

脳腫瘍患者の下部尿路機能障害の診断と治療 夜間頻尿、神経因性下部尿路機能障害を中心として

下部尿路機能障害は中枢神経疾患における自律神経障害の中で最も多いものの一つであり、患者のQOLに大きく影響するため診療にあたっては留意すべきである機能障害である。脳腫瘍患者も頻尿、尿失禁、尿閉など様々な下部尿路症状・機能障害を併発する。その中でも、夜間頻尿は患者本人だけではなく家族や介護者への負担が大きく、在宅療養の際の問題点となっている。その病態は様々な機序が関与しており、また専門用語が正しく使用されていないことも少なくない。

本項では脳腫瘍術後の下部尿路機能障害に、特に夜間頻尿と神経因性下部尿路機能障害に着目して、その診断と治療を解説する。ただし、脳腫瘍術後の下部尿路機能障害の診断や治療に関するまとまったエビデンスはほとんど無いため、図表を含めて夜間頻尿や神経因性下部尿路機能障害一般の診断や治療の要点を述べることにする。

I. 用語の定義

1. 下部尿路 (Lower urinary tract)

下部尿路とは膀胱と尿道、男性では前立腺、さらに膀胱や尿道を支持する骨盤底筋を含む構造物の総称である。

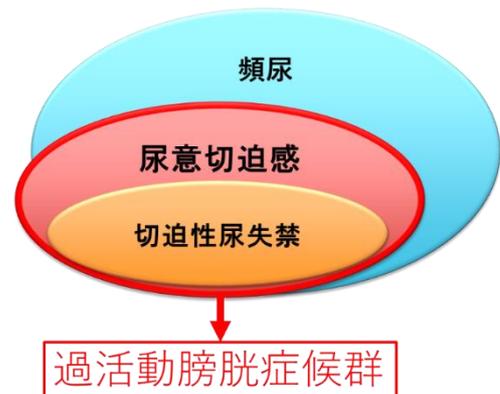
2. 下部尿路症状 (Lower urinary tract symptoms, LUTS)

下部尿路に関連する症状の総称であり、蓄尿症状、排尿症状 (尿排出症状)、排尿後症状に分類される。代表的な下部尿路症状を表1に示した (1)。なお、泌尿器科以外の領域ではLUTSに相当する用語として「排尿症状」という用語が頻繁に用いられるが、「**排尿症状**」は尿排出に関連する症状のみに用いられる用語であり、LUTSに相当する用語では無い点に注意が必要である。

2-1. 過活動膀胱について

過活動膀胱 (overactive bladder, OAB) は、国際禁制学会の用語基準の「下部尿路機能障害を示唆する症状症候群 (symptom syndromes suggestive of lower urinary tract dysfunctions)」に含まれる (2)。国際禁制学会による症状症候群の定義は以下の通りである:「症候群とは症状の集合体、つまり様々な症状の組み合わせであるが、それだけでは正確な診断にならない。症候群という用語は、それが複数の症状によって記述される場合に限り用いられる。(中略)ただし、**ここでいう症候群とは、明確な原因が同定できない機能的異常をいう。**つまり、通常の診察 (病歴聴取、身体所見、その他の適切な検査) で、感染、新生物、代謝 および内分泌などの明らかな局所の病態が完全に除外されていることが前提となる」 (2)。国際禁制学会の用語基準上、OABの正式名称は「過活動膀胱症候群 (OAB syndrome)」であり、以下の様に定義されている:「尿意切迫感を必須とし、通常は頻尿および/または夜間頻尿を伴う症状症候群であり、尿失禁を伴う場合と尿失禁を伴わない場合がある (図1)。また、その診断のためには尿路感染および局所的な病態を除外する必要

【図1. 過活動膀胱膀胱の概念】
赤色で囲った部分が過活動膀胱である



がある(2)」。OABの必須症状である尿意切迫感は「急に起こる、我慢することが困難な強い尿意」と定義されるが、正常の尿意とは全く異なる異常な知覚と考えられている。正常の尿意と尿意切迫感の違いを表2に示した。

【表1. 代表的な下部尿路症状 (文献1より改変引用し著者作表)】

用語	説明
蓄尿(時)症状	下部尿路症状のうち、膀胱蓄尿相(時)にみられる症状を指す。
頻尿	個人(または介護者)が正常と考えるよりも排尿回数が多すぎるという愁訴。
昼間頻尿	個人(または介護者)が、昼間の排尿回数が多すぎるという愁訴。
夜間頻尿	夜間睡眠中に排尿のために1回以上起きなければいけないという愁訴。
尿意切迫感	急に起こる、我慢することが困難な異常な膀胱充満感。
尿失禁症状	蓄尿相中に経験する不随意的尿漏れ。
切迫性尿失禁	尿意切迫感に伴って、不随意的尿漏れが起こるという愁訴。
腹圧性尿失禁	労作時または運動時、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
混合性尿失禁	切迫性尿失禁と腹圧性尿失禁の双方があるという愁訴で、尿意切迫感だけでなく、運動・労作・くしゃみ・咳にも関連して、不随意に尿が漏れるという愁訴。
溢流性尿失禁	過剰な膀胱充満(多量の残尿)による尿失禁があるという愁訴。蓄尿機能障害ではなく尿排出機能障害が原因である点に注意が必要である。
機能障害(機能性)尿失禁	身体的(例えば整形外科的、脳神経内科・外科的)および/または精神的障害のために、通常の時間内にトイレ/便器に到達できない機能的障害による尿失禁の愁訴。
運動機能障害性尿失禁	運動機能障害のために通常の時間内にトイレに到達できずに尿失禁が生じるという愁訴。
認知機能障害性尿失禁	認知機能障害のある患者がトイレを認知できずに尿失禁が生じるという愁訴。
排尿(時)症状(尿排出(時)症状)	下部尿路症状のうち、排尿相(時)にみられる症状を差す。なお、下部尿路症状全体を指す意味で「排尿症状」という用語を使用すべきではない。
遷延性排尿(排尿遅延)	排尿開始が困難で、排尿準備ができてから排尿開始までに時間がかかるという愁訴。
腹圧排尿	排尿の開始、尿線の維持または改善のために、腹圧を加える必要があるという愁訴。
尿勢低下	尿の勢いが弱いという愁訴。
尿線途絶	尿線が排尿中に1回以上途切れるという愁訴。
排尿終末時尿滴下	排尿終末時に尿勢が低下して尿が滴下するという愁訴。
尿閉	膀胱内に貯留している尿を全く排出できないという愁訴。
急性尿閉	排尿をしようと持続的に試みるが排尿できない状態が急性に発症したという愁訴。通常、恥骨上部に(充満した膀胱による)疼痛を伴う。
慢性尿閉	ある程度尿は出せるにもかかわらず、慢性的にまたは反復して尿が排出できないという愁訴。結果的に、少量の尿の頻回の排出や尿失禁という症状で表出されたり、膨満した膀胱として自覚されることがある。
排尿後症状	下部尿路症状のうち、排尿直後にみられる症状を指す。
残尿感	排尿後に完全に膀胱が空になっていない感じがするという愁訴。残尿量とは関連しない点に注意が必要である。
排尿後尿滴下	排尿直後に尿が不随意に滴下するという愁訴。尿道内に遺残した尿が原因となる場合が多い

【表 2. 正常の尿意と尿意切迫感の違い】

	正常の尿意	尿意切迫感
生じ方	徐々に起こる	突然起こる
強弱	あり (我慢すると意識から消失)	強いまま (尿を我慢できないという異常な知覚が持続)
排尿の我慢	可能	不可能 (= 排尿を後回しにできない)
補足		「漏れる恐怖」のような感情も伴う場合もある。

本邦 (3) や米国 (4)、欧州 (5,6) などから OAB 診療の指針が提示されているが、これらの指針に沿った治療を行うのが妥当なのは、**重篤な併存疾患、あるいは OAB の原因となる重篤な基礎疾患を有さない、すなわち明確な原因が特定できない「特発性 OAB」**である。本邦の OAB 診療ガイドライン [第 3 版] (3) においても、**明らかな神経疾患に起因する OAB は診療アルゴリズムの対象外**となっている点に注意する必要がある。このため、本項では OAB に関しては、その定義を示すにとどめる。

3. 下部尿路機能 (Lower urinary tract function)

下部尿路の生理機能を指し、蓄尿機能と尿排出 (排尿) 機能に分けられる。なお、泌尿器科以外の領域では下部尿路機能に相当する用語として「排尿機能」という用語が頻繁に用いられている。排尿機能は蓄尿機能と尿排出 (排尿) 機能を包含した用語 (**広義の排尿機能**) であることは事実であるが、尿を排出する機能も排尿機能 (**狭義の排尿機能**) と呼称されたり記載されたりする 경우가少なくない。このことが医療現場に少なからぬ混乱を生じさせているので、**蓄尿機能と尿排出 (排尿) 機能を包含した用語としては「下部尿路機能」を使用し、「排尿機能」は尿を排出する機能 (尿排出機能) に限定して用いるか、あるいは尿を排出する機能に対しては混乱を避けるために「尿排出機能」という用語を用いるべきである。**

4. 下部尿路機能障害 (Lower urinary tract dysfunction, LUTD)

