

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：基盤研究（B）

研究期間：2009～2012

課題番号：21300207

研究課題名（和文） ニューロバイオニクス作用機序を探る一新手法による基礎的・臨床的検討一

研究課題名（英文） Research for the mechanism of neuro-bionics; basic and clinical approach

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）：ニューロバイオニクスにたいする動物実験では骨盤内の血流増加作用を初めてあきらかにした。血流増加作用は刺激直後から速やかにみとめられ、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、電気刺激を行う事により大脳皮質の一次感覚野に反応を認め、電極の形状・大きさにより反応の変化がみられることが明らかであり、適切な刺激条件を明らかにする事ができた。

研究成果の概要（英文）：We evaluated the blood flow during sacral electrical stimulation. In the mice, pelvic blood flow promptly increases after electrical stimulation. This result suggests that one of the mechanisms of neuro-bionics is improvement of ischemia of pelvic organ. An evoked magnetic field was useful to optimize neuro-bionics with magnetoencephalography. This magnetoencephalography study shows that stronger stimuli given through large electrodes evoke larger responses than small stimuli through small electrodes.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	5,000,000	1,500,000	6,500,000
2010年度	3,300,000	990,000	4,290,000
2011年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2012年度	2,800,000	840,000	3,640,000
年度			
総計	13,900,000	4,170,000	18,070,000

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：ニューロバイオニクス、治療的電気刺激、過活動膀胱、血流、排尿障害、神経調整、脳磁図

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、泌尿器科における電気刺激療法的作用原理はほとんど解明されていない。これまで、脊髄内の C-fos の増減を動物実験にて調査した研究が散見され、C ファイバーによる入力 of 閾値の上昇の可能性が示唆されている程度である。しかし、ヒトにおいては、SS-TESS 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 C ファイバーを介する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とする事を目的としている。

3. 研究の方法

(1) 動物実験

SD ラット (300~350 g) 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。

(2) 脳磁図によるニューロバイオニクスの刺激条件の設定

ヒトに対するニューロバイオニクスの至適刺激条件を設定するために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。

ニューロバイオニクスは電極の大きさ (図 1)、刺激強度を変更し脳内の信号源の大きさを計測することによりニューロバイオニクスの至適条件を検討する。

Small Electrodes (20 x 45 mm) Large Electrodes (40 x 90 mm)

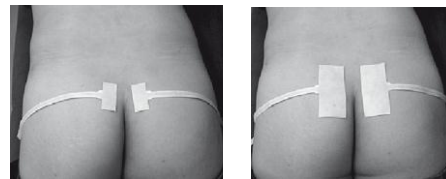


図 1 : 刺激電極

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、刺激強度を知覚閾値の 3 倍と、被験者が耐えられる疼痛下最大閾値の両者で検討した。

(3) 前立腺全摘術後の尿失禁に対する臨床効果の検討

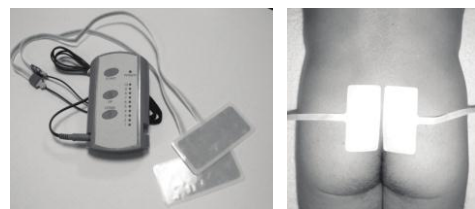


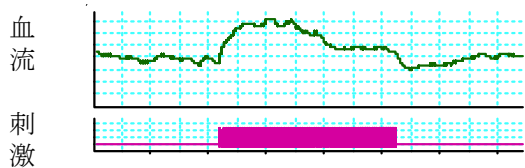
図 2 : 刺激装置と刺激電極

前立腺全摘術後の症例に対してニューロバイオニクスを応用し、治療的電気刺激を行った群と通常行われている骨盤底筋体操を行った群において尿失禁の術後早期改善効果を比較する。治療的電気刺激は術後翌日から開始し、退院時まで継続した。評価方法は尿失禁率、最大膀胱容量を経時的に比較した。

