

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08129

研究課題名(和文) 内臓の筋膜と靭帯のメゾ解剖学的解析：鏡視下手術と画像診断への応用をめざして

研究課題名(英文) Meso-anatomical analyses of visceral fasciae and ligaments: aiming at application to the endoscopic surgery and the imaging diagnosis

研究代表者

秋田 恵一 (AKITA, Keiichi)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：80231819

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：鏡視下手術時代に対応した詳細で臨床応用しやすい解答の提供を試みた。1)食道周囲では、切除可能な範囲の検討ならびに十分なリンパ系の郭清について検討した。2)膵臓への神経叢の枝の空間的配置について解析を行った。3)腎の動きと尿管の形態の変化と腎筋膜の関係について画像診断学的解析を行った。4)肛門管の前方における平滑筋の広がりについて解析を行なった。

解剖学的解析と組織学的解析に加えて画像診断学的解析も行い、マクロ解剖学とミクロ解剖学の中間領域であるメゾ解剖学についての研究の発展に貢献してきた。臨床各科との協働作業を通して、研究成果が手術法の開発や画像診断の発展に還元することができた。

研究成果の概要(英文)：We attempted to provide answers that are easy to apply clinically in detail corresponding to the era of endoscopic surgical operations. 1) In the surroundings of the esophagus, the range that could be resected and the sufficient lymphatic dissection were examined. 2) Spatial arrangement of branches of the pancreatic plexus was analyzed. 3) Imaging diagnostic analysis of kidney movement, ureteral morphological change and renal fascia were examined. 4) The distribution of the smooth muscle anterior to the anal canal was analyzed.

Thus, in combination with anatomical, histologic and imaging diagnostic analyses, the authors have contributed to study about the research area of the meso-anatomy, which could be defined as an intermediate research area between macroscopic and microscopic anatomy. Through collaborative works with clinical departments, we were able to return research results to the developments of the operation procedures and imaging diagnoses.

研究分野：医歯薬学

キーワード：解剖学 外科 放射線科学 筋膜 靭帯

1. 研究開始当初の背景

(1) はじめに

鏡視下手術時代、解剖学は新しい分野が求められている。それはメゾ(中間)レベルの解剖学である。

次のようなことが、これまで求められてきている。臨床医の求めるメゾレベルに含まれる構造のうち、本研究では内臓にみられる『筋膜』と『靭帯』について明らかにすること。これらの構造をマクロ的に観察し、ミクロ的な構造の分布と広がり解析することで、『筋膜』と『靭帯』が内臓において果たす機能や役割を明らかにすること。さらに、『筋膜』と『靭帯』の構造を、画像診断技術によって可視化するための基盤を構築することで、これまでの機能温存のみならず、機能維持、機能修復といった加齢性変化に対応する予防医学に貢献する解剖学の構築を目指すこと。

(2) 臨床解剖学について

『臨床解剖学』という分野は、臨床医とくに外科系各科や放射線科の医師が必要とする解剖学的構造を明確にし、臨床医を支える解剖学的基盤づくりという役割がある。それと同時に、どうしてこのような構造が作られているのか、機能を構築するためにはどのような構造が良いのかを明らかにすることも『臨床解剖学』の重要な役割である。臨床においては、細胞レベルの研究はもちろん重要であるが、臨床手技や画像診断のためにはまず肉眼で見られるレベルの解剖学的構造を明らかにすることが重要であることは言うまでもない。多くの手術は肉眼レベルで行われるため、血管・リンパ管、神経の配置を肉眼解剖学的に明らかにするという研究が、多くの手術手技の開発や画像診断の進歩に貢献してきた。

しかし、近年の手術技術やそれらを支える医療機器、デバイスの発達は、これまで解剖学が担ってきた役割を一変させた。胸腔鏡、腹腔鏡、関節鏡など、鏡視下手術が広く普及するようになると、手術で見られる構造は肉眼で見るとはるかに詳細になった。そしてルーペや手術用顕微鏡で見るとはるかに広い視野で見られるようになったのである。つまり、私たちの眼があたかも30倍良くなったような時代になったのである。

