

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 331号	学位申請者	堀之内 秀治
審査委員	主査	出雲 周二	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	橋口 照人	副査 石堂 康弘
	副査	武田 泰生	副査 渡邊 修

主査および副査の5名は、平成27年3月6日、学位申請者 堀之内秀治 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 一般にCTSは女性に多く見られるのはどうしてか。

(回答) 女性において解剖学的に手根管近位部の断面積が小さいためと考えられている。

質問2) 性差を認めなかったのはどうしてか。

(回答) MN+/DPN-群では女性が多く、CTSの男女比と一致していた。その他の群で性差を認めなかった要因については不明である。

質問3) 電気生理学的 asymptomatic MN は symptomatic なCTSの軽症と捉えていいのか。

(回答) 一連のクリニカルコースの初期段階と捉えられる。

質問4) 糖尿病に合併したCTSの最重症はどの程度のものなのか。

(回答) 糖尿病に合併したCTSでは臨床徴候はみられず、正中神経伝導異常のみ呈することが多い。SNAP消失の重症例は、他の因子(屈筋腱の腱鞘炎など)の影響が大きいと考えられる。

質問5) インスリンが絞扼性神経障害の増悪因子になることはあるのか。

(回答) むしろインスリン治療による血糖コントロールで手根部伝導障害が改善したという報告がある。

質問6) MN+/DPN-群でF波潜時が正常ということは、MNとDPNの病態は全く別であるのか。

(回答) DPNで認められる糖代謝異常に基づく軸索浮腫が、生理的圧迫部病変として強調されたのがMNと考えられ、一連の病態と考えられる。

質問7) 耐糖能異常(IGT)においても既にニューロパチーを認めるのはどうしてか。

(回答) IGTにおける表皮内神経線維密度低下や、IGTマウスの神経でのポリオール経路亢進が報告されている。

質問8) MN、DPNの判定基準は研究室でのカットオフ値を用いているが、一般的な数値あるいはガイドラインがあるのか。

(回答) 日本臨床神経生理学会では、施設ごとに基準値を設定することを推奨している。当院は同じ測定方法で技術指導を受けている鹿児島大学病院神経内科の基準値を用いている。

質問9) 除外例で重症例が解析から除かれてしまうが、どのような理由からか。

(回答) 糖尿病では複数の絞扼性神経障害を合併する可能性がある点に注意が必要である。尺骨神経も手関節部でGuyon管を通過するときに絞扼性障害を受けることがあり、CTSでは潜在的な尺骨神経障害を伴うことも多く、その場合はDPNと診断されてしまう可能性が高くなる。正中、尺骨神経の比較試験等を行っておらず、正中、尺骨、腓腹神経の3神経のSNAP低下をもってDPN

最終試験の結果の要旨

と設定したので、2 神経異常の症例は除外し、結果的に正中、尺骨神経の振幅が導出されない重症例も除外された。

質問 1 0) MN-/DPN+の病態をどう理解するのか。MN を初期病変として良いか。

(回答) MN+/DPN-は軸索浮腫による生理的圧迫部病変で、初期の神経機能障害を反映していると考えられる。一方、MN-/DPN+は微小血管障害を介した dying-back 型軸索変性を反映していると考えられる。

質問 1 1) DPN まで進むと aldose reductase inhibitor (ARI) の効果は期待できないか。

(回答) ARI は血糖コントロールの比較的良好な状況下で DPN の進展を阻止し、神経障害が軽度なほど ARI の効果が大きいことが明らかとなっている。

質問 1 2) 軸索浮腫の動物モデルはあるのか。

(回答) STZ 誘発糖尿病ラットは実験的糖尿病性神経障害モデルとして頻用され、高血糖下で軸索 Na^+ 電流減少と軸索浮腫を生じることが示されている。

質問 1 3) 整形外科医に対する手術のタイミング等についてのメッセージはないか。

(回答) DPN が存在すると CTS はその症状に覆い隠されてしまう可能性があり、術前の DPN の有無・重症度を評価することが重要と思われる。

質問 1 4) CTS の臨床症状は確認していないのか、症状のない症例なのか。

(回答) 大多数の患者では、CTS の臨床徴候は認めなかった。臨床徴候のある症例は除外例に入った。

質問 1 5) 糖尿病の手の障害ではデュプイトレン拘縮など線維性変化も起こるが、ポリオール代謝異常に伴う細胞浮腫は神経以外の組織にも起こるのか。

(回答) アルドース還元酵素の組織分布は、神経以外では網膜の血管壁周皮細胞、ミュラー細胞、腎の糸球体メサンギウム細胞がある。これらの細胞においては高血糖からの代謝カスケードによりソルビトール蓄積がもたらされ、細胞レベルで浮腫をきたすと考えられるが、詳細な細胞傷害機構は未だ明らかでない部分も多い。

