

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 4月15日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2012

課題番号：22650122

研究課題名（和文） 加齢に伴う過活動膀胱の発生メカニズムの解明と新治療法に関する研究

研究課題名（英文） The impact of aging for increasing overactive bladder, approaching to new therapeutic technique.

研究代表者

中川 晴夫（NAKAGAWA HARUO）

東北大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：80333574

研究成果の概要（和文）：過活動膀胱は加齢に伴い有病率が上昇する。疫学調査においてはうつ傾向と動脈硬化性疾患との間に有意差を認めた。ラットによる動物実験では、過活動膀胱治療法のひとつであるニューロモデュレーションでは膀胱を含む骨盤内臓器に対する血流増加作用を動物実験において証明した。過活動膀胱発生機序として、中枢系の病態と末梢循環との関連が示唆された。

研究成果の概要（英文）：The prevalence of overactive bladder increases according to aging. In our epidemiological study, the risk factors of overactive bladder were depressive state and the disease relevant to arteriosclerosis in the elderly population. In the mice, pelvic blood flow promptly increases after electrical stimulation. These results suggest that one of the mechanisms of increasing in the overactive bladder by aging was the morbidity of central nervous system and the pelvic blood flow.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,500,000	0	1,500,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	2,900,000	420,000	3,320,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：加齢、過活動膀胱、血流、排尿障害、神経調整、高齢者

### 1. 研究開始当初の背景

高齢者はトイレに頻繁に行くといった行動がよくみられる。これは国際禁制学会が2002年に提唱した過活動膀胱という概念が高齢者に非常に多いことから見られてい

る現象である。この過活動膀胱は2003年の疫学調査によれば40才以上の人口の12%以上の有病率で、加齢に従って増加し、70代では25%、80代では40%程度で見られる（BJU Int. 2005 Dec;96(9):1314-8）。

この過活動膀胱は原因となる神経疾患を有する神経因性過活動膀胱と、神経疾患を有しない非神経因性過活動膀胱とに分類されるが、非神経因性過活動膀胱が90%と大多数を占め、高齢者においてもこの傾向は変わらない。

この過活動膀胱は突然発生する我慢できない強い尿意（尿意切迫感）が特徴である。この尿意切迫感によりただちに排尿しなくてはならなくなり、間に合わない場合には尿失禁につながる。過活動膀胱は急いでトイレに向かわなくてはならないことから転倒による骨折とも密接に関係しており、高齢者においては寝たきりの原因ともなり得る。また、いつ尿意が発生するかわからない不安から仕事に差し支えたり、外出を控えるなどの社会生活にも多大な悪影響を与えている。

原因となる疾患を有さず、加齢に従って増加するメカニズムは多彩な可能性が示唆されているが、必ずしも一定の見解が得られていない。これまでの我々の研究においても尿失禁が身体活動性と密接に関連していること（Eur Urol. 2007 Sep;52(3): 868-74）、下部尿路症状が死亡率とも関連していること（Neurourol Urodyn. 2008;27(7):674-5.）等、高齢者の全身状態と密接に関連していることが明らかとなってきた。しかし、高齢者に特化した疫学調査はほとんどないことから、高齢者の過活動膀胱の危険因子は明らかとなっていない。また近年、動物実験の結果（Neurourol Urodyn. 2008;27(7):703-4）などから動脈硬化を原因とする膀胱の虚血が過活動膀胱の原因の一つとして考えられてきている。この詳細な解明は新たな治療法の開発につながる可能性が高い。

## 2. 研究の目的

今回の研究では過活動膀胱の要因として、疫学研究から高齢者の過活動膀胱に関する危険因子を調査することにより加齢による有病率の増加の原因を検索するとともに、膀胱血流に焦点を当て、血流を増加させる手法を開発するべく動物実験を行うことを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 疫学調査の結果からみた過活動膀胱の危険因子調査