このような時代になり、機能温存に加えて、低侵襲がさらに進歩した。これまでより切除範囲を狭めながら必要最小限の範囲を除去し、神経をより多く残すことができるようになった。使用するデバイスが精細化したために、手技も繊細になったので、手術の際に視認しうる膜の厚さや層の数、結合組織等の線維量も増大したのである。そのため、これまでの解剖書では十分とはいえなくなった。つまり我々は、掘り所とするべき詳細な地図を失ったのである。

(3) メゾ解剖学について

解剖学は、これまで肉眼レベルまたはせいぜい手術用顕微鏡レベルを扱うマクロ解剖学と、光学顕微鏡レベルならびにそれ以上に細かいレベルを扱うミクロ解剖学という区分で分けられていた。しかし、我々は今「鏡視下手術時代の解剖学」が求められている。すなわち中間のレベル、マクロやミクロに対応させるならばメゾ(meso)レベルの解剖学が求められているのである。

我々の研究室には、常に多くの臨床医から疑問が寄せられている。これらの疑問を大きく整理すると、『筋膜』と『靭帯』という2つの言葉に集約することができる。運動器では『筋膜』と『靭帯』という言葉は理解しやすいと考えられている。しかし、烏口上腕靭帯という肩関節にある靭帯は、一般の運動器における靭帯のイメージとはかなり異なることを明らかにした。つまり非常に柔らかい構造であり、様々な関節運動に適合させる構造であったのである。この靭帯の研究では、マクロ的な肩関節の解剖学的観察から、ミクロ的な靭帯の組織学的観察までを行い、その役割についても言及してきた。我々のメゾ解剖学的な視点やアプローチは、このようにして作られてきたのである。

(4) 本研究の意義

これまで、手術のための解剖学的研究といえば、『癌の根治手術のための解剖』であった。その重要性については改めて言うまでもない。しかし、これからの超高齢社会を見据えたとき、機能温存だけでなく、機能維持ならびに機能修復のための外科手術も非常に重要となる。その代表が直腸脱、子宮脱などに代表される骨盤底手術であろう。

我々は、内臓における加齢変化においては、『筋膜』と『靭帯』と呼ばれる支持構造が重要な役割を果たすと考えている。加齢を病態ではなく、正常の一断面ととらえることにより、その変化を予測し、さらには予防も含めた機能維持、機能修復を目指すことができる。

構造を明らかにし、加齢性変化のメカニズムを考察することにより、画像診断による予防医学的基盤をつくることも可能になるはずである。高度の高齢社会において、本研究の成果は大きな意味を持つと考える。

2. 研究の目的

我々は、身体中どこにおいても同じような視点やアプローチによって解析できると考えて本研究を行うことにした。本研究において、我々は、内臓の『筋膜』と『靭帯』の解明に挑戦したいと考えた。『筋膜』とはFasciaつまり『包むもの』すべてを指している。また、『靭帯』とはLigamentつまり『結びつけるもの』すべてを指している。本研究では、様々な疑問の中から次の7つを選び、解析を進めることとした。

手術時に食道後部に見られるという筋膜について

Treitz 靭帯（十二指腸堤靭帯）の形態と付着について

Gerota 筋膜（腎筋膜と同じとされることもある）の層構造について

直腸後部の Hiatal ligament（裂孔靭帯）の分布について

骨盤隔膜筋膜の広がり和本態について

いわゆる基靭帯の構造について

恥骨尿道靭帯、恥骨膀胱靭帯の構造と広がりについて

いずれの課題も臨床的に重要とされ、非常に古くから認識されているにも関わらず、いまだに十分明らかであるとは言いがたい。そして鏡視下手術によって、それらの構造の理解の必要性が高まっている。それは、安全な手術手技の開発に役立たせることができる。さらに、構造を明らかにするだけでなく、その存在を画像診断学的に可視化することを試み、時間軸を加えて加齢性変化についても明らかにする。

3. 研究の方法

本研究における標本の観察・解析手法は、以下に整理できる。

正確かつ精細なマクロ解剖を行う。本研究専用の解剖体を用い、解剖部位が重ならないように割り当てを行い、写真にて記録しながら解剖を行う。Variation 等も考慮し、少なくとも 10 体について行う。

