, NPHにて, 排尿抑制的に働く前頭葉排尿中枢の機能が低下し, DOをきたしたことを示唆すると思われる。

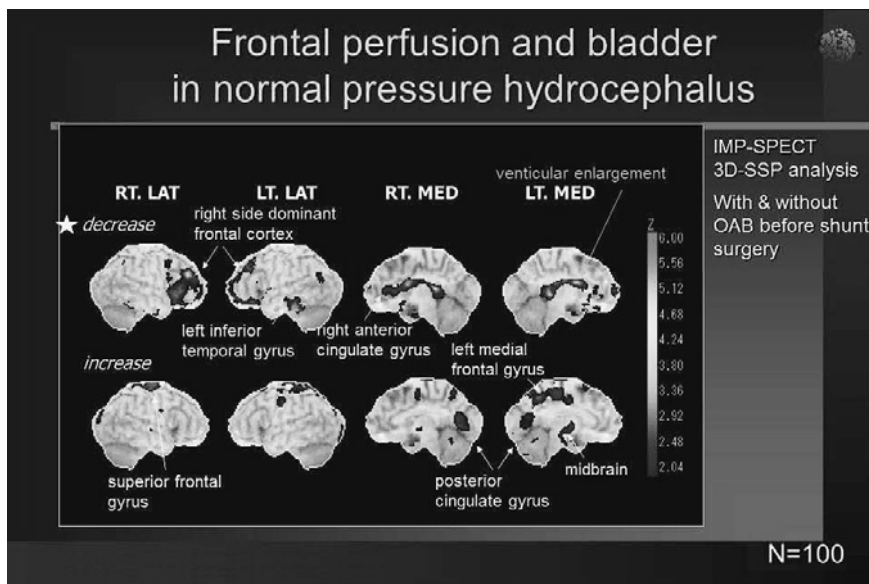


図3 正常圧水頭症でのOABと関連した脳血流の変化
OABの顕著なもので前頭葉血流がより低下していた。
(文献13より引用)

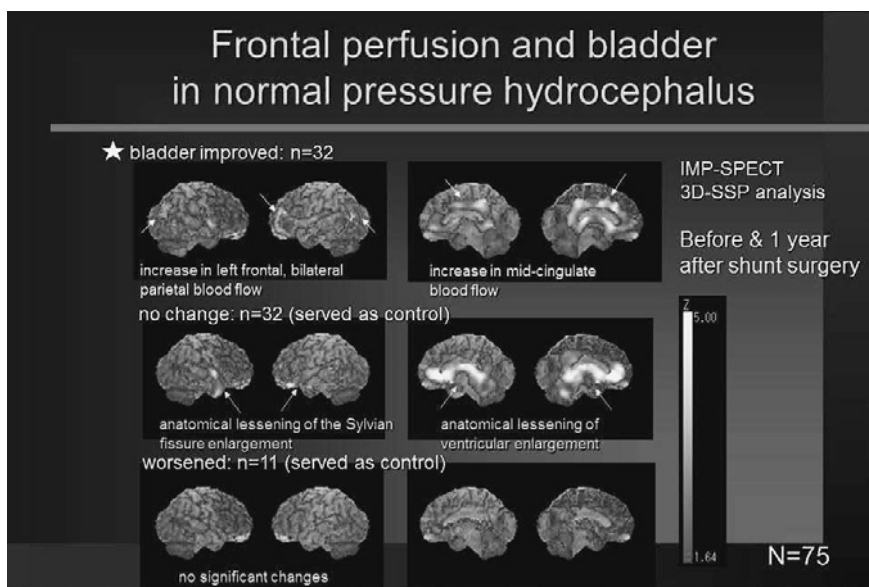


図4 正常圧水頭症でのシャント手術後のOAB改善と関連した脳血流の変化
OAB改善の顕著なもので前頭前野・帯状回中部血流が回復していた。

治療：

シャント手術後のOAB/尿失禁の改善率は20～80%とされ、特にOAB/尿失禁改善群で、シャント手術後に前頭前野・帯状回中部の血流が改善していた(図4)。シャント手術後症状が残るもの、またはシャント手術ができない患者に対して、最近、漢方薬の五苓散(アクアポリン阻害作用が知られる)が試みられている。

