

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：32650

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10421

研究課題名(和文) 拡散テンソルMRIによる難治性末梢神経障害の病態解明と予後予測法の確立

研究課題名(英文) Clarification of pathophysiology and prognosis prediction of Refractory peripheral nerve neuropathy using Diffusion tensor MRI

研究代表者

越智 健介 (Ochi, Kensuke)

東京歯科大学・歯学部・講師

研究者番号：70445203

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：<臨床的検討> 慶應義塾大学放射線科において上肢末梢神経を拡散テンソルMRIにて撮影した。うちわけは、特発性前骨間神経麻痺患者1例、後骨間神経麻痺患者1例、肘部管症候群患者6例であった。2018年度も引き続き検討を行ったが、現段階では神経の直径に変化がない場合の信号変化を解釈することは困難との結論に至った。

<基礎的研究> 引き続き、額田医学生物学研究所にて血管クリップをもちいた末梢神経挫滅モデルの作製と評価を実施した。挫滅方法や麻酔方法に工夫を重ねた結果、末梢神経の回復過程の再現性を高めることに成功した。本助成期間は終了したが、今後拡散テンソルMRI撮影を実施して検討していく予定である。

研究成果の概要(英文)：<Clinical research> We have performed diffusion tensor MRI to eight patients (six cubital tunnel syndrome patients, one spontaneous anterior interosseous nerve palsy patient, and one spontaneous posterior interosseous nerve palsy patient). We concluded that interpreting signal changes for peripheral neuropathy that does not have change in the diameter of peripheral nerve is difficult at this point of time.

<Basic research> We have evaluated our peripheral nerve injury model using clip at the Nukada Medical and Biological Research Institute. We have successfully established the injury model with high reproducibility. Although our grant period is over, we will continue our research using diffusion tensor MRI.

研究分野：整形外科、手の外科、末梢神経外科

キーワード：末梢神経 画像診断 難治性末梢神経障害

1. 研究開始当初の背景

難治性末梢神経障害の病態や治療法、予後予測法はまだ確立しておらず、その確立が緊急の課題となっている。

代表研究者は研究開始当初までに肘部管症候群や特発性前骨間神経麻痺、特発性後骨間神経麻痺などに対する疫学や病態、診断法や治療法における新知見を見出し、国内外から高く評価されてきた。しかしながらそれらの病態や確実な診断法、治療法、予後予測法などには未解明の点が多く、それらを解決するためにはMRIなど多くの施設で汎用されている機材を用いた、再現性の高い末梢神経の非侵襲的描出方法を確立することが急務と考えていた。そのような時、拡散テンソル投射路撮影法(Diffusion Tensor Tractography;以下 DTT)を用いてコモンマーモセットの頸髄や神経根の描出に成功していた連携研究者と知り合った。代表研究者と連携研究者が共同研究を行うことによりMRIによる末梢神経描出法を確立できるのではないかと着想し、所属大学病院倫理委員会の承認を得た上で本研究課題を申請した。以下、それぞれの背景を列記する。

<肘部管症候群>

代表研究者は難治性上肢絞扼性神経障害の中で2番目に多い肘部管症候群の病態解明と診断法確立を目的に、患者の肘部管内圧や尺骨神経伸長度を術中に測定してきた。その結果、肘部管内圧は症状誘発や重症度と相関していないこと、神経伸長度は患者で著明に増加しているものの神経剥離術単独で正常化できること、神経伸長度は病態や症状誘発と相関することなどを世界に先駆けて明らかにしてきた。しかしながら実際の患者の尺骨神経内の神経伝導路についての情報を得る手段がなかったために、病態解明や治療方針決定法、予後予測法は確立には至ることはできていなかった。そこで末梢神経伝導路の非侵襲的な評価方法の確立が急務と考えていた。

<特発性前骨間神経麻痺と特発性後骨間神経麻痺>

特発性前骨間神経麻痺と特発性後骨間神経麻痺は、患肢の激痛とともに突然発症する原因不明の神経麻痺である。代表研究者の研究から、発症時年齢が50歳以下、急性発症、術前期間7か月未満、術中に神経束の「くびれ」を解除できた症例、で治療成績が有意に良好であることが明らかとなった。発症頻度が比較的低い両麻痺に対しては現在、全国多施設前向き研究グループ(事務局:代表研究者。全国53施設が参加中)が組織され、その病態、自然経過、予後予測法などが精力的に研究されていた(2018年現在も研究は進行中である)。

近年、罹患神経中の特定の神経束のみに生じている「くびれ」が両麻痺の責任病巣であ

る可能性が示唆された。しかしながら神経本幹中の単一神経束の「くびれ」は現時点では手術以外の方法で検出することは困難であるため、神経束の「くびれ」が本当に病態であるのか、神経束の「くびれ」に対する外科的処置がその自然経過や治療予後と関与するかの検討は難しい。MRIなど多くの施設で汎用されている機材を用いた、再現性の高い神経束の非侵襲的描出方法を決定し、両麻痺の病態や自然経過の解明、予後予測法を確立することが大至急必要であると考えていた。

