横断性脊髄炎後に DHIC（Detrusor Hyperactivity with Impaired Contractility）を発症した1例

野藤 誓亮，京田 有樹，福多 史昌
小林 皇，鰐渕 敦，新海 信雄
市原 浩司，田中 俊明，舛森 直哉
札幌医科大学医学部泌尿器科学講座

A CASE OF DETRUSOR HYPERACTIVITY WITH IMPAIRED CONTRACTILITY (DHIC) AFTER TRANSVERSE MYELITIS

Seisuke Nofuji, Yuki Kyoda, Fumimasa Fukuta,
Ko Kobayashi, Atsushi Wanifuchi, Nobuo Shinkai,
Koji Ichihara, Toshiaki Tanaka and Naoya Masumori
The Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine

A 44-year-old man was carried to the hospital in an ambulance because of dyspnea, paralysis and dysuria after signs of the flu. Acute encephalomyelitis was diagnosed by examination of magnetic resonance imaging. Antimicrobial treatment and respirator management was carried out with indwelling of urethral catheter for urinary retention. After improvement of encephalitis, the urethral catheter was removed. However, he still needed medical care because of persistent lower urinary tract symptoms. He complained of urge incontinence and urination frequency. Decrease of functional bladder capacity was noticed in a frequency volume chart. After consulting with our neurologist, acute transverse myelitis was diagnosed from imaging and neurological findings. Pressure flow study (PFS) demonstrated detrusor overactive during the filling phase and insufficient contractility during the voiding phase. We reached the diagnosis of detrusor hyperactivity with impaired contractility (DHIC). We did not introduce clean intermittent catheterization but used the mirabegron instead. Although storage symptoms did not improve on the mirabegron monotherapy, the symptoms improved by solifenacin added. There is a possibility that combination therapy with mirabegron and solifenacin is effective for DHIC.

(Hinyokika Kiyo **67**: 109–112, 2021 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_67_3_109)

Key words: DHIC (Detrusor Hyperactivity with Impaired Contractility), Transverse myelitis, Mirabegron, Solifenacin

緒 言

DHIC（Detrusor Hyperactivity with Impaired Contractility）とは，蓄尿時に排尿筋過活動を示すにもかかわらず，排尿時に膀胱収縮不全を呈する病態である[1]．われわれは横断性脊髄炎発症後に DHIC を発症し，抗コリン薬と β_3 アドレナリン受容体作動薬の併用が有効であった症例を経験したため報告する．

症 例

患 者：44歳，男性

主 訴：頻尿，切迫性尿失禁

既往歴：特になし

現病歴：2013年9月初旬に，感冒後に両上下肢のしびれと排尿困難が出現し，その後，さらに四肢麻痺および呼吸困難も出現したため前医に救急搬送された．入院後の頭部 magnetic resonance imaging（MRI）検査

Fig. 1. MRI of the spinal cord (sagittal plane, T2-weighted sequence). This figure shows sporadic high signal to ventral side of whole thoracic spinal cord.

では，FLAIR で両側視床，小脳，橋，延髄などに異常信号が指摘され，脊髄 MRI では，T2 矢状断で第1～5頸髄の腹側 2/3 全域と，胸髄ほぼ全域にわたり腹側優位に散在性に高信号が認められた（Fig. 1）．脳脊髄炎の診断で抗菌薬投与され，呼吸不全も合併していたため人工呼吸器管理が行われた．また，尿閉を来たしていたため尿道カテーテルが留置された．脳脊髄炎の治療後に全身状態の改善を認めたため尿道カテーテルを抜去，自排尿を確認し退院となった．退院後頻尿などの蓄尿症状が持続したため，近医で抗コリン薬や β_3 アドレナリン受容体作動薬などで治療を受けたが改善を認めず，通院を自己中断した．その後も症状が改善せず増悪したため，2017年2月に頻尿，切迫性尿失禁を主訴に当科初診となった．

現　症：

直腸診：前立腺はクルミ大で弾性硬，硬結は触れず，anal tonus，球海綿体反射および精巣挙筋反射は正常

腹部超音波検査：水腎症は指摘できず，膀胱壁の肥厚や過伸展は認めず

初診時検査所見：

尿沈渣検査：WBC ＜1/HPF，RBC ＜1/HPF

国際前立腺症状スコア（IPSS）：4-5-2-5-4-4-4＝28点

Quality of Life（QOL）スコア：6点

過活動膀胱症状スコア（OABSS）：1-1-5-5＝12点

臨床経過：持続する下部尿路症状の原因精査のために，当院神経内科へ紹介した．神経学的所見では両上下肢腱反射亢進，両下肢痙縮，両側病的反射陽性，下位脊髄レベルの痛覚，冷感覚鈍麻および両側内踝の振動覚鈍麻などを認め，前医 MRI 検査結果もあわせて，横断性脊髄炎（acute transverse myelitis，ATM）の治療後という診断を得た．その後当科に入院し，排尿障害精査を行った．尿流測定（uroflowmetry，UFM）では，排尿量（voided volume，VV）109 ml，最大尿流量（maximum urinary flow rate，Qmax）25.5 ml/sec，平均尿流量（average flow rate Qave）4.4 ml/s で tower-shaped curve であった．115 ml の排尿後残尿量（post-voided residual volume，PVR volume）を認めた（Fig. 2）．経直腸前立腺超音波検査では前立腺体積13.1 ml で，低エコー領域は認めなかった．さらなる

