

機関番号：12501

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20500417

研究課題名（和文）過活動膀胱に対する低反応レベルレーザー照射療法の有用性の有無に関する検討

研究課題名（英文）To evaluate the effect of low reactive level laser on overactive bladder

研究代表者

内山 智之（UCHIYAMA TOMOYUKI）

千葉大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：70345015

研究成果の概要（和文）：

健常群の排尿機能および脊髄損傷、パーキンソン病、膀胱炎モデル群といった各モデル動物（ラット）の過活動膀胱に対する仙髄神経根への経皮的低反応レベルレーザー照射の有用性の再確認と安全性に関する追加検討を行った。これらの結果をもとに特許の申請（国内）と臨床試験の申請を行った。別に過活動膀胱の主症状である尿意切迫感およびその背景に存在する排尿筋過活動の近赤外線分光分析法（near-infrared spectroscopy：NIRS）を用いた他覚的評価法を新規に考案し、ヒトにおいてその有用性について検討、確認した。本評価法に関しても特許申請を行った。

研究成果の概要（英文）：

We reconsidered the effect of low reactive level laser on bladder function in normal rats and overactive bladder in rats with various conditions such as spinal cord injury, Parkinson's disease and cystitis, and evaluated the safety of this new method. Based on these results, we apply for a patent in Japan and we decided to apply for an investigator-initiated trial to institutional review board/ethics committees in our hospital. We also developed a new method and device by using near-infrared spectroscopy (NIRS) to evaluate urinary urgency as a main symptom of overactive bladder and detrusor overactivity as a pathologic background of overactive bladder. And we evaluated and considered the usefulness of this method and device in human. We also apply for a patent in Japan about this new idea.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
2009年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：神経因性膀胱、過活動膀胱、排尿障害、レーザー、頻尿

1. 研究開始当初の背景

(1) 高齢者社会を迎え、今後増加しうる過活動膀胱（尿意切迫、頻尿・尿失禁）対策として、従来の抗コリン薬による薬物療法とは作用機序の異なる、新しい治療法の開発が急務である。

(2) 我々はこれまで、腰・仙髄神経根への低反応レベルのレーザー照射（直接および経皮的）が、神経に傷害を及ぼすことなく、過活動膀胱の機序のひとつである膀胱感覚の閾値低下を是正し、過活動膀胱を改善しうる可能性を、炎症性・神経因性過活動膀胱モデルラットを用いた実験で示した。

(3) 腰・仙髄神経根への経皮的低反応レベルレーザー照射が過活動膀胱の新しい治療法となる可能性があると考えた。

2. 研究の目的

(1) 動物実験にて、過活動膀胱に対する腰・仙髄神経根への低反応レベルのレーザー照射療法の有用性の再確認を行う。

(2) 新規治療法の特許申請を行う。

(3) 臨床試験を行うために必要な安全性に関する追加の基礎実験を行う。

(4) 従来、ヒトの過活動膀胱の治療効果判定において主症状の尿意切迫感の他覚的評価法および背景に存在する排尿筋過活動の非侵襲的な評価法が存在しないため、臨床試験を開始する前に、過活動膀胱、特に尿意切迫感、排尿筋過活動の新規評価システムの構築を行う。本研究では、快・不快や味覚、聴覚など感覚の評価に用いられることがある近赤外線分光分析法（near-infrared spectroscopy : NIRS）に着目した。

(5) 臨床試験を行うための申請を行い、承認後、ヒトにおいて神経根への経皮的低反応レベルレーザー照射が過活動膀胱の新しい治療法となりうるかについて検討する。

3. 研究の方法

(1) 動物実験での有用性の再確認は、

① 雄のSDラット（250-300 g 前後）を用いて、無処置のものを健常群とし、別に脊髄損傷モデル群（脊髄病変による神経因性の過活動膀胱モデル）、パーキンソン病モデル群（大脳/脳幹病変による神経因性の過活動膀胱モデル）、膀胱炎モデル群（炎症性の過活動膀胱モデル）を作製する。なお、脊髄損傷