<拡散テンソル投射路撮影法の研究>

DTTは生体内の神経伝導路をマイクロメートル単位で、非侵襲的に描出できるMRIの先進技術である。連携研究者はこの技術に応用することにより、in vivoにおけるコモンマーモセット頸髄の投射路選択的DTTを世界で始めて報告し、得られたDTTが脊髄半切損傷を明瞭に反映すること、その再生過程の描出が可能なこと、末梢神経のワラー変性を描出できることなどを報告してきた。またDTTを臨床応用し、頸髄症患者ではその予後予測が可能なこと、脊髄内腫瘍と脊髄症の鑑別に有用であることなどを証明し、DTTが臨床症例においても極めて有用な手段になりうることも明らかにしていた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、難治性末梢神経障害におけるDTTの有用性を臨床症例ならびに動物モデルで明らかにすることにより、難治性末梢神経障害の病態解明および治療法確立に寄与することであった。

その特色は1)難治性末梢神経障害患者の臨床経過と術中所見、術中測定結果、2)DTTによって非侵襲的に描出されるマイクロメートル単位での生体内末梢神経伝導路の状況、3)動物モデルにおけるDTTとその行動学的組織学的所見の結果を統合的に検証すること。得られたDTT所見を統合的に検証することによって神経内(動物モデル、術中検体をとった場合は術中検体)、神経周囲(神経周囲圧力と神経伸長度)、そして臨床所見の多方面から解析し、難治性末梢神経障害におけるDTT所見の評価法を確立して、対象疾患の病態解明ならびに予後予測方法を確立する。本研究によって確立した末梢神経DTTの評価法は今回検討対象としていないその他の多くの難治性末梢神経障害全般に対する病態解明と予後予測法確立の基盤ともなるため、極めて意義深いものと考えていた。

3. 研究の方法

<臨床的研究>

本研究に同意された患者を対象に、共同研究機関である慶應義塾大学放射線科において上肢の主要な末梢神経(正中神経、橈骨神経、尺骨神経)をDTTにて撮影した。患者の内訳は、特発性前骨間神経麻痺患者1例、後

骨間神経麻痺患者 1 例、肘部管症候群患者 6 例であった。特発性前骨間神経麻痺患者では正中神経を罹患神経、橈骨神経と尺骨神経を非罹患神経として解析した。後骨間神経麻痺患者では橈骨神経を罹患神経、正中神経と尺骨神経を非罹患神経として解析した。肘部管症候群患者では尺骨神経を罹患神経、成虫神経と橈骨神経を非罹患神経として解析した。解析に際しては Volume One ソフトウェア (Image Computing and Analysis Laboratory Department of Radiology, University of Tokyo, Tokyo, Japan) を用いた。

< 基礎的研究 >

慶應義塾大学動物実験センターにより承認された動物実験計画書に従って研究を行った。2% イソフルランを用いて 12 週令の雄 Sprague-Dawley ラット (チャールズリバー、東京) に全身麻酔をかけた上で、その坐骨神経を外科的に展開した。展開された坐骨神経に対して杉田式クリップ (Mizuho Medical Co, Ltd., Tokyo, Japan) を用いて 1.32N の圧挫を 5 分間加えた。圧挫後 48 時間、1 週、2 週、3 週、4 週、6 週、8 週における坐骨神経の機能評価を von Frey test ならびに神経伝導速度を用いて評価した。von Frey test に際しては、Semmes-Weinstein von Frey Anesthesiometer (Muromachi Kikai Co., Ltd. Tokyo, Japan) を用いて 0.41 to 15.10 g (0.41, 0.70, 1.20, 2.00, 3.63, 5.50, 8.50, and 15.10 g) の負荷にて 27 に準じて施行した。神経伝導速度に関しては、ラットを 33 に保った状態で、坐骨結節と足関節で刺激し (0.2ms, 20mA)、足部にて CMAP を検出測定した。また SNAP は足関節の刺激 (0.2ms, 20mA) を坐骨結節部で検出測定した。検出には Neuropak MEB-9400 (Nihon Kohden Co. Ltd. Tokyo Japan) を用いた。

4 . 研究成果

< 臨床的検討 >

正中神経、橈骨神経、尺骨神経ともに罹患神経と非罹患神経の間に有意差は見出されなかった。脊髄でえられたデータとも比較し、現段階では神経の直径に変化がない場合の信号変化を解釈することは困難であるとの結論に至った。

< 基礎的研究 >

挫滅群の回復過程を検討したが、当初は安定した結果が得られなかった (n=5)。そこでラット週齢や神経剥離方法、クリッピング方法に工夫を重ねた結果 (n=30)、クリッピング後約 6 週から回復兆候、約 10 週で無処置群と有意差がないところまで回復するモデルを再現性高く作製することが可能となった。本助成期間は終了したが、今後拡散テンソル MRI 撮影を実施して検討してラット末梢神経障害モデルにおける回復過程ならびに予後予測法を検討していく予定である。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