下部尿路機能が障害されている状態を指し、蓄尿機能障害と尿排出 (排尿) 機能障害に分けられる。なお、泌尿器科以外の領域では下部尿路機能障害に相当する用語として「排尿 (機能) 障害」という用語が頻繁に用いられている。しかし、3. 下部尿路機能で述べたのと同じ理由で、**蓄尿機能障害と尿排出 (排尿) 機能障害を包含した用語としては「下部尿路機能障害」を使用し、「排尿機能障害」は尿を排出する機能 (尿排出機能) の障害に限定して用いるか、あるいは尿を排出する機能の障害に対しては混乱を避けるために「尿排出機能障害」という用語を用いるべきである。**

4-1. 神経因性下部尿路機能障害 (Lower urinary tract dysfunction, NLUTD)

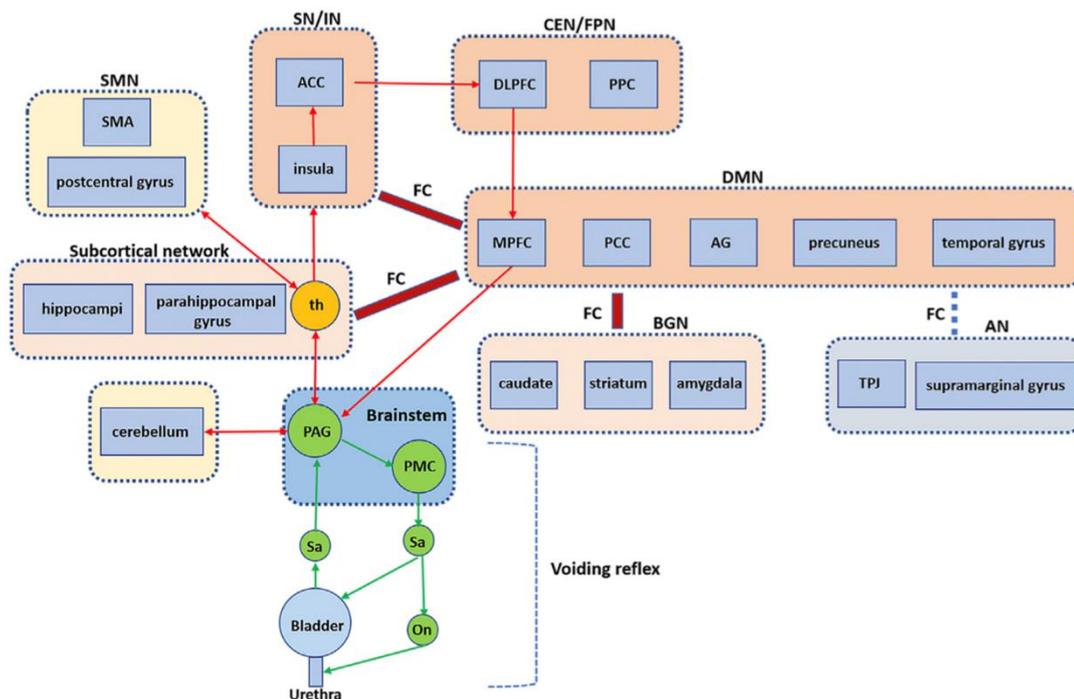
中枢あるいは末梢神経障害が原因となって下部尿路 (膀胱・尿道) 機能に異常が生じている状態である。従来は、神経因性膀胱 (neurogenic bladder, NB) と呼ばれていたが、膀胱のみならず尿道や骨盤底筋の機能障害もその病態に関連するという観点から、近年では NLUTD という名称が用いられる。

II. 正常下部尿路機能

下部尿路機能は、1日の大部分を占める蓄尿機能と非常に短時間の尿排出（排尿）機能から成り立っており、この機能の維持には中枢・末梢神経による機能制御が重要な役割を担っている（図2）。

【図2. 下部尿路機能に関与する中枢神経内の領域と機能的結合（functional connectivity）】

FC, functional connectivity; PAG, periaqueductal gray; PMC, pontine micturition center; th, thalamus; SMA, supplementary motor area; SMN, sensorimotor network; ACC, anterior cingulate cortex; SN, salience network; IN, interoceptive network; DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex; PPC, posterior parietal cortices; CEN, central executive network; FPN, frontoparietal network; MPFC = medial prefrontal cortex; PCC, posterior cingulate cortex; AG, angular gyrus; DMN, default mode network; BGN, basal ganglia network; AN, attentional network; TPJ, temporoparietal junction. 文献8より引用



1. 蓄尿機能

膀胱知覚を伝達する膀胱求心路は仙髄に入ってから脊髄内の後索と前脊髄視床路を上行し、胸腰髄（Th11~L2）から起こる交感神経を興奮させ、 β_3 受容体を介して排尿筋を弛緩、 α_1 受容体を介して膀胱頸部から近位尿道平滑筋を収縮させる（7）。さらにこの知覚情報は中脳水道周囲灰白質を經由して視床から島皮質に伝達される（interoceptive awareness）(8)。島皮質の活動は膀胱の伸展状態と尿意に関連していることが示されている(8)。さらに、島皮質と前帯状回は同時に活性化することも知られており、体内と体外の状況を統合すると同時に、前帯状回は交感神経系を制御して尿禁制維持に関与すると考えられている（8）。尿意の増大に伴って遂行機能を司る背外側前頭前皮質が活性化され、尿排出するか蓄尿を維持するかの決定がなされる（8）。一方、副交感神経系の制御に関連する内側前頭前皮質は蓄尿相では脱賦活化されており、内側前頭皮質から中脳水道周囲灰白質への入力が増加することによって、中脳水道周囲灰白質が安定化し、橋排尿中枢を介する尿排出反射が抑制され尿禁制が維持される(8)。補足運動野も尿禁制維持に関与するとされ、橋蓄尿関連領域を經由して仙髄オヌフ核から起始する体性神経である陰部神経（S2~4）を興奮させ、横紋筋である尿道括約筋を収縮させる(8)。前帯状回と補足運動野は切迫性尿失禁防止のためのバックアップ・システムとして機能している可能性も指摘されている(8)。この

他に、前頭前皮質と線条体、小脳には密な線維連絡があることが知られており、前頭前皮質-黒質線条体 D1 ドパミン作動性経路 (GABA 作動性ニューロンを活性化する) や前頭前皮質-小脳経路は排尿反射の抑制に寄与している(7)。以上の仕組みにより、低圧で十分な膀胱容量の蓄尿が達成され、尿禁制が得られる。

2. 尿排出 (排尿) 機能

背外側前頭前皮質が尿排出 (排尿) を決定すると、排尿開始に際して内側前頭前皮質が活性化され、これが中脳水道周囲灰白質を活性化し、中脳水道周囲灰白質の活性化のレベルが閾値を超えると橋排尿中枢が興奮する(7,8)。橋排尿中枢は、仙髄から起こる副交感神経 (S2~S4) を興奮させ、ムスカリン受容体 (M3 受容体) を介して排尿筋を収縮させる(7)。さらに、仙髄内の介在ニューロンを介して陰部神経を抑制し、尿道括約筋を弛緩させる(7)。以上の仕組みにより、良好な排尿筋収縮と尿流出路 (膀胱出口部) の弛緩が得られ、膀胱内が高圧になることなく、残尿が無くなるまで尿が排出される。

III. 夜間頻尿

1. 夜間頻尿の定義

国際禁制学会の用語基準では、夜間睡眠中に排尿のために 1 回以上起きなければならないという愁訴と定義されている(1)。しかし、臨床的には、**入眠時から翌朝の起床時 (もう眠らない意図で起床した時点) までの主要睡眠時間帯に 2 回以上排尿のために起き**、夜間頻尿に対する治療を希望する場合を夜間頻尿とする場合が多い。重要な点は、単に就床している間の排尿回数ではなく、「入眠時から翌朝の起床時 (もう眠らない意図で起床した時点) まで」の排尿回数である点である。

2. 夜間頻尿の病態

夜間頻尿の病態には、図 3 に示した通り、夜間多尿 (多尿を含む)、膀胱蓄尿機能障害、睡眠障害が関与するが、近年、**夜間多尿が夜間頻尿の主要な病態**であると考えられている。

夜間多尿の原因は様々であるが、特に明確な原因を認めない夜間多尿を夜間多尿症候群 (水利尿が主体)、原因疾患が明らかな夜間多尿を 2 次性 (続発性) 夜間多尿 (溶質利尿が主体) とに分ける場合もある。**2 次性夜間多尿の原因としては、高血圧、心不全、糖尿病、睡眠呼吸障害 (睡眠時無呼吸症候群)、腎機能障害などがあげられる。**膀胱蓄尿機能障害の原因としては、OAB や前立腺肥大症の他、NLUTD、間質性膀胱炎、骨盤臓器脱などがあげられる。睡眠障害としては、原発性不眠の他に、周期性四肢運動障害やレストレスレッグス症候群 (むずむず脚症候群)、睡眠呼吸障害などの難治性不眠が挙げられる。

