

学位論文の要旨

学位の種類	博士	氏名	安部 達也
<p style="text-align: center;">学位論文題目</p> <p style="text-align: center;">Risk Factors for Internal Anal Sphincter Dysfunction in Japanese Adults (成人日本人における内肛門括約筋不全の危険因子)</p> <p style="text-align: center;">共著者名</p> <p style="text-align: center;">河野 透, 鉢呂芳一, 國本正雄, 古川博之</p> <p style="text-align: center;">未公表</p> <p style="text-align: center;">研究目的</p> <p>安静時における肛門管のトーンスの55～85%は平滑筋である内肛門括約筋（IAS）が担い、下痢で便意が切迫した時や、咳で腹圧が上昇した際には骨格筋である外肛門括約筋（EAS）が収縮して禁制が保たれる。IASが障害されると肛門管の最大静止圧（MRP）が低下して、便意を伴わず気付かないうちに漏れる漏出性便失禁が起こりやすく、EASの障害では随意収縮圧（MSP）が低下し、便意を感じるがトイレまで我慢できずに漏らす切迫性便失禁が起こりやすい[1]。</p> <p>高齢化にともない増加が予想される便失禁患者に対応すべく、2005年に全国初の便失禁専門外来を開設した。年間100名前後の患者が新たに受診しており、その臨床像を分析した結果、男女ともにIASの障害（断裂、非薄化や線維化）によってMRPが低下し、漏出性便失禁を訴える症例が多かった[2, 3]。しかし、IAS単独の障害に対しては既存の治療法が無効であるため、様々な治療法を考案してきた[参考論文1～3]。</p> <p>便失禁の危険因子に関する研究はいくつか報告されているが、IASの機能不全の病態を系統的に分析した報告はない。そこで、成人日本人におけるIAS不全の危険因子について検討した。</p> <p style="text-align: center;">材 料 ・ 方 法</p> <p>対象: 2006年1月から2008年12月までに排便障害や肛門疾患を主訴にくにもと病院を受診して、直腸肛門機能検査を行った3,190例のうち、20歳以上で、問診票やカルテからIAS不全と関連すると予測される項目（年齢、性別、BMI、出産歴、職業、排便状況、便性状、併存疾患、既往症、</p>			

各種手術歴、嗜好、便失禁)のデータが得られた2,317例(女性が1,193例(51.5%))を対象とした。方法:IAS機能は肛門内圧検査で得られたMRP値で評価した。MRP(mmHg)は、直径5mmの1チャンネルソリッドカテーテル(P-31,スターメディカル社製)を直腸内に挿入して、自動引き抜き法(1mm/1秒)で測定した。MRPが30mmHg未満の場合を低MRP(=IAS不全)と定義した。各群のMRPは平均±標準偏差で表し、性差はMann-Whitney Uテストで、加齢による変化は回帰分析で検討した。低MRPの危険因子の同定には、ロジスティック回帰分析を用いた単変量および多変量解析を行った。すべての解析においてP値が0.05以下である場合を有意とみなした。

成 績

平均年齢は、女性56.0歳、男性53.2歳であった。女性全体のMRP(58.1±24.9)は男性(68.8±23.5)より有意に低値であった($p<0.001$)。MRPは男女とも加齢にともなって低下した(女性, $r = -0.721$, $p<0.001$; 男性, $r = -0.583$, $p<0.001$)。全体の10.4%(女性15.5%、男性5.1%)で低MRPが認められた。低MRPの割合は20歳代の男性(1.2%)で最も低く、80歳以上の女性(52.4%)で最も高かった。男女ともに骨盤臓器脱手術歴(56.9%)と認知症(54.8%)で低MRIの割合が高かった。単変量解析では加齢、無職、下剤使用、便失禁、高血圧、脳卒中、認知症、精神疾患、虚血性心疾患、悪性腫瘍の既往、骨盤臓器脱手術歴および直腸手術歴が男女いずれにおいても低MRPの危険因子であった。さらに女性では出産、脂質異常症、脊椎疾患、痔瘻手術歴および子宮摘出手術歴が、男性では痔核切除手術歴が危険因子であった。多変量解析では加齢、便失禁、精神疾患および骨盤臓器脱手術歴が男女いずれにおいても、低MRPの独立した危険因子と認められた。

考 案

加齢、女性、出産、糖尿病、下痢、肥満、尿失禁、呼吸器疾患や神経疾患などが便失禁発症の危険因子とされている[1]。

MRPの男女差は、差がないとする報告と、女性の方が低いとの報告がある。しかし、25例以下の少数例での研究が大半であり、症例数の最も多い報告(女性102、男性19)では女性のMRPが有意に低く、本研究の結果と一致した。

加齢とMRPの関係も見解が分かれるが、広範囲の年代を対象とした多数例での検討では、男女ともに加齢によってMRPが低下し、女性の低下率の方が大きい。本研究でもこれが確認された。加齢による低下は、IAS内の平滑筋線維の減少と線維化が原因と考えられる[3]。

女性が男性よりも便失禁の頻度が高いとの報告は多く、出産がその原因と考えられてきた。ただ、経膣出産の有無で便失禁の発症率に有意な差は認めないとする報告が少なくない。今回の多変量解析でも経膣出産は低MRPの危険因子として抽出されなかった。分娩による3度会陰裂傷では、EASの全層または一部が損傷するが、IASは必ずしも障害されない。したがって、経膣分娩のIASへの影響はEASよりは少ないと考えられる。女性に便失禁が多いのは、機能的肛門管長が短いことや骨格筋量の差などが主因であろう。

