

臨床懇話会

## 第 481 回東京医科大学臨床懇話会

### 高齢で発症した核内封入体病

#### The patient with elderly onset of neuronal intranuclear inclusion disease

日 時：平成 31 年 2 月 26 日（火）17:00～  
会 場：東京医科大学病院 第一研究教育棟 4 階 第二講堂  
当 番 分 野：東京医科大学高齢総合医学分野  
関連診療科：東京医科大学泌尿器科学分野  
東京医科大学放射線科学分野  
司 会：金高 秀和（高齢診療科 講師）  
発 言 者：芹澤俊太郎（高齢診療科 後期臨床研修医）  
林 由起子（学長・病態生理学 主任教授）  
佐竹 直哉（泌尿器科 講師）  
清水聡一郎（高齢診療科 講師）  
大野 芳正（泌尿器科 主任教授）  
原田 L. 大世（放射線科 助教）

金高（司会）：皆さん、こんばんは。沢山の人にお集まりいただきありがとうございます。今日は、高齢診療科で核内封入体病という病気の人の発表をさせていただきますと思います。

関連診療科として泌尿器科の佐竹先生、ならびに放射線科の原田先生に来ていただいております。司会は、私、金高が務めさせていただきます。よろし

くお願いいたします。

それでは、早速ですけれども、芹澤先生よろしくお祈いします。

芹澤（高齢診療科）：ご挨拶を預かりました高齢診療科の芹澤と申します。今日は貴重なお時間を使っただき、皆さんありがとうございます。

今回、私たち高齢診療科で、高齢発症した神経核

### 高齢で発症した神経核内封入体病

1)東京医科大学高齢総合医学分野  
2)東京都健康長寿医療センター病理診断科

芹澤 俊太郎<sup>1)</sup>、佐藤 友彦<sup>1)</sup>、小川 裕介<sup>1)</sup>、金高 秀和<sup>1)</sup>、  
櫻井 博文<sup>1)</sup>、坂下 泰浩<sup>2)</sup>、村山 繁雄<sup>2)</sup>、羽生 春夫<sup>1)</sup>

#### 症例 75歳 男性

主訴：意欲低下

既往歴：55歳 高血圧症(アムロジピン)  
脂質異常症(ロスバスタチン)  
70歳 神経因性膀胱

家族歴：特記事項なし

現病歴：

71歳頃から仕事のミスが多くなり、近医にて頭部MRI施行し海馬の軽度の萎縮を指摘された。脳血流SPECT上、側頭頭頂葉の血流低下を認めた。軽度認知障害(MCI)の診断にてドネペジル内服するも易怒性を認め中止して経過観察していた。

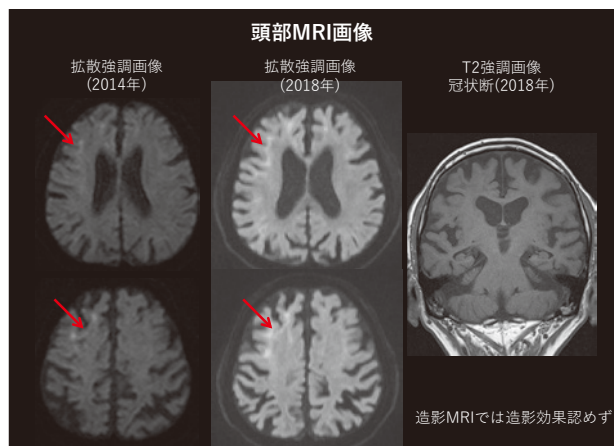
最近になり自己導尿を行わなくなり、精査目的にて紹介受診となった。

元々 70 歳ごろから、ずっと自己導尿を行っていましたが、最近になり、それも自分で行わなくなり、精査目的で当科紹介となりました。

初診時の所見ですけれども、明らかな異常はなく、神経学的な所見も、特に何も異常は認めておりませんでした。

その他にも高齢者うつを——認知症のようなうつ病の症状との鑑別が必要になってきたり、認知症の症状の一部でうつの様な状態が起きたりすることもあるので、下のほうの2つ、GDS (Geriatric depression scale)-15や、やる気スコアといって、うつ病の鑑別のための検査も行っております。

( 2 )

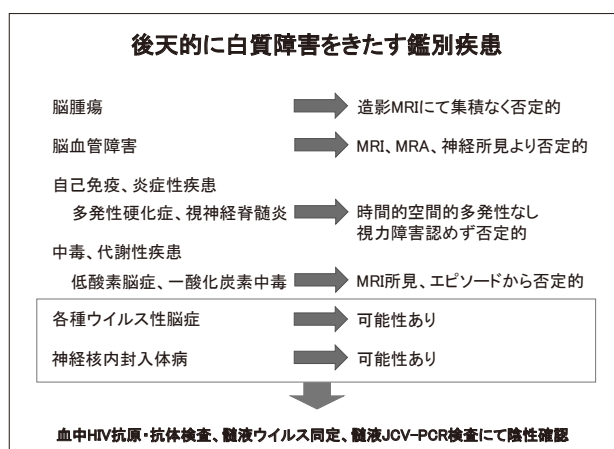


こちらが、頭部の MRI の画像になります。中央が当院で初診時に撮らせていただいた MRI になります。拡散強調画像になっておりますが、こちらも矢印をお出しします。ここの右の前の部分、前頭葉のところ、皮質の下のところ、白っぽい線状の高信号像が認められています。スクリーンでは見えにくいですが

金高：モニターだとわかります。

芹澤：こちらのところ、うっすらと淡い白線状のものが映っています。4 年前にも近医で認知症の検査を行ったというふうに、先ほど説明させていただきましたけれども、そちらの画像も改めて見返してみると、本当にうっすらとなんです。右前頭葉の辺りに、白線状の高信号を認めています。

こちら右手の画像が、T2 強調画像の冠状断ですけれども、こちらを見ると、両側の海馬の軽度の萎縮を認めます。



MRI で白質障害を来していましたので、認知症と白質障害を来す疾患を鑑別疾患として挙げまし

た。

なお、脳腫瘍に関しては、造影 MRI で造影効果がなく、否定的と考えました。

脳血管障害に関しては、MRI の FLAIR 画像で、側脳室の周囲の高信号域も軽度で、また、MRA でも血管の狭窄も認めず、かつ神経学的な所見からも、否定的と判断しました。