4. 研究成果

(1) 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3）。



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4）

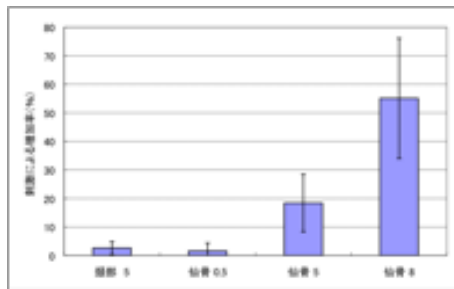


図4：電気刺激強度と血流増加

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。

(2) 脳磁図によるニューロバイオニクスの刺激条件の設定

仙骨部の刺激により図5の通り刺激後30msで脳内に反応の第1波が観察された。

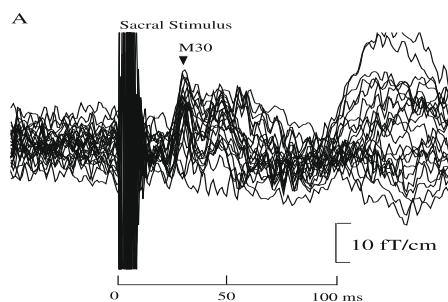


図5：仙骨刺激による頭皮上の反応

頭皮上の磁気の分布は図5の様等磁界線図が記載することが可能であった。この結果により磁場のわき出しと沈み込みを計算することが可能であり、全症例でその信号源を推定することが可能であった。推定した信号源を各症例のMRI上に表示することが可能（図6）であり、この部位は一次感覚野の部位とほぼ一致していた。

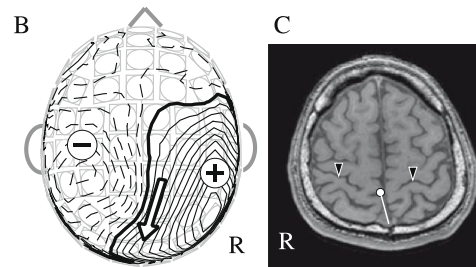


図6：等磁界線図とMRIに表示した等価電流双極子

計測された等価電流双極子の大きさは、大きな電極の疼痛下最大刺激で最も大きくなった（図7）。

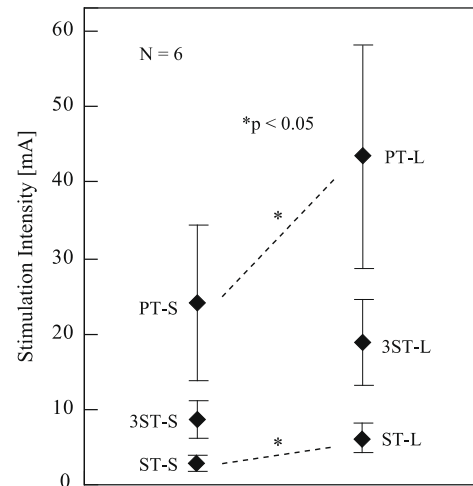


図7：各条件における当科電極双極子の強度

これらの結果から、脳磁図を利用することによりニューロバイオニクスのなかの仙骨表面治療的電気刺激の電極の条件および刺激強度の条件を決定することができた。

(3) 前立腺全摘術後の尿失禁に対する臨床効果の検討

電気刺激群（SSTES）と骨盤底筋群（PME）

とを比較すると、最大膀胱容量は尿道カテーテル抜去初日は両群に差は見られなかったが、3日目には電気刺激群で有意に増加していた(図8)。

また、尿失禁率においてもカテーテル抜去初日には両群に差は見られなかったが、3日目には有意に電気刺激群で改善が認められた(図9)

