

令和 4 年 5 月 17 日現在

機関番号：82674

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K17631

研究課題名(和文) 排尿の促進に効果的な皮膚刺激方法の確立；低活動膀胱に有用なセルフケア開発に向けて

研究課題名(英文) Basic research for development of effective skin stimulation method to promote the voiding efficiency.

研究代表者

飯村 佳織 (Iimura, Koari)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：60815364

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では排尿効率を低下させたウレタン麻酔下ラットを用いて、皮膚への温度刺激(皮膚温付近での穏やかな温度変化)が排尿効率に及ぼす影響を調べた。自発的な排尿を誘発し、排尿量と膀胱容量から排尿効率を算出し、温度刺激の有無で排尿効率への影響を比較した。温度刺激時は排尿効率が10-15%増加した。この反応は刺激皮膚部位への局所麻酔により消失した。温度刺激時は、膀胱の収縮力に変化はなかったが、尿道の弛緩時間が延長していた。以上より、温度刺激による皮膚求心性神経の興奮が排尿中の尿道機能を調節し排尿効率を改善することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

下部尿路症状は日常生活を著しく阻害するにもかかわらず、病院を受診するものは少なくセルフケアの需要が高い症状である。なかでも低活動膀胱などによる排尿効率の低下に対する効果の高い治療薬はなく、克服すべき下部尿路の問題として注目されている。本研究から、皮膚への穏やかな温度変化による温度刺激は、尿道機能を調節することで排尿効率を改善することが示された。加齢や閉経後の残尿の増加(排尿効率の低下)は尿道機能の低下が要因の一つとなっている。本研究の成果は、高齢者の排尿効率の改善に対する有用なセルフケア方法開発への応用につながると期待される。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we examined the effects of mild thermal stimulation of the skin on voiding efficiency using urethane anesthetized rats with reduced voiding efficiency. Spontaneous urination was induced. For each voiding, the voiding efficiency was calculated from the voided volume and the bladder capacity. The voiding efficiency was increased significantly by 10-15% during thermal stimulation. During stimulation, the maximum vesical pressure during micturition was unchanged, but the urethral relaxation duration was significantly prolonged. Applying local anesthesia to the stimulated skin area abolished the changes in voiding efficiency in response to thermal stimulation. These results suggest that the excitation of cutaneous thermoreceptive afferents modulates urethral function during urination, thereby improving voiding efficiency.

研究分野：生理学

キーワード：排尿効率 温度刺激 皮膚刺激 尿道 膀胱 皮膚求心性神経 自律神経

1. 研究開始当初の背景

膀胱や尿道の問題で起こる下部尿路症状は加齢により増加する。そのうち「頻尿」は生活の質をもっとも阻害する症状とされ、本人にのみならず家族や介護者の生活への影響も大きい。しかしながら、排尿に関する症状は、歳をとったらあたりまえと軽視されたり、羞恥心から病院を受診するものは少ないのが現状である。このことからセルフケアの需要が高いことは明確であり、有用なセルフケア方法の確立は喫緊の課題といえる。

私たちの研究室では皮膚表面からの刺激（体性感覚刺激）が自律神経を介し内臓機能を調節する「体性—自律神経反射」について一貫して取り組んできた。膀胱機能も例外ではなく、これまでに、麻酔下ラットの会陰部皮膚への優しい皮膚刺激が膀胱の収縮（排尿収縮）を抑制することを明らかにし [1]、さらに同じ刺激が高齢女性の過活動膀胱による夜間頻尿を改善することを示した [2]。しかし、一方で過活動膀胱ではない、残尿が多いことが頻尿の原因となっている者では効果はなかった。そこで、次に取り組むべき課題は、排尿の促進に効果的な皮膚刺激を見出し、残尿が増加する（排尿機能が低下する）ことで引き起こされる頻尿に有用なセルフケアの開発に役立つ知見を提示することだと考えた。

2. 研究の目的

本研究では、先行研究から排尿機能に促進的に働くと予想された皮膚への温度刺激に着目し、温度刺激が残尿を低下させ排尿を促進させるかどうかを明らかにすることを目的とし、以下の研究を行った。

