

第64回東邦大学薬学部公開講座プログラム

テーマ：『排尿障害とくすり』

日 時：平成29年10月7日（土）

会 場：東邦大学習志野キャンパス
薬学部C館 C-101講義室

13：30～13：35 開会の挨拶 木村 美紀（薬学部社会連携委員 司会進行）

13：35～14：35 講演1

「“漏れる”話と“出にくい”話

ー今日からできる！過活動膀胱と前立腺肥大症の対策ー」

座長：松尾 和廣

演者：関戸 哲利

（東邦大学医療センター大橋病院
泌尿器科 教授）

14：35～14：45 質疑応答

14：45～15：00 休憩（ドリンクサービス）

15：00～16：00 講演2

「排尿障害の治療に用いられる薬とその特徴」

座長：松尾 和廣

演者：田中 芳夫

（東邦大学薬学部薬理学教室 教授）

16：00～16：10 質疑応答

16：10～16：15 閉会の挨拶 吉尾 隆（薬学部社会連携委員長）

“漏れる”話と“出にくい”話

今日からできる！過活動膀胱と前立腺肥大症の対策

東邦大学医療センター大橋病院

泌尿器科 教授

関 戸 哲 利

1. 排尿のしくみ

腎臓でつくられた尿は膀胱で溜められ（「蓄尿」）、尿道を通じて「排出」されます。この働きは中枢神経と末梢神経とによって調節されています。大脳は膀胱充満知覚の情報処理を行い、「尿意」として意識に上らせるとともに排尿のタイミングを決定しています。脊髄は大脳での決定事項を交感神経、陰部神経、副交感神経に伝えます。蓄尿時には、交感神経の働きによって膀胱が緩むと同時に（ $\beta 3$ 受容体）、膀胱の出口が閉じられます（ $\alpha 1$ 受容体）。また、陰部神経の働きで尿道括約筋という筋肉が活動し、尿道が締めつけられます。一方、排出時には、副交感神経の働きによって膀胱が収縮します（ムスカリン受容体）。このように大脳や脊髄、末梢神経の働きと蓄尿・排出の働きには密接な関係があり、中枢・抹消神経の病気は、蓄尿・排出のトラブルを引き起こすことが少なくありません。

2. 過活動膀胱

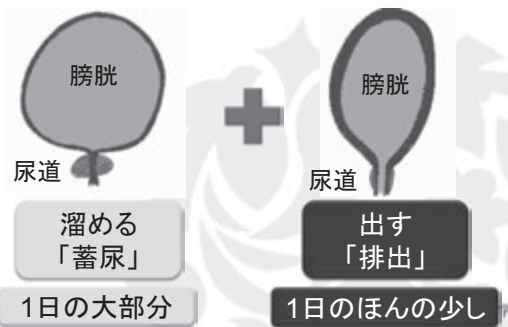
急に尿意をもよおして我慢が困難になり、すぐにトイレに行きたくなることを「尿意切迫感」といいます。「尿意切迫感」に加えて、頻繁にトイレに行く「頻尿」や就寝中にトイレに何度も起きる「夜間頻尿」、我慢できずに漏れてしまう「尿失禁」といった自覚症状を伴う場合を「過活動膀胱」といいます。「過活動膀胱」の原因としては、膀胱粘膜から「伸びている（尿が溜まってきている）」ことを伝える情報伝達物質の過剰放出、あるいは、大脳における「膀胱充満」に対する誤った情報処理などが想定されています。さらに、近年では、動脈硬化や高血圧、糖尿病との関係も指摘されています。過活動膀胱の治療には、「生活習慣改善」、「膀胱訓練」、「骨盤底筋訓練」、「薬物治療」があります（スライド資料参照）。

