

氏名(本籍)	あ べ い ち ろ う 安部伊知朗(千葉県)		
学位の種類	博 士 (医 学)		
学位記番号	博 甲 第 3187 号		
学位授与年月日	平成15年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	医学研究科		
学位論文題目	Paranodal demyelination by gradual nerve stretch can be repaired by elongation of internodes (緩徐神経伸長による傍絞輪性脱髄は髄節の延長により修復され得る)		
主査	筑波大学教授	医学博士	吉田 薫
副査	筑波大学教授	医学博士	岡戸 信男
副査	筑波大学教授	医学博士	庄司 進一
副査	筑波大学教授	医学博士	山本 雅之

論文の内容の要旨

(目的)

脚延長手術が小人症や脚長不等に対する治療手段として確立され、広く行われるようになったが、これに伴い伸長による末梢神経障害の頻度も増加している。神経伸長により、虚血、軸索輸送障害、伝導障害、脱髄などが生じることが報告されている。末梢神経障害による症状は脚延長の速度に依存することが知られ、緩徐な伸長を行う術式へと改善がなされてきた。脚延長終了後、神経症状は次第に回復するが、急性伸長に比べ慢性伸長による末梢神経の変化に関する知見はきわめて限られ、脱髄修復の機序も不明である。そこで、本研究では、脚延長による末梢神経慢性伸長後の形態学的変化を、経時的に解析した。

(対象と方法)

Wistar系ラット(13週齢、約400g)43匹を使用した。創外固定器を用いた大腿骨延長により、坐骨神経を間接的に伸長した。大腿骨延長速度は3mm/dayと5mm/dayの2群とし、計15mmの延長を行った。神経伸長終了後、長さを保持し、延長開始後7日目を0週として0, 2, 4, 6週目にグルタルアルデヒドにより還流固定した。坐骨神経大腿中央部より標本を採取し、オスミウム酸後固定後、エポン包埋薄切横断切片と100本の神経解きほぐし標本を作成し、組織学的ならびに形態学的解析を行った。コントロールには健常反対側の坐骨神経を用いた。

(結果)

大腿骨の15mm延長により、神経上膜は、3mm/day群では25.4%、5mm/day群では31.6%伸長された。伸長直後の組織所見では軸索直径の狭小化を認めた。軸索直径は経時的に回復したが、5mm/day群で回復が遅延した。髄鞘厚はいずれの群でも同等であった。0週の解きほぐし標本では、平均絞輪間距離は、3mm/day群で11.8%、5mm/day群で13.9%延長していた。両群ともランビエ絞輪が開大し、約90%の神経線維でこの傍絞輪性脱髄を生じていた。5mm/day群では軸索変性を示す神経線維も認められた。経時的に傍絞輪性脱髄は回復し、ランビエ絞輪長は減少したが、5mm/day群では脱髄の修復が遅延していた。5mm/day群では、髄節の挿入による脱髄の修復、および軸索再生を示す線維も少数認められた。

(考察)

神経伸長により絞輪間距離，すなわち髄節長が延長された。このことは，骨の延長により，成長時と類似した現象がミエリンを構成するシュワン細胞に生じていることを示唆すると思われる。これまで，神経伸長により虚血，軸索輸送障害，伝導障害，脱髄などが生じること，これらの変化は伸長速度が速い程著明であることが報告されている。本実験においても，3mm/day群5mm/day群のいずれにおいても傍絞輪性脱髄が観察されたが，伸長終了後の修復は後者で遅延し，伸長速度が症状の度合いと回復過程に大きな影響を及ぼすことが示された。また，5mm/day群ではより重度の脱髄や軸索変性が観察されたことから，伸長速度の重要性が示唆される。一方，髄節の挿入による脱髄の修復は極めて少数であった。このことは，神経伸長直後に観察された傍絞輪性脱髄が，主として髄節の延長によって修復されたことを示している。これまで実験的脱髄の修復は，シュワン細胞の分裂と髄節の挿入によってなされると報告されているが，本実験では5mm/day群の少数に認められたにとどまる。緩徐な伸長による軽度の傍絞輪性脱髄は髄節の延長により修復されるのに対し，より早い神経伸長による高度な脱髄は髄節の挿入によって修復されることが示唆される。臨床的に，脚延長はしびれ等の神経症状を呈することが多いが，大半は自然軽快する。脚延長速度は通常1mm/day程度であることから，この臨床経過には，本実験で認められたのと同様の傍絞輪性脱髄とその修復機転が働いているものと考えられる。

審査の結果の要旨

小人症や脚長不等の外科的治療に脚延長手術が広く用いられるようになった。これに伴い，神経伸長による障害の頻度も増加している。本研究は，ラットを用い，神経伸長後の障害とその修復の機序を形態学的に調べたものである。大腿骨を3mm/dayおよび5mm/dayの速度で計15mm延長し，坐骨神経の形態学的変化を薄切標本と解きほぐし標本により経時的に解析した。伸長直後，軸索直径は狭小化し大多数の線維に傍絞輪性脱髄が生じること，これらの変化は次第に回復するが速い伸長では回復が遅延することを明らかにした。また，速い伸長で起こる高度の脱髄は髄節の挿入により修復されるのに対し，緩徐な伸長で起こる傍絞輪性脱髄は髄節の延長により修復されることを示した。脚延長速度が神経損傷の修復過程に強い影響を及ぼすことを明らかにした意義は高く，臨床的に重要な研究である。

よって，著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。