

平成 21 年 4 月 17 日現在

研究種目:若手研究(B)

研究期間:2007~2008

課題番号:19791107

研究課題名(和文)尿意に対する中枢神経機構の解析

研究課題名(英文)Brain responses during the first desire to void.

研究代表者

高尾 徹也(TAKAO TETSUYA)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号:30379177

研究成果の概要:PETを用いて健常成人における尿意を感じる際の脳活性化部位の検討をおこなった。初期尿意では、両側小脳、右海馬傍回、左上前頭葉、左帯状回が活性化され、最大尿意では両側小脳、左下前頭葉、左淡蒼球、島(右側)、左中脳、左視床が活性化されていた。中脳水道灰白質と橋排尿中枢はROI解析を行うと有意に血流の増加があった。

交付額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,800,000	0	2,800,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	150,000	3,450,000

研究分野:医歯薬学

科研費の分科・細目:外科系臨床医学・泌尿器科学

キーワード:排尿、PET、尿意

1. 研究開始当初の背景

「昼起きている間に、尿をする回数が多い(頻尿)」、「夜寝ている間に、尿をするために起きる(夜間頻尿)」、「急に尿がしたくなって、我慢が難しいことがある(尿意切迫感)」、「我慢できずに尿をもらすことがある(切迫性尿失禁)」,このような症状を持つ人は過活動膀胱の可能性がある。日本排尿機能学会による広範な疫学的調査から、わが国における過活動膀胱の有病率は40歳以上人口の12.4%であり、推定患者数は

810万人にも及ぶとされている。過活動膀胱の患者数は、最近非常に増加してきており、高齢化社会において患者数のさらなる増加が予想されている。すなわち過活動性膀胱は加齢に伴って有病率が増加し、高齢者の尿失禁人口は40万人に達するとされ、高齢化社会が進む我が国においては、社会的要請の高い重要な疾患と考えられる。

2002年の国際禁制学会(International Continence Society)の新しい定義によれば、過

活動膀胱は尿意切迫感(急に起こる、おさえられないような強い尿意で我慢することが難しい状態)を主症状とする症状症候群である。過活動膀胱の病因は多彩であるが、脳血管障害、パーキンソン病、脳腫瘍、脳外傷などの中枢神経の障害によるもの、脊髄損傷、脊髄腫瘍、多発性硬化症などの脊髄の障害によるもの、前立腺肥大症などの下部尿路通過障害によるもの、加齢によるもの、骨盤底の脆弱化によるもの、その他明らかな原因が特定されない特発性のものなどがある。過活動膀胱の原因は、膀胱などの下部尿路の障害だけにとどまらず、中枢神経が大きく関与していることが示唆される。しかし、現在のところ、過活動膀胱の診断基準である尿意切迫感に関して明確な診断基準はない。ヒトの場合、尿意切迫感はどの部位で感じるのか？脳で尿意切迫感が感じられて膀胱にその興奮が伝わるのか、それとも膀胱からの刺激により脳が活性化されるのか？そのメカニズムに関しては不明である。

画像診断技術の向上に伴い、1997年以降、PET(positron emission tomography)やfMRI(functional magnetic resonance imaging)などを用いて排尿に対する中枢の関与について報告がなされている。橋排尿中枢(pontine micturition center: PMC)や中脳水道灰白質(PAG: periaqueductal gray matter)が排尿に関与することは古くから知られている。それより上位の中枢の関与に関しては研究条件により様々な報告がある。これまでの報告は、排尿途中(排尿という行為そのもの)や最大尿意(膀胱内に尿が多量にたまり、非常に強い尿意を感じる時)での脳の賦活部位を検討しているものがほとんどである。排尿時や最大尿意の時には、尿を我慢することの苦痛・不快感や排尿を我慢するための骨盤筋群の収縮など本来の尿意とは異なる感覚を検出している可能性がある。

正確な尿意がわかれば、その対極として尿意の

異常、尿意切迫感を理解する助けとなる可能性があると考えられる。また過活動膀胱に関係する中枢神経の部位が明らかになれば、その部位に選択的に作用し、過活動膀胱を改善させる薬物の開発が可能となる。我々は、過活動膀胱に関係する中枢神経の部位を明らかにし、その情報をもとに過活動膀胱の診療体系(診断法、治療法)を確立することを本研究の目的としている。適切な診断、治療を行うことにより医療費の適正化や高齢化社会における患者のQOLの改善が認められると考えられる。

2. 研究の目的

尿意切迫感を質的、量的に捉える試みは成功していない。まず尿意切迫感を解析するために、通常の尿意を解析することから開始する。すなわち初期尿意(膀胱に尿が少したまり、初めて尿意を感じる時)や最大尿意(膀胱内に尿が多量にたまり、非常に強い尿意を感じる時)の時点での脳の活性化部位を解析する。正常成人でのボランティアで初期尿意、最大尿意の脳の機能的賦活部位の解析を行う。その後、過活動膀胱患者において尿意切迫感が脳内のどの部位と関連しているかを明らかにするために、 $H_2^{15}O$ -PETにて脳の機能的賦活部位の解析を行う。ウロダイナミクス検査で膀胱内圧をモニタリングしながら、安静時、初期尿意時、最大尿意時、尿意切迫感の出現時の各段階でスキャンを行う。画像解析は、脳の機能的賦活部位をSPM2にて解析する。

