

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23500551

研究課題名(和文) 過活動膀胱、間質性膀胱炎に対する低反応レベルレーザー照射療法の有用性に関する検討

研究課題名(英文) Photo-stimulating effect of low reactive level laser on overactive bladder and interstitial cystitis

研究代表者

内山 智之(Uchiyama, Tomoyuki)

獨協医科大学・医学部・准教授

研究者番号：70345015

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：今後増加しうる過活動膀胱対策、また難治性の間質性膀胱炎対策として、新しい治療法の開発が急務である。今回、基礎研究の成果をもとに、過活動膀胱および間質性膀胱炎に対する腰・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と安全性に関する臨床的検討を行った。エントリーできた各症例において、単回照射前後での観察では、照射後に、蓄尿時の膀胱容量の増大および排尿筋過活動の抑制がみられる一方で、排出機能には影響をきたさないことが確認できた。また複数回の照射前後においても、同様の結果が得られたほか、持ち越し効果もあることが確認できた。しかし検討できた症例数が少なく、さらなる検討が必要であると思われた。

研究成果の概要(英文)：New therapy is strongly needed both for overactive bladder which increase in an aging society and refractory interstitial cystitis. We clinically evaluated about photo-stimulating effect of low reactive level laser on overactive bladder and interstitial cystitis in human. We observed that maximum bladder capacity increased and detrusor overactive is reduced after a single photo-stimulation to bilateral sacral foramens (S2-4). We also observed that maximum bladder capacity increased and detrusor overactive is reduced and that the carry-over effect is presented after twelve times (twice per week) photo-stimulation to bilateral sacral foramens (S2-4). However, further study is needed because a group in this study is very small.

研究分野：神経内科・泌尿器科学

キーワード：過活動膀胱 神経因性膀胱 間質性膀胱炎 半導体レーザー

### 1. 研究開始当初の背景

高齢者社会において今後増加する過活動膀胱(尿意切迫感、頻尿・尿失禁)対策、また難治性の間質性膀胱炎(膀胱痛)対策として、現在の治療法のみでは効果または副作用などの面で限界がある。そのため、従来の治療法とは有効性、安全性または作用機序などが異なる新しい治療法の開発が急務であると思われる。

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が、過活動膀胱または間質性膀胱炎の機序のひとつである膀胱感覚の異常を是正し、過活動膀胱および間質性膀胱炎を特異的かつ安全に改善する可能性を、神経因性の過活動膀胱および間質性膀胱炎の各モデル動物を用いた基礎実験で示してきた。

その結果をもとに、従来慢性疼痛などに対して既に臨床的に用いられている低反応レベルレーザー照射療法を応用した、腰・仙髄神経根への経皮的低反応レベルレーザー照射が、ヒトの過活動膀胱および間質性膀胱炎の新しい治療法になるのではないかと考えた。

同時に NIRS (近赤外線分光法) を用いた過活動膀胱および間質性膀胱炎の中枢神経レベルでの病態または異常反応を非侵襲的かつ簡便に評価する方法を見出した。

また他の研究で用いていた大腸通過時間測定が排尿障害に伴いやすい、また排尿障害治療の副作用として生じやすい排便障害の簡便かつ非侵襲的な評価法として有用であると考えた。

### 2. 研究の目的

今回、これまでの研究結果をもとに、仙髄神経根への経皮的低反応レベルのレーザー照射がヒトの過活動膀胱または間質性膀胱炎に対する安全かつ新しい治療法・治療機器となりうるかどうかについての検討を多角的に行う。

