

排尿障害の神経支配と chemical transmitter

日本医科大学
産婦人科助教授
進 純郎

はじめに

排尿障害、ことに近年話題になっている尿失禁は女性の QOL (quality of life) を著しく脅かすものとして看過できない疾患の一つである。この尿失禁のメカニズムを理解するためには蓄尿・排尿現象の生理を理解することが重要である。そこで中枢神経系の制御機構と末梢での化学(神経)伝達物質について概説する。

下部尿路の神経支配

〔Ⅰ. 中枢の排尿制御機構〕

排尿は脳の前頭葉で調節されている。排尿抑制中枢は前頭葉の Brodmann の第4, 6, 8 領域あたりに存在する。排尿を我慢する場合には膀胱の知覚神経からのシグナルを脳がとらえ、脳からは膀胱の収縮を抑制する指令が出される。この指令は延髄の橋を介して脊髓に伝わる。この橋は上位排尿中枢と言われ、大脳皮質や脳の各部からの命令はここで集計され脊髓に伝えられて行く。橋を介した命令経路のうち、1経路は脊髓の最下端の仙髄にある下位排尿中枢から骨盤神経を通して膀胱に伝わり、膀胱の不随意筋の収縮を抑制し膀胱を弛緩させる。また、別の経路は仙髄から出ている陰部神経を介して、尿道括約筋に伝わり尿道を締める。さらに上部胸髄および下部腰髄から出ている下腹神経を経由して不随意筋である尿道平滑筋を収縮させる経路も存在する。

〔Ⅱ. 下部尿路の神経支配〕

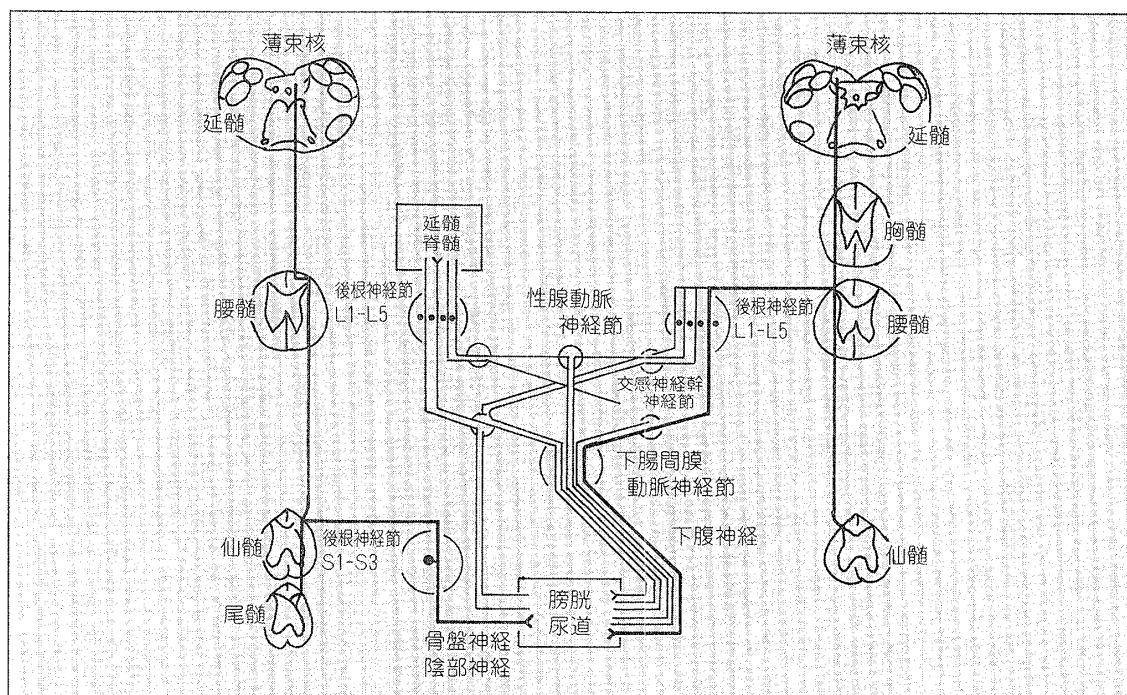
下部尿路の大部分の筋肉は不随意筋であり、これは自律神経に支配されている。自律神経には交感神経と副交感神経があり、膀胱は主に副交感神経の支配を受けている。一方、尿道を構成している筋肉のうち、内側に存在する尿道平滑筋は交感神経の支配下にある。これらの末梢神経排尿機構(求心性神経経路)¹⁾を図1に示す。

