

脳画像と膀胱機能

榊原 隆次

要旨：いちじるしい発展がみられるポジトロン断層撮影 (PET) などの機能的脳画像が、近年、膀胱に応用されている。その結果、これまで動物実験および局所脳病変から推定されてきた“排尿中枢”が、健常人の膀胱負荷時の脳賦活部位とおよそ一致することが明らかとなり、ヒトの膀胱自律神経活動に、大脳が積極的に関与することが明らかにされつつある。本シンポジウムでは、PET, SPECT, NIRS をもちいた検討について紹介した。機能的脳画像での解析結果が、さらに、神経疾患にともなう膀胱自律神経障害を理解する一助となることが期待される。

(臨床神経 2012;52:1282-1285)

Key words：脳画像, 基底核, 前頭前野, 過活動膀胱, 尿失禁

はじめに

いちじるしい発展がみられるポジトロン断層撮影などの機能的脳画像が、近年、膀胱に応用されている。その結果、これまで動物実験および局所脳病変から推定されてきた“排尿中枢”が、健常人の膀胱負荷時の脳賦活部位とおよそ一致することが明らかとなり、ヒトの膀胱自律神経活動に、大脳が積極的に関与することが明らかにされつつある。

脳画像と膀胱機能

正常の排尿は、脳幹を経由する反射であることが知られている (脊髄脳幹脊髄反射)^{1)~3)}。ネコ以上の哺乳類では、排尿時の下部尿路からの求心性入力、仙髄後角を経て、脊髄後索・側索を上行し、中脳水道灰白質 (PAG) にいたり、下行性に橋排尿中枢 (PMC, 青斑核またはその近傍に位置する) にいたる。PMC からの下行線維は glutamate 作動性と考えられ、主に脊髄側索を下行し、仙髄中間外側核の膀胱を支配する節前ニューロンにいたる。PMC からの下行線維は一部、

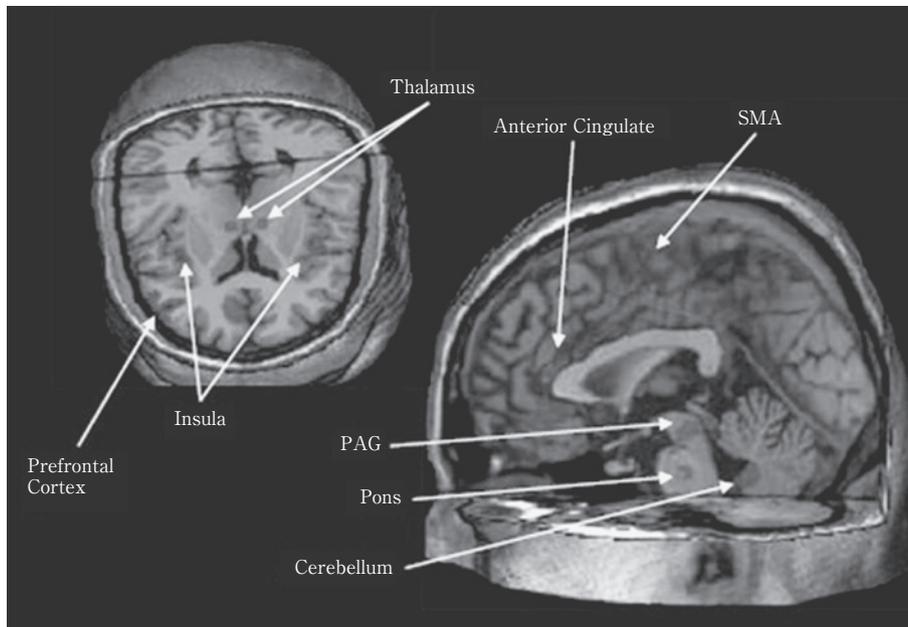
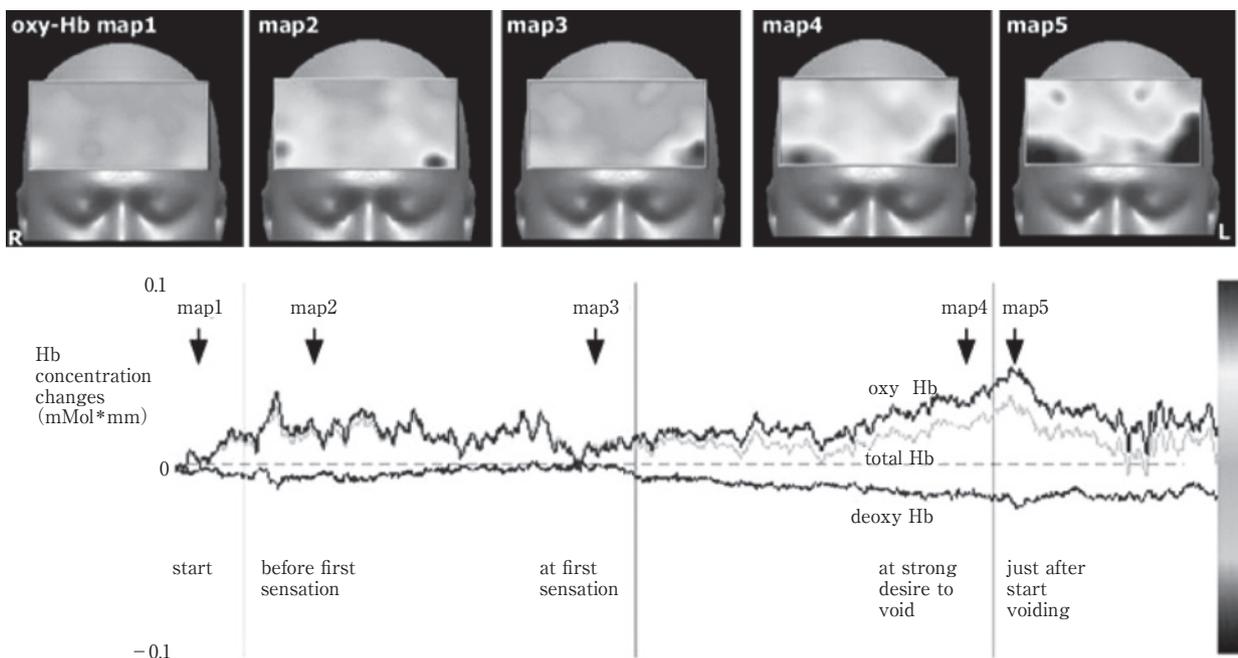


