

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

金子奉暁より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2742 号

学位申請者 : かね            こ            とも            あき  
                 金            子            奉            暁

学位審査論文 : Differences in innervated neurons of the internal anal sphincter based on age and sex: A histological study

(内肛門括約筋支配神経の年齢、性別による違いに対する組織学的検討)

著 者 : Tomoaki Kaneko, Tetsuo Nemoto, Kimihiko Funahashi, Junichi Koike,  
Kazutoshi Shibuya, Hironori Kaneko

公 表 誌 : Geriatrics & Gerontology International DOI:10.1111/ggi.13193

論文内容の要旨 :

便失禁は、肛門疾患の一般的な病態の一つであり、年齢を便失禁のリスクとする報告は多い。一方で、性差については、リスクではないとの報告がある一方で、女性がリスク因子であるとの報告もある。マノメトリーを用いた肛門機能の検討では、年齢や性別による違いを示唆する結果が報告されており、これまでは、その違いを説明するために、分娩による筋肉の断裂や年齢による肛門括約筋の肥厚などの筋肉の形態学的変化が用いられてきた。最近になり、便失禁に対する新しい治療法として仙骨神経刺激療法 (sacral nerve stimulation, SNS) が導入されるようになり、便失禁の原因としての神経の役割についての関心は高まっている。神経刺激による治療効果があることから、肛門機能低下は、筋肉によるものだけではなく肛門括約筋を支配する神経にも原因がある事が示唆される。本研究では、内肛門括約筋を支配する神経の量・形態の年齢や性別による違いを明らかにすることを目的とした。2003年から2012年に、東邦大学医療センター大森病院で、腹会陰式直腸切斷術を施行された患者44例 : 男34例 女10例 年齢41~90歳 (中央値70歳) の切除材料を用いて、検討した。観察は、歯状線とほぼ一致する Anal transitional zone (ATZ) を中心とし、口側、肛門側にそれぞれ5mmの範囲にある連合縦走筋内の末梢神経を対象に行った。内肛門括約筋は肛門最大静止圧の75%の役割を担っており、肛門機能において最も重要であると考えられるが、本研究では、内括約筋内に存在する神経そのものは観察対象としなかった。なぜなら、内肛門括約筋内では直腸下部に比べて神経の密度が減少するため、顕微鏡で見える神経の量に限りがあり、神経量の比較観察が困難であったからである。そのため、われわれは、解剖学的

に内肛門括約筋に向かって走行し、神経の密度が高い連合縦走筋内の神経を観察部位に選択した。神経の形態の評価は、次のように行った。Hematoxylin and eosin 染色切片にて評価部位内の神経をランダムに10か所選び、高倍率（対物40倍）で観察し、形態的变化をスコア化した。形態的变化の評価項目として、1.核凝縮、2.空胞変性、3.好酸性変化、4.脱核、5.神経周膜の変性を設定し、2段階（陰性は0点、陽性は1点）でスコア化を行ない、得られた点数を合計し変性指数（0-5点）とした。その後、変性指数を用いて年齢、性別に比較検討を行った。また、神経量の評価は、S-100免疫染色を行った組織切片を用い、次のように行った。まず、設定した評価部位である歯状線近傍の連合縦走筋を観察（対物×10倍）、撮影し、画像を作成した。その画像を元に連合縦走筋内のS-100蛋白を発現している神経をそれぞれトレースし、画像内にみられるすべての神経の面積の和を求め、これを神経の面積とした。次に、同じ画像内の連合縦走筋の面積を測定し、その面積比（神経の面積/連合縦走筋の面積×1,000）を計算し、神経量の指標とした。この過程を評価部位内の3箇所で行い、得られた数値の中央値を用い、年齢、性別に比較検討を行った。さらに、全周性の腫瘍を除き、切除標本、カルテ、検査所見から評価に用いた切片の局在が確実にわかる28例については、測定部位（前壁、後壁、左右側壁）により違いがないかの検討も行った。面積の測定は、画像解析ソフトであるimage Jを利用した。統計計算は、年齢、性別の群間差の検定にはMann-WhitneyのU検定を用い、部位による差の検討にはKruskal-Wallis検定を用いた。 $p$  value  $< 0.05$ を有意差ありとした。まず、神経形態についての結果であるが、神経形態の観察では空胞変性が10例（23%）に、神経周膜の変性が3例（7%）に、好酸性変化が2例（5%）に、核凝縮が1例（2%）に認められた。脱核は、認めなかった。対象全体の変性指数の平均値は $0.432 \pm 0.618$ 、中央値は0点（0~2）であった。性別で検討すると男性（ $n=34$ ）は $0.441 \pm 0.660$ 、女性（ $n=10$ ）では $0.400 \pm 0.267$ となり、有意差を認めなかった（ $p=0.95$ ）年齢での比較においては80歳以上の群（ $n=8$ ）で変性指数は $0.875 \pm 0.835$ 、80歳未満の群（ $n=36$ ）では $0.333 \pm 0.535$ と、80歳以上の群で変性指数が高い傾向が見られたが有意差を得られるまでには至らなかった（ $p=0.0501$ ）。次に、神経量の結果であるが、対象全体の面積比の平均値は、 $7.353 \pm 5.126$ 、中央値は、5.74（1.05-21.7）であった。部位別の検討では、前壁、後壁、側壁で神経量に差を認めなかった（ $p=0.42$ ）。性別について検討すると、男性は、 $8.424 \pm 5.215$ 、女性では、 $3.714 \pm 3.114$ となり、女性において有意に少ない傾向が認められた（ $p=0.003$ ）。また、年齢では、80歳以上とそれ未満で2群に分けて比較したところ、80歳以上の群において有意に少ないことが示された（ $p=0.026$ ）。今回の検討から、内肛門括約筋支配神経の量は、男性に比べ女性で、また、80歳未満群に比べ、80歳以上の高齢者群で有意に少ないことが明らかとなった。便失禁とも関連する女性や高齢者での肛門機能が低い原因は、括約筋の変化に加え、生理的な神経量の違いがある可能性が示唆された。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2742 号	氏 名	金 子 奉 暁
学位審査担当者	主 査	三 上 哲 夫
	副 査	渡 邊 善 則
	副 査	五 十 嵐 良 典
	副 査	斉 田 芳 久
	副 査	高 橋 啓

