

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006～2008

課題番号：18591821

研究課題名（和文）骨盤自律神経節マッピングに基づいた神経温存術式の開発

研究課題名（英文）Development of nerve-sparing radical hysterectomy based on autonomic nerve ganglion mapping

研究代表者 永瀬 智(NAGASE SATORU)

東北大学・病院・講師

研究者番号：00292326

研究成果の概要：膀胱子宮靭帯後層には神経節が多数存在することが初めて明らかになった（389～732個、中央値：561個）。48%の神経節は静脈群の内側または腔側にみられ、19.2%は静脈群間に、13%は静脈群の外側に、19.8%は背側に認められた。さらに、広汎子宮全摘出術を施行した40例（左右で75側）を対象に膀胱子宮靭帯後層を術中電気刺激し、骨盤内蔵神経の走行を確認した。神経の分布は、後層内と後層背側に認められたものが51例（69%）と最も多かった。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,400,000	0	1,400,000
2007年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	600,000	4,000,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科

キーワード：広汎子宮全摘出術、膀胱子宮靭帯、神経節、神経温存術式、骨盤腹膜

1. 研究開始当初の背景

子宮癌に対する根治手術として広汎子宮全摘出術が標準的に行われている。この手術に伴う最大の術後合併症は、手術により骨盤自律神経が損傷されることに起因する排尿障害である。すなわち子宮癌という病気を治療することにより、神経因性膀胱という医原性の新たな病気を作っていることになる。特に対象となる患者の多くが30代から50代の女性であるために、こうして起こる排尿障

害は術後の重大なQOL低下を招くことになる。この問題を解決するために多くの施設で骨盤自律神経を温存する術式の改良が試行錯誤されてきたが未だに解決をみていない。解決しない要因の一つとして、術式を改良するにあたりその成否や妥当性を評価する客観的な診断法がないことが挙げられる。したがって、広汎子宮全摘出術の術中に、仙骨表面から膀胱までの骨盤自律神経の全走行経路を電気生理学的手法で把握し、各部位

での自律神経温存手技の成否を術中に客観的に評価できる診断法を確立することが臨床的に重要な課題となっている。

解決しないもう一つの要因として、自律神経の神経節（ ganglion ）中の神経細胞自体の損傷を考慮してこなかったことが考えられる。従来考えられてきた自律神経の損傷は主に神経線維の損傷と考えられてきた。しかし手術によって損傷される部位と神経が支配する膀胱とは解剖学的に近接しており、神経線維のみの損傷の場合には時間経過とともに線維が再生し排尿機能も回復するはずである。しかし実際には広汎子宮全摘出術を施行された多くの症例で、程度の差こそあれ排尿障害は半永久的なものとなる。このような臨床経験から損傷を受けるのは神経線維だけでなく神経節（神経細胞自体）の損傷が障害の程度を左右するのではないかという推測がされる。すなわち生理学的に神経線維は再生するが、神経節は再生しないと言われていることから、神経温存を考える際に神経節の損傷を避けることが、より効率的に術後排尿障害を少なくできると考える。しかし女性骨盤内で排尿機能を司る神経節の分布に関しては、これまでほとんど解明されていないのが現状である。

以上のような背景から、本問題を解決するには、肉眼解剖的な研究と電気生理学的な研究、さらに手術中に実際必要となる臨床解剖の三位一体となった総合的な研究を展開する必要があった。

2. 研究の目的

本研究は3年間の研究期間内に、以下の点を検討することを目的としている。

(1) 広汎子宮全摘出術時に損傷される自律神経の神経節と神経線維の分布について、女性ホルモリン固定献体、新鮮凍結献体を用いて明らかにすること。

(2) 広汎子宮全摘出術中に自律神経を電気刺激することにより、自律神経の走行、神経節の部位、子宮摘出前後での神経温存の有無を電気生理学的に評価すること。

(3) 最終的には、理論で裏打ちされた自律神経温存の手術術式を考案することである。

3. 研究の方法

研究1：ホルモリン固定標本を用いた骨盤内解剖と膀胱子宮靭帯（VUL）周囲の ganglion マッピング

6例のホルモリン固定検体から膣、膀胱、直腸、尿道、下部尿管を含んだ骨盤部分を肛門挙筋との関連に注意しながら摘出し、研究に用いた。前額断よりも前方に30度倒した角度で、15~20mmの厚さでスライスを作成し、血管と諸臓器の位置関係を確認した。作成したホルモリン固定ブロックからVUL後