神経伝達物質と受容体

〔Ⅰ. 神経伝達物質と神経機能修飾物質²⁾〕

ヒトの神経系における神経情報は主に化学的伝達(chemical transmission)により伝えられている。すなわち神経細胞間あるいは神経細胞とその標的細胞間にシナプスが形成されており、このシナプス間における情報伝達に関与しているのが化学伝達物質(あるいは神経伝達物質)である。また神経機能修飾物質というものが存在する。これは神経伝達物質とは異なり、特異的な受容体を必要とせず、シナプスに直接作用するのではなく、その作用はホルモンの場合と類似した形式で作用が発現する。これらは神経伝達物質の生合成、放出などの動態、神経系の情報入力に対する反応性などに影響を与える。

この両物質の多くは物質としての基準を十分に満足していないうえ、明瞭に区別することが困難であるため最近では両物質を一括して神経機能調節物質として取り扱う概念が出現しているようである。



(図1) 末梢神経排尿機構—求心性神経経路

〔Ⅱ. 神経伝達物質の種類と分類〕

神経伝達物質、神経機能修飾物質などは表1のように、①アセチルコリン、②アミン系、③アミノ酸系、④プリン系、⑤ペプチド系などに大別される。

神経伝達物質はシナプス前終末部において代謝的前駆物質から生合成され、シナプス小胞内に貯蔵される。貯蔵された神経伝達物質は、神経衝撃により Ca^{2+} 依存性にシナプス間隙に放出される。

アセチルコリンはシナプス前終末部およびシナプス後部の細胞膜上に存在するアセチルコリンエステラーゼによりコリンと酢酸に分解され、コリンは高親和性取り込み機構により取り込まれる。アミン系の神経伝達物質も高親和性取り込み機構により細胞内に取り込まれた後、各代謝系に入る。

(表1) 神経伝達物質の種類と分類

1. アセチルコリン	6. プリン
2. アミン	アデノシン
ノルエピネフリン	アデノシン三リン酸
エピネフリン	7. ペプチド
ドーパミン	1) 向下垂体ホルモン
セロトニン	2) 副腎下垂体ホルモン
ヒスタミン	TSH, LH, FSH, オピオコルチン
その他	3) 下垂体後葉ホルモン
3. アミノ酸	4) 脳腸ホルモン
γアミノ酪酸	エンケファリン, セクレチン
γヒドロキシ酪酸	ソマトスタチン, サブスタンスP
グルタミン酸	血管作用性腸管ポリペプチド(VIP)
その他	ボンベシン, ニューロテンシン
4. ステロイド	その他
コルチコステロイド	5) その他
エストロゲン	8. その他
プロゲステロン	ブラジキニン
5. プロスタグランディン	カルシトニン
	その他

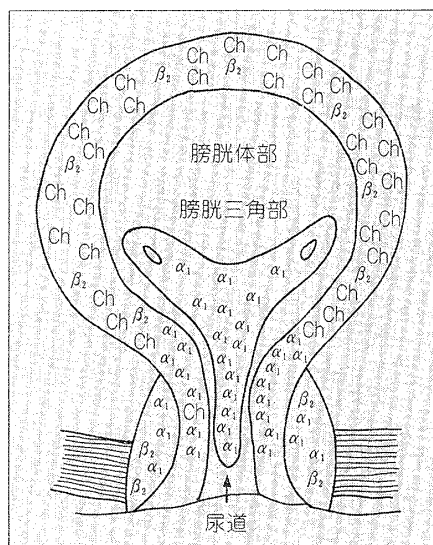
〔Ⅲ. 神経伝達物質受容体〕

これは「神経伝達物質を認識し、それにより何らかの作用を惹起するもの」と定義され、その構造と機能からイオンチャンネル受容体 (ionotropic receptor), G 蛋白質共役受容体 (metabotropic receptor) に2大別される。イオンチャンネル受容体としてはニコチン性アセチルコリン受容体, γ アミノ酪酸 (GABA_A) 受容体, グリシン受容体が蛋白質分子として同定されている。