加齢に伴う過活動膀胱発生のメカニズム解明の一つの方法として高齢者に対する疫学調査を行い過活動膀胱の危険因子について調査を行った。

## 対象者

宮城県仙台市宮城野鶴ヶ谷地区に居住する70歳以上（2004年4月1日の時点）の男女2925名（男性1211名、女性1714名）を対象に、高齢者総合機能評価「寝たきり予防検診」への参加を呼び掛けた。同地区の70歳以上の住民に案内状を郵送したところ2003年7月に実施した「寝たきり予防健診」には948名（男性431名、女性517名）が参加した。居住住民に対する参加率は32.8%（男性35.8%、女性30.6%）であった。

## 基本的調査項目

参加者は地域のコミュニティセンターに集まり、身長・体重、血液検査、運動機能検査、歯科健診や1対1の面接による直接問診形式で聞き取り調査を行った。また、参加者は、普段服用している全ての内服薬を健診会場に持参し、1名の薬剤師が服薬内容についても調査した。

## 泌尿器科的調査項目

泌尿器科症状については、国際前立腺症状スコアに基づき質問票の項目と昼間排尿回数、夜間排尿回数について全対象者に対し聞き取りを行った。聞き取りは、泌尿器科医1名と看護師2名が聞き取り内容・方法について事前に十分検討・準備した上で行った。

## 過活動膀胱の診断と危険因子の調査

本研究で用いた背景因子に関する調査項目は、年齢、性別、うつ状態、飲酒状況、喫煙状況、疾患既往歴である。

うつ状態の評価は高齢者うつ病評価尺度（Geriatric Depression Scale; GDS）を使用した。飲酒に関しては、「現在飲酒している」、「以前飲酒していたが今はやめている」、「若いころから飲酒しない」の3通りのどれに当てはまるかを質問した。喫煙に関しても同様に「吸っている」、「以前は吸っていたが、今はやめている」、「若いころから吸わない」のどれかを尋ねた。BMIは、計測した身長・体重から計算した。また、疾患既往歴に関しては、脳卒中、高血圧、虚血性心疾患、糖尿病、悪性疾患、腎疾患の既往の有無を調査した。過活動膀胱の診断は尿意切迫感を有し、頻尿あるいは夜間頻尿を有するものと過活動膀胱と診断した。過活動膀胱の危険因子の解析は $\chi^2$ 乗検定にて行い、多変量解析についてはロジスティック解析を行った。統計ソフトはSAS ソフトウェア<sup>®</sup>（バージョン9.1）を使用し、各検定、解析は両側検定で、p値0.05未満を統計的に有意とした。

### (2) 動物実験

SDラット（300～350g）にペントバ

ルビタールの腹腔内投与を行い、十分な麻酔深度であることを確認の後、気管切開し小動物用人工呼吸器を使用して純酸素で調節呼吸を行う。左内頸動脈と右内径静脈にカテーテルを留置し、動脈圧モニターと薬液注入に使用する。イソフルレン吸入麻酔下に麻酔を維持し、電気刺激を行う際に臭化ベクロニウムを0.5~1.0mg/hourで持続静脈内投与を行い下記の実験を行う予定である。

ラット尿管を腎下端の高さで切断し、膀胱内への尿の流入を遮断する。ラットを仰臥位として膀胱表面からレーザー血流計を使用して膀胱血流を連続的に測定する。これらのデータはD-Cコンバーターを介してコンピューター内に連続信号としてデジタル化して取り込み解析を行う。仙骨部の皮下電極による電気刺激をおこない、膀胱血流と膀胱内圧を同時測定する。治療的電気刺激は仙骨部の皮下に電極を留置し、20Hzでの刺激を行う。

#### 4. 研究成果

##### (1) 疫学調査の結果からみた過活動膀胱の有病率と危険因子

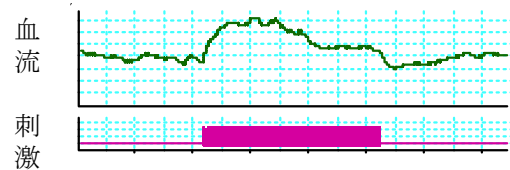
今回の調査対象である70歳以上の高齢者における過活動膀胱の有病率は18.4%であった。