解剖対象である『筋膜』や『靭帯』を採取し、組織学的解析を行う。切片を、Masson-Trichrome 染色にて線維性結合組織を観察し、Elastica van Gieson 染色にて弾性線維の有無を確認する。次に、抗平滑筋抗体ならびに抗 collagen type I 抗体、抗 collagen type II 抗体を用いて免疫組織化学的染色を行い、組織の性質ならびにその広がりを確認する。

膜性構造ならびに靭帯構造の存在が見出された時には、その広がりや付着部位を確認する必要がある。そのために、Epoxy 樹脂によるプラスティネーションによって、約 3mm 厚の標本作製する。この方法は、比較的広い範囲に渡ったスライス標本作製することができ、透明化されているので、膜性構造ならびに靭帯構造の付着部位の観察に優れている。しかし、このプラスティネーション標本作製には、大きさにもよるが約 1 か月～1 か月半の時間を要する。

以上のような観察・解析を通じて、『筋膜』と『靭帯』の構造や、組織学的性質、広がりなどを理解できる。さらには、その周囲の血管、神経等の観察も行うことができる。上記～の結果を基に、研究室と共同研究を行っている臨床各科の医師や、そこから来てい

る多くの大学院生らとディスカッションを行い、更なる結果の採取の必要性等について検討を行う。さらに、研究分担者の放射線科医とともに、解剖所見と画像所見との比較を行い、画像診断的に可視化することを目指す。また、診断をするために必要な構造の空間的位置関係を明らかにする。

これらの同じ研究手法と研究体制により、研究期間全体で研究を進めていく。ただし、これらのフィードバックをもとに解剖学研究を補正、追加していく。研究の進展に応じて、画像診断学的検討ならびに臨床研究からのフィードバックの割合を増加させていくことにする。

解剖と肉眼解剖学的観察は、主として申請者と申請者所属機関の教職員、大学院生が実施する。申請者は、解剖に関する技術、経験ともに十分であり、本研究の遂行には問題ない。観察対象部位ごとに担当する大学院生を決め、申請者が直接指導しながら観察を進める。さらに、組織学的観察用標本ならびにプラスティネーション標本作製する部位の採取を行う。

組織学的標本作製は、その経験が十分ある教室の職員研究協力者の山口久美子が担当する。

プラスティネーション標本作製は、これまで多くの標本作製を行ってきた研究協力者の那須久代が担当する。非常に特殊な技術を要するが、十分な経験があり、本研究を十分遂行できる。

画像学的解析については、臨床画像診断において非常に豊富な経験があり、十分に画像データにアクセスできる奥田逸子が研究分担者として参加する。奥田逸子は、加齢画像の解析についても非常に多くの経験があり、本研究を遂行するにあたり、必要不可欠な人材であり、重要な役割を果たす。

臨床研究グループには、それぞれの臨床科における十分な経験と研究実績のある方々が参加する。

このグループから、解剖学的、画像診断学的アドバイスやニーズなどをいただき、研究に反映させていく。

その他の臨床医たちは、これまで申請者との共同研究の経験があり、定期的に意見交換をしており、本研究においても重要な役割を果たす。

以上のような理由で、この研究グループを組織し、本研究を遂行することとなった。

4. 研究成果

(1) 鏡視下手術時代の今は、人体構造をマクロ的に観察し、ミクロ的に構造の分布と広がりを解析する、メゾ（中間）レベルの解剖学が求められている。臨床医の求めるメゾレベルに含まれる構造のうち、内臓にみられる

『筋膜』と『靭帯』について明らかにすることを目的とした。

本研究では、まず、以下の7つの課題について解析を進めた。

手術時に食道後部に見られるという筋膜について。

Treitz 靭帯（十二指腸堤靭帯）の形態と付着について。

Gerota 筋膜（腎筋膜と同じとされることもある）の層構造について

直腸後部の Hiatal ligament(裂孔靭帯)の分布について。

骨盤隔膜筋膜の広がり和本態について。いわゆる基靭帯の構造について。

恥骨尿道靭帯、恥骨膀胱靭帯の構造と広がりについて。

主に膀胱周囲の筋膜の構造ならびに直腸・肛門管の周囲の構造についての解析を進めてきた。また、食道後部の筋膜については、その周囲構造との関係についてまとめられるところになってきた。

