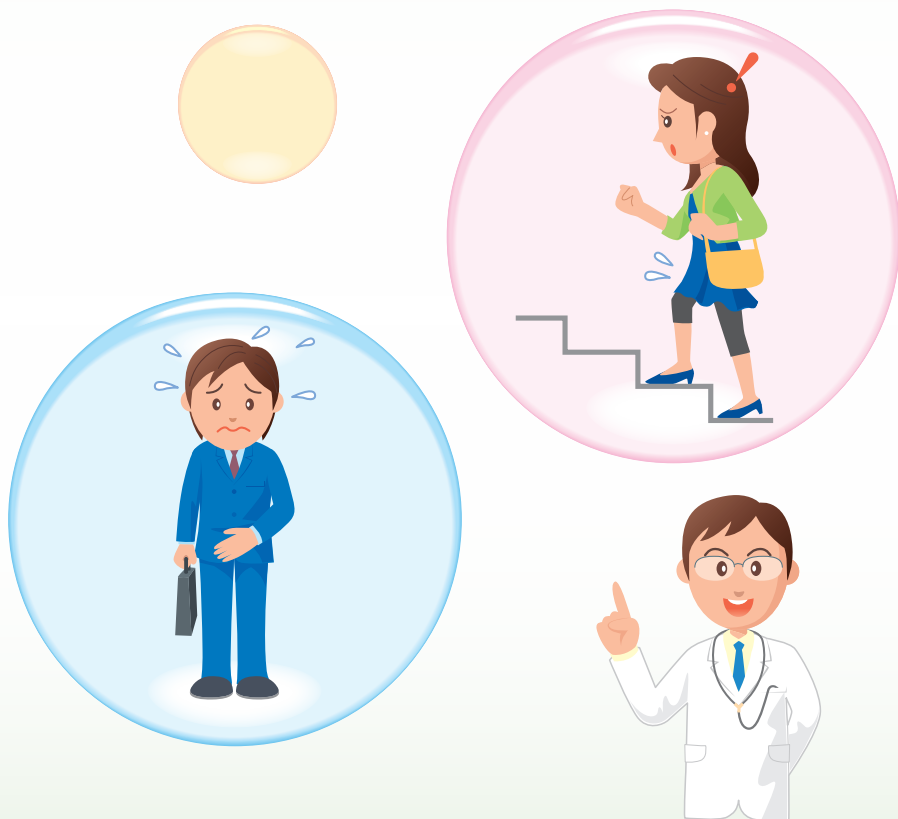


わたくしたちの健康読本

排尿障害

50



長野県医師会

目次

CONTENTS

1. はじめに	3
2. 下部尿路症状	4
3. 疫学	5
4. 排尿の仕組み	6
5. 下部尿路機能の分類	7
6. 蓄尿障害の疾患・病態・治療	8
① 腹圧性尿失禁	8
② 切迫性尿失禁と過活動膀胱	10
I. 抗コリン薬	13
① トルテロジン	13
② ソリフェナシン	13
③ イミダフェナシン	13
④ プロピペリン	14
⑤ フェソテロジン	14
⑥ オキシブチニン経皮吸収型製剤	14
II. β 3アドレナリン受容体作動薬	15
ミラベグロン	15
7. 排尿障害の疾患・病態・治療	16
① 前立腺肥大症	16
② 神経因性膀胱	17
8. おわりに	18

自分だけで判断しない、
必ず医師に相談する



1 はじめに

排尿機能は尿を膀胱に貯める働き（蓄尿）と尿道から体外に出す働き（排出）とに分かれています。排尿障害はいつ起こるかにより蓄尿時と排出時の2種類の障害に区分されます。

前者に対する用語は蓄尿障害が単一的に使われています。後者は定まったものがなく、排尿障害あるいは排出障害のどちらかが使われています。本稿では排出障害を使用せずに、排尿障害を蓄尿時と排出時の両者について用いるとともに、排出時の障害についても用いています。

排尿障害は患者自身も家族からも軽視されがちで、QOL（生活の質）が高度に損ねられているにもかかわらず、医療機関への受診をためらっている場合が多く、啓蒙活動の推進が必要です。

