



## 論 文 内 容 要 旨

従来、哺乳動物の脊髄切断後は、その切断間隙に主として脊髄硬膜及びくも膜より、早期に癭痕組織が侵入するため、再生神経線維はこの癭痕組織を貫通することが出来ず、損傷脊髄の修復は殆んど不可能であるとされてきた。ヒトにおいても全く同様と考えられており、脊髄切断間隙に形成されるこの癭痕組織を抑制することが、損傷脊髄修復の第一歩と考えられる。

従つて、この癭痕組織抑制の試みは、種々の方法が行なわれてきてはいるが、まだ卓越した方法は開発されていない。

さきに教室の相原は、犬の脊髄切除後その切除間隙に培養小脳組織を自家移植し、実験犬が歩行可能となり、同時にはぼ再生神経線維と思われる好銀線維を認めているが、この方法のみでは脊髄切除間隙にみられる癭痕組織を完全に抑制することが困難であることをも報告している。

そこで、著者は今回、主として脊髄硬膜及びくも膜より侵入増殖する癭痕組織を防止するために、脊髄切除部を種々の膜を用いて覆う方法、及び同様の目的でトリプシンやクロロキンを含む軟膏を膜に塗布したうえ、脊髄切除部を覆う方法などを144頭の犬を用いて、種々実験を試みてきたので、これらの方法による癭痕組織抑制効果について述べる。

今回用いた膜は、Nylon mesh, Nylon-paper, Millipore filter, Fibrin膜, Gelfilm, 及びTantalum膜の7種類である。これらは弾力性、強度、成分等がそれぞれ異なる0.02mmから0.27mmの厚さのものである。

実験動物は体重10kg前後の雌成犬144頭を用いた。第12脳椎の高さで2mmに亘つて完全に脊髄を切除したのち断端より上下約10mmの部分までこれらの膜を硬膜下に挿入し、脊髄を円筒状に覆つた。2週間後に10% Formalin 静注により屠殺剖検を行なつた。標本は脊髄切除部を中心とした約5cmの部分連続切片とし、Masson-Goldner, Holzer, Nissl, Bodian. 及びH-E染色等で主に癭痕組織について組織学的な検索を行なつた。

2mmの脊髄切除を行ない膜を全く使用しなかつた対照群では、その脊髄切除部には充実性かつ強固な癭痕組織が主として脊髄硬膜及びくも膜より侵入増殖しており、脊髄切除断端部を圧迫し、かつ脊髄切除断端の萎縮が認められた。

Millipore filterはもろく破れ易いという物理的特性から膜挿入時に破損、屈曲することが多く、脊髄切除部を圧迫している所見が認められ、更に長期に亘つて観察するとMillipore filterが破壊され、その部分より癭痕組織が侵入している所見も認められた。又Teflon膜は、膜の腰が弱く、手術操作が困難で脊髄に不要な損傷を与え易く好結果は得られなかつた。

次に7種類の膜のうち厚さがもつとも厚いFibrin膜, Gelfilmを用いたものでは、2mmの脊髄切除部は約5mmという長い間隙に亘つて癭痕組織と置換されており、膜に覆われた部分の脊髄は圧迫され、高度の萎縮が認められた。又Tantalum膜を用いたものでは、この膜が金属で辺縁部が鋭であるため硬膜下に挿入時、くも膜を損傷出血を来たすものが多く、又折れ曲りやすく脊髄を圧迫しさらに硬膜を破つている所見が認められた。

一方、Nylon meshで脊髄を円筒状に覆つたものでは、対照群に比較して脊髄切除部には殆んど瘢痕組織が認められず、かつ切除断端部の萎縮も少なく、Nylon meshの有効であることが考えられた。さらにNylon Paperでも瘢痕組織が少なく、これもまた有効と考えられた。

以上のようにNylon meshは最も瘢痕組織抑制の有効であつたが、これを長期間用いた場合、meshの網目を通して脊髄切除部に硬膜由来の瘢痕組織が侵入することも考えられたのでNylon meshとNylon Paperを重ね合わせた二重膜を同様に用いてみたが、Fibrin膜のような厚い膜を用いたときとほぼ同様な所見が認められ、好結果は得られなかつた。

以上、種々の膜の瘢痕組織侵入抑制膜としての有用性を述べたが、これらの膜の両側端をみると、その膜面下に沿つて瘢痕組織が流れ込み脊髄切除部に侵入増殖している所見も認められ、この問題を解決し、さらに、より有効な瘢痕組織抑制効果を得るために、トリプシンやクロロキンを含む軟膏を膜の内面に塗布したうへ、同様の実験を行なつたものでは、軟膏塗布のため膜が厚くなり、Fibrin膜のような厚い膜を用いたものとほぼ同様な脊髄圧迫像が認められた。又これらの軟膏を脊髄切除間隙に充満させたものでは、瘢痕組織はむしろ対照群以上に増殖している所見が認められた。しかし、Nylon meshの網目の中に濃度を濃くしたクロロキン軟膏を擦り込んだものでは、硬膜の肥厚は認められず、またmeshの網目の中への硬膜由来の瘢痕組織も非常に軽度であり、クロロキンの有効である事が考えられた。