具体的な解析方法は、まず精細なマクロ解剖を行い写真にて記録した。次に、『筋膜』と『靭帯』の組織切片を作製し、Masson-Trichrome 染色にて線維性結合組織を観察し、Elastica van Gieson 染色にて弾性線維の有無を確認した。さらに、比較的広い範囲の膜性構造と靭帯構造の広がりや付着部位を確認するために、Epoxy 樹脂によるプラスチック標本を作製した。また、『筋膜』と『靭帯』の画像診断的可視化を目指し、解剖所見と画像所見の比較を行った。

これらの解析結果から、『筋膜』や『靭帯』と呼ばれている構造の組織学的性質とその空間的分布が明らかになりつつある。また、その周囲構造との関係についても範囲を広げて観察を進めている。

食道の後部の筋膜の構成については、これまでその存在は知られてはいたが、実態があまりわからないままであった。我々は、診断画像データからその本態について考えてみた。それにより、この膜は、特別にあらわれた膜であるというよりは、壁側胸膜の伸びたものであることがわかってきた。これらについては、解剖体でも確認することができた。しかし、膜については存在を確認するというだけでは研究として不十分である。そのため、3次元的配置や、胸管・リンパ管系についても明らかにするべく、3D 立体イメージを明らかにし、発表した。

膀胱背側の構造についての研究の一部は、膀胱取り扱い規約の会議などで報告し、膀胱外科の疑問に対する答えとして活用することができた。これらを、普遍的で一般化できる形で形態の理解を進めるべく、研究を進め、総説の形で示してきた。他の領域の研究についても、同様に並行して進めており、当初の計画通りに研究を進展させることができた。

(2)食道の後部の筋膜については、古くから

言われてきているが、その本態については十分に明らかにされてこなかった。しかし、これが Morozow 靭帯（間膜）と古くからいわれてきたものだということが確認され、さらにそれが左右の壁側胸膜が正中で付着して出来上がったものであることを明らかにした。これをさらに頭側方向にまで範囲を拡大し、縦隔の区分に対しての一般化される筋膜の存在について明らかにするべく検討を進め、講演や総説などで、外科医に伝えるとともに、新たな手術の術式の開発を試みてきた。

直腸周囲の構造については、肛門挙筋と直腸との直接付着の形態についての解析を行い、直腸縦走筋に連続する平滑筋構造が、広く直腸周囲の横紋筋と関わりあっていることを明らかにした。この平滑筋がどのように広がっているのかについて、明らかにするべく検討を進めた。女性において、膣の筋層と肛門挙筋との関係を明らかにしたいと検討を進めてきたが、男性と女性ではかなり前方の構造が異なることが明らかになった。よって、まずは男性の構造について明らかにした。

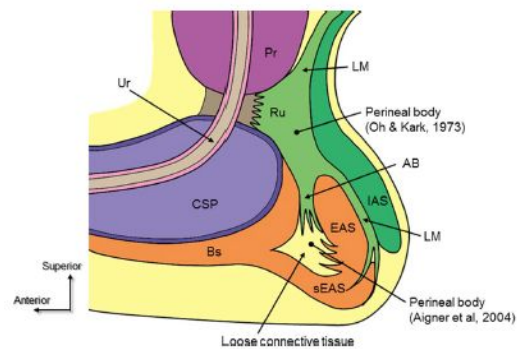


Fig. 5 Region anterior to the anal canal. This region was mainly occupied by smooth muscles (IAS, LM, Ru, AB) and skeletal muscles (EAS, sEAS, Bs). These muscles were alternately arranged. AB continued from LM, ran downward between Bs and EAS and terminated in loose connective tissue. The abbreviations are explained in Fig. 1

Nakajima et al. (2017)

膀胱周囲の構造については、Treitz 靭帯の構造についての検討をおこなってきた。この検討によって、Treitz 靭帯がその走行において捻じれ構造をもつこと、そして、それによって、周囲の神経の走行に影響を与えている、つまりこの靭帯があることによって、神経が直接到達することのできない領域があることを明らかにした。これらのことを膀胱外科関係の学会などで報告し、まとめているところである。

