

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01377

研究課題名(和文) 加齢による過活動膀胱への磁気刺激神経調整的新システムの確立 基礎・臨床的検討

研究課題名(英文) The establishment of new system of magnetic stimulation for overactive bladder with age

研究代表者

宮里 実 (Miyazato, Minoru)

琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：70301398

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：過活動膀胱には抗コリン薬といった薬物療法が一般的に行われるが、口渇・便秘といった薬物特有の副作用とリバウンドの問題がある。とりわけ腹圧性尿失禁の標準治療は手術である。これに対して我々は、バイオフィードバック、さらには電気・薬物刺激により下部尿路の自己修復能力を高める研究を行ってきた。本研究は、磁気刺激装置から発生するパルス磁場のNeuromodulation効果に着目、加齢にともない失われた膀胱・尿道機能の再構築を目的とした。結果、磁気刺激治療は、切迫性・腹圧性尿失禁に有効であった。基礎的には、ラット脊髄オピオイド μ 受容体の刺激は腹圧性尿失禁を改善する新たな知見を得た。

研究成果の概要(英文)：For the treatment of overactive bladder (OAB), antimuscarinic agents have long been the drug class of choice. However, they can have unpleasant side-effects, such as dry mouth, constipation, headache, blurred vision and tachycardia. In addition, the drugs can also be refractory in some patients with OAB symptoms. Therefore, we aimed to evaluate the efficacy and safety of magnetic stimulation for OAB, as well as stress urinary incontinence, with age. We confirmed restoration of malfunction with OAB by sacral neuromodulation of magnetic stimulation. Thus, magnetic stimulation is useful for urgency incontinence or stress urinary incontinence. In basic research, we confirmed that stimulation of the spinal μ -opioid receptors might be useful for the treatment of stress urinary incontinence in rats.

研究分野：神経泌尿器科

キーワード：磁気刺激 過活動膀胱 加齢 Neuromodulation

1. 研究開始当初の背景

加齢にともない膀胱機能は衰え、頻尿や尿失禁をとまなういわゆる過活動膀胱の状態となる。40歳以上の12%、実に810万人が過活動膀胱である。最近の私たちの住民調査で、頻尿や尿失禁の排泄障害は、QOLを損なうばかりではなく、生命予後にも影響することが明らかとなってきた。過活動膀胱の原因は、神経原性、筋原性の2つに分類され、神経原性の中で中枢の抑制系グリシン・GABAニューロンは新規標的であること、膀胱ギャップ結合乖離薬の膀胱内注入は筋原性過活動膀胱に有効であることを解明してきた。しかし、薬物治療には口渇・便秘といった副作用があり服薬を中断せざるを得ない場合も多い。そこで、薬物に頼らない新たな過活動膀胱治療法確立の発想に至った。2014年、磁場によって体内に安定した電流を発生させる磁気刺激装置(TMU-1100、日本光電)が開発された。国内第1号機を琉球大学関連病院に設置した。パルス磁場の連続刺激が、電気刺激よりも効率的に神経のNeuromodulationを引き起こすことが推測された。尿を随意調節する神経と筋肉のリハビリテーションにつながり、手術が標準治療になっている腹圧性尿失禁にも有効か新たに着目した。

2. 研究の目的

過活動膀胱には抗コリン薬といった薬物療法が一般的に行われるが、口渇・便秘といった薬物特有の副作用とリバウンドの問題がある。とりわけ腹圧性尿失禁の標準治療は手術であり、治療すら躊躇する患者も多い。これに対して我々は、バイオフィードバック、さらには電気・薬物刺激により下部尿路の自己修復能力を高める研究を行ってきた。本研究は、磁気刺激装置から発生するパルス磁場のNeuromodulation効果に着目、加齢にともない失われた膀胱・尿道機能の再構築を目的とした。パルス磁場が自己修復能力を高めることによって頻尿、切迫性尿失禁、さらには腹圧性尿失禁を改善することが期待できる。これにより薬物に頼らない過活動膀胱の新治療法の確立を目指す。

3. 研究の方法

高齢の過活動膀胱患者への磁気刺激装置効果(TMU-100、日本光電)(ヒトを対象)