以上の結果より、脊髄切除部への瘢痕組織を抑制する膜の条件としては、①膜の厚さが0.11mm以下のものであること。②膜の弾力性が適度であること。③膜の腰が強く、手術操作のしやすいものであること。④強度上、長期間の使用に耐えるものであること。以上の4つの条件を満たすものとして、Nylon mesh、Nylon Paperが有効であり、さらにクロロキン等の薬剤の併用が最適と考えられた。

先に、教室の相原は脊髄切除間隙への培養小脳組織自家移植法による切除間隙への神経線維連絡の成功を報告したが、本実験では、さらに切除間隙への瘢痕組織を抑制する有効な方法を考究したものと考える。

しかしながら、両者を併用しても、完全に瘢痕組織を抑制することは不十分な場合もあり、今後さらに他の種々なる工夫をも併せ検討してゆく必要があると考える。

## 審査結果の要旨

最近、心臓及び腎臓をはじめ各臓器における移植手術の研究が重要なテーマとされ、臨床的にも種々の成功例が報告されつつある。

しかし、中枢神経系においては、他の臓器とは全く異なり、一旦変性に陥り入った神経線維の修復は、殆んど不可能とされてきた。

このことは、脊髄神経に於ても全く同様とされており、近年、交通及び労働災害等の急激な増加に伴い、脊髄損傷の患者は増加の一途を辿り、脊髄神経再生の研究がますます必要とされてきている。

しかし、文献的に脊髄再生に関する報告は他の領域に比較して少なく、魚類や両棲類のような下等動物の脊髄切断実験において、脊髄神経線維の再生を証明しているものが散見されるにすぎない。

一方、哺乳動物の脊髄切断実験は Windle らにより、種々行なわれてきているが、脊髄が切断された場合、この脊髄切断間隙に、主として脊髄硬膜及びクモ膜より強固な癒痕組織が侵入するために、再生神経線維は、この癒痕組織を貫通することが出来ず、損傷脊髄の修復は殆んど不可能と考えられてきた。

しかるに教室の相原らは、培養小脳組織を犬の脊髄切除間隙に自家移植するという方法を用いて、実験犬が歩行可能となり、同時に組織学的にも脊髄切除間隙に再生神経線維を証明している。

しかしながら、この実験によつても十分な癒痕組織抑制が得られない場合もあり成功率も 25% であり、これらの不成功例を詳細に検討してみると、主として脊髄硬膜及びクモ膜由来の強固な癒痕組織が脊髄切除部に侵入増殖してゆくために、一旦連絡の起つた再生神経線維も、これらの癒痕組織による圧迫に抗しきれず、変性に陥らいつてゆくものと推察している。

しかるに本研究では、これらの、主として脊髄硬膜及びクモ膜由来の癒痕組織を抑制するために、厚さ、強度、弾力性、成分等のそれぞれ異なる 7 種類の膜を用いて、脊髄切除部を円筒状に覆う方法、及びトリプシンや磷酸クロロキンを含む軟膏をこれらの膜に塗布したうえ脊髄切除部を覆う方法など、144 頭の犬を用いて、種々実験しているが、次の結果を得ている。即ち、膜については、膜の厚さ、弾力性、強度、手術操作のしやすさ、などが大いに実験結果を左右するものであるという知見を得、従来文献的に有用とされていた Millipore filter や Tantalum 膜は不適当なものとなり、新たに Nylon mesh, Nylon paper の有用なことを見出ししている。

さらに、トリプシンの使用は、従来文献による使用方法と異なり、本実験ではこのトリプシンの作用を長期間に亘つて持続させるために軟膏に含ませることにより、序々に滲出させてゆくように工夫したものであり、又磷酸クロロキンは、その線維芽細胞増殖抑制作用を利用して、同様に用いたものであるが、とくに、磷酸クロロキンは、使用例では著明な癒痕組織抑制効果を得ており、従来磷酸クロロキンの利用による脊髄切除部癒痕組織抑制法は、文献的にも報告は見当らず、1 つの新しい足がかりを求め得たものと考えられる。

従つて、これらの有用な膜及び磷酸クロロキ軟膏等の利用は、脊髄切除間隙への癒痕組織侵入抑制法に関し、さらに有効な方法を考究したものと考えられ、今後の検討によつては、哺乳動物における損傷脊髄修復への Approach を呈示したものと考えられ、その意義は大きい。

よつて、学位授与に値するものと認める。