自己免疫性疾患、炎症性疾患に関しては、多発性硬化症 (MS)、視神経脊髄炎 (NMO) も鑑別にあげたのですが、時間的および空間的多発性がなく、また視力障害も認めておらず、あと MRI の画像的にもちょっと否定的ということで判断させていただきました。

中毒や代謝性疾患なども MRI 画像で幅広く、大脳皮質の下のところ、線状のというのではなく、もう大脳皮質全体に白質障害が起きることが多いということと、特に低酸素や、一酸化炭素中毒に至るようなエピソードがなかったことから、否定的だと判断しました。

そうすると、各種ウイルス性脳症や神経核内封入体病といったものが可能性として残ったということで、その鑑別のために、血中の HIV 抗原や抗体検査、髄液ウイルス同定や髄液中の JC ウイルスの PCR 検査を行わせていただきましたが、陰性が確認できたので、恐らく、神経核内封入体病が一番疑われるのではないかとということで、検査のほうを進めさせていただきました。

## 経過

認知機能障害を伴い、頭部MRI上、右前頭葉部皮質に線状の白質障害を認めており、鑑別疾患として進行性多巣性白質脳症(PML)・核内封入体病を考慮した。  
PMLに関してはJCウイルスは陰性であり積極的に疑わなかった。  
認知機能障害に対して、髄液検査、脳血流SPECT検査を行い、アルツハイマー型認知症やLewy小体型認知症、前頭側頭型認知症は否定的であった。  
神経伝導速度検査にて運動神経、感覚神経ともに伝導速度低下を認めており、神経因性膀胱も伴っており神経核内封入体病が疑われ、確定診断のために腹部皮膚生検を行った。

ちょっとここで、今までの経過のまとめをお出しします。

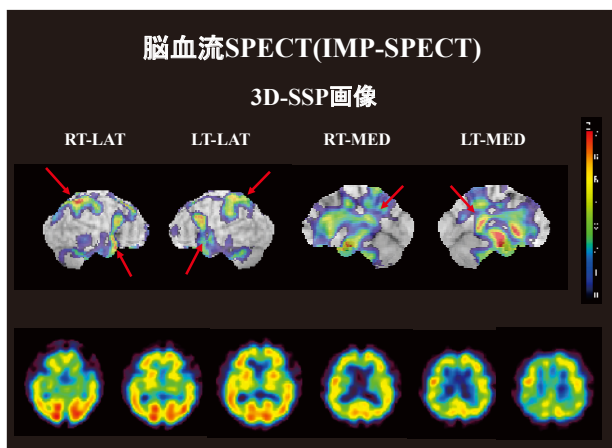
今回、認知機能障害を伴って、頭部の MRI で右の前頭葉皮質下に線状の白質障害を認めていた方

で、鑑別疾患としては、先ほど述べたようなものをあげさせていただきました。

その中でも最後に残ったのは、ウイルス性脳症の一つとして、進行性多巣性白質脳症（Progressive multifocal leukoencephalopathy : PML）と核内封入体病が鑑別に残ったのですが、PML に関しては、JC ウイルスが髄液中で陰性だったため、積極的には疑われませんでした。

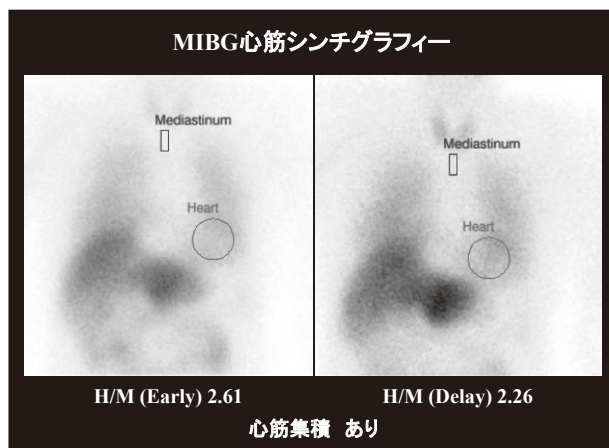
また、髄液検査ではアミロイドの値も高くなっていなかったということと、脳血流 SPECT 検査では、Lewy 小体型認知症、前頭側頭型認知症としては非典型的でした。

あと、神経伝導速度検査で運動神経と感覚神経ともに伝導速度の低下を認めており、さらに自律神経障害として神経因性膀胱も伴っていたことから、最終的に神経核内封入体病が疑われ、確定診断のために腹部の皮膚生検を行いました。



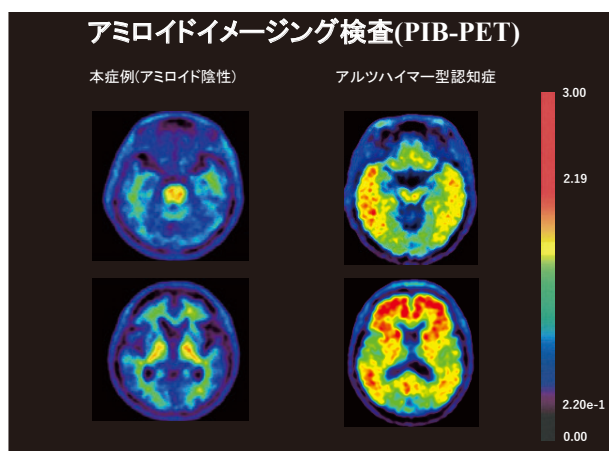
次はSPECTの画像です。下がSPECTの元画像で、上が3D-SSPでの解析画像になっております。

こちらですけれども、両側の側頭頭頂葉の部分と後部帯状回のところ、血流の低下を認めております。そして右内側面画像を見ると、後部帯状回といってアルツハイマーなどで特徴的に血流が落ちるところですが、こちらの血流の低下を認めており、SPECT画像からは、アルツハイマー型認知症は完全には否定できないという状態でした。



次に、MIBG 心筋シンチグラフィーを撮らせていただきました。これはパーキンソン病やレビー小体型認知症といった自律神経障害を来す疾患を鑑別するための検査です。正常であれば心臓のところにシンチや集積を認めます。