【図 3. 夜間頻尿の病態】

単一の原因として最も多いのは夜間多尿と考えられている。一方、夜間頻尿患者では、2 つ以上の原因を合併している場合が最も多い。



3. 夜間頻尿の診断

夜間頻尿の診断に必要な項目を表3に示した(9)。

【表3. 夜間頻尿の診断】

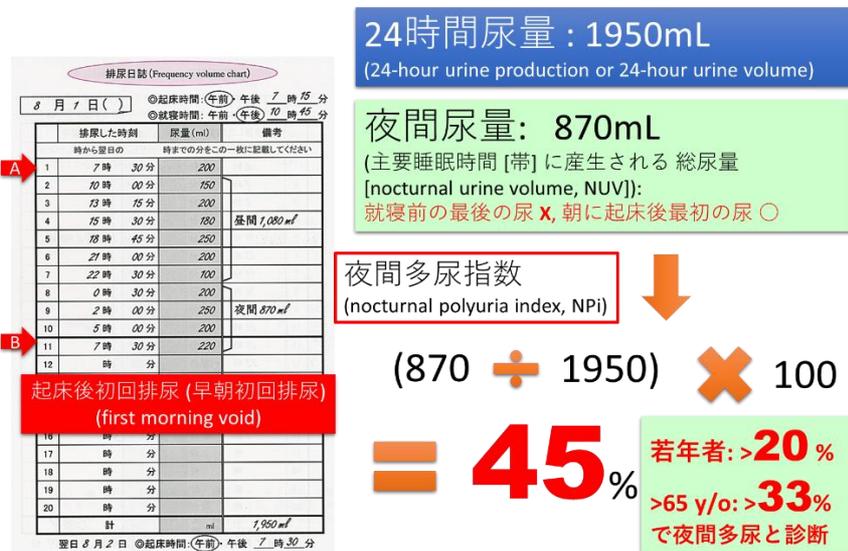
基本評価	選択評価
・症状と病歴の聴取	
・身体所見	
・尿検査	尿培養、尿細胞診
・質問票による症状 (過活動膀胱症状スコアや国際前立腺症状スコアなどのほか、ピッツバーグ睡眠質問票やアテネ睡眠尺度なども必要に応じて使用する)	
・QOL 評価 (夜間頻尿特異的 QOL 質問票, N-QOL)	
・ 排尿日誌	
・残尿測定	・尿流測定 ・カテーテル挿入を伴う尿流動態検査
・尿路超音波検査	
・前立腺特異抗原 (PSA) (男性)	・血清クレアチニン ・内視鏡検査、画像検査

これらの評価の内では、**排尿日誌**の重要性が極めて高い。排尿日誌上の指標に関して図4と5に示した(10)。日本排尿機能学会の排尿日誌はこちらからダウンロード可能。



【図4. 夜間多尿指数の計算方法】

24時間排尿量の算出上、AとBで示される起床後初回排尿(早朝初回排尿)の内、Aは測定日前日の夜に産生された尿と考え、24時間排尿量には含めない、一方、Bは測定日当日の夜に産生されたと考え、24時間排尿量に含める。昼間尿量は、起床後初回排尿の次の排尿から就寝前の最後の排尿までの尿量である。夜間尿量は、就寝後からBの起床後初回排尿までの尿量である。夜間尿量を24時間排尿量で除したものを夜間多尿指数と呼ぶ。若年者で>20%、高齢者で>33%が夜間多尿の診断基準である。なお、<35歳は>20%、35-65歳は20%に5歳ごとに2%を加算、>65歳で>33%とする場合もある。文献10 p9の図3を引用。



【図5. 夜間多尿指数以外の指標 (文献 10 p9 の図3 を引用)】

8月1日()			◎起床時間: 午前 午後 7時15分		
			◎就寝時間: 午前 午後 10時45分		
排尿した時刻	尿量 (ml)	備考	指標	計算方法	コメント
時から翌日の 時までの分をこの一枚に記載してください			最大排尿量	1回の排尿で排出される最も多い尿量 = 250 mL	・ <250~350 mLで膀胱容量低下
1	7時 30分	200	夜間頻尿指数	夜間尿量 ÷ 最大排尿量 = 870 ÷ 250 = 3.48	・ >1で尿量と膀胱容量の不均衡 ・ >1.5で夜間多尿
2	10時 00分	150			
3	13時 15分	200	予測夜間排尿回数	夜間頻尿指数 - 1 = 3.48 - 1 = 2.48	・ 最大排尿量で夜間に毎回排尿するとした場合の夜間排尿回数
4	15時 30分	180			
5	18時 45分	250	夜間膀胱容量指数	夜間排尿回数 - 予測夜間排尿回数 = 3 - 2.48 = 0.52	・ >0で最大排尿量未満で排尿 ・ >1.3で夜間膀胱容量低下
6	21時 00分	200			
7	22時 30分	100	計		
8	0時 30分	200			
9	2時 00分	250	翌日 8月2日 ◎起床時間: 午前 午後 7時30分		
10	5時 00分	200			
11	7時 30分	220			
20	時 分				
		ml	1,950 ml		

基本評価で原疾患の治療を優先すべき泌尿器科的疾患の存在、例えば、尿路感染症、重症の膀胱出口部閉塞（前立腺肥大症や骨盤臓器脱など）、間質性膀胱炎、尿路悪性腫瘍、尿路結石などが疑われた場合には、そちらの精査・治療が先決である。一方、重症の睡眠障害が疑われた場合には、睡眠障害に精通した精神科医や内科医に、未治療あるいはコントロールが不良の内科疾患、すなわち、糖代謝・電解質異常、腎機能異常、高血圧や心不全が疑われた場合には、それぞれ内分泌・代謝内科医、腎臓内科医、循環器内科医へ紹介する。なお、尿量を増やす薬剤（利尿薬、選択的セロトニン再吸収阻害薬、カルシウム拮抗薬、SGLT-2阻害薬など）や睡眠障害を来す薬剤（副腎皮質ステロイド、向精神薬、抗てんかん薬、降圧薬など）の服薬の有無を確認することも重要である(11)。原疾患の治療を優先すべき疾患が除外された場合、基本評価の結果を踏まえて図6の様に夜間頻尿の病型を分類して治療方針を立案する(9)。

【図6. 夜間頻尿の病型分類】

多尿は 24 時間尿量 >40 mL/kg, 膀胱蓄尿障害は蓄尿症状や症状質問票、排尿日誌上の平均排尿量 ≤200 mL や最大排尿量 <250~350 mL など合わせて判断する。(文献 9 p5 の図から著作作図)

	多尿	夜間多尿	多尿も夜間多尿もなし
膀胱蓄尿機能障害あり	多尿の精査・治療 (行動療法) + 膀胱蓄尿障害の治療	夜間多尿に対する行動療法 + 膀胱蓄尿機能障害の治療 ↓改善なし 夜間多尿に対する治療	膀胱蓄尿機能障害の治療
膀胱蓄尿機能障害なし	多尿の精査・治療 (行動療法)	夜間多尿に対する治療	睡眠障害の精査・治療*

*この部分以外の病型でも、睡眠障害の合併が疑われる場合には、睡眠障害の精査・治療も併せて行う。

夜間頻尿は膀胱蓄尿機能障害以外の原因による
ところが多いとの観点から、夜間頻尿患者の診
断に際して留意すべき原因、問診や検査の要点を
まとめた指針も提示されている (図 7) (11)。

4. 夜間頻尿の治療

夜間頻尿の治療としては、**膀胱蓄尿機能障害に対する
治療のみでは不十分であり、診療科横断的な対応**が必要
である。

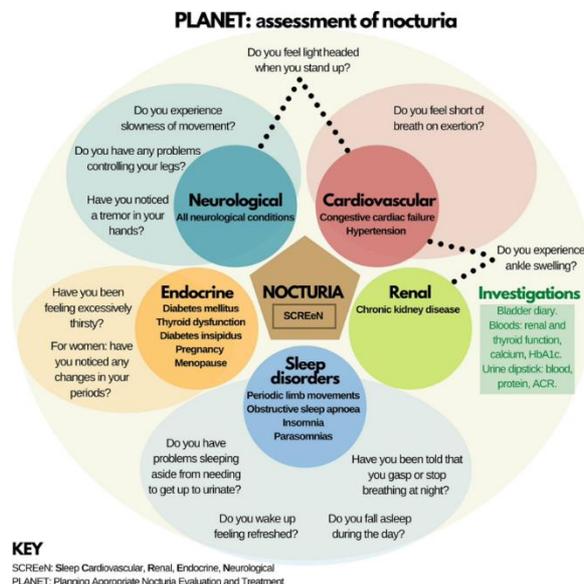
夜間頻尿に対する治療の第一選択肢は行動療法であり
(表 4)、薬物療法を行う場合であっても必ず行動療法を
併用することが望ましい。いずれの行動療法も夜間排尿
回数を 1 回程度減少させる効果が期待できる。

【表 4. 夜間頻尿に対する行動療法とその作用機序】

	夜間の尿産生 減少	夜間の膀胱知覚 亢進の緩和	睡眠障害の 改善
飲水指導 (水分摂取量として体重の 2~2.5%あるいは 24 時間排尿量を 20~25 mL/kg 程度とする飲水量)	◎		
塩分制限 (高血圧診療ガイドラインでは<6g/日)	◎		
栄養指導 (溶質利尿の改善のためにタンパク質成分の 過剰摂取の回避など)	○		
運動療法 (夕方から就寝前の時間に 30 分程度の速歩など)	○		◎
弾性ストッキング (下肢への体液移動の阻害)	○		
昼間の下肢挙上 (30 分以上)	○		
室温管理 (特に冬季に寝室の室温を 25~26°C に保つ)		○	○
統合的生活指導	○	○	○

