

氏名・（本籍）	てら だ まさ ひと 寺 田 雅 彦 （静岡県）									
学 位 の 種 類	医学博士									
学 位 記 番 号	医博第43号									
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当									
学位授与年月日	昭和63年3月24日									
学 位 論 文 題 目	実験的糖尿病ラットの後索機能障害に関する電気生理学的研究 — 2、5ヘキサネダイオンニューロパチーとの比較検討—									
<table border="0"> <tr> <td>審 査 委 員</td> <td>主査 教授</td> <td>横 田 敏 勝</td> </tr> <tr> <td></td> <td>副査 教授</td> <td>繁 田 幸 男</td> </tr> <tr> <td></td> <td>副査 教授</td> <td>北 里 宏</td> </tr> </table>		審 査 委 員	主査 教授	横 田 敏 勝		副査 教授	繁 田 幸 男		副査 教授	北 里 宏
審 査 委 員	主査 教授	横 田 敏 勝								
	副査 教授	繁 田 幸 男								
	副査 教授	北 里 宏								

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

糖尿病（DM）患者の脊髄後索病変については、近年剖検及び大脳皮質誘発電位の結果から高率に存在することが報告され注目されている。そこで、ストレプトゾトシン（STZ）DMラットで脊髄薄束系の機能変化を電気生理学的に検討し、末梢神経の成績と比較することにより、その病変の出現機序を明らかにしようとした。一方DM性神経障害の病理発生機序がdying-back型であるとする仮説があるが、この仮説を検証するために代表的dying-back型ニューロパチーの一つである2、5ヘキサネダイオン（2、5-HD）中毒ラットの薄束系で同様の検討を加えSTZ-DMラットと比較しDM性神経障害の発症機序解明に役立てようとした。

〔方 法〕

実験には生後6週の雄Sprague-Dawley系ラットを使用した。DMラットはSTZ50mg/kgを尾静脈より注入し4、12週後に、また2、5-HD中毒ラットは0.5%2、5-HD溶液を自由に飲ませ8週後に、対照群と共に各群6頭ずつ実験に用いた。実験はペントバルビタール腹腔内投与麻酔下に気管切開後、脳定位固定装置に固定、臭化パンクロニウムで不動化し、人工呼吸下に行った。ラットは第一頸椎と後頭骨後部を切除し下部延髄を露出、ついで腓腹神経と坐骨神経を露出した後、皮膚弁でオイルプールを作った。以上の条件のもと、蓄束核表面誘発電位、薄束刺激による逆行性複合活動電位を記録し、さらに薄束路最大伝導速度（GTCV）、末梢感覚線維最大伝導速度（SCV）の測定を行った。末梢運動線維最大伝導速度（MCV）は刺激針電極を経皮的に坐骨結節と内果に刺入し電気刺激し第二足底小趾筋から誘発筋電図を記録し算出した。

〔結 果〕

(1) 実験動物の観察所見：各群間の実験開始時の体重、血糖に差はなかった。DM群は、4、

12週ともに対照群に比し有意な低体重と高血糖を示した。2、5-HD群では対照群に比し有意な低体重を示したが、血糖に差はなかった。

(2) 薄束核表面誘発電位：門の高さで薄束核表面に白金球電極を当て、坐骨神経を電気刺激すると誘発電位が記録される。これは約5 msecの持続時間を持つ陰性波（N波）とそれに続く数10 msecの陽性波（P波）からなり、それぞれ薄束核中継ニューロンの興奮性シナプス後電位とシナプス前抑制性介在ニューロンを介する一次求心線維末端の脱分極と推察される。4、12週DM群では、N波潜時の延長以外に波形の変化はなく、一方2、5-HD群ではN波の振幅の減少、持続時間の延長と二峰性化の所見が得られた。また電気刺激の頻度を10、20 Hzにすると対照群ではN波は不変でP波のみ減弱が見られた。DM群では対照群と同様の変化を見たが、2、5-HD群ではN波の長潜時成分の減弱も認められた。これは、遅延した伝導速度を持つ線維が高頻度刺激に対応できず出現したものと考えられた。

