

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 16 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25282171

研究課題名(和文)ニューロバイオニクス中的作用機序として血流増加作用の原理の解明-基礎・臨床的検討-

研究課題名(英文)Basic and clinical research for the mechanism of increasing blood flow in the pelvic organs during neuro-bionics.

研究代表者

中川 晴夫 (NAKAGAWA, HARUO)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・非常勤講師

研究者番号：80333574

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000円

研究成果の概要(和文)：ニューロバイオニクスにおける血流増加作用を骨盤内臓器の血流を測定することにより動物実験においてあきらかにした。血流増加作用は刺激直後から速やかにみとめられた。骨盤内臓器において、膀胱、陰茎、前立腺のいずれにおいても血流は増加した。ニューロバイオニクスの作用機序のひとつは虚血改善作用であることが示唆される。臨床的検討においては、電ニューロバイオニクスにより大脳皮質の一次感覚野付近に反応を認め、中枢神経系に対する反応が認められ中枢神経系の関与も示唆される。

研究成果の概要(英文)：We evaluated the blood flow during neuro-bionics. In the mice, pelvic organ's blood flow promptly increases after electrical stimulation. Increasing blood flow was clearly observed in urinary bladder, prostate and penis. This result suggests that one of the mechanisms of neuro-bionics is improvement of ischemia of pelvic organ. An evoked magnetic field during neuro-bionics was observed with magnetoencephalography. In this magnetoencephalography study, single dipole was calculated near the primary sensory area in the brain. This result suggests that one of the mechanisms of neuro-bionics concerns central nerve system.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：ニューロバイオニクス 血流 作用機序 加齢 排尿障害

### 1. 研究開始当初の背景

末梢神経に対する表面電極を用いた治療的電気刺激は、運動線維を通じて筋の収縮をもたらす(遠心性効果)と同時に、感覚線維を興奮させて脊髄、脳に求心性の入力を与える(求心性効果)。特に脊髄においては、運動ニューロンや自律神経中枢の活動に、抑制あるいは促進的な影響をおよぼし、種々の反射活動を制御することが可能となる。このような形で生体制御をおこなう医工学的手法を**ニューロバイオニクス**と呼び、電気刺激の臨床的手法の一つが神経調整(neuromodulation)である。泌尿器科領域においては過活動膀胱ガイドラインにおいても推奨される治療法の一つとしてあげられており、その効果は広く知られている。しかし、排尿障害に対する電気刺激療法の作用原理はほとんど解明されていない。しかし、ヒトにおいては、仙骨表面治療的電気刺激治療(Sacral Surface Transcutaneous Electrical Stimulation: SS-TES)を受けたほとんどの症例で治療後の気分の高揚感や骨盤内の温感を訴えること、高血圧を有する要介護高齢者においては血圧の低下が見られることがこれまでの我々の研究で明らかとなっている。これらの事実からこれまで研究されてきた経路のみで臨床における効果を説明することはできないと考えており、大脳などの中枢神経系の関与、対象臓器における自律神経系や血流の関与が予想されている。

### 2. 研究の目的

本研究は、ニューロバイオニクスの作用機序をあきらかにすることを目的としている。ヒトを対象とし、中枢神経系である大脳・脊髄、対象臓器である膀胱・前立腺・尿道を新たな手法により描出・解析し、ニューロバイオニクスの新たな作用機序を解明することを目的としている。また、動物実験を通して、生体内でどのようなことが発生しているかを明らかとすることを目的としている。さらに、臨床的に重症の尿失禁である前立腺全摘術後の尿失禁に対する治療効果を明らかにする事を目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1)動物実験

雄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。内頸動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った。

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

として体外からレーザー血流計を使用して膀胱を含む骨盤内の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。電極による電気刺激をおこない、膀胱を含む骨盤内の血流を測定する。また、内頸動脈と陰茎海綿体にカニューレーションを行い、陰茎海綿体内圧と動脈圧も同時に測定する。

#### (2)脳磁図によるニューロバイオニクスの検討

ヒトに対するニューロバイオニクスの神経系の反応を測定する目的として、非侵襲的脳機能測定が可能である脳磁図を使用する。脳磁図は頭皮表面の磁気を204チャンネルのセンサーにて測定し、その磁場の分布を計算することにより信号源を推定するとともにその信号の大きさを計算する。