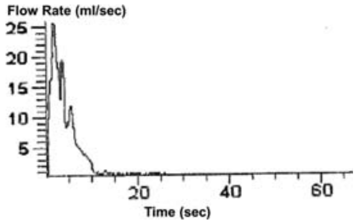

Fig. 2.　Uroflowmetry.　Voided volume (VV) = 109 ml, Maximum urinary flow rate (Qmax) = 25.5 ml/sec, Average flow rate (Qave) = 4.4 ml/s, tower-shaped curve.

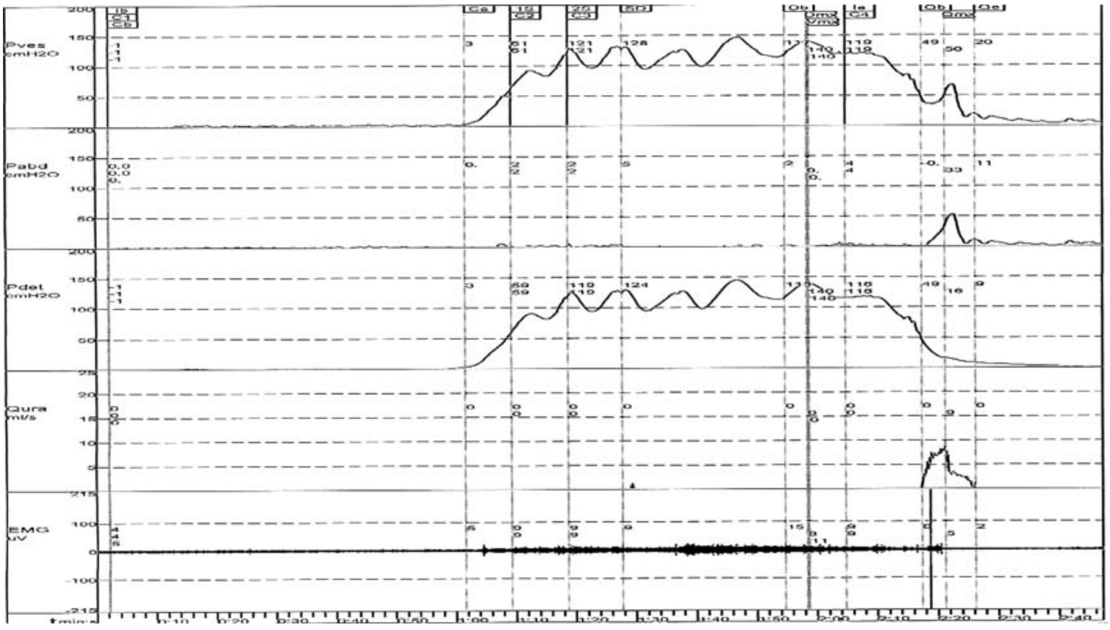

Fig. 3.　Pressure Flow Study at diagnosis.　Voided volume (VV) = 38 ml, first desire to void (FDV) = 54 ml/59 cmH2O, strong desire to void (SDV) = 70 ml/124 cmH2O, maximum cystometric capacity (MCC) = 98 ml/116 cmH2O (compliance is invaluable), detrusor overactivity (DO) = 70 ml/124 cmH2O, postvoid residual (PVR) volume = 63 ml, detrusor pressure at maximum flow rate (PdetQmax) = 16.4 cmH2O, maximum flow rate (Qmax) = 8.7 ml/sec, average flow rate (Qave) = 4.4 ml/sec, maximum detrusor pressure (Pmax) = 139.7 cmH2O, bladder outlet obstruction (BOO) index = −1.0, Bladder Contractility Index (BCI) = 59.9.　There was no urinary tract obstruction but contractile function was decreased.　There was detrusor overactivity with urinary incontinence in terminal phase of filling.　There are no findings of detrusor sphincter dyssynergia (DSD).

