

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K09201

研究課題名(和文) 直腸切除後排便障害の予防と治療のための主観的・生理学的・解剖学的な病態解明

研究課題名(英文) Subjective, physiological and anatomical pathogenesis of LARS (Low anterior resection syndrome: defecation disorder after rectal resection) for prevention and treatment.

研究代表者

秋月 恵美 (Akizuki, Emi)

札幌医科大学・医学部・助教

研究者番号：20404626

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：直腸切除後排便障害(LARS)の発症および重症度に関連する因子、そして予防・治療法を明らかにすることを目的に下部直腸癌・肛門温存手術症例550例を対象に研究を行った。日本語版LARS scoreとそのvalidation報告を論文発表した。また、従来LARS評価に頻用されてきた便失禁スコアのCCISではなく、LARSのスクリーニングにはLARS score使用を推奨することも論文報告した。LARSには年齢が関連し、高齢者ではLARSが軽度となる傾向を認めること、肛門内圧と術後LARSが関連しないことから、高齢や肛門内圧低値のみを根拠に肛門温存手術を回避するべきではないことを論文報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

LARSの診断方法やリスク因子に関する研究は途上であり、予防や治療に関する知見も十分ではない。本研究ではこれまで多くの外科医が使用してきたCCIS単独使用によるLARS診断が不十分であることを示し、LARSスコア使用を強く推奨する根拠を提示した。また、肛門温存手術の適応に関して、年齢・肛門内圧の関連を示し、高齢者や肛門内圧低値の患者にも肛門温存手術の有用性を示すことができた意義は大きい。これらの報告は手術手技に関するシンポジウムでも行っており、LARSに不慣れな外科医に対して、術後は腫瘍学的な短期・長期成績だけでなく機能温存・術後排便障害を継続診療する重要性を広く伝えることに貢献できた。

研究成果の概要(英文)：A total of 550 patients with lower rectal cancer and anorectal sparing surgery were studied to identify factors associated with the development and severity or prevention/treatment of defecation disorder after rectal resection (LARS). We published the Japanese version of the LARS score and its validation report in a scientific journal. The LARS score was recommended for screening LARS instead of CCIS, a fecal incontinence score that has been frequently used for LARS evaluation. We also reported that elderly patients tend to have milder LARS and that postoperative LARS does not correlate with anal pressure, suggesting that anal preservation surgery should not be avoided solely on the basis of high age or low anal pressure.

研究分野：消化器外科

キーワード：直腸切除後症候群 排便障害 直腸癌 術後合併症 QOL 大腸外科

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、直腸癌手術の肛門温存率は増加している。この背景には直腸癌病理の理解に伴う下部直腸や肛門管での切除断端距離の短縮や CME の概念の普及、腹腔鏡手術などの外科技術の進歩、低位前方切除術(Low Anterior Resection: LAR)に加えて括約筋間直腸切除術(Intersphincteric resection: ISR)など新しい術式の開発・普及が存在する

肛門温存手術後に生じる多彩な排便障害は Low Anterior Resection Syndrome (LARS) と呼ばれる。2012 年に直腸癌術後排便障害を便失禁以外の症状も含めた 5 つの質問により排便機能をスコアリングし LARS の診断と重症度分類をを目的とした Low Anterior Resection Syndrome score (LARS スコア) が報告された (Emmertsen KJ, et al. Ann Surg 2012;255:922-928)。LARS スコアは「頻便」「便意切迫」「残便感」「ガス失禁」「便失禁」の 5 つの症状の程度を患者自身が選択し、その合計点から LARS の重症度を判定する。LARS スコアの使用により複雑な症状を呈する LARS を定型的に診断することが可能となり、今後の LARS 治療が大きく進展することが期待されている。

しかし、的確な治療のための LARS の病態解明はいまだ不十分である。LARS 発症に関わる要素としては直腸剥離・神経損傷・括約筋切除やに伴う「肛門括約筋や骨盤底筋群の機能変化」、直腸切除後の「Neo Rectum の機能不全」、さらに生来の腸管運動の過敏性や食事摂取などの外的刺激などが複雑に関わっていると予想されている。LARS スコアによる患者のスクリーニングと、生理学的・解剖学的知見に基づく客観的評価を合わせることで、LARS の病態を明らかにし、治療や予防的な付加手術などの研究・開発が可能となるはずである。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は LARS の病態を明らかにし、治療と予防につなげることである。そこで、本研究では 主観的評価、に加えて 生理学的評価；肛門および Neo Rectum の直腸肛門内圧測定や筋電図測定、解剖学的評価；骨盤 MRI による括約筋と骨盤底筋の計測、および、大腸 3D-CT による Neo Rectum の形態把握、カダバー検体により手術に伴う肛門管や骨盤底筋群、神経損傷の解明を行う

