

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月 31日現在

機関番号：32610

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22500482

研究課題名（和文） 障害者及び高齢者などを悩ます排尿・排便障害の病態解明

研究課題名（英文） The analysis of urination and defecation disorder which afflicts handicapped and elderly person.

研究代表者

丹羽 正利 (NIWA MASATOSI)

杏林大学・保健学部・教授

研究者番号：90274985

研究成果の概要（和文）：ゴム風船を直腸内に挿入して排便反射を誘発し、直腸内圧と腹壁筋及び外肛門括約筋の活動を記録すると、排便反射中、早くから腹壁筋の活動が起こること、外肛門括約筋が一定の活動レベルを維持していることが確認された。また頸髄節の半切断及び全切断を行い、排便反射と上位中枢との関連を調べると、半切断では正常モデルとの違いは観察されなかったが、全切断モデルでは排便反射が観察されなかった。頸髄の半分が残存していれば排便反射は正常に機能するが、完全損傷によって著しく障害を受けることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：When the balloon was inserted into the rectum, the defecation reflex was induced and activity of rectum internal pressure, the abdominal muscle and the external sphincter muscle of anus (EAS) was recorded, so that activity of abdominal muscle takes place from early and EAS was maintaining the activity level with a constant were observed during the defecation reflex. Moreover, when half-cutting and all-cutting of the cervical segment were performed and the relation of defecation reflex and upper central nervous system was investigated, so that difference from the normal model was not observed in half-cutting but a defecation reflex was not observed in all-cutting. It was suggested that when the half of the cervical segment remained the defecation reflex functioned normally but receiving an obstacle remarkably by full damage.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
2012年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,740,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：排便運動、外肛門括約筋、腹壁筋

1. 研究開始当初の背景

排便・排尿といった排泄運動は主として下腹神経（交感神経）、骨盤神経（副交感神経）、陰部神経（体性神経）の協調的な活動によって生み出される運動で、生体の恒常性維持に

必要不可欠な機能の一つである。排泄機能の障害は脊髄損傷、脳損傷といった神経系の障害に起因するものだけでなく、正常な加齢によっても生じるため超高齢化社会を迎える本国において今後患者数の増加が予想され

る。

排便機能は人間の尊厳にも関わる問題であり、またそれを介護する者にとっても精神的・身体的労作量が多い介護であるから患者本人の尊厳の維持、増加する高齢者介護の減少を図るためにも排便機能障害に対するリハビリテーションの重要性は極めて高い。

現在、排便障害に対するリハビリテーションとしては骨盤底筋体操やバイオフィードバック療法など一部の方法が存在するのみで、依然として排便や人工肛門造設に代表される対処療法や一部の観血的な方法が主流を占めている。このように排便機能そのものにアプローチするリハビリテーション手法が十分に確立されていない要因の一つに排便のメカニズムに不明な点が多く残されていることが挙げられる。

現在までに行なわれた排便機能の研究の多くは仙髄排便中枢に関するもので、直腸や結腸の伸展刺激や化学刺激によって排便反射弓が興奮し、結腸が収縮する一方で、内外肛門括約筋が弛緩し便を体外に押し出すといったものである。しかしながら、実際の生体において便を体外に押し出す作用を持つものは結腸の収縮のみだけでなく、腹圧性失禁に代表されるように腹壁筋の収縮による腹圧の上昇も重要な要因である。腹壁筋と括約筋の解剖学的な位置関係から蓄便時には腹壁筋の活動による腹圧の上昇によって便が体外に排出されないように肛門括約筋群が収縮し、排便時には腹圧の上昇と同時に括約筋群を弛緩させ円滑に便を体外に排出させる必要があると考えられるが、両者の活動を統合・制御する神経機構に関する研究は殆ど報告がなく、研究が必要な領域である。