- (1) 麻酔下のラットにおいて、自発排尿が再現良く誘発される方法、および排尿機能の指標となる排尿効率（膀胱内の尿を何%排出できるか）の測定方法を確立する。その後、腰臀部皮膚に温度刺激を与え排尿効率に変化があるかを調べる。
- (2) 温度刺激により排尿効率が調節された場合、この反応のメカニズムを明らかにする。
 - ① 排尿効率に影響を与える因子である膀胱機能（排尿時の膀胱収縮力）や尿道機能（排尿時の尿道の弛緩機能）に対する温度刺激時の変化を調べ、排尿効率が調節された要因を明らかにする。
 - ② 温度刺激による皮膚からの情報が排尿効率の増加に寄与しているのか、この反応における皮膚求心性神経の役割を明らかにするために、刺激部位の皮膚求心性神経を遮断し反応が変化するかどうかを調べる。

3. 研究の方法

Wistar 系雌ラット（4～9 ヶ月齢、体重 172～212g）を用い実験を行った。すべての実験において、動物を麻酔（urethane, 1.1～1.2 g/kg）し、気管カニューレから人工呼吸を行って換気を一定に維持し、呼気中のCO₂濃度を 3.0～4.0%に保った。輸液と全身動脈圧測定のために、一側の外頸静脈と総頸動脈にカニューレを挿入した。直流加熱パッドと赤外線ランプを使用して、深部体温を 37～38°Cに維持した。実験中、必要に応じて urethane を追加し、逃避反射を起こさず血圧の安定した状態を保つ適切なレベルを維持した。データの取得は 16 時～20 時の間に実施した。

(1) 自発排尿の誘発および膀胱内圧の記録

下腹部を正中切開し、膀胱を露出し上部に穴をあけカテーテルを挿入した。膀胱内部を傷つけないようにカテーテルは先端が丸い形状で軟らかい素材のポリエチレンチューブ（3Fr）を用いた。カテーテルと膀胱壁を巾着状に2〜3回繰り返して糸で結紮することで膀胱内容が漏れ出ないようにした。カテーテルは2つの三方活栓を介して、膀胱内容（残尿）を排出するためのチューブ、膀胱に生理食塩水を注入するためのポンプ、膀胱内圧を測定するための圧トランスデューサーに順に接続した（図1a）。膀胱内容をすべて排出した後、膀胱内圧を測定しながらポンプで膀胱内に生理食塩水を一定速度で注入して自発的な排尿を誘発した（図1a）。1回排尿毎に、膀胱容量、排尿量、排尿効率を記録した。この操作を刺激前、温度刺激時、刺激後にそれぞれ3回ずつ、合計9回繰り返した。

(2) 排尿効率の測定

排尿効率は、膀胱容量に対する排尿量の割合（%）から算出した。膀胱容量（膀胱に貯めておける容量（ml））は、生理食塩水注入開始から排尿が起こるまでの時間と注入速度から算出した。排尿量（ml）は尿道口より排出された尿をすべて綿球に回収し、その重さを測ることで算出した。

(3) 皮膚への温度刺激

温度刺激装置に接続した温度刺激プローブ（ペルチエ素子、3cm×3cm）を毛刈りをした腰臀部皮膚に設置した。温度刺激は膀胱への生理食塩水注入開始から自発排尿が起こるまで、温度を25℃から35℃の間を1℃/秒の速さで上下させることで繰り返し与えた。

(4) 排尿時の膀胱収縮圧および尿道弛緩時間の評価

排尿効率に影響を与える因子と考えられた、排尿時の膀胱収縮圧と尿道弛緩時間を膀胱内圧記録から抽出し、温度前、刺激時、刺激後で比較した。

- ① 膀胱収縮圧（mmHg）：排尿時の最大の膀胱内圧より評価した。
- ② 尿道弛緩時間（秒）：ラットの排尿時にみられる膀胱内圧の一過性の降下は尿道が弛緩して尿を排出している時間と一致することが報告されている。実際に3匹のラットにおいて外尿道括約筋(EUS)筋電図を記録した追加実験により、排尿時にみられるEUS活動と膀胱内圧の一過性の降下時間は一致することを確認した。そのため、本研究では排尿時の膀胱内圧の一過性の降下時間を尿道弛緩時間として評価した。

