

学位論文の要旨

学位の種類	博士	氏名	小澤一広
学位論文題目			
<p>Chronic effects of the nucleus pulposus applied to nerve roots on ectopic firing and conduction velocity (髄核留置が神経根の異所性発火と神経伝導速度に及ぼす 遅発性の影響に関する研究)</p>			
共著者名			
熱田裕司、加藤忠彦			
印刷公表の方法及び時期			
SPINE Volume 26, Number 24, 2661-2665, 2001			
研究目的			
<p>腰椎椎間板ヘルニアは神経根性疼痛や下肢運動、知覚麻痺を引き起こす疾患である。従来腰椎椎間板ヘルニアの症状発現機序は、脱出髄核が馬尾、神経根、後根神経節（以下 DRG と略）などを圧迫するためと理解されてきた。しかし近年、脱出髄核による神経組織の圧迫程度と症状の重症度には相関が無いこと（Boden ら）、圧迫様態が変化しなくとも症状が改善する症例も多いことが判明した。このことから症状の発現には圧迫以外の因子として髄核の存在自体に起因する炎症の関与が推察されるに至った。本研究の目的は、神経根周囲に圧迫を生ずることなく髄核を留置する動物モデルを作製した場合に、実際に神経根機能が影響を受けるか否かを実験的に検証することである。神経根の機能障害の様式として、疼痛の起源とされる DRG 由来の異所性発火の発現、そして運動知覚麻痺の原因となる神経根の興奮伝導障害を考慮する必要がある。したがって、私はこれらの2種類の機能変化を同時に解析できる手法を確立し、神経根周囲への髄核留置の影響を検討した。</p>			

学位の種類	博士	氏名	小澤一広
材 料 ・ 方 法			
<p>Wister 系雄ラット 46 匹 (体重 240g から 350g) を用いた。ハロセン麻酔下に腰椎片側椎弓切除を行い、第 4、5 腰髄神経根を DRG まで露出した。これらのラットを以下の 3 群に分けた。髄核留置 (NP) 群 (20 匹) : 同一動物の尾椎から髄核を採取し、露出した神経根、DRG 周辺に留置した群。sham 群 (20 匹) : 同様の処置で、髄核を留置しない群。これら 2 群を処置後 1、2、4、8 週にて各 5 匹ずつ以下の解析を行った。また control 群 (6 匹) として全く椎弓切除操作をしない群も検討した。</p>			
<p>a) 異所性発火解析</p>			
<p>1) 異所性発火頻度</p>			
<p>ラットを人工呼吸下におき、脳幹部で除脳した上で麻酔を停止し非動化した。髄核を留置した側の坐骨神経の知覚枝である腓腹神経を露出し、その遠位で切断した。パラフィンプール中で腓腹神経中枢側端の 2ヶ所から双極銀線電極を用い、神経根に生じた異所性発火の逆行性伝搬を導出記録した。近位側の記録電極から得られた神経活動上に見られるスパイクの発射頻度を計測し、NP 群、sham 群、control 群で比較した。</p>			
<p>2) スパイク伝導速度</p>			
<p>同一腓腹神経の 2カ所の記録電極から導出されたスパイクを、spike-trigger averaging 法を用いてその伝導時間を計測し、電極間距離からスパイク伝導速度を算出した。</p>			
<p>b) 神経根伝導性評価</p>			
<p>坐骨神経を髄核設置側と無処置側の両側を展開、腓腹神経の分岐部で切離した。第 3 腰椎レベルで硬膜外腔背側にカテーテル電極を挿入し、馬尾刺激により坐骨神経中枢側端より導出される誘発神経電位を記録した。刺激電極と記録電極間の距離を計測し誘発神経電位の潜時から伝導速度を求めた。各ラットにおいて髄核留置側と健常側の神経伝導速度比を計測、NP 群、sham 群で比較した。</p>			
結 果			
<p>a) 異所性発火解析</p>			
<p>1) 異所性発火頻度</p>			
<p>異所性発火の発射頻度 (spikes/sec) は、sham 群では処置後 1 週で 71、2 週で 90、4 週で 63、8 週で 65 であった。一方 NP 群は 1 週で 88、2 週で 91、4 週で 123、8 週で 73 であり、control 群は 45 であった。各群を経時的に比較すると、1 週では NP 群が control 群に比べ有意に高かったが ($p < 0.05$)、sham 群は control 群とは有意差がなかった。2 週では NP 群、sham 群ともに control 群に比べ有意に高かったが</p>			

