

山口 泉 論文内容の要旨

主 論 文

A novel animal model of long-term sustainable anal sphincter dysfunction

肛門機能不全が長期間持続する新規動物モデルの作成

山口 泉、藤田文彦、山之内孝彰、三島壯太、川原大輔、堺 裕輔、伊藤信一郎、
金高賢悟、高槻光寿、黒木 保、江口 晋

Journal of Surgical Research. 184 巻第 2 号 pp813-818 2013 年

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学専攻
(主任指導教員：江口 晋教授)

緒 言

下部直腸癌に対する括約筋温存術は、広く行われる術式であり、局所再発制御と術後生存率においても他の大腸癌に対する術式に遜色ないものである。中でも、「究極の」肛門温存術である内肛門括約筋切除術は、従来人工肛門造設術を伴う直腸切断術適応であった、より低位の直腸癌患者に対して施行される。内肛門括約筋切除術が広く普及し、人工肛門を回避できるようになった一方で、合併症として肛門機能不全が問題となっており、その原因の一つとして、手術時の肛門括約筋の損傷が挙げられている。手術により肛門が温存できたとしても、肛門機能不全を余儀なくされた患者は、便失禁により QOL が損なわれる可能性があり、重大な問題である。

再生医療の進歩によって、こういった合併症が改善できる可能性があるが、術後患者の肛門括約筋不全についてヒトで臨床試験を行うことは困難であるため、動物を用いた実験が重要となる。以前より、肛門機能に関わる機構を解明する上で動物モデルが用いられており、肛門機能不全モデルについてもいくつかの方法が報告されている。しかし、これら従来の肛門機能不全動物モデルは、自然経過で肛門機能不全が改善するため、1 ヶ月以上肛門内圧低下を示す動物モデルは未だ報告がない。そこで我々は、長期間肛門機能不全を示す動物モデルを確立すべく実験を行った。

対象と方法

対象：

体重 250-330g の SD ラット 20 匹を用いて行い、これらをランダムに 10 匹ずつ 2 群に振り分けた。一方は肛門括約筋切除群 (Anal sphincteric resection, 以下 ASR 群)、もう一方は sham 手術群とした。

手術方法：

全てのラットの手術は麻酔薬の吸入および腹腔内投与による全身麻酔下に行った。ラットを腹臥位とし、剃毛の後脊椎左側に沿って約 2cm 皮膚を切開し、皮下組織を剥離した。ASR 群においては肛門から直腸の約半周の内外肛門括約筋、皮下組織を一塊として切除し、皮膚を閉鎖した。Sham 手術群では皮膚切開、皮下組織剥離のみを行い皮膚を閉鎖した。

安静時肛門内圧測定および組織検査：

圧測定用のカテーテルを用いて術直前、術後 1、7、14、28 日目に安静時肛門内圧測定を行った。術後 28 日目に全ての動物を犠牲死させ、組織学的検査を行った。

結 果

安静時肛門内圧：

術前の安静時肛門内圧は、ASR群 24.4 ± 9.9 mmHg、sham手術群 21.0 ± 9.1 mmHgであった。術後1日目は両群とも術前と比較して有意に肛門内圧が低下した (ASR群 4.6 ± 2.1 mmHg、 $p < 0.01$ 、sham手術群 11.9 ± 7.4 mmHg、 $p = 0.03$)。術後7日目の安静時肛門内圧測定において、sham手術群は肛門内圧 16.9 ± 6.7 mmHgと術前と同等まで改善していた。一方、ASR群は術後7日目 4.3 ± 3.4 mmHg ($P < 0.01$)、14日目 5.6 ± 2.6 mmHg ($P < 0.01$)、28日目 6.5 ± 4.2 mmHg ($P < 0.01$)と術後1ヶ月目まで安静時肛門内圧は低いまま維持されていた。また、sham手術群と比較しても、術前を除く全ての測定点において、ASR群の安静時肛門内圧は有意に低値であった。

組織学的検査において、ASR群では手術部位の内外肛門括約筋の欠損が確認された。

考 察

これまで肛門括約筋切開や会陰神経切離などの手法を用いた肛門機能不全を示すラットを用いた動物モデルの報告があるが、しばしば未治療で機能回復することが問題とされてきた。げっ歯類における肛門機能不全回復に尾骨付近の筋組織が豊富である点が考えられ、この点を解消するために、肛門括約筋を切除することで少なくとも1ヶ月持続する肛門機能不全動物モデルを確立し得た。この動物モデルは、内肛門括約筋切除術後や更にはその他の原因で生じた肛門機能不全の臨床病態の解析や、肛門機能不全全般に対する、幹細胞治療を含む治療効果を判定する前臨床試験に寄与するものと考えられる。