これは画像が微妙ですが、心筋の集積はあると判定し、レビー小体型認知症に関しては、こちらで否定させていただきました。



こちらがアミロイドイメージング検査 (PIB-PET) です。左側が本症例のものになります。右側は対照比較としてのアルツハイマー型認知症の症例です。アルツハイマー型認知症ですと、アミロイドといういわゆる“神経のごみ”のようなものが貯まって行くことが特徴的な病態でありますので、アミロイドイメージング検査を撮らせていただくと、アルツハイマーの場合は、右側のように、脳の全体的にアミロイドの集積所見が見られます。

先ほどのSPECT画像ではアルツハイマー型認知症も疑われましたが、PIB-PETでは、アミロイドの

沈着は認めておらず、アルツハイマー型認知症も否定されました。

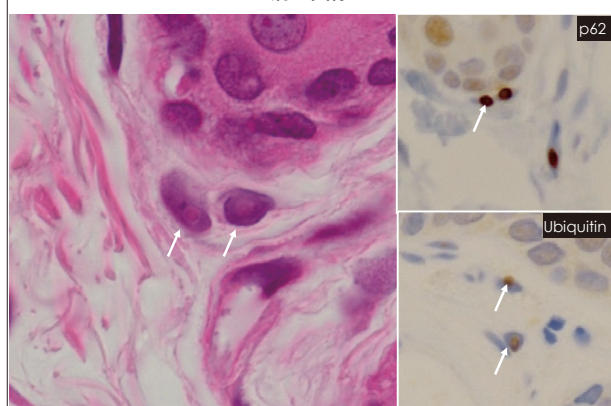
### 神経伝導検査

Motor	伝導速度 (正常値)	活動電位 (正常値)
正中神経	54.2m/s (45-65m/s)	1.4mV (>4mV)
尺骨神経	50.0m/s (45-65m/s)	5.6mV (>3mV)
橈骨神経	50.9m/s (55-65m/s)	5.4mV (>1mV)
腓骨神経	32.5m/s (40-60m/s)	1.1mV (>0.6mV)
脛骨神経	51.8m/s (45-55m/s)	6.6mV (>7mV)

Sensory	伝導速度 (正常値)	活動電位 (正常値)
正中神経	43.5m/s (45-68m/s)	11.2 $\mu$ V (>10 $\mu$ V)
尺骨神経	40.0m/s (45-65m/s)	16.6 $\mu$ V (>10 $\mu$ V)
橈骨神経	43.8m/s (58-74m/s)	5.0 $\mu$ V (>5 $\mu$ V)
腓腹神経	29.3m/s (40-60m/s)	2.4 $\mu$ V (>15 $\mu$ V)

こちらが神経伝導検査になります。上が運動神経で、下が感覚神経になります。上の運動神経に関しては、橈骨神経や腓骨神経で速度の低下を認めており、また感覚神経に関しても全て速度の低下を認めていました。自覚症状としての神経学的な所見は認めなかったのですが、こうやって伝導検査をしてみると、実際に神経障害が起きているような状態が確認できました。

### 病理画像

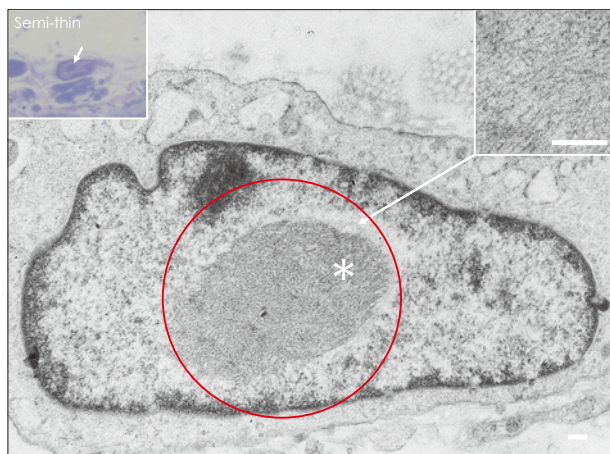


これらの検査所見から、神経核内封入体病を疑い、腹部の皮膚生検を行った病理画像がこちらになります。

ちょうど矢印がついているところ、こちらが皮膚の線維芽細胞になります。この線維芽細胞の中にちょっと濃く映っているところ、これが核ですが、その核の中に、さらにピンク色にちょっと染まっている部分がありますけれども、これが核内封

入体になります。

今回、この核内封入体を、免疫染色させていただいて、p62とubiquitinという2つのもので染色させていただいたところ、どちらも陽性で、以上より神経核内封入体病と確定診断させていただきました。



こちらが電子顕微鏡で、より高倍像の所見です。左上のものを拡大したものが中央図になります。

全体が線維芽細胞ですが、この核の中に、線状のものがたくさん上に重なったようなもの、これが先ほどお出しした核の封入体となります。左上に、黒っぽく映っているのが核小体になります。明らかに核小体と違ったものが、核内に大きく出ているということが確認できます。

右上図は、円部分をより拡大した像になります。そうして見ると、封入体の中に錯綜する径が大体10~20 nm ととても小さい線維構造の集合体を認めます。これらも神経核内封入体病の所見としても矛盾しません。

### 神経核内封入体病とは？

神経核内封入体病 (neuronal intranuclear inclusion disease; NIID) は病理組織でエオジン好性の核内封入体が、神経系細胞に認められる進行性の神経変性疾患としてLindenbergらが1968年に初めて報告された。

多彩な臨床症状を呈し、発症年齢から乳児型、幼少型、成人発症型に分類される。

本症の診断は、剖検時の病理診断が主であったが、2011年にSoneらが皮膚生検が診断に有用であることを報告し、頭部MRIの特徴的所見が注目され、生前診断が可能となった。

1番染色体上のNOTCH2NLCの遺伝子異常が報告されている。

神経核内封入体病を初めてお聞きになる方もいらっしゃるかと思いますので、こちらで紹介させていただきます。

神経核内封入体病ですけれども、こちらは病理組織でエオジン好性の核内封入体というものが神経系細胞に認められる進行性の神経変性疾患として1968年に初めて分類された疾患です。

多彩な臨床症状を呈して、発症年齢から乳児型、幼少型、成人型と幅広い年齢で分けるというものになっています。

本症の診断では、以前は剖検——お亡くなりになった方の脳などを病理診断させていただいて、死後に確定診断がつくことが多かったのですが、2011年に、曽根先生たちが、皮膚生検が診断に有用であることを報告して、また頭部MRIで、先ほど提示させていただきました、皮質の下のところ線状の高信号が出てくるという特徴的所見があることから、生前診断が可能になり、最近徐々に症例報告数がふえてきております。