学位の種類	博士	氏名	小澤一広
<p>($p < 0.05$)、NP 群と sham 群間には有意差がなかった。4 週では NP 群は control 群 ($p < 0.01$)、sham 群 ($p < 0.05$) に比べ有意に高かったが、sham 群は control 群とは有意差がなかった。8 週ではすべての群間で有意差は認めなかった。</p>			
<p>2) スパイク伝導速度</p>			
<p>NP 群の各ラットで抽出した異所性発火のスパイクの伝導速度は 37units について計測可能であった。スパイク伝導速度(m/s)は 20 から 44 の範囲に分布し、平均値は 28 ± 5 であった。30 以下を示した unit 数が 24 個あり、全体の 65%を占めた。</p>			
<p>b) 神経根伝導性評価</p>			
<p>sham 群の椎弓切除側伝導速度 (m/s) は、1 週で 52~80、2 週で 60~80、4 週で 73~82、8 週で 53~83 で、その平均値は各週間に差は認めなかった。髄核群も 1 週で 58~73、2 週で 58~74、4 週で 61~70、8 週で 69~78 で、その平均値は各週間に差は認めなかった。処置側と対象健常側の比較では、sham 群の各ラットにおける神経根を挟んだ伝導速度の椎弓切除側/反対無処置側比は、1 週で平均 0.99、2 週で 0.97、4 週で 0.99、8 週で 0.99 であった。一方 NP 群の髄核設置側/無処置側比は 1 週で平均 0.97、2 週で 0.94、4 週で 0.97、8 週で 0.98 であり、各週とも両群に有意差は認められなかった。</p>			
<p>考 案</p>			
<p>1 次求心性線維において発生した異所性発火は両方向伝導により中枢側及び末梢側へ伝搬する (Wall ら)。今回用いた実験モデルでも実際に異所性発火が腓腹神経 (末梢側) から導出でき、髄核留置が異所性発火に及ぼす影響の検討が可能と考えた。異所性発火頻度は、control 群と比較して NP 群、sham 群とも 2 週では有意に高値を示した。さらに 4 週では NP 群が sham 群に比べ有意に高値を示した。これは 2 週では椎弓切除操作および創修復過程が両群に影響を与え、髄核の影響はさらに 4 週まで持続したと考えられた。過去の組織学的研究では、髄核留置による神経根周囲の反応として留置後 1 週で炎症性細胞の浸潤、2 から 3 週以降にわたり特に形質細胞や組織球優位の浸潤を認め、炎症性反応と自己免疫性反応が生ずると解釈されている。また神経根周囲の線維化を伴う肉芽組織形成も生じている (McCarron ら)。これらから考慮すると、NP 群において、髄核の存在に起因して発現する炎症性メディエーターや神経根周囲の組織変化が DRG の機能的変化 (興奮性増大) を起こし、異所性発火増大が生じたと思われる。8 週経過すると髄核投与群の発射頻度も減少し各群間に有意差を認めないことから、髄核の神経根に対する影響は可逆性の変化と考えられた。</p>			
<p>スパイク伝導速度は 25-30m/s の範囲に多く分布することから、III 群線維が関与していると考えられ、疼痛を含む何らかの異常感覚発現と関連することが示唆された。</p>			

学位の種類	博士	氏名	小澤一広
-------	----	----	------

一方 NP 群の無処置側と髄核設置側の伝導速度比には有意な差はなかったことから、髄核の存在のみでは重度な興奮伝導障害は生じないと考えられた。

今回確立した解析モデルは DRG 由来の異所性発火を腓腹神経で容易に観察できることを示し、今後は神経根障害の病態に関わる様々な因子や治療法の客観的検討に有用と考えられた。