Fig. 1 蓄尿で賦活される健常脳：H₂¹⁵O-PET.

健常ボランティアによる蓄尿負荷 PET では、前頭葉内側皮質、帯状回前方、前頭葉外側皮質、島回、中脳水道灰白質、橋被蓋、小脳などが比較的恒常的に賦活されている。(文献 6 より引用)

fNIRS recording



urodynamic recording

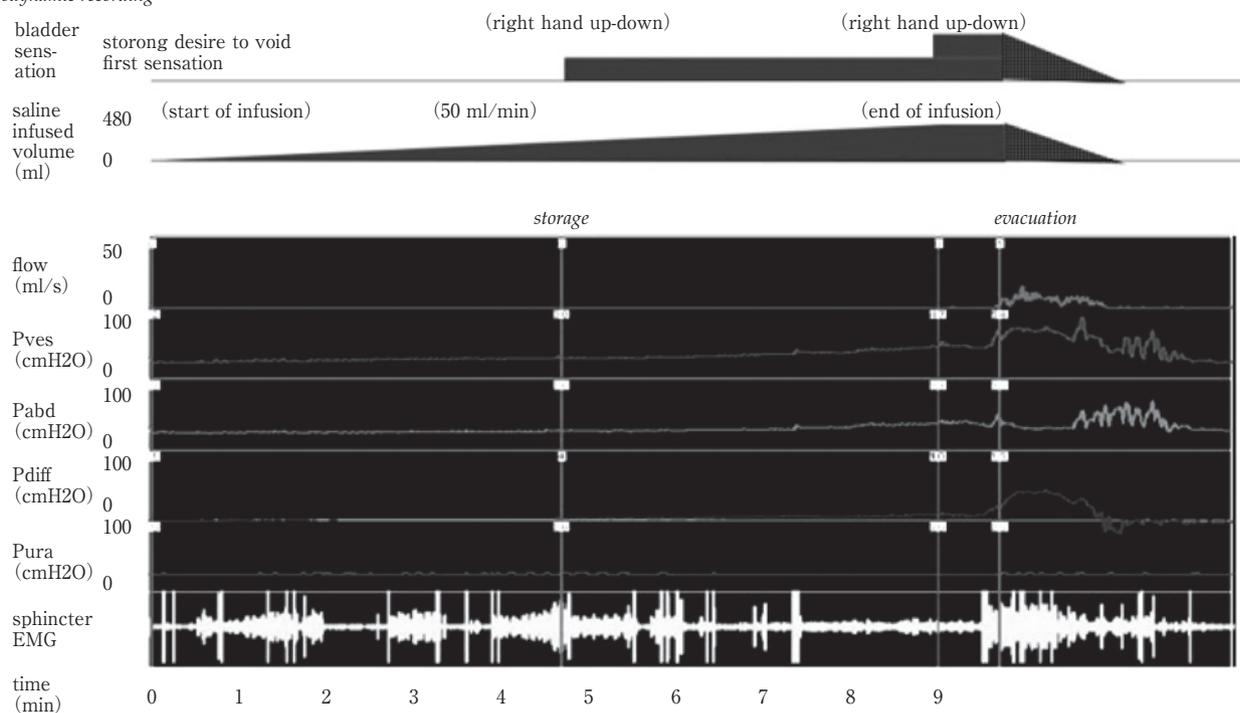


Fig. 2 近赤外線分光法 (fNIRS) と排尿機能.

酸化ヘモグロビン濃度 (oxy-Hb) は初発尿意より前から緩徐に増加し、排尿直後にピークとなり、排尿後緩徐に低下した。賦活部位は両側前頭前野、特に Brodmann8, 10, 46 野で顕著であった。(文献 8 より引用)

GABA 作動性側枝を Onuf 核に送り、外尿道括約筋を弛緩させる。

臨床的に、Wernicke 脳症、血管障害、腫瘍、多発性硬化症

により PAG・PMC が障害されると排尿障害 (排尿筋無収縮など) をきたす³⁾。排尿障害は、運動麻痺 (脳幹腹側の症候) よりも、小脳性運動失調、眼球運動麻痺 (被蓋の症候) をとも

ないやすい。一方、脳幹部以上の病変では、排尿反射弓が保たれていることから、高次中枢からの抑制が低下することにより、排尿筋過活動(detrusor overactivity, DO)をきたすものと考えられる。大脳基底核、前頭葉は、膀胱抑制的(蓄尿促進的)に働くと考えられている。このうち基底核についてみると、黒質線条体 dopamine ニューロンは、主に線条体の D1 受容体を介して排尿反射を抑制しており、橋排尿中枢に対して GABA 作動性の抑制性側枝を送っている可能性が考えられる⁴⁾。