腎筋膜についても、手術所見の検討、組織学的検索、肉眼解剖学的検索を合わせて、思考実験を繰り返し、モデルの構築を行った。その結果、これまでの尿管の第一狭窄部位についての理解が十分ではなく、これまで考えられているところより低いことが明らかになった。このことについては、CT 画像と合わせて結果をまとめた。

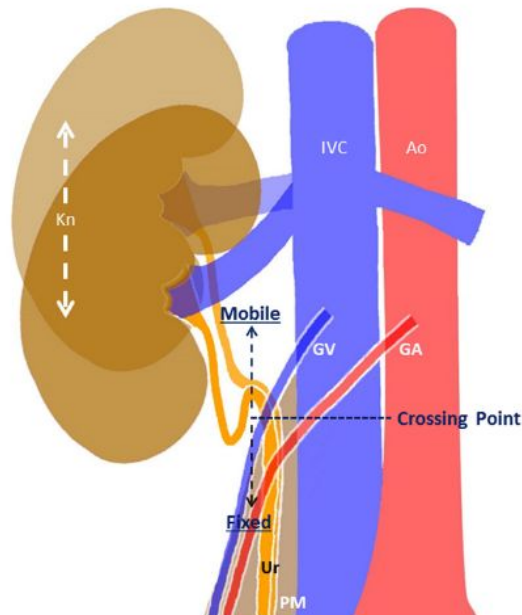


Fig. 8 Mechanism of causing kinking. Kinking arises as a consequence of the ureter adjusting length when the kidney descends. Kinking is seen at the area where the ureter is relatively mobile, that is, where it runs in the perirenal space. The boundary of the perirenal portion of the ureter can be determined approximately by finding the level of the CP. Kn kidney, IVC inferior vena cava, Ao aorta, GA gonadal artery, GV gonadal vein, PM psoas major muscle, Ur ureter

Kamo et al. (2016) Surg. Radiol. Anat.

これらの研究は並行して進められた。

(3) 本研究の最終年度では、それまで行っていた研究を発展させ、

食道周囲に見られる筋膜ならびにリンパ系の解析

膵臓に分布する神経の解析

腎(Gerota)筋膜の層構造の解析

肛門管周囲の靭帯構造の解析

会陰筋群の解析

などを中心に行い、まとめてきた。これらの研究は、鏡視下手術時代において、やはり多くの外科医等から疑問が寄せられており、より詳細で、それでいて臨床応用しやすい形での解答を求められる部分である。

食道周囲の筋膜については、その剥離、切除可能な範囲について検討し、その時にリンパ系の郭清を十分に行えるかについても検討し、論文発表を行った。

膵臓への神経分布については、単に神経叢から分布するというだけではなく、上腸間膜動脈の走行との関係から、膵臓の浅いところ、深いところにもどのように分布するかという空間的配置にも重点を置き、解析を行った。

腎筋膜については、腎の呼吸性移動時の動きと尿管の形態の変化に注目し、尿管結石が見られる部位との関係を画像診断学的に解析してまとめた。

、肛門管周囲のとくに前方構造についての平滑筋の広がりや会陰小体の本態

などについての解析をまとめ、論文として発表した。また骨格筋の隙間に入り込むようにして存在する平滑筋の構造についても明らかにしてきた。さらに会陰筋群の詳細な構造についてもさらなる解析を行うことができ、投稿準備中の状態である。

このように、解剖学的解析と組織学的解析を組み合わせ、それに画像診断用の画像による解析も行いながら、これまでのマクロ解剖学とミクロ解剖学の中間の領域であるメゾ解剖学の領域についての研究の発展に貢献し、臨床各科との協働作業を通して、研究成果の還元を行うことができた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者には下線)

(雑誌論文)(計16件)

Kampan N, Tsutsumi M, Okuda I, Nasu H, Hur MS, Yamaguchi K, Akita K. The malaris muscle: its morphological significance for sustaining the intraorbital structures. *Anat Sci Int*. 2018, 93: 364-371. doi: 10.1007/s12565-017-0422-x. 査読有