Table 2	Factors associated with OAB and non-OAB		Univariate analysis OR (95%CI)	P-value	Multivariate analysis OR (95%CI)	P-value
Sex				0.59		0.91
Male	73 (17.6)	341 (82.4)	1.10 (0.78-1.57)		1.03 (0.60-1.78)	
Female	80 (19.1)	339 (80.9)	1		1	
Age (years)				0.77		0.94
70-79	124 (18.2)	558 (81.8)	1		1	
80+	29 (19.2)	122 (80.8)	1.08 (0.68-1.68)		1.02 (0.63-1.70)	
GDS				0.0001		<0.0001
<11	95 (15.3)	525 (84.7)	1		1	
≥11	58 (27.2)	155 (72.8)	2.07 (1.43-3.00)		2.37 (1.60-3.52)	
Alcohol intake				0.34		0.064
Never	62 (17.1)	301 (82.9)	1		1	
Ex-drinker	15 (15.2)	84 (84.8)	0.87 (0.45-1.60)		0.98 (0.50-1.91)	
Current drinker	76 (20.5)	295 (79.5)	1.25 (0.86-1.81)		1.65 (1.04-2.62)	
Smoking status				0.12		0.1
Never	90 (19.3)	377 (80.7)	1		1	
Ex-smoker	42 (15.1)	237 (84.9)	0.74 (0.50-1.11)		0.68 (0.39-1.19)	
Current smoker	21 (24.1)	66 (75.9)	1.33 (0.78-2.29)		1.27 (0.65-2.48)	
BMI				0.39		0.17
<18.5	9 (19.6)	37 (80.4)	1.25 (0.58-2.68)		1.23 (0.55-2.74)	
≥18.5 and <25	77 (16.3)	394 (83.7)	1		1	
≥25 and <30	59 (21.1)	220 (78.9)	1.37 (0.94-2.00)		1.51 (1.02-2.24)	
≥30	8 (21.7)	29 (78.3)	1.41 (0.62-3.21)		1.74 (0.74-4.13)	
ABI				0.54		0.5
≤0.9	9 (22.0)	32 (78.0)	1.27 (0.59-2.71)		1.32 (0.59-2.99)	
>0.9	144 (18.2)	648 (81.8)	1		1	
baPWV (mmHg)				0.77		0.7
<17	35 (19.6)	144 (80.4)	1		1	
≥17 and <19	34 (18.7)	148 (81.3)	0.95 (0.56-1.60)		0.91 (0.53-1.56)	
≥19 and <2.2	36 (16.1)	188 (83.9)	0.79 (0.47-1.32)		0.73 (0.43-1.26)	
≥2.2	48 (19.4)	200 (80.6)	0.99 (0.61-1.60)		0.92 (0.55-1.56)	
History/comorbidities						
Stroke				0.29		0.23
Yes	4 (11.4)	31 (88.6)	0.56 (0.20-1.62)		0.51 (0.17-1.55)	
No	149 (18.7)	649 (81.3)	1		1	
Hypertension				0.78		0.9
Yes	66 (18.8)	285 (81.2)	1.05 (0.74-1.50)		0.98 (0.66-1.44)	
No	87 (18.0)	395 (82.0)	1		1	
Myocardial infarction				0.13		0.16
Yes	22 (24.2)	69 (75.8)	1.49 (0.89-2.49)		1.48 (0.86-2.54)	
No	131 (17.7)	611 (82.3)	1		1	
Diabetes				0.54		0.61
Yes	25 (20.3)	98 (79.7)	1.16 (0.72-1.87)		1.14 (0.69-1.89)	
No	128 (18.0)	582 (82.0)	1		1	
Cancer				0.38		0.39
Yes	13 (14.9)	74 (85.1)	0.76 (0.41-1.41)		0.76 (0.40-1.43)	
No	140 (18.8)	606 (81.2)	1		1	
Kidney disease				0.8		0.92
Yes	11 (19.6)	45 (80.4)	1.09 (0.55-2.17)		1.04 (0.51-2.10)	
No	142 (18.3)	635 (81.7)	1		1	