層を含んだ組織を切除し1mm間隔で3μmの厚さのスライスを作成しヘマトキシリン-エオジン染色を行った。これにより膀胱静脈全域をカバーするスライスを得ることができた。この検体を用い、VUL後層付近の ganglion の分布を後層内側、後層外側、後層静脈間、後層背側の4つにわけ（図1）、それぞれの ganglion 数を検討した。

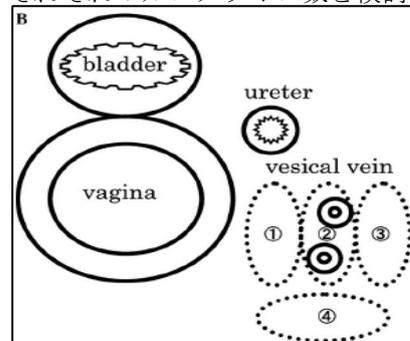


図1：ganglionの4群の模式図

研究2：広汎子宮全摘出術中の電気刺激による骨盤神経走行の確認、および神経温存術後の電気生理学的評価

東北大学病院にて広汎子宮全摘出術を行う予定の子宮頸癌患者に対し以下のことを行う。

術前に尿流動態検査により膀胱機能評価をおこない、術後の膀胱機能の対照とする。術中にS3、S4の骨盤内臓神経根部を露出し、膀胱子宮靭帯後層にテープでマーキングをする。膀胱にカテーテルを留置後、生食100mlを注入する。圧トランスデューサーに接続し、膀胱内圧が測定できる状態にする。電気刺激にはパイポラー型電極を用い、10Hz、30mA、1.0msecの条件で行う。解析装置は膀胱自律神経機能評価システム（ニューロパック）を使用する。術中に骨盤内臓神経根部、膀胱子宮靭帯後層、その背側を電気刺激することにより、膀胱内圧の上昇すなわち膀胱収縮を確認することで骨盤内臓神経の走行を同定する。電気刺激による膀胱内圧の変化はペンレコーダー式記録装置（松下電器製）で記録する。また子宮摘出の前と後で骨盤内臓神経の起始部を電気刺激し、摘出後も膀胱内圧が電気刺激に同期して5cm水銀柱以上の上昇があった場合に神経温存と判定する。術後3ヶ月と12ヶ月に再度、尿流動態検査を施行する。術前の膀胱機能評価と比較することで術中の電気生理学的解析との相関性を検討する。

4. 研究成果

研究1：膣遠位側とVULを含んだ領域の断面図を図2に示している。図2Aの尿道を含んだ四角部分の組織所見を図2Bに示している。膣外側と肛門挙筋の壁側を連絡するように太い結合織の束が走っており、その腔側に

は深子宮静脈が走っていた。その周囲には神経線維が多数存在していることが明らかであった。さらに、いわゆる其靭帯神経血管部の組織図を図3に示すが、肛門挙筋を覆う壁側筋膜に連続するかたちで神経血管束が走行していることが組織所見で明らかとなり、さらに同部位には多数のグングリオン(赤の点)が存在することが明らかとなった。

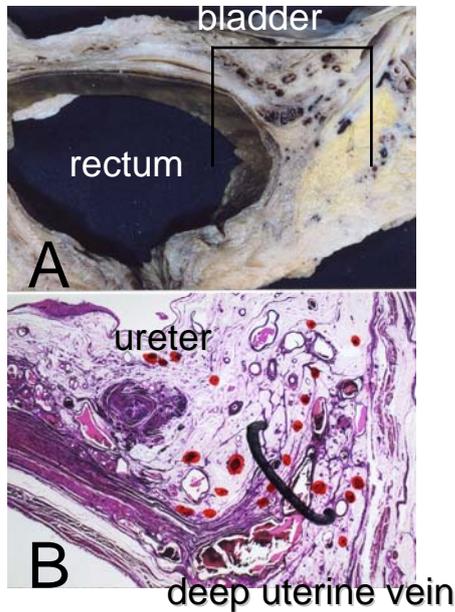


図2

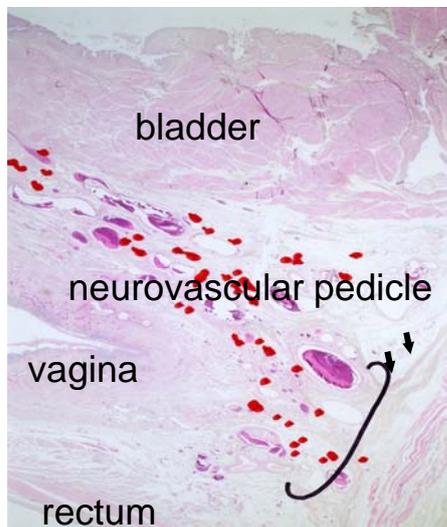


図3

グングリオンマッピングを行うためにホルマリン固定標本6体から左右合わせて8検体で解析を行った。膀胱子宮靭帯後層には神経節は389個から732個の範囲(中央値:561)で認められ、この領域に多数の神経節が存在することが初めて明らかになった。そのうち、48%の神経節は静脈群の内側または腔側に

