

ワークショップ2: 症例から学ぶ難治性排尿障害の治療戦略

薬剤抵抗性の尿排出障害: 前立腺肥大症

琉球大学大学院医学研究科システム生理学講座

宮 里 実*

琉球大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学講座

與 那 嶺 智 子

那覇市立病院泌尿器科

大 城 琢 磨

抄録:

閉塞がありながら膀胱収縮力が低下し、排尿筋低活動(残尿, 尿閉)を呈する, 特に体積の小さな前立腺の治療選択には難渋する。このような病態は一般的に薬剤抵抗性で, 保存的療法の有効性も限定的である。また, 糖尿病, 中枢性, 末梢性神経疾患, 感染症が併存, 修飾することも稀ながら存在する。的確な治療方針の決定にはウロダイナミクス検査は必須である。薬剤抵抗性の尿排出障害を有する前立腺肥大症の診断, 治療, 問題点について自験例を交えながら解説する。(西日泌尿, 82: 219-223, 2020)

キーワード: 閉塞, 排尿筋低活動, 前立腺肥大症

緒 言

前立腺肥大症(benign prostate hyperplasia; BPH)に伴う下部尿路症状は多彩である。閉塞の診断, さらには併存する神経疾患を除外するためにはウロダイナミクス検査は有用である。しかし, 排尿筋収縮圧が極端に低下した症例(排尿筋低活動 detrusor underactivity; DU)では, たとえ閉塞(bladder outlet obstruction; BOO)ありと診断されても手術の選択は必ずしも容易ではない¹⁾。一方で, 薬物療法では $\alpha 1$ 遮断薬, ホスホジエステラーゼ5(PDE 5)阻害薬, 前立腺を縮小させる5 α 還元酵素阻害薬, 膀胱の収縮力を高めるコリン作動薬, またはコリンエステラーゼ阻害薬をさまざまな組み合わせで使用するが, 有効性は必ずしも高くない²⁾。本総説では, 薬剤抵抗性の尿排出障害で閉塞を伴うBPH, その他稀ながら遭遇する尿排出障害の成因, 治療について自験例を交えて解説する。

ガイドライン上のBOOとDUを有するBPH治療の位置づけ

男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療のガイドライン上, 「男性下部尿路症状の病態には, 前立腺肥大症に伴う膀胱出口部閉塞, 前立腺肥大症以外の機能的・器質性疾患, 前立腺肥大症による合併症がある」と記載されている³⁾。3つの病態が複雑に関与することが考えられるが, $\alpha 1$ 遮断薬やPDE 5阻害薬を第一選択, あるいは5 α 還元酵素阻害薬を併用しているにもかかわらず症状が改善しない症例が治療抵抗性と定義される。DUを併存していることも多く, 客観的評価のためにはウロダイナミクス検査は必須である。

BPH(腺腫)による長期間のBOOに伴う膀胱機能変化

組織の酸化・ストレスによる変化は膀胱求心路, 遠心路, 尿路上皮, 膀胱平滑筋, 間質に可逆的, 不可逆的变化をもたらす, その程度によって過活動膀胱, 低活動膀胱となることが示唆されている⁴⁾。われわれの動物を用いた検討では, 老齢ラットでは, 一酸化窒素の減少に伴う尿道の弛緩反応の減弱が認められた⁵⁾。このように,

* 〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町上原207
TEL 098-895-1110, FAX 098-895-1403
E-mail: miyaz929@med.u-ryukyu.ac.jp

BPH 以外に、加齢に伴う機能的尿道閉塞も尿排出障害を助長している可能性がある。

薬剤抵抗性の尿排出障害を伴う BPH の内科的管理

残尿を多量に有している場合は (Fig. 1), 二段排尿や間欠導尿で対応することになる。70 歳以上 329 人のコホート研究で、残尿 400 ml 以上では 75% に 2 ～ 5 年の間に外科的手術またはカテーテル留置を有したと報告されている。一方、400 ml 以下では 4.6% と報告しており、残尿が 400 ml 以下ではほとんどが保存的療法で十分であったと結論付けている⁶⁾。



Fig. 1 Fifty-year-old male shows distended bladder with a large quantity of residual urine.