はじめに、少数例を対象に、有効性と安全性、加えて照射条件の探索的検討を、自主臨床試験の形で行う。

結果が良ければ、照射条件を固定化し、症例数を増やし、さらに有効性と安全性の検討を行う。

### 3. 研究の方法

#### (1) 有効性の確認

下部尿路症状に関する質問票、QOL スコア、排尿日誌、排尿機能検査を行い、客観的かつ定量的に評価を行う。

#### (2) 安全性の検討

照射前後で、有害事象の問診のほか、一般

身体所見(特に照射部位の皮膚)、神経学的所見(特に会陰部、下肢)、月経周期・体温表(女性のみ)、排便および性機能に関する質問票、血液検査などを行い、評価する。

#### (3) 照射回数

初めに、事前に決めた照射条件で1回照射を行い(単回照射)、前後で評価する。次に、複数回照射を行い、前後で評価する。複数回の方法としては、連日照射する方法と週に2回6週間照射する方法を設定した。

#### (4) 照射条件の探索

照射条件を、疼痛治療で認められている照射条件の範囲内で変更を行い、至適条件を探索する。

#### (5) 病態是正効果の確認

排尿機能検査に加えて、我々が以前に開発したNIRSを用いた新規評価システムを用いて行う。

### 4. 研究成果

本研究は、前所属先である千葉大学および現所属先の獨協医科大学の倫理委員会に申請を行い、承認を得たうえで、自主臨床試験として行った。

#### (1) 有効性の確認

症例の組み込みに難渋し、少数例での検討となった。組み入れ症例は、過活動膀胱症例6例、間質性膀胱炎例1例であった。

過活動膀胱症例における単回照射前後では、6例中5例で、排尿機能検査上、最大膀胱容量および膀胱の異常収縮であり、過活動膀胱の背景病態でもある排尿筋過活動の出現時膀胱容量がともに増大した。複数回照射前後では、6例中4例で、最大膀胱容量と排尿筋過活動の出現時膀胱容量がともに増大した。効果の乏しかった2例に対して、追加で6回から12回の追加照射を行ったところ、2例ともに最大膀胱容量と排尿筋過活動の出現時膀胱容量が増大した(図1,2)排尿症状、排尿日誌上も改善が認められた。経過が追えた症例では1~数か月後まで効果が持続した。

間質性膀胱炎の1例では、単回照射前後のみの観察になるが、最大膀胱容量と排尿筋過活動の出現時膀胱容量がともに増大した。

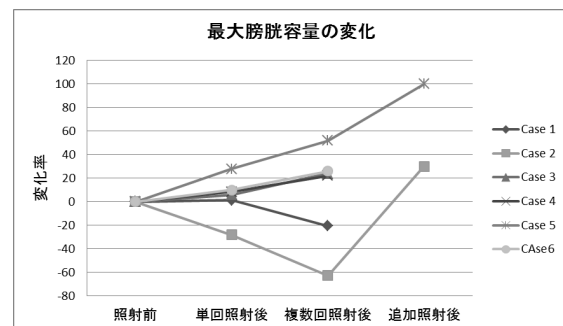


図1. 照射前後の最大膀胱容量の変化

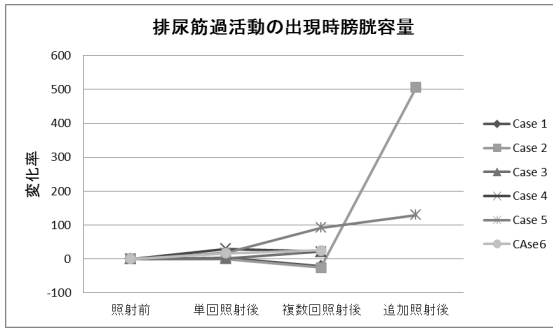


図2 . 照射前後の最大膀胱容量の変化

### (2) 安全性の検討

照射後に有害事象の訴えはなかった。照射前後で身体所見と神経学的所見に変化を認めなかった。排便機能および性機能の質問票を用いた評価と非透過性マーカーを用いた大腸通過時間測定でも変化を認めなかった。採血検査にでも測定項目上は変化を認めなかった。排尿機能検査上、排出機能や残尿量に変化を認めなかった。