評価のため，内圧尿流検査（Pressure Flow Study，PFS）を施行した（Fig. 3）．蓄尿相では尿意亢進とterminal DO（70 ml/124 cmH2O），排尿相ではPdet Qmax：16.4 cmH2O，PdetQmax＋5×Qmaxで示されるbladder contractility index（BCI）は59.9と排尿筋収縮力の低下を認め，PdetQmax－2×Qmaxで示されるbladder outlet obstruction（BOO）indexは－1.0と膀胱出口部閉塞は認めずDHICと診断した．括約筋機能も評価したが，最大尿道閉鎖圧（maximum urethral closure pressure）は46.1 cmH2O，機能的尿道長（functional urethral length）は3.0 cmであり，異常所見を認めなかった．

重症の蓄尿症状を有しており，これまで抗コリン薬やβ_3受容体作動薬で改善が得られなかったことから，抗コリン薬およびβ_3受容体作動薬の2剤併用での治療方針となった．自排尿は可能であったことから清潔間欠自己導尿（clean self-intermittent catheterization，CIC）は開始せず，悪化した際に導入を考慮する方針とした．まずβ_3アドレナリン受容体作動薬であるミラベグロン50 mg/dayの投与を開始した．開始後1カ月のUFMでは，interrupted curveではあったもののVV 104 ml，Qmax 19.3 ml/sec，Qave 10.8 ml/sec，PVR volume 14 mlと，排尿（排出）症状の悪化は認めなかった．しかし，蓄尿症状の改善が得られておらず，抗コリン薬であるソリフェナシン2.5 mg/dayの投与を追加し，さらに5 mg/dayへ増量した．治療開始半年後の外来受診時には，OABSSは1-1-5-1で合計8点と，尿意切迫感は残存するものの，切迫性尿失禁の改善を認めた．一方，IPSSは4-5-5-5-5-5-1で合計30点，QOLスコア6点と排尿（排出）症状の改善は認めず，再度のPFSを勧めるも同意が得られなかった．現在も2剤併用で経過観察中である．

考　察

DHICは蓄尿相の排尿筋過活動と排尿相の膀胱収縮機能不全を来たし，頻尿と残尿が同時に見られる病態であり，1987年にResnickら[1]により高齢者における排尿異常として報告された．その後，Yamamotoら[2]により，DHICを生じる原因として神経疾患が報告された．それによれば，脊髄炎を含む脊髄疾患でのDHICの発症率は15％とされている．

ATMは，急性散在性脳脊髄炎（acute disseminated myelitis，ADEM）の部分症と考えられており，MRI検査では少なくとも2椎体の限局した病変がみられ，病変部以下の急性・両側性対麻痺，感覚障害など多彩な症状を呈する[3]．感染や自己免疫機序などが病態として推測されるが，15～30％が特発性と診断され，年間100万人に対して1.3～8.0人が発症し，10～19歳と30～39歳の二峰性のピークを持つ．典型的には，ATM/ADEMによる排尿障害は，急性期は排尿筋無収縮による尿閉（脊髄ショック）を来たし，慢性期では排尿筋過活動や排尿筋括約筋協調不全を来たすとされるが[3,4]，尿意切迫感などの蓄尿症状とともに排尿困難を来たす病態，すなわちDHICを呈する症例も報告されている[5,6]．Kalitaらの ATM後の18例の神経因性膀胱の報告によると，10例に蓄尿障害が起き，さらにその中の5例に排尿困難が生じたとしている[6]．

DHICに対する排尿管理は，生活指導と抗コリン薬などの薬物療法が中心で，CICも必要となる場合がある[7,8]．早期のUrodynamic study（UDS）での異常所見は少なくとも半年から1年間は持続したとの報告はあるが，それ以降の長期経過については不明瞭である[6]．本症例はATMの診断から当科初診まで3年5カ月ほど経過していた．当科検査では，DOの出現はあるが，膀胱コンプライアンスの低下はなく低圧蓄尿の状態であり，残尿を認めるが低圧排尿の状態であるため上部尿路障害のリスクは低く，自排尿での管理が可能と判断し，CIC導入は行わなかった．蓄尿症状に対しては，前医でミラベグロン単剤や抗コリン薬単剤による治療がなされてきたが効果が見られなかった．当科受診後もまずはミラベグロン単剤（50 mg/day）で開始したが，蓄尿症状の改善が乏しかった．このため，抗コリン薬との併用療法が必要と判断し，ソリフェナシン2.5 mg/dayを追加投与し，その後5 mg/dayまで増量したところ，蓄尿症状の改善が得られた．また，排尿症状に関しては，治療開始後にUFM後の残尿量が改善したかに見えるが，IPSSに変化はなく，残尿量に関してもその後の経過で増悪と改善を繰り返している状況である．ただし，尿閉のエピソードは治療開始後も認めていない．神経学的所見と排尿状態が必ずしも相関しないとの報告があり，定期的なUDSが必要と考えられる[6]．