また、一番最近の研究だと、1番染色体上の遺伝子異常が認められていることで、家族例の発症例も存在するということがわかってきております。

#### 成人発症神経核内封入体病の臨床病型

	認知機能障害が主体	四肢脱力が主体
年齢	40歳以上	16～39歳
主訴	物忘れ	下肢筋力の低下
遺伝系	孤発例が多い	家族例の報告のみ
特徴	認知機能障害を認める 脱力・感覚障害は少ない 自律神経症状を認める	認知機能障害は軽度 感覚障害を伴う 自律神経症状を認める

こちらが成人発症型の神経核内封入体病の臨床病型を2つにまとめさせていただきました。成人発症型の中でも、認知機能障害が主体のものと四肢の脱力が主体のものの2つに分かれています。

今回は、認知機能障害で来られたということで、左側に当てはまります。発症年齢は40歳以上と高齢の方に多く、主訴としては物忘れになります。また、遺伝性があることもありますが、全く遺伝に関わらない孤発例も多く、認知機能障害型は孤発例の

ほうが割合として多いというふうに言われております。

また、特徴としては認知機能障害を認めるほか、先ほど神経学的所見はなかったということですが、脱力や感覚障害といった神経学的所見もないか、もしくは、あっても少ないというふうに言われています。ただ半分以上の方に自律神経障害——今回のように神経因性膀胱などの排尿障害などを認めることが多いということです。

#### 成人発症核内封入体病臨床症候まとめ

		家族例21例		
		孤発例48例	もの忘れ10例	筋力低下11例
平均発症年齢		63.6歳	58.0歳	27.5歳
臨床症状	もの忘れ	91.7%	100%	9.1%
	膀胱機能障害	38.1%	42.9%	63.6%
	四肢筋力低下	25.5%	70.0%	100%
	感覚障害	26.7%	44.4%	81.8%
	失調	50.0%	11.1%	0%
MRI DWI	皮質下高信号	100%	100%	33.3%
SPECT	大脳皮質低血流	96.4%	80.0%	100%
神経心理	MMSE(<24)	52.4%	0%	0%
	FAB	95.5%	100%	100%
神経伝導速度	伝導速度低下	92.3%	66.7%	100%
髄液所見	細胞数(>5/mm <sup>3</sup> )	19.2%	11.1%	0%
	蛋白(>45/mg/dl)	69.4%	55.6%	33.3%

Annual Review 神経 2018 II, :97-106より引用

こちらが、先ほどご説明させていただいた曽根先生たちが集めた症例の症状をまとめさせていただいたものです。

一番左側の孤発例が、今回の症例に当てはまります。こちらを見ると、平均年齢としては63.6歳になっており、今回75歳だったので、平均からすると12歳ほど、大分離れてますが、症例の中では40歳から75歳程度ということで、ぎりぎり当てはまる年齢になります。

臨床症状として一番多いのが、90%以上が物忘れで来られて、そのうちのまた40%ほどが膀胱機能障害、今回のような神経因性膀胱などを認めております。

特徴的なのは、ほぼ100%で認められていますけれども、MRIの拡散強調画像で皮質下の高信号、先ほどの線状の高信号を認めており、またSPECTでも大脳皮質の血流低下を認めているというのが画像的な特徴になっています。

また、神経心理の検査で、MMSEが半分ほどは24点以下になるということですが、今回の症例は25点だったので、ちょっと当てはまらなかったです。またFABという前頭葉の機能を調べる検査で

は 95% 以上が陽性となっており、今回の症例は、前頭葉の機能低下に関しては一致しておりました。

他の検査所見としては、神経伝導速度があり、こちらは一致した所見でした。また髄液所見として、蛋白が少し上がるということですが、今回の症例でも、一致しておりました。

#### 本症例のまとめ

- ・もの忘れを主訴
- ・膀胱直腸障害を合併
- ・MRI拡散強調像にて皮質下白質の高信号
- ・神経伝導速度低下
- ・比較的高齢発症

まとめです、今回の症例は、意欲低下と物忘れを来たして来院された方で、膀胱直腸障害を合併しておりました。また、MRI で特徴的な皮質下の白質高信号域を認めており、神経伝導速度の低下も認めていた方です。

神経核内封入体病としては比較的高齢発症の珍しいケースだったことで、発表させていただきました。

#### 結論

高齢発症の神経核内封入体病の1例を経験した。

物忘れ外来の受診患者のなかには本症例のように膀胱機能障害を伴っている患者も少なくない。

膀胱機能障害を認め、認知機能障害を認め頭部MRI画像にて特徴的な所見を認めた際には神経核内封入体病も鑑別にあげる必要がある。

最後に結論ですけれども、高齢発症の神経核内封入体病の一例を経験させていただきました。

物忘れ外来を受診される方の中には、本症例のように膀胱機能障害を伴っている方は、やはりご高齢の方なので少なくはありません。ただ膀胱機能障害

を認めて、認知機能障害を認めた方で、頭部 MRI で何か変わったような所見を認める方、今回のように皮質下に異常な高信号域を認める方がいらっしゃった場合は、神経核内封入体病を鑑別にあげていただいて、神経伝導速度や、もしほかの病気が否定できるようでしたら、腹部の皮膚生検などで診断をつけてあげたらいいと思いました。

以上になります。ご清聴ありがとうございます。

金高：芹澤先生、ありがとうございました。

それでは、ここで何か質問等あればと思いますが。

林学長：大変興味深い症例の報告ありがとうございます。

まず、白質病変が、この方は左右差がありましたけれども、左右差を認めることが多いのでしょうか。

芹澤：左右差については、過去の報告では記載はないですけれども、今回 MRI では、頭で特徴的な所見もできるということですが、本当にこの神経核内封入体病という病気が全身の細胞、それこそお腹の皮膚の細胞の中にも認められるほど、全身の至れる細胞にランダムで出てくる病気なので、そういった意味で左側に多いとか、右側に多いといった報告はないのですけれども、どちらかだけに出てくることはあってもいいのかなということです。

