

仙骨部表面電気刺激による前立腺形態の変化

佐藤尚志¹, 小倉隆英², 半田康延³

¹東北大学病院 放射線部

²東北大学大学院医学系研究科 保健学専攻 画像情報学分野

³東北大学 名誉教授

Morphologic Change of the Prostate Using by Sacral Surface Electrical Stimulation

Naoshi SATO¹, Takahide OGURA² and Yasunobu HANDA³

¹Department of Radiological Technology, Tohoku University Hospital

²Department of Medical Imaging and Applied Radiology, Health Sciences, Tohoku University Graduate school of Medicine

³Professor Emeritus, Tohoku University

Key words : sacral surface electrical stimulation, morphologic change, prostate, Magnetic Resonance Imaging

The purpose of this study was to clarify the morphologic change of the prostate after sacral surface electrical stimulation (ssES) in the healthy subjects by using Magnetic Resonance Imaging.

Subjects were 15 healthy males and all of them did not have any prostatic diseases.

Electrical stimulation for 15 min was applied on the skin just above the posterior sacral foramens of the S2-4 in all subjects. The morphologic change of the prostate after ssES was investigated by magnetic resonance image.

Diameters of prostatic urethra were significantly expanded after ssES.

SsES has an influence on decreasing muscle tension of the prostate smooth muscle tissue. SsES causes an inhibition of the parasympathetic pelvic neurons and/or a facilitation of the sympathetic hypogastric neurons in the spinal cord via electrically induced afferent volleys from the pudendal nerve.

1. はじめに

高齢化社会の進展に伴って、頻尿・尿失禁・尿路閉塞などの排尿障害を訴える患者が増加している。とりわけ、前立腺肥大に起因する排尿障害はその数が多い¹⁾。

前立腺肥大による排尿障害の治療の第一選択は、 α 遮断薬の内服とされている。しかし、 α 遮断薬は起立性低血圧や動悸、頻脈、頭痛、倦怠感、

脱力感、勃起障害などの副作用があることで知られている²⁾。外科療法も治療の選択肢としてはあるが、侵襲が大きく、尿失禁や射精障害といった更なる合併症を招く恐れは否定出来ない。どちらの治療方法においても高齢者にとってやさしい手法ではない。

一方、これまで我々の研究グループでは、第2~4仙骨孔直上を表面電極で電気刺激(仙骨部表面電気刺激: sacral surface electrical stimulation:

以下 ssES とする) し、骨盤内臓器を制御する研究を行い報告してきた。婦人科領域において、月経時に強い下腹部痛や腰痛・頭痛・悪心・嘔吐・眩暈・いらいらなどをきたす月経困難症に対し、ssES を施行すると子宮筋層厚が減少し、子宮の収縮活動が制御可能であることを、MRI および cineMRI にて見出した。また、泌尿器科領域においては、薬物抵抗性難治性切迫性尿失禁や頻尿、夜尿を有する患者において ssTES を施行すると、60～80% の有効率で治療効果があると報告されている^{3,4)}。

以上より、我々の ssES に関するこれまでの知見を踏まえ、前立腺疾患に伴う機能的排尿障害の治療を、非侵襲的で副作用のほとんどない ssES で行うという全体構想のもと、膀胱や子宮と同じ神経支配を受ける前立腺に対し ssES を与え、前立腺の形態にどのような変化が生じるか、MRI の T2 強調画像 (以下 T2WI とする) を用いて解析する事を目的とした。

2. 方 法

対象は全てボランティアで、事前の MRI 検査において泌尿器および骨盤内臓器に器質的異常が認められず、過去に前立腺疾患と診断された事のない年齢 20～23 歳の健常成人男性 15 名とした。研究は、東北大学大学院医学系研究科倫理規定にしたがい、倫理委員会の承認を得て行った (承認番号: 2008-267 [骨盤内臓障害に対する表面電極式神経調節的電気刺激療法に関する研究] 継続)。被験者全員に研究の目的、電気刺激および MR 実験の安全性および考えられるリスクとその対処法について十分な説明を行い同意を得たうえで実施した。

対象を ssES を行わないコントロール群 7 名と、ssES を行う電気刺激群 8 名の二群に分けた。コントロール群と電気刺激群との年齢に有意差は認めなかった。

