

令和元年6月3日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11049

研究課題名(和文) 神経損傷による外尿道括約筋の疲労が尿禁制に及ぼす影響の解明と治療基盤の確立

研究課題名(英文) Association between sphincter fatigue and urinary incontinence

研究代表者

村岡 邦康 (MURAOKA, Kuniyasu)

鳥取大学・医学部附属病院・研究員

研究者番号：20346365

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：括約筋疲労と尿禁制の関連を考える上で、括約筋を支配する神経の走行を明らかにすることが重要である。交感神経マーカーであるtyrosine hydroxylase (TH)、副交感神経マーカーであるneuronal nitric oxide synthase (nNOS)、vasoactive intestinal polypeptide (VIP)の分布を組織学的に検討した。TH、nNOS、VIPの全てが陽性の神経は精嚢レベルの直腸近く後上方から前立腺後外側に向かって走行していることが明らかになった。本研究結果は括約筋疲労と尿禁制の関連を考える上で重要な知見である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

前立腺癌に対する前立腺全摘除術は標準治療である。しかし、術後の尿失禁および性機能障害が問題となる。従来、前立腺全摘除術では性機能温存を目的に前立腺外側の神経血管束を温存する神経温存術式が行われている。本研究課題で得られた知見で、この神経血管束の中には勃起に関わる神経のみではなく、尿禁制を維持する機能を有する外尿道括約筋に関係した神経も走行している可能性があることが示唆された。この事は前立腺全摘除術後に尿失禁が発症する機序を詳細に明らかにする上で重要な知見であると考えている。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to investigate the immunohistochemical features of sympathetic and parasympathetic nerves in the pelvic autonomic plexus branches. The detailed topohistology of nerve fibers at and around the bladder, seminal vesicle, prostate, and rectum was examined. Neuronal nitric oxide synthase (nNOS) and vasoactive intestinal polypeptide (VIP) were used as parasympathetic nerve markers; tyrosine hydroxylase (TH) was used as sympathetic nerve marker. The nerves of the pelvic plexus branches were clearly classified into nerves around the bladder and seminal vesicle (VIP-negative) and nerves around the prostate (VIP-positive). Although nNOS- and VIP-positive nerve fibers are candidate cavernous nerves, cavernous nerve identify cannot be definitively concluded for these nerves in the periprostatic region.

研究分野：神経泌尿器科

キーワード：外尿道括約筋 尿禁制 膀胱 前立腺 直腸

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 限局性前立腺癌に対する前立腺全摘除術は、最も確立した根治療法の一つである。ロボット支援手術では、拡大明視野でより精緻な手術操作が可能となり、確実な膀胱尿道吻合や神経温存によって術後の機能温存に繋がるのが期待される。しかし、術後尿失禁はある一定の頻度で生じ、患者の術後 QOL (生活の質) を評価するうえで、軽視できない問題である。

(2) 我々は、陰茎海綿体神経は前立腺の後外側に bundle 状に走行するだけでなく、前立腺腹側や尖部背側においても plate 状に存在することを明らかにした。さらに、骨盤内自律神経の走行、内骨盤筋膜、肛門挙筋筋膜、デノビエ筋膜などの骨盤底の筋膜構造および尿道括約筋の構造とその周囲の自律神経走行を解明してきた。近年、これらの解剖学的理解に基づいて、前立腺周囲の神経温存、肛門挙筋筋膜および恥骨前立腺靭帯温存、尿道膀胱吻合部再建、最大尿道長の温存などを施す神経温存術式がロボット支援前立腺全摘除術に導入されている。これら解剖学的知見に基づいたロボット支援前立腺全摘除術は、神経温存量が多いほど早期尿禁制回復に有利に働いている。

(3) 尿禁制には横紋筋である遅筋と速筋が重要な役割を持つ。外尿道括約筋の横紋筋線維は遅筋成分を主体とし、交感神経と協調して持続的収縮を行うことにより尿禁制に働く。しかし、遅筋による尿禁制は急な動作時の尿禁制には不十分であり、速筋である骨盤底筋群が瞬時に尿道を圧迫することにより、急な動作時の尿禁制が保たれる。遅筋 (Type1 筋繊維) は筋疲労しにくい性質を持ち、速筋は比較的疲労しにくい Type2A と疲労しやすい Type2B に分類される。Sphincter fatigue (括約筋疲労) は遅筋と速筋の比によって評価される。

