

| | | | | | |
|---------|---|------|----|-----|-----------|
| 氏名(本籍) | い | さか | まさ | あき | 伊坂正明(千葉県) |
| 学位の種類 | 医 | 学 | 博 | 士 | 医学博士 |
| 学位記番号 | 博 | 甲 | 第 | 903 | 号 |
| 学位授与年月日 | 平 | 成 | 3 | 年 | 3月25日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第5条第1項該当 | | | | |
| 審査研究科 | 医学研究科 | | | | |
| 学位論文題目 | 糖尿病性神経障害に関する基礎的・臨床的研究 (Dissertation形式) | | | | |
| 主査 | 筑波大学教授 | 医学博士 | 工 | 藤 | 典雄 |
| 副査 | 筑波大学教授 | 医学博士 | 金 | 澤 | 一郎 |
| 副査 | 筑波大学教授 | 医学博士 | 内 | 藤 | 裕史 |
| 副査 | 筑波大学教授 | | 吉 | 川 | 靖三 |
| 副査 | 筑波大学助教授 | 医学博士 | 岡 | 戸 | 信男 |

論文の要旨

〈目的〉

糖尿病性神経障害は、触覚・振動感覚の異常や脊髄反射の減弱などの太い神経線維に由来する症状と、温痛覚や自律神経の異常などの細い線維に由来する症状を呈する。しかしながらこれまでこの障害の神経機構については、太いA線維の機能、特にその伝導速度に関する報告がほとんどで、臨床的にはより重要な細い無髄神経であるC線維の機能異常についての報告は少ない。近年、糖尿病の血糖コントロールの指標としてこれまでの血糖、尿糖の他、その代謝障害を利用したヘモグロビン(Hb)A_{1c}や1,5-アンヒドログルシトール(1,5-AG)の有用性が指摘されている。そこで、本研究では糖尿病ラットを用いた動物実験により、糖尿病性神経障害の一つである伝導速度の低下が有髄A線維のみではなく、無髄のC線維にも発現していることを明らかにし、これらの障害が上記の血糖コントロールのいずれの指標と最もよく相関するかについて検討した。さらに、糖尿病に伴う代謝異常の阻害薬の神経障害への効果について、生理学的、生化学的に解析した。また、ヒトの糖尿病性神経障害に対するアルドース還元阻害例(ARI)の有用性について臨床的検討を行った。

〈対象と方法〉

動物実験には10週齢のウイスター系ラットを用いた。ストレプトゾトシンを静脈注射し、2日後の随時血糖が280mg/kg以上のラットを糖尿病群とした。糖尿病群は、さらに、無処置の対照群、インスリン剤を皮下注射したインスリン治療群、ポリオール経路の亢進およびミオイノシトール代謝異常の是正を目的としてアルドース還元阻害剤を経口投与したARI治療群、グリケーションの抑制のため

に塩酸アミノグアニジンを腹腔内注入したアミノグアニジン治療群の4群に分けた。治療開始より8週後にラットをペントバルビタールで麻酔し、一側の坐骨神経-脛骨神経を摘出し *in vitro* にてA線維とC線維の伝導速度を計測した。他側の末梢神経は摘出後ミオイノシトール含量を測定した。また、血液を採取し、血糖、ミオイノシトール、HbA_{1c}、1, 5-AG濃度を測定した。

臨床的検討は手足の知覚低下、疼痛、起立性低血圧などの自覚障害をもち、理学所見から糖尿病性神経障害と診断された10名を対象として行った。アルドース還元阻害剤の一つであるONO-2335を4週間経口投与し、自覚症状と他覚的神経所見の投与前後の変化によって効果を判定した。

〈結果と考察〉

(1) ストレプトゾトシン糖尿病ラットの末梢神経の伝導速度は正常対照群に比べ、A線維のみではなくC線維でも有意に低下していた。インスリンの投与はこの末梢神経伝導速度の低下を改善した。血糖コントロールの指標である随時血糖値、HbA_{1c}、1, 5-AGの内、A線維とC線維のいずれの伝導速度の変化とも相関が高いのはHbA_{1c}であることが明らかになった。

(2) アルドース還元阻害剤やアミノグアニジンの投与もインスリンと同様に神経の伝導速度の低下を有意に改善した。特にC線維に対する効果は著しく、正常対照群のレベルまで回復した。

(3) ストレプトゾトシン糖尿病ラットの神経中のミオイノシトール含量は正常対象群に比べ、有意に低下していた。インスリンやアルドース還元阻害剤の治療はこの低下を改善するが、アミノグアニジンは無効であった。アミノグアニジンの神経障害に対する効果はミオイノシトール代謝の改善以外の機序が関与していることが示唆された。

(4) アルドース還元阻害剤の一つであるONO-2335の効果について臨床的検討を行った。本剤の投与によって糖尿病性神経障害に特徴的な疼痛、しびれ感、知覚低下や自律神経障害の症状が半数以上の例において改善された。

審 査 の 要 旨

糖尿病神経障害は、その臨床症状からも細い神経線維の異常に由来する部分が多いと考えられているが、本研究では無髄神経のC線維の伝導速度について *in vitro* の実験系を用いて精度の高い解析を行い、実際に当該神経の機能異常が糖尿病に際し発現していることを明快に結論している。また、神経線維の伝導速度の低下の程度が、血糖コントロールの指標の内、日中変動の最も少ないHbA_{1c}に強い相関を示すことを明らかにしており、この結果は糖尿病合併症の予防や治療の指針についての基礎的な知見を提供するものとして高く評価できる。また、代謝阻害剤の投与による神経伝導速度の改善は、新たな直接的な糖尿病合併症の治療法を示唆するものであり、その臨床的応用への価値は高い。本論文における代謝阻害剤の臨床的検討は例数も少なく、未だその解析も十分でないため、確実に効果を結論することは難しい。今後の詳細な研究によりその有効性を明らかにすることが期待される。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。