パーキンソン病

概念と病因：

パーキンソン病(Parkinson's disease, PD)は、厚生労働省の定める特定疾患(いわゆる神経難病)の一つであり、中高年者に発病し、緩徐に安静時の振戦、筋固縮、歩行障害などをきたす。PDの原因はまだまだ明かでない

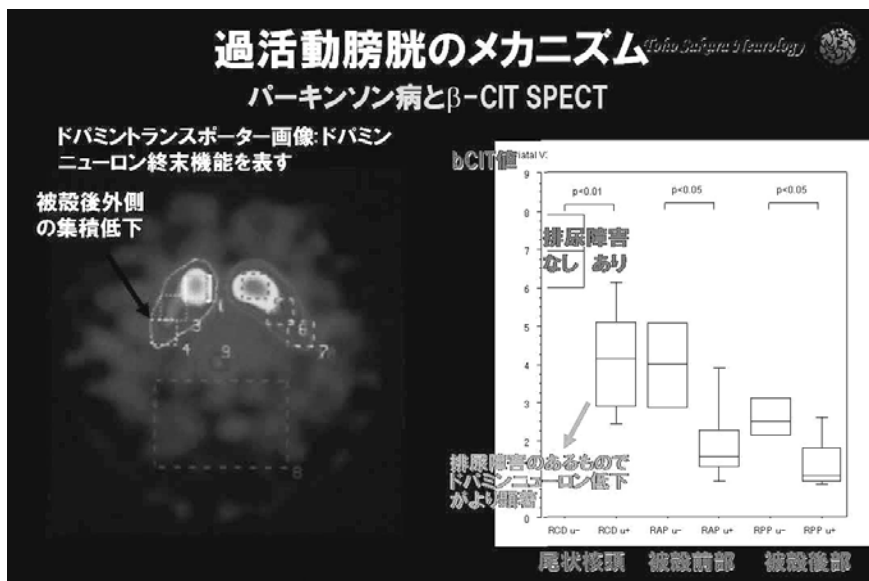


図5 パーキンソン病のOABと β -CIT SPECT
排尿障害 (OAB) のあるもので脳内ドパミン低下がより顕著であった。
(文献14より引用)