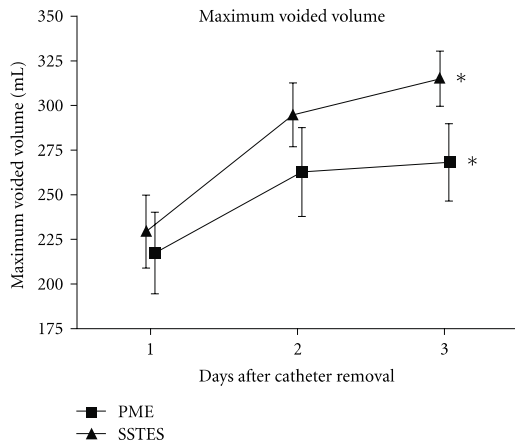


図8：尿道カテーテル抜去後の最大膀胱容量

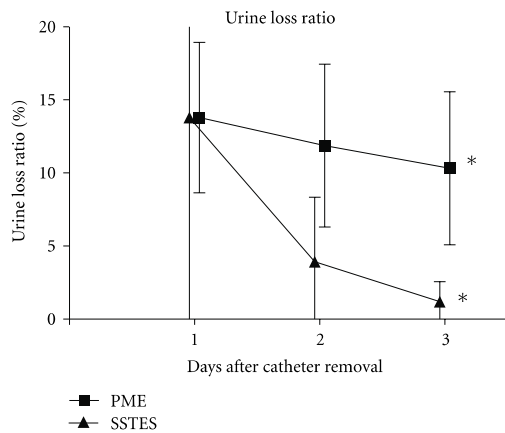


図9：尿道カテーテル抜去後の尿失禁率

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8件)

- 1) 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)

- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 中川晴夫、海法康裕、松下真史、川守田直樹、山下慎一、荒井陽一： 難治性夜尿症に対する仙骨表面治療的電気刺激：夜尿症研究 V01. 14. 71-75. 2009 (査読有り)
- 7) Matsushita M、Nakasato N、Nakagawa H、Kanno A、Kaiho Y、Kawamorita N、Arai Y： Evoked magnetic fields as a tool to optimize therapeutic electrical stimulation of the sacral surface. J Clin Neurosci. 2009 Oct; 16(10): 1330-3. doi: 10.1016/j.jocn.2008.12.023. (査読有り)
- 8) 中川晴夫、海法康裕、荒井陽一：【前立腺手術後の尿失禁に対する治療戦略】前立腺全摘術後の尿失禁 泌尿器外科(0914-6180)22 巻 9 号 Page1145-1149 2009 (査読なし)

[学会発表] (計12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、半田康延、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) 中川晴夫、海法康裕、半田康延、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
- 5) 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
- 6) Nakagawa H., Kaiho Y., Arai Y. : 26th 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
- 7) 中川晴夫、新倉仁、海法康裕、荒井陽一：第75回泌尿器科学会東部総会（宇都宮市）シンポジウム4：骨盤内手術後の下部尿路機能障害 術中電気刺激による神経温存手術 2010. 9. 17
- 8) Nakagawa H., Kaiho Y., Namiki S, Ishidoya S, Saito S and Arai Y. : Impact of Sacral surface therapeutic electrical stimulation on early recovery of urinary continence after radical retropubic prostatectomy: a pilot study. 9th World Congress of the International Neuromodulation Society 12-15 September 2009 Seoul, South Korea, Oral presentation 2009. 9. 15
- 9) 中川晴夫、平山千恵、佐々木洋介、関和則、小倉隆英、半田康延：第16回日本排尿機能学会（福岡市）MRIを用いた $\alpha 1A$ 遮断薬服用後の前立腺部尿道径形態変化の観察 2009. 9. 10

- 10) Imanishi R, Nakagawa H., Matsumoto K, Awaji S, Nabekura M, Tanno O, Arai Y, Kohzuki M. : Lower urinary tract dysfunction in elderly people staying at a residential facility. The 4th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine. Seoul, South Korea, 2009 6. 15

〔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

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

半田 康延 (HANDA YASUNOBU)
東北大学・大学院医学系研究科・名誉教授
研究者番号：00111790

海法 康裕 (KAIHO YASUHIRO)

東北大学・病院・講師
研究者番号：30447130