なお、夜間頻尿が主たる症状の場合、膀胱の機能異常以外の原因の診断・是正が大切です。

3. 前立腺肥大症

前立腺は膀胱の下部にあり、精液を作っている男性の生殖臓器です。尿道が前立腺の中を貫通するため、「前立腺肥大症」になると尿道が狭くなり、排尿の際に膀胱の負担が増え、排尿のたびに膀胱の酸欠状態が起こります。その結果、膀胱の機能異常が発生します。尿が出にくくなる症状の一方で、過活動膀胱が前立腺肥大症に合併することも少なくありません。また、近年では、高血圧やメタボリック症候群と前立腺肥大症との関係が指摘されています。前立腺肥大症の治療には、「生活習慣改善」、「薬物治療」、「手術療法」があります（スライド資料参照）。

「排尿」とは？



「排尿」のしくみ

- 蓄尿**
- 交感神経
膀胱を緩める
膀胱の出口を閉じる
 - 陰部神経
尿道を締める



「排尿」のしくみ

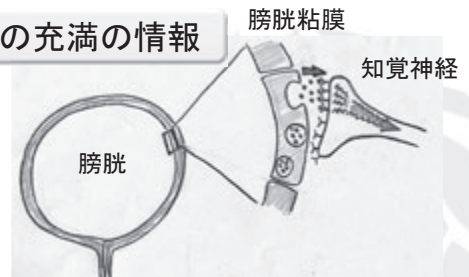
排出

副交感神経
膀胱を収縮させる



「排尿」のしくみ

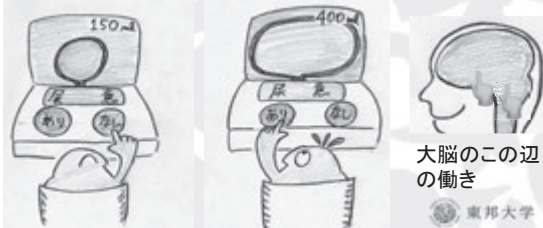
膀胱の充満の情報



粘膜が伸びる → 粘膜から「伸びている」ことを伝える物質が出る
→ この物質が神経を刺激 → 膀胱の充満の状況が脳に伝達

「排尿」のしくみ

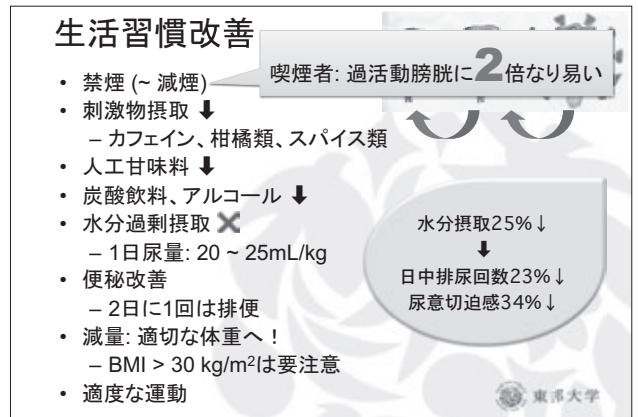
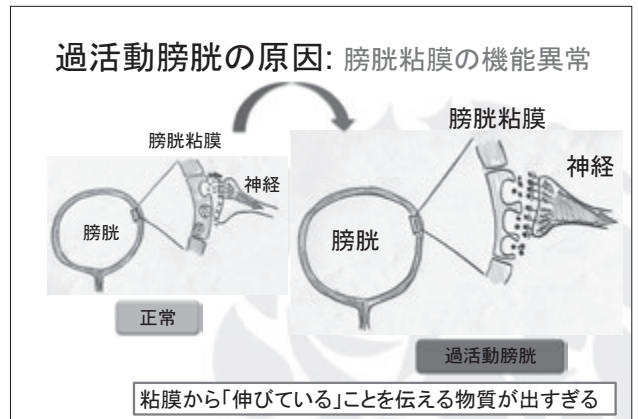
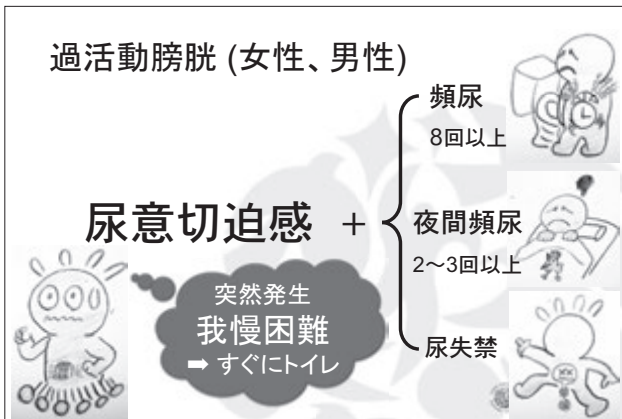
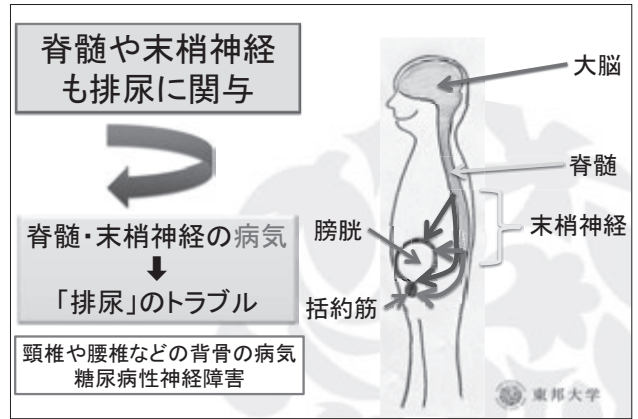
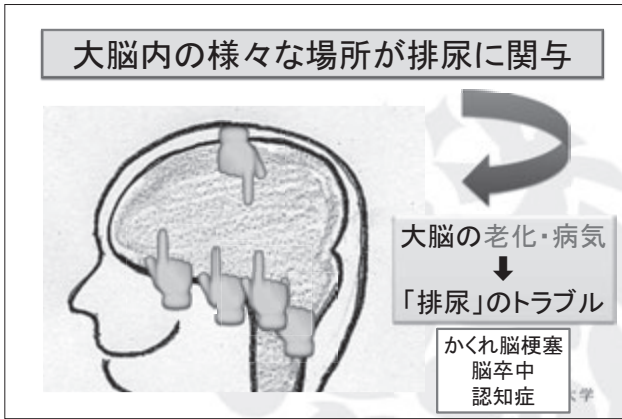
尿意
→ 膀胱の充満の情報の全てが
「尿意」になるわけではない