夜間頻尿に対する薬物療法を表 5 に示した。OAB や前立腺肥大症治療薬の夜間頻尿に対する効果は限
定的である。夜間多尿に対する**低用量デスマプレシン (25 あるいは 50 μg)** は、**男性の夜間多尿症候群
のみに適応がある**点に注意が必要である。夜間多尿患者において、行動療法、あるいは膀胱蓄尿機能障
害を合併例では行動療法と膀胱蓄尿機能障害に対する治療を行っても改善が不十分な場合に、未治療
あるいはコントロール不良な 2 次性夜間多尿の存在を否定した上で低用量デスマプレシンを使用するこ
とが可能である。重篤な有害事象として水分貯留に伴う低ナトリウム血症と心不全があるため、心不全
やその既往のある患者、未治療あるいはコントロールが不良な高血圧、糖尿病、腎機能障害、睡眠呼吸
障害を有する患者には投与してはならない。**これらの病態の鑑別に際しては適宜、当該分野の専門医へ
のコンサルトを考慮すべきである。**低容量デスマプレシンの投与前に血清ナトリウム値が 135 mEq/L
以上であることを確認し、最低でも、投与後 1 週間以内、1 ヶ月目には血清ナトリウム値を測定し、そ
れ以降も定期的に測定を継続する必要がある。血清ナトリウム値が 135 mEq/L 未満となった場合には
投与を中止する。なお、クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満の腎機能障害を有する患者、

【図 7. 夜間頻尿の診断時に留意すべき内科
的病態 (文献 11 より引用)】



利尿薬を投与されている患者に対しても低用量デスモプレシンの投与は禁忌である。抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) を来しやすい病態あるいは薬剤を服用中の患者においても慎重な経過観察が必須である。低用量デスモプレシン以外の薬剤としては、ループ利尿薬やサイアザイド系利尿薬などがあげられる。しかしこれらの薬剤は、夜間多尿に対する適応を有さず、限定的なエビデンスしかないため、使用する場合には有害事象に十分注意すべきである。多尿、夜間多尿、膀胱蓄尿機能障害も認めない場合や明らかな睡眠障害の症状や徴候を認める場合には、睡眠障害の精査・治療を行う。睡眠障害に対する治療の第一選択も行動療法である (図 8)。睡眠薬は、夜間頻尿そのものに適応を有する薬剤はないが、表 5 に示した薬剤などが用いられる場合がある。**睡眠障害に対する初期治療を行ったにも関わらず、改善が認められない場合には睡眠障害専門医へのコンサルトを考慮すべきである。**

【表 5. 夜間頻尿に対する薬物療法】

薬剤	コメント
膀胱蓄尿障害	
過活動膀胱治療薬	<ul style="list-style-type: none"> ・ 過活動膀胱に伴う夜間頻尿に対して用いられる。 ・ $\beta 3$ 受容体作動薬、抗コリン薬とも、投与前と比較して、夜間排尿回数を 0.3~0.8 回減少、夜間 1 回排尿量を 30~60 mL 増加、就寝後第一排尿までの時間 (hours of undisturbed sleep) を 30~90 分延長させる。
前立腺肥大症治療薬	<ul style="list-style-type: none"> ・ 前立腺肥大症に伴う夜間頻尿に対して用いられる。 ・ サブタイプ選択的 (下部尿路選択的) $\alpha 1$ 遮断薬やホスホジエステラーゼ 5 阻害薬は投与前と比較して、夜間排尿回数を 1.5~0 回減少、さらに、$\alpha 1$ 遮断薬は夜間尿量を 180~0 mL 減少させる。 ・ $\alpha 1$ 遮断薬と 5α 還元酵素阻害薬の併用療法でも一定の効果が期待できる。
夜間多尿	
低用量デスモプレシン	<ul style="list-style-type: none"> ・ 集合管のバソプレシン 2 受容体に作用して水分の再吸収を促進させるペプチドホルモン製剤である。 ・ 男性の夜間多尿 に対して、適応を十分に検討 (本文参照) した上で使用することが可能である。 ・ 常用量 (50 μg) の投与で、投与前と比べて、夜間排尿回数は 1.2 回、夜間尿量は 270 mL、夜間多尿指数は 13 ポイントそれぞれ減少し、就寝後第一排尿までの時間は 120 分延長する。 ・ 重篤な有害事象として低ナトリウム血症がある。 ・ 投与時には以下の事項を十分に指導する: ・ 食事は服用の 2~3 時間前までに済ませ、服用 8 時間後 (起床時) までは口渇がなければ飲水を避ける。 ・ 体液・電解質平衡を悪化させる疾患時にはデスモプレシンの内服を一旦中止する。 ・ 倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等の低ナトリウム血症を疑う症状の出現時、下腿浮腫の出現や増悪時、3 日で 2kg 以上の体重増加を認めた場合などは、内服を中止して医療機関を受診する。
利尿薬	<ul style="list-style-type: none"> ・ 夜間多尿に対する保険適応はない。 ・ 浮腫を有する例ではループ利尿薬が、食塩感受性高血圧合併例にはサイアザイド系利尿薬が用いられる場合がある。 ・ いずれも夜間多尿に対する保険適応を有さず、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高尿酸血症などの有害事象があるため、適応を十分に検討する必要がある。 ・ 投与前と比べて夜間排尿回数を 0.5 回減少させる。
睡眠障害	
	<ul style="list-style-type: none"> ・ 高齢者においては、有害事象の観点から、ベンゾジアゼピン系睡眠薬は第一選択薬として推奨されない点に注意が必要である。 ・ 入眠困難や中途覚醒に対しては、エズゾピクロン ($\omega 1$ 受容体への親和性が低い非ベンゾジアゼピン系睡眠薬)、これに加えて早朝覚醒を伴う場合にはスポレキサント (オレキシン受容体拮抗薬)、夜間頻尿が睡眠障害に明らかに先行している場合にはラメルテオン (メラトニン受容体作動薬) などが用いられる。 ・ 投与前に比べて、夜間排尿回数は 0.7~1.2 回減少する。

【図8. 睡眠の観点からみた夜間頻尿に対する生活指導(夜間頻尿改善 10 カ条)(文献9p174の表14を引用)】

- ① 就寝前の飲水を控える
- ② 就寝前 3~4 時間のアルコールやカフェイン類(コーヒー、紅茶、日本茶、炭酸飲料など)は避ける
- ③ 就寝前 1 時間、中途覚醒時の喫煙は避ける
- ④ 就寝 1 時間前から部屋の照明を暗くして、音楽、香り(アロマ)などリラックスできるような環境を作る
- ⑤ 昼間に光を浴びる(交感神経刺激による覚醒作用、夜間のメラトニン分泌量増加)
- ⑥ 朝一定の時刻に起床する
- ⑦ 規則正しい食事習慣、特に朝食が重要
- ⑧ 入床 1~2 時間前に入浴(40~41℃で約 20 分間)する
あるいは足浴(40℃で約 20 分間)
- ⑨ 昼食後に約 30 分の昼寝を行う(午後 3 時以降は行わない)
- ⑩ 夕方に軽い運動を行う

5. 夜間頻尿に対する薬物療法の実際

夜間頻尿に対する薬物療法の具体例を示す。前述の通り、夜間頻尿に対する治療の第一選択肢は行動療法であり(表4)、薬物療法を行う場合であっても必ず行動療法を併用することが望ましい。実際によく使用される低用量デスマプレシン、過活動膀胱治療薬、前立腺肥大症治療薬について、投与方法、投与量、注意点を簡単に示す。

5-1. 低用量デスマプレシン

一般名	主な販売名	通常投与量
デスマプレシン 酢酸塩水和物	ミニリンメルト	1日1回就寝前 50 μ g を経口投与

男性の特発性夜間多尿に対して、適応を十分に検討した上で使用することが可能である。投与時には「食事は服用の2~3時間前までに済ませ、服用8時間後(起床時)までは口渇がなければ飲水を避ける」ように指導が必要である。重篤な有害事象として低ナトリウム血症があり、倦怠感、頭痛、悪心・嘔吐等の低ナトリウム血症を疑う症状の出現時、下腿浮腫の出現や増悪時、3日で2kg以上の体重増加を認めた場合などは、内服を中止する。

未治療あるいはコントロールが不良な高血圧、糖尿病、睡眠呼吸障害、中等度以上の腎機能障害(クレアチニンクリアランスが50 mL/min未満)を有する患者には原則禁忌である。利尿薬、副腎皮質ステロイド剤は併用禁忌である。