### (3) 照射条件の探索

当初、S2-4の両側の仙骨孔計6か所に1回ずつ1か所30秒の条件で行ったが、効果が乏しかったため、次に、1回に行う照射回数を増やし、S2-4の両側の仙骨孔へ計8-10回照射を行った。また複数回の回数も、前述のように効果が乏しく、継続治療を希望された症例に対しては、追加照射を6-12回行った。1回の回数が多いほど、また複数回の回数が多いほど、効果がみられるようであった。

### (4) 病態是正効果の確認

排尿機能検査による評価結果は前述したとおりである。

当初予定していたNIRSを用いた新規評価システムを使用した検討は、煩雑さを伴う、確立された手法ではない、患者さんに負担を強いるなどの理由から、今回の研究期間中には行うことができなかった。代わりに、過活動膀胱の主症状である尿意切迫感や痛みに対して、膀胱容量と尿意・痛みのVisual analog scale(VAS)スケールを掛け合わせた半定量的評価法を開発し、今後しばらくはこの手法を用いて検討することとした。

以下に開発した評価法を示す。

蓄尿時の尿意(または膀胱知覚)の変化量(VASスケール)を膀胱容量の増大量で割った値を、尿意・膀胱知覚の増大率として観察すると、過活動膀胱の背景にあるとされている排尿筋過活動(DO)を有する症例およびDOは認めないが膀胱知覚亢進症例では、その増大率が高いことが確認でき、尿意切迫感や膀胱知覚異常の同定や半定量的評価に用いることができると考えられた。

なお本手法は新しい評価法となるため、特許に出願した。

## 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 0 件)

[学会発表](計 5 件)

内山智之ほか. Photo-stimulation using low reactive level laser can improve abnormal micturition reflex in spinal cord injury model. 44th International Continence Society (ICS 2014), Rio de Janeiro, Brazil, 2014 10.20-24.

内山智之ほか. 視床下核脳深部刺激療法はパーキンソン病の大腸・直腸の運動異常を改善しうる. 第43回日本臨床神経生理学会学術学会, 高知, 2013, 11.7-9.

山口千晴、内山智之ほか. Evaluation of bladder sensory during bladder filling in Parkinson's disease. 42st Annual Meeting of International Continence Society (ICS 2012), Beijing, 2012, 10.15-19.

内山智之ほか. Mechanisms of urinary dysfunction in Parkinson's disease; participation in basal ganglia circuitry and sensory and autonomic/emotional nervous systems. 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Dublin, 2012, 6.17-6.21.

内山智之ほか. 視床下核脳深部刺激療法はパーキンソン病の消化管運動機能を改善しうる. 第53回日本神経学会学術大会, 東京, 2012, 5.23-25.

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 2 件)

名称: 女性の排尿障害の治療剤  
 発明者: 内山智之、桑原 聡、森 雅裕、金井数明、柳澤 充、山本達也、市川智彦  
 権利者: 千葉大学  
 種類: 特許  
 番号: 特願 2011-189583  
 出願年月日: 平成 23 年 8 月 31 日  
 国内外の別: 国内

名称: 排尿障害の判定法  
 発明者: 山口千晴、内山智之、山本達也、柳澤 充、榊原隆次、桑原 聡、野村文夫、市川智彦

権利者：千葉大学  
種類：特許  
番号：特願 2012-230368  
出願年月日：平成 24 年 10 月 17 日  
国内外の別：国内

取得状況（計 1 件）

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：特許登録（第 5284650 号）  
出願年月日：平成 20 年 1 月 22 日  
取得年月日：平成 25 年 6 月 7 日  
国内外の別：国内

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

内山智之（UCHIYAMA TOMOYUKI）  
獨協医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：70345015

##### (2) 研究分担者

山本達也（YAMAMOTO TATSUYA）  
千葉大学・医学研究院・助教  
研究者番号：50375755

柳澤 充（YANAGISAWA MITSURU）  
千葉大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：70436393

##### (3) 連携研究者

（ ）

研究者番号：