薬剤抵抗性の尿排出障害を伴う BPH のウロダイナミクス所見

残尿多量で、導尿や尿道カテーテル留置になっている症例なので、DU であることは尿流測定所見で十分診断できる⁷⁾。しかし、BOO があるかどうかはウロダイナミクスを施行しないと診断できない。田中ら⁸⁾は、中等度以上 BPH 患者 92 例にウロダイナミクスを施行したところ、60% が BOO, 40% が DU, 48% が排尿筋過活動を呈したと報告している。Kang ら⁹⁾は 2,039 人の BPH 患者の検討で、BOO は小さな腺腫 (30 ml 以下) で 16.4%, 中等度以上 (30 ml 以上) で 41.9% と腺腫の大きさと相関し、一方 DU は小さな腺腫 (30 ml 以下) で 70.9%, 30 ml 以上で 58.1% であったと報告している。外科手術の適応は BOO+DU となるが、特に小さな腺腫ではウロダイナミクス検査は必須である。

DU のその他の成因 (Table 1, 文献⁴⁾ から BOO を除いて改変引用)

糖尿病は、DU を引き起こす代表的疾患である。中枢

Table 1 Causes of detrusor underactivity

Diabetes mellitus (diabetic cystopathy)

Aging

Neurological disorders

Acute cerebrovascular accidents

Multiple sclerosis

Brain tumor

Parkinson's disease

Injury to the spinal cord, cauda equina, and pelvic plexus

Pelvic surgery

Pelvic and sacral fractures

Herniated disc

Lesions of the pudendal nerve

Infectious neurologic problems

Acquired immune deficiency syndrome (AIDS)

Neurosyphilis (tabes dorsalis)

Herpes zoster and herpes simplex

Guillain-Barré syndrome

神経疾患としては、急性脳血管障害、多発性硬化症、パーキンソン病があるが稀ながら脳腫瘍ということもある (後述、症例 2)。末梢神経疾患としては、脊髄、馬尾神経、骨盤神経叢の障害がある。感染性神経疾患も原因となる。したがって、BOO+DU を修飾する要因として見逃してはならない。

薬剤抵抗性の尿排出障害を伴う BPH の経尿道的前立腺切除術 (transurethral resection of prostate; TURP) の有用性

メタアナリシスにおいて、DU に対する TURP の有用性は多く報告されている^{8) 10) ~ 12)}。田中ら⁸⁾は、前出の DU がみられた 40% (37/92) に TURP を施行したところ、3 カ月の短期で、70.3% に主観的、客観的症状の改善が見られたと報告している。一方で、DU と排尿筋過活動の双方を認めるが BOO を有さない症例、すなわち detrusor hyperactivity with impaired contractility の成績は不良であったと報告している。症状の改善する機序としては、尿道抵抗を減少させ、腹圧排尿を有効にすることが考えられる。舂森ら¹¹⁾は、12 年に及ぶ長期の成績を報告しているが、7 年まで有効性は持続するものの、12 年目には消失しているとしている。一方、11.3 年と長期に及ぶ有用性の報告¹²⁾もあり、DU に影響するその他の因子⁴⁾、すなわち日常生活動作 (ADL) の低下でうまく腹圧がかけられなくなり、尿排出症状が悪化することが成因として示唆される。

症 例 提 示

症例 1

68 歳，男性。

膀胱内圧測定で，500 ml 注入で尿意なく，以後自己導尿で管理されていた。自己導尿からの離脱を希望して当院を受診した。

α 遮断薬を投与すると，1,000 ml 蓄尿が可能で，200 ml 程度排尿が可能ながることが分かり，ウロダイナミクスで詳細に検討することとなった。

ウロダイナミクス所見 初発尿意 240 mL，正常尿意 600 mL，最大尿流率 5.0 mL/s，排尿量 100 mL，PVR 520 mL，Bladder outlet obstruction index (BOOI) 31.4，bladder contractility index (BCI) 68.5

経尿道的前立腺切除術施行，切除重量は 5 g であった。

術後経過 最大尿流率 18.0 mL/s，残尿量 150 mL，BOOI 2.8 BCI 129.1 まで改善，自己導尿離脱可能となった。

症例 2

78 歳，男性。

併存疾患 糖尿病

残尿多量，他院で TURP が施行されていた。

TURP 施行後も残尿量の改善を得られず，コリン作動薬追加するも効果がなく，自己導尿は 1 日 6 回で管理されていた。症状改善を期待して当院を受診した。

ウロダイナミクス所見 (Fig. 2) 初発尿意 247 ml，排尿筋圧 18 cmH₂O，最大尿意 489 ml，排尿筋圧 25 cmH₂O

腹圧かけるも排尿は不可能であった。

経過 脳腫瘍があることが判明 (Fig. 3)，摘出した。病理診断は meningioma であった。術後自排尿改善，導尿は 1 日 2 回へ改善した。

結 語

一見して手術適応外の BPH であっても，排尿筋収縮力が残存し BOO があれば TURP を試みる価値がある。DU の成因は，多岐の内科的疾患にわたり，脊椎疾患・脳腫瘍も稀ながら存在するので念頭に置く必要がある。DU への新たな治療戦略が今後の課題である。