最終的にはこの結果から、1) リハビリテーションおよび薬物療法、2) ハイリスク症例の予測、3) 新たな付加手術の考案を行う。

本研究は重度の LARS を生じている直腸癌術後患者へ有効な治療を提供する一助となることを目的としている。

### 3. 研究の方法

LARS の症状別分類「肛門機能障害」と「Neo Rectum 機能障害」；LARS スコアの項目別の集計および他スコアとの比較により各患者を症状別に 2 つに分類し、これをもとに後述の病態解析を行う。

生理機能評価；肛門機能評価として直腸肛門内圧測定、肛門管筋電図測定を行う。Neo Rectum 評価として、Neo Rectum 内圧評価、腸管筋電図による腸管緊張の評価を行う。

解剖学的評価；肛門機能評価として術前後の MRI および CT 画像による括約筋・肛門挙筋・骨盤底筋群計測。Neo Rectum の評価として術前術後大腸 3DCT による術前の S 状結腸および術後 Neo Rectum の形態評価。さらにカダバー検体を使用した ISR 手術により手術操作に伴う温存筋肉や神経の検証、ホルマリン検体切り出しによる検証を行う。

### 4. 研究成果

下部直腸癌手術で肛門温存症例 550 例(2016-2018 後ろ向きデータ収集、2019 年以降前向きデータ収集)を行い、患者背景、術式、各種手術手技、指導介入の有無から直腸切除後排便障害：LARS の発症および重症度に関連する因子を検討した。

はじめに、日本語版 LARS score の validation 報告を学会及び論文で発表した (Akizuki E, et al. *World J Surg* 2018)。さらに LARS 評価には LARS score を使用することが重要であり、従来 LARS 評価に頻用されてきた便失禁スコアの CCIS では排便障害が検出されない症例が 4 割存在すること、LARS のスクリーニングには LARS score 使用を推奨することも論文報告した (Akizuki E, et al. *World J Surg* 2022)。

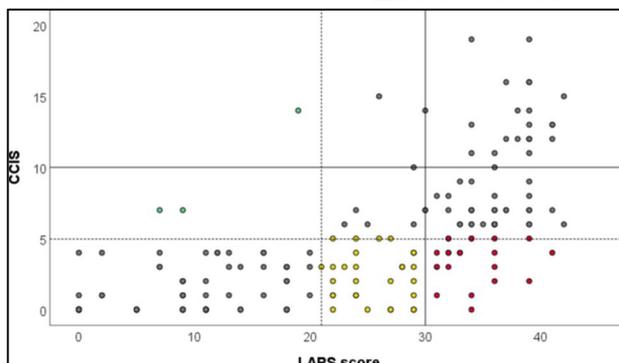


図 1) LARS score と CCIS の関連(散布図)

LARSには年齢が関連し、高齢者ではLARSが軽度となる傾向を認め、これを論文報告した(Korai T, Akizuki E, et al. *Ann Gastrointest Surg* 2021)。一方で、同一術式・同年代でもLARSの経過が大きく異なる症例も散見された。

前向き観察研究としてLARS治療介入を要する超低位前方切除および括約筋間直腸切除術を行った患者の術前および術後の排便状況、肛門内圧を継続集積し症例数は209例となった。特に経肛門アプローチを施行し人工肛門閉鎖後1年を経過した136例のデータを解析し、学会報告を行った。本報告は手術手技に関するシンポジウムで行っており、手術の短期・長期成績だけでなく機能温存・術後排便機能の重要性を広く伝えることができた。

今後の課題としては、術前からのBFT併用による肛門内圧低下の軽減効果とLARSへの影響の検証、またLARS予防・治療のための生活習慣・食習慣の指導や薬剤使用のフロー作成、メンタルサポート体制の構築、などが挙げられる。また、本研究で得られた知見から手術操作で注意を要する解剖学的構造を検討し、カダバー解剖および手術ビデオ解析、MRI解析から臨床応用の可能性を検討中である。