非侵襲的神経イメージングは、ポジトロン断層撮影(PET)、単一フォトン放出断層撮影(SPECT)、機能的磁気共鳴画像(fMRI)、近赤外線分光法(NIRS)などの手法をもちいて、非侵襲的にヒトの脳機能を計測する方法の総称である。このうち、PET は、非侵襲的神経イメージングの中の代表的な手法であり、神経活動・脳血流カプリングを利用して神経活動を測定するものである。蓄尿と脳機能についてみると、H₂¹⁵O(半減期の短い放射性同位元素で標識した水)をPET検査室内・臥位でワンショット静注し、脳が標識される時期(90秒後)にPETを撮像すると、撮像時のニューロン活動を反映すると考えられる。これを膀胱空虚時と満時の2回おこない、粗画像の差分をSPMなどの統計画像ソフトウェアで画像化すると、蓄尿にともなうニューロン活動を示すと考えられる。BOLD法による機能的MRIは、PETとくらべて時間分解能がすぐれている。NIRSによる脳活動測定は、比較的新しく、1990年代初頭に始まった。NIRSは、近赤外線を頭蓋外から照射し、組織内減衰をふたたび頭蓋外から記録するものである。近赤外線は、骨を容易に通過した後、脳組織内を3~4cm浸透し、その間にある血管内酸化ヘモグロビン、還元ヘモグロビンにより吸収される。NIRSの空間分解能はSPECTと同等であるが、時間分解能はMRIより勝り、脳磁図に近いといわれる。さらに、NIRSは、自然に近い座位環境で、排尿機能検査室内で、脳活動を連続して測定できる利点がある。

これまでおこなわれた、健常ボランティアによる蓄尿負荷SPECT、PET、fMRIでは、前頭葉内側皮質、帯状回前方、前頭葉外側皮質、島回、中脳水道灰白質、橋被蓋、小脳などが比較的恒常的に賦活され、一部の報告で基底核が賦活されている(Fig. 1)^{5)~7)}。すなわち、これらの部位は蓄尿の中枢制御に大きな役割を有していると考えられる。最近、われわれは、NIRSをもちいて、連続した蓄尿・排尿に応じた脳活動を測定した。その結果、酸化ヘモグロビン濃度は初発尿意より前から緩徐に増加し、排尿直後にピークとなり、排尿後緩徐に低下した(Fig. 2)⁸⁾。賦活部位は両側前頭前野、とくに Brodmann 8, 10, 46野で顕著であった。排尿不可の者も排尿企図後酸化ヘモグロビン濃度は緩徐に低下した。