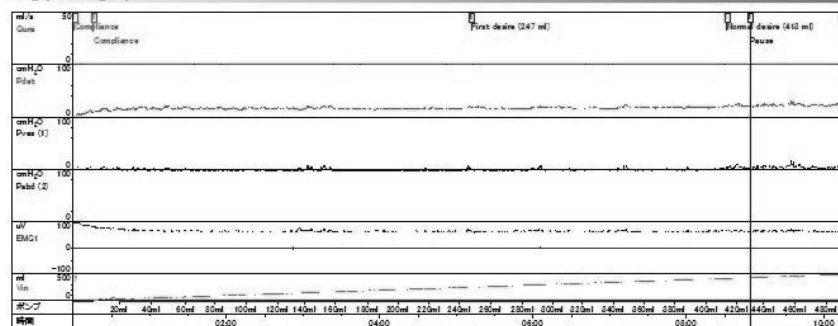
謝 辞

症例 1 を提供して頂きました奈良県立医大泌尿器科 島本一匡先生に深謝致します。

Office3

Storage

Filling phase graph



Voiding

Voiding phase graph

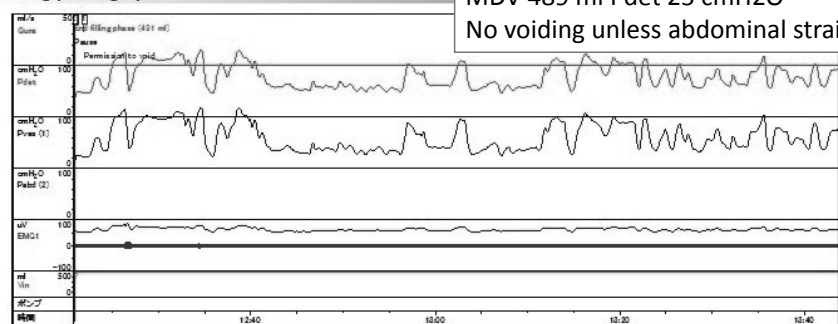


Fig. 2 Seventy-eight-year-old male shows high bladder compliance during storage phase (first desire to void, 247 ml; maximum desire to void, 489 ml), but is unable to void despite abdominal straining.

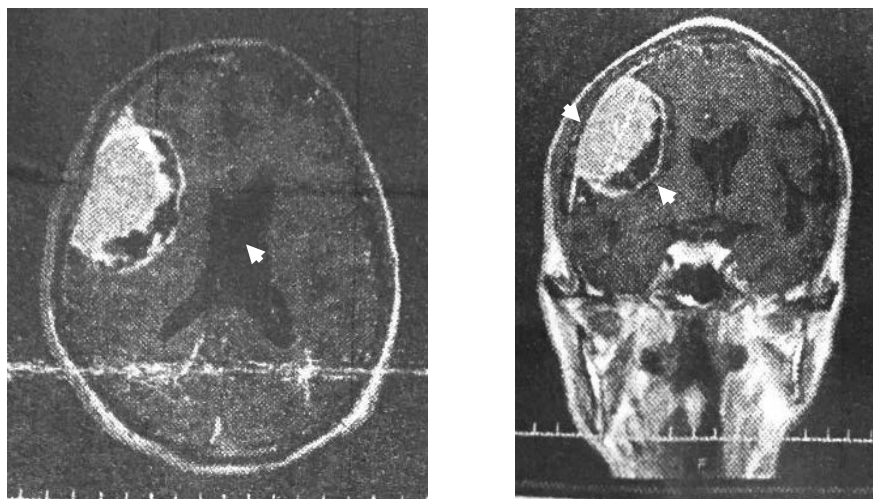


Fig. 3 A brain tumor (white arrows) is evident in the right frontal area.