患者の状態に応じて、安全性を重視して25 μ gから投与を開始することも検討する。

5-2. 過活動膀胱治療薬

種類	一般名	主な販売名	通常投与量
β3 受容体作動薬	ミラベグロン	ベタニス	1 日 1 回食後 50mg を経口投与
	ビベグロン	ベオーバ	1 日 1 回食後 50mg を経口投与
抗コリン薬	フェソテロジン	トビエース	1 日 1 回 4mg を経口投与
	ソリフェナシン	ベシケア	1 日 1 回 5mg を経口投与
	イミダフェナシン	ウリトス	1 回 0.1mg を 1 日 2 回朝夕食後に投与
	オキシブチニン貼付薬	ネオキシテープ	1 日 1 回、1 枚貼付
	プロピペリン	バップフォー	1 日 1 回 20mg を経口投与

過活動膀胱に伴う夜間頻尿に対して用いられるが、尿意切迫感、昼間頻尿、切迫性尿失禁といった症状に比べると夜間頻尿への効果は限定的である。中枢神経疾患を有する患者では、認知機能に対する影響の観点から、禁忌や特定の背景を有する患者に関する注意に該当しなければ、β3 受容体作動薬が第一選択と考えられる。ただし、ミラベグロンは、「生殖可能な年齢の患者への投与はできる限り避けること」とされている点に注意が必要である。β3 受容体作動薬の有害事象としては、動悸、血圧上昇などがあり、高血圧の患者においては血圧のコントロールが良好であることが必要である。中枢神経疾患を有する患者における、認知機能に対する影響の観点から安全性の高い抗コリン薬に関しては結論が出ていない。しかし、薬剤特性或いはこれまでの臨床研究結果を踏まえると、本邦で使用可能な抗コリン薬の内ではフェソテロジンの安全性が高い可能性が示唆され、逆に経口オキシブチニンは投与を避けるべきである。抗コリン薬ではこの他にも、口渇、便秘という抗コリン性有害事象があり、あらかじめ説明しておく必要がある。また閉塞隅角緑内障は禁忌であるが、眼科的治療が行われている場合は投与可能なこともあるので眼科医との連携が必要である。

なお、前立腺肥大症に伴う過活動膀胱に関しては、まず、前立腺肥大症治療薬を先行投与し、過活動膀胱症状の改善が認められない場合に、少量から併用するのが一般的である。なお、併用投与を行う場合には、前立腺体積が 30~40 mL 以内、残尿量が 50 mL 以内であることの確認と、少なくとも投与後 2 週、1 ヶ月、2 ヶ月目には残尿量の確認が必要である。

5-3. 前立腺肥大症治療薬

種類	一般名	主な販売名	通常投与量
α1 遮断薬	タムスロシン	ハルナール	1 日 1 回食後 0.2mg を経口投与
	ナフトピジル	フリバス	1 日 1 回食後 25mg より投与、1 日最高投与量は 75mg
	シロドシン	ユリーフ	1 回 4mg を 1 日 2 回朝夕食後に経口投与
PDE5 阻害薬	タダラフィル	ザルティア	1 日 1 回 5mg を経口投与

前立腺肥大症に伴う夜間頻尿に対して用いられるが、一般的に効果は限定的である（特にタダラフィル）。上記の尿路選択性 α1 遮断薬では起立性低血圧の頻度は低いが、投与初期には注意が必要である。PDE5 阻害薬は、硝酸剤、NO 供与剤との併用、脳梗塞・脳出血の既往が 6 ヶ月以内にある患者が禁忌な点に注意が必要である。有害事象としては、消化不良、頭痛、筋肉痛などの症状があらわれる場合がある。勃起機能の改善が認められる場合もあるが、むしろこれを好ましくないと考える患者もいるので、その辺にも留意する必要がある。

IV. NLUTD

1. NLUTD の分類

NLUTD は、仙髄よりも上位の神経障害による核上型 (supra-sacral) NLUTD と仙髄あるいはそれよりも下位の神経障害 (末梢神経障害) による核・核下型 (sacral・infra-sacral) NLUTD に分類される。さらに、核上型 NLUTD は、橋排尿中枢よりも上位の神経障害 (主として大脳の障害) による**核上型・橋上型 (supra-pontine) NLUTD** (脳腫瘍治療後はこれに該当する) と橋排尿中枢よりも下位の神経障害 (主として仙髄よりも上位の脊髄障害) による核上型・橋下型 (infra-pontine) NLUTD に分類される。それぞれの NLUTD における代表的な機能障害を表 6 に示した。核上型・橋上型 NLUTD では、II. 正常下部尿路機能の項で記載した蓄尿機能に関連する領域や機能的結合の障害によって神経因性排尿筋過活動 (neurogenic detrusor overactivity, NDO) が引き起こされると考えられている。

【表 6. 神経因性下部尿路機能障害の分類と下部尿路機能障害、主な疾患】

分類	下部尿路機能障害				膀胱知覚	主な疾患
	排尿筋		尿道 (括約筋)			
	蓄尿相	尿排出 (排尿) 相	蓄尿相	尿排出 (排尿) 相		
核上型・橋上型	<ul style="list-style-type: none"> ・排尿筋の不随意収縮であるが、尿道括約筋過活動は認められる。 ・排尿筋過活動の出現時に尿道括約筋を維持する活動が持続せず、尿道括約筋弛緩に伴い尿失禁が生じる。 	<ul style="list-style-type: none"> ・排尿筋の収縮強度が障害される場合がある。 	<ul style="list-style-type: none"> ・前頭葉の病変などで尿道括約筋弛緩を認めない場合がある。 	<ul style="list-style-type: none"> ・排尿筋と括約筋との協調関係は維持される。 ・痙性やbradykinesiaに関連する括約筋弛緩不全がある。 	<ul style="list-style-type: none"> ・尿意切迫感や膀胱知覚過敏を認める。 ・障害部位に膀胱知覚過敏がある場合もある。 	<ul style="list-style-type: none"> 脳血管障害 パーキンソン病 多系統萎縮症 進行性核上性麻痺 脊髄小脳変性症 正常圧水頭症 認知症 (アルツハイマー型、レビー小体型、血管性) 脳腫瘍 頭部外傷
核上型・橋下型	<ul style="list-style-type: none"> ・排尿筋の不随意収縮であるが、尿道括約筋過活動は認められる。 ・完全型の脊髄障害 (蓄尿相と尿排出相の区別がつかない) では、膀胱の高圧状態や尿失禁の程度は、排尿筋括約筋の協調不全の重症度も関与する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・排尿筋の収縮強度が障害される場合がある。 ・尿排出相での膀胱の高圧状態の程度、尿流量、残尿量には、排尿筋括約筋の協調不全の重症度も関与する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・完全型の脊髄障害 (蓄尿相と尿排出相の区別がつかない) では、尿道括約筋弛緩不全が認められる。 	<ul style="list-style-type: none"> ・尿道括約筋の不随意収縮であるが、協調不全が認められる。 	<ul style="list-style-type: none"> ・完全型の脊髄障害では膀胱知覚欠如する。 ・不完全型の脊髄障害の程度に応じて膀胱知覚過敏や異常膀胱知覚 (腹部膨満感、自律神経症状、膀胱知覚過敏) を認める。 	<ul style="list-style-type: none"> 脊髄血管障害 脊髄損傷 横断性脊髄炎 多発性硬化症 急性散在性脊髄炎 HTLV-1 関連脊髄症 頸髄症 (後縦靭帯骨化症やヘルニアを含む) 脊髄空洞症 脊髄腫瘍
核・核下型	<ul style="list-style-type: none"> ・膀胱の伸展性が低下している状態であるが、膀胱が認められる場合がある。 ・膀胱の伸展性低下のために、低圧での蓄尿が起きず、蓄尿相で膀胱の高圧状態や尿失禁の程度は、尿道括約筋不全の重症度も関与する。 ・膀胱の伸展性の低下は認められず、膀胱知覚低下や欠如により膀胱過伸展状態に至る場合もある。 ・膀胱過伸展や尿失禁の程度は、尿道括約筋不全の重症度も関与する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・排尿筋の収縮強度が障害される場合がある。 ・排尿筋低活動が重症な場合や、ほぼ腹圧に依存した尿排出になる場合もある。 ・尿排出相での膀胱の高圧状態の程度、尿流量、残尿量には、どの程度の腹圧をかけるか、尿道括約筋の重症度も関与する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・尿道の閉鎖不全である尿道括約筋不全を認める場合がある。 ・重症の尿道括約筋不全では、低コンプライアンス膀胱あるいは体動時の腹圧負荷による膀胱内圧上昇で高圧度の尿失禁が生じる。 ・尿道括約筋不全がポップオフバルブの働きをし、尿失禁が重症な反面、尿や膀胱過伸展にまで至らない場合もある。 	<ul style="list-style-type: none"> ・尿道括約筋弛緩不全であるが、尿道括約筋弛緩不全が認められる場合がある。 	<ul style="list-style-type: none"> ・完全型の仙髄障害は末梢神経障害で膀胱知覚欠如を認める。 ・不完全型の仙髄障害は末梢神経障害の程度に応じて膀胱知覚異常膀胱知覚 (腹部膨満感など)、膀胱知覚低下を認める。 	<ul style="list-style-type: none"> 二分脊椎 (脊髄髄膜瘤、脊髄係留症候群) 髄膜炎尿閉症候群 (急性散在性脊髄炎の軽症型と考えられ、仙髄尿閉中核が特異的に障害される) ギランバレー症候群 疱疹性ウイルス群感染症 腰部脊柱管狭窄症 糖尿病 骨盤内悪性腫瘍根治術