(5) 皮膚求心性神経の遮断

リドカインとプロカイン（各25 mg/g）を含むクリームを用いて、皮膚求心性神経の活動を遮断した。毛刈りした腰臀部皮膚に局所麻酔薬を塗布し、ポリエチレンシートで覆って1時間待ち、その後クリームを除去することで効能を発揮した。

4. 研究成果

(1) 再現性の良い自発排尿の誘発方法

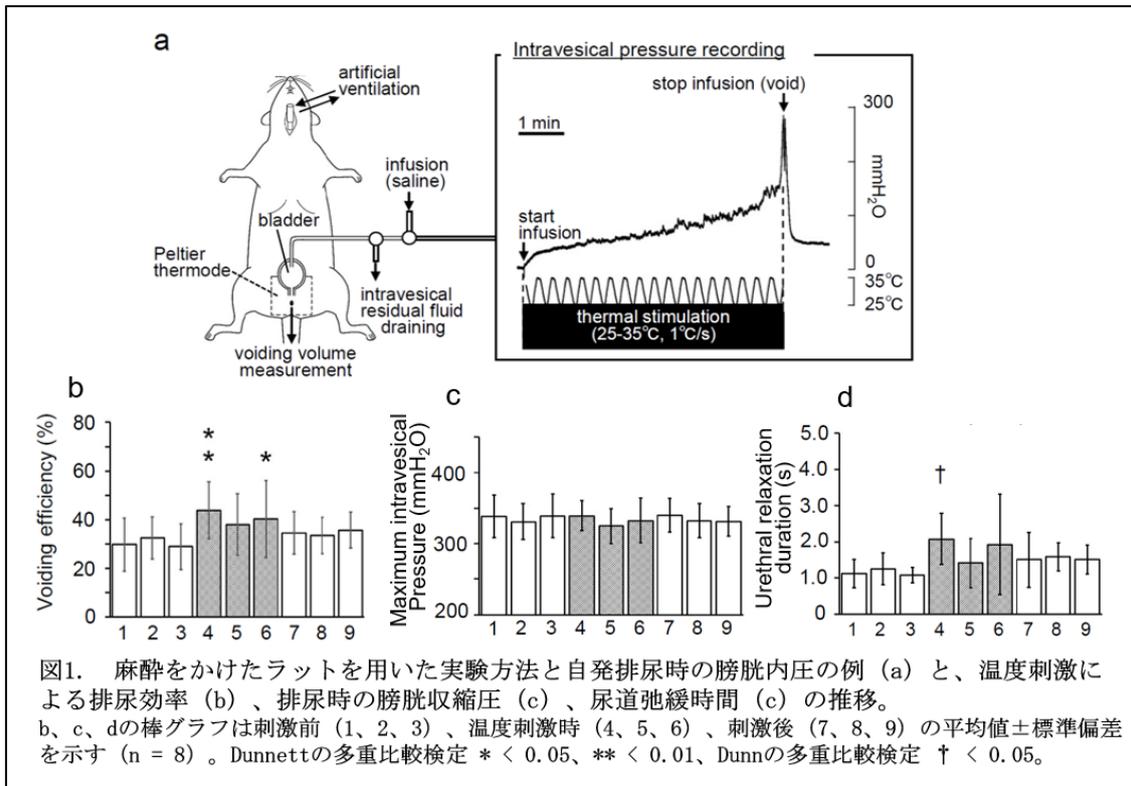
実験を始めた当初、同一個体内で刺激前の膀胱容量や排尿量に大幅なばらつきが見られた。刺激時の変化を見るために刺激前の各指標が安定していることは重要であった。要因として、膀胱高圧時にカテーテルと膀胱壁の間から膀胱内容が漏れていることがわかった。カテーテルを軟らかい素材のものに変更し、糸での結紮を2〜3回行うことで漏れがなくなることを確認した。さらに、何度も自発排尿をさせるうちに各指標が安定してくる傾向に気が付いた。データ記録前にあらかじめ30分間以上継続して膀胱に生理食塩水を注入し自発排尿を繰り返し起こすことで、データ記録時に安定した自発排尿を得られることがわかり実験方法が改善された。