「排尿」のしくみ

我慢か排尿か





泌尿器科医からのお願い

飲水量: 体重の2~2.5% (60kg → 1200~1500mL)
1日尿量: 20~30mL/kg (60Kg → 1200~1800mL)

中道

加齢
膀胱容量↓
排尿筋過活動↑

水分過剰摂取

過活動膀胱もどき

全死亡率
心血管死亡率
腎機能悪化
→ 影響なし

東邦大学
(Nephrol Dial Transplant (2014) 29: 1377-1384.)

膀胱訓練

- 1時間毎に排尿
 - 1週間に15~30分ずつ排尿間隔延長
 - 排尿間隔3~4時間目標
 - 尿意切迫感
 - 肛門(膣)を5回強く締める
- トイレ環境・着衣の是正なども併用

尿失禁消失 **12 ~ 73%**

尿失禁改善 **57 ~ 87%**

東邦大学
(Int J Clin Pract, August 2009, 63, 8, 1177-1191.)

骨盤底筋訓練

異常な副交感神経活動の抑制

副交感神経
膀胱を収縮させる

抑制

子宮 直腸
膀胱
恥骨

治癒率: 60~80%

東邦大学

骨盤底筋訓練

- ✓ 肛門・膣・尿道をゆっくり、その時点で一番強く締められる所までしめる
- ✓ 一番しまった所で6~8秒間しめたままにして、ゆっくり開く
- ✓ 8~12回を1セットとして1日3セット、最低でも2日に1回、少なくとも4~5か月継続