ミラベグロンは，本邦で創薬・開発された新規作用機序の過活動膀胱治療薬であり，β_3アドレナリン受容体に選択的に作用し，膀胱の蓄尿機能を高め，蓄尿症状を有意に改善することが示されている[9,10]．また，膀胱出口部閉塞がある男性患者に対する臨床第Ⅱ相試験からは，排尿筋収縮力を有意に低下させることなく，残尿のある症例にも安全に投与できる可能性が示唆されており[11]，DHICのような排尿（排出）および蓄尿機能いずれも障害される病態にはその効果が期待される．Leeら[12]は，25例のDHIC患者にミラベグロンを投与し，過活動膀胱症状スコアを有意に改善し，残尿量や排尿機能を悪化させなかったと報告している．

しかし，本症例では蓄尿症状が重度で，単剤での症

状緩和が困難であったため，抗コリン薬であるソリフェナシンを追加することとした．β_3 アドレナリン受容体作動薬と抗コリン薬の併用に関しては，過活動膀胱に対する有効性が近年報告されている[13~15]．重度の蓄尿症状を伴う DHIC に対しても併用療法の効果が期待されるが，DHIC という排尿（排出）障害も併存する病態に対しての報告はわれわれが確認した限りでは存在しなかった．本症例においては，併用により排尿（排出）症状の悪化なく蓄尿症状の改善を認めており，DHIC に対しても β_3 アドレナリン受容体作動薬と抗コリン薬の併用は有効で，安全に投与できる可能性が示唆された．

結　　語

横断性脊髄炎後に DHIC となった症例を報告した．DHIC では適切な排尿管理を行う必要があるが，β_3 アドレナリン受容体作動薬と抗コリン薬は安全に併用できる可能性が示唆された．

文　　献

1）Resnick NM and Yalla SV : Detrusor hyperactivity with impaired contractile function : an unrecognized but common of incontinence in elderly patients. JAMA **257** : 3076-3081, 1987
2）Yamamoto T, Sakakibara R, Uchiyama T, et al. : Neurological disease that cause detrusor hyperactivity with impaired contractile function. Nuerourol Urodyn **25** : 356-360, 2006
3）Frohman EM and Wingerchuk DM : Clinical Practice : transverse myelitis. N Eng J Med **363** : 564-572, 2010
4）Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K,et al. : Micturition disturbance in acute transverse myelitis. Spinal Cord **34** : 481-485, 1996
5）Hiraga A, Sakakibara R, Mori M, et al. : Urinary retention can be the sole initial manifestation of acute myelitis. J Neurol Sci **251** : 110-112, 2006
6）Kalita J, Sah S, Kapoor R, et al. : Bladder cysfunction in acute transverse myelitis : magnetic resonance imaging and neurophysiological and urodynamic correlations. J Neurol Neurosurg Psychiatry **73** : 154-159, 2002
7）Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, et al. : Established Urinary Incontinence. In : CAMPBELL-WALSH UROLGY. Edited by Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, et al. 11th ed, vol 2, pp 2096-2097, ELSEVIER, Philadelphia, 2016
8）Liu S, Chan L and Tse V : Clinical outcome in male patients with detrusor overactivity with impaired contractility. Int Neurourol J **18** : 133-137, 2014
9）Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H, et al. : Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the β_3-adrenoceptor agonist mirabegron, 50 mg once daily, in Japanese patients with overactive bladder. BJU Int **113** : 951-960, 2014
10）Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, et al. : Efficacy and tolerability of mirabegron, a β_3 -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder. Eur Urol **63** : 283-295, 2013
11）Nitti VW, Rosenberg S, Mitcheson DH, et al. : Urodynamics and safety of the β_3 -adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. J Urol **190** : 1320-1327, 2013
12）Lee CL and Kuo HC : Efficacy and safety of mirabegron, β_3-adrenoceptor agonist, inpatients with detrusor hyperactivity and impaired contractility. LUTS 26, 2018, doi : 10.1111/luts. 12224
13）Yamaguchi O, Kakizaki H, Hamma Y, et al. : Safety and efficacy of mirabegron as 'add on' therapy in patients with overactive bladder treated with solifenacin : a post-marketing, open-label study in Japan (MILAI study). BJU Int **116** : 612-622, 2015
14）Abrams P, Kelleher C, Staskin D, et al. : Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder. Eur Urol **67** : 577-588, 2015
15）Drake MJ, Chapple C, Esen AA, et al. : Efficacy and safety of mirabegron add-on therapy to solifenacin in incontinent overactive bladder patients with an inadequate response to initial 4-week solifenacin monotherapy : a randomized double-blind multicentre phase 3B study (BESEDE). Eur Urol **70** : 136-145, 2016

(Received on August 6, 2020
Accepted on November 16, 2020)