みられ、19.2%は静脈群間に、13%は静脈群の外側に、19.8%は背側に認めた。

研究2：東北大学病院にて広汎子宮全摘出術を施行した40例(左右で75側)を対象に、VUL後層を術中電気刺激し、骨盤内蔵神経の走行を確認した(図4)。電気刺激で膀胱内圧の上昇を認めたものを+とすると、神経の分布は、後層内+後層背側+が51例(69%)、後層内-背側+が11例(15%)、後層内+背側-が12例(16%)、後層内-背側-が0例(0%)であった。後層内+背側-の12例では、全例で神経温存が不可能であった。一方、後層内+または後層内-で背側+では、61%で神経温存が可能であった。

術後に排尿機能評価を行った39例について、神経温存と尿流量動態検査について解析した。術中電気刺激により神経温存が確認された症例29例をA群、子宮摘出術後に電気刺激で反応が得られなかった症例10例をB群とし比較した。3ヵ月後、12ヵ月後の排尿筋圧はA群において有意に良好であった。腹圧加重、排尿状態、残尿においても電気刺激の結果と有意に相関しており、術中刺激の評価は、術後排尿機能評価や神経温存術式の評価に妥当であることが示唆された。

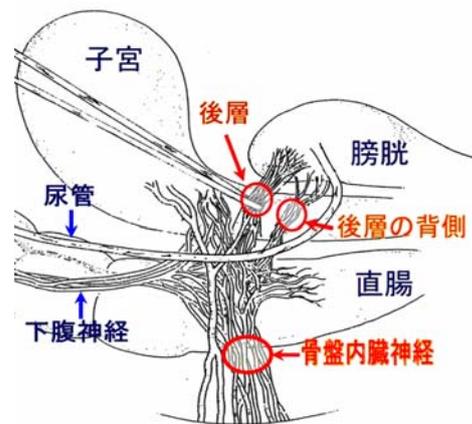


図4 骨盤内蔵神経の走行の模式図

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)

[雑誌論文] (計3件)

① Fetal development of the human gubernaculum with special reference to the fasciae and muscles around it.

Niikura H, Okamoto S, Nagase S, Takano T, Murakami G, Tatsumi H, Yaegashi N. Clin Anat. 2008 Sep;21(6):547-557. 査読有

② Vesicouterine ligament contains abundant autonomic nerve ganglion cells:

the distribution in histology concerning nerve-sparing radical hysterectomy.

Katahira A, Niikura H, Ito K, Takano T, Nagase S, Murakami G, Yaegashi N. Int J Gynecol Cancer 2008; 18:193-198. 査読有

③Surgical anatomy of intrapelvic fasciae and vesico-uterine ligament in nerve-sparing radical hysterectomy with fresh cadaver dissections.

Niikura H, Katahira A, Utsunomiya H, Takano T, Ito K, Nagase S, Yoshinaga K, Tokunaga H, Toyoshima M, Kinugasa Y, Uchiyama E, Murakami G, Yabuki Y, Yaegashi N. Tohoku J Exp Med. 2007; 212: 403-413. 査読有

〔学会発表〕（計1件）

①新倉仁、膀胱子宮靱帯後層周辺における自律神経の走行と神経節の分布—術中自律神経電気刺激の利用と解剖学的検討—、第42回日本婦人科腫瘍学会教育シンポジウム骨盤の局所解剖と機能温存手術、2007.6.30、東京

6. 研究組織

(1) 研究代表者

永瀬 智 (NAGASE SATORU)

東北大学・病院・講師

研究者番号：00292326

(2) 研究分担者

新倉 仁 (NIIKURA HITOSHI)

東北大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：80261634

吉永 浩介 (YOSHINAGA KOUSUKE)

東北大学・病院・助教

研究者番号：40343058

村上 弦 (MURAKAMI GEN)

札幌医科大学・病院・教授

研究者番号：30157747

八重樫 伸生 (YAEGASHI NOBUO)

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：00241597

(3) 連携研究者

村上 弦 (MURAKAMI GEN)

札幌医科大学・病院・教授

研究者番号：30157747