高齢者における過活動膀胱の危険因子は高齢者におけるうつ状態の指標であるGDSの高知と動脈硬化性疾患とが関連していた。

##### (2) 動物実験

SDラット10匹による検討では仙骨部の電気刺激により骨盤内臓器（膀胱表面・前立腺・尿道）の血流が増加した（図1）。



血流の増加量は電気刺激の電流と強度依存的に増加していた。（図2）

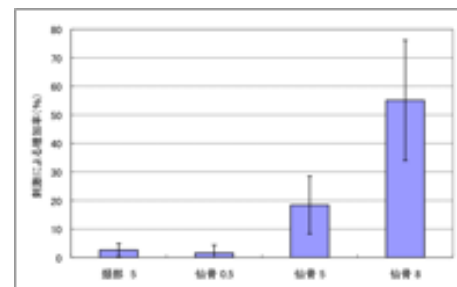


図2：電気刺激強度と血流増加

以上の結果からニューロバイオニクスは骨盤内の血流増加作用が存在することが明らかとなった。

##### 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9件）

1) Ikeda Y, Nakagawa H, Ohmori- Matsuda K, Hozawa A, Masamune Y, Nishino Y, Kuriyama S, Ohnuma T, Tsuji I, Arai Y. : Risk factors for overactive bladder in the elderly population: A community-based study with face-to-face interview. Int J Urol. 2011 Mar; 18(3): 212-8 doi: 10.1111/j.1442-2042.2010.02696.x. (査読有り)

2) 中川晴夫, 海法康裕, 荒井陽一: 男性尿失禁の現状 臨床と研究 Vol. 88 No. 10 103-106 2011 (査読なし)

3) 中川晴夫 【ケアマネージャーに必要な疾患の知識と活用】過活動膀胱 (OAB) 達人ケアマネ Vol.6 No.1 Page 66-71 2011 (査読なし)

- 4) 中川晴夫: 【排尿障害の私の治療 2 OAB・間質性膀胱炎】薬剤抵抗性過活動膀胱に対する仙骨表面治療的電気刺激治療 排尿障害プラクティス (216-220) Vol. 19 No. 3 2011 (査読なし)
- 5) 中川晴夫: 仙台っこ (タウン誌) 2010年4・5月号 24-24「薬の効かない頻尿や尿失禁」2010.4 (査読なし)
- 6) 松下真史, 中川晴夫, 中里信和, 菅野彰剛, 海法康裕, 川守田直樹, 荒井陽一: 脳磁図 臨床検査 54巻7号 Page819-822 2010 (査読なし)
- 7) 今西里佳, 中川晴夫, 松本香好美, 荒井陽一【夜間頻尿Update:もう外来で困らない】介護施設における夜間頻尿の実態 Urology View 8巻3号 Page60-63 2010.06 (査読なし)
- 8) Nakagawa H, Niu K, Hozawa A, Ikeda Y, Kaiho Y, Ohmori-Matsuda K, Nakaya N, Kuriyama S, Ebihara S, Nagatomi R, Tsuji I, Arai Y. Impact of nocturia on bone fracture and mortality in older individuals: a Japanese longitudinal cohort study. J Urol. 2010 Oct; 184(4):1413-8. doi: 10.1016 / j.juro. 2010.05.093. (査読有り)
- 9) Nakagawa H, Kaiho Y, Namiki S, Ishidoya S, Saito S, Arai Y.: Impact of sacral surface therapeutic electrical stimulation on early recovery of urinary continence after radical retropubic prostatectomy: a pilot study. Adv Urol. Volume 2010 (2010), Article ID 102751, 5 pages doi: 10.1155/2010/102751. (査読有り)
- [学会発表] (計10件)
- 1) 中川晴夫, 海法康裕, 荒井陽一: 第26回日本泌尿器内視鏡学会総会(仙台市)シンポジウム:どうする日本のデバイスラグ 2012.11.23
- 2) 中川晴夫, 海法康裕, 半田康信, 荒井陽一: 第100回日本泌尿器科学会総会(横浜市)シンポジウム:難治性下部尿路機能障害に挑む 「電気刺激療法」 2012.4.21
- 3) Nakagawa H.: Healthcare Innovation Forum 2011 (Keynote Lecture): Overactive Bladder and Sacral Surface Therapeutic Electrical Stimulation. (Singapore, Singapore) 2011.10.22
- 4) Imanishi R, Nakagawa H, Matsumoto K, Arai Y, Kohzuki M: Nighttime Storage Symptoms In Female Stroke Residents Staying At A Residential Facility. 6<sup>th</sup> World Congress of The International Society of Physical and Rehabilitation Medicine (San Juan, Puerto Rico) 2011.6.15
- 5) 中川晴夫, 海法康裕, 半田康信, 荒井陽一: 第25回日本ニューロモデュレーション学会(東京都) 会長指定シンポジウム:「末梢感覚入力によるニューロモデュレーション:泌尿器科分野:排尿障害」 2011.5.21
- 6) Nakagawa H, Kaiho Y, Arai Y.: American Urological Association Annual Meeting (Panelist) Washington D.C. USA, Global Perspectives in Urology Forum, Topic: Incontinence and the Use of Prosthetics to Enhance Urinary Control. 2011.5.18
- 7) Nakagawa H, Kaiho Y, Arai Y.: 26<sup>th</sup> Annual EAU Congress (Vienna Austria): Joint session of the European Association of Urology (EAU) and the Japanese Urological Association (JUA) (Invited Speaker) Treatment for post-prostatectomy incontinence 2011.3.18
- 8) Imanishi R, Nakagawa H, Matsumoto K, Awaji S, Nabekura M, Tanno O, Kaiho Y, Matsushita M, Arai Y, Kohzuki M. Investigation of nighttime storage symptoms of female residents with stroke in a geriatric health services facility International Continence Society 39<sup>th</sup> Annual Meeting (Toronto CANADA), 2010.8.28
- 9) 中川晴夫: 24時間在宅ケア研究会 横浜フォーラム(横浜市) パネルディスカッション:「高齢者の夜間頻尿をめぐる諸問題」2010.12.16
- 10) 中川晴夫, 池田義弘, 海法康裕, 荒