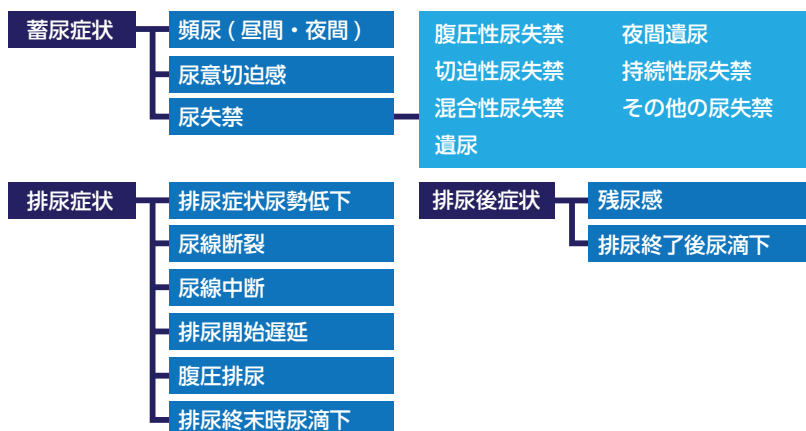


2 下部尿路症状

蓄尿症状、排尿症状、排尿後症状の3種類に区分されています(表1)。蓄尿症状は頻尿、尿意切迫感、尿失禁とに分かれます。昼間頻尿は日中の排尿回数が多いもので、夜間頻尿は夜間に排尿のために1回以上起きるものです。尿意切迫感は急に生じる抑えられないような強い尿意で我慢がむずかしいものです。尿失禁は尿が漏れるもので、腹圧性尿失禁は労作時または運動時、もしくはくしゃみまたは咳の際に、尿が漏れるものです。一方、切迫性尿失禁は尿意切迫感と同時または尿意切迫感の直後に、不随意に尿が漏れるものです。

排尿症状では尿勢低下が勢いの弱いもので、尿線断裂は尿線が1本ではなく分かれて飛びちることで、尿線中断は排尿の途中でとぎれるものです。排尿開始遅延は排尿の準備ができてから開始までに時間がかかることで、腹圧排尿は排尿の時にお腹に力を入れるもので、排尿終末時尿滴下は尿がおわりぎわに勢いが弱まり滴下することです。排尿後症状は排尿後にみられるもので残尿感は膀胱が空になっていない感じがするもので、排尿終了後尿滴下は排尿が終わってから尿の滴下が起こるものです。

表1 下部尿路症状



3 疫学

びっくりする程多くの方が排尿障害を持っています。日本排尿機能学会から2003年に報告された40歳以上の1万人を対象とした排尿に関する9項目（昼間排尿回数、夜間排尿回数、尿勢低下、残尿感、膀胱痛、尿意切迫感、切迫性尿失禁、腹圧性尿失禁、おむつの使用）についての疫学調査※¹によると、2001年時の人口動態から換算される日本全体で推定される罹患人数は昼間排尿回数（8回以上/11回以上）が3300万人/750万人、夜間排尿回数（1回以上/3回以上）が4500万人/850万人でした（図1）。

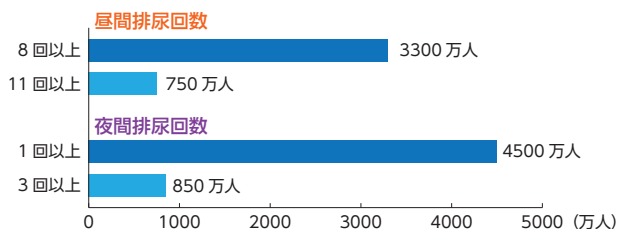


図1

症状（週1回以上/1日1回以上）は尿勢低下が1700万人/1300万人、残尿感が1200万人/800万人、膀胱痛が150万人/68万人、尿意切迫感が910万人/520万人、切迫性尿失禁が580万人/340万人、腹圧性尿失禁が540万人/270万人、おむつの使用が310万人/250万人でした（図2）。各項目に相当する人数の多さから排尿障害の有無に関して十分に留意し、排尿障害が確認された場合には適切な対応が必要です。

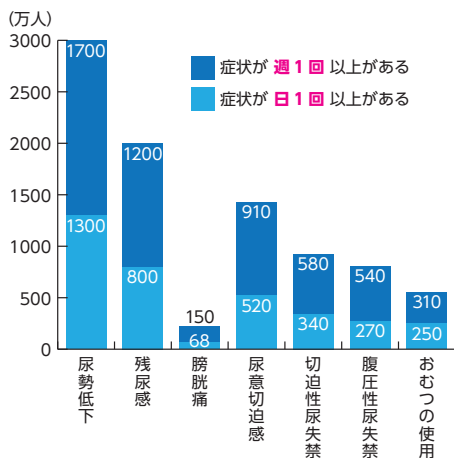


図2

4 排尿の仕組み

排尿は交感および副交感神経からなる自律神経と体性神経とが協調して働くことにより営まれています。下部尿路は末梢神経を介して、脳、脊髓と連絡を有し、その機能は知覚神経路（上行路）と運動神経路（下行路）が構成する神経回路により巧妙な調節を受けています（図3）。正常な機能を有する膀胱は容量が増加しても勝手には収縮が起こらず、低い圧が維持されて、膀胱内圧が尿道内圧を上回ることはありません。