東邦大学

薬物療法

- 抗コリン薬 (ムスカリン受容体阻害薬)
- β3受容体作動薬

「排尿」を決定

抗コリン薬

膀胱粘膜 神経

膀胱

膀胱

膀胱

膀胱

薬物療法

- 抗コリン薬 (ムスカリン受容体阻害薬)
- β3受容体作動薬

「蓄尿」を決定

β3受容体作動薬

膀胱粘膜 神経

膀胱

膀胱

膀胱

膀胱

抗コリン薬、β3受容体作動薬の効果

	治療前からの減少回数	消失率
排尿回数 / 日	2 回	30 % (8回未満)
尿意切迫感回数 / 日	2~3 回	30 %
切迫性尿失禁回数 / 日	1~2 回	50 %

症状の緩和が目的

完治を目的とする薬剤ではありません

東邦大学 (BJU int 100: 579-587, 2007, 113: 951-960, 2014)

抗コリン薬、β3受容体作動薬の副作用

	抗コリン薬	β3受容体作動薬
口内乾燥, %	20	<5
便秘, %	10	<5

貼付薬

口内乾燥: <7%

便秘: <1%

貼付部位反応: 30%

口内乾燥対策
唾液腺マッサージ、保湿剤、
含嗽剤、チューインガム

東邦大学 (BJU int 100: 579-587, 2007, 113: 951-960, 2014)

夜間頻尿

本当に泌尿器科の病気なのか??

- ⇒ 生活習慣、あるいはこれに伴う生活習慣病の関与の方が大きい
- ⇒ そちらの是正が先決!!!

抗コリン薬やβ3受容体作動薬の効果:

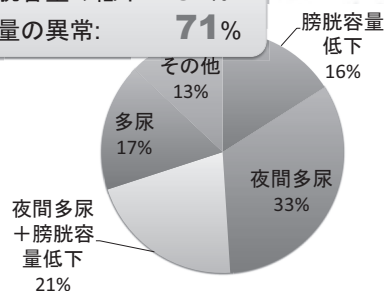
治療前からの減少回数は **0.3~0.8** 回程度!

東邦大学

夜間頻尿の原因

- 膀胱容量の低下: 37%
- 尿量の異常: 71%

n=324, 平均年齢: 63歳, N: 2回以上
排尿日誌から原因分類



(膀胱容量低下: <250mL, 多尿>40mL/kg, 夜間多尿>33%/24時間尿量) (NUJ 2009: 28-427-431)

夜間多尿の原因

- 加齢に伴う尿濃縮ホルモン分泌不全
- 腎機能障害
- 心機能障害
- 慢性静脈不全
- 低アルブミン血症
- 低栄養 → 腎臓で尿濃縮に関
- 閉塞性睡眠時無呼吸症候群
- 高血圧
- 高血圧治療薬
- 水分摂取過剰

足の「むくみ」

1日尿量が30mL/kg以上
→ 30mL/kg未満にすると
(1200~1800mL)

夜間排尿回数が1回 ↓

就寝前4~6時間以内の
水分摂取 ↓

(Acta Physiol 207: 53-65, 2013, J Urol 189: S86-S92, 2013, BJU int.107: 702-713)

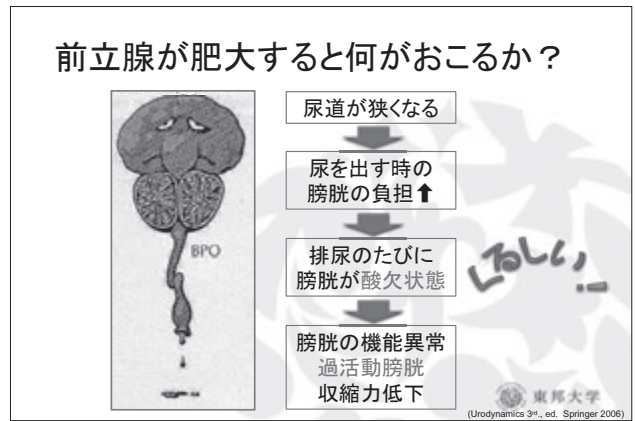
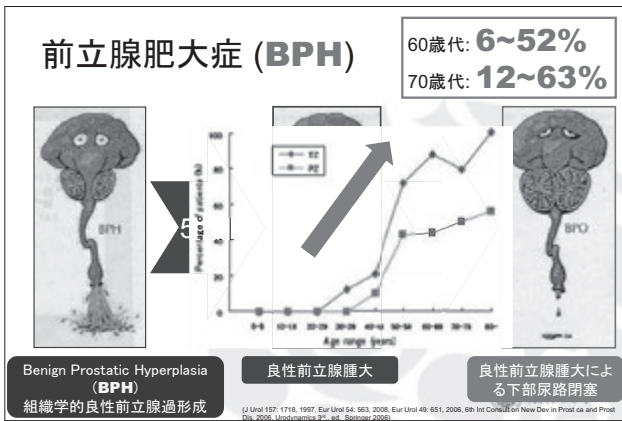
夜間頻尿改善のためには...