井陽一： 第52回日本平滑筋学会総会  
(仙台市) シンポジウム：「過活動膀胱  
の基礎と臨床」過活動膀胱の疫学とリス  
クファクター 2010. 7. 1

〔図書〕(計1件)

- 1) 中川晴夫、海法康裕、泉秀明、荒井陽一：  
【過活動膀胱診療を考える】  
Neuromodulation 最前線 Progress in  
Medicine 32: 875-878, 2012 ライフサ  
イエンス社

〔その他〕

新聞報道

- 1) 沖縄タイムズ 16面 「夜間頻尿 生  
活の質低下」2012. 5. 2
- 2) 京都新聞 17面 「危険です 夜間頻  
尿；転倒や生活の質低下」2012. 4. 10
- 3) 佐賀新聞 29面 「高齢者に多い夜間  
頻尿 不眠、生存率低下も」2012. 3. 28
- 4) 徳島新聞 15面 「夜間頻尿で生存率  
低下 睡眠障害や転倒・骨折の恐れ」  
2012. 3. 25
- 5) 福島民友 15面 「夜間頻尿で生存率  
低下 高齢者注意」2012
- 6) 日本海新聞 15面 「夜間頻尿が寿命  
に影響」2012. 3. 22
- 7) 南日本新聞 15面 「夜間頻尿寿命に  
影響、病気の初期の可能性も」2012. 3. 20
- 8) 愛媛新聞 20面 「夜間頻尿 危険サ  
イン」2012. 3. 20
- 9) 神奈川新聞 12面 「夜間頻尿は重大  
な問題：生活の質と生存率低下」  
2012. 3. 18
- 10) 読売新聞 20面 いきいき健康  
生活 「夜間頻尿、水分調節を」  
2012. 1. 13
- 11) 朝日新聞 26面 「夜のおしっこ多い  
と危険？ 高齢者死亡率上がる傾向」  
2010. 5. 2

- 12) 朝日新聞 家庭面「元気のひけつ 気  
を付けよう、夜中のおしっこ」2010. 4. 3

- 13) 日本経済新聞 14面 健康 「夜間  
頻尿 年のせい？」2010. 1. 17

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中川 晴夫 (NAKAGAWA HARUO)  
東北大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号：80333574

(2) 研究分担者

海法 康裕 (KAIHO YASUHIRO)  
東北大学・病院・講師  
研究者番号：30447130