

研究種目：基盤研究（B）
研究期間：2007～2010
課題番号：19390448
研究課題名（和文）小児外科領域における大脳・仙骨神経調節の有用性に関する基礎的並びに臨床的検討
研究課題名（英文）Basic and clinical investigation of usefulness of the cerebral and sacral neuromodulation in the field of pediatric surgery
研究代表者 窪田 正幸（KUBOTA MASAYUKI）
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号：50205150

研究分野：医歯薬

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・小児外科類

キーワード：神経調節、高頻度磁気刺激、仙骨磁気刺激、大脳磁気刺激、仙骨機能障害

1. 研究計画の概要

膀胱や消化管は、臓器自体の有する神経調節機構が高次の中枢性神経調節をうけることで、各臓器に特徴的な複雑な機能を営んでいる。このような神経調節機構は、多くの小児外科疾患において先天的に障害されていたり手術操作などにより障害を受けることがある。内科的治療に抵抗性の場合が多い。小児外科では、食道閉鎖、胃食道逆流症、腹部術後胃排泄能低下症例、消化性潰瘍、化学療法や腹部照射後の麻痺性イレウス、CIIPS、MMIHS、long segment ヒルシュスプルング病、慢性便秘、直腸肛門奇形、ヒルシュスプルング病、CIIPS、MMIHS、骨盤部悪性腫瘍、二分脊椎、その他の膀胱直腸部手術（膀胱尿管逆流症、水腎水尿管症、膀胱前立腺悪性腫瘍）など多彩な神経障害の存在する症例を治療している。神経調節は神経に電氣的刺激を加えることで機能改善を図るものであるが、電極を生体内に埋め込み刺激するような侵襲的な操作ではなく、体外より高頻度磁気刺激を行うことで小児に適した非侵襲的な神経刺激を行うものである。しかし、小児においては至適刺激条件や刺激部位についても不明な点が多く、動物実験を用いた基礎的な磁気刺激法に関する検討と、臨床的な応用により磁気刺激法を用いた神経調節の有用性を検討することを目的としている。

2. 研究の進捗状況

家兎を用いた基礎的検討では、至適条件の検討は終了し、神経障害モデルを用いての神経調節の段階に入っており、計画通りである。

臨床的検討は、初期の 2 年間に於いて顕著な効果を示した症例が少なく、慎重に適応症

例を検討していたが、現在はルーチンで施行する段階に入っており、計画通りである。

頭部の磁気刺激に関しては、家兎における検討では頭部磁気刺激による外肛門括約筋反応を惹起することができず、大動物での検討など打開策を検討している。

統合的な消化管機能検査システム構築のためにインピーダンス測定による無酸逆流の検査を海外から機器を購入し開始した。従来法との比較での問題点を明らかにでき、新しいプログラムの導入を検討している。

3. 現在までの達成度

家兎を用いた基礎的検討では、仙骨高頻度磁気刺激の刺激条件を検討することができ、その成果をもとに小児外科症例における応用を進めている。過去 3 年間の短期的フォローにおいて顕著な効果を示した過活動型膀胱例を経験し、慢性便秘症例や失禁を主訴とする鎖肛症例においても施行前後で改善効果が得られている。鎖肛やヒルシュスプルング病などの術後にルーチンで施行している。

一方、大脳磁気刺激に関しては、家兎では刺激により外肛門括約筋の収縮を誘発することができずスティック型電極や針電極を用いた検討を加えているが至適条件は同定できていない。中枢神経障害に起因する胃食道逆流症では、新しい検査法とし食道インピーダンス測定法を先進的に導入し、その有用性を検討してきたが、持続性のインピーダンス低下には現在の解析システムが抽出できていないことが判明し、現在プログラムの改善を検討している。

4 年間の研究計画の 3 年間として、ほぼ到達目標を達成しているものと自己評価している。

4. 今後の研究の推進方策

仙骨部磁気刺激に関しては、症例数の増加による有用性の更なる検討と、適応疾患の拡大である。昨年度より慢性便秘にも適応を拡大しているが、primitive dataであるが、有用性を示すものが多い。

中枢神経の磁気刺激に関しては、家兎だけではなく犬などの大動物での検討を考慮する。

現在までの成果をまとめ学会や文献での報告を行い、次に磁気刺激を用いた新しい治療法の開発へと発展させる。

5. 代表的な研究成果

(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5件)

1. Kubota M, Okuyama N, Hirayama Y, Asami K, et al. Mortality and morbidity of patients with neuroblastoma who survived more than 10 years. J Pediatr Surg 2010 (in press)

2. Kubota M: Role of surgery in treatment of neuroblastoma. Surgery Today 2010 (in press)

3. 奥山 直樹. 食道インピーダンス. 小児外科 2010 (印刷中)

4. Tsukada M, Wakai T, Matsuda Y, Korita PV, Shirai Y, Ajioka Y, Hatakeyama K, Kubota M: Loss of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 expression predicts metachronous pulmonary metastasis and poor survival in patients with hepatoblastoma. J Pediatr Surg 44; 1522-1528, 2009

5. Kubota M, Okuyama N, Hirayama Y, Kobayashi K, Satoh K: Effect of sacral magnetic stimulation on the anorectal manometric activity: A new modality for examining sacro-rectoanal interaction. Pediatr Surg Int 23; 741-745, 2007

[学会発表] (計5件)

1. 奥山 直樹, 窪田 正幸, 他. 排便管理困難な慢性便秘症におけるCTによる潜在性二分脊椎の評価. 第40回日本小児消化管機能研究会平成22年2月20日(山梨県富士河口湖町)

2. 窪田 正幸. 鏡視下鎖肛根治術の合併症として過活動型膀胱に対して仙骨高頻度磁気刺激による神経調節を施行した1例. 第25回日本小児外科秋季シンポジウム 平成21年10月31日 (鹿児島)

3. 窪田 正幸, 奥山 直樹, 他. 中間位・高位型鎖肛術後 soiling に対する抗コリン剤の効果. 第66回直腸肛門奇形研究会 平成21年10月29日

4. 窪田 正幸, 奥山 直樹, 他. 直腸狭小化を示す便失禁群からみた非拡張型慢性便秘症例の病態に関する考察. 第38回日本小児外科消化管機能研究会 平成20年2月16日

5. 窪田 正幸, 奥山 直樹, 他. 小児慢性便秘症における直腸拡張の有無と検査並びに臨床経過との関連. 第37回日本小児外科消化管機能研究会 平成19年2月18日

[図書] (計4件)

1. Kubota M. Timing of biliary tract obstruction assessed by chronological changes in direct bilirubin fraction in biliary atresia. In Biliary Atresia. Matsui A (ed) Kodansha Shuppan Service Center, 38-41, 2009

2. 窪田 正幸. 消化管 X線造影検査. 周産期医学第38巻増刊号, 東京医学社, 517-522, 2008

3. 窪田 正幸. 排便障害. 周産期医学第37巻増刊号, 東京医学社, 514-522, 2008

4. 窪田 正幸. Hirschsprung 病. 標準小児外科第5版(伊藤泰雄, 高松英夫, 福澤正洋) 医学書院, 149-158, 2007

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]