

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：33801

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2023

課題番号：18K09211

研究課題名(和文) 脳機能評価法を用いた下部尿路症状の定量化と治療効果の検証

研究課題名(英文) Verification of quantification and treatment effect for lower urinary tract symptoms with fMRI.

研究代表者

日野 ころこ (Hino, Kokoro)

常葉大学・健康プロデュース学部・講師

研究者番号：30555652

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：排尿機能障害に対する鍼治療では、仙骨部刺激によって排尿筋過活動を抑制し、かつ最大膀胱容量を増加させることから、尿意切迫感の改善が期待できるが、詳細な検討は行われていない。本研究では、患者のQOLを著しく低下させる間質性膀胱炎に対する鍼通電治療の効果について検討するために3つのモデルを作成した。それらに対して仙骨部鍼刺激、仙骨部鍼通電刺激、及び仙骨部灸刺激と下腹部灸刺激によって介入し膀胱内圧測定を行った結果、仙骨部鍼刺激(マニュアル刺激)が最も効果が高く、鍼通電刺激および仙骨部灸刺激ではばらつきが大きかった。骨膜に達する侵害刺激が皮膚表層の侵害刺激であるかによって効果への違いが考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

間質性膀胱炎は、「膀胱の非特異的な慢性炎症を伴い、頻尿・尿意亢進・尿意切迫感・膀胱痛などの症状を呈する疾患」と定義されており、過活動膀胱でも見られる頻尿や尿意切迫感などによるQOLの低下に加え、膀胱の痛みを主症状とすることが特徴的である。仙骨部鍼刺激による尿意切迫感の改善や膀胱容量の拡大に寄与し、頻尿を改善する。仙骨部鍼通電よりも仙骨部へのマニュアル刺激の効果が高かったことから、骨膜に達する侵害刺激が膀胱に影響する効果が高いことが考えられ、手術等侵襲の必要としない仙骨部鍼刺激は間質性膀胱炎の治療法の一つになる可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：Interstitial cystitis significantly reduces patients' quality of life, but no treatment has been established. Sacral acupuncture stimulation is expected to improve urinary urgency by suppressing urinary muscle hyperactivity and increasing maximal bladder capacity and used for urinary dysfunction. In this study, three models such as Cyclophosphamide (CYP), acetic acid, hydrochloric acid induced urinary urgency were created to investigate the effects of acupuncture on interstitial cystitis. The results showed that acupuncture stimulation at the sacral region (manual stimulation) was the most effective, while the results varied widely for electroacupuncture stimulation and for moxibustion stimulation. The difference in effectiveness was considered depending on whether the nociceptive stimulation reached the periosteum or the superficial layer of the skin.

研究分野：鍼灸

キーワード：間質性膀胱炎 仙骨部鍼刺激 頻尿

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

間質性膀胱炎は発症原因がはっきりとわかっておらず、完治させる方法はないため、治療は難渋することが多い。我々はこれまで過活動膀胱患者に対して鍼治療を施行し、その臨床的効果について報告してきた。尿意切迫感および切迫性尿失禁を訴える排尿筋過活動のある患者に対する仙骨部鍼治療は、排尿筋過活動を抑制し、かつ最大膀胱容量を増加させるとともに尿意切迫感の改善が得られ、また動物実験によって仙骨部鍼刺激が頻尿を改善させること、またその作用機序はカプサイシン感受性 C 線維を介した抑制であることを明らかにした。このことから、鍼刺激が排尿障害治療における選択肢の 1 つとなり得ると同時に、薬物抵抗性の過活動膀胱治療を補完する可能性も考えられた。しかしながら、その効果および作用機序が十分に明らかではないために、普及には至っていないのが現状である。