今回はたまたま左側に少し有意に出てきたということだと思います。

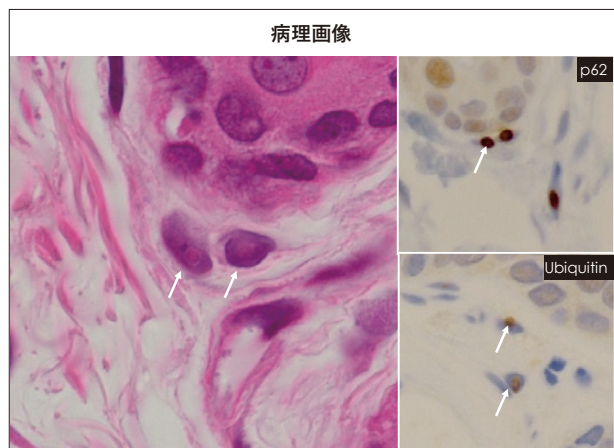
林：ありがとうございます。皮膚生検の部位の話が出てきたので、先に伺いますが、腹部の皮膚からとる理由というのは何かあるのですか。腹部にたまりやすいとか。

芹澤：腹部からとる理由としては、ただ単純に、そこが一番とりやすいということと、あと脂肪細胞などの中にも核内封入体病が出てくることがあるので、脂肪も一緒にとりやすいということもあって、基本腹部からとらせていただくことになっています。

昔は剖検だけでなく、直腸のほうから生検をとると、そこからも認めることがあるということで、昔は直腸生検などもやっていたのですが、やっぱり直腸からとってくるよりお腹の皮膚からとってきたほうが楽ですし、患者さんの侵襲度も少ないということで、その侵襲度などを考えて、お腹の皮膚からという形でとらせていただいています。

林：皮膚は皮下の線維芽細胞にたまっているのですか。

芹澤：実は、神経核内封入体病という名前ですけども、先ほど脂肪細胞にもたまると言ったように、今回出したものも、これは皮膚の線維芽細胞ですね。



こちらですね。これが皮下組織というか、本当に全身の至るところ、さっき直腸のところでもたまってくると言ったんですけども、本当に脂肪組織にもたまってきたりするもので、ただ、その中で、皮膚の線維芽細胞や脂肪細胞などに認められやすいというふうに言われているので、脂肪なので、脂肪を含んで皮膚の一部をという形になります。

林：直腸にも沈着するとのことですが、消化管の運動機能障害は生じるのでしょうか。先ほどの表の中には書いていなかったと思いますし、この方の病歴にも記載がなかったようですけども……。

芹澤：消化管の運動機能障害としては、自律神経障害の中で、ここの表の中には載っていないのですが、直腸障害というものも載っていたので、消化管の神経の障害で便秘といったものは起きることが予想されます。

林：この方では、認められなかったということですか。

芹澤：この方は、特になかったかと……。高齢の方なので、結構皆様、便秘の方もいらっしゃるのですが、特に、ただ特徴的なものがなかったと思われま。この方には、便秘は特になかったです。

林：あと末梢神経障害がありそうですね、上位運動神経は障害されないのですか。それとも、障害があり得るのでしょうか。腱反射の亢進などはありますか。

芹澤：腱反射に関して亢進している例はなくて、大体が減弱しているケースが多いということです。

この症例に関しては、腱反射が減弱して所見は明らかではありませんが、症例報告を見ると、他覚的な神経所見としては、唯一認めるのは腱反射の減弱が認められるということだったので、上位というか下位の運動ニューロンの障害のほうが強く出てくるというふうに考えられています。

林：あと、筋力低下を示すタイプもありますよね。この方は、筋力低下はなかったのですか。

芹澤：この方に関しては、筋力低下はなかったです。筋力低下を示す群は、どちらかというと——先ほど、口頭での説明を省かせていただいたのですが、核内封入体病は孤発例と家族例がありまして、筋力低下を来すものとしては、家族例の報告のみという形になっていて、遺伝による要素が強いという形で、発症も16歳から39歳ほどと比較的若年の方に多く認められるものになります。

今回の方も75歳と高齢の発症になっておりまして、神経学的所見としても、特に筋力低下のほうは認められませんでした。

林：ただ、両方合併する場合もあるので、やはり、そこところは気をつけておいたほうがいい気がします。

芹澤：ありがとうございます。

林：あとは、電顕で、核内封入体がありましたよね。

芹澤：はい。

林：Filamentのサイズが10~20 nmというのは、この疾患に特徴的な太さですか。

芹澤：この病理の所見に関しては、この病気に特徴的なものかどうかという、すみません、ちょっと勉強不足でわからないです。特徴としては、錯綜構造も特徴ということらしいのですが、どちらかというと、免疫染色のほうでp62というubiquitin線維抗体が染色されるということのほうが特徴ということなので、そちらのほうで、今回診断とさせていただきます。

林：この封入体は、抗TDP43抗体で染色されますか。

芹澤：すみません、そちらまで調べていなくて……。

林：あと最後に、この患者さんは遺伝子検査はされたのですか。

芹澤：こちらの方、遺伝子検査のほうはしてなくて、それだと鑑別診断としては、実は、核内封入

体病かどうかというのが、最後のところで、もう一つ遺伝子検査をしないと鑑別診断ができないものがあったのですが、どちらの疾患でも、経過としてはあまり変わりがなくて、治療に関しても特に変わりがないということだったので、今回、遺伝子検査まではさせていただいておりません。

林：ありがとうございました。

芹澤：ご質問ありがとうございました。

金高：他はよろしいでしょうか。

ありがとうございました。引き続きまして、泌尿器科の先生からコメントを頂戴したいと思います。佐竹先生よろしくお願いいたします。

## 排尿に関与する中枢神経

1. 大脳
  1. 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
  2. 中脳水道周囲灰白質を経由して、大脳辺縁系や前頭前野に伝達される。蓄尿するか排尿するかの最終決定は前頭前野
2. 橋
  1. 橋排尿中枢は膀胱と括約筋の協調関係を司っている。
  2. 橋排尿中枢は仙髄の介在ニューロンを介して陰部神経を抑制。
3. 脊髄
  1. 胸腰髄と仙髄から末梢神経は起始する。