文 献

- 1) Gani, J. and Hennessey, D.: The underactive bladder: diagnosis and surgical treatment options. *Transl. Androl. Urol.* **6**: S186-S195, 2017. doi:10.21037/tau.2017.04.07
- 2) Abraham, N. and Goldman, H. B.: An update on the pharmacotherapy for lower urinary tract dysfunction. *Expert Opin. Pharmacother.* **16**: 79-93, 2015. doi:10.1517/14656566.2015.977253
- 3) Homma, Y. et al.: Clinical guidelines for male lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *Inter. J. Urol.* **24**, 716-729, 2017.
- 4) Miyazato, M. et al.: The other bladder syndrome: underactive bladder. *Rev. Urol.* **15**: 11-22, 2013.
- 5) Kimura, R. et al.: Age-associated urethral dysfunction in urethane-anesthetized rats. *Neurourol. Urodyn.* **37**: 1313-1319, 2018. doi:10.1002/nau.23481
- 6) Noguchi, N. et al.: Natural history of post-void residual urine volume over 5 years in community-dwelling older men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *Neurourol. Urodyn.* **37**: 1068-1073, 2018. doi:10.1002/nau.23415
- 7) Lee, K. H. and Kuo, H. C.: Recovery of voiding efficiency and bladder function in male patients with non-neurogenic detrusor underactivity after transurethral bladder outlet surgery. *Urology.* **123**: 235-241, 2019. doi:10.1016/j.urology.2018.09.030
- 8) Tanaka, Y. et al.: Is the short-term outcome of transurethral resection of the prostate affected by preoperative degree of bladder outlet obstruction, status of detrusor contractility or detrusor overactivity? *Int. J. Urol.: official journal of the Japanese Urological Association* **13**: 1398-1404, 2006. doi:10.1111/j.1442-2042.2006.01589.x
- 9) Kang, M. et al.: Urodynamic features and significant predictors of bladder outlet obstruction in patients with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and small prostate volume. *Urology.* **89**: 96-102, 2016. doi:10.1016/j.urology.2015.11.027
- 10) Thomas, A. W. et al.: The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic follow-up of untreated bladder outlet obstruction. *BJU Int.* **96**: 1301-1306, 2005. doi:10.1111/j.1464-410X.2005.05815.x
- 11) Masumori, N. et al.: The 12-year symptomatic outcome of transurethral resection of the prostate for patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction compared to the urodynamic findings before surgery. *BJU Int.* **105**: 1429-1433, 2010. doi:10.1111/j.1464-410X.2009.08978.x
- 12) Thomas, A. W. et al.: The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: the influence of detrusor underactivity on the outcome after transurethral resection of the prostate with a minimum 10-year urodynamic follow-up. *BJU Int.* **93**: 745-750, 2004. doi:10.1111/j.1464-410X.2003.04719.x

VOIDING DYSFUNCTION ARISING FROM BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA/
BLADDER OUTLET OBSTRUCTION RESISTANT TO MEDICATIONS :
A REPORT OF TWO CASES

MINORU MIYAZATO

Department of Systems Physiology, Graduate School of Medicine,
University of the Ryukyus, Okinawa, Japan

TOMOKO YONAMINE

Department of Urology, Graduate School of Medicine,
University of the Ryukyus, Okinawa, Japan

TAKUMA OSHIRO

Department of Urology, Naha City Hospital, Okinawa, Japan

Abstract:

The reasons for detrusor underactivity (DU) include neurogenic (central, peripheral) causes, myogenic causes, aging and infections. Particularly among elderly men, bladder outlet obstruction (BOO) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) is a frequent cause of DU and is resistant to conservative therapy and medication. A common urological dilemma is whether transurethral resection of the prostate (TURP) will be of benefit to such patients. According to meta-analysis, both short- and long-term good outcomes of TURP in men with DU have been reported. In our 68-year-old patient with BOO/DU and a small prostate, TURP produced a good outcome with reduced residual urine. A possible explanation is that TURP reduces bladder outlet resistance and allows for easier abdominal straining, thereby improving bladder emptying. We also report a rare case of DU due to a cerebral tumor with BPH. This patient also had a good outcome following resection of the brain tumor. Thus, surgical options are useful for patients with BPH/BOO with DU. (Nishinoh J. Urol. **82** : 219-223, 2020)

key words : bladder outlet obstruction, detrusor underactivity, benign prostatic hyperplasia