質問 1 6) MN-/DPN+はどのような病態か。MN と DPN は連続的に繋がっていると理解しているのか。

(回答) MN-/DPN+は dying-back 型軸索変性を反映していると考えられる。MN は軸索浮腫により神経が生理的絞扼部位で圧迫を受けている神経機能障害を、DPN は軸索変性に進行した器質的神経障害をそれぞれ反映しており、ともに基礎の病態は高血糖による代謝異常である。

質問 1 7) Table 2 の MN-/DPN+において、MN-であるため遠位部潜時 distal latency (DL) $<4.5\text{ms}$ となるはずだが DL $4.3 \pm 0.4\text{ms}$ でいいのか。

(回答) MN の基準として、① DL $>4.5\text{ms}$ 、② palm-latency $>1.8\text{ms}$ はポリニューロパチーがない場合の基準であり、ポリニューロパチーがある場合、さらに③ digit II-palm 間と palm-wrist 間の潜時差 $>0.4\text{ms}$ を加えた。MN-/DPN+群には①②は満たしても③を満たさない症例も含まれるため、DL 4.3 ± 0.4 となった。

質問 1 8) DPN の自然経過で、感覚障害はしびれや痛みには先行しないのか。

(回答) DPN は下肢末梢の感覚障害で発症する。DPN のしびれはジンジン感、ムズムズ感などの

異常感覚や痛みで発症することが多い。一方、感覚鈍麻は神経線維減少を反映した症状で、発症早期には自覚されにくい。軸索密度が半減する程度にまで進行すると、徐々に触覚鈍麻が不快感として自覚されると同時に、痛覚も低下する。

質問 19) 神経脱落のきっかけになるのはソルビトールの蓄積と考えていいのか。

(回答) 以前はソルビトール蓄積に起因する細胞内浸透圧上昇の細胞傷害が強調されたが、現在はアルドース還元酵素 (AR) の補酵素 NADPH が過剰消費されて、還元型グルタチオン減少や NO 産生低下を招き、血流低下や酸化ストレス亢進を惹起することも重要と考えられている。

質問 20) 鎮痛薬 (プレガバリン) と ARI (エパルレストアット) を併用する処方考えられるか。

(回答) ARI は DPN の進展阻止効果があり、疼痛対症療法薬 (プレガバリン) との併用は有用と考えられる。DPN では進行すると神経障害が不可逆的になり、治療反応性が悪くなるが、無症状期など発症早期に積極的な治療介入を行うと神経障害は可逆的であり、ARI 効果が大きいと考えられる。

質問 21) MN+/DPN+群で男女比が逆転した要因として職業性因子などの可能性はないか。

(回答) 職業性因子の解析は行っていない。男女比が逆転した要因については不明である。

質問 22) 生化学的異常は神経細胞のどこで起こっているのか。神経浮腫は細胞全体にわたって起こるのか、あるいは絞扼部位で起こるのか。

(回答) 末梢神経はインスリン非依存性に糖が取り込まれることから、神経線維全体で代謝異常が起こっていると考えられる。高血糖は軸索に発現する $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ポンプの活性低下を介して軸索 Na 電流低下および軸索浮腫をきたすため、軸索全長にわたって軸索浮腫は起こると考えられるが、生理的絞扼部位で圧迫を受けやすいと考えられる。

質問 23) 血糖コントロールにより神経伝導のパラメータ (とくに DL) は改善したか。

(回答) 血糖コントロール前後での評価は行っていない。血糖コントロール 4 週間後に手根部神経伝導 (DL, sensory nerve conduction velocity: SCV, sensory nerve action potentials: SNAP) の改善を認めた報告がある。

質問 24) MN を電気生理学的 CTS と定義しているが、CTS の最も感度の高い臨床徴候である ring-finger sign は検討しているか。

(回答) 検討していない。

質問 25) CTS の電気生理検査において、ポリニューロパチーの合併を検索したり、糖尿病がある場合には血糖コントロール改善後に再度評価して手術適応を検討することは正しいか。

(回答) その通りだと考える。

質問 26) 除外した後の症例数が 340 例ということか。

(回答) その通りである。

質問 27) 本研究はレトロスペクティブ研究か。

(回答) その通りである。

質問 28) 軸索浮腫と形態学的な神経束の浮腫性変化はどういう関係にあるのか。

(回答) 軸索浮腫が初期の神経機能病変であるのに対して、形態学的な神経束の浮腫性変化は神経周膜肥厚が周膜を通過する栄養血管の弾性を障害して起こる神経内微小環境の悪化を反映し、ある程度進行した器質的病変である。なお、ヒトでの初期の神経形態変化は十分にわかっていない。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。