床に就いている時間の見直しも!

生活習慣病改善・水分摂取量是正・
適度な運動・睡眠環境調整

夜間頻尿 ↓

東邦大学



前立腺肥大症の症状

- 若い頃のように出ない
→ 「尿勢低下」
- トイレに行ってもすぐに出ない
→ 「排尿遅延」
- 一息で出ない
→ 「排尿途絶」
- 最後のキレが悪い
→ 「終末滴下」
- 息まないと出ない
→ 「腹圧排尿」

東邦大学
(Urodynamic 3rd, ed. Springer 2006)

前立腺肥大症と過活動膀胱

前立腺肥大症 + 過活動膀胱 = 前立腺肥大症の **50~75%**

東邦大学

生活習慣改善

仕事以外で7時間以上座っている
不健康な生活
→ 肥大症が**1.7倍**

- 適度な運動
- 長時間の座位を避ける
- 過剰な水分摂取を避ける
- 刺激性食品の摂取量・動物性タンパク摂取量 ↓
- カフェイン、アルコールの摂取量 ↓
- 便秘改善

東邦大学
(Int Neurolog J 2014;18:155-162)

前立腺肥大症の治療

薬物療法

α1受容体遮断薬

第一選択薬
前立腺の緊張緩和
即効性あり
縮小効果なし

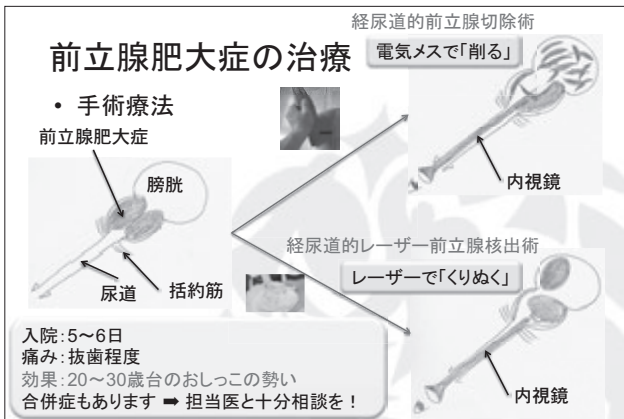
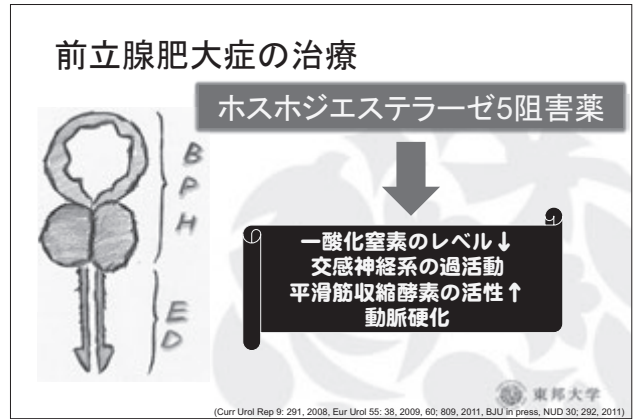
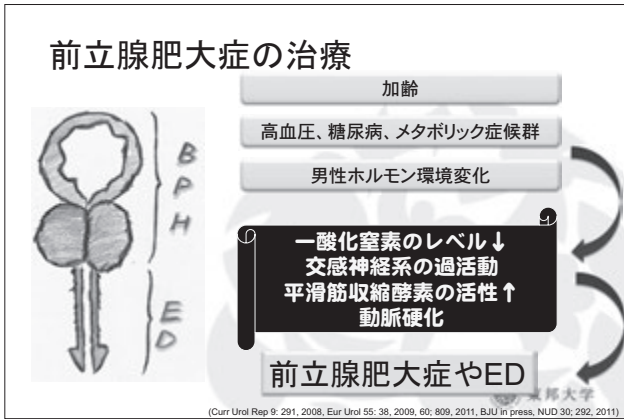
α1遮断薬