(2) 温度刺激が膀胱容量、排尿量、排尿効率に及ぼす影響

8匹のラットにおいて刺激前、刺激時、刺激後にそれぞれ3回ずつ自発排尿をさせ、合計9回において各指標を測定した。刺激前3回の膀胱容量、排尿量、排尿効率の値は一貫した変化はなく安定していた。そのため、刺激前3回目（刺激直前）の値を刺激時と刺激後と比較した。

膀胱容量は刺激前 $0.85 \pm 0.20 \text{ ml}$ （平均±標準偏差）であり、刺激時2回目に $0.75 \pm 0.26 \text{ ml}$ と有意な減少が見られた。排尿量は刺激前 $0.24 \pm 0.07 \text{ ml}$ であり、刺激時1回目に $0.35 \pm 0.10 \text{ ml}$ と有意な増加が見られた。膀胱容量に対する排尿量の割合から算出された排尿効率は、刺激前 $28.9 \pm 9.4 \%$ であり、刺激時1回目、2回目、3回目にはそれぞれ $43.9 \pm 11.8 \%$ 、 $38.1 \pm 12.5 \%$ 、 $40.4 \pm 15.8 \%$ と変化した（図1b）。刺激時1回目と3回目は有意な増加であり、刺激時2回目は統計的に有意な変化ではなかった。刺激後は膀胱容量、排尿量、排尿効率のいずれにおいても刺激前と比較して有意な変化は認められなかった。結果から、腰臀部皮膚への温度刺激（ 25°C - 35°C ）は、排尿量を増加させ排尿効率を増加させることが示唆された。

さらなる解析から、温度刺激によって膀胱容量が減少する例（ $n = 4$ ）と変化しない例（ $n = 4$ ）に分けられることに気が付いた。その結果、刺激により膀胱容量が変化しない例は膀胱容量が減少する例に比べて刺激時の排尿量と排尿効率の増加が顕著であった。本研究よりも低い温度や広範囲への冷刺激では顕著な膀胱容量の低下が報告されている。膀胱容量に対する反応が異なったのは温度刺激に対する感受性の個体差と考えられるが、膀胱容量が変化しない程度の刺激がより効率よく排尿効率を増加させると考えられた。この知見は臨床へ応用する際の刺激温度を決定する基準のひとつとして有益なものとなるだろう。



(3) 温度刺激に対する排尿時の膀胱収縮圧および尿道弛緩時間の変化

刺激前の膀胱収縮圧は $339.0 \pm 30.8 \text{ mmHg}$ ($n = 8$) であり、温度刺激時も刺激後も変化は見られなかった（図1c）。一方で排尿時の尿道弛緩時間は刺激前 $1.1 \pm 0.2 \text{ s}$ であり、刺激時1回目に約1秒の有意な延長が見られた（図1d）。これらの結果から、温度刺激時にみられた排尿効率の増加は、温度刺激が尿道に作用し尿道弛緩時間を延長したことに起因すると考えられ

た。

(4) 局所麻酔による皮膚求心性神経遮断の影響

5匹のラットにおいて刺激部位へ局所麻酔を実施し、皮膚求心性神経遮断の影響を検討した。刺激前の膀胱容量、排尿量、排尿効率には局所麻酔の有無で有意な差はなく、局所麻酔がこれらの指標のベース値には影響を与えないことが確認された。温度刺激時にみられた各指標の変化は、局所麻酔群では見られなかった。皮膚求心性神経を遮断しない群では排尿効率の刺激前から刺激時の変化量は $11.8 \pm 8.8\%$ であったが、局所麻酔群では $-0.9 \pm 6.1\%$ であり、温度刺激時にみられた排尿効率の増加は皮膚求心性神経の遮断により消失した(図2)。この結果から、本研究で見られた温度刺激による排尿効率の増加は皮膚求心性神経の興奮を介したものであることが明らかとなった。