学位審査論文の審査結果の要旨 :

便失禁のリスクとして、加齢と性差が考えられている。これまでは、分娩時の筋肉の断裂や年齢による肛門括約筋の肥厚などの筋肉の形態学的変化で説明されてきたが、便失禁に対する治療法として仙骨神経刺激療法が導入されるようになり、神経の役割について関心が高まっている。本研究は、内肛門括約筋を支配する神経の量・形態の、年齢や性別による違いを明らかにすることを目的として行った。2003年から2012年に、東邦大学医療センター大森病院で、腹会陰式直腸切断術を施行された患者44例（男34例、女10例；年齢41～90歳）の切除材料を用いて、Anal transitional zoneを中心とし、口側、肛門側それぞれ5mmの範囲にある連合縦走筋内の末梢神経を対象とした。内肛門括約筋に向かって走行し、神経の密度が高い連合縦走筋内の神経を観察部位とし、神経をランダムに10か所選び、形態的变化をスコア化し変性指数（0-5点）とした。また、神経量の評価にはS-100免疫染色を行った組織切片を対物×10倍にて撮影し、画像上でS-100蛋白を発現している神経をトレースし神経の面積の和を求め、同時に連合縦走筋の面積を測定し、その面積比（神経の面積/連合縦走筋の面積×1,000）を計算し神経量の指標とした。神経形態についての結果であるが、対象全体の変性指数の平均値は0.432±0.618であった。性別で検討すると男性（n=34）と女性の間には有意差を認めなかった。年齢での比較においては、80歳以上の群（n=8）で変性指数は0.875±0.835、80歳未満の群（n=36）では0.333±0.535と、80歳以上の群で変性指数が高い傾向が見られた（ $p=0.0501$ ）。神経量については、対象全体の面積比の平均値は、7.353±5.126、男性では8.424±5.215、女性では3.714±3.114で、女性において有意に低値であった（ $p=0.003$ ）。また、年齢では80歳以上の群において有意に低値であることが示された（ $p=0.026$ ）。内肛門括約筋支配神経の量は、男性に比べ女性で、また、80歳未満群に比べ、80歳以上の高齢者群で有意に少ないことが明らかとなり、女性や高齢者での肛門機能が低い原因は、括約筋の変化に加え、生理的な神経量の違いがある可能性が示唆された。

学位審査会は5月22日(火)、15時から審査委員全員の出席の下で開催された。論文要旨の説明の後、審査委員から、結果の再現性について、部位による違いの有無、症状と形態の関係、80歳で区切った理由、神経線維の区別などについて質問がなされ、申請者は自身の研究に基づいて適切に回答した。審査委員は、本研究は支配神経に焦点を当て形態的に年齢と性差によるその変化を明確にしたことは、今後の肛門領域の臨床に意義あるものであり、学位授与に値すると全会一致で認め、学位審査会を終了した。