

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20300192

研究課題名（和文） 仙骨部表面電気刺激による新しい神経調整的不妊症治療法の研究

研究課題名（英文） The neuromodulated sterility treatment using by sacral surface electrical stimulation

研究代表者

小倉 隆英 (OGURA TAKAHIDE)

東北大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：10312688

研究成果の概要（和文）：子宮の蠕動運動の強さおよびその周波数は仙骨部表面電気刺激により半減した。子宮平滑筋の収縮原因物質とされる $\text{PGF}_2\alpha$ の尿中濃度は、電気刺激によっては変化しなかった。仙骨部表面電気刺激による子宮平滑筋の蠕動運動活動性の低下はニューロモジュレーション効果によるものと考えられ、胚移植などに対して着床率の向上が認められた。子宮の過度な活動性を抑える作用により、不妊症治療に対して補助的効果があるものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：The peak power and frequency of uterine peristalses after sacral surface electrical stimulation (ssES) treatment decreased markedly in comparison with that measured before ssES the day of embryo transfer (ET). However, there is no change of the $\text{PGF}_2\alpha$ density in urine before and after ssES. The suppression effect of uterine peristalses may be an effect of neuromodulation by electrical stimulation. This electrical neuromodulation may be an effective method to induce uterine relaxation for ET.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	5,200,000	1,560,000	6,760,000
2009年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
2010年度	5,000,000	1,500,000	6,500,000
年度			
年度			
総計	14,800,000	4,440,000	19,240,000

研究分野：神経生物学

科研費の分科・細目：人間医工学・リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：電気刺激、ニューロモジュレーション、MRI

1. 研究開始当初の背景

(1) 我々のこれまでの研究により、仙骨部電気刺激には、ニューロモジュレーション効果により骨盤内臓の機能不全を調整する作用があることが分かってきた。特に子宮に関してはその蠕動を電気刺激によって制御できる可能性が予測された。

(2) 一方、不妊症治療においては、複数回の体外受精術を施しても妊娠に成功しない難治性不妊症の患者が存在し、その原因の一

つは子宮平滑筋の過度の筋緊張によるものと推定されている。

2. 研究の目的

我々は仙骨部電気刺激を用いて子宮の筋緊張および蠕動収縮をコントロールし、子宮平滑筋の状態を整えることで、体外受精等による胚の着床率を補助的に引き上げることができるか検討することで、難治性不妊症に

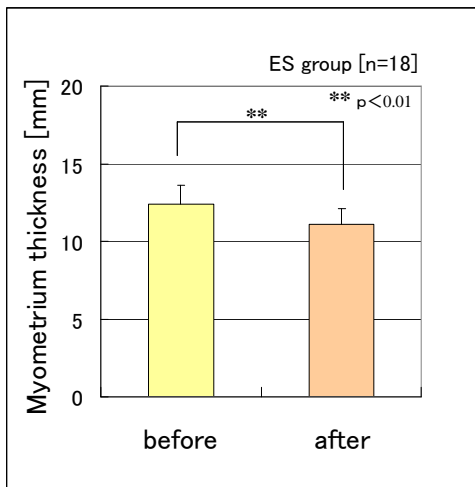
対する新しい治療法を提案できるか検討した。

3. 研究の方法

- (1) グループの関連病院に通院する不妊症患者、特にこれまで複数回体外受精術を行っても妊娠に成功しなかった難治性不妊症の患者を対象とする。
- (2) 仙骨部表面電気刺激として、レクタンギュラーバイポーラパルス、周波数3および30Hzにて被験者痛覚閾値以下の電気刺激を行う。
- (3) 排卵期において、仙骨部電気刺激の前後にて、MRIによる子宮の形態および動態検査を行う。また超音波を用いて血流も同様に評価する。
- (4) ELISAを用いて、電気刺激前後における尿中のPGF₂αの濃度を調べる。
- (5) 体外受精術により難治性不妊症患者の妊娠を試みる。
- (6) 難治性不妊症患者の自然妊娠を試みる。