膀胱・尿道機能評価 ウロダイナミクス検査で膀胱機能と尿道閉鎖圧を治療前後で比較する

QOL調査 治療前後で過活動膀胱スコア、尿失禁スコア、健康関連QOLスコア(SF-8)を比較する。

MRIによる評価 骨盤底筋または外尿道括約筋の厚さを治療前後で比較して尿失禁が改善する機序を検討する。

動物実験

老齡ラットの膀胱・尿道機能評価：頻尿、尿失禁モデル

老齡ラットに、磁気刺激装置を用いることによって、頻尿が改善するか検討する。

出産擬似ラットの尿道機能評価：咳やくしゃみをした際の腹圧性尿失禁モデル

出産擬似ラットに、磁気刺激装置を用いることによって、尿道閉鎖圧が改善し、腹圧性尿失禁が改善するか検討する。

4. 研究成果

過活動膀胱患者への磁気刺激装置効果(TMU-100、日本光電)(ヒトを対象)

磁気刺激装置(TMU-1100、日本光電)を、1回25分、1週間に2回の磁気刺激を3ヶ月間行った。刺激繰り返し周期： $10 \pm 0.2\text{Hz}$ 、最大刺激量： $17.5 \pm 4.2\text{mT rms}$ 、刺激パルス幅： $300^{+15}_{-21}\mu\text{S}$

観察項目：過活動膀胱症状質問票(OABSS)、尿失禁症状・QOL評価質問票

ICIQ-SF(International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form)、主要下部尿路症スコア、1時間パッドテスト、骨盤MRIによる骨盤底筋(肛門挙筋)の厚さ

症例1.

患者：60代女性

主訴：切迫性尿失禁、腹圧性尿失禁

既往歴：二人の経産婦

経過：OABSSスコアは9点から8点に改善した。ICIQ-SFでも尿漏れの頻度とQOLの改善が見られた。1時間パッドテストとMRIによる骨盤底筋の厚みに変化はなかった($1.2\text{mm vs. }1.2\text{mm}$)、有害事象を認めなかった。

症例2.

患者：60代女性、

主訴：頻尿、排尿時痛(間質性膀胱炎)

既往歴：基礎疾患として肝硬変、くも膜下出血、糖尿病、高血圧、脂質異常症、肥満

経過： ترامセット、3刺激薬内服中。OABSSは13点から4点に改善した。主要下部尿路症スコアは、日中排尿回数、膀胱痛、尿道痛が著明に改善した。有害事象を認めなかった。

動物実験

モデル：8-12週齢雌性SDラット、バルーンによる膣急性拡張により出産擬似ラット(VDラット)を作成し腹圧性尿失禁モデルとした。方法：

3.5 Fr マイクロチップカテーテルをラット尿道に挿入する。

麻酔下にラットのひげを利用してくしゃみを誘発して尿道反射圧を測定する。

経静脈的または脊髄髄腔内に DAMGO を投与して尿道反射圧の変化を測定する。

結果、トラマドール（脊髄オピオイド μ 受容体への作用とノルアドレナリン/セロトニン再吸収阻害薬の二つの効果を併せ持つ）が腹圧性尿失禁の改善効果があることを確認した。脊髄オピオイド μ 受容体の遮断薬（cyprodime）はトラマドールの作用を阻害することを確認した。このことより、トラマドールの腹圧性尿失禁改善効果は脊髄オピオイド μ 受容体を介することを確認した。

選択的オピオイド μ 受容体作動薬 [D-Ala², NMe-Phe⁴, Gly-ol⁵]-enkephalin (DAMGO) の脊髄、静脈内投与は腹圧性尿失禁を改善した。

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 9 件)

1. Ashikari A, Miyazato M, Kimura R, Oshiro T, Saito S. The effect of tramadol on sneeze-induced urethral continence reflex through μ -opioid receptors in the spinal cord in rats. *Neurourol Urodyn*. 2018 査読有
2. Kimura R, Miyazato M, Ashikari A, Oshiro T, Saito S. Age-associated urethral dysfunction in urethane-anesthetized rats. *Neurourol Urodyn*. 2018 37:1313-1319. 査読有
3. Miyazato M, Kadekawa K, Kitta T, Wada N, Shimizu N, de Groat WC, Birder LA, Kanai AJ, Saito S, Yoshimura N. *New Frontiers of Basic Science Research in Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction*. *Urol Clin North Am*. 2017 44(3):491-505. 査読有
4. Miyazato M. Editorial Comment. *J Urol*. 2017 197(2):430-431. 査読なし
5. Miyazato M, Tana T, Higa A, Wakugami K, Tokashiki T, Sakima H, Maehara A, Ashikari A, Oshiro T, Ohya Y, Saito S. A

questionnaire survey to assess lower urinary tract symptoms in patients with chronic stroke. *Neurourol Urodyn*. 2017 36(7):1890-1895. 査読有

