

## 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 24 年 6 月 10 日現在

機関番号：34318

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22791503

研究課題名（和文）頻尿モデルラットに対する仙骨部鍼刺激の作用機序に関する機能形態学的解明

研究課題名（英文）The functional and morphological study about the action mechanism of the sacral acupuncture stimulus to overactive bladder model rats.

研究代表者

日野 ころこ (HINO KOKORO)

明治国際医療大学・鍼灸学部・助教

研究者番号：30555652

研究成果の概要（和文）：頻尿モデルラットを用いた過活動膀胱に対する鍼治療の尿意伝達機構における作用機序について、機能形態学的な検討を行った。酢酸誘発頻尿モデルラットおよび塩酸誘発の膀胱炎頻尿モデルラットにおいて、仙骨部鍼刺激は刺激直後の排尿間隔を延長させた。また膀胱粘膜の所見では仙骨部鍼刺激を行うことにより治癒課程に変化が見られた。仙骨部鍼刺激は薬物とは異なる作用機序により頻尿を改善する効果があり、薬物抵抗性の過活動膀胱に対する効果が期待できる。

研究成果の概要（英文）：This study of functional morphology was performed to investigate the action mechanism of the acupuncture for the transfer system of desire-to-void using overactive bladder model rats. The intercontraction interval was increased immediately after sacral acupuncture stimulation in acetic acid-induced bladder irritation rats and chloride-induced cystitis rats. And we observed the change of the recovery course of bladder mucosa by performing a sacral acupuncture. Sacral acupuncture stimulus is effective in improving urinary frequency by different action mechanism from medication, and can expect the effect on the overactive bladder of tolerance.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：泌尿器科学

科研費の分科・細目：排尿学

キーワード：仙骨部鍼刺激、ラット、頻尿、膀胱機能

## 1. 研究開始当初の背景

過活動膀胱 (Overactive Bladder; OAB) に対する治療法として、抗コリン薬が第 1 選択として用いられるが、薬物療法抵抗性の過

活動膀胱も少なからず存在し、その症例に対して Botulinum toxin A 膀胱注入療法や Neuromodulation が試みられている。私たちはこれまで、過活動膀胱に対して鍼治療を適

用し、その臨床的効果について報告した。尿意切迫感および切迫性尿失禁を訴える排尿筋過活動のある患者に対して、仙骨部鍼治療は排尿筋過活動を抑制し、最大膀胱容量を増加させるとともに、尿意切迫感の改善が得られた。このことから、過活動膀胱に対する仙骨部鍼治療の有用性が示唆され、過活動膀胱治療における選択肢の1つとなり得ると同時に、薬物抵抗性の過活動膀胱治療を補完する可能性も考えられた。しかし、その効果および作用機序が十分に明らかではないために、普及にはいたっていないのが現状である。そこで、酢酸誘発頻尿モデルラットを用いて、仙骨部鍼刺激の効果を検討したところ、仙骨部鍼刺激は酢酸によって惹起された過剰な膀胱求心性情報伝達へ影響を及ぼし、頻尿を改善させ、その作用機序にはカプサイシン感受性C線維を介した抑制が関わることを明らかにした。しかし詳細な作用機序については不明なままである。今後、過活動膀胱の治療戦略に鍼治療が組み込まれるためには、より詳細な基礎的研究が必要である。

## 2. 研究の目的

本研究は頻尿モデルラットを用いた過活動膀胱に対するNeuromodulationの1つである鍼治療の尿意伝達機構における作用機序について、機能形態学的に解明する研究である。

## 3. 研究の方法

実験にはSprague-Dawley 雌性ラットを用いた。実験動物は一定の温度(25±1℃)、12時間照明サイクル (lights on at 7:00 and off at 19:00) にて飼育し、自由に飲水、摂食させた。

### (1) 酢酸誘発頻尿モデルラットによる検討

ラットはペントバルビタール 50mg/kg を腹腔内投与し、麻酔下で下腹部を約3cm正中切開し、膀胱を露出した。膀胱頂部より膀胱内部にポリエチレンカテーテル

(PE-50) の留置を行い、膀胱を腹腔内に戻した後皮膚を縫合した。一方の先端は皮下を通して頸部より体外に露出し、皮膚と縫合固定した。また、頸静脈にも薬物投与のためのポリエチレンカテーテルの留置を行った。

カテーテル留置より4-5日後、覚醒下にて膀胱内圧測定を行った。ラットはボールマングージ内に拘束し、頸部より体外に出したカテーテルは三方活栓をつなぎ、一端はシリンジポンプへ接続し、室温の生理食塩水または0.25%酢酸を一定速度(6ml/hr)で膀胱内に持続的に注入し、膀胱内圧を測定および記録した。