排尿に関わる中枢神経は脳では橋と前頭葉とであり、脊髓では仙髄と胸腰髄です。上記の部位で、排尿にもっとも重要な役割を果たしているのは橋に存在する橋排尿中枢とされています。前頭葉は、排尿を我慢する際に働きます。脳内には橋排尿中枢や前頭葉以外にも関与する部位として中脳中心灰白質、辺縁葉、基底核、視床下部、小脳などが知られています。胸腰髄には交感神経の起始核があり、仙髄の副交感神経の起始核がある部位は仙髄排尿中枢と呼ばれています。また、体性神経の起始核はオヌフ核と呼ばれています。

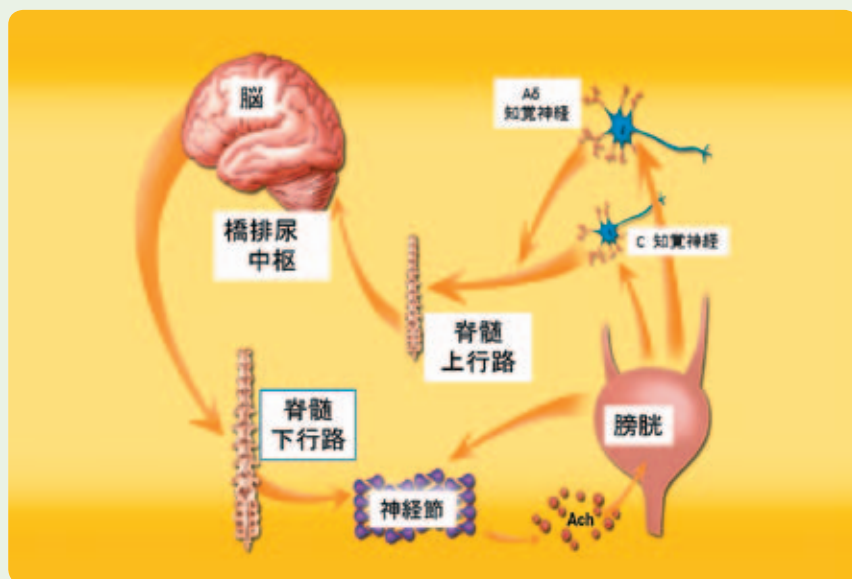


図3 橋排尿中枢

末梢神経は自律神経に属する骨盤および下腹神経と体性神経である陰部神経の3種類に区分されます。骨盤神経の主体は副交感神経であり、仙髄と繋がり、下腹神経は交感神経で構成され、胸腰髄と繋がっています。陰部神経は骨盤神経と同様に仙髄と繋がっています。

各々の末梢神経は知覚神経と運動神経とを含んでいます。知覚神経はその興奮を脊髄後根神経節に伝えます。

骨盤および下腹神経は神経節で節前線維から節後線維に連結し、それぞれ膀胱および尿道平滑筋に優位な作用を持ち、活動を調節し、陰部神経は尿道横紋筋の活動を調節しています。アセチルコリン (Ach) が神経節、副交感神経節後線維終末、体性神経終末における情報伝達をつかさどり、交感神経節後線維終末と下部尿路平滑筋との情報伝達はノルアドレナリンにより行われます。

5 下部尿路機能の分類

下部尿路機能は蓄尿時と排尿時において膀胱と尿道とに分かれています (図4)。蓄尿時の膀胱機能は正常では弛緩しており、弛緩がうまくいかない状態は排尿筋過活動です。排尿筋過活動はそれぞれの特徴から以下の5種類に細分されます。すなわち、一過性、終末時、排尿筋過活動性尿失禁、神経因性、特発性です。尿道機能は正常では収縮しており、収縮がよい状態は以下の3種類、尿道閉鎖機構不全、尿道弛緩性尿失禁、尿流動態性腹圧性尿失禁に分けられます。