2. NLUTD の診断

NLUTD と診断するためには、(1) 明らかな神経障害が存在し、(2) その神経障害から予測される LUTD と各種検査所見から得られた LUTD の所見が一致し、(4) 神経障害と LUTD の経過の時間的關係に矛盾がなく、(5) LUTD の主因として他の泌尿器科的疾患（前立腺肥大症、尿道狭窄、骨盤臓器脱、膀胱憩室、膀胱結石など）の可能性が低い、ということが必要である (12)。表 7 に示した評価を行い、これらを満たすことを確認する。特に (5) の LUTD の原因となりうる泌尿器科疾患、あるいは、多量の残尿、すなわち蓄尿機能障害ではなく尿排出機能障害が原因である溢流性尿失禁の原因疾患に関しては慎重に鑑別を行う必要がある。

【表 7. 神経因性下部尿路機能障害の診断】

項目	コメント
問診	<ul style="list-style-type: none"> 下部尿路症状: 症状の経過も含めて系統的に問診する。 NLUTD では下部尿路症状が機能障害を反映しないことも多く、下部尿路症状のみから機能障害の状況を予測するのは難しい。 神経障害に関する詳細な病歴の把握も必須。 既往歴: 神経障害以外に下部尿路機能障害の原因となりうる疾患の有無。 服薬歴: 下部尿路機能障害の原因となりうる薬剤のチェック。 認知機能障害の程度: 尿路管理法の決定などに際して重要である。 自律神経過緊張反射*: T6 以上の高位の脊髄障害患者では自律神経過緊張反射の有無を聴取する。経尿道的操作や膀胱を伸展させる検査に際して発作が生じる可能性があると同時に、尿路管理法や薬物療法を検討する上でも重要な情報である。 日本語での妥当性が検証された生活の質に関する質問票としては、神経因性膀胱症状スコア、脊髄障害患者用の Qualiveen30 や清潔間欠自己導尿患者用の J-ISC-Q などがある。
身体所見	<ul style="list-style-type: none"> 意識障害の程度: 急性期においては意識障害は膀胱過伸展の要因になりうる。 運動機能・感覚機能の程度: 尿路管理法の決定に際して重要である。外出先を含めて長期間の清潔間欠自己導尿が現実的となるためには、上肢機能、特に手指の巧緻性が維持され坐位保持可能で、女性ではさらに開脚可能であることが必要である。また、女性では、会陰部の知覚障害が高度だと、導尿カテーテルの外尿道口への挿入の指導が困難な場合もある。随意排尿の患者でも手指の巧緻性の程度によっては、脱着の容易な衣服が必要な場合がある。 女性では骨盤底筋障害の程度や骨盤臓器脱の有無を台上診で評価する。
会陰部神経学的所見	<ul style="list-style-type: none"> 肛門周囲の知覚、肛門括約筋トーマス（内肛門括約筋機能）、肛門括約筋随意収縮（外肛門括約筋機能）、肛門反射（S2-5; 陰部神経→陰部神経; 陰部神経機能）、球海綿体筋反射（S2-4; 陰部+骨盤神経→仙髄排尿中枢→陰部神経; 仙髄排尿中枢機能）などを評価する。 核上型 NLUTD では肛門反射、球海綿体筋反射とも亢進し、核・核下型 NLUTD では低下する。
腰仙部皮膚所見	<ul style="list-style-type: none"> 脊髄係留症候群が疑われる場合には腰仙部皮膚の異常な毛髪、皮膚陥凹（dimple）、皮下腫瘍、血管腫、臀裂の偏移などの異常の有無を確認する。
尿検査	<ul style="list-style-type: none"> 血尿を認めた場合には膀胱結石や尿路悪性腫瘍などの鑑別が必要である。 膿尿を認めた場合には下部尿路の高圧環境や膀胱過伸展、多量の残尿の有無の評価の他、膀胱結石などの鑑別が必要になる。
腎機能評価	<ul style="list-style-type: none"> 血清クレアチニンによる eGFR 筋肉量が少ない患者においては血清クレアチニンによる eGFR が過大評価気味になるので、腎機能障害の早期診断にはシスタチン C とそれに基づく eGFR が有用である。
排尿（導尿）日誌	<ul style="list-style-type: none"> 昼間あるいは夜間頻尿、尿失禁を認める患者では、排尿回数や機能的膀胱容量、多尿や夜間多尿の評価に必須である。 清潔間欠導尿施行例では導尿回数、導尿時刻、導尿間隔の評価手段として有用である。
残尿測定	<ul style="list-style-type: none"> 自排尿例では、多量の残尿の有無の鑑別に必須である。
尿流測定	<ul style="list-style-type: none"> 自排尿かつ尿流測定計への排尿が可能な患者では必須である。 低尿流量の場合には、排尿筋低活動や無収縮、器質的（前立腺肥大症や尿道狭窄など）あるいは機能的（排尿筋括約筋協調不全や非弛緩性尿道括約筋など）膀胱出口部閉塞の存在が示唆される。 尿流パターンがスタッカート型パターンでは排尿筋括約筋協調不全の存在が、間欠的波形では、排尿筋低活動や無収縮、排尿筋括約筋協調不全や非弛緩性尿道括約筋に伴う腹圧排尿の存在が示唆される。 問診、理学的所見、その他の検査所見などから、高圧低尿流量の可能性がある場合にはカテーテル挿入を伴う尿流動態検査の実施を考慮する。

尿路超音波検査	<ul style="list-style-type: none"> ・上下部尿路の形態的異常の検査として必須である。 ・上部尿路: 水腎尿管症や腎瘢痕を認める場合には、下部尿路の高圧環境、膀胱過伸展、多量の残尿の存在を疑い、カテーテル挿入を伴う尿流動態検査が必要である。この他に腎結石などの評価を行う。 ・下部尿路: 膀胱肉柱形成、膀胱壁肥厚、膀胱憩室、膀胱結石などの存在は、下部尿路の高圧環境、膀胱過伸展、多量の残尿などを示唆する所見である。問診、理学的所見、その他の検査所見などと併せて、カテーテル挿入を伴う尿流動態検査を実施すべきかを検討する。この他、膀胱結石、前立腺腫大などの評価を行う。
カテーテル挿入を伴う尿流動態検査	<ul style="list-style-type: none"> ・膀胱内圧測定、内圧尿流検査が含まれる。 ・下部尿路の高圧環境の有無、高圧環境、膀胱過伸展、多量の残尿の原因となっている機能異常を診断し、尿路管理法や薬物療法の決定に有用な情報を提供する検査である。核上型・橋下型 NLUTD では必須の検査であり、核・核下型 NLUTD でも実施の閾値を低めに設定しておくべきである。 ・NLUTD では症状や神経学的所見から推測される LUTD と実際の LUTD との間に乖離を認めることがしばしばある。このため、LUTD の精査目的に、可能な限り尿流動態検査の実施を考慮すべきである。 ・透視下に実施すると形態的異常を同時に診断可能である。
膀胱尿道造影	<ul style="list-style-type: none"> ・膀胱尿管逆流、膀胱憩室、膀胱頸部開大（内因性括約筋不全）、排尿筋括約筋協調不全や非弛緩性尿道括約筋、前立腺内造影剤逆流（intraprostatic reflux）などの診断が可能であり、主として核上型・橋下型 NLUTD と一部の核・核下型 NLUTD で適応となる。 ・尿流動態検査と同時施行した方が得られる情報量は多くなる。
腎シンチ	<ul style="list-style-type: none"> ・腎機能障害や水腎症、腎瘢痕などが認められた場合に実施すべきである。
膀胱尿道鏡	<ul style="list-style-type: none"> ・膀胱尿道の器質的異常（膀胱結石、膀胱腫瘍、尿道狭窄など）の精査が必要な場合に施行する。

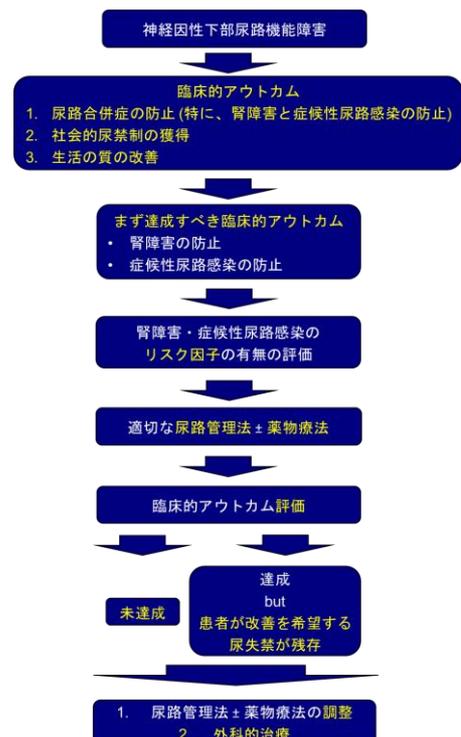
*自律神経過緊張反射では、麻痺域の刺激（膀胱や直腸の充満が大部分を占める）が T5～L2 由来の交感神経を刺激して腸管や下肢血管を収縮させ、静脈還流が増加し高血圧を来す（200mmHg 以上になることも珍しくない）。一方、非麻痺域では、頸動脈や動脈弓の圧受容体を介する迷走神経反射により脈拍低下と血管拡張が生じるが、麻痺域にはこの抑制が伝わらず、高血圧が持続する緊急性のある病態である。高血圧、徐脈、発汗＋紅潮＋頭痛 が三主徴であり、徴候としては、基線から 20～40mmHg 以上の血圧上昇をもって診断する。最悪の場合、けいれん、意識障害、頭蓋内出血、不整脈を生じ致命的な事態に至る。この反射に遭遇した場合には、患者を座位として着衣を緩め、可及的速やかな刺激の除去を行う。降圧剤投与が必要な重篤な症例では集中治療室での循環動態のモニターが必要となる場合もある。