コントロール群については、MRI 撮像開始直前に排尿させ、排尿直後の前立腺部尿道径および膀胱矢状断面積を測定した。その後 15 分間の安静臥床とし、次いで速やかに再度 MRI 撮像し、

前立腺部尿道径および膀胱矢状断面積を測定した。この安静臥床前後の MRI による両計測値を比較した。

一方電気刺激群は、実験開始時には排尿させず、尿意を感じていない自然畜尿状態で実験を行った。MRI 撮像の後、自然畜尿時の前立腺部尿道径および膀胱矢状断面積を測定した。その後 15 分間の電気刺激を行った後、速やかに再度 MRI 撮像し、前立腺部尿道径および膀胱矢状断面積を測定比較した。

電気刺激群について、排尿させず自然畜尿のまま実験を行ったのは、排尿により膀胱が空になった場合より、畜尿時の方がより尿を漏らさないようにする機序が働き、内尿道括約筋が収縮して、前立腺部尿道径が減少することが見込まれ、より鮮明に電気刺激の効果を明らかにすることができるのではと考えたからである。

刺激装置は、ポータブル低周波治療装置「のどか」(LINTEC Co. Ltd, Tokyo) を用いた。表面電極は 10 cm × 5 cm AgClAg 電極 + 高含水ゲルパットの電極 (LINTEC Co. Ltd, Tokyo) を用いた。刺激条件は、パルス幅 200 μ sec, 刺激周波数 30 Hz のバイポーラパルスとし、刺激電圧を、被験者の疼痛閾値以下で最大の強度 (≤ 40 V) とした。さらに、電気刺激は 10 sec 刺激 5 sec 休止を繰り返す cyclic 刺激とした。電気刺激群について電気刺激は 2 回の MRI 撮像の間の 15 分間で与えた。一方コントロール群については電気刺激の代わりに 15 分間の安静臥床とした。

MRI 撮像シーケンスは通常の T2WI として Fast Spin Echo 法 (TR 4,400 msec, TE 75 msec, Slice-Thickness 5 mm, Slice-Gap 1 mm, FOV 30 cm × 30 cm) を選択した。

電気刺激前後での前立腺の形態変化を客観的かつ解析的に評価するために、1. 前立腺部尿道径: 膀胱頸部 7 mm 下における尿道径、2. 膀胱矢状断面積: 膀胱平滑筋の内側の面積という二項目を定め計測を行った (図 1)。なお、膀胱頸部 7 mm 下は内尿道口付近に相当し、解剖学的に内尿道括約筋が存在する部位である。この場所は畜尿/排尿において尿道を収縮/弛緩させる重要な部

仙骨部表面電気刺激による前立腺形態の変化

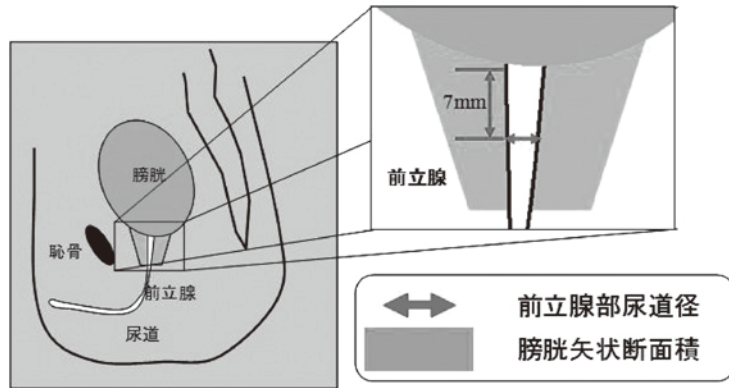


図1. 前立腺部尿道径と膀胱矢状断面積の測定法

位として知られ、この点に着目し同部位にて尿道径を計測することとした。また、膀胱矢状断面積を求める際の矢状断像は、尿道径が最大すなわち膀胱頸部が最もよく観察できる矢状断を選択した。計測にはDICOMビューアー OsiriX (Newton Graphics, Inc.) を用いた。

得られたデータの統計処理には、paired *t*-test もしくは non-paired *t*-test を用いた。

3. 結果

3-1. コントロール群について

図2にコントロール群の前立腺部尿道径の変化を示す。排尿直後の前立腺部尿道径の平均値が 6.2 ± 0.7 mm, 15分間の安静臥床後の前立腺部尿道径の平均値は 5.3 ± 0.9 mm となり、paired *t*-test の結果、15分間の安静臥床後、前立腺部尿道径は有意に減少した ($p < 0.01$)。