6. Miyazato M, Tohyama K, Touyama M, Nakamura H, Oshiro T, Ueda S, Saito S. Effect of continuous positive airway pressure on nocturnal urine production in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Neurourol Urodyn*. 2017 36(2):376-379. 査読有
7. Miyazato M, Oshiro T, Saito S, Takahashi R, Eto M, Nishii H, Fujimoto N, Sumino Y, Mimata H, Arai K, Kinjo T. Effects of switching from alpha-blocker to tadalafil in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (KYU-PRO Study). *Nishinohon J Urol*. 2016 78:398-405. 査読有
8. 宮里実, 大城琢磨, 芦刈明日香. 尿失禁患者を対象とした磁気刺激治療の初期経験. *女性健康科科学研究会誌*. 5 (1):44-48, 2016. 査読有
9. Miyazato M, Kitta T, Kaiho Y, Oshiro T, Saito S, Chancellor MB, de Groat WC, Yoshimura N. Effects of Duloxetine, a Norepinephrine and Serotonin Reuptake Inhibitor, on the Urethral Continence Reflex and Bladder Activity in Rats with Cerebral Infarction. *J Urol*. 2015 194(3):842-7. 査読有

〔学会発表〕(計 6 件)

1. Miyazato M, Oshiro T, Ashikari A, Seiichi Saito. Effect of the Continuous Positive Airway Pressure on the Nocturnal Urine Volume in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. 第 105 回日本泌尿器科学会総会. JUA International Oral. 2017 年 4 月 22 日、鹿児島.

2. 宮里実 . ラットくしゃみ誘発尿禁制反射における脊髄セロトニン機構の役割 . 第 94 回生理学会大会 . 2017 年 3 月 30 日、浜松 .
3. Miyazato M, Ashikari A, Oshiro T, Saito S. A questionnaire survey for urological disturbances using core lower urinary tract symptom score in patients with chronic stroke. 46th annual meeting of the International Continence Society in Tokyo Sep 16, 2016.
4. 宮里実、名城文雄、芦刈明日香、松村英理、斎藤誠一 . 間質性膀胱炎患者に対する磁気刺激装置介入研究 - 初期治療経験 - . 第 104 回日本泌尿器科学会総会 . 2016 年 4 月 23 日、仙台 .
5. 宮里実、大城琢磨、芦刈明日香、田名毅、湧上聖、渡嘉敷崇、崎間洋邦、前原愛和、斎藤誠一 . 脳卒中患者の中における排尿障害の実態調査 . 第 120 回沖縄県医師会医学会総会 . 2015 年 12 月 13 日、那覇 .
6. Miyazato M, Oshiro T, Ashikari A, Saito S. Effect of the Continuous Positive Airway Pressure on the Nocturnal Urine Volume in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. 45th annual meeting of the International Continence Society in Montreal, Oct 7, 2015.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称：脊髄オピオイドμ受容体を介した新規腹圧性尿失禁薬剤
 発明者：宮里実、芦刈明日香
 権利者：国立大学法人 琉球大学
 種類：特許
 番号：特願 2017-235701
 出願年月日：平成 29 年 12 月 8 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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮里実 (MIYAZATO, Minoru)
 琉球大学・大学院医学研究科・准教授
 研究者番号：70301398

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

大城琢磨 (OSHIRO, Takuma)
 琉球大学・大学院医学研究科・非常勤講師
 研究者番号：00536550

芦刈明日香 (ASHIKARI, Asuka)

琉球大学・大学院医学研究科・助教
 研究者番号：80768599

木村隆 (KIMURA, Ryu)

琉球大学・大学院医学研究科・助教
 研究者番号：50748019

(4) 研究協力者

()