比較的大きめの肥大症
前立腺を30~40%縮小
即効性なし

「蓄尿」を決定

5α還元酵素阻害薬

東邦大学



「排尿障害の治療に用いられる薬とその特徴」

東邦大学薬学部薬理学教室

田 中 芳 夫

1 はじめに

日本を含む先進国では、医学の進歩とともに高齢化が急速に進んでいます。それに伴い、排尿障害をかかえるひとの数が急増しています。排尿障害は、患者のかたの日常生活のQOLを著しく低下させますので、これを軽減したり改善したりする治療薬の重要性は非常に高いと考えられます。本公開講座では、膀胱での尿の貯留・排泄機構を概説し、排尿障害の種類と治療薬の現状を紹介したいと思います。また、最近では、様々な心因性ストレスを誘発要因とする中枢神経系疾患に罹患するかたの数も増えています。うつ病性障害はその代表ですが、その基本的治療は薬物療法です。最近では、初期に利用されていた治療薬の欠点を補った新世代薬が次々と臨床応用されるようになりましたが、副作用として排尿障害を出現させる可能性のあるものもいくつかあることが明らかとなっています。本公開講座では、私たちの研究室の最近の研究結果も踏まえ、排尿機能に与える影響の点から抗うつ薬の使用上の注意点をご紹介します予定です。

2 蓄尿・排尿の仕組みと自律神経の役割

尿の産生、貯留、排泄に関わる組織は尿路と呼ばれます。まさしく、「尿がとおる路（みち）」ですが、腎臓から尿管までは上部尿路、膀胱から尿道までは下部尿路と呼ばれます。今回の公開講座でお話しする排尿障害というのは、尿路のうち膀胱と尿道から構成される下部尿路の機能障害を指すのですが、もう少し具体的に説明しますと、腎臓で産生された尿が膀胱に貯留される「蓄尿」の機能と、膀胱に溜まった尿が体外へ排出される「排尿」の機能が正常に制御されなくなる障害ということになります。排尿の意義は、尿の排泄を介して、血中の不要産物や有害物の除去、さらには体液浸透圧の調節を行い、内部環境を正常に維持することであると理解されていますので、排尿障害すなわち下部尿路機能の障害は、腎不全などの上部尿路機能障害と同様に、私たちの体内の恒常性の維持に対して悪影響を及ぼすこととなります。また、後述するように、排尿障害のうち蓄尿機能障害が出現するようになると、トイレに行く回数の増加や尿失禁が原因となり実生活に支障をきたしたり睡眠が障害されたりなど、QOLの大幅な低下をきたすことも考えられます。

次に、蓄尿と排尿の仕組みについて、その中心的役割を担っている膀胱を構成する平滑筋（膀胱平滑筋）の収縮弛緩機能及び自律神経の役割の点から概説します。

まず、蓄尿期ですが、尿管を通して集められた尿を蓄えるために、膀胱を構成する排尿筋という平滑筋が弛緩すると同時に、膀胱の直下で尿道の入り口に存在する尿道括約筋と呼ばれる筋肉が収縮します。この仕組みにより、どんなに激しい運動によっても通常は尿が漏れることはなく、多量の尿を排尿の直前まで膀胱内に保持することができます。もう少し踏み込んで説明しますと次のようになります。即ち、膀胱に尿が貯留しますとそのシグナルは、膀胱の伸展受容器を介して求心性に、胸髄・腰髄の交感神経中枢と仙髄のオヌフ核を興奮させます。次に、交感神経中枢が興奮しますと、アドレナリン受容体（ β -受容体）を介して排尿筋が弛緩し、また、 α_1 -受容体を介して内尿道括約筋（平滑筋）が収縮します。さらに、仙髄オヌフ核が興奮することにより、外尿道括約筋（骨格筋）も収縮します。これが、蓄尿反射と呼ばれる無意識のうちに遂行される反射反応で、膀胱が膨らんで尿が貯留しているにも関わらず尿が漏れないようになっている仕組みです。蓄尿には、大脳を介した意識的制御も関与すると言われています。