膀胱に注入した生理食塩水および酢酸は、

随時排泄させるため、尿道の結紮は行わなかった。生理食塩水の持続注入により3回以上の安定した排尿を測定し、次に0.25%酢酸を膀胱内に注入し頻尿を誘発した。

鍼刺激はセイリン社製直径0.3mm、長さ30mmの鍼を用いて仙骨部(S3領域)に仙骨に達する深さまで刺入し、1-2Hzの頻度で骨膜への刺激を1分間行った。

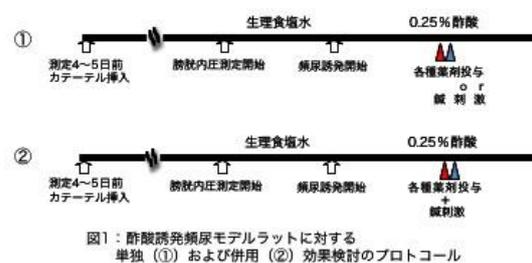
### ① 酢酸誘発頻尿に対する鍼刺激と薬剤の単独効果

酢酸誘発頻尿モデルラットに対する鍼刺激および薬剤単独効果の検討を行うため、対照群、鍼刺激群、アトロピン投与群、プラゾシン投与群を設定し、排尿間隔および最大膀胱内圧の変化を比較した。アトロピン

(1mg/kg) およびプラゾシン(0.5mg/kg)の薬剤は頸静脈からの静脈内投与を行った。

### ② 酢酸誘発頻尿に対する鍼刺激と薬剤の併用効果

次に鍼刺激と薬剤との併用効果の検討を行うため、鍼刺激群、アトロピン投与+鍼刺激群、プラゾシン投与群+鍼刺激群を設定し、排尿間隔および最大膀胱内圧の変化を比較した。



### (2) 塩酸誘発頻尿モデルラットによる検討

ラットはペントバルビタール 50mg/kg を腹腔内投与し、麻酔下にて尿道よりカテーテルを挿入し、膀胱内に0.4Nの塩酸0.2mlを注入しモデル作製を行った。

モデル作製より8日後あるいは15日後に覚醒下にて膀胱内圧測定を行い、膀胱内圧測定とは異なるラットを用いて灌流固定後膀胱の摘出を行った。

鍼刺激は酢酸誘発モデルでの検討と同じ鍼を用い、モデル作製の翌日より骨膜への刺激を毎日5分間、計7日間を行った。

非膀胱炎群はモデル作製時と同様に麻酔下にて膀胱内に生理食塩水を注入した。非膀胱炎群、膀胱炎群および鍼刺激群はそれぞれモデル作製8日後または15日後に室温の生理食塩水を一定速度(6ml/hr)で膀胱内に持続的に注入し、膀胱内圧を測定および記録した。



また、摘出した膀胱は膀胱上皮および粘膜下組織の状態を確認するためHE染色を行った。

#### 4. 研究成果

過活動膀胱に対する治療のうち、Neuromodulationの一つと考えられる鍼治療の有用性に対して頻尿モデルラットを用いて検討した。

##### (1) 酢酸誘発頻尿モデルラットに対する検討 ① 酢酸誘発頻尿に対する鍼刺激と薬剤の単独効果

頻尿誘発後の排尿間隔は、すべての群において頻尿誘発前より有意 ( $p < 0.05$ ) に短縮していた。対照群では頻尿誘発後の生理食塩水持続注入中も排尿間隔は変化しなかった。鍼刺激群では鍼刺激後に対照群に比べ有意 ( $p < 0.05$ ) な排尿間隔の延長が認められた。アトロピン投与群、プラゾシン投与群は排尿間隔が延長する傾向を示したが、有意な変化ではなかった。最大膀胱内圧は鍼刺激群では変化が認められなかったが、アトロピン投与群は有意 ( $p < 0.05$ ) に減少し、プラゾシン投与群は減少傾向が認められた。

仙骨部鍼刺激による頻尿改善は、最大膀胱内圧に影響を与えず、過活動膀胱の治療薬として一般的に用いられる抗コリン剤や $\alpha 1$ 遮断薬による求心性知覚神経C線維の抑制効果とは異なる作用機序である可能性が示唆された。C線維を介した仙骨部鍼刺激の抑制作用は膀胱平滑筋に対する抑制ではなく、知覚求心路の情報伝達に対する non-adrenergic, non-cholinergic suppression である可能性が考えられた。これにより既存の治療である薬物と仙骨部鍼刺激の併用により、薬物抵抗性の過活動膀胱に対する効果が期待できる。