佐竹（泌尿器科）：泌尿器科からは、先ほどから出ている神経因性膀胱について、お話をしたいと思います。

この患者さんは、もともと高齢診療科のほうで診断治療が始まる前に、泌尿器科に排尿障害ということでかかっておられました。泌尿器科の外来で、神経因性膀胱の診断に至っており、それに対して、自己導尿という手法で治療していました。

今回、神経因性膀胱について、教科書的なことも含め、本症例の検査データを紹介したいと思います。

まず、排尿に関する中枢神経として、まず、大脳皮質系で尿意を近くして排尿するといった神経回路が中枢系で行われており、また、橋、これに関しては排尿の抑制、蓄尿機能に関して、いろいろ重大な中枢神経系の役割を担っております。大事な膀胱と排尿に関することと、括約筋の運動の協調関係を司っていると言われております。

## 排尿に関わる末梢神経路

1. 骨盤神経(主に副交感神経)
  1. S2-4
  2. 尿貯留による膀胱伸展情報の伝達
  3. 膀胱の収縮と尿道の弛緩
2. 下腹神経(交感神経)
  1. Th11-L2
  2.  $\beta$ 受容体→排尿筋を抑制
  3.  $\alpha$ 受容体→尿道平滑筋を収縮
3. 陰部神経(体性神経)
  1. 仙髄 Onuf核
  2. 外尿道括約筋の収縮

次に、排尿に関わる末梢神経路です。

排尿に関わる神経系として、大事な神経が3つあります。1つは骨盤神経、2つ目は下腹神経、3つ目は陰部神経です。上の2つは自律神経系による排尿機能の整理に関わっており、骨盤神経は、主に排尿に関わっています。下腹神経に関しては、蓄尿に関わっております。陰部神経に関しては、肛門の回りを締める神経と一緒に、体性神経で、自分の意思で動かすことのできる神経です。

## 尿流動態検査

1. 尿流測定と残尿検査
2. 膀胱内圧検査
3. 内圧尿流測定検査 (pressure-flow study; PFS)

これら、さっきお話しした中枢神経系や末梢神経系が障害されることにより、神経因性膀胱といった病態につながっていきます。

この神経因性膀胱をどういった形で検査、診断に関わっていくかということについてお話しします。

まず1つは、尿流動態検査、ほかにも、もちろんエピソードを聞いたり、採血、尿検査、エコー検査、いろいろ大事な検査があるんですけども、ちょっと時間の関係で、今回この尿流動態検査についてだけお話しします。

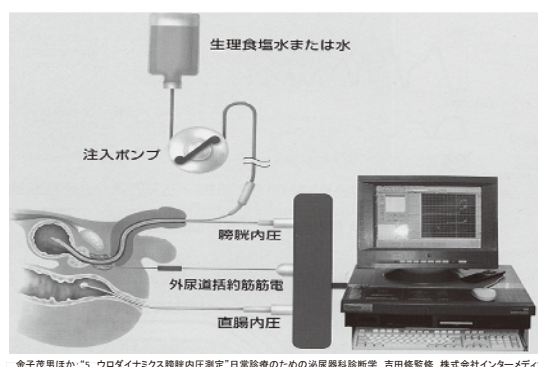
まず1つ目、尿流測定、残尿検査、これは外来で

すごく手軽に行える、泌尿器科の中でも、最も基礎的な検査になります。尿流測定というのは、実際にトイレに排尿していただいて、1秒間でどれぐらいの量の排尿ができるかというのを評価します。

2つ目の残尿測定、普通の正常な排尿において、膀胱内には、基本的に残尿ゼロというのが正常になります。このような神経因性膀胱の患者さんというのは、残尿測定において多量の残尿を認めることがあります。本症例でも、常に400 ml以上の残尿を伴うような重度の排尿障害でした。

2つ目、膀胱内圧測定、これが一番神経因性膀胱の診断をする上で、最も大事な検査になってきます。

### 膀胱内圧測定(cystometry)



金子茂男ほか: "s. ウロダイナミクス膀胱内圧測定" 日常診療のための泌尿器科診断学 吉田修監修 株式会社インターメディカ

3つ目は、1つ目と2つ目を組み合わせた検査なので割愛しますが、この膀胱内圧測定について少しお話しします。膀胱内圧測定というのは、このようなパソコンで、圧の測定をモニターしながら行うんですけれども、男性の場合、尿道の中に、このようにカテーテルを挿入して、膀胱の中にカテーテルの先を留置します。この先には、圧センサーがついております。また、直腸内圧も同時に測定することによって、腹腔内圧を測定することが出来ます。

### 膀胱内圧検査で分かること

1. 膀胱の知覚または尿意（初発尿意、最大尿意など）
2. 膀胱の尿をためる力、または膀胱の伸展性、または伸びぐあい
3. 膀胱の容量
4. 膀胱の収縮力、または膀胱の内圧、または最大膀胱内圧
5. 膀胱の安定性 不随意収縮などがないか

実際に、この内圧測定で何がわかるかということですが、実際には膀胱の知覚、尿意がちゃんと感じられているかどうか、2つ目には、膀胱の尿をためる力、伸展性などを評価したり、膀胱の容量、それで一番大事な膀胱がどれぐらい収縮するのか、膀胱の中の圧力はどれぐらいなのかというのを評価します。

また、中枢神経系の障害がある脳梗塞の患者さんとか、脳血管障害のある患者さんというのは、膀胱の安定性を評価すると、膀胱が不随意に収縮するような病態があるんですけれども、ここら辺があるかどうかとも評価することができます。

### 本症例における内圧測定結果

First desire to Void	305ml	
Normal desire to Void	321ml	
Strong desire to Void	404ml	
Max pressure	426ml	35cmH <sub>2</sub> O
Max urethral pressure		38cmH <sub>2</sub> O
排尿括約筋協調	正常	

本症例における内圧測定の結果です。

一番上の First desire to Void、これは初期尿意です。膀胱の中に生理食塩水をためていって、どれぐらいで最初尿がしたいと感じるか。305 cc というデータは少し多いですね。普通は 100~150 cc ぐらいで初期尿意を感じることが多いと言われています。

Normal desire to Void、一般的にこれぐらいの尿意でトイレに行くかなという尿意です。これが 321 cc、このように尿意を感じたら、すぐにトイレへすぐ行きたいという結果になっています。404 cc にいったところで我慢ができない、一番尿意が強い量になります。