排尿時の膀胱機能は収縮が正常に起こるものと異常なものがあり異常なものは排尿筋の活動が低いものと収縮がないものとに分かれます。尿道機能は正常な弛緩が起こるものと、弛緩が不十分な異常なものがあり、発生の機序から膀胱出口部閉塞、機能障害的排尿、排尿筋括約筋協調不全、非弛緩性尿道括約筋閉塞の4種類に分けられます。

膀胱の知覚については正常、増強、低下、欠如の4種類に分かれます。

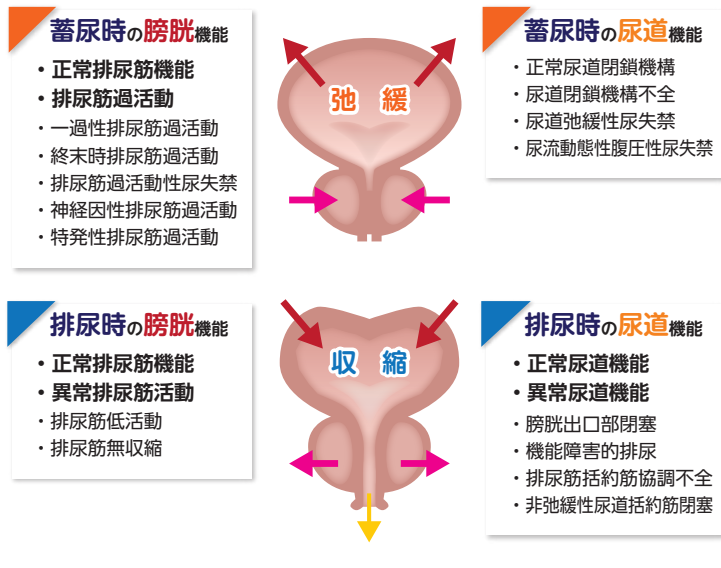


図 4

6 蓄尿障害の疾患・病態・治療

① 腹圧性尿失禁

病態の主因は尿道の支持組織、膀胱、膀胱頸部、尿道、骨盤底の神経や筋肉の機能などが関与しますが、腹圧上昇時に骨盤底筋群の緩みにより、腹圧が膀胱のみに伝達し、尿道には伝達しないような解剖学的要因です。尿失禁が生じている時には尿道内圧が膀胱内圧より低い値になっています。診断は腹圧の上昇に伴って排尿筋が収縮しない尿もれが確認できれば確定します。軽症から中等症には骨盤底筋訓練が奏功することもあります。薬物治療では $\beta 2$ アドレナリン受容体作動薬であるクレンブテロールのみが承認されており、女性下部尿路症状診療ガイドライン^{※2}での推奨グレードはBとされています。 $\beta 2$ アドレナリン受容体作動薬は速筋の収縮力を高めることにより最大尿道閉鎖圧を増加させるとされています。

中等症から重症例において解剖学的要因が明らかな症例に対しては中部尿道スリング手術（図5：Tension free vaginal tape：TVT/Trans obturator technique：TOT）が有用です。また、尿道括約筋障害による重度の尿失禁に対する唯一の根治的治療法には人工括約筋（図6）があり、前立腺がんに対する前立腺全摘術、前立腺肥大症の手術、外傷、神経因性膀胱などによる尿失禁が適応となっています。