また、正常な機能だけでなく排便障害の病態についても不明な点は多い。Bishop は排便運動が仙髄を中枢とする脊髄反射のみによっても正常に遂行されることを報告したが、実際の排便障害患者では脊髄反射弓には損傷がないにも関わらず排便障害を呈することが少なくない。典型的な例では頸髄損傷患者などで観察される括約筋協調不全等が挙げられる。これらの病態が示唆する事は、排便反射の反射弓はそれを制御する大脳あるいは橋排便中枢といった上位中枢の影響を強く受けているという事であり、上位中枢と反射弓の関連性を調べる事は排便障害の病態理解にとって極めて重要である。特に脊髄損傷モデルを用いた研究は実験的に脳幹以上の排便中枢と排便反射弓が存在する脊髄との連絡を破壊することが可能という点で優れている。これらの障害モデルを用いて排便障害の病態、またその回復過程を観察する事によって排便障害における脊髄反射弓とそれを制御する排便中枢の関連性を調べる事が可能であると考えている。

2. 研究の目的

(1) 蓄便時には腹壁筋の活動による腹圧の上昇によって便が体外に排出されないように肛門括約筋群が収縮し、排便時には腹圧の上昇と同時に括約筋群を弛緩させ円滑に便を体外に排出させる必要があると考えられるが、両者の活動を統合・制御する神経機構に関する研究は殆ど報告がなく、研究が必要な領域である。したがって、排便運動中の腹壁筋と外肛門括約筋の活動パターンを明らかにする。

(2) 排便反射は上位中枢の影響を強く受けていると考えられ、上位中枢と反射弓の関連性を調べる事は排便障害の病態理解にとって極めて重要である。したがって、脊髄損傷モデルを用いて脊髄損傷による排便運動の障害様式を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 平成 22 年度 : 腹壁筋と肛門括約筋との関係 1

実験にはネブタール麻酔下もしくは除脳した成ネコを用いた。頭蓋骨切除を行い脳幹背面を露出させ、硬膜を切開し、パラフィンによるオイルプールを作成した。タングステン微小電極を橋排便中枢に刺入して、刺激できるようにした。次に外腹斜筋・腹直筋・内腹斜筋・腹横筋・外肛門括約筋に記録電極を装着し、その活動が記録できるようにした。次に直腸内圧を記録しながら橋排便中枢を刺激して排便運動を誘発し、直腸内圧と各筋の活動を記録した。実験終了後、コンピュータソフトウェアを用いて直腸内圧の変化と腹壁筋群、括約筋群の活動のパターンについて解析した。

(2) 平成 23 年度 : 腹壁筋と肛門括約筋との関係 2

実験にはウレタン麻酔下もしくは除脳した成ネコを用いた。外腹斜筋・腹直筋・内腹斜筋・腹横筋・外肛門括約筋に記録電極を装着し、その活動が記録できるようにした。直腸内にゴム風船を挿入し、その圧を高めることによって排便運動を誘発した。実験終了後、コンピュータソフトウェアを用いて直腸内圧の変化と腹壁筋群、括約筋群の活動のパターンについて解析した。

(3) 平成 24 年度 : 脊髄損傷モデル動物の排便機構の解明

慢性脊髄損傷モデル作成にはネブタール麻酔下の成ネコを用いた。第 3 頸髄から第 4 頸髄の間で椎弓切除を行い脊髄背面を露出させ、第 3 頸髄と第 4 頸髄の間で半切断を行った。覚醒後、抗生物質、などの投与を行い、術後管理を行った。1 ヶ月後、ウレタン

麻酔下にて、外腹斜筋・腹直筋・内腹斜筋・腹横筋・外肛門括約筋に記録電極を装着し、その活動が記録できるようにした。直腸内にゴム風船を挿入し、その圧を高めることによって排便運動を誘発した。実験終了後、コンピュータソフトウェアを用いて直腸内圧の変化と腹壁筋群、括約筋群の活動のパターンについて解析した。