モデルとしては、脊髄（T8）に予め傷害（切断）を加え、損傷後約4週間経った後に排尿反射が亢進しているものを採用、パーキンソン病モデルとしては、両側の黒質を6-hydroxydopamineにて傷害し、術後約4週間経った後に排尿反射が亢進しているものを採用、さらに膀胱炎モデルとしては、生食の代わりに0.1%酢酸を膀胱内へ注入し、排尿反射が亢進したものを採用した。

② 各群に対して、試験数日前にペントバルビタール腹腔内注入麻酔下に経腹壁的にPE5Frの膀胱カテーテルを膀胱頂部に留置し、試験当日はウレタン（皮下+腹腔内1.5mg/kg）麻酔下に膀胱へ持続的に生食を注水し、連続的に膀胱機能を観察した。

③ 膀胱の状態が安定した後、前値を計測。その後、両側のL6/S1椎間孔に照射用プローブを用いて経皮的に低出力の半導体レーザーを照射または偽照射し、（偽）照射中および（偽）照射後の排尿機能の各値（排尿間隔と1回排尿量、膀胱内圧）を計測した。なお、レーザー照射器はSoftlasery JQ 310（ミナト医科学株式会社製：半導体レーザー（GaAlAs）波長810nm）を使用し、照射条件として出力180mW×10, 30, 60, 180秒×1回から数回とした。

(2) (1)にて本法の有用性を再確認した後、排尿障害の新規治療法として大学を介して特許申請を行った。

(3) 安全性の評価としては、

① 雄のSDラット（250-300 g 前後）を用いて、照射部位の皮膚、皮下組織、筋、神経・神経根および骨盤内臓器の膀胱、尿道、卵巣、腸管の形態学的変化（線維化、変性など）の有無の観察を行った。なお照射量は、過照射した場合を想定して有用性を検討した際に使用した量の5倍から10倍の量とした。

② 過照射した雄または雌のSDラット（各250-300 g、200 g 前後）と健常のSDラットのつがいと健常同士のつがいの妊娠時期、妊娠回数、1回の出産児数などを観察し、性周期や生殖行動の変化の有無を検討した。

(4) 過活動膀胱、特に尿意切迫感、排尿筋過活動の新規評価システムの構築としては、

① 通常の排尿機能検査時に、近赤外線分光分析法（near-infrared spectroscopy : NIRS）を用いて、蓄尿および排出中の両側の前頭葉の脳活動の変化を経時的に観察し、正常所見群、尿意切迫群、排尿筋過活動群のそれぞれを比較することで、正常の排尿（蓄尿、排出）、

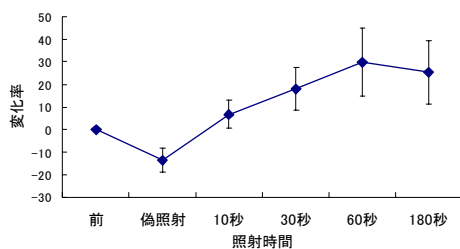
尿意切迫時、排尿筋過活動出現時に特異的な反応の有無がないかを検討し、排尿に関連する脳活動の変化の側面から、尿意切迫感、排尿筋過活動などの評価の可能性について検討した。

(5) 以上の結果を元に、ヒトでの腰仙髄神経根への経皮的低反応レベルレーザー照射療法の過活動膀胱に対する有用性および安全性に関する探索的研究を行うために、千葉大学医学部附属病院の治験審査委員会/倫理委員会に対して申請を行った。

4. 研究成果

(1) 腰・仙髄神経根への低反応レベルのレーザー照射療法の正常の排尿機能への影響および過活動膀胱に対する有用性についての再確認では、以前の結果同様、健常群、各過活動膀胱モデル群ともに、照射量依存的に、照射後排尿間隔が延長し、照射前より多くの尿を膀胱に溜めることができるようになった。一方で、排出時の膀胱内圧の変化や排出後の残尿量の増加は認めなかった。