4. 研究成果

- (1) 子宮平滑筋の厚さについて

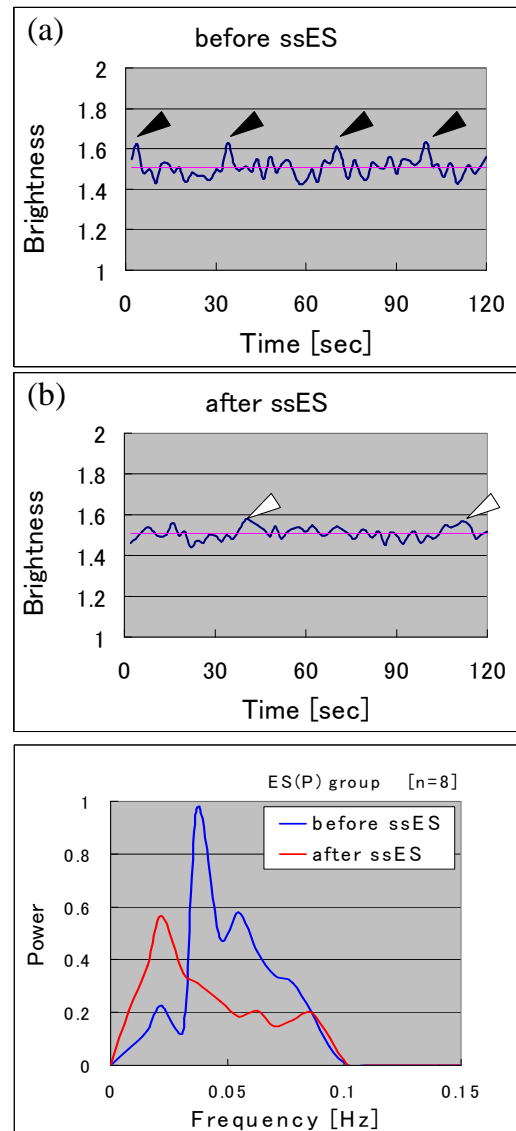


電気刺激により子宮体部の平滑筋の厚さが有意に薄くなった。このことは、仙骨部電気刺激により子宮の筋緊張がとれ、子宮体部の平滑筋が弛緩したことを示唆すると考える。

- (2) 子宮の蠕動運動について

子宮の蠕動運動は、仙骨部電気刺激によりその強さが約1/2、周波数も約1/2になった。このことは仙骨部電気刺激により、子宮の蠕動運動が弱かつゆっくりになったことを示していると考えられる。

(次図)



これは仙骨部表面電気刺激による電氣的神経調整作用、すなわち電氣的ニューロモジュレーション効果によるものと考えられ、仙骨部電気刺激の電気パルスが、体性神経である陰部神経を通じて求心性に印加され、子宮の自律神経系に何らかの作用を及ぼしたことによるものと推察するのが自然である。また、難治性不妊症が子宮平滑筋の過度の緊張と激しい動きによって生じているのだとすれば、以上の事実は仙骨部電気刺激が難治性不妊症の補助的治療法として有効であることを推測させる。

- (3) 尿中PGF₂αの濃度について

ELISAを用いて検討した尿中PGF₂αの濃度については、仙骨部表面電気刺激の前後においては有意の変化は認められなかった。むしろ、当然のことではあるが、月経周期に応じた増減が有意であり、電気刺激そのものがPGF₂αに影響を与えている事実は得られな

かった。今一度精度等を検討する余地はあるものと考えている。

(4) 体外受精について

仙骨部電気刺激による子宮蠕動の低減効果について、Day5-ET 胚の方が、Day3-ET 胚より有意に効果が大きかった。(次表)

Stratified analysis of uterine peristalsis.					
	Parameter (case no.)	Maximum power (mean ± SD)	P value ^a	Peak frequency (Hz)(mean ± SD)	P value ^a
Before ssES	COH cycle (6)	0.122 ± 0.113	.96	0.0107 ± 0.0106	.57
	vs. FET cycle (9)	0.120 ± 0.064		0.0080 ± 0.0037	
	Day-3 ET (6)	0.138 ± 0.061	.50	0.0116 ± 0.0046	.70
	vs. Day-5 ET (9)	0.110 ± 0.044		0.0102 ± 0.0037	
After ssES	COH cycle (6)	0.078 ± 0.048	.90	0.0078 ± 0.0062	.46
	vs. FET cycle (9)	0.072 ± 0.056		0.0071 ± 0.0049	
	Day-3 ET (6)	0.106 ± 0.061	<.05	0.0071 ± 0.0013	.70
	vs. Day-5 ET (9)	0.041 ± 0.011		0.0068 ± 0.0027	

Note: COH, controlled ovarian hyperstimulation; FET, frozen-thawed embryo transfer; ssES, sacral surface electrical stimulation.
^a Unpaired t-test.

すなわち、Day5-ET 胚の方が着床しやすく、この時期における電気刺激が体外受精における着床率の向上に資するものと考えられる。電気刺激を補助的治療として併用した体外受精治療の妊娠成功率は 30%程度であった。

(5) 自然妊娠について

仙骨部電気刺激は自然妊娠に対しても効果はありそうである。難治性不妊症との診断で複数回の体外受精を試みたが妊娠に成功しなかった数例において、電気刺激を3カ月以上継続したところ、自然の妊娠に成功した例が散見された。今後さらに踏み込んだ調査が必要と思われるが、35%程度の妊娠成功率であった。