(3) 薄束刺激による逆行性複合活動電位：薄束を薄束核の高さで電気刺激し、腰髄から1 cm以内の仙骨神経叢腰仙骨神経幹から逆行性複合活動電位を記録した。この活動電位は、主に薄束内を下降してきた一次求心線維のインパルスからなると考えられるが、後索反射、後根反射の成分を含む可能性がある。しかし、刺激頻度を20 Hzとしたことでこれらの成分はほぼ除外できる。4、12週DM群ではこの活動電位の持続時間及び振幅に対照群と差はなかった。一方その潜時から算出したGTCVは、4週DM群では対照群と差はなく、12週で有意に低下した。また、2、5-HD群ではGTCVの低下の他活動電位の持続時間の有意な延長が認められた。以上から2、5-HD群で、DM群では認めない薄束内一次求心線維の一部の伝導速度遅延が出現し伝導速度のパラツキの増大があることが示唆された。

(4) SCV及びMCV：SCVは仙骨神経叢腰仙骨神経幹を電気刺激し、皮膚神経である腓腹神経から活動電位を記録し算出した。4、12週DM群のSCV、MCVは対照群に比し有意な低下がありGTCVの低下が出現する以前に末梢神経伝導速度の低下があることが示された。2、5-HD群でもSCV、MCVは有意に低下していた。

〔考 察〕

DM群は12週でGTCVの低下を示したが、2、5-HD群で見られた薄束内一次求心線維の伝導速度のパラツキの増大を示唆する所見はなく両者の薄束病変の発症機序の違いが示唆された。すなわちDM性神経障害の病因はn-ヘサキンに代表されるdying-back型ニューロパチーとは若干異なることが推察された。またDM群では薄束線維の伝導速度の低下が見られない4週で末梢神経伝導速度の低下が見られ、さらにその程度は高度であった。この結果はDMで一次感覚ニューロンの末梢側が中枢側に比べより傷害され易いことを示す。近年DMラットの末梢神経伝導速度低下の原因として神経内ミオイノシトール（MI）含量の低下の関与が報告されているが、DM状態では末梢神経MI含量の低下は明らかなのに対し中枢神経では不変との報告があり、我々の成績がMI含量の差を反映している可能性が示唆された。

〔結 論〕

1. DMラットで脊髄薄束線維が末梢神経に比べ傷害されにくいことが示された。
2. DMラットの薄束病変が2、5-HDによるものとは異なった機序により起こることが示

唆された。

学位論文審査の結果の要旨

本研究は、糖尿病による末梢神経の機能障害が、糖尿病の結果生じたエチールnブチールケトンによる逆行性死滅型ニューロパチーであるとみる仮説に検討を加えたものである。

エチールnブチールケトンがヘキサカーボンの一つに数えられるので、この群の化合物に属する2、5-ヘキサネダイオンを飲料水に加えて投与したラットと、ストレプトゾトシンを尾静脈に注射して作成した糖尿病ラットについて、(1)坐骨神経に電気刺激を加えて、薄束核表面から記録された誘発電位、(2)薄束核表面に電気刺激を加えて坐骨神経から記録された逆行性複合活動電位から測定された薄束系一次求心性線維の最大伝導速度と伝導速度のばらつき、(3)坐骨神経叢腰仙骨神経幹を電気刺激して腓腹神経から逆行性複合活動電位を記録して測定した皮膚求心性線維の最大伝導速度および(4)坐骨神経を電気刺激して誘発筋電図M波の潜時から測定した運動神経線維の最大伝導速度を調べ、同一週令の対照ラットと比較した。

その結果、2、5-ヘキサネダイオンラットでは調べた項目のすべてに異常が認められたが、糖尿病ラットでは末梢神経の最大伝導速度の低下が主な異常で、薄束線維の伝導速度の低下は、ストレプトゾトシン投与4週間後にはみられず、投与後12週でも軽度であった。薄束核表面から記録された誘発電位にも潜時の延長以外には異常が認められなかった。これらの所見から、ストレプトゾトシン糖尿病ニューロパチーと2、5-ヘキサネダイオンニューロパチーが互いに相異なることが明かとなり、糖尿病ニューロパチーがエチールnブチールケトンの産生によって生じる可能性が否定された。

ストレプトゾトシン糖尿病ラットを用いたニューロパチーの研究は、これまで末梢神経とくに運動神経の最大伝導速度を調べたものであった。他のニューロパチーに関する動物実験の場合も同様であった。本研究は、薄束および薄束核の機能障害に注目したニューロパチーの研究で、ニューロパチーの電気生理学的研究の進め方に関して示唆に富んだ内容を含んでいる。以上の理由から、本論文は医学博士の学位論文に価すると評価される。