特発性排尿筋過活動患者では、DOのない者と比較して、前頭前野/前頭極の賦活が低下している。さらに、新しい統計解析法によれば、右島回、前帯状回から左島回、頭頂後頭葉に対して陽性(促進)効果、内側眼窩前頭野に陰性(抑制)効果がみとめられる。これらの結果は、前頭前野/前頭極の機能低下

が、DOの一因となっていることを示唆するものといえる。多系統萎縮症はDOをきたす疾患だが、健常者と比較して、蓄尿・排出期の小脳虫部の賦活が低下している。PDもDOをきたす疾患である。パーキンソン病(PD)では、蓄尿期の前頭前野・島回などの賦活がみられず、深部脳刺激のスイッチをオンにすると、これらの部位に賦活が出現する。正常圧水頭症(NPH)もDOをきたす疾患である。最近、われわれは、特発性NPH患者100名で、排尿障害の強い群とごく軽度のIMP SPECT画像の差分をみたところ、排尿障害と関連して右優位両側前頭葉皮質、左下側頭回の血流が低下していた($p < 0.05$)⁹⁾。これらの患者に脳室腹腔短絡手術などのシャント手術をおこなうと、前頭葉排尿中枢近傍の血流改善と共に、排尿障害が改善する傾向がみられた。これは、前頭葉が、排尿自律神経系の制御に大きな役割を有していることを示すものと思われた。

おわりに

以上、脳画像と膀胱機能について述べた。これまで動物実験および局所脳病変から推定されてきた「排尿中枢」が、健常人の膀胱負荷時の脳賦活部位とおよそ一致することが明らかとなり、ヒトの膀胱自律神経活動に、大脳が積極的に関与することが明らかにされつつある。今後、膀胱自律神経治療薬の効果判定などにも、機能的脳画像の応用が期待されるものと思われる。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) de Groat WC. Integrative control of the lower urinary tract: preclinical perspective. *Br J Pharmacol* 2006;147 Suppl 2:S25-S40. Review.
- 2) Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:453-466. Review.
- 3) 榊原隆次, 岸 雅彦, 小川恵美奈ら. 脳疾患による排尿障害: 排尿中枢と機能的脳画像を含めて. *日本排尿機能学会雑誌* 2010;21:332-340. 総説.
- 4) Sakakibara R, Tateno F, Kishi M, et al. Pathophysiology of bladder dysfunction in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2011 Oct 10. [Epub ahead of print] Review.
- 5) 榊原隆次, 内山智之, 山本達也ら. 膀胱自律神経系と機能的脳画像: 近赤外線分光法を含めて. *自律神経* 2010;47:267-270. 総説.
- 6) DasGupta R, Kavia RB, Fowler CJ. Cerebral mechanisms and voiding function. *BJU International* 2007;99:731-734. Review.
- 7) Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:453-466. Review.
- 8) Sakakibara R, Tsunoyama K, Takahashi O, et al. Real-time measurement of oxyhemoglobin concentration

changes in the frontal micturition area: an fNIRS study. *Neurourol Urodyn* 2010;29:757-764.

9) Sakakibara R, Uchida Y, Ishii K, et al; the members of SINPHONI (Study of Idiopathic Normal Pressure Hydro-

cephalus On Neurological Improvement). Correlation of right frontal hypoperfusion and urinary dysfunction in iNPH: A SPECT study. *Neurourol Urodyn* 2012;31:50-55.

Abstract

Brain imaging and bladder function

Ryuji Sakakibara, M.D.

Neurology, Internal Medicine, Sakura Medical Center, Toho University

Growing evidences are now available as for bladder function and neuroimaging using positron emission tomography etc. Studies showed that the brain is activated during bladder filling particularly in the prefrontal cortex, anterior and middle cingulate gyrus, supplementary motor area, all of which have previously been referred to as the 'frontal micturition center' by exploring brain area in patients with stroke, tumor, multiple sclerosis etc. It is therefore likely that the brain is actively participating in the higher control of micturition. In this symposium we present recent neuroimaging findings (PET, SPECT, NIRS) relevant to micturition, which would facilitate to help patients with bladder dysfunction due to brain diseases.

(*Clin Neurol* 2012;52:1282-1285)

Key words: neuroimaging, basal ganglia, prefrontal cortex, overactive bladder, urinary incontinence