eGFR, 推算糸球体濾過量; LUTD, 下部尿路機能障害; NLUTD, 神経因性下部尿路機能障害

NLUTD の診療の流れを図 9 に示した。NLUTD において優先度の高い臨床的アウトカムは尿路合併症の防止、中でも腎障害（腎機能障害と上部尿路障害）と症候性尿路感染（symptomatic urinary tract infection, sUTI）の防止である(13)。これらに次ぐ優先度のアウトカムとして、社会的尿禁制の獲得、生活の質の改善があげられる(13)。NLUTD の診断においては、腎障害や sUTI のリスクの有無を、表 7 に示した診断項目によって明確にすることが重要である。腎障害と sUTI のリスク因子としては、下部尿路の高圧環境と膀胱過伸展、多量の残尿などがあげられる(13, 14)。それぞれのリスク因子を来しやすい LUTD の組み合わせを表 8 に示した。通常、核上型・橋上型 NLUTD では、下部尿路の高圧環境、膀胱過伸展、多量の残尿が問題となることは多くないので、核上型・橋下型 NLUTD ほどには腎障害や sUTI のリスクは高くない(14)。このため、尿禁制の獲得が主たる臨床的アウトカムとなる場合が多い。

【図 9. 神経因性下部尿路機能障害の診療の流れ】

核上型・橋上型神経因性下部尿路機能障害は腎障害や症候性尿路感染に関しては低リスクの場合が多く、尿失禁への対処が主体となる。尿失禁への対処に際しては、本文中で記載した行動療法が必須である。



【表 8. 腎障害、症候性尿路感染のリスクを生じやすい下部尿路機能障害】

リスク因子	蓄尿相	尿排出相
下部尿路の高圧環境	<ul style="list-style-type: none"> ・高圧かつ持続する排尿筋過活動 + 排尿筋括約筋協調不全 ・低コンプライアンス膀胱 + 尿道括約筋不全が軽度～認められない場合* 	<ul style="list-style-type: none"> ・尿道の弛緩不全 ・排尿筋括約筋協調不全 ・非弛緩性尿道括約筋
膀胱過伸展	<ul style="list-style-type: none"> ・膀胱知覚低下あるいは欠如 + 無抑制括約筋弛緩や尿道括約筋不全が軽度～認められない場合* 	
多量の残尿		<ul style="list-style-type: none"> ・排尿筋低活動や無収縮 + 尿道の弛緩不全、排尿筋括約筋協調不全、非弛緩性尿道括約筋

*核・核下型神経因性下部尿路機能障害では尿道括約筋不全が軽度～認められない場合もある。この場合、膀胱が高圧あるいは過伸展状態になっても尿道がポップオフバルブとして機能せず、膀胱の高圧あるいは過伸展状態が持続するので注意が必要である。

3. NLUTD の治療

NLUTD に対する尿路管理法と薬物療法・外科的治療をそれぞれ表 9、10 に示した。

【表 9. 尿路管理法】

尿路管理法	適応	注意点
自排尿	<ul style="list-style-type: none"> ・随意排尿が可能 ・安全な蓄尿と尿排出*が可能 	<ul style="list-style-type: none"> ・自排尿が認められることと安全な蓄尿と尿排出*が達成されていることはイコールではない点に留意する必要がある。 ・随意排尿とは、排尿反射を誘発するための刺激（反射性排尿誘発）は不要で、また、排尿に際して用手圧迫やバルサルバ（腹圧）など（搾り出し排尿）も不要な自排尿を指す。 ・大脳疾患などでは、随意排尿による排尿自立を獲得させるために定時排尿法、排尿習慣法、促し排尿法などを併用する必要がある。 ・身体機能障害のために、トイレ移乗が現実的でない患者や排尿姿勢の保持が困難な患者でオムツ内への自排尿が安全な蓄尿と尿排出*と判断された場合には、オムツ内への排尿（失禁排尿）を許容せざるを得ない場合もある。 ・慎重な症例選択が行われた男性頰髄障害患者では、反射性排尿誘発が適応となる場合がある。 ・用手圧迫やバルサルバ（腹圧）などによる搾り出し排尿は推奨されない。
清潔間欠導尿	<ul style="list-style-type: none"> ・随意排尿が不可能 ・随意排尿では安全な蓄尿と尿排出*が達成不能 	<ul style="list-style-type: none"> ・自排尿が認められていても、安全な蓄尿と尿排出*の観点から、清潔間欠導尿を選択すべき患者がいる点に留意する必要がある。 ・日本では、清潔間欠導尿の実施は、医師、看護師、患者本人、その家族にしか認められていない。 ・在宅においては清潔間欠「自己」導尿でない長期的な継続は困難である。この観点からは、自己導尿の必要性と手技、導尿回数（間隔）を理解可能な認知機能を有し、手指の巧緻性と坐位保持の機能が保たれていることが必要である。 ・清潔間欠自己導尿の受け入れとアドヒアランスには、医療従事者による指導・教育、適切な経過観察が重要である。 ・低圧で蓄尿しているうち、かつ、過伸展になる前に、低圧で、残尿なく導尿することが基本である。このため、膀胱蓄尿機能障害の状態に見合った1回導尿量と導尿回数（間隔）を設定し、その後は、導尿日誌を用いて、導尿時刻や水分摂取量を調整する必要がある。 ・根拠もなく水分摂取量を増やすことを励行する指導はしてはならない。 ・各種カテーテル（再利用型、非親水性 DISPOSABLE カテーテル、親水性カテーテル）の選択は患者選好、導尿困難の有無、症候性尿路感染の頻度などで決定する。 ・夜間多尿あるいは外出時に導尿が出来ない事による高圧蓄尿や膀胱過伸展への対策としては、間欠式バルーンカテーテルの使用が考慮される。ただし、清潔間欠導尿の代替となる尿路管理法ではないことと、留置時間は可及的に短時間に留めることを患者に十分に教育する必要がある。
カテーテル留置	<ul style="list-style-type: none"> ・清潔間欠導尿が不可能 	<ul style="list-style-type: none"> ・長期的な合併症の観点から、最後の手段と考えられる。 ・尿道合併症などを回避する観点から、恥骨上膀胱瘻カテーテル留置も検討すべきである。

*低圧で過伸展に至ることなく蓄尿可能で、高圧になることなく、有意な残尿 (>100~150 mL) なく、尿排出（排尿）が可能な状態

【表 10. 神経因性下部尿路機能障害の治療】

機能障害	治療法	作用機序など	有害事象
排尿筋過活動・低コンプライアンス膀胱			
	抗コリン薬	・排尿筋のムスカリン受容体を阻害することにより、排尿筋過活動あるいは低コンプライアンス膀胱を改善させ、 膀胱の低圧化、尿失禁の改善 に寄与する。	口内乾燥、便秘、霧視などの抗コリン性有害事象 残尿増加 認知機能障害のリスク？
	$\beta 3$ 受容体作動薬	・排尿筋の $\beta 3$ 受容体を刺激することで排尿筋の弛緩を強化し、排尿筋過活動あるいは低コンプライアンス膀胱を改善させ、 膀胱の低圧化、尿失禁の改善 に寄与する。	血圧上昇、頻脈 残尿増加
	膀胱鏡下 A 型ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法	・難治性の排尿筋過活動に対して用いられる。副交感神経末端からのアセチルコリン放出を阻害 (化学的除神経) することで排尿筋過活動を改善させ、膀胱の低圧化、尿失禁の改善に寄与する。 ・難治性特発性過活動膀胱 (100 単位) よりも 高用量 (200 単位) を投与する。 ・効果の持続期間は 8~9 ヶ月である。	尿閉、尿路感染症
	腸管利用膀胱拡大術	・清潔間欠導尿と薬物療法を用いた最大限の保存的治療を行っても、排尿筋過活動や低コンプライアンス膀胱による上部尿路障害、症候性尿路感染、尿失禁の改善が得られない場合に考慮される。 ・低圧で高容量の蓄尿が達成可能な様に、小腸あるいは大腸を脱管腔化してカップ状に形成し、二枚貝状に切開した膀胱に縫合する。 ・手術侵襲が大きく合併症の頻度が少なくないことから十分な shared decision making が必要である。	尿路結石 (膀胱結石)、腸管機能障害、電解質・代謝異常、膀胱穿孔、悪性腫瘍発生
	尿失禁手術	・清潔間欠導尿と薬物療法を用いた最大限の保存的治療を行っても、尿道括約筋不全による尿失禁の改善が得られない場合に考慮される。 ・膀胱頸部筋膜スリング手術、膀胱頸部形成術、人工括約筋埋め込み術などの術式がある。 ・合併症の頻度が少なくないことから十分な shared decision making が必要である。	デバイスの感染・機能不全 (人工尿道括約筋)、清潔間欠導尿困難
排尿筋低活動			
	コリン作動性薬剤	・ムスカリン受容体作動薬であるベタネコール、コリンエステラーゼ阻害薬であるジスチグミンなどが用いられる場合があるが、 神経因性下部尿路機能障害における排尿筋低活動の改善に寄与するというエビデンスは乏しい 。 ・尿道の弛緩障害や非弛緩性尿道括約筋を悪化させる可能性があるため、 $\alpha 1$ 遮断薬と併用されることが多い。	コリン作動性クリーゼ
尿道の弛緩不全、排尿筋括約筋協調不全、非弛緩性尿道括約筋			
	$\alpha 1$ 遮断薬	・膀胱頸部から近位尿道の平滑筋に分布する $\alpha 1$ 受容体を阻害することで、平滑筋の緊張を緩和して尿道抵抗を低下させ、 排尿効率を改善 させる。 ・尿道括約筋への作用に関しての明確な結論は出ていない。	起立性低血圧、射精障害