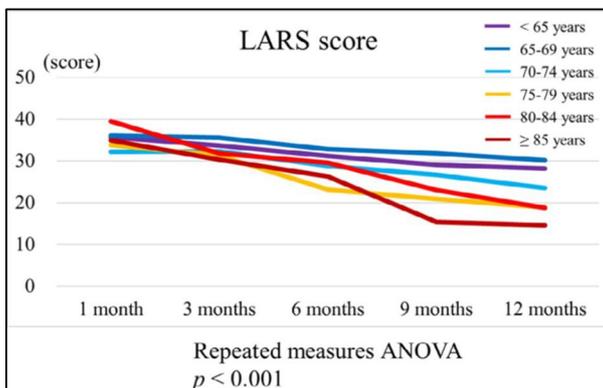


図2) 年齢別に見たLARS scoreの術後経過

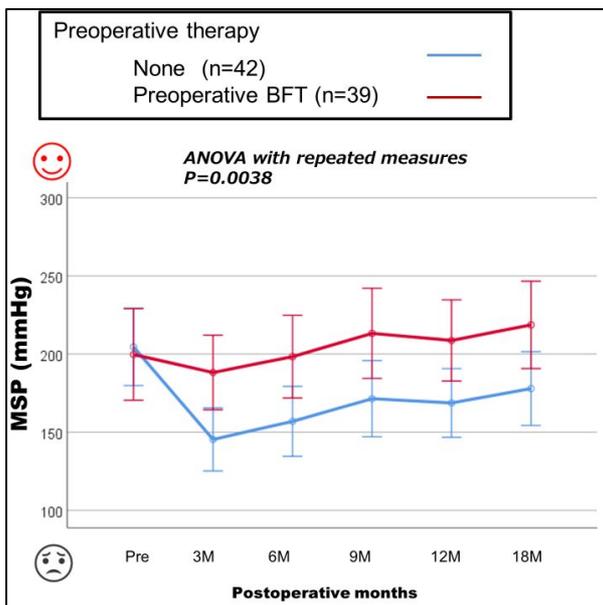


図3) 術前BFT施行の有無による術後肛門内圧の差

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 秋月恵美、沖田憲司、奥谷浩一、三代雅明、石井雅之、三浦亮、市原もも子、古来貴寛、近藤裕太、竹政伊知朗	4. 巻 46
2. 論文標題 直腸癌術後の排便障害（LARS）の診断と治療	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 消化器外科	6. 最初と最後の頁 891-898
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Emi Akizuki , Kenji Okita , Ai Noda , Tetsuhiro Tsuruma , Hidefumi Nishimori , Kenichi Sasaki , Masami Kimura , Toshihiko Nishidate , Koichi Okuya , Atsushi Hamabe , Masayuki Ishii , Ichiro Takemasa Affiliations	4. 巻 46
2. 論文標題 Clinical Utility and Characteristics of the LARS Score Compared to the CCI	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 World Journal of Surgery	6. 最初と最後の頁 925-932
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00268-021-06405-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 秋月恵美、沖田憲司、奥谷浩一、石井雅之、浜部敦史、竹政伊知朗	4. 巻 76
2. 論文標題 直腸癌に対する肛門温存手術に必要な肛門管解剖	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 手術	6. 最初と最後の頁 735-745
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Korai Takahiro, Akizuki Emi, Okita Kenji, Nishidate Toshihiko, Okuya Koichi, Sato Yu, Hamabe Atsushi, Ishii Masayuki, Nobuoka Takayuki, Takemasa Ichiro	4. 巻 6
2. 論文標題 Defecation disorder and anal function after surgery for lower rectal cancer in elderly patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 101-108
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ags3.12505	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 秋月恵美、奥谷浩一、野田愛、三代雅明、石井雅之、三浦亮、市原もも子、古来貴寛、豊田真帆、竹政伊知朗
2. 発表標題 Trans-anal approachを併用したhybrid robotic surgeryによる ISRの短期・長期成績と術後排便機能
3. 学会等名 第78回日本大腸肛門病学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Emi Akizuki, Kenji Okita, Koichi Okuya, Masaaki Miyo, Ryo Miura, Momoko Ichihara, Takahiro Korai, and Ichiro Takemasa
2. 発表標題 Postoperative bowel function and short-term results of hybrid robotic surgery for locally advanced rectal cancer
3. 学会等名 第78回日本消化器外科学会定期学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 秋月恵美、沖田憲司、奥谷浩一、三代雅明、石井雅之、三浦亮、市原もも子、古来貴寛、竹政伊知朗
2. 発表標題 直腸切除術後排便障害（LARS）に対する 術前からのアプローチと今後の課題
3. 学会等名 第123回日本外科学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 秋月恵美、沖田憲司、奥谷浩一、三代雅明、石井雅之、三浦亮、市原もも子、古来貴寛、竹政伊知朗
2. 発表標題 直腸切除術後排便障害（LARS）への早期介入の有用性と今後の課題
3. 学会等名 第77回日本大腸肛門病学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 秋月恵美, 沖田憲司, 西舘敏彦, 奥谷浩一, 浜部敦史, 石井雅之, 今村将史, 信岡隆幸, 永山稔, 伊東竜哉, 竹政伊知朗
2. 発表標題 直腸癌術後排便障害における括約筋切除の影響