(4) ロボット支援前立腺全摘除術後の尿失禁は主に腹圧性尿失禁であり、Sphincter fatigue (括約筋疲労) が関与している可能性が考えられる。しかし、Sphincter fatigue (括約筋疲労) がロボット支援前立腺全摘除術後の尿失禁にどのような影響を与えているかについては不明な点が多い。

2. 研究の目的

(1) 本研究課題では、ロボット支援前立腺全摘除術後の尿失禁発症と Sphincter fatigue (括約筋疲労) の関連を包括的に解明することを目的に、未だに明らかにされていない男性骨盤神経叢の末梢側 (前立腺周囲) の自律神経の走行状態について組織学的に詳細な検討を行った。

3. 研究の方法

(1) 本研究課題は、鳥取大学医学部倫理委員会の承認を得て実施した。研究には、10 体の男性献体から得られた骨盤臓器を用いた。献体の年齢は 64 ~ 82 歳で、腹部手術を行われていない献体を用いた。

(2) 献体から、膀胱、精囊、前立腺、尿道、直腸とそれら臓器の周囲組織をつけて摘出し、組織学的検討 (H & E 染色、免疫組織学的染色、elastic-tissue Masson 染色) を行った。具体的な評価部位は、精囊 直腸間、膀胱 精囊間、直腸 肛門挙筋間、前立腺後外側とした。免疫組織学染色では、副交感神経のマーカーである Neuronal Nitric Oxide Synthase (nNOS) と Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP)、交感神経のマーカーである Tyrosine Hydroxylase (TH) の抗体を用いた。nNOS については rabbit polyclonal anti-human nNOS (1:200 dilution, Cell Signaling Technology, Beverly, MA, USA)、VIP については mouse monoclonal anti-human VIP (1:100 dilution, Santa Cruz sc25347; Santa Cruz, CA, USA)、TH については rabbit polyclonal anti-human TH (1:500 dilution, Millipore-Chemicon ab152; Temecula, CA, USA) を抗体として用いた。

4. 研究成果

(1) 膀胱、精囊、前立腺、直腸の周囲を走行する神経の多くは、nNOS-positive および TH-positive であった。骨盤神経叢の末梢側は、triple-positive mixed nerves (nNOS+, VIP+, TH+) と double-positive mixed nerves (nNOS+, VIP-, TH+) の領域に大別され、特に triple-positive mixed nerves (nNOS+, VIP+, TH+) は精囊レベルの直腸近傍後上方から前立腺後外側に向かって走行していたことが明らかとなった。実際の組織結果等を次頁に示す (図 1、図 2、図 3、図 4、図 5、表 1)。

図 1. 骨盤神経叢の免疫組織学的検討 (nNOS, VIP, TH)