図1 健常群での排尿間隔の変化



(2) 本成果については後述のように特許申請を行った。

(3) 安全性の評価では、

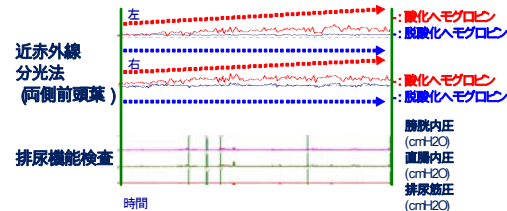
① 照射部位の皮膚、皮下組織、筋、神経・神経根および骨盤内臓器の膀胱、尿道、卵巣、腸管の形態学的変化（線維化、変性など）は認めなかった。

② 健常群のつがいと比較し、照射群とのつがいにおいて、妊娠時期、妊娠回数、1回の出産児数など性周期や生殖行動に有意な変化を認めなかった。

(4) 過活動膀胱、特に尿意切迫感、排尿筋過活動の新規評価システムの検討では、近赤外線分光分析法（near-infrared spectroscopy: NIRS）を用いた評価システムを新たに考案した。本システムについては、別に臨床研究を組み、排尿障害、特に尿意切

迫感または排尿筋過活動出現時の所見の収集および従来の尿意切迫感の評価法や排尿機能検査の結果との比較によって有用性の確認を行った。また本成果についても、後述のように国内および海外の関係学会で報告を行ったほか、新規の発明となるため、特許申請を行った。

図2 正常の蓄尿時のNIRSの変化



(5) ヒトでの腰仙髄神経根への経皮的低反応レベルレーザー照射療法の過活動膀胱に対する有用性および安全性に関する探索的研究を行うために、千葉大学医学部附属病院の治験審査委員会/倫理委員会に対して申請中である。

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0件）

〔学会発表〕（計5件）

① 山口千晴、内山智之ほか Real time change in prefrontal cortex related to normal and overactive bladder: A functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study. International Continence Society 2010（トロント、カナダ）。

② 山口千晴、内山智之ほか 蓄尿に関連した前頭前野の特異的かつ経時的な活動について。日本老年泌尿器学会 2010（東京、東京）。

③ 山口千晴、内山智之ほか 蓄尿およびその異常に関連した前頭前野の特異的かつ経時的な活動について。日本排尿機能学会 2010（甲府、山梨）。

④ 内山智之ほか Low reactive level laser ameliorate storage dysfunction without aggravating voiding function. International Continence Society 2009（サンフランシスコ、米国）

- ⑤ 内山智之ほか Photo-stimulating effects of low reactive level laser on micturition function. 6th Annual Meeting of International Society for Autonomic Neuroscience 2009 (シドニー、オーストラリア) .

ほか

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 2 件)

①名称：排尿障害の診断・病態解析に対する近赤外分析装置の用途

発明者：山口千晴、内山智之、山本達也、柳澤 充、桑原 聡、野村文夫、榊原隆次

権利者：千葉大学

種類：特許

番号：特願 2010-189954

出願年月日：平成 22 年 8 月 26 日

国内外の別：国内

②名称：排尿障害の改善及び/又は治療に使用するレーザーの用途

発明者：内山智之

権利者：千葉大学

種類：特許

番号：特願 2008-012066

出願年月日：平成 20 年 1 月 22 日

国内外の別：国内

○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

H20 年度 千葉大学新技術説明会 「レーザーを用いた排尿障害の新規治療法および治療機器」

<http://jstshingi.jp/abst/p/08/828/chiba9.pdf>

H22 年度 千葉大学新技術説明会 「近赤外線分光法を用いた新たな排尿機能検査法」

<http://www.jstshingi.jp/abst/p/10/1062/chiba8.pdf>

6. 研究組織

(1)研究代表者

内山 智之 (UCHIYAMA TOMOYUKI)

千葉大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：70345015

(2)研究分担者

山本 達也 (YAMAMOTO TATSUYA)

千葉大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50375755

(3)研究協力者

山口 千晴 (YAMAGUCHI CHIHARU)

千葉大学・医学部附属病院・検査技師

研究者番号：