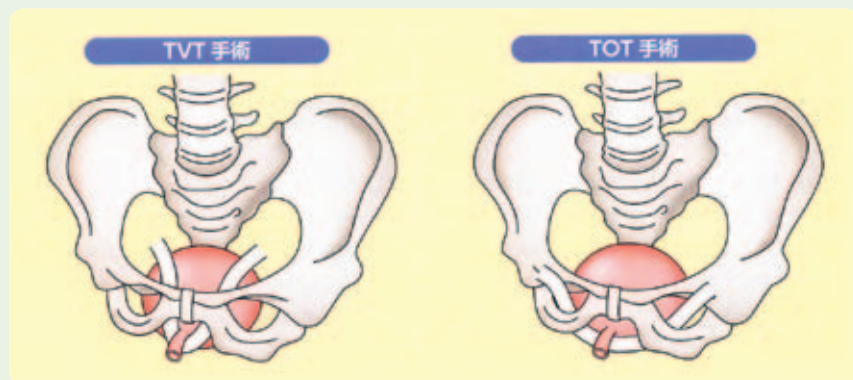


図5

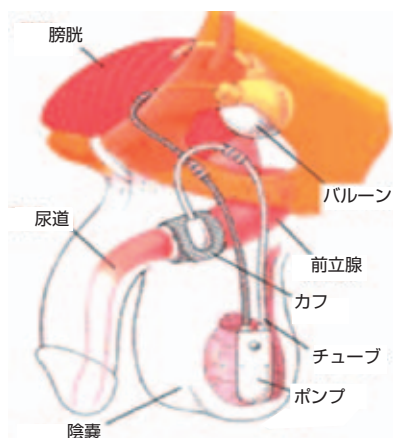


図6

② 切迫性尿失禁と過活動膀胱

切迫性尿失禁は知覚神経系や運動神経系の活動が亢進して、尿意を我慢できずに膀胱が収縮することにより生じます。過活動膀胱は尿意切迫感を必須とし頻尿を有する症状症候群（図7）であり、尿意切迫感が週1回以上、かつ、排尿回数が1日8回以上と規定すると、前述した疫学調査※¹によると過活動膀胱の患者数は810万人と推定されています。原因疾患としては、神経因性膀胱と特発性のものとに区分され、前立腺肥大症は特発性に入ります。

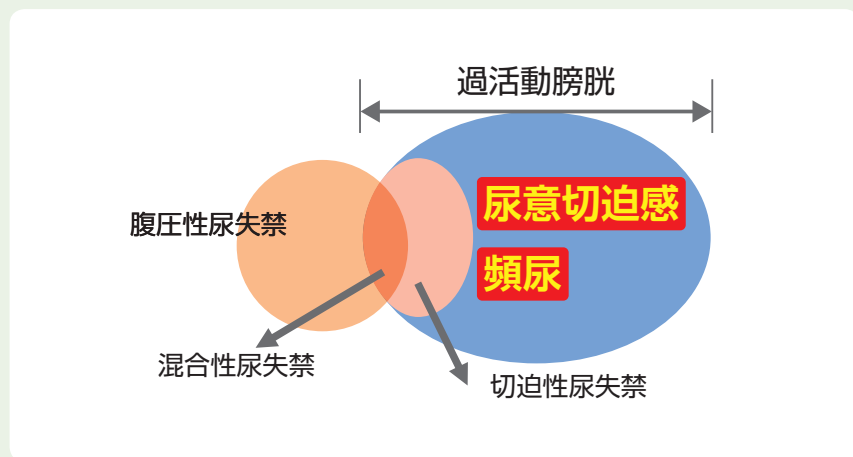


図7

診断は過活動膀胱症状質問表（表2）により切迫性尿失禁の有無に関わらず尿意切迫感と頻尿を確認して確定します。尿路感染症の存在が疑われる場合には顕微鏡検査による尿沈査と尿細菌培養を実施します。膿尿に血尿、排尿痛を伴う場合は、下部尿路の炎症性疾患（細菌性膀胱炎、前立腺炎、尿道炎）と尿路結石を鑑別します。血尿（尿潜血を含む）のみを認め、膿尿、排尿痛を伴わない場合は膀胱癌などの尿路悪性腫瘍を除外する必要があります。

過活動膀胱症状スコア (OABSS)

以下の症状がどれくらいの頻度でありましたか。この1週間のあなたの状態に最も近いものを、ひとつだけ選んで、点数の数字を○で囲んで下さい。

表2

質問	症状	点数	頻度
1	朝起きた時から寝る時まで、何回くらい尿をしましたか	0	7回以下
		1	8～14回
		2	15回以上
2	夜寝てから朝起きるまでに、何回くらい尿をするために起きましたか	0	0回
		1	1回
		2	2回
3	急に尿がしたくなり、我慢が難しいことがありましたか	3	3回以上
		0	なし
		1	週に1回より少ない
		2	週に1回以上
		3	1日1回くらい
4	急に尿がしたくなり、我慢できずに尿をもらすことがありましたか	4	1日2～4回
		5	1日5回以上
		0	なし
		1	週に1回より少ない
		2	週に1回以上
		3	1日1回くらい
		4	1日2～4回
		5	1日5回以上
合計点数		点	

合計 点

● 過活動膀胱の診断基準

尿意切迫感スコア (質問3) が2点以上かつ、OABSS 合計スコアが3点以上

● 過活動膀胱の重症度判定

	OABSS 合計スコア
軽 症	5点以下
中等症	6～11点
重 症	12点以上

治療は下部尿路リハビリテーション、薬物療法、下部尿路リハビリテーションと薬物療法の併用が一般的です。本邦において承認されている過活動膀胱治療薬（表3、図8）により期待される効果は膀胱容量の増加、不随意性膀胱収縮の抑制と過活動膀胱症状の軽減です。