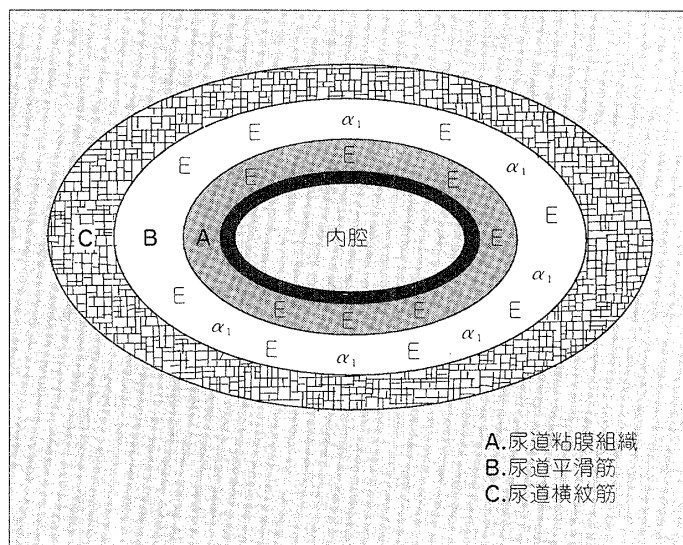
一方, アミン (アドレナリン, セロトニン, ドーパミンなど), ペプチド (サブスタンスP など), アデノシン, プロスタグランディンなどでは G 蛋白質共役受容体のみが知られている。1種類の神経伝達物質に複数個の受容体サブタイプがある。たとえばアセチルコリンに対しては数種のニコチン受容体と5種のムスカリン受容体があり, アドレナリンに対しては少なくとも α_1 , α_2 , β と各3種類の受容体があり, 合計9種類の G 蛋白質共役受容体が存在している。

排尿に関わる受容体分布

下部尿路は主に交感神経と副交感神経の二つの自律神経に支配されている。神経伝達物質として前者にはノルアドレナリン, アドレナリンが, 後者にはアセチルコリンが存在する。そのほか膀胱, 尿道に存在する神経伝達物質および神経機能修飾物質としてヒスタミン, プロスタグランディン, サブスタンスP, エストロゲンなど多彩なものが挙げられる。またアドレナリン α , β 受容体, アセチルコリン受容体, エストロゲン受容体の膀胱, 尿道での分布を図2, 3に示す。



(図2) コリン(Ch)受容体, アドレナリン α , β 受容体の膀胱での分布



(図3) アドレナリン(Adr) α_1 受容体, エストロゲン(E)受容体の尿道組織における分布

〔Ⅰ. 尿道〕

尿道粘膜 - 粘膜下組織および豊富な血管床で構成される尿道の内層は尿道内部の柔軟性の維持に役立っている。これにより尿禁制が維持されている。

一方, 閉経後の尿道では尿道粘膜 - 粘膜下組織, 血管床はいずれも萎縮性変化を来す。この粘膜下組織に存在する筋線維では, 平滑筋の場合と同様に α 受容体の刺激により収縮をする。エストロゲンはこれらすべての組織に作用を示す。動物実験でエストロゲンを投与すると α 受容体のうちアドレナリン α_2 受容体が増加し, さらに感受性も増強したと