1. Ochi K*, Iwase G., Mizuno S, et al., High Median Nerve palsy caused by pseudoaneurysm after brachial catheterization: Two case reports. J Med Cases. 2017; 8: 33-35. 査読有
2. Suzuki T, Ochi K, et al. Cigarette smoking is associated with cubital tunnel syndrome. Muscle Nerve. 2016. 査読有
3. Inaba N, Ochi K, et al. Partial obturator nerve transfer for femoral nerve injury: A case report. J Orthop Sci. 2016. 査読有
4. Ochi K*, Horiuchi Y, Horiuchi K, Twamoto T, Morisawa Y, et al. Shoulder position increases ulnar nerve strain at the elbow of patients with cubital tunnel syndrome. J Shoulder Elbow Surg. 2015; 24: 1380-1385. 査読有
5. Ochi K*, Horiuchi Y, et al. Interfascicular Neurolysis for Incomplete Spontaneous Posterior Interosseous Nerve Palsy with a Surgical Delay of 17 Years: Is It Still Effective? Hand Surg. 2015; 20: 302-303. 査読有

[学会発表] (計 13 件)

1. 越智健介、特発性前骨間神経麻痺および特発性後骨間神経麻痺. 第60回日本手外科学会. 教育研修講演, 2017
2. Ochi K*. Fascicular Constriction and Surgical Treatment of Spontaneous Posterior Interosseous Nerve Palsy. At: 52th Societe Francaise de Chirurgie de la Main. Paris, Fr. Dec. 2016. 招待講演.
3. Ochi K. Extensor tendon reconstruction for RA cases. At: 71th American Society of Surgery of the Hand. Austin, USA. Sep. 2016. Instructional Course Lecture.
4. 越智健介、加藤博之、前・後骨間神経麻痺前向き多施設共同研究グループ、ら. 特発性前骨間神経麻痺と特発性後骨間神経麻痺の前向き多施設臨床研究 (iNPS-JAPAN) 調査報告: 麻痺発症時の臨床像の分析. 日本末梢神経学会. 2017
5. 越智健介、加藤博之、前・後骨間神経麻痺前向き多施設共同研究グループ、ら. 特発性前骨間神経麻痺と特発性後骨間神経麻痺の前向き多施設臨床研究 (iNPS-JAPAN) における術中所見: 第4報. 日本肘関節学会学術集会. 2017
6. 越智健介、加藤博之、前・後骨間神経麻痺前向き多施設共同研究グループ、ら. 特発性前骨間神経麻痺と特発性後骨間神経麻痺の前向き多施設臨床研究 (iNPS-JAPAN) 調査報告: 第4報. 日本末梢神経学会. 2016
7. 越智健介ら. 肘部管症候群患者の尺骨神経伸長度と肩関節肢位の関係—肩内旋肘屈曲テストの有用性. 日本末梢神経学会.

- 2016
8. 越智健介ら. 肘部管症候群患者における尺骨神経伸長度-病態との関連-. 日本手外科学会学術集会. 2016
 9. 越智健介、加藤博之、前・後骨間神経麻痺前向き多施設共同研究グループ、ら. 特発性前骨間神経麻痺と特発性後骨間神経麻痺の前向き多施設臨床研究 (iNPS-JAPAN)における術中所見: 第3報. 日本肘関節学会学術集会. 2016
 10. 越智健介、加藤博之、前・後骨間神経麻痺前向き多施設共同研究グループ、ら. 特発性前骨間神経麻痺と特発性後骨間神経麻痺の前向き多施設臨床研究 (iNPS-JAPAN)調査報告. 日本末梢神経学会学術集会. 2015
 11. 越智健介、加藤博之、前・後骨間神経麻痺前向き多施設共同研究グループ、ら. 特発性前骨間神経麻痺と特発性後骨間神経麻痺の前向き多施設臨床研究 (iNPS-JAPAN)における術中所見: 第2報. 日本肘関節学会学術集会. 2015
 12. 越智健介ら. 肘部管症候群患者における尺骨神経伸長度と肩関節内旋外転の関係. 日本整形外科学会総会. 2015
 13. 越智健介ら. 肘部管症候群における尺骨神経伸長度 - 病態と治療の観点から -. 日本手外科学会学術集会. 2015

研究者番号 : 70445203

(2)研究分担者

()

該当なし

研究者番号 :

(3)連携研究者

藤吉 兼浩 (FUJIYOSHI, Kanehiro)

独立行政法人国立病院機構村山医療センター

ー・国立病院機構村山医療センター・医長

研究者番号 : 80365303

(4)研究協力者

()

該当なし

〔図書〕(計1件)

1. Ochi K*, Horiuchi Y, Sato K. Radial Nerve Palsy. In: Chapman's Comprehensive Orthopaedic Surgery, Fourth Edition. Ed. Chapman MW, James MA. Jaypee Brothers Medical Publishers, in press. 著書

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称 :
 発明者 :
 権利者 :
 種類 :
 番号 :
 出願年月日 :
 国内外の別 :

取得状況(計 件)

名称 :
 発明者 :
 権利者 :
 種類 :
 番号 :
 取得年月日 :
 国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

越智 健介 (OCHI, Kensuke)

東京歯科大学・歯学部・講師