実際に、そのとき排尿するように患者さんに指示を出していただいて、そのときの膀胱の中の圧力というのが 35 cmH<sub>2</sub>O でした。これは正常よりも低いです。正常は大体 50~60 cmH<sub>2</sub>O 以上、膀胱内の圧力が保たれます。

それと同時に、Max urethral pressure、これは尿道内圧です。尿道の中の圧力が 38 cmH<sub>2</sub>O でした。つまり、膀胱の圧力が尿道の圧力より上回らないと、

正常な排尿というのは行えません。

この症例のように、膀胱内圧が高くないために、残尿 400 cc という重度の排尿障害を来していたと思います。

## 神経因性膀胱

最後に、神経因性膀胱について。

## 神経因性膀胱

- 中枢から末梢神経まで、様々な原因により障害された神経に起因する病態の総称
- 症状
  - 尿の排出障害
    - 尿閉、排尿困難、遷延性排尿、腹圧排尿、溢流性尿失禁
  - 蓄尿障害
    - 頻尿、尿意切迫、切迫性尿失禁、夜間頻尿など

先ほども、高齢診療科の先生が、いろいろ神経学的なところはお話したのですが、中枢から末梢神経まで、さまざまな原因により障害された神経に起因する病態の総称です。

排出障害と蓄尿障害に分かれるということをお話ししました。

## 神経因性膀胱をきたす疾患

- 脳の疾患
  - 脳血管障害、アルツハイマー病、痴呆、パーキンソン病、多発性硬化症
- 脊髄の疾患
  - 脊髄損傷、脊髄腫瘍、頸椎症、二分脊椎
- 末梢神経の疾患
  - 骨盤内手術、外傷
  - 糖尿病
  - 椎間板ヘルニア、腰部脊柱管狭窄症、末梢神経炎
- その他
  - 薬物性排尿障害など

実際にこれらを来す疾患、ここには今回の核内封入体は載せていないんですけれども、脳の疾患、神経系の疾患に含まれるとか、脊髄の疾患、末梢神経の疾患、その他、薬剤性の副作用によるもの、いろいろあります。糖尿病とか、臨床的にとてもよく目にする場面が多いと思います。

## 診断

- 病歴の聴取、下部尿路症状の評価、身体的検査、検尿、尿流動態検査をおこなう。
  1. 病歴の聴取
    - 排尿障害、発症時期、外傷、糖尿病、神経疾患、知覚異常、運動障害、性機能障害、便秘など
  2. 理学的所見
    - 知覚異常の有無、球海綿体反射、肛門反射
  3. 尿流動態検査
    - 尿流・残尿検査、膀胱内圧検査、尿道内圧測定、外括約筋筋電図
  4. X線検査
    - 静脈性尿路造影 結石、水腎症、慢性腎盂腎炎、二分脊椎の有無など
    - 膀胱造影検査 松かさ様膀胱
    - 排尿時膀胱造影 膀胱尿管逆流の有無

これらに対する診断は、先ほどお話ししたように、病歴の聴取、尿検査、採血、画像検査や、さっき言ったように、尿流動態検査を行います。

## 尿の排出障害に対する治療

- 膀胱内圧を高める
  - 膀胱を外から圧迫する
  - 膀胱の収縮を誘発／補助する
- 腹圧加重、用手圧迫
- 排尿筋の収縮促進
  - コリン作動薬（ベタネコール）
  - コリンエステラーゼ阻害薬（ジスチグミン）
- 尿道の抵抗を下げる
  - 内括約筋の弛緩
    - α遮断薬（ハルナール）
  - 外括約筋の弛緩
    - 横紋筋弛緩薬（ジアゼパム）

これらに対する治療について、最後にお話しします。

まず、薬物治療として、よく臨床的に使われるのが、コリンエステラーゼ阻害薬、コリン作動性のお薬、副交感神経系を有意にすることにより、膀胱の収縮力を上げる。

尿道の抵抗、主に前立腺のあたりの抵抗を下げる薬としてよく使われるのが、α遮断薬が使われます。

## 蓄尿障害に対する治療

- 膀胱容量を増やす
  - 膀胱の過反射を抑える
  - 膀胱のコンプライアンスを大きくする
- 尿道抵抗を高める
- 排尿筋の収縮抑制
  - 抗コリン作動薬
  - $\beta$ 受容体作動薬
  - Ca拮抗薬
  - 抗ヒスタミン薬
- 内括約筋の収縮促進
  - 三環系抗うつ薬(イミプラミン)
  - $\alpha$ 刺激薬(エフェドリン)

## 神経因性膀胱の合併症

- 尿路感染症
  - 残尿量の増加、膀胱の過伸展、膀胱尿管逆流などに伴い腎盂腎炎が長期化すれば腎機能低下を招く。
- 尿路結石
  - 尿停滞、尿路感染、留置カテーテルなどが誘因となり結石を形成する。
- 水腎症
- その他(尿道ろうなど)

蓄尿障害について、今回、本症例には関係ないので割愛します。

## 排尿訓練

- 叩打排尿
- 手圧・腹圧排尿
- 自己導尿
  - 一定量畜尿できる用量とコンプライアンスが必要
  - 手が使える
  - 坐位がとれる
  - 下肢を開大できる

最後に、理学訓練、排尿訓練というのが、実際に臨床ではとても大事な手法になってきます。お腹を押して排尿したりということは、昔はよく指導していたんですが、これをするによって、膀胱内圧が高まり過ぎて、腎臓に負荷がかかるということで、最近あまり行われておりません。

一番一般的で、患者さんにQOLも重視しつつ行うことができるのが自己導尿ですね。自己導尿というのは、1日に何回か時間を決めて、大体5回～6回の方が多くはありますが、カテーテルを自分で尿道のほうに挿入して、さっき残っている残尿の400ccを全て出してあげるんですね。尿道カテーテルを永久的に留置するパターンもあるんですが、それには感染とか、患者さんの苦痛を考えると、自己導尿という手法は、最も患者さんのQOL、病態的にも優しい治療方法になってきます。

これら神経因性膀胱を放っておくと、治療しないと、先ほどの患者さんも軽度の腎機能障害が来ていましたけれども、それら腎機能障害が起きたり、水腎症になったり、尿路感染症、これが一番の問題になってきます。あと結石ができやすくなるなど、さまざまな合併症が起こるため、神経因性膀胱に対しては、その都度適切な対処法が必要になってきます。