子宮と同じ骨盤内臓で、同じ自律神経によって支配されている膀胱の機能障害では、過活動性膀胱による尿失禁、頻尿、夜尿症に電気刺激が有効であることが報告されている。1996年 Primus らは、切迫性尿失禁を呈する多発性硬化症 30名と原因不明 45名を対象に、経腔・肛門領域に刺激周波数 20Hz、治療時間 20分の表面電気刺激を3週間実施し、尿流動態検査および自覚所見を総合して 59%に改善が得られたと述べている。2001年横塚らは薬物抵抗性難治性尿失禁に対して長期的な ssTES の効果を検討し、63.6%の患者で自覚所見における尿失禁の回数、昼間排尿回数が減少し、45.4%の患者で最大膀胱容量および膀胱コンプライアンスの増加、無抑制収縮圧の低下などの他覚的所見が得られたことを報告している。

骨盤内臓に分布する交感神経性の下腹神経の興奮は膀胱利尿筋を収縮させ、副交感神経性の骨盤内臓神経の興奮は利尿筋を収縮させる。また、陰部神経の求心性線維は脊髄内で下腹神経と促通性に、骨盤内臓神経と抑制性に接続していることが知られている。1984年 Lindstorm らは、ネコの陰部神経を刺激すると遠心性に骨盤底筋群および外尿道括約筋が収縮すると同時に、求心性に下腹神経が興奮し骨盤内臓神経が抑制されて膀胱利尿筋が弛緩することを確認したと報告している。また、1994年石郷岡らは、ウサギの骨盤底筋群の刺激が下腹神経の促通効果をもたらす膀胱利尿筋が弛緩したと述べている。以上のような結果を踏まえ、横塚らは、ssTES による尿失禁改善効果は、陰部神経の求心性成分を刺激し下腹神経の促通および骨盤内臓神経の抑制が生じた結果として膀胱活動が抑制されたことによるものと推論している。

今回の研究における仙骨部表面電気刺激は尿失禁治療に用いた ssTES と同じ部位を刺激している。また、刺激周波数は仙骨部表面電気刺激で 3Hz もしくは 30Hz、ssTES での 20Hz と異なるものの、刺激強度はどれも同程度である。ssTES では陰部神経に支配される尿道括約筋が電気刺激に同期して収縮することが尿道内圧測定によって確かめられている。

したがって、ssTES と同様仙骨部表面電気刺激においても仙骨脊柱管内の陰部神経の求心性線維が刺激されている可能性は高い。そして、これにより脊髄の下腹神経細胞の興奮と骨盤内臓神経細胞の抑制が生じ、同じ自律神経支配を受けている膀胱と同様、子宮の自律的収縮の抑制が生じたと考えても矛盾はないものと思われる。

以上、本研究によって、仙骨部表面電気刺激が子宮平滑筋の筋張力を低下させ、かつ排卵期の子宮の蠕動運動も減弱させることが判明した。さらに、その子宮の過度な活動性を抑制する作用は子宮の機能を安定化させ、幾度となく体外受精を繰り返しても胚の着床と成長が認められなかった難治性不妊症の患者の治療法としても、補助的に有効であろうことが示された。

今後は、仙骨部表面電気刺激の子宮平滑筋に対する作用がどのようなメカニズムで生じているのかについてさらに研究する必要があるものと考えられる。

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 3 件)

① O Fujii, T Murakami, H Murakawa, Y Terada, T Ogura, N Yaegashi, Uterine relaxation by sacral surface electrical stimulation on the day of embryo transfer, *Fertility and Sterility*, 査読有, Vol. 90, No. 4, 2009, 1240-1242

② 佐々木洋介、小倉隆英、他、拡散係数測定の基準物質に関する基礎的研究、東北大学医学部保健学科紀要、査読有、Vol.18、No.1、2009、37-44

③ 町田好男、小倉隆英、他、MR 高速撮像と MR アンギオグラフィ、東北大学医学部保健学科紀要、査読有、Vol.18、No.1、2009、1-7

[学会発表] (計 3 件)

① T. SEKIYA, T. OGURA, K. SEKI, Y. HANDA, Change of perfusion after performing CWC exercise for the patients with walking disability, ISEK, 2010/06/17, Aalborg

② M. SASAKI, T. OGURA, Y. HANDA, Effect of electrical stimulation for the abdomen, 10th ACPT, 2009/09/01, Tokyo

③ Takahide Ogura, Naoshi Sato, Kayoko Suzuki, Takashi Murakami, Kazunori Seki, Yasunobu Handa, Analysis of the changes to the uterine function induced by sacral surface electrical stimulation using for magnetic resonance imaging, ISRN, 2008/06/01, Soul

[図書] (計 1 件)

① 半田康延、関和則、小倉隆英、村上節、他 (森本昌宏 ed.)、克誠堂出版、脊髄電気刺激療法、2008、228-237

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小倉 隆英 (OGURA TAKAHIDE)

東北大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号 : 10312688

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

半田 康延 (HANDA YASUNOBU)

東北大学・大学院医学系研究科・名誉教授

研究者番号 : 00111790

関 和則 (SEKI KAZUNORI)

東北大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号 : 20206618

村上 節 (MURAKAMI TAKASHI)

滋賀医科大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号 : 20240666