また、脊髄損傷モデルでの上位中枢との関連をさらに調べるために、急性実験を行った。セボフルレン麻酔下の成ネコを用い、外腹斜筋・腹直筋・内腹斜筋・腹横筋・外肛門括約筋に記録電極を装着し、その活動が記録できるようにした。直腸内にゴム風船を挿入し、その圧を高めることによって排便運動を誘発した。第3頸髄から第4頸髄の間で椎弓切除を行い脊髄背面を露出させ、第3頸髄と第4頸髄の間で半切断を行い、腹壁筋群と括約筋群の活動のパターンについて解析した。その後同髄節レベルで全切断を行い、同様の解析を行った。

実験終了後に脊髄を摘出し、4%フォルマリン溶液にて固定を行なった。固定後の脳幹より厚さ60-100 μ mの連続横断切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジンで染色、光学顕微鏡下で脊髄の損傷部位を同定、作成した脊髄損傷が完全なものであったことを確認した。

4. 研究成果

平成22年度、実験にはネンプター麻酔下もしくは除脳した成ネコを用いた。頭蓋骨切除を行い脳幹背面を露出させ硬膜を切開し、タングステン微小電極を刺入して、橋内を刺激し排便中枢を探索した。その結果、安定した排便運動を誘発させることができなかった。そのため麻酔を比較的脊髄が活動的な状態で維持できるウレタン麻酔に変更し、直腸内にゴム風船を挿入することによって、安定した排便運動を誘発することに成功した。そのため平成23年度、この方法を用いて、その症例数を増やしていった。

外腹斜筋・腹直筋・内腹斜筋・腹横筋・外肛門括約筋の支配神経に記録電極を装着し、その活動を記録できるようにした。直腸内圧を記録できるようにしたゴム風船を直腸内に挿入して排便運動を誘発し、直腸内圧と各筋の活動を記録した。実験終了後、コンピュータソフトウェアを用いて直腸内圧の変化と腹壁筋群、括約筋群の活動のパターンについて解析した。結果、直腸内圧の上昇に伴い陰部神経肛門枝の放電は増加し、バルーン排出中は放電が減少するものの、一定の活動レベルを維持していることが、ウレタン麻酔科および除脳下の動物において確認された(図1)。先行研究において直腸内圧を上昇させるとそれに同期して外肛門括約筋の筋電放電が消失するという報告がなされ、その

結果が広く受け入れられてきたが、我々が示したデータのそれとは異なるものであった。

直腸内圧が最大の時を0として、外肛門括約筋と腹壁筋の神経発射の最大となる時間を計測すると、腹壁筋が先行し、少し遅れて外肛門括約筋の活動が生じることが観察された(図2)。