過活動膀胱治療薬はその作用機序から抗コリン薬と $\beta 3$ アドレナリン受容体作動薬とがあります。過活動膀胱診療ガイドライン^{※3}での推奨グレードはいずれもAとされています。治療薬7剤を用いたプラセボ対照無作為化比較試験10試験のメタ解析によると排尿回数の変化量のプラセボに対する平均差は－0.72回です。

十分な注意が必要とされるムスカリン受容体の遮断作用による副作用の中で口内乾燥・便秘の発現率については抗コリン薬では排尿回数などが改善する薬剤ほど高い傾向が認められています。



過活動膀胱治療薬

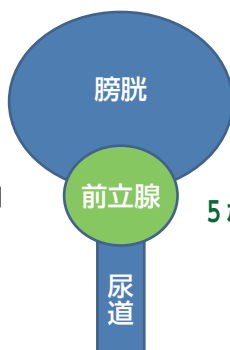
表3

薬剤名	薬価基準収載年月	推奨グレード
抗コリン薬		
トルテロジン	2006 年 6 月	A
ソリフェナシン	2006 年 6 月	A
イミダフェナシン	2007 年 6 月	A
プロピペリン	2009 年 12 月	A
フェソテロジン	2013 年 2 月	A
オキシブチニン貼付薬	2013 年 5 月	A
$\beta 3$ 刺激薬		
ミラベグロン	2011 年 9 月	A

過活動膀胱治療薬

抗コリン薬
 トルテロジン
 ソリフェナシン
 イミダフェナシン
 プロピペリン
 フェソテロジン
 オキシブチニン経皮吸収型製剤

β3 刺激薬
 ミラベグロン



前立腺肥大症治療薬

α 遮断薬
 シロドシン
 タムスロシン
 ナフトピジル
 ウラピジル*

5 ホスホジエステラーゼ5 阻害薬
 タダラフィル

α 還元酵素阻害薬
 デュタステリド

* ウラピジルは、神経因性膀胱に対しても承認あり

図 8

I . 抗コリン薬

① トルテロジン (デトルシトル®)

ムスカリン受容体サブタイプへの選択性はなく、膀胱組織への移行性と結合親和性が高く、唾液腺に比較して膀胱選択性が高いことが確認されています。高齢患者や重症例に対しても過活動膀胱の各症状、QOLの改善が示されています。

② ソリフェナシン (ベシケア®)

M3 受容体に対して比較的选择性が高く、また唾液腺に比べて膀胱に選択性が高いことが確認されています。尿意切迫感、頻尿、切迫性尿失禁、夜間頻尿に対して改善効果が示されています。高齢者や重症例に対する有用性や認知機能への影響の少なさも確認されています。

③ イミダフェナシン (ウリトス®、ステープラ®)

M3 および M1 受容体への選択性が高く、半減期が短かく 2.9 時間です。膀胱選択性が高く、膀胱においては M3 および M1 拮抗作用により

それぞれアセチルコリンによる平滑筋の収縮およびコリン作動性神経からのアセチルコリンの放出を抑制します。尿意切迫感、頻尿、切迫性尿失禁に対して改善効果を示し、夜間頻尿や睡眠障害への有用性や軽度認知機能障害患者への安全性が示されています。M2 受容体への作用が弱いことから M2 受容体の抑制により起こる心拍数の増加が好ましくない患者や循環器系のリスクを有する高齢患者に対して有益と思われます。

④ プロピペリン (パップフォー[®])

不安定膀胱・神経因性膀胱における頻尿・尿失禁に対する適応とともに、過活動膀胱患者を対象とした試験で有効性が確認されて、過活動膀胱に対しても拡大されています。その薬物動態や代謝物の作用については抗コリン作用の他にカルシウム拮抗作用を有することが知られています。

⑤ フェソテロジン (トビエス[®])

ムスカリン受容体サブタイプへの選択性はなく、非特異的に存在するエステラーゼにより 5-HMT に代謝されるため、代謝能の影響を受けにくく、安定した 5-HMT 濃度が得られ、効果が用量依存的に発現します。日本人を含むアジア人に対するプラセボ対照試験でも通常用量 (4mg) から高用量 (8mg) への増量が可能であり、通常用量と高用量との直接比較試験で用量依存的な効果が確認されています。高齢患者を対象にした検討においても本剤投与群は尿意切迫感回数や切迫性尿失禁回数、過活動膀胱質問票などの健康関連 QOL でプラセボ群に比較して改善が認められています。