以上です。

金高：ありがとうございました。

ただいまのご発表について、何か質問はございますか。

では、先生よろしく申し上げます。

林：ありがとうございました。

この患者さんは、神経因性膀胱が出てから5年ぐらいたって中枢神経症状が出てきています。先生方が診療なさっていて、原因不明の神経因性膀胱の患者さんはどのぐらいの頻度でいらっしゃるのか、また経過観察していくと、何かしらの疾患が明らかになる場合がどのぐらいあるのかというのを教えていただけると……。

佐竹：実は、その話はとても大事な話だと思っていて、神経因性膀胱の患者さん、実際に、外来で自己導尿している患者さんはたくさんいるんですけども、じゃあ、なぜ神経因性膀胱になっているかというところまで、神経学的な精査というのをやっていることが少ないんですね。

男性だったら、結局前立腺肥大症だろうとか、高齢になってきたら耐糖能障害があるから糖尿病があるんだろうとか、何となくの病態のこじつけのような形で、実際に、神経因性膀胱と診断してから自己導尿をずっとしているようなことはあるんですけども、本症例のように、何年か経ってから神経学的

な診断が出ているという経過を考えると、これから僕ら泌尿器科医としては、神経因性膀胱の診断がいたら、次のステップとして、神経内科医や高齢診療科に原因精査というのを、どんどん追求していかなきゃいけないというのを、特に本症例ではすごく感じました。

実際に、どれぐらい神経内科、高齢診療科に出しているかという、ほとんど出していないことが現状です。

清水（高齢診療科）：よろしいですか。高齢診療科の清水です。

言葉の定義の整理ですが、先ほど神経因性排尿障害の原因疾患として、アルツハイマー病とかパーキンソン病があり、それで頻尿等があると思います。しかし尿閉で自己導尿まで必要な患者さんはあんまり居ませんよね。

最初、神経因性排尿障害の3つの中枢があるじゃないですか。その3つの中枢のどこがやられていて、どういう排尿障害が起きても、それは神経因性排尿障害という言い方になるんですか？

例えば、First desire、さっきの尿意を感じなくて云々でというの、神経因性排尿障害になるんですか？ その辺がちょっとよくわからないので……。

佐竹：実際、高齢の方で頻尿という訴えが一番多い症状の一つだと思うんですけども、2つ病態としては考えられていて、1つは、この症例のように、残尿が多いために、すぐにまたマックスの膀胱容量がたまってしまうために近いという考え方です。

もう一つが一番多いんですけども、蓄尿障害というのが、実は神経因性膀胱の病態の半分ぐらいを占めて——半分というのは、ちょっとわからないんですけども、かなり大部分を占めているんですね。

蓄尿障害というのが、さっき言った3つの神経の2つ目の下腹神経、交感神経系のところというのは、蓄尿、膀胱の緩めてあげる能力というのが障害されてくることが多い。実際に残尿がないのにとっても近いとなると、やはり蓄尿障害をメインに考えて、別の薬、例えば、抗コリン薬をどんどん使っていく、 $\beta$ 刺激薬を使っていくとか、その都度、この患者さんが排尿障害なのか、蓄尿障害なのか、どっちがメインなのかというのを考えながら、その都度薬を使っていくということになるんですね。

清水：パーキンソン病であれば、 $\alpha$ シヌクレイノパチーで自律神経障害が起きて、その2つ目のと

ころがおかしくなる。ただ、アルツハイマー病だと中枢しか基本やられないはずなので、ただ単にご高齢者で機能が落ちていて、それを感知できない云々という話なんですか。それとも、やっぱりアルツハイマー病の病理自体の問題なんでしょうか？ ちょっとわからなくて……。

大野（泌尿器科）：神経因性膀胱という定義自体が、神経学的なものが原因で排尿障害を来すものなので、排尿障害は、基本的には円滑な排尿ができないということなんですね。蓄尿と排尿その排尿サイクルが円滑にできないのが排尿障害なので、基本的には蓄尿症状で、例えば、頻尿が出ていれば、それがアルツハイマー病と関連するのは神経因性膀胱で、厳密な定義から言えば、そういう定義になるので、だから、部位によって症状もさまざま……。

今回この方は末梢の障害で、尿の排出障害になっていましたけれども、恐らく多くの高齢の方は、蓄尿障害で困られている方のほうが多い。だから、定義上はどういう形でも……。

清水：わかりました。ありがとうございます。

金高：ありがとうございます。ほか、宜しいでしょうか。

それでは、最後に、放射線科の原田先生からコメントをいただきたいと思います。

原田（放射線科）：放射線科の原田です。

神経封入体病の画像所見は、非常に特徴的です。緩徐な認知障害とか、あとは筋力低下、神経障害、そのようなものが出てきた人に、皮質下の核質病変、拡散強調像で白くなるというものの。

ADC マップを撮ると、拡散制限は実はなくて、血管浮腫みたいな所見が出ると言われています。

一番気になるのは、やっぱり鑑別診断だと思うんですけども、特徴的な所見が出れば、鑑別診断はまずありません。これの自然史はよくわかっていないんですけども、初期の段階で、一部だけに拡散強調画像での高信号を示す病変があるとしたら、強いてあげれば、進行性多巣性白質脳症が鑑別にあがると思います。

プリオン病はここにも書いてあるんですけども、皮質病変がなくて鑑別にはあがらないと思います。あと HIV 脳症については、拡散強調像で全く高信号にならないというのが特徴的です。あまり鑑別にはあがらないと思います。

強いて言えば、PML が鑑別にあがってくるよう

な病変です。ですから、このように画像を知っていれば確実に診断できるという病気は少ないので、放射線科としては知っておくべき疾患だと思います。

以上です。ありがとうございます。

金高：ありがとうございました。

何か放射線科について、ご質問はございますか。

では、先生方どうもありがとうございました。

それでは、以上で発表は終わりですけれども、ま

とめとして何か聞きたいこと等ある人はいますか。よろしいですか。

最後に、発表した方々に拍手をいただきたいと思っています。

では、これにて第 481 回臨床懇話会を終了します。どうもありがとうございました。

(河合隆編集委員査読)