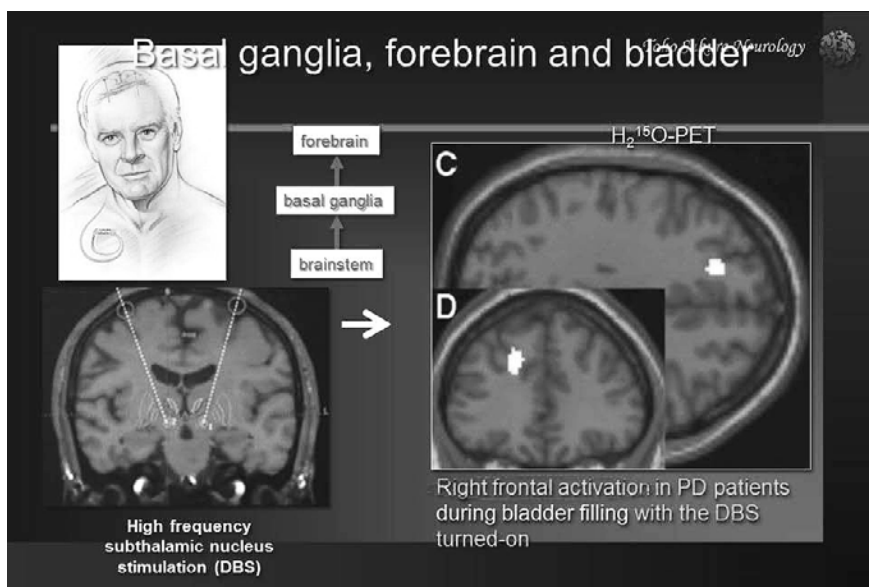


図6 パーキンソン病のOABと β -CIT SPECT
PDでは、蓄尿期の前頭前野賦活が低下しており、深部脳刺激により、OABの改善と共に、前頭前野が賦活される。
(文献13より引用)

が、家族性/若年発症例で遺伝子異常が注目されている。病理学的には、 α -サイヌクレイン陽性のレビー小体およびニューロン変性が、黒質緻密層 (ドパミンニューロン)、青斑核、迷走神経背側核などにみられる。PDは、運動障害以外に、多彩な症状を来すことが最近知られるようになってきた。

排尿症状・検査：

PDの排尿障害に関して、コントロールスタディによると、LUTSは27~63.9%にみられ、健常対照群より有意に多かった¹⁴⁾。このうち夜間頻尿が60%以上と最も多く、続いて尿意切迫感が33~54%、昼間頻尿が16~36%、尿失禁が26~28.5%にみられた。すなわち、PD

の排尿症状はOABが主体であるといえる。ウロダイナミクスでは、排尿筋過活動（DO）が45～93%と高頻度に認められ、PDの蓄尿障害の主な病態機序といえる¹⁴⁾。一方、残尿や排尿筋括約筋協調不全は、ほとんど認められなかった。

病態生理：

脳内ドパミンは、線条体レベルではD1様受容体を介して排尿反射を抑制すると考えられる。PDのDOは、黒質-線条体ドパミンD1直接路の障害が一因と考えられる（図5）。しかし、臨床での検討では、エルドパ投与急性期にOABが増悪する一方、慢性期に軽快する例があり、ドパミンと排尿機能の解明には更なる検討が必要と思われる¹⁴⁾。PDでは、蓄尿期の前頭前野賦活が低下しており、深部脳刺激により、OABの改善と共に、前頭前野が賦活される¹⁵⁾（図6）。これは、PDのDOに、前頭葉-線条体系の障害が関与していることを示唆するように思われる。

治療：

未治療PD患者のOABは、エルドパ、ドパミン受容体刺激薬のみで少し様子を見ると良いと思われる。変化がみられない場合、またOABが目立つ場合は、上述したBBBを通過しにくい抗コリン薬を用いる¹⁶⁾。

おわりに

高齢者に多い中枢疾患として、血管性尿失禁、正常圧水頭症、パーキンソン病の排尿障害について述べた。これらの疾患ではOABが高頻度にみられ、特に、高齢者OABの原因として血管性尿失禁の頻度が高く、OABのみで発症することも少なくない。OABに対して抗コリン薬を用いる際は、薬剤の中枢への移行に注意しながら治療すると良いと思われる。