一方、図3にコントロール群の膀胱矢状断面積の変化を示す。排尿直後の膀胱矢状断面積の平均値は 359.0 ± 95.3 mm², 15分間の安静臥床後の膀胱矢状断面積の平均値は $1,341.0 \pm 523.8$ mm² となり、paired *t*-test の結果、膀胱矢状断面積は有意に増大した ($p < 0.01$)。つまり、安静15分後の膀胱矢状断面積の増加に伴い、前立腺部尿道径は減少する結果となった。

3-2. 電気刺激群について

図4に電気刺激群の前立腺部尿道径の変化を示

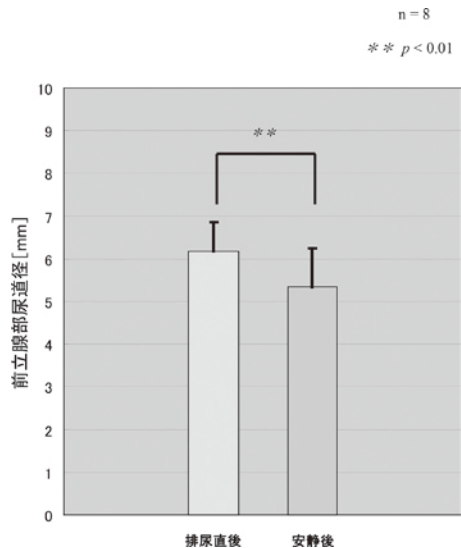


図2. コントロール群における前立腺部尿道径の変化

す。電気刺激群における電気刺激前の前立腺部尿道径の平均値は 7.4 ± 1.0 mm, 電気刺激後の前立腺部尿道径は 8.1 ± 1.0 mm, となり、paired *t*-test の結果、電気刺激群では電気刺激後有意に前立腺部尿道径が拡大した ($p < 0.01$)。

一方、図5に電気刺激群の膀胱矢状断面積の変化を示す。電気刺激前の膀胱矢状断面積の平均値は $2,098.0 \pm 1,451.5$ mm², 電気刺激後の膀胱矢状断面積の平均値は $3,285.5 \pm 1,384.6$ mm² となり、