⑥ オキシブチニン経皮吸収型製剤 (ネオキシテープ[®])

過活動膀胱治療薬としての適応を取得したはじめての経皮吸収型治療薬です。本邦での試験で過活動膀胱の各症状に対して有効であり、経口の抗コリン薬に比べて副作用が少ないとされています。本剤は経口の抗コリン薬により副作用がみられたり、多数の経口薬を服用していたり、経口投与が困難な症例に有用となります。

Ⅱ. $\beta 3$ アドレナリン受容体作動薬

ミラベグロン（ベタニス®）

ヒト膀胱平滑筋の β アドレナリン受容体サブタイプは $\beta 3$ 受容体が97%を占めており、膀胱平滑筋の弛緩を受けもっています。本剤は抗コリン薬に付随する口渴や便秘などの副作用がなく、蓄尿機能を高め、過活動膀胱症状を改善させます。

循環器への影響については、心血管障害を有する患者での心拍数の増加などに注意が必要ですが、国内外の第Ⅲ相試験において、脈拍や血圧、心電図の変化はほとんど認められず、海外で実施された心電図でのQT間隔に及ぼす影響についての検討でも問題がありません。65歳以上および75歳以上の症例においても有効性が示されており、副作用の発現率はいずれの年齢層でもプラセボと同程度です。

難治性過活動膀胱に対しては、仙骨神経刺激療法（SNM、図9）が承認されています。排尿に関わる神経である第3仙骨神経を心臓ペースメーカーに似た小型の刺激装置で継続的に電気刺激し、症状の改善を図る治療方法です。

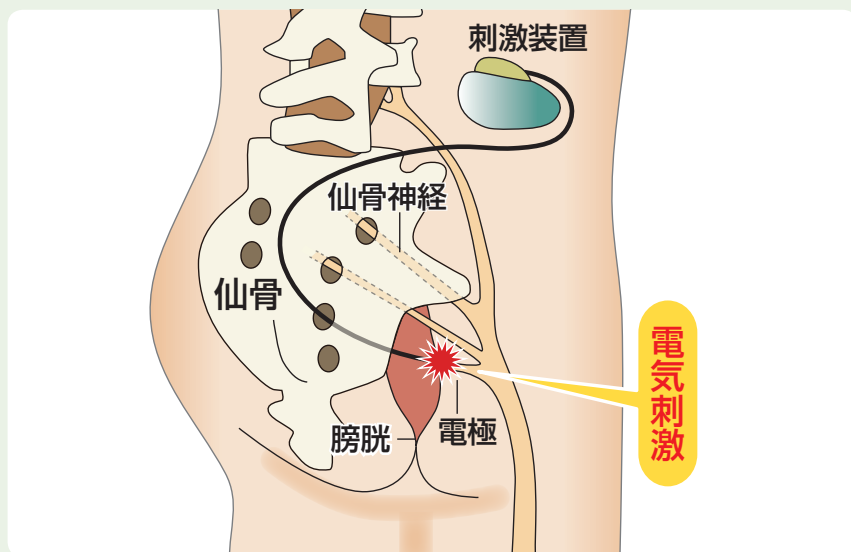


図9

7 排尿障害の疾患・病態・治療

① 前立腺肥大症

前立腺肥大症は男性において下部尿路症状を起こす疾患としてもっとも頻度の高いものです。前立腺肥大症は組織学的に尿道周囲領域の間質と上皮細胞の過形成が認められる疾患です。腺腫により機能的および機械的に閉塞状態となることで下部尿路症状を起こします。前立腺肥大症と診断された患者の1/2～1/3に過活動膀胱が認められることから、蓄尿症状への対策も重要です。

診療は診療アルゴリズム^{※4}にしたがって、病歴の聴取、下部尿路症状、身体的検査、尿流測定、残尿測定、排尿時における排尿筋圧、尿流率同時測定法、画像診断法、内視鏡検査などにより進めます。

症状は国際前立腺症状スコアにより定量的に評価します。重症度を7項目の合計点数により区分しています。軽症が0-7点、中等症が8-19点、重症が20-35点です。閉塞性病変が急激に増悪した場合には急性尿閉となることもあります。身体的検査は泌尿器・神経学的検査によりS2-4領域の知覚障害の有無を調べ、直腸診では前立腺の大きさ、硬さ、硬結の有無を判定します。