文 献

- 1) Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, Yamanishi T: Micturitional disturbance after acute hemispheric stroke: analysis of the lesion site by CT and MRI. *J Neurol Sci* 1996; 137: 47-56.
- 2) Sakakibara R, Panicker J, Fowler CJ, Tateno F, Kishi M, Tsuyusaki Y, et al: "Vascular incontinence": incontinence in the elderly due to ischemic white matter changes. *Neurology International* 2012: in press.
- 3) Brant-Zawadzki M, Fein G, Van Dyke C, Kiernan R, Davenport L, de Groot J: MR imaging of the aging brain: patchy white-matter lesions and dementia. *AJNR* 1985; 6: 675-682.
- 4) Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Yamanishi T: Urinary function in the elderly with and without leukoariosis; in relation to cognitive and gait function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 658-660.
- 5) Hentschel F, Damian M, Krumm B, Froelich L: White matter lesions—age-adjusted values for cognitively healthy and demented subjects. *Acta Neurol Scand* 2007; 115: 174-180.
- 6) Hanyu H, Shimuzu S, Tanaka Y, Takasaki M, Koizumi K, Abe K: Cerebral blood flow patterns in Binswanger's disease: a SPECT study using three-dimensional stereotactic surface projections. *J Neurol Sci* 2004; 220: 79-84.
- 7) Andrew J, Nathan PW: Lesions of the anterior frontal lobes and disturbances of micturition and defaecation. *Brain* 1964; 87: 233-262.
- 8) Fowler CJ, Griffiths DJ: A decade of functional brain imaging applied to bladder control. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 49-55.
- 9) Kuchel GA, Moscufo N, Guttmann CR, Zeevi N, Wakefield D, Schmidt J, et al: Localization of brain white matter hyperintensities and urinary incontinence in community-dwelling older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64: 902-909.
- 10) Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, Kishi M: Dementia and lower urinary dysfunction: with a reference to anticholinergic use in elderly population. *Int J Urol* 2008; 15: 778-788.
- 11) Hakim S, Adams RD: The special clinical problem of symptomatic occult hydrocephalus with normal cerebrospinal pressure. *J Neurol Sci* 1965; 2: 307-327.
- 12) Sakakibara R, Panicker J, Fowler CJ, Tateno F, Kishi M, Tsuyusaki Y, et al: "Vascular incontinence" and normal-pressure hydrocephalus: two common elderly incontinence with brain etiologies. *Current Drug Therapy* 2012: in press.
- 13) Sakakibara R, Uchida Y, Ishii K, Kazui H, Hashimoto M, Ishikawa M, et al; the members of SINPHONI (Study of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus On Neurological Improvement): Correlation of right frontal hypoperfusion and urinary dysfunction in iNPH: A SPECT study. *Neurourol Urodyn* 2011 Oct 28. [Epub ahead of print].
- 14) Sakakibara R, Tateno F, Kishi M, Tsuyuzaki Y, Uchiyama T, Yamamoto T: Pathophysiology of bladder dysfunction in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2011 Oct 10. [Epub ahead of print].
- 15) Herzog J, Weiss PH, Assmus A, Wefer B, Seif C, Braun PM, et al: Improved sensory gating of urinary bladder afferents in Parkinson's disease following subthalamic stimulation. *Brain* 2008; 131 (Pt 1): 132-145.
- 16) 服部孝道, 安田耕作, 山西友典, 榎原隆次: 神経疾患による排尿障害ハンドブック, 三輪書店, 東京, 1998.

理解を深める問題

問題1. 脳疾患でみられる排尿障害の形はどれか. 1つ選べ.

- a 過活動膀胱
- b 低活動膀胱
- c 低コンプライアンス膀胱
- d 尿意の低下
- e 排尿筋括約筋協調不全

問題2. 排尿筋過活動をきたす疾患はどれか. 3つ選べ.

- a 糖尿病性ニューロパチー
- b 腰椎症
- c 脳卒中
- d 正常圧水頭症
- e パーキンソン病

問題3. 動脈の粥状硬化 (アテローム硬化) の危険因子でないものはどれか. 1つ選べ.

- a インスリン抵抗性
- b メタボリック症候群
- c 糖尿病
- d ビタミン B1 欠乏
- e 高脂血症

問題4. 正常圧水頭症の3徴を選べ.

- a 歩行障害
- b 認知症
- c 尿失禁
- d 痛み
- e 視力障害

問題5. パーキンソン病の記述で誤っているものはどれか. 1つ選べ.

概念と病因:

- a 中高年者に発病する
- b 安静時の振戦, 筋固縮, 歩行障害をきたす
- c 病理学的特徴としてレビー小体がみられる
- d 主な病変は白質である
- e 治療薬としてエルドーパが有効である