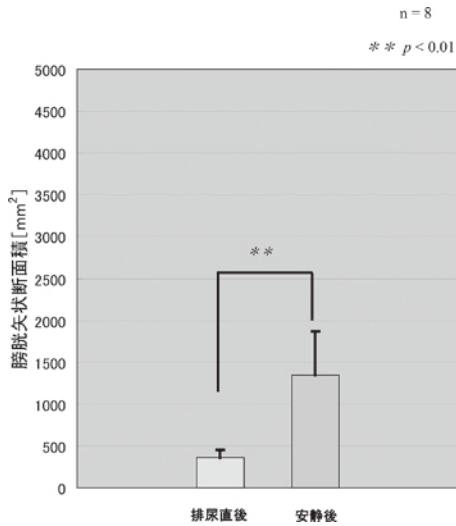


図3. コントロール群における膀胱矢状断面積の変化

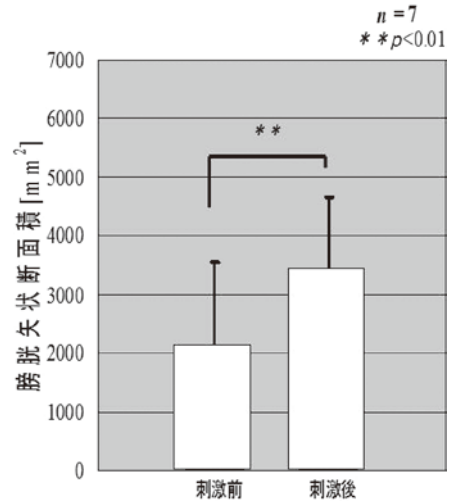


図5. 電気刺激群における膀胱矢状断面積の変化

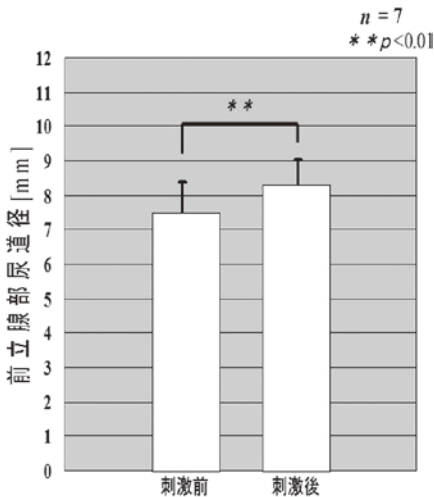


図4. 電気刺激群における前立腺部尿道径の変化

paired *t*-test の結果、電気刺激後には有意に膀胱矢状断面積が増大した ($p < 0.01$)。つまり、電気刺激 15 分後の膀胱矢状断面積の増加と同時に、前立腺部尿道径も増加する結果となった。

4. 考 察

コントロール群と同様に電気刺激群も蓄尿に伴

い膀胱矢状断面積は増大した。しかし、前立腺部尿道径も拡大した。つまり蓄尿という生理作用により膀胱は拡大したが、前立腺部尿道は ssES により弛緩された結果と考えることができる。膀胱自身も ssES によって弛緩が得られている可能性も考えられる。一般的な生理作用を考えれば、畜尿時の方がより尿を漏らさないようにする機序が働き、内尿道括約筋が収縮して、前立腺部尿道径が減少することが見込まれるはずである。これに反し、本研究の ssES 後においては、一般的な蓄尿時の生理作用を維持しながらも、ssES 前と比べて前立腺部尿道周囲が弛緩していると考えられるであろう。

つまり、これらの事実は、ssES が前立腺部尿道径を拡張させたことに起因するものと考えられることができる。つまり、ssES が前立腺部尿道の平滑筋組織および内尿道括約筋に対して弛緩効果をもたらす事を示唆する。

膀胱矢状断面積、すなわち膀胱の容量については、約 20 分間の撮像と 15 分の安静臥床を行う間に有意に増加し、尿が膀胱に貯まる生理作用を反映していることを示した。そして、それに応じ前立腺部尿道が縮小する結果となった。このことは、膀胱に尿が貯まる事により前立腺部尿道が収縮

し、尿失禁を防止する生理作用が働いていることの証左であると考え。一般的には、膀胱頸部ならびに前立腺部尿道の平滑筋による括約機能が備わっており、蓄尿時に尿失禁を防止するとされている⁵⁾。このことから、膀胱矢状断面積が増加し、前立腺部尿道径が縮小する事は、生理学上の矛盾はない。

McNealらは、前立腺の尿道周囲領域の間質と前立腺被膜は平滑筋に富んでいると報告した^{6,7)}。またCaineらは前立腺の平滑筋組織に富んでいる間質や被膜が収縮する性質を持っている事を示した⁸⁾。ついでGupらによって、この収縮は α_1 アドレナリン受容体を介して起きることが示された⁹⁾。更にCaineらは前立腺肥大による急性尿閉の時はこの α_1 アドレナリン受容体が刺激された状態であると解釈している¹⁰⁾。これは α_1 アドレナリン受容体がヒト前立腺に比較的多く存在し、その局在は主に間質にあるとするGupらやChappleらの報告とも一致する^{11,12)}。以上の報告より、前立腺の平滑筋組織には α_1 アドレナリン受容体が多数分布しており、前立腺肥大症などの排尿障害は、交感神経、特にこの α レセプターの刺激により近位尿道あるいは前立腺被膜や間質が収縮し、尿道内圧を高めている事が原因であると推察できる。

Barry, Buzelin, Roehrborn, Roehrborn, Chappleらは α 遮断薬の大規模無作為試験を行い、その有用性や副作用を検討した¹³⁻¹⁷⁾。今日では前立腺肥大症に代表される排尿障害において、 α_1 遮断薬が治療の第一選択となっている。先に述べた前立腺平滑筋の α_1 アドレナリン受容体の作用からも α_1 遮断薬は膀胱頸部や前立腺平滑筋を弛緩させ排尿障害を緩和させる目的で使用しているものと推察される。