##### ② 酢酸誘発頻尿に対する鍼刺激と薬剤の併用効果

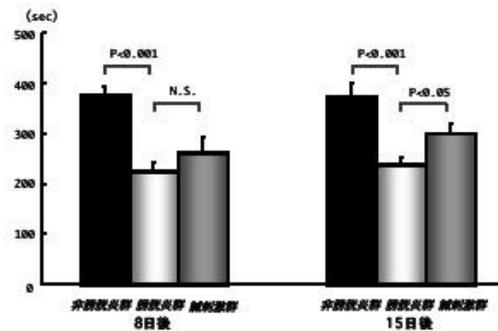
酢酸誘発の頻尿モデルラットに対して、過活動膀胱の治療薬として一般的に用いられる抗コリン剤や $\alpha 1$ 遮断薬と併用して仙骨部鍼刺激を行い、薬物と仙骨部鍼刺激による併用効果の検討を行った。抗コリン剤との併用では仙骨部鍼刺激単独の効果に比べて排尿間隔の延長および最大膀胱内圧の減少が見られた。過去の報告より最大膀胱内圧の減少は抗コリン剤の平滑筋に対する抑制効果によるものだと考えられた。この併用による効

果は排尿間隔においては抗コリン剤単独の効果よりも高く、また抗コリン剤の投与量を減らしても同様の結果が得られることから、薬剤と仙骨部鍼刺激の併用により、実際の臨床においても薬剤の投与量を減少させることで副作用等を減らす事が出来ることが考えられた。臨床では薬物抵抗性の過活動膀胱だけでなく、薬物の副作用を軽減されることが出来ることは非常に意義のあるものである。 $\alpha 1$ 遮断薬との併用では仙骨部鍼刺激や薬剤単独の効果より排尿間隔の延長が認められた。

##### (2) 塩酸誘発膀胱炎モデルラットに対する検討

酢酸誘発頻尿モデルよりも炎症の関与が強い塩酸誘発の膀胱炎頻尿モデルラットに対する検討を行ったところ、仙骨部鍼刺激は、塩酸誘発の頻尿に対しても鍼刺激直後の排尿間隔を延長させた。しかし単回刺激ではその効果は持続せず、時間とともに効果が軽減することが明らかになった。

また仙骨部鍼刺激は、炎症の初期段階での頻尿に関しての仙骨部鍼刺激の効果は低いが、継続して刺激を加えることにより、頻尿の改善効果に違いを生じた(図3)。



膀胱粘膜の所見では仙骨部鍼刺激を行うことにより治癒課程に変化が見られた(図4)。

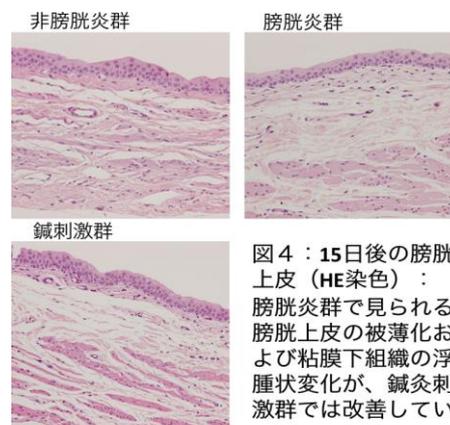


図4：15日後の膀胱上皮 (HE染色)：膀胱炎群で見られる膀胱上皮の被薄化および粘膜下組織の浮腫状変化が、鍼刺激群では改善している。

炎症初期段階では抗炎症作用のある薬物の方が効果は高いが、膀胱粘膜および平滑筋への変化が認められる膀胱、より重傷度の高い膀胱や頻尿モデルでは仙骨部鍼刺激を併用した方が、頻尿改善効果が高かった。

仙骨部鍼刺激は薬物とは異なる作用機序により頻尿を改善する効果があり、薬物抵抗性の過活動膀胱に対する効果を期待するとともに、薬物効果をさらに補完する可能性を期待できる。

## 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)

[学会発表] (計2件)

① Kokoro Hino, Honjo H, Nakao M, Kitakoji H. Effects of sacral acupuncture in a rat cystitis model induced by intravesical hydrochloric acid. International Continence Society 27<sup>th</sup> August 2010 Toronto, Canada

② 日野こころ, 本城久司, 中尾昌弘, 北小路博司. 酢酸誘発頻尿モデルラットに対する仙骨部鍼刺激および各種薬剤との作用機序に関する検討. 日本排尿機能学会. 2010年9月 甲府

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

日野 こころ (HINO KOKORO)  
明治国際医療大学・鍼灸学部・助教  
研究者番号：33555652

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし