

学 位 論 文 要 旨

氏 名 石川心介



論 文 題 目

「 Effects of neuropeptides and their local
administration to cutaneous wounds in sensory-impaired
areas 」

(知覚障害領域の創傷に対する神経因子局所投与の影響)

指 導 教 授 承 認 印

内 沼 栄 樹



Effects of neuropeptides and their local administration to cutaneous wounds in sensory-impaired areas

(知覚障害領域の創傷に対する神経因子局所投与の影響)

氏名 石川心介

<背景>

臨床の場合において糖尿病性足病変や脊髄損傷に伴う褥瘡など知覚障害部位の創傷を診察することが多いが、しばしば難治性であり治療に難渋する。同様の現象は実験的にも報告されており、我々も過去にラットの背部に作製した脱神経部位の創治癒遷延を報告している。これらの治癒が遅れる原因として神経終末から放出されるべきいくつかの神経因子の欠乏による影響が考えられている。本研究では脱神経部位での皮膚欠損において神経因子の一つである substance P (以下 SP) が創傷治癒に対しどのように影響を与えるか検討した。

<対象・方法>

Sprague-Dawley ラットを用いた。全身麻酔下に背部正中を切開し、片側の Th8~Th13 までの肋間神経を切離して背部皮膚に脱神経領域を作成した。脱神経後 7, 10, 14, 21 日目に背部知覚脱失部から麻酔下に皮膚を採取し、免疫染色により脱神経後 7 日目以降に組織中に SP が存在しない確認した。この結果を踏まえて SP が枯渇して作用しない状態での創傷治癒と SP の影響を観察した。

脱神経を行ったラットに対し脱神経後 7 日目に左側の知覚脱失部位に直径 15mm の皮膚全層欠損を作製した。それと対称になるように右側の健常部位にも直径 15mm の皮膚全層欠損創を作製した

皮膚欠損を作製した翌日から 3 日間、創に生理食塩水を 3ml もしくは SP を 10^{-9} M 局所に投与した。皮膚欠損作製後 3, 7, 11, 14 日に創の面積を計測した。創は知覚障害の有無と、SP 投与の有無で以下の 1 から 4 群に分けて検討した。

- 1 群；健常皮膚に作成した創傷に生理食塩水を投与した群
- 2 群；健常皮膚に作成した創傷に SP を投与した群
- 3 群；脱神経した領域に作成した創傷に生理食塩水を投与した群
- 4 群；脱神経した領域に作成した創傷に SP を投与した群

<結果>

皮膚欠損の治癒過程ではいずれの創も上皮化よりも収縮が著明だった。皮膚欠損作成後3日目の時点では、知覚障害のない1群と2群、及び知覚障害でSPを補充した4群は面積比にして約60から70%に縮小したが、知覚障害のある3群では90%前後の面積であり、他に比べ有意差を持って創の収縮率が低い結果となった。

しかし術後7日目以降ではいずれの創も有意差無く、皮膚欠損作成後14日目にはすべて閉鎖した。

<考察>

神経因子とは、脊髄近傍の後根ガングリオンで産生される神経伝達物質の総称である。通常、神経終末に外傷などにより痛み刺激が加わると、中枢へ痛みの信号が伝達されると同時に、軸索反射によって神経終末から神経因子が組織中に放出される。放出された神経因子は肥満細胞に作用してヒスタミン遊離を促し、末梢血管の拡張、透過性亢進を介して炎症反応を加速させ創傷治癒に関わる。しかし、末梢神経が障害されると神経因子の放出が起こらず、炎症反応が加速されない。このため創傷治癒が遅れが認められる。

本実験では知覚脱失部位に生理食塩水を投与した群は知覚脱失のない創に比べ術後3日目で統計的に有意差をもって創収縮が悪かった。これは過去の報告と同様の結果であり、神経因子の欠乏が一因と考えられる。しかし、知覚脱失部位の創にSPを投与した群では創収縮は健常群と同様であり、これは欠乏していたSPを外的に補充することにより炎症反応が惹起され、創傷治癒が回復したと考えられる。

脱神経部位でも術後7日目には創の収縮と上皮化が進行し、他の群と創の面積が大差なくなった。これはSPは初期の炎症に関わるためであり炎症期以降放出される他の様々な因子により代償され創の収縮が促進された可能性がある。

また、知覚健常部位の創にSPを投与しても創傷治癒は促進されなかった。これは創傷部でSPが作用を発現するには至適投与量があり、ある一定量を超えて投与しても治癒促進効果は望めないためとも考えられる。創傷の状態によってこれらの条件は様々であると考えられ、実際の臨床応用を考えると今後はさらに投与量や投与期間についての検討が必要である。

<結論>

知覚障害部位ではSPによる炎症反応の惹起が阻害されるため創傷治癒が遷延する。これに対しSPの局所投与は治癒速度を回復させる。