尿流・残尿測定は排尿障害の有無をスクリーニングするために有用です。尿流測定により、単位時間当りの排尿量（ml/sec）が測定されます。正常例では尿流量曲線のパターンは1相性の持続した山型を呈し、排尿量が200ml以上の場合には最高尿流率が15ml/sec以上となります。尿流率が低い場合や断続型などのパターンを呈する場合には膀胱の収縮力の低下、あるいは尿道に閉塞が存在すると判定します。尿流率の明らかな低下および100ml以上の残尿を認める場合は排尿障害の存在が疑われます。

排尿筋圧、尿流率同時測定法は排尿の全過程にわたり、縦軸に利尿筋圧、横軸に尿流率をプロットすることにより、膀胱収縮力の低下、尿道閉塞の有無について評価します。超音波検査法は非侵襲的に上部尿路の拡張の有無、膀胱内腔および膀胱壁の状態、前立腺の大きさが評価できるという利点を有しています。

治療法は重症度に応じて経過観察、薬物療法（P13、図8）、低侵襲手術、手術療法などが行われます。患者の有する症状の程度が同一でも、困窮度には大きな違いがあるので治療法は患者自身が選択するべきです。薬物療法では4種類の α 1-遮断薬、ホスホジエステラーゼ5阻害薬（PDE5I）と5 α 還元酵素阻害薬（5ARI）が用いられています。 α 1-遮断薬とPDE5Iは尿道抵抗を低下させるとされ、5ARIは前立腺腺腫を縮小させる作用を有しています。

手術療法の適応は尿閉、腎機能障害、尿路感染、膀胱結石、反復性血尿などです。開腹による前立腺被膜下摘除術、TURPとレーザーを用いた切除術などが行われています。

② 神経因性膀胱

神経因性膀胱は排尿を巧妙に調節している脳、脊髄、末梢神経により構築される神経回路が障害を受け、そのために蓄尿と排尿との2相からなるサイクル運動が円滑に営まれなくなった病態です。したがって、脳、脊髄、末梢神経に病変を有する疾患は神経因性膀胱となる可能性があります。原因疾患としては脳血管障害、神経変性疾患、脊髄損傷、骨盤腔内手術後（子宮癌・直腸癌術後）、および糖尿病などがあります。下部尿路症状は膀胱収縮力が低下し排尿症状が前面にでることが多いのですが、神経障害の部位および病変の性状により蓄尿症状が優位に出現し過活動膀胱となることもあります。薬物治療薬として承認されているのはウラピジル（P13、図8）のみであり、多彩な症状に対して効果がないこともあります。とくに排尿症状が進行して尿閉となる場合には自己間欠導尿や尿道留置カテーテルが行われます。

8 おわりに

排尿障害のために困っているのに、医療機関への受診に至るまでには高い垣根があります。本冊子により排尿障害に対する理解が広まり、一人でも多くの方が躊躇うことなく治療を受けて快適な生活を送れることを期待しています。



文 献

- ※ 1 本間之夫・ほか／排尿に関する疫学的研究／
日排尿機能会誌 14：266-277（2003）
- ※ 2 日本排尿機能学会女性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会編／
女性下部尿路症状診療ガイドライン／リッチヒルメディカル（2013）
- ※ 3 日本排尿機能学会過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会編／
過活動膀胱診療ガイドライン第2版／リッチヒルメディカル（2015）
- ※ 4 日本泌尿器科学会編／男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン
／リッチヒルメディカル（2017）

※本文中に記載されている製品名は、各社の登録商標です。

著 者 西 澤 理 にしざわ おさむ

北アルプス医療センターあづみ病院 統括院長



略 歴

1973 年 東北大学医学部卒業
1973 年 八戸市立市民病院 外科 医員
1975 年 秋田大学医学部泌尿器科助手
1980 年 秋田大学医学部泌尿器科講師
1983 年 6 月～ 1984 年 5 月
Queens 大学、McGill 大学に留学
1996 年 信州大学医学部泌尿器科 教授
2014 年 安曇総合病院 統括院長
2015 年 病院名変更により北アルプス医療センターあづみ病院 統括院長

わたくしたちの健康読本⑤

編 集 長野県医師会広報委員会

発行者 一般社団法人 長野県医師会
長野市大字三輪 1316 番地 9
TEL：026-219-3600

発 行 平成 30 年 2 月

本冊子は長野県医師会ホームページ
から入手できます。

長野県医師会