

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592364

研究課題名(和文) 冷えストレスによる下部尿路症状の解析と臨床応用の検討

研究課題名(英文) Basic and clinical aspects of LUTS induced by cold stress

研究代表者

西沢 理 (NISHIZAWA, Osamu)

信州大学・医学部・教授

研究者番号：60091815

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：冷えストレスによる下部尿路症状(LUTS)はQOLを低下させることで悩んでいる人が多いが検討は十分とは言えない。基礎的検討では膀胱の尿路上皮に注目し、前立腺肥大症患者において、自律神経系受容体mRNAの発現を検討したところ、アドレナリン 1 $\alpha$ 、 $\beta$ 3受容体、セロトニン2b、3a、7受容体の変化が起こることが示された。臨床的検討では健康講座の受講生を対象として冷え症と冷え性でない2群に区分し、LUTSに対する体操の効果を検討したところ、冷え症群では、体操が蓄尿症状を改善させることが認められた。また、大建中湯が便秘症とLUTSを有する患者に対して冷え症とLUTSに有用なことが示された。

研究成果の概要(英文)：Lower urinary tract symptoms(LUTS) induced by cold stress has not been sufficiently studied. Autonomic nervous system receptors mRNA were analyzed in bladder mucosa of patients with LUTS/benign prostatic obstruction. There was an increased expression of alpha 1 $\alpha$ -AR, beta 3 AR, serotonin 2b, 3a, 7 mRNA in the bladder mucosa. Serotonin mechanism may take a role in LUTS induced by cold stress. 50 people who visited a public health management seminar were studied. The participants were divided into two groups-cold sensitive and non-sensitive- according to self-described sensitivity to cold stress. Daily exercise and lifestyle modification was effective for LUTS in cold sensitive people. Daikenchuto, a pharmaceutical-grade traditional Japanese medicine, were administered to the refractory LUTS patients with constipation or cold sensitivity. Daikenchuto improved LUTS suggesting as a consequence of improvement of constipation or cold sensitivity.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学

キーワード：冷えストレス 国際前立腺症状スコア 過活動膀胱症状スコア アドレナリン受容体 膀胱粘膜 セロトニン受容体 大建中湯

### 1. 研究開始当初の背景

これまでに基礎研究を中心として、冷えによる頻尿は血圧上昇に関連する交感神経系などが関与することや (Imamura, T, Nishizawa, O., et al, Neurourol Urodyn, 2008), および皮膚における Transient Receptor Potential Melastatin (TRPM)8 受容体が重要であること (Chen, Z., Nishizawa, O., et al, Neurourol Urodyn, 2009) を報告してきた。本研究では冷えストレスによる下部尿路症状に対して基礎および臨床的に多角的な検討を行うことを考えた。

### 2. 研究の目的

温度変化はさまざまな生理学的反応をもたらす。尿意切迫感や頻尿などの下部尿路症状が手足が冷えることで生じる人がいる。このような冷えストレスによる下部尿路症状として代表的なものは、秋から冬にかけて寒さを感じる時に起こる頻尿がある。冷えストレスによる下部尿路症状は生活の質を低下させることで悩んでいる人が多いが検討は十分とは言えない。臨床例において、前立腺肥大症での下部尿路症状の成因と、治療や予防に視点においた検討により、冷えストレスによる下部尿路症状をさらに明らかにする。

### 3. 研究の方法

基礎的検討では下部尿路症状を起こす主要臓器である膀胱の尿路上皮に注目し、前立腺肥大症 (BPH) 患者において、自律神経系受容体 mRNA の発現を検討した。頻尿治療薬の標的として注目されている 1a, 1d, 3 アドレナリン受容体については尿流動態検査所見と下部尿路症状との相関性を検討した。さらに、1a, 1d, 3 アドレナリン受容体および体温調節などの生理機能に関与しているといわれている神経伝達物質であるセロトニン (5HT) の mRNA に関して BPH 群と膀胱癌に対して経尿道的腫瘍切除術を受けた正常群とで比較解析を行った。

臨床的検討では松本市ウエルネス健康講座の受講者を対象として冷え症と冷え性でない 2 群に区分し、下部尿路症状に対する生活習慣の改善と睡眠前の 10-15 分の体操の効果を検討した。それぞれの群において、身長、体重、腹囲を測定し、国際前立腺症状スコア (IPSS), 過活動膀胱症状スコア (OABSS) を記録した。手足の温度をサーモセンサーを用いて評価した。また、冷え、便秘に効能がある大建中湯が冷えや便秘を改善することにより下部尿路症状に対しても有用性を示すという仮説を立て、冷えと便秘を合併する難治性下部尿路症状の患者を対象として大建中湯の効果を IPSS と OABSS により検討した。