3. 研究の方法

ボランティアの成人男性6人に対して実験を行った。被験者をPET検査台に寝かせ、膀胱内圧測定用に持続尿量モニターを下腹部に装着し尿量を測定する。排尿のために陰茎に外付けのコンドーム型集尿器を装着し臥位で排尿可能とさせる。頭部が検査中に動かないようにテープで頭部を固定する。腕より点滴を行い、そこから

放射性物質を注入する。注入前、初期尿意、最大尿意の大脳の血流の状態をそれぞれ測定する。得られたデータをSPM2というソフトで解析し、脳血流の増減を数値化、視覚化した。

4. 研究成果

初期尿意では、両側小脳、右海馬傍回、左上前頭葉、左帯状回が活性化され(図1)、最大尿意では両側小脳、左下前頭葉、左淡蒼球、島(右側)、左中脳、左視床が活性化されていた。中脳水道灰白質と橋排尿中枢はROI解析を行うと有意に血流の増加があった(図2)。

初期尿意に関する部位

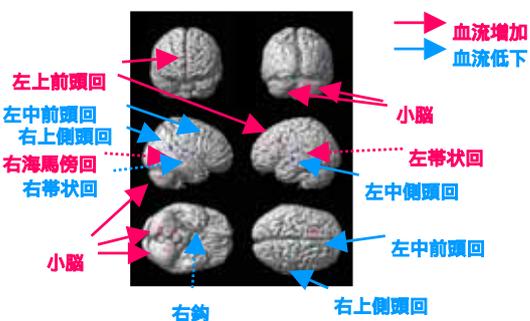


図 1

ROI解析による血流の変化

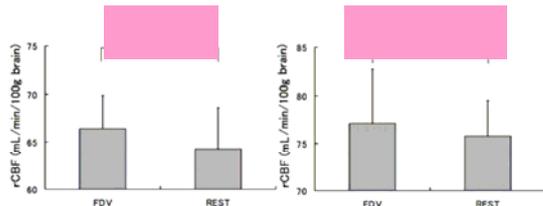


図 2

小脳は、1)強い尿意を感じる時、2)排尿時、3)骨盤筋群の収縮時に活性化されるという報告があるが、初期尿意、最大尿意でも活性化されていた。初期尿意時に左帯状回(BA32)と右海馬傍回(BA30)の血流増加および右帯状回(BA32)、右鈎(BA28)の血流低下がみられた。

排尿時や最大尿意で前部帯状回が関与する(血流増加)という報告がある。逆に最大尿意時に右前部帯状回が低下するという報告もある。帯状回の活性化が膀胱容量の増加とともに起こるが、帯状回の別の部位では尿意で血流が減少するという報告がある。今回の検討では帯状回の血流で左右差が見られ、複雑な制御が関与している可能性が示唆された。帯状回や海馬傍回は辺縁系を構成しており、恒常性の維持、攻撃と防御などの闘争行動、性行動や繁殖行動等の重要な働きを担っている。また辺縁系は情緒記憶にも関与している。内臓知覚の刺激で辺縁系が活性化されるという報告がある。初期尿意も内臓刺激の一つとして辺縁系が活性化された可能性がある。左上前頭葉(BA9)は、記憶情報の評価などに関わるとされており、辺縁系へ神経線維の連絡もあるとされている。また冷水を膀胱内注入すると活性化されるという報告がある。温度知覚だけでなく初期尿意とも関連が示唆された。今回、尿意、特に初期尿意に関する脳活性化部位を同定してきたが、今後の病的な尿意の解明のための基礎的研究となり有意な結果が得られたと考えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計1件)

Takao T, Tsujimura A, Miyagawa Y, Kiuchi H, Ueda T, Hirai T, Komori K, Takada S, Nonomura N, Osaki Y, Enomoto K, Hatazawa J, Okuyama A. Brain responses during the first desire to void: a positron emission tomography study. Int J Urol. 2008, 15(8):724-728 査読有り

[学会発表](計1件)

高尾徹也, 辻村 晃, 中山治郎, 木内 寛, 平井利明, 植田知博, 小森和彦, 松岡庸洋, 宮川 康, 高田晋吾, 大崎康宏, 畑澤 順, 奥山明彦: PETを用いた尿意に関する脳活性化部位

の検討, 第 95 回日本泌尿器科学会総会、
2007.4.16 神戸市

6 . 研究組織

(1)研究代表者

高尾 徹也 (TAKAO TETSUYA)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号 : 30379177

(2)研究分担者

(3)連携研究者