対象は33歳~40歳の健常男性6名とした。被験者はいずれも右利きで仙骨皮膚上に左右対称に置いた刺激電極から電気刺激を行った。刺激条件は0.3msの両側矩形波、周波数0.7Hz、加算回数600回として体性感覚誘発磁界を測定した。電極は図1に記載の通りとした。また、刺激強度は被験者が耐えられる疼痛下最大閾値で検討した。

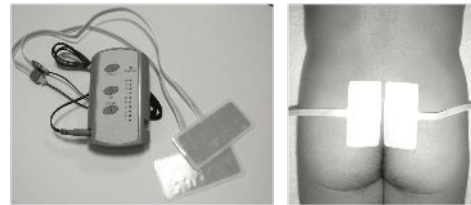


図1: 刺激電極

### 4. 研究成果

#### (1)動物実験

神経の電気刺激にて内径動脈圧の変動はほとんどみられず、全身の心血管系への作用は認められなかった。

神経の電気刺激に同期して骨盤内の血流は上昇した(図2)。

#### Blood flow images during stimulation

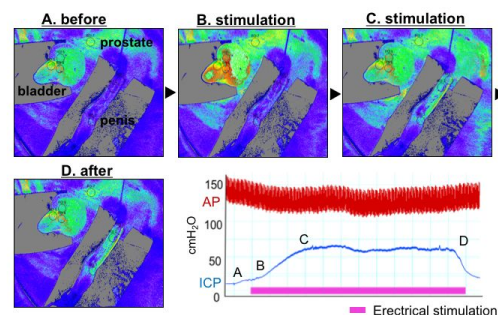


図2: 電気刺激と同期した骨盤内臓器の血流の増加

(AP:内径動脈圧 ICP:陰茎海綿体内圧)

血流は膀胱・前立腺・陰茎のいずれの骨盤内臓器でも電気刺激と同期していること(図3)が確認され、電気刺激前後での血流増加はいずれの臓器でも有意差を示すことが確認できた(図4)。

### Change of blood flow during 3 times stimulation

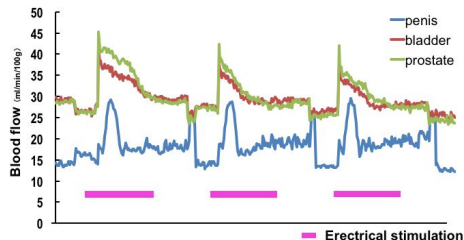


図3：陰茎・膀胱・前立腺の電気刺激と同期した血流増加

### Change of blood flow in pelvic organs (n=10)

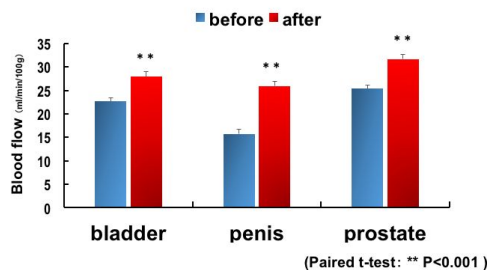


図4：電気刺激前後での骨盤内血流の増加

### (2)脳磁図によるニューロバイオニクスを検討

仙骨部の電気刺激により図5の通り刺激後30msで脳内に反応の第1波が観察された。この反応は陰茎刺激と比較して、潜時は短いことが確認された。

頭皮上の磁場分布と推定された信号源をMRI上にスーパーインポーズしたものを図5に示す。仙骨表面刺激は両側刺激であるため、精密な信号源推定は困難であったが、すでに報告された陰部神経の信号源と類似した部位に推定されており、一次感覚野に推定されたものと推察された。

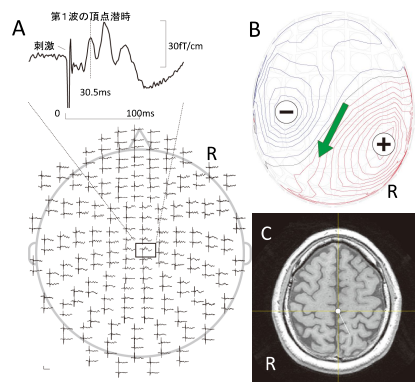


図5：等磁界線図と推定信号源

- A: (上) 時間軸波形  
第1波の頂点潜時は30.5m  
(下) 204チャンネルのセンサーから得られた波形
- B: 等磁界線図 地場の湧出しと沈み込み矢印は推定された信号源の位置と方向
- C: MR画像に示された等価電流双極子