今回ssESを施行する事により、前立腺部尿道が拡張し、前立腺が弛緩したという結果が得られたことは、ssESが α_1 遮断薬と同様の効果をもたらす可能性があると考えて矛盾がない。すなわち、ssESが前立腺疾患における排尿障害に対して有効性を有する可能性があると示唆される。 α_1 アドレナリン受容体は交感神経の働きに関係してい

ることからしても、本研究の結果は、ssESにより陰部神経の求心性繊維が刺激され、その求心性インパルスが、下腹神経叢の交感神経細胞の抑制を促していると推察できる。下腹神経（交感神経）細胞もしくは仙骨内蔵神経（交感神経）細胞の抑制が促されれば、当然骨盤内蔵神経（副交感神経）細胞の興奮が生じているはずである。

小倉らは、ssESによって子宮筋層圧の減少や子宮蠕動運動の制御が可能である事を報告した²⁾。また横塚らは、薬物抵抗性難治性尿失禁や夜尿、頻尿を有する患者にssESを施行すると、膀胱平滑筋が弛緩し尿失禁や頻尿が改善する事を報告した³⁾。これらの報告によれば、ssESにより、仙骨脊柱管内における陰部神経の求心性繊維が刺激され、その求心性インパルスが、脊髄の下腹神経（交感神経）細胞の興奮と、骨盤内蔵神経（副交感神経）細胞の抑制を促すNeuromodulation効果がもたらされると考えられる。前立腺も子宮や膀胱と同じ神経支配を受けているため、前立腺に対するssESの効果は、子宮や膀胱と同じ神経生理学的背景を基礎とすることで説明可能と考える。

一方、本研究から推察できる前立腺に対するssESの神経生理学的メカニズムは、子宮や膀胱に対する作用と異なっているように思われる。骨盤内臓器に対する電気刺激の神経生理学的背景メカニズムについては、不明な点が多く、子宮や膀胱に対する作用を否定するものではない。更なる検討が必要であると考え。更に、本研究では対象が健常被験者のみのため、有病者に対する効果については推定の域を出ない。今後は前立腺疾患有病者や高齢者における研究を進め、検討を行う必要がある。

本研究においては、実験時一回のみの電気刺激を行ったが、求心性繊維が刺激されたならば、電気刺激終了後も効果が継続するcarry over効果の存在も考えられる。Carry over効果とは長期に渡って電気刺激を行う事で、効果が延長し、半永久的に効果が持続することである。臨床活用上大変注目すべき効果である。前立腺に対してssESのcarry over効果が認められるのであれば、臨床

活用の幅は更に広がると考えられる。

MRI を用いて画像医学的に解析した結果から、ssES が前立腺部尿道径を拡大する事が明らかになった。得られたデータ、先行研究における報告からも ssES が前立腺の平滑筋組織を弛緩させた結果であると考えて矛盾がないものとする。ssES の前立腺平滑筋に対する具体的な神経生理学的メカニズムについては、明らかではないが、電気刺激の前立腺平滑筋に対する効果について MRI を用いた画像医学的手法で客観的に解析できた事は、極めて重要な意義があるとする。しかしながら、本研究においては一方の群が排尿後の実験、もう一方の群が自然畜尿での実験であるという事に潜在的限界があるとも考えることができる。一方の群を自然畜尿としたのは、方法の項でも述べたとおり、畜尿時の方がより尿を漏らさないようにする機序が働き、内尿道括約筋が収縮して、前立腺部尿道径が減少することが見込まれ、より鮮明に電気刺激の効果を明らかにすることができるのではと考えたからである。設定した2群間の尿道径に有意差は確認されなかったが、その点にそもそも差が生じているのではないかという疑問は払拭できない。MRI によるスライス位置のずれによって計測値に差異が生じることも十分に考えられ、これらの点に関しては慎重に扱う必要があるものとする。

5. おわりに

第2～第4後仙骨孔直上皮膚表面を電気刺激する仙骨部表面電気刺激 (sacral surface electrical stimulation: ssES) は、前立腺部尿道を拡張する事が明らかとなった。これは前立腺の平滑筋が弛緩した結果であり、仙骨脊柱管内の陰部神経求心性繊維の刺激と脊髄の下腹神経叢の交感神経細胞が抑制された事によると推察される。

