

論 文 内 容 要 旨

Morphological study of the phrenic nerve to
determine a reference value for the myelinated
fiber density in elderly individuals

(高齢者における横隔神経有髄線維密度の基準値の
検討)

Neuropathology, in press.

主指導教員：丸山 博文教授

(医系科学研究科 脳神経内科学)

副指導教員：川上 秀史教授

(原爆放射線医科学研究所 分子疫学)

副指導教員：山崎 雄講師

(医系科学研究科 脳神経内科学)

元田 敦子

(医歯薬学保健学研究科 医歯薬学専攻)

初めに、横隔神経は、上位頸髄から起こり横隔膜を支配して呼吸機能の維持を担う組織である。神経疾患ではしばしば呼吸不全が死因となり、筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis; ALS）では下位運動ニューロン変性に伴い横隔神経有髄線維の減少がみられることが報告されており、ALS の治療として横隔神経電気刺激が試みられる中、病理学的に横隔神経の形態変化を評価することは、病態解明や治療法探索のために重要である。しかし、今日まで横隔神経の形態学的な検討は少なく、比較対象となる非疾患群での横隔神経有髄線維密度も未だ定まっていない。

本論文の目的は、高齢者非疾患群での横隔神経の形態を評価し、有髄線維密度の基準値を算出することである。

方法は、2018年から2019年の連続開頭剖検例において、横隔神経遠位部を採取し、グルタールアルデヒド固定準超薄切片にトルイジンブルー染色を施行した標本を作製の上、光学顕微鏡で観察し、神経束全体の有髄線維の短径、有髄線維数、神経内鞘面積、有髄線維密度を測定した。有髄線維は、末梢神経の一般的な病理学的評価方法を踏まえて、短径に基づき7 μ m以上を大径有髄線維、7 μ m未満を小径有髄線維の2群に分類した。

結果は、連続開頭剖検例36例のうち、縦隔の状態から神経のサンプリングが困難だった14例、死後の自己融解や変形が著しかった8例、下位運動ニューロン障害をきたしうる神経変性疾患2例、横隔神経もしくは腓腹神経に病理学的変化がみられた4例を除いた、66歳から86歳の非疾患群8例（男性5例、女性3例、年齢平均77.0 \pm 7.0歳）の横隔神経9本（右側3本、左側6本）が評価対象となった。8例のうち5例では、病歴において末梢神経障害のリスクファクターとなる疾患を有していた。9本の横隔神経については、神経束を1束有していたものが8本、隣接する2束の神経束を有していたものが1本であった。有髄線維の短径と数の分布は、ヒストグラムにて2峰性を示し、多くの症例が短径4 μ mと10 μ mにピークを有しており、大径/小径有髄線維比は1.49 \pm 0.26であった。横隔神経有髄線維密度の平均値と標準偏差は、総有髄線維密度6908 \pm 1132 fibers/mm²、大径有髄線維密度4095 \pm 586 fibers/mm²、小径有髄線維密度2813 \pm 629 fibers/mm²であった。横隔神経有髄線維密度と年齢は、総有髄線維密度、大径有髄線維密度、小径有髄線維密度のいずれにおいても有意な相関を認めなかった。また、横隔神経有髄線維密度は、総有髄線維密度、大径有髄線維密度、小径有髄線維密度のいずれにおいても、神経障害のリスクファクターを有する群と有しない群間で有意な差を認めなかった。

本論文において、高齢者非疾患群での横隔神経有髄線維密度の基準値が示された。既報ではBradleyら（1983年）が平均年齢49.0 \pm 19.8歳の11歳から67歳までの正常人5例における横隔神経有髄線維数の報告を行っているが、本検討は、剖検の対象となることの多い高齢者の検討を行った点と、有髄線維数ではなく有髄線維密度を報告した点に、新規性と重要性がある。有髄線維密度は、有髄線維数よりも末梢神経の病理学的評価として一般的であり、年齢の影響を受けにくく、基準値としての利点がある。ただし、本検討の制約として、症例数の少なさが挙げられる。横隔神経の死後自己融解が目立ったことが一因であり、剖検を用いる検討で

は避けがたい影響であった。今後、疾患群との比較を行っていく上で、本検討は礎となる報告と考える。