一方、排尿時には、大脳を介した脳幹橋排尿中枢の抑制が解除されます。これにより、仙髄の副交感神経中枢が興奮して、アセチルコリン受容体（ムスカリン受容体）を介して排尿筋が収縮するようになります。また、交感神経中枢とオヌフ核に抑制がかかり、内尿道括約筋、外尿道括約筋の両尿道括約筋が弛緩します。つまり、排尿反射時には、排尿筋の収縮と尿道括約筋の弛緩がほぼ同時にもたらされ、膀胱内の尿が体外に完全に排出されるようになります。

蓄尿と排尿の仕組みは、このように、極めて巧妙な神経調節機序により制御されているのですが、自律神経機能との関連性という観点から整理すると、蓄尿は交感神経の興奮により制御され、排尿は副交感神経の興奮により制御されているというように要約できるかと思います。

3 排尿障害の種類と日本で使用されている治療薬の種類

排尿障害は、下部尿路機能の分類に沿って、蓄尿機能障害と尿排出機能障害に大別されます。

蓄尿機能障害は、尿を溜める機能の障害ということになりますが、尿を正常に貯留することができないようになっている異常な状態というように表現したほうが適切かもしれません。膀胱に蓄えることのできる尿量（膀胱容量）は成人で400～500 mLとされていますが、蓄尿機能障害をきたしたひとの場合は、膀胱内に100 mLとか200 mLの尿が貯留しただけで尿意を感じてしまうと言われています。その代表例が過活動膀胱（Overactive Bladder：OAB）と呼ばれる疾患で、2002年の国際禁制学会（ICS）で、「尿意切迫感を主症状とし、通常、頻尿・夜間頻尿を伴い、場合によっては切迫性尿失禁をきたす症候群」と定義されました。過活動膀胱では、切迫性尿失禁の有無は問わないものの、尿意切迫感という自覚症状が重要視されていて、具体的な症状としては、100 mL前後の尿の貯留によ

り膀胱が収縮して尿意を感じると言います。過活動膀胱の罹患率は年齢とともに高くなります。蓄尿機能障害には、このほか、女性の罹患率が多いとされる腹圧性尿失禁なども含まれます。

一方、尿排出機能障害は尿を出すときの障害ですが、膀胱内に尿が貯留しているにも関わらず、排尿に異様に時間がかかる、排尿を上手くできない、あるいは残尿感があるといったような症状を呈する疾患と言ったほうがしっくりくるかもしれません。尿排出機能障害の代表例が低活動膀胱で、排尿筋低活動（detrusor underactivity）と呼ばれることもあります。

排尿障害は、いずれもその発症機序から、神経因性と非神経因性に分類されますが、究極的には、膀胱平滑筋の収縮弛緩機能の異常と捉えることが可能です。即ち、排尿平滑筋の収縮が過剰なまでに活発になり不随意収縮を起こしてしまいますと、尿を膀胱内に充分に保持できずに蓄尿機能障害が発生します。その反対に、排尿筋の収縮が不十分になりますと、低活動膀胱に代表される尿排出機能障害が出現します。

排尿障害に対しては、膀胱平滑筋の収縮・弛緩機能や反射を改善する薬物を用いる薬物療法が広く適用されていますが、患者さんのQOLを向上させる重要な治療方法として欠くことのできないものとなっています。