仙骨部表面電気刺激が前立腺疾患に起因する排尿障害等に有効であるかについては、十分なデータが得られておらず推定の域でしかない。しかしながら、仙骨部表面電気刺激が前立腺の形態に変化を与える事が明らかとなり、今後仙骨部表面電気刺激による前立腺疾患の排尿障害に対する治療

応用を検討する上で、重要な知見が得られたと考える。今後、前立腺の動態解析や前立腺疾患有病者における検討、更には $\alpha 1$ 遮断薬等の効果についての画像医学的検討などを考えたい。

文 献

- 1) Berry, S.J., Coffey, D.S., Walsh, P.C., Ewing, L.L.: The development of human benign prostatic hyperplasia with age, *J. Urol.*, **132**, 474-479, 1984
- 2) Ogura, T., Murakami, T., Ozawa, Y., Seki, K., Handa, Y.: Magnetic resonance imaging of morphological and functional changes of the uterus induced by sacral surface electrical stimulation, *Tohoku J. of Exp. Medicine*, **208**(1), 65-73, 2006
- 3) Yokozuka, M., Namima, T., Nakagawa, H., Ichie, M., Handa, Y.: Effects and indications of sacral surface therapeutic electrical stimulation in refractory urinary, *Clinical Rehabilitation*, **18**, 899-907, 2004
- 4) 中川晴夫, 波間孝重, 横塚美恵子, 半田康延, 荒井陽一: 仙骨部表面治療の電気刺激による排尿障害治療, *泌尿器外科*, **18**(1), 17-22, 2005
- 5) 吉田修: 排尿の生理, *泌尿器科診断学*, メジカルビュー社, 66-67
- 6) McNeal, J.E.: Normal and pathologic anatomy of prostate, *Urology*, **17**, 11-16, 1981
- 7) McNeal, J.E.: Normal histology of the prostate, *Am. J. Surg. Pathol.*, **12**, 619-633, 1988
- 8) Caine, M., Ratz, S., Ziegler, M.: Androgenic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck, *Br. J. Urol.*, **47**, 193-202, 1975
- 9) Gup, D.I., Shapiro, E., Boumann, M.: The contractile properties of human prostate adenomas and the development of infravesical obstruction, *Prostate*, **15**, 105-114, 1989
- 10) Caine, M., Perlberg, S.: Dynamics of acute retention in prostatic patients and role of adrenergic receptors, *Urology*, **9**, 399-403, 1977
- 11) Gup, D.I., Shapiro, E., Boumann, M.: Autonomic receptors in human prostate adenomas, *J. Urol.*, **143**, 179-185, 1990
- 12) Chapple, C.R., Aurbury, M.L., James, S.: Characterization of human prostatic adrenoreceptors using pharmacology receptor binding and localization, *Br. J. Urol.*, **63**, 487-496, 1989
- 13) Barry, M.J., Fowler, F.J., Jr, O'leary, M.P.: Correlation of the American Urological Association symptom index

- with self-administered versions of the Madsenversen, Boyarsky and Maine medical assessment program symptom indexes, *J. Urol.*, **148**, 1558-1563, 1992
- 14) Buzelin, J.M., Roth, S., Geffriaud-Ricouard, C., Delauche-Cavallier, M.C. and the ALGEBI study group: Efficacy and safety of sustained-release alfuzosin 5 mg in patients with benign prostatic hyperplasia, *Urology*, **47**, 335-342, 1996
- 15) Roehrborn, C.G., Oesterling, J.E., Auerbach, S., Kaplan, S.A., Lloyd, L.K., Milam, D.R., et al. for the HYCAT Investigator Group: The Hytrin Community Trial study; a one-year study of terazosin versus placebo in the treatment of men with symptomatic benign prostatic hyperplasia, *Urology*, **47**, 139-168, 1996
- 16) Roehrborn, C.G., Siegel, R.L.: Safety and efficacy of doxazosin in benign prostatic hyperplasia; a pooled analysis of three double-blind, placebo-controlled studies, *Urology*, **48**, 406-415, 1996
- 17) Chapple Wyndaele, J.J., Nordling, J., Boeminghaus, F., Ypma, A.F.G.V.M., Abrams, P.: Tamsulosin, the first prostate-selective α_1 -adrenoceptor antagonist; a meta-analysis of two randomized, placebo-controlled, multicentre studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH), *Eur. Urol.*, **29**, 155-167, 1996