Nakajima Y, Tokairin Y, Nakajima Y, Kawada K, Nagai K, Yamaguchi K, Akita K, Kawano T. Anatomical study of the left superior mediastinal lymphatics for tracheal branches of left recurrent laryngeal nerve-preserving mediastinoscope-assisted surgery in esophageal cancer. *Surg Today*. 2018, 48: 333-337. doi: 10.1007/s00595-017-1600-0. 査読有

Nakajima Y, Muro S, Nasu H, Harada M, Yamaguchi K, Akita K. Morphology of the region anterior to the anal canal in males: visualization of the anterior bundle of the longitudinal muscle by transanal ultrasonography. *Surg Radiol Anat*. 2017 39: 967-973. doi: 10.1007/s00276-017-1832-0. 査読有

Kamo M, Nozaki T, Starkey J, Horiuchi S, Muraishi N, Hattori K, Akita K. The Peak Site of Stone Distribution in the Upper Ureter is Unlikely the Ureteropelvic Junction: Computed Tomography Analysis of Stone Lodging Site With Respect to a Newly Identified Area of Constriction. *Urology*. 2017, 107: 31-36. doi: 10.1016/j.urology.2017.05.045. 査読有

Tsukada Y, Ito M, Watanabe K, Yamaguchi K, Kojima M, Hayashi R, Akita K, Saito N. Topographic Anatomy of the Anal Sphincter Complex and Levator Ani Muscle as It Relates to Intersphincteric Resection for Very Low Rectal Disease. Dis Colon Rectum. 2016, 59: 426-433. doi: 10.1097/DCR.0000000000000565. 査読有

Tokairin Y, Nagai K, Fujiwara H, Ogo T, Okuda M, Nakajima Y, Kawada K, Miyawaki Y, Nasu H, Akita K, Kawano T. Mediastinoscopic subaortic and tracheobronchial lymph node dissection with a new cervico-hiatal crossover approach in thiel-embalmed cadavers. Int Surg. 2015 100: 580-588. doi: 10.9738/INTSURG-D-14.00305.1. 査読有

〔学会発表〕(計 25 件)

Akita K. Surgical Anatomy of the pancreas with special reference to the nerves to the pancreas and the ligament of Treitz. Joint Congress of 6th Asian-Pacific Hepato-Pancreato-Biliary Association and 29th Meeting of Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. Invited lecture. 2017

秋田恵一. 後腹膜領域の層構造についての臨床解剖学的考察. 第 57 回 日本産科婦人科内視鏡学会. 招待講演. 2017

秋田恵一. 直腸・肛門管の解剖: 骨格筋と平滑筋の相補的構成について. 第 72 回 日本大腸肛門病学会. 招待講演. 2017

秋田恵一. 膵臓外科医が知っておくべき解剖学. 第 43 回. 日本膵切研究会. 招待講演. 2016

奥田逸子, 那須久代, 秋田恵一. 縦隔を区分する膜構造に関する検討. 第 20 回 臨床解剖研究会. 2016

秋田恵一, 奥田逸子. 解剖から見た腸間膜. 2015 年 JCR ミッドサマーセミナー. 招待講演. 2015

〔図書〕(計 6 件)

Akita K, Nimura A. Bergman's Comprehensive Encyclopedia of Human Anatomic Variation. Wiley 2016, 293-314.

衣袋健司, 秋田恵一, 松井 修. 冠動脈化学塞栓療法(TACE)理論と実践ストラテジー. 医学書院. 2015, 総 252 ページ.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

秋田 恵一 (AKITA, Keiichi)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授
研究者番号: 8 0 2 3 1 8 1 9

(2)研究分担者

奥田 逸子 (OKUDA, Itsuko)
国際医療福祉大学・三田病院・准教授
研究者番号: 4 0 5 9 4 2 1 3

(4)研究協力者

二村 昭元 (NIMURA, Akimoto)

山口 久美子 (YAMAGUCHI, Kumiko)

原田 理代 (HARADA, Masayo)

那須 久代 (NASU, Hisayo)