

別記様式第6号（第16条第3項，第25条第3項関係）

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	稗田 圭介
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Nerves in the Intersphincteric Space of the Human Anal Canal with Special Reference to Their Continuation to the Enteric Nerve Plexus of the Rectum (ヒト肛門管の括約筋間隙における神経-腸神経叢へのつながり)			
論文審査担当者			
主査	教授	青山 裕彦	印
審査委員	教授	粟井 和夫	
審査委員	講師	恵木 浩之	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>我が国における前立腺癌患者は増加の一途をたどっており、国立がん研究センターによれば、2016年の癌罹患数は男性において最多となることが推測されている。限局性前立腺癌に対する外科的治療の標準術式は前立腺全摘除術である。その合併症の一つとして排便障害があげられるが、原因は明らかにされていない。直腸癌手術の術後合併症として生じる排便障害は、肛門括約筋や肛門管周囲神経組織の物理的損傷が原因と考えるのが合理的であるが、前立腺全摘除術では、直腸や肛門管との解剖学的位置関係や手術操作から、直腸や肛門管の排便に関与する筋組織に損傷をきたしているとは考えにくい。よって、著者は、前立腺全摘除術における術後排便障害は、筋組織ではなく神経組織へのダメージが原因ではないかと考えた。</p> <p>排便は外肛門括約筋と内肛門括約筋の協調作業で行われる。これらのうち外肛門括約筋は体性神経である陰部神経およびその枝である会陰神経によって支配されるが、これらの神経は肛門レベルで外肛門括約筋に入る走行の特性から、外肛門括約筋に操作の及ばない前立腺全摘除術がこれらの神経に影響を与えているとは考えにくい。そこで本研究では、内肛門括約筋を支配する神経に着目し、内肛門括約筋ならびにその周囲の神経組織を組織学的に検討することで、前立腺全摘除術における術後排便障害発症のメカニズムを追求することを試みた。</p> <p>腹部手術歴、骨盤内手術歴のない75～90歳（平均年齢85歳）の男性7人の献体を用いて、下部直腸、肛門管、肛門挙筋、およびこれらの周囲における神経組織、結合組織を免疫組織学的に観察した。神経分布の評価にはシュワン細胞特異的に発現するS100蛋白に対する抗体を、交感神経、副交感神経の区別には、それぞれチロシン水酸化酵素 tyrosine hydroxylase (TH)、神経性一酸化窒素合成酵素 neuronal nitric oxide synthase (nNOS) に対する抗体を用いた。結合組織は、エラスチカ・マッソン染色で描出した。さらに、男女差の有無を調べるため、女性5人の献体を用いて同様の検討を行った。</p> <p>前立腺全摘除術の剥離操作の中で、術後の排便に影響する可能性を持つ代表的な前立腺周</p>			

囲組織である肛門挙筋および肛門挙筋筋膜に注目すると、肛門挙筋筋膜は歯状線のレベルで内肛門括約筋と外肛門括約筋の間のスペースである括約筋間隙へ合流することが HE 染色で確認された。さらに、エラスチカ・マッソン染色で、肛門挙筋筋膜に豊富な弾性線維が含まれること、その弾性線維が括約筋間隙へ連続する所見が得られた。

抗 S100 抗体を用いた免疫染色では、肛門挙筋筋膜に沿って豊富な神経組織を認め、それらの神経組織は歯状線のレベルで括約筋間隙に入り、肛門側に走行していた。一方、下部直腸では、直腸輪状筋と縦走筋の間にアウエルバッハの神経叢を認め、その中の神経節より枝を出すように、輪状筋・縦走筋内に神経組織が確認された。しかし、下部直腸で観察されるこのような神経節や神経組織は、括約筋間隙においては歯状線より口側の一部にしか観察されなかった。以上より、神経節の存在する歯状線の口側と、歯状線より肛門側では神経支配が異なると考えられた。

nNOS、TH 染色を用いて交感神経・副交感神経の分布を観察した結果、下部直腸では、nNOS 陽性の副交感神経が TH 陽性の交感神経に比べ優勢であった。一方、歯状線よりも肛門側では、nNOS 陽性の副交感神経と TH 陽性の交感神経は同程度存在していた。さらに、歯状線よりも肛門側における、この副交感神経と交感神経の分布状態は、肛門挙筋筋膜に沿って走行する神経のそれときわめて類似していた。以上の所見は男女間で差はみられなかった。

肛門管の神経支配は歯状線を境に上下に分かれており、口側は自律神経、肛門側は体性神経支配であるとされてきた。これに対し本研究では、内肛門括約筋における自律神経は、歯状線より口側では骨盤神経叢から、肛門側では肛門挙筋筋膜に沿って括約筋間隙に合流する自律神経からそれぞれ供給されることが示唆された。歯状線より肛門側にも自律神経が観察されたことから、内肛門括約筋を支配する括約筋間隙の神経は、骨盤神経叢からの神経と、肛門挙筋筋膜に沿って括約筋間隙に入る自律神経から構成されるものと推測される。

以上の結果から、本論文は、前立腺全摘除術では、前立腺尖部や側方における肛門挙筋筋膜を剥離する操作の過程で、肛門挙筋に沿って走行する神経を損傷し、その結果、排便障害の生じる可能性を示唆している。これは、前立腺全摘除術において術後合併症を防ぐ術式の開発につながるものであり、泌尿器科学の発展に資すること大である。よって審査委員会委員全員は本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値があるものと認めた。