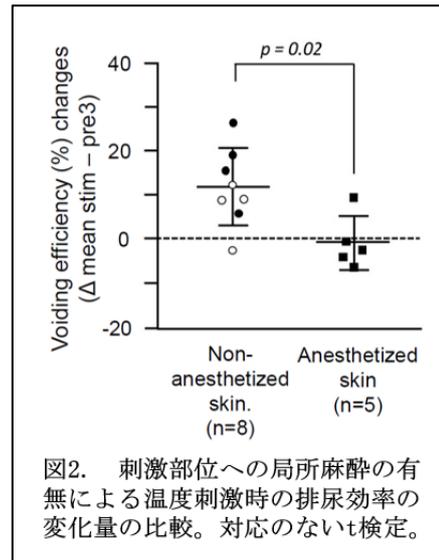


図2. 刺激部位への局所麻酔の有無による温度刺激時の排尿効率の変化量の比較。対応のないt検定。

(5) 研究成果の臨床的意義および生理的意義

以上、本研究は腰部皮膚への温度刺激が皮膚求心性神経の興奮を介し尿道に作用し尿道弛緩時間を延長することで排尿効率を増加させることを示した。近年、過活動膀胱に対する抗コリン薬など頻尿に効果的な治療方法が確立されつつあるが、一方で、低活動膀胱などの排尿効率が低下して頻尿を引き起こす症状に効果的な治療薬はない。最近では、膀胱機能だけでなく尿道機能の低下が加齢や閉経後における残尿増加の要因の一つとなっていることも指摘されている。尿道に作用することで排尿効率を増加させる皮膚への温度刺激はこれらの症状に役立つ可能性がある。また、本研究で用いた温度刺激は皮膚温付近で温度を上下させる比較的マイルドな皮膚刺激であるため、刺激への慣れが生じにくく、かつ安全でセルフケアへの応用が安易であると推測される。今後、他の温度範囲や他の皮膚部位と排尿効率の増加作用を比較することで、臨床応用へ向けた最適な刺激を探し研究を展開させたい。

また、本研究で用いたようなマイルドな温度変化は日常生活(衣服の着脱、風呂、手を洗う等)で皮膚に与えられる刺激であると考えられる。そのため、日常における皮膚への温度刺激が潜在的に健全な排尿機能の維持に役立っている可能性もある。高齢者では皮膚の冷および熱感覚の閾値が上昇することが報告されている。本研究の結果は高齢者に器質的な原因のない排尿機能の問題が増加する要因の一部を説明するかもしれない。

〈引用文献〉

1. Hotta H, Masunaga K, Miyazaki S, et al. (2012) A gentle mechanical skin stimulation technique for inhibition of micturition contractions of the urinary bladder. *Auton Neurosci* 167(1-2), 12-20.
2. Iimura K, Watanabe N, Masunaga K, et al. (2016) Effects of a gentle, self-administered stimulation of perineal skin for nocturia in elderly women: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover trial. *PLoS One* 11(3): e0151726.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 飯村佳織、渡辺信博、堀田晴美
2. 発表標題 腰臀部皮膚への非侵害性の温度刺激がウレタン麻酔下ラットの排尿効率へ与える影響.
3. 学会等名 第47回自律神経生理研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 飯村佳織、渡辺信博、堀田晴美
2. 発表標題 Thermal stimulation to lower back and rump skin improves voiding efficiency in urethane anesthetized rats
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会（誌上開催）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 飯村佳織、渡辺信博、堀田晴美
2. 発表標題 麻酔下ラットにおける腰臀部皮膚への非侵害性の冷刺激は排尿効率を増加させる
3. 学会等名 第74回日本自律神経学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 飯村佳織、渡辺信博、堀田晴美
2. 発表標題 尿道血流の交感神経性調節
3. 学会等名 第48回自律神経生理研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 飯村佳織、渡辺信博、堀田晴美
2. 発表標題 皮膚への間歇的な冷刺激が麻酔下ラットの排尿効率に及ぼす影響 . Effect of intermittent cold stimulation of the skin on voiding efficiency in anesthetized rats.
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------