糖尿病は便失禁の危険因子とされるが、多変量解析では低MRPの危険因子として認められなかった。糖尿病性ニューロパチーでは主に自律神経が障害されるため、MRPの低下が優位とする報告と、陰部神経症によるMSPの低下の方が優位とする報告があり、定まっていない。本研究の結果からは、糖尿病のMRPへの影響は少ないと考えられた。

便失禁は、オッズ比が女性で8、男性で15と低MRPと強い関連性が示された。MRPは、便失禁の重症度や肛門括約筋の状態を把握するための唯一の客観的指標とされる。MRPが、便失禁の病態解明、発症予測、予防や治療戦略を立てる上で最も重視すべき指標であることが再確認された。

IASは、交感神経と副交感神経の両方の支配を受けて筋緊張を保っている。多元受容体標的化抗精神病薬(MARTA)は、IASを収縮させる $\alpha 1$ -adrenoreceptorに親和性があるため、MARTA内服患者における便失禁合併例が報告されている。amitriptyline や fluoxetineなどの抗うつ剤にもIASの弛緩作用があるとされる。

骨盤臓器脱手術歴も独立した危険因子として抽出された。女性の性器脱患者の10%以上、直腸脱患者の3分の1以上で便失禁を合併する。直腸重積(不完全直腸脱)が進展するにつれてMRPが低下し、やがて完全直腸脱に至るとMSPも低下する。このメカニズムは、会陰下降による陰部神経の過伸展、括約筋の過拡張、脱出直腸によって不適切な直腸肛門反射が繰り返されることなどによる。

結 論

IAS不全は成人日本人の10.4%、60歳以上の女性では、およそ3割と高頻度に認められた。男女ともに加齢、便失禁、精神疾患および骨盤臓器脱手術歴がIAS不全の独立した危険因子と判明した。加齢は不可避であるが、直腸脱は直腸重積の段階で治療すればMRPは改善しうる。これらの改善が期待できる危険因子に適切かつ早期に対応することが、便失禁の予防や治療成績の向上につながる。




引 用 文 献

1. Madoff RD, Parker SC, Varma MG, Lowry AC: Faecal incontinence in adults. Lancet 364: 621-632, 2004
2. 安部達也, 國本正雄, 鉢呂芳一: 便失禁専門外来の試み. 日本大腸肛門病会誌 61: 247-253, 2008
3. Abe T, Sato Y, Kunimoto M, Hachiro Y, Naito T: Effect of aging and gender on internal anal sphincter thickness. Anti-Aging Med 5: 46-48, 2008

参 考 論 文

1. 安部達也, 佐藤ゆりか, 鉢呂芳一, 國本正雄: 便失禁に対するポリカルボフィルカルシウムの効果. 日本大腸肛門病会誌 63: 483-487, 2010
2. 安部達也, 佐藤ゆりか, 鉢呂芳一, 國本正雄: 便失禁に対する肛門管電気刺激療法の検討. 日本大腸肛門病会誌 64: 449-454, 2011
3. 安部達也, 國本正雄, 鉢呂芳一, 海老澤良昭: 内肛門括約筋形成術が奏効した便失禁の1例. 臨牀と研究 85: 107-109, 2008

学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士(医学)	氏名	安部 達也
<p>審査委員長 西川 祐司 </p> <p>審査委員 高後 裕 </p> <p>審査委員 古川 博之 </p>			
学位論文題目			
Risk Factors for Internal Anal Sphincter Dysfunction in Japanese Adults (成人日本人における内肛門括約筋不全の危険因子)			
<p>内肛門括約筋の機能不全は便失禁の発症に深く関わることが知られているが、その頻度やリスクファクターについてはまだ明確になっていない。本研究は、20年間にわたり自験多数例(2317例)について、肛門内圧検査装置を用いてその圧を測定するとともに、日本人における内肛門括約筋不全症の危険因子を、単変量、多変量解析を用いて、詳細に検討した論文である。</p> <p>2006年1月から2008年12月までに、排便異常、肛門直腸疾患の疑いで来院した患者を対象とし、圧力トランスデューサー引き抜き法による肛門内圧検査で、肛門管最大静止圧(MRP)を測定し、リスクファクターとなりうる多数の要因を自己申告、面談、身体検査、カルテのチェックにより個々の症例で検討した。なお、本論文では、過去の文献も参考にし、MRPが30 mmHg未満を内肛門括約筋不全と定義している。</p> <p>検討の結果、MRPの値は女性で58.1 ± 24.9 mmHg、男性で68.8 ± 23.5 mmHgであり、内肛門筋括約筋不全の頻度は女性で15.5%、男性で5.1%で、両性において年齢とともに</p>			

に低下した。また、単変量解析、多変量解析で、男女共通、女性のみ、男性のみのさまざまなリスクファクターが抽出された。

本研究は、これまで便失禁として一般にとらえられ、多くの要因によるものが一括されていた病態について、MRP という客観的な指標をもとにした内肛門括約筋機能不全として解析し、新たに危険因子を明らかにしたもので、今後の同様な患者の診断、治療に有益であると考えられる。

申請者に対して、各審査委員から論文内容、関連領域について試問がなされ、これに対して適切な回答が寄せられた。

本審査委員会では慎重な意見交換を行い、本論文は申請者自身の着想と長期間にわたる研究の結果であり、学術的にも十分に貢献したことを認め、学位を授与する価値があると結論した。