結 論

本研究の結果以下の知見が得られた。

1. 神経根障害の病態を異所性発火の動態から解析できる実験モデルを示した。
2. 髄核留置は約 4 週間継続する発火増強を誘発した。
3. 髄核留置のみでは神経伝導障害は生じなかった。

学位の種類	博士	氏名	小澤一広
-------	----	----	------

引用文献

1. Boden SD, Davis DO, Dina TS, et al.
Abnormal magnetic-resonance scans of the lumbar spine in asymptomatic subjects.
J Bone Joint Surg 72-A: 403-8, 1990
2. Wall PD, Devor M.
Sensory afferent impulses originate from dorsal root ganglia as well as from the periphery in normal and nerve injured rats.
Pain 17: 321-39, 1983
3. McCarron RF, Wimpee MW, Hudkins PG, et al.
The inflammatory effect of nucleus pulposus. A possible element in the pathogenesis of low-back pain.
Spine 12: 760-4, 1987

参考論文

1. 小澤一広, 熱田裕司, 加藤忠彦
髄核留置が神経根に及ぼす影響についての実験的研究
—異所性発火と神経伝導速度の経時的変化—
日本整形外科学会雑誌 74(8): S1704, 2000
2. 小澤一広, 井上謙一.
胸椎、腰椎脊椎損傷に対する spinal instrumentation の経験
日本災害医学会会誌 42(10): 780-784, 1994
3. 小澤一広, 佐藤 幸宏, 井上 謙一, 梅藤 千秋.
頸髄症に対する棘突起縦割法頸椎脊柱管拡大術の治療経験
旭川赤十字病院医学雑誌 6: 35-39, 1992

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	小澤一広
審査委員長 松野丈夫 ㊞			
審査委員 吉田成孝 ㊞			
審査委員 田中達也 ㊞			
学位論文題目			
Chronic effects of the nucleus pulposus applied to nerve roots on ectopic firing and conduction velocity (髄核留置が神経根の異所性発火と神経伝導速度に及ぼす遅発性の影響に関する研究)			
<p>腰椎椎間板ヘルニアによる腰部神経根障害の症状発現機序には機械的圧迫以外に、脱出髄核により引き起こされる炎症が関与している可能性が指摘されている。一方障害をうける神経根、後根神経節の機能障害の様式としては、異所性発火と興奮伝導障害という二つの現象がある。本論文は髄核が神経根、後根神経節を圧迫しない状態で存在した場合に、炎症による組織反応がおこる時期に、神経根、後根神経節の機能障害を引き起こすかを実験モデルを用いて、異所性発火および神経伝導速度を指標に検討したものである。</p> <p>今回用いた実験モデルは異所性発火の逆行性伝搬を腓腹神経から導</p>			

出するという新しいモデルであり、同時に神経伝導速度も計測可能であり、神経根、後根神経節の機能障害の評価には非常に有用なモデルである。結果は髄核留置により4週まで持続する異所性発火の増加を認め、その要因として髄核留置による神経根、後根神経節およびその周囲の炎症に伴う組織反応により後根神経節の興奮性増大が引き起こされると推察された。その異所性発火のスパイク伝導速度の解析によりⅢ群線維が関与していることが判明した。また神経伝導速度は有意な変化を認めないことが明らかにされた。これらの結果より圧迫を伴わない髄核留置は神経根、後根神経節の機能障害として疼痛発現に関与するが、麻痺の発生には関与しないことが示唆された。今回の実験モデルを用いることにより、異所性発火を指標として、神経根障害の病態の研究、さらには神経根障害に対する治療薬の効果を定量的に解析できる可能性がある。

以上、本論文は腰椎椎間板ヘルニアにおける脱出髄核の神経根、後根神経節に対する影響を異所性発火および神経伝導速度の観点から解明した重要な論文で、この分野の研究の発展に大きく寄与するものと考えられる。

なお、各審査委員より、本論文とその関連領域に関して試問が行われた結果、適切な回答が得られた。以上より、本審査委員会は本論文を学位論文に値するものと判定した。