3. 学会等名 第20回日本消化器外科学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 秋月恵美, 沖田憲司, 奥谷浩一, 佐藤雄, 浜部敦史, 石井雅之, 三浦亮, 古来貴寛, 竹政伊知朗
2. 発表標題 直腸癌術後のLARSに対する評価と治療; 術前バイオフィードバック療法の効果
3. 学会等名 第122回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 秋月恵美, 沖田憲司, 西舘敏彦, 奥谷浩一, 佐藤雄, 浜部敦史, 石井雅之, 三浦亮, 古来貴寛, 竹政伊知朗
2. 発表標題 括約筋間直腸切除術の術後排便機能障害に影響を与える因子の解析
3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Emi Akizuki, Kenji Okita, Toshihiko Nishidate, Koichi Okuya, Yu Sato, Atsushi Hamabe, Masayuki Ishii, Ryo Miura, Takahiro Korai, Ichiro Takemasa
2. 発表標題 The effect of preoperative bio-feedback training in LARS after ISR
3. 学会等名 第76回日本消化器外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秋月恵美、沖田憲司、西舘敏彦、奥谷浩一、佐藤雄、浜部敦史、石井雅之、古来貴寛、村松里沙、竹政伊知朗
2. 発表標題 括約筋間直腸切除術後のLARSに対する治療；術前バイオフィードバック療法の効果
3. 学会等名 第76回日本大腸肛門病学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秋月恵美、沖田憲司、西舘敏彦、奥谷浩一、浜部敦史、石井雅之、里吉哲太、三浦亮、古来貴寛、今村将史、信岡隆幸、竹政伊知朗
2. 発表標題 高齢における下部直腸癌術後排便障害の実態
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Emi Akizuki, Kenji Okita, Toshihiko Nishidate, Koichi Okukya, Atsushi Hamabe, Masayuki Ishii, Tetsuta Satoyoshi, Masafumi Imamura, Takayuki Nobuoka, Ichiro Takemasa
2. 発表標題 Low anterior resection syndrome (LARS) and the effect of preoperative bio-feedback therapy
3. 学会等名 第75回日本消化器外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋月恵美、沖田憲司、西舘敏彦、奥谷浩一、浜部敦史、石井雅之、野田愛、鶴間哲弘、西森英史、佐々木賢一、木村雅美、竹政伊知朗
2. 発表標題 LARS scoreの有用性と今後の課題：多施設共同前向き観察研究の結果
3. 学会等名 第75回日本大腸肛門病学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Emi Akizuki, Kenji Okita, Toshihiko Nishidate, KEmi Akizuki, Kenji Okita, Toshihiko Nishidate, Koichi Okuya, Atsushi Hamabe, Masayuki Ishii, Ichiro Takemasaoichi Okuya, Atsushi Hamabe, Masayuki Ishii, Ichiro Takemasa
2. 発表標題 Postoperative course of LARS after lower rectal cancer surgery
3. 学会等名 ISUCRUS 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋月恵美、沖田憲司、西館敏彦、奥谷浩一、碓井彰大、 浜部敦史、石井雅之、里吉哲太、竹政伊知朗
2. 発表標題 術前からの骨盤底筋リハビリテーション導入による直腸癌術後排便障害に対する取り組み
3. 学会等名 第74回日本大腸肛門病学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秋月恵美、奥谷浩一、西館敏彦、沖田憲司、 野田愛、植木知身、向谷充宏、太田盛道、鶴間哲弘、西森英史、 斎藤慶太、佐々木賢一、孫誠一、木村雅美、竹政伊知朗
2. 発表標題 直腸癌術後排便障害の診断におけるLARS scoreの有用性に関する多施設共同前向き観察研究
3. 学会等名 第81回日本臨床外科学会総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	竹政 伊知朗  (Takemasa Ichiro)  (50379252)	札幌医科大学・医学部・教授    (20101)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	奥谷 浩一  (Okuya Koichi)  (70457703)	札幌医科大学・医学部・助教    (20101)	
研究分担者	沖田 憲司  (Okita Kenji)  (70517911)	札幌医科大学・医学部・助教    (20101)	
研究分担者	西舘 敏彦  (Nishidate Toshihiko)  (80404606)	札幌医科大学・医学部・助教    (20101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関