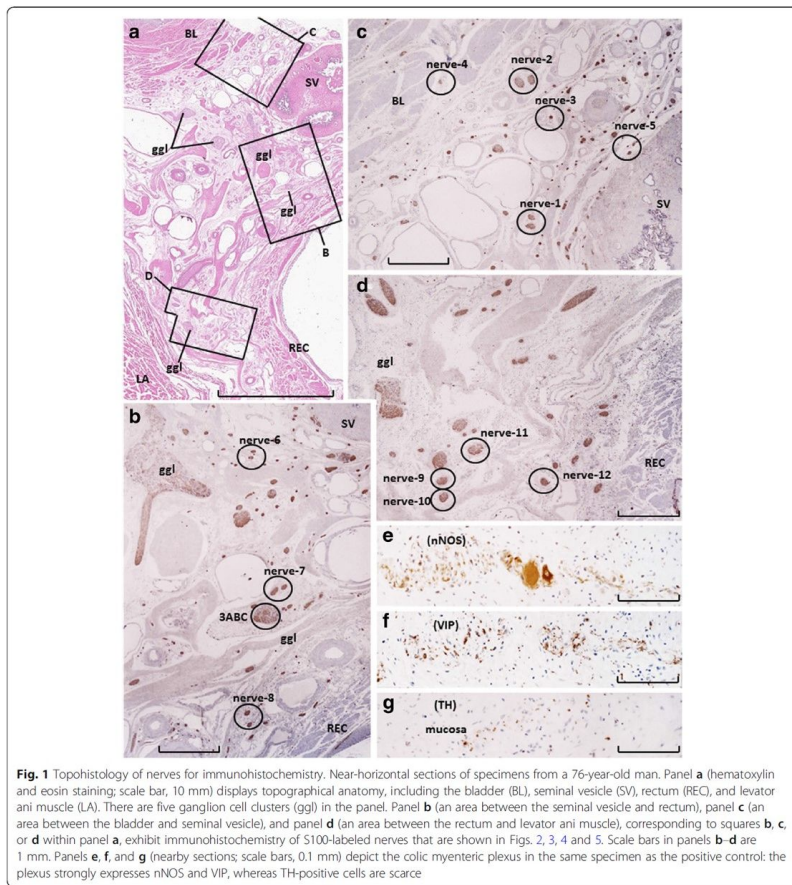


図 2. 膀胱前立腺間の免疫組織学的検討

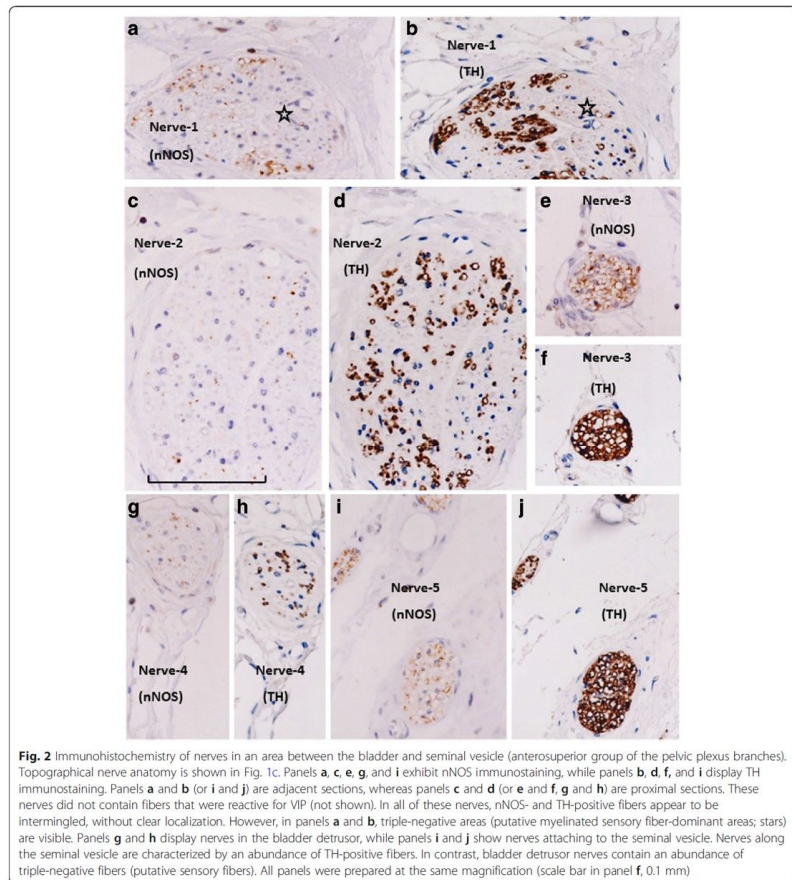


図 3. 直腸精嚢間の免疫組織学的検討

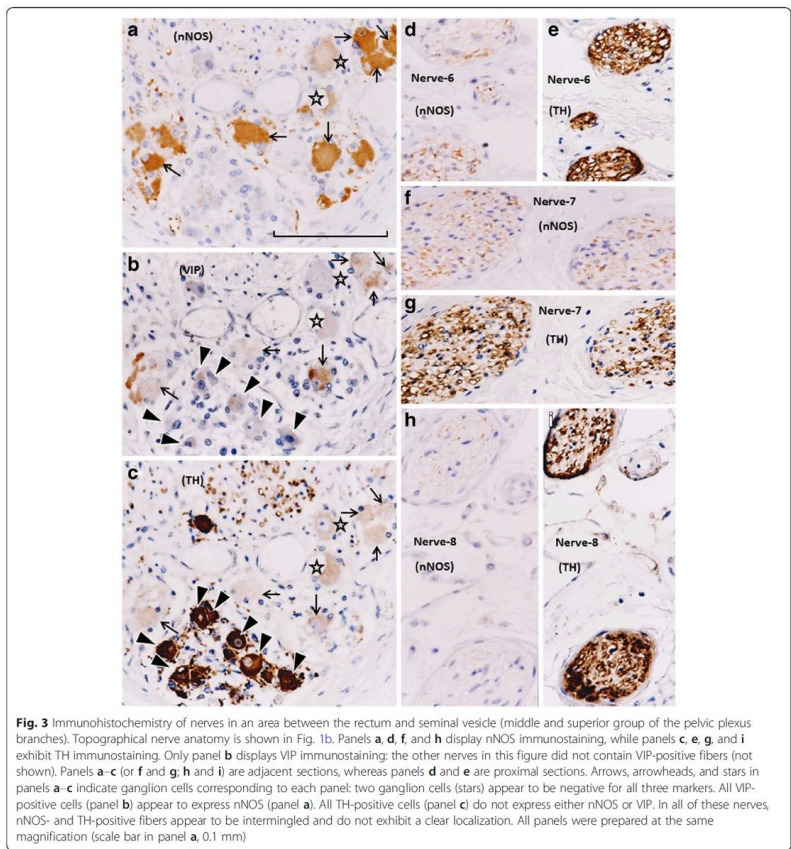


図 4. 直腸肛門挙筋間の免疫組織学的検討

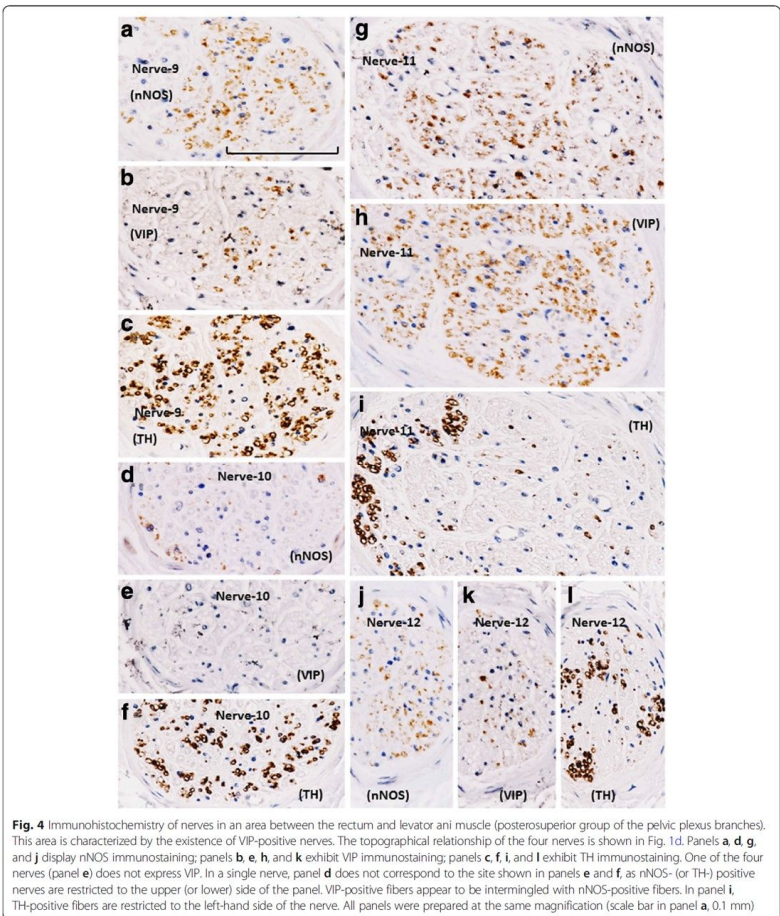


図 5. 前立腺後外側の免疫組織学検討

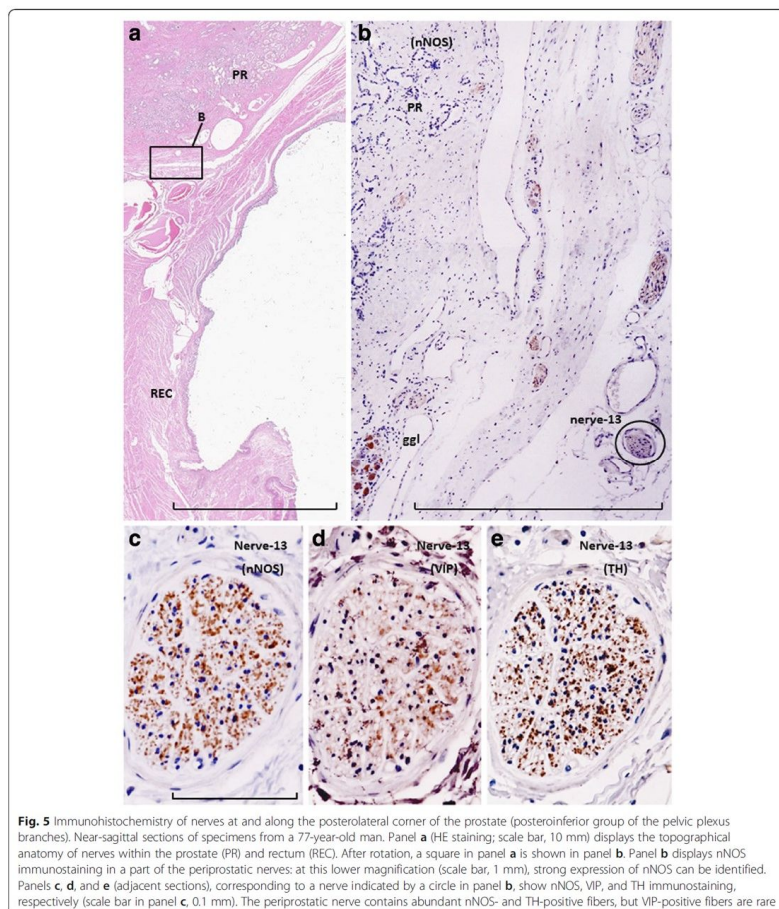


表 1. 男性骨盤内各部位における骨盤神経叢の構成について

Table 1 Summary of composite nerve fibers of the pelvic plexus branches

	nNOS	VIP	TH
The anterosuperior group between the bladder and seminal vesicle			
nerve-1	++	-	++
nerve-2	+	-	++
nerve-3	+++	-	+++
nerve-4	+	-	+
nerve-5	+++	-	+++
The middle and superior group between the seminal vesicle and rectum			
nerve-6	+++	-	+++