核上型・橋上型 NLUTD では、表 9 に示した尿路管理法のうち、通常、**随意排尿**による尿路管理が選択される。核上型・橋上型 NLUTD における尿失禁には、蓄尿相の機能障害である **NDO** に加えて**機能障害性尿失禁 (機能性尿失禁)** (表 1) も関与していることが多い。正常な排尿行為の遂行には尿排出以外に、尿意の認知、トイレの認識、移動、脱衣、便器へのアプローチ、後始末、着衣、移動の 8 つの機能が必要とされている (15)。つまり、NDO に対する薬物療法によって膀胱容量が多少増加したとしても、何らかの方法で機能障害性尿失禁の部分を改善させないと、尿禁制を達成することは困難である。このため、機能障害性尿失禁の改善を目的とした以下に述べる行動療法 (排尿誘導) が重要である。定時排尿法 (timed voiding) は、膀胱容量を超えない一定の期間で排尿させ尿失禁が生じないように排尿スケジュールを作成し、通常、2~4 時間毎に排尿させる方法である。排尿習慣法 (habit training) は、排尿日誌な

どから得られた患者の排尿パターンに合わせて、尿失禁を起こす前に予防的にトイレに行くことを習慣化する方法である。促し排尿法 (prompted voiding) は患者の排尿パターンに合わせて、排尿の意思を患者が伝え尿失禁なく排尿できた場合に賞賛することで、排尿を自発的に遂行できる能力を獲得させる方法である。骨盤底筋の随意収縮が可能な患者では、陰部神経求心路の活動を亢進させることで仙髄副交感神経の活動を抑制し、NDO を改善させる骨盤底筋訓練の指導を考慮しても良い。これらの行動療法に加えて、トイレまでのアクセスやポータブルトイレ、尿器の使用を含めたトイレ環境の改善、脱着し易く着衣の使用も重要である。尿失禁防止具を全く用いない尿禁制がゴールとして現実的かを検討することも重要で、パッドやおむつといった尿失禁防止具の適切かつ有効な活用により、社会的尿禁制を現実的なゴールにすることも考慮する必要がある。

NDO に対する薬剤は OAB に対する薬物療法に準じて OAB 治療薬が用いられることが多い。ただし、抗コリン薬の認知機能への悪影響が示唆されることから、認知機能障害を生じやすい中枢神経疾患を有する場合、あるいは既に明らかな認知機能障害を認める場合には、禁忌がなければ $\beta 3$ 受容体作動薬を第一選択とすることが推奨されている(16)。なお、OAB 治療薬の使用に際しては、女性においては骨盤臓器脱による膀胱出口部閉塞、男性においては前立腺肥大症による膀胱出口部閉塞を確実に鑑別しておく必要がある(3)。さらに、核上型・橋上型 NLUTD では、潜在的な排尿筋低活動や尿道弛緩不全を合併している場合があることから、OAB 治療薬の投与前並びに投与後の定期的な残尿測定は必須である。残尿量が 50~100 mL を超える場合には OAB 治療薬を投与すべきではない。 $\beta 3$ 受容体作動薬あるいは抗コリン薬の単独療法が奏功しない場合には、 $\beta 3$ 受容体作動薬と抗コリン薬との併用療法が選択肢になるが、残尿量増加などの有害事象の発生には十分に注意する必要がある(3)。難治性特発性 OAB や脊髄障害に伴う難治性 NDO に対する膀胱鏡下 A 型ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法は、1 次治療である行動療法、2 次治療である薬物療法に続く 3 次治療として確立された治療となっているが、核上型・橋上型 NLUTD では限定的なエビデンスしかないのが実情である(3, 17)。

参考文献

- (1) 日本排尿機能学会用語委員会編. 一般社団法人日本排尿機能学会標準用語集 第 1 版. 中外医学社, 東京, 2020.
- (2) 本間 之夫, 西沢 理, 山口 脩. 下部尿路機能に関する用語基準 国際禁制学会標準化部会報告. 日排尿会誌 2003;14:278-289.
- (3) 日本排尿機能学会・日本泌尿器科学会編. 過活動膀胱診療ガイドライン [第 3 版]. リッチヒルメディカル, 東京, 2022.
- (4) Lightner DJ, Gomelsky A, Souter L, Vasavada SP. Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (Non-Neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline Amendment 2019. J Urol. 2019;202:558-563.
- (5) Non-neurogenic Female LUTS. EAU guidelines. <https://uroweb.org/guidelines/non-neurogenic-female-luts>
- (6) Management of Non-neurogenic male LUTS. EAU guidelines. <https://uroweb.org/guidelines/management-of-non-neurogenic-male-luts>
- (7) Sakakibara R, Yamamoto T, Sekido N, Sawai S. How brain diseases affect the lower urinary tract function? Bladder 2022;9:e51, doi:10.14440/bladder.2022.854.

- (8) Pang D, Gao Y, Liao L. Functional brain imaging and central control of the bladder in health and disease. *Front Physiol.* 2022 Aug 12;13:914963. doi:10.3389/fphys.2022.914963.
- (9) 日本排尿機能学会・日本泌尿器科学会編. 夜間頻尿診療ガイドライン [第2版]. リッチヒルメディカル, 東京, 2020.
- (10) 日本排尿機能学会 夜間頻尿診療ガイドライン作成委員会. 夜間頻尿ガイドライン p9 の図3 を引用, ワイリー・パブリッシング・ジャパン, 東京, 2009.
- (11) Smith M, Dawson S, Andrews RC, Eriksson SH, Selsick H, Skyrme-Jones A, Udayaraj U, Rees J, Strong E, Henderson EJ, Drake MJ. Evaluation and Treatment in Urology for Nocturia Caused by Nonurological Mechanisms: Guidance from the PLANET Study. *Eur Urol Focus.* 2022;8:89-97.
- (12) 井川 靖彦, 百瀬 均. 神経因性膀胱という名の功罪. *臨泌* 2014;68:269-272.
- (13) Sekido N, Igawa Y, Kakizaki H, Kitta T, Sengoku A, Takahashi S, Takahashi R, Tanaka K, Namima T, Honda M, Mitsui T, Yamanishi T, Watanabe T. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lower urinary tract dysfunction in patients with spinal cord injury. *Int J Urol.* 2020;27:276-288.
- (14) Ginsberg DA, Boone TB, Cameron AP, Gousse A, Kaufman MR, Keays E, Kennelly MJ, Lemack GE, Rovner ES, Souter LH, Yang CC, Kraus SR. The AUA/SUFU Guideline on Adult Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction: Diagnosis and Evaluation. *J Urol.* 2021;206:1097-1105.
- (15) 曲 友弘, 黒澤 功. 大脳・脳幹疾患による神経因性膀胱 脳血管障害と下部尿路機能障害 脳卒中回復期から慢性期にみられる過活動膀胱を中心に. *臨泌.* 2017; 71: 128-36.
- (16) Zillioux J, Welk B, Suskind AM, Gormley EA, Goldman HB. SUFU white paper on overactive bladder anticholinergic medications and dementia risk. *Neurourol Urodyn.* 2022;41:1928-1933.
- (17) Jiang YH, Chen SF, Kuo HC. Frontiers in the Clinical Applications of Botulinum Toxin A as Treatment for Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction. *Int Neurourol J.* 2020;24:301-312.

編集・発行

JSNO 特定非営利活動法人日本脳腫瘍学会 <https://www.jsn-o.com/>

〒181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2 杏林大学医学部内

TEL : 0422-47-5511 (内線 4546) E-mail : jsno@jsn-o.com

作成者 日本脳腫瘍学会 脳腫瘍支持療法委員会

関戸 哲利 (東邦大学医療センター大橋病院泌尿器科)

齋藤 紀彦 (東邦大学医療センター大橋病院脳神経外科)

発行日 2023年6月1日

本パンフレットの内容は、医療者向けです。治療に当たっては、泌尿器科医師ともよく相談してください。
無断で本パンフレットの内容を複製・転載することを禁じます。