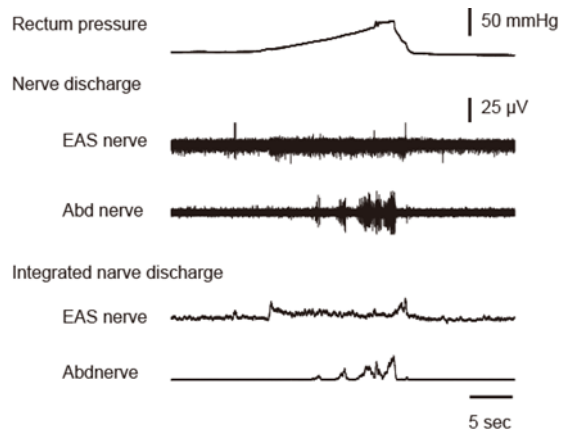


図1 排便時の神経発射

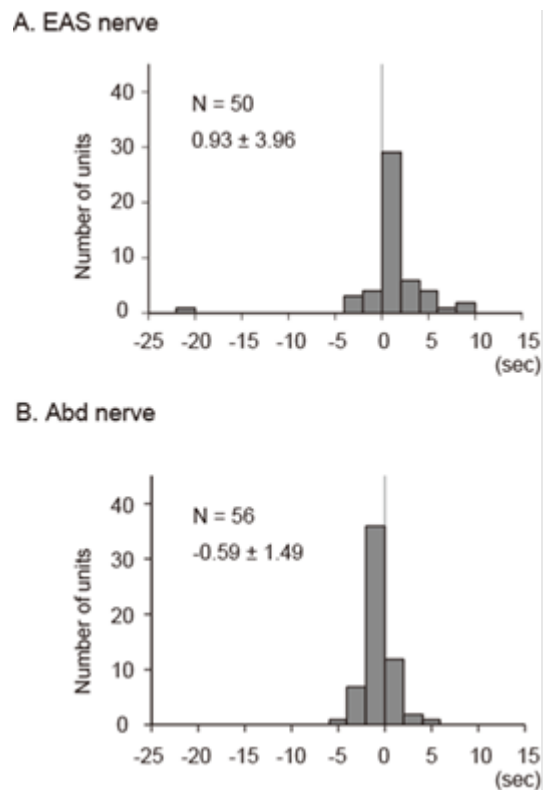


図2 神経発射最大量のタイミング

また、ゴム風船を直腸内に挿入して直腸内圧を高めていくと、その変化に応じて外腹斜筋・腹直筋・内腹斜筋・腹横筋の支配神経の活動が上昇するのが観察された。そのため、ゴム風船が肛門部を通過するのを防ぐため

に出口を閉じて、直腸内圧と腹筋群との関係をさらに詳細に調べた。その結果、直腸内圧の上昇変化に応じて、外腹斜筋・腹直筋・内腹斜筋・腹横筋の支配神経の活動が確認された。これによって、排便時の腹壁筋群の活動の重要性が示唆された。

平成 24 年度、慢性脊髄損傷モデルを作成し上記の排便反射時の腹壁筋と外肛門括約筋の活動を解析した。第 3 頸髄と第 4 頸髄の間で半切断を行った 1 か月後の脊髄損傷モデルであったが、正常モデルとの違いは観察されなかった。さらに脊髄損傷モデルでの上位中枢との関連をさらに調べるために、急性実験を行った。第 3 頸髄と第 4 頸髄の間で半切断を行い、腹壁筋群と括約筋群の活動のパターンについて解析した。その後同髄節レベルで全切断を行い、同様の解析を行った。結果、半切断では、慢性モデル同様、正常モデルとの違いは観察されなかったが、全切断モデルでは排便反射が観察されなかった。したがって、脊髄の半分が残存していれば排便反射は正常に機能するが、完全損傷によって著しく障害を受けることが示唆された。

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 1 件)

- (1) 村松憲、丹羽正利、佐々木誠一、骨盤底筋の運動ニューロンから興奮性シナプス入力を受ける介在ニューロン、運動障害研究会誌、査読有、Vol. 21、No. 2、2012、pp. 67-70

[学会発表] (計 5 件)

- (1) 佐々木誠一、佐々木一正、丹羽正利、排便反射時における呼吸ニューロンの活動様式、第 40 回自律神経生理研究会 (東京)、2012 年 12 月 1 日
- (2) Sei-Ichi Sasaki、Kazumasa Sasaki、Masatoshi Niwa、Activity patterns of respiratory neurons during defecation、第 35 回日本神経科学大会 (名古屋) 2012 年 9 月 19 日
- (3) 村松憲、丹羽正利、佐々木誠一、Activity of the external anal sphincter muscle during defecation in the cat、第 34 回日本神経科学大会 (横浜) 2011 年 9 月 14-17 日
- (4) 村松憲、丹羽正利、佐々木誠一、骨盤底筋運動ニューロンの軸索側枝から興奮性入力を受ける未知の介在ニューロン、第 46 回日本理学療法士学会 (宮崎) 2011 年 5 月 27-29 日
- (5) 村松憲、丹羽正利、佐々木誠一、骨盤底筋運動ニューロンの軸索側枝から興奮

性シナプス入力を受ける介在ニューロン、第 41 回 運動障害研究会 (東京) 2011 年 1 月 15 日

[図書] (計 0 件)

[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]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

丹羽 正利 (NIWA MASATOSI)
杏林大学・保健学部・教授
研究者番号：90274985

(2) 研究分担者

村松 憲 (MURAMATSU KEN)
健康科学大学・健康科学部・講師
研究者番号：00531485

(3) 連携研究者

なし

研究者番号：