### 4. 研究成果

前立腺肥大症に対して手術治療を行った

20 名の患者を対象とした検討では初発尿意が 200ml 以下もしくは最大尿意が 300ml 以下の群では初発尿意が 200ml 以上かつ最大尿意が 300ml 以上の群と比べて、1d アドレナリン受容体 mRNA の発現の増加が認められた。また、32 名の患者を対象とした検討では 3 アドレナリン受容体 mRNA の発現が尿路閉塞の強い群 (Schafer nomogram 以上) において弱い群と比べて低下していた。膀胱容量については 1d アドレナリン受容体が膀胱出口部閉塞には 3 アドレナリン受容体が関連することが示唆された。

経尿道的前立腺切除術を受けた 27 名の BPH 群と 5 名の正常群の尿路上皮組織の解析では、1a および 1d アドレナリン受容体 mRNA の発現において BPH 群と正常群とに差を認めなかった。一方、5HT 受容体の mRNA 解析結果では BPH 群および正常群ともに 5HT 受容体の中で、5HT2b および 5HT7 の発現を多く認めた。5HT2b, 3a, 7 では BPH 群と正常群とを比較すると、BPH 群で有意に発現の増加が認められた。膀胱上皮の自律神経系受容体は前立腺の腫大によって、1a, 1d アドレナリン受容体の変化よりも、体温調整にも一部、関与するといわれている 5HT 受容体の変化を起こす可能性があることが示唆された。

松本市ウエルネス健康講座の受講者 50 名 (男性 7 名, 女性 43 名, 平均年齢 66.3 歳) を、自己申告に基づいて、冷え性群 (27 名), 冷え性でない群 (23 名) に分けた。肥満度、血圧との関連性については冷え性でない群の平均 BMI は 23.6, 平均血圧は 123/75mmHg で、冷え性群では平均 BMI は 22.6, 平均血圧は 123/73mmHg で差はなかった。体操の前後で手指の温度の左右差、足指温度の左右差はなかった。冷え性でない群と冷え性群で手指の温度に差はなかったが、冷え性でない群は有意に足指の温度が高かった。体操後の手指の温度は冷え性でない群の両手、冷え性群の左手では有意な変化はなかったが、冷え性群の右手は有意に上昇した。手の変化はないかわずかであったのに対し、足指は冷え性でない群でも有意に上昇し、さらに冷え性群では冷え性でない群よりも有意に上昇した。

冷え性でない群、冷え性群とも IPSS 排尿症状に変化は認めなかった。しかし、冷え性群で IPSS 蓄尿症状とトータルスコアの有意な改善を認めた (前: IPSS 蓄尿症状  $3.00 \pm 2.00$ , トータルスコア  $4.05 \pm 2.95$  後  $2.18 \pm 1.92$ ,  $2.91 \pm 2.43$ )。OABSS でも改善が認められた。冷え性群の足指の低い温度が蓄尿症状と関連があることが示唆された。

過活動膀胱治療薬が奏功しない難治性下部尿路症状の 20 名の患者であったが、5 週間の 大建中湯の投与後に 85% の患者で冷え、便秘、頻尿のいずれかに改善がみられた。投与開始前から -2 ポイントで効果ありとすると IPSS は 40%, OABSS は 35% で改善した。冷え・便秘に関しては自覚症状で判定すると、それぞれ 60% で改善がみられた。大建中湯が

便秘症と下部尿路症状を有する患者に対して冷え症とそれに伴う下部尿路症状に有用なことが示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

##### 〔雑誌論文〕(計 4 件)

Yamagishi, T., Ishizuka, O., Imamura, T., Yokoyama, H., Ogawa, T., Kurizaki, Y., Nishizawa, O., Andersson, K.-E. Alpha1-adrenergic receptors mediate bladder overactivity induced by cold stress in rats with bladder outlet obstruction. *Neurourol. Urodyn.* in press, 2014, 査読あり

Kurizaki, Y., Ishizuka, O., Imamura, T., Ichino, M., Nishizawa, O., Correlation between bladder mucosal alpha-1D/alpha-1A adrenoceptor mRNA ratio and lower urinary tract function in benign prostatic obstruction patients. *LUTS* 5 60-64, 2013, 査読あり