nerve-7	+++	-	+++
nerve-8	+++	-	+++
The posterosuperior group between the rectum and levator ani			
nerve-9	++	+	+++
nerve-10	+	-	++
nerve-11	+++	++	+
nerve-12	++	+	+
The postero-inferior group at and along the posterolateral corner of the prostate			
nerve-13	+++	+	+++
Nerves to BL	+	-	+
Nerves to SV	+	-	+++
Nerves to PR and CTs	+++	+ or ±	+

+, > 10 positive nerve fibers were seen in the nerve; ++, positive nerves occupied 30–70% of a cross-sectional area of the nerve; +++, positive fibers occupied nearly all parts of the nerve with a high density
 BL bladder, CTs cavernous tissues, PR prostate, SV seminal vesicle

(2) 本研究成果は、Sphincter fatigue(括約筋疲労)の病因を考える上で重要な知見であり、国際学術誌に報告した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計1件)

Muraoka K, Morizane S, Hieda K, Honda M, Sejima T, Murakami G, Abe S, Takenaka A: Site-dependent differences in the composite fibers of male plexus branches: an immunohistochemical analysis of donated elderly cadavers. 査読有, BMC. Urol. 18(1); 47, 2018. DOI:10.1186/s12894-018-0369-9

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 武中 篤

ローマ字氏名: (TAKENAKA, atsushi)

所属研究機関名: 鳥取大学

部局名: 医学部

職名: 教授

研究者番号(8桁): 50368669

研究分担者氏名: 本田 正史

ローマ字氏名: (HONDA, masashi)

所属研究機関名: 鳥取大学

部局名: 医学部

職名: 准教授

研究者番号(8桁): 20362890

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。