表1には、現在、日本で使用されている排尿障害治療薬を示しましたが、蓄尿機能障害、尿排出機能障害のいずれに対しても、副交感神経系に作用する薬が重要な地位を占めています。即ち、排尿期（時）に膀胱に対する支配が優位になると考えられている副交感神経の終末から遊離される神経伝達物質であるアセチルコリンの受容体に対して拮抗する薬（抗コリン薬）、アセチルコリンの分解を阻害する薬（コリンエステラーゼ阻害薬）、あるいはアセチルコリンの代わりにアセチルコリンの受容体を刺激する薬が主たる治療薬として用いられています。その一番の理由は、有効性の点から考えると副交感神経系作用薬が他薬を上回っていることが挙げられるようです。

なお、蓄尿機能障害に分類される過活動膀胱に対しては、以前は、口渴作用が強力で患者さんのQOLや服薬アドヒアランスを著しく低下させることが問題視されていた抗コリン薬しか選択肢がありませんでしたが、この10年間で膀胱に高い選択性を有しながらも、口渴の原因となる唾液腺分泌抑制作用が弱いという特徴を持った抗コリン薬が次々と臨床応用されるようになりました。これらの治療薬のいくつかは我が国で開発されたものであり、日本の製薬企業の新薬の創出力の高さを示しています。また、最近では、抑制性のアドレナリン受容体（ β -受容体）のなかで膀胱に多く存在していることが知られているサブタイプ（ β_3 -受容体）を選択的に活性化することにより膀胱平滑筋の弛緩反応と膀胱容量の増加をもたらす薬物も臨床応用されるようになり、治療薬の選択肢の幅が広がっています。

表 1 日本で使用されている排尿障害治療薬

蓄尿機能障害治療薬
フラボキサート塩酸塩（ブラダロン）、酒石酸トルテロジン（デトルシトール）、フェソテロジンフマル酸塩（トビエース）、コハク酸ソリフェナシン（ベシケア）、イミダフェナシン（ウリトス、ステーブラ）、オキシブチニン塩酸塩（ポラキス、ネオキシ）、プロピペリン塩酸塩（バップフォー）、ミラベグロン（ベタニス）
尿排出機能障害治療薬
ジスチグミン臭化物（ウブレチド）、ネオスチグミン臭化物/メチル硫酸塩（ワゴスチグミン）、ベタネコール塩化物（ベサコリン）

一方、低活動膀胱に対しては、アセチルコリンをコリンと酢酸に分解して失活させるコリンエステラーゼ（ChE）という酵素の働きを阻害してアセチルコリンの作用を強める薬物や、膀胱平滑筋のアセチルコリンの受容体を活性化する薬物が使用されます。

4 うつ病性障害に用いられる治療薬と下部尿路機能障害

気分障害のうち、うつ病性障害に対する薬物療法の重要性は周知のとおりですが、近年は、セロトニンやノルアドレナリンのトランスポーターの働きを抑制する作用を持ちながら服薬アドヒアランスの低下の大きな要因となる抗コリン作用が軽減された新世代の抗うつ薬が次々と登場するようになりました。尿排出機能障害の要因としては抗コリン作用に起因する膀胱平滑筋の収縮力の低下に注意が向きがちですが、尿道平滑筋の収縮による尿道抵抗の増大にも注意を払う必要があります。その意味では、セロトニン及びノルアドレナリンの両トランスポーターの働きを抑制する新世代の抗うつ薬（SNRI）は尿道抵抗を増大させる作用が非常に強いので、前立腺肥大症などにより排尿困難が生じているひとに対して使う場合は十分な注意が必要となります。

5 おわりに

膀胱平滑筋は、高いコンプライアンス（尿を貯留するちから）を持ちつつも、強力な排尿筋の収縮で尿を排泄するという、一見相反する性質を有している必要があります。加齢に伴う膀胱機能低下では、一般に、この両者の性質が失われ、コンプライアンス・排尿筋の収縮力のいずれもが低下する方向に病態が進展します。従って、蓄尿機能障害治療薬に関しても、単純な平滑筋弛緩薬ですとコンプライアンスの改善は期待されるものの、排尿筋の収縮力の低下を招き、排尿時の残尿が積みまとうこととなります。高齢化社会は今後さらに加速し、頻尿・尿失禁を有するひとの数が増加の一途をたどることは確実ですので、これらの問題点を克服した治療薬の登場が強く期待されるところです。