2. 研究の目的

間質性膀胱炎は、「膀胱の非特異的な慢性炎症を伴い、頻尿・尿意亢進・尿意切迫感・膀胱痛などの症状を呈する疾患」と定義されており、過活動膀胱でも見られる頻尿や尿意切迫感などによる QOL の低下に加え、膀胱の痛みを主症状とすることが特徴的である。頻尿症状の改善は間質性膀胱炎患者の QOL の向上につながるが、明確な治療法はない。排尿機能障害に対する鍼治療では、仙骨部刺激によって排尿筋過活動を抑制し、かつ最大膀胱容量を増加させることから、尿意切迫感の改善が期待できるが、詳細な検討は行われていない。

本研究は、これまで研究の対象とされてこなかった間質性膀胱炎に対する鍼通電治療の効果について検討し、特に間質性膀胱炎に特徴づけられる蓄尿時の膀胱痛に対する治療効果に着目して研究を進める。

3. 研究の方法

頻尿を誘発するためのモデルは、シクロフォスファミド (CYP)、酢酸、塩酸の 3 通り作成した。介入は、仙骨部鍼刺激、仙骨部鍼通電刺激、仙骨部灸刺激、下腹部灸刺激とした。

実験 1: シクロフォスファミド (CYP) による頻尿モデルでの検討

実験には雌性 Sprague-Dawley ラットを用いた。膀胱内圧測定 (CMG) 実施のため、イソフルラン麻酔下で膀胱頂部より挿入したポリエチレンカテーテル (PE-50) を膀胱内に留置した。膀胱内圧測定 (CMG) の施行 48 時間前に CYP (150 mg/kg または 200 mg/kg) を腹腔内投与した。

仙骨部への鍼刺激はセイリン製 (鍼の種類等) を用いて 1 分間雀啄・回旋刺激を行った。

CMG はシリンジポンプにより膀胱内に強制的に生理食塩水を注入 (0.04 ml/min) し、覚醒下にて測定した。4 回以上の排尿を確認し、介入を加えずにさらに 4 回以上の排尿を評価する群をコントロール群とし、仙骨部鍼刺激を介入後 4 回以上の排尿を評価する群を ACP 群とした。

CMG の評価は、排尿間隔 (sec)、排尿閾値圧 (cmH₂O)、最大膀胱圧 (cmH₂O)、基礎圧 (cmH₂O) とした。実験結果を平均値 ± 標準誤差で示した。統計解析は t 検定を用い、有意水準を 5% とした。

実験 2: CYP 誘発頻尿モデルに対して、仙骨部鍼通電刺激、下腹部への灸刺激の検討。

実験には雌性 Sprague-Dawley ラットを用いた。CMG 実施のため、カテーテル留置及び頻尿の誘発処置は実験 1 に準じた。仙骨部鍼通電刺激はパルス幅 300ms、1.5V、1Hz で 10 分間行った。下腹部への灸刺激はイソフルラン麻酔下で日本特殊医科社製一級最上晒艾 1mg を用いて自作した艾炷 (最高温度: 88.1 ± 6.1 °C) で行った。艾の重量は電磁式はかり (A&D company, Tokyo, Japan) で測定した。比較のため介入を行わないコントロール群をおいた。

CMG の評価は、実験 1 に準じた。

実験 3: 酢酸誘発頻尿モデルに対する仙骨部鍼通電刺激、仙骨灸刺激の検討

実験には雌性 Sprague-Dawley ラットを用いた。CMG 実施のため、カテーテル留置は実験 1 に準じた。カテーテル留置 4 日後頻尿モデルは酢酸 0.25% を 60 分間膀胱内に注入し作製した。頻尿誘発モデルは酢酸 0.25% を 60 分間膀胱内に注入し作製した。仙骨部への灸刺激は覚醒下でボールマンゲージに固定し、頻尿誘発後、灸刺激を行った。

CMG の評価は、実験 1 に準じた。

実験 4: 0.4N 塩酸誘発頻尿モデルに対する仙骨部鍼刺激、仙骨部灸刺激の検討

実験には雌性 Sprague-Dawley ラットを用いた。塩酸による頻尿モデルは CMG 実施 1 週間前にイソフルラン麻酔下にて膀胱内に尿道よりカテーテルを注入し、0.4 塩酸 0.2ml をのため、カテーテル留置は実験 1 に準じた。