の報告がある。ヒトではまだわかっていない。しかし、この点を考慮すると更年期の腹圧性尿失禁女性にエストロゲン療法が有効であるとの推論が成立する。

さて尿道の開口（尿道抵抗抑制）にはアドレナリン作動活性の低下とコリン作動活性の上昇が考えられる。尿道の閉鎖はアドレナリン作動活性亢進の結果平滑筋が収縮して起こる。すなわちノルアドレナリンが神経終末で放出されると α 受容体のうちヒトではアドレナリン α_1 受容体が活性化し、尿道収縮が惹起される。そのほか血管作用性腸管ポリペプチド(VIP: vasoactive intestinal polypeptide)は尿道の平滑筋を弛緩させ、ニューロペプチドY(NPY: neuropeptide Y)は尿道縦走平滑筋のコリン作動性収縮を阻害する。すなわち尿道の閉鎖に寄与していると考えられているが今後の研究課題である。

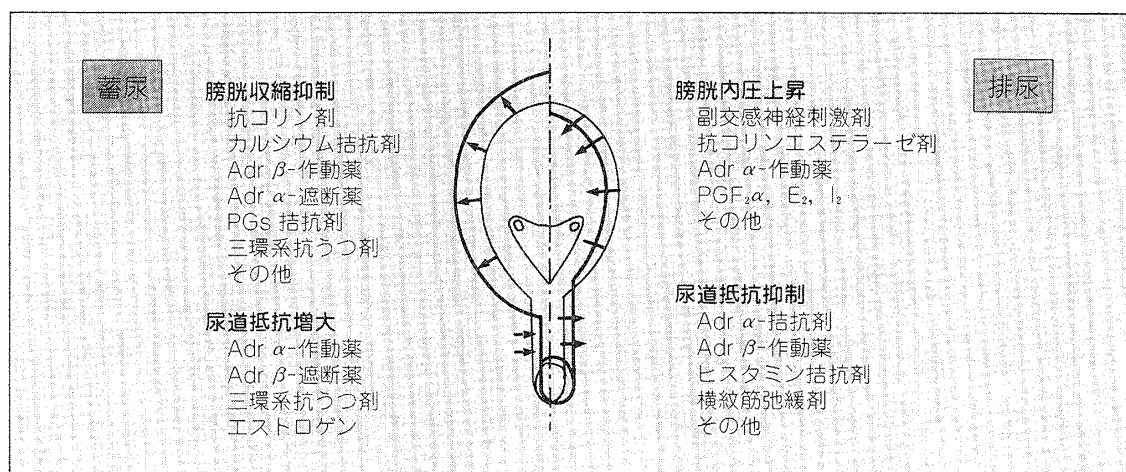
〔Ⅱ. 膀胱〕

下部尿路と副交感神経節後線維終末と体性神経終末との伝達はアセチルコリンにより行われ、アセチルコリンがムスカリン受容体、ニコチン受容体に作用し筋収縮を起こす。膀胱体部にはムスカリン受容体とアドレナリン β （主に β_2 ）受容体が分布し、ムスカリン受容体はアセチルコリンの作用で排尿筋を収縮させ、アドレナリン β_2 受容体は交感神経節後線維終末から放出されるノルアドレナリンの作用で蓄尿期に排尿筋を弛緩させる。

排尿障害に有効な治療法

以上の基礎的な排尿・蓄尿のメカニズムをふまえて排尿障害の治療として有効と考えられる薬物療法としては図4に示したようなものが挙げられる。すなわち、蓄尿に関しては膀胱収縮を抑制し、尿道抵抗を増大させるようにすると有効な治療法となり、尿失禁の場合などに適用される。また排尿に関しては膀胱内圧を上昇させ、尿道抵抗を抑制することによりスムーズな尿の排泄が可能となる。こちらは尿閉の場合などに適用される。

一方、原疾患によってはその治療の結果として薬物により上記排尿・蓄尿のメカニズムに破綻を来し、尿失禁などを誘発する場合があります。薬物療法には十分な注意が必要である。



（図4）蓄尿と排尿に関するもの

《参考文献》

- 1) 西沢 理, 菅谷公男. 排尿のメカニズムと排尿障害. 排尿障害プラクティス 1994; 2: 242—251
- 2) 栗山欣弥, 大熊誠太郎, 芳賀達也, 野村靖幸. 神経伝達物質の基礎. 中村重信編 神経伝達物質 update—基礎から臨床まで— 東京: 中外医学社, 1993; 1—24