Kurizaki, Y., Ishizuka, O., Imamura, T., Nishizawa, O., Andersson, K.-E. Relationship between expression of beta3-adrenoceptor mRNA in bladder mucosa and urodynamic findings in men with lower urinary tract. *Neurourol. Urodyn.* 32 88-91, 2013, 査読あり

Inoue, H., Ishizuka, O., Imamura, T., Yamagishi, T., Noguchi, W., Yokoyama, H., Kurizaki, Y., Nishizawa, O. The relationship between toe temperature and lower urinary tract symptoms. *LUTS* 4 144-149, 2012, 査読あり

##### 〔学会発表〕(計 10 件)

皆川倫範,野口 渉,小川輝之,横山 仁,市野みどり,栗崎功己,加藤晴朗,石塚修,西澤 理 冷え・便秘を合併する排尿障害に対する大建中湯の治療効果. 第20回日本排尿機能学会, 2013/9/21, 静岡

山岸貴裕,石塚 修,今村哲也,野口 渉,横山 仁,小川輝之,栗崎功己,西澤 理 下部尿路閉塞ラットの冷えストレス誘発排尿筋過活動における 1 アドレナリン受容体とムスカリン受容体の機能的役割の検討 第 20 回日本排尿機能学会, 2013/9/21, 静岡

Minagawa, T., Noguchi, W., Ogawa, T., Imamura, T., Kato, H., Ishizuka, O., Nishizawa, O. Effects of herbal medicine Daikenchuto on patients of refractory overactive bladder or lower

urinary tract symptoms with constipation or hypersensitivity to cold. 43<sup>rd</sup> of the Annual meeting of the International continence society, 26-30 August 2013, Barcelona

Yamagishi, T., Ishizuka, O., Imamura, T., Noguchi, W., Yokoyama, H., Kurizaki, Y., Nishizawa, O., Alpha1D-adrenergic plays important role for cold stress-induced detrusor overactivity in rats with bladder outlet obstruction. 108<sup>th</sup> of the Annual meeting of the American urological association, 4 May 2013, San Diego

皆川倫範,野口 渉,小川輝之,横山 仁,市野みどり,栗崎功己,加藤晴朗,石塚修,西澤 理 冷え・便秘を合併する排尿障害に対する大建中湯の治療効果. 第31回泌尿器科漢方研究会 2013/4/26, 札幌

山岸貴裕,石塚 修,今村哲也,野口 渉,横山 仁,小川輝之,栗崎功己,西澤 理 下部尿路閉塞モデルラットにおける冷えストレス誘発排尿筋過活動に対するナフトピジルの薬理効果の検討 第 101 回日本泌尿器科学会総会, 2013/4/26, 札幌

皆川倫範,西澤 理,野口 渉,小川輝之,横山 仁,市野みどり,栗崎功己,加藤晴朗,石塚 修 冷え・便秘を合併する排尿障害に対する大建中湯の治療効果. 第 101 回日本泌尿器科学会総会, 2013/4/26, 札幌

山岸貴裕,石塚 修,今村哲也,井上博夫,野口 渉,横山 仁,栗崎功己,小川輝之,石川雅邦,市野みどり,西澤 理 下部尿路症状と下肢温度との関係についての検討. 第 19 回日本排尿機能学会, 2012/8/30, 名古屋

栗崎功己,石塚 修,今村哲也,市野みどり,小川輝之,石川雅邦,西澤 理 下部尿路症状を有する男性の膀胱上皮に発現している 1 アドレナリン受容体 mRNA の alpha1D/alpha1A 比と膀胱機能検査所見との関係. 第 19 回日本排尿機能学会, 2012/8/29, 名古屋

Kurizaki, Y., Ishizuka, O., Imamura, T., Ichino, M., Nishizawa, O., Correlation between bladder mucosal alpha-1D/alpha-1A adrenoceptor mRNA ratio and lower urinary tract function in benign prostatic obstruction patients. 2<sup>nd</sup> congress of Asian pacific prostate society, 13-14 April,

2012, Seoul

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西沢 理 (NISHIZAWA, Osamu)

信州大学・医学部・教授

研究者番号：60091815

(2) 研究分担者

田辺 智明 (TANABE, Tomoaki)

信州大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30293525