4. 研究成果

実験1の結果

・CYP投与量を200mg/kgで検討したところ、排尿に至らず膀胱内圧の上昇が発生し漏出する状態であった。200mg/kgでは安定した排尿および頻尿状態が確認されないことが判明した。

・CYP投与量を150mg/kgで検討したところ、介入前のコントロール群とACP群の排尿間隔($p=0.5$)、排尿閾値圧($p=0.7$)、最大膀胱内圧($p=0.2$)、基礎圧($p=0.8$)に差はなかった。排尿間隔はコントロール群では 285.4 ± 52.1 secから 302.1 ± 38.4 secと変化がなかったのに対し($p=0.7$)ACP群では 248.0 ± 22.2 secから 577.5 ± 81.9 secと有意な排尿間隔の延長が認められた($p=0.004$)。排尿閾値圧はコントロール群では 14.8 ± 2.6 cmH₂Oから 12.5 ± 1.9 cmH₂Oと有意な減少があったのに対して($p=0.04$)ACP群では 13.9 ± 1.6 cmH₂Oから 13.4 ± 1.6 cmH₂Oと変化が認められなかった($p=0.4$)。最大膀胱圧はコントロール群では 41.3 ± 3.5 cmH₂Oから 35.4 ± 2.0 cmH₂Oと変化がなく($p=0.1$)ACP群でも 36.7 ± 1.2 cmH₂Oから 37.1 ± 2.0 cmH₂Oと変化が認められなかった($p=0.8$)。基礎圧はコントロール群では 12.3 ± 2.4 cmH₂Oから 10.5 ± 1.9 cmH₂Oと変化がなかったのに対して($p=0.1$)ACP群では 11.8 ± 1.6 cmH₂Oから 9.4 ± 1.5 cmH₂Oと有意な減少が認められた($p=0.03$)。

CYP誘発頻尿モデルに対して仙骨部鍼刺激が有意に排尿感覚を延長させた。

実験2の結果

・CYP誘発頻尿モデルに対して、仙骨部鍼通電刺激の検討したところ、排尿間隔はコントロール群では 552.0 ± 308.4 secから 544.9 ± 31.5 secと変化がなかったのに対し($p=0.79$)、鍼通電刺激群では 356.8 ± 228.4 secから 610.7 ± 183.0 secと有意な排尿間隔の延長が認められた($p=0.03$)。基礎圧はコントロール群では 13.7 ± 3.2 cmH₂Oから 12.4 ± 4.0 cmH₂O($p=0.11$)、鍼通電刺激群では 13.9 ± 8.6 cmH₂Oから 11.1 ± 5.8 cmH₂Oと有意な変化はなかった($p=0.17$)。また、排尿閾値圧・最大膀胱圧についてもコントロール群と鍼通電刺激群で変化が認められなかった。これまでの研究において、CYP腹腔内投与の頻尿モデルラットに対する仙骨部鍼刺激によって排尿間隔の延長がみられているが、鍼通電刺激を行った場合にも仙骨部鍼刺激と同様に排尿間隔の延長が認められ、頻尿の症状を改善することが明らかとなった。

・CYP誘発頻尿モデルに対して、下腹部への灸刺激の検討したところ、灸刺激群では排尿間隔は、 433.5 ± 182.2 secから 1105.5 ± 553.3 secへと延長した。これに対して、コントロール群の排尿間隔は 367 ± 228.4 secは 305 ± 35.1 secであった。基礎圧は灸刺激群では 6.5 ± 3.5 cmH₂Oから 8.5 ± 1.5 cmH₂O、コントロール群は 11.0 ± 4.2 cmH₂Oから 10.0 ± 9.2 であった。排尿閾値圧は灸刺激群では 14.5 ± 2.1 cmH₂Oから 17.5 ± 1.0 cmH₂O、コントロール群は 14.3 ± 3.3 cmH₂Oから 15.3 ± 3.8 cmH₂Oであった。最大膀胱内圧は灸刺激群では 30.3 ± 9.1 cmH₂Oから 40.0 ± 11.0 cmH₂O、コントロール群は 34.3 ± 13.3 cmH₂Oから 34.6 ± 6.7 cmH₂Oであった。

実験3の結果

・0.25%酢酸を膀胱内に注入し頻尿を誘発したところ、排尿間隔は 1226.0 ± 62.2 secから 324 ± 60.1 secへと短縮した。さらに鍼通電後は 438 ± 191.1 secであった。基礎圧は 6.5 ± 0.5 cmH₂Oから 7 ± 0.7 cmH₂Oと変化はみられなかったのに対し、鍼通電後は 30.5 ± 0.5 cmH₂Oへと上昇がみられた。排尿閾値圧は 15.0 ± 2.3 cmH₂Oから 18.0 ± 0.7 cmH₂O鍼通電後は 33.0 ± 0.9 cmH₂Oであった。最大膀胱内圧は 55.5 ± 2.8 cmH₂Oであったのに対して 32.0 ± 4.9 cmH₂Oへと低下した。鍼通電後は 44.5 ± 6.4 cmH₂Oであった。酢酸灌流を行った全てのラットで頻尿が確認された。頻尿が確認できたラットへの仙骨部鍼通電刺激と仙骨部灸刺激では、共に排尿間隔の延長がみられた。コントロール群の排尿間隔は短縮したままであった。酢酸誘発頻尿モデルラットに対する各刺激の膀胱機能への影響は全てにおいて排尿間隔を延長するものの、仙骨部鍼刺激(マニユアル刺激)が最も効果が高く、鍼通電刺激および仙骨部灸刺激ではばらつきが大きかった。

実験4の結果

・塩酸誘発頻尿モデルへの仙骨部鍼刺激では排尿間隔の有意な延長がみられた。しかし、塩酸誘発頻尿モデルへの仙骨部灸刺激では排尿間隔の増加傾向を示したが、有意な変化はなかった。酢酸誘発頻尿モデル、塩酸誘発頻尿モデルでは共に仙骨部鍼刺激において排尿間隔が有意に延長するものの、仙骨部灸刺激では有意な延長がみられなかった。骨膜に達する侵害刺激が皮膚表層の侵害刺激であるかによって効果への違いが考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 日野こころ, 辛島充, 有働幸紘, 河合裕子	4. 巻 12
2. 論文標題 仙骨部灸刺激による膀胱機能への影響	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 常葉大学健康プロデュース学部雑誌	6. 最初と最後の頁 185 189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 T. MURAKAMI, K. Hino, Y. Kawai, Y. Udo
2. 発表標題 The effects of sacral acupuncture stimulation about cyclophosphamide (CYP)-induced frequent urination model rat.
3. 学会等名 The World Federation of Acupuncture - Moxibustion Societies (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 KOKORO HINO, YUKIHIRO UDO, TAKAYASU MURAKAMI, YUKO KAWAI
2. 発表標題 What are the differences between three kinds of sacral stimulation for three types of urinary frequency rat models?
3. 学会等名 16th TAIPEI Traditional Chinese Medicine Int Forum 2024
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	梅田 雅宏 (Umeda Masahiro) (60223608)	明治国際医療大学・医学教育研究センター・教授 (34318)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	村上 高康 (Murakami Takayasu) (00387937)	常葉大学・健康プロデュース学部・准教授 (33801)	
研究分担者	有働 幸紘 (Udo Yukihiro) (20793433)	藤田医科大学・医学部・研究員 (33916)	
研究分担者	河合 裕子 (Kawai Yuko) (90555616)	明治国際医療大学・基礎教養講座・講師 (34318)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関