### 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1件)

- 1) 中川晴夫、松下真史、菅野彰剛、中里信和 脳磁図の仙骨表面治療の電気刺激療法条件設定への応用 神経内科 82(4) 421-424 2015 (査読無し)

〔学会発表〕(計11件)

- 1) 中川晴夫(招請講演)シンポジウム 夜間頻尿のパラダイムシフト「夜間頻尿の疫学調査・病態の総論」第81回泌尿器科学会東部総会 2016年10月9日 ホテル青森(青森県・青森市)
- 2) 中川晴夫(招請講演) 高齢者過活動膀胱のケアと治療 2016年5月13日 福岡国際会議場(福岡県・福岡市)
- 3) Satake Y, Kaiho Y, Satoh K, Yamashita S, Tsutsui M, Shimokawa H, Arai Y.: Crucial roles of nitric oxide synthases in  $\alpha$ -adrenoceptor mediated bladder relaxation in mice. 31<sup>st</sup> Annual Congress of European Association of Urology 2016年3月14日 Munich Germany

- 4) Kamiyama Y, Yamashita S, Fujii S, Eriguchi T, Satake Y, Izumi H, Kawamorita N, Kaiho Y, Nakagawa H, Arai Y.: Effect of sacral neuromodulation on pelvic hemodynamics. The 43<sup>rd</sup> International Continence Society Annual Meeting 2015 年 10 月 6 日 Montreal Canada
- 5) Kamiyama Y, Yamashita S, Fujii S, Eriguchi T, Satake Y, Izumi H, Kawamorita N, Kaiho Y, Nakagawa H, Arai Y. : Effect of sacral neuromodulation on pelvic hemodynamics. The 32<sup>nd</sup> Korea-Japan Urological Congress 2015 年 9 月 18 日 Seoul, Korea
- 6) 神山佳展、山下慎一、藤井紳司、江里口智大、佐竹洋平、泉秀明、川守田直樹、海法康裕、中川晴夫、荒井陽一 「仙骨部表面電気刺激の骨盤内血流への影響の検討」 第 22 回日本排尿機能学会 2015 年 9 月 8 日 京王プラザホテル(北海道・札幌市)
- 7) 中川晴夫 (招請講演) 「夜間頻尿の背景と治療～新たなエビデンスを踏まえて～」 第 103 回日本泌尿器科学会総会 2015 年 4 月 19 日 金沢アートホール(石川県・金沢市)
- 8) 中川晴夫 (招請講演) 「夜間頻尿の要因と対処」 第 102 回日本泌尿器科学会総会 2014 年 4 月 25 日 神戸国際会議場 (兵庫県・神戸市)
- 9) 中川晴夫 (招請講演) シンポジウム：排泄ケア-問題点と進歩- 「排尿障害に対する新しい治療」 第 31 回日本ストーマ排泄リハビリテーション学会 2014 年 2 月 22 日 仙台国際センター(宮城県・仙台市)
- 10) 中川晴夫、海法康裕、荒井陽一 (招請講演) シンポジウム：中枢神経と排尿障害 「脳磁図を利用した仙骨表面治療的電気刺激条件設定」 第 66 回日本自律神経学会総会 2013 年 10 月 25 日 愛知県産業労働センターウインクあいち(愛知県・名古屋市)
- 11) 中川晴夫 (招請講演) 「過活動膀胱と夜間頻尿～その原因と対策～」 第 78 回日本泌尿器科学会東部総会 2013 年 10 月 18 日 朱鷺メッセ (新潟県・新潟市)

〔図書〕(計 2 件)

- 1) Haruo Nakagawa and Kristian V. Juul. ELSEVIER. Clinical Benefits in LUTS Treatment (Edited by Tove Hlom-Larsen and Jens Peter Norgaard) Section 4.1 Epidemiology and registry studies in LUTS. p81-91 2015
- 2) 中川晴夫 河北新報 元気！健康！フェア 良くわかる医療と健康の最新情報 P73-75 2013

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・非常勤講師  
研究者番号：80333574

(2) 研究分担者

山下 慎一 (YAMASHITA SHINICHI)  
東北大学・病院・助教  
研究者番号：10622425

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

荒井 陽一 (ARAI YOICHI)  
東北大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：50193058

川守田 直樹 (KAWAMORITA NAOKI)  
東北大学・病院・助教  
研究者番号：00617524

泉 秀明 (IZUMI HIDEAKI)  
東北大学・病院・助教  
研究者番号：80722545