

| | |
|-----------|---|
| 氏 名（本籍） | 中 ^{なか} 川 ^{がわ} 敦 ^{あつ} 寛 ^{ひろ} |
| 学位の種類 | 博 士（医 学） |
| 学位記番号 | 医 博 第 2 1 4 6 号 |
| 学位授与年月日 | 平 成 16 年 3 月 25 日 |
| 学位授与の条件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当 |
| 研 究 科 専 攻 | 東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）医科学専攻 |
| 学位論文題目 | 脳神経外科領域における衝撃波治療開発のための 基礎研究 |

（主 査）

| | | |
|--------|------------|------------|
| 論文審査委員 | 教授 富 永 悌 二 | 教授 小 林 俊 光 |
| | 教授 山 田 章 吾 | |

論文内容要旨

衝撃波は結石破碎，四肢長管骨骨折後の遅延性骨癒合症例・骨癒合不全症例における骨形成促進，石灰化を伴った関節痛症例における除痛を目的として臨床応用されてきた。衝撃波治療は非侵襲的であり，脳神経外科領域においても新たに非侵襲的治療方法を開発できる可能性がある。その実現に向けて脳神経外科領域における使用環境に適した衝撃波発生装置，照射部周囲組織保護方法の開発と，衝撃波の骨形成促進効果に着目し，頭蓋骨形成促進方法の臨床応用に向けた基礎実験の3点が本研究の目的である。

I. 衝撃波発生装置の開発

衝撃波発生装置のエネルギー源としては石英光ファイバーによる導光が可能なホロミウム・ヤグ (holmium : yttrium-aluminum-garnet (以下 Ho : YAG)) レーザーを選択した。このレーザーは水中照射時に衝撃波を発生することが報告されており，この現象を基本として装置を作成した。

まず，Ho : YAG レーザー (波長 : $2.1\ \mu\text{m}$ ，パルス幅 : $350\ \mu\text{s}$) を $700\ \text{mJ}$ でパルス発振 ($3\ \text{Hz}$) し，コア径 $600\ \mu\text{m}$ の石英光ファイバーに導光し，その先端から水中照射した (照射条件 1)。続いて，レーザーエネルギー ($350\ \text{mJ}$: 照射条件 2)，石英光ファイバーコア径 (コア径 $1500\ \mu\text{m}$: 照射条件 3)，照射環境 (水中細管内照射 : 照射条件 4) を変化させた。照射条件 4 では内径 $1.3\ \text{mm}$ ，外径 $1.5\ \text{mm}$ ，長さ $50\ \text{mm}$ の真鍮管内で石英光ファイバーを真鍮管開口端付近まで挿入し，条件 1 と同様の照射を行った。また細管内の石英光ファイバー先端 - 真鍮管開放端間距離 (standoff distance と定義) は $5\ \text{mm}$ に固定した。その結果，照射条件 4 が最も効率的 (過剰圧は照射条件 1 の約 13 倍に増加) であった。ところが，照射条件 4 では衝撃波に随伴して液体ジェットが発生することから，真鍮管先端から $4\ \text{mm}$ の部位に，ラテックス隔膜を備えた内径 $12\ \text{mm}$ ，長さ $20\ \text{mm}$ のアクリル製水槽管を装着し，重量 $20\ \text{g}$ の衝撃波発生装置を作成した。その結果，隔膜面を中心とする過剰圧 $5\ \text{MPa}$ の衝撃波発生が認められ，衝撃波分布体積も限局できるものと考えられた。

II. 衝撃波照射部周囲組織保護方法の開発

衝撃波緩衝材を用いて照射部周囲を被覆することにより衝撃波過剰圧を減衰させ，周囲組織を保護する方法を考案した。衝撃波緩衝材としては手術用綿片，Gore-Tex 人工硬膜 (厚さ $0.7\ \text{mm}$) を選択し，衝撃波減衰率を算出したところ，特に後者において著明な減衰効果を認めた (96%)。

続いて，この Gore-Tex 人工硬膜を用いた脳保護方法の有効性を動物実験で検討した。本研究では頭蓋骨形成促進治療を想定し，8 週令雄性 SD ラットに頭蓋骨欠損部を作成し，衝撃波を鉛

直方向から照射した。脳保護のために硬膜面を Gore-Tex 人工硬膜 (3.5×5.5 mm) で被覆し、3 群 (1 群 (5 匹) : 衝撃波照射 (-) (コントロール) 2 群 (5 匹) : 過剰圧 10 MPa, 1 回照射 3 群 (10 匹) : 脳組織保護 (+), 過剰圧 10 MPa, 1 回照射) に分けて組織学的に検討した。その結果, 2 群では硬膜下出血, 脳内出血, 組織の断裂および壊死所見を認めたものの, 3 群では明らかな組織的損傷は認められず, この方法は従来の照射野から外す以外の積極的な周囲組織保護方法となり得ることが示唆された。

Ⅲ. 衝撃波を用いた頭蓋骨形成促進方法の基礎実験

頭蓋骨欠損病態は脳神経外科領域への衝撃波の医療応用が可能な病態の一つである。そこで, I, II で得た知見を基に成長期ラット (8 週令雄性 SD ラット) を用いて頭蓋骨欠損モデル (右頭頂部 : 3×5 mm) を作成し, 衝撃波による頭蓋骨形成促進効果を 3 群 (A 群 (15 匹) : 術中脳組織保護 (+), 衝撃波照射 (-) (コントロール) B 群 (20 匹) : 術中脳組織保護 (+), 衝撃波照射 (+), (骨窓の 4 辺に各 500 発), 1 日 C 群 (20 匹) : 衝撃波照射 (+), (B 群と同様), 5 日) に分けて組織学的に検討した。衝撃波照射から 4 週間後に骨標本を採取し, 画像解析ソフトを用いて骨形成率したところ, B 群で $54.5 \pm 10.3\%$ と A 群 ($37.1 \pm 13.5\%$) に比較して有意な骨形成促進効果を認めた ($p < 0.01$)。C 群における骨形成率は $74.1 \pm 14.5\%$ で, B 群と比較しても明らかな骨形成促進効果を認めた ($p < 0.01$)。骨標本では照射部直下の頭蓋骨内板を中心に骨成長が認められた。衝撃波照射による明らかな組織学的損傷所見は認められなかった。

本研究の知見は内視鏡, カテーテル使用環境への応用も可能であり, 種々の脳神経解剖下における衝撃波医療の実現に繋がる点で, 意義深いものである。

審査結果の要旨

衝撃波は結石破碎，四肢長管骨骨折後の遅延性骨癒合症例・骨癒合不全症例における骨形成促進，石灰化を伴った関節痛症例における除痛を目的として臨床応用されてきた。衝撃波治療は非侵襲的であり，脳神経外科領域においても新たに非侵襲的治療方法を開発できる可能性がある。本論文は，その実現に向けて脳神経外科領域における使用環境に適した衝撃波発生装置，照射部周囲組織保護方法の開発と，衝撃波の骨形成促進効果に着目し，頭蓋骨形成促進方法の臨床応用に向けた基礎実験の3点を目的として行われた基礎研究である。

衝撃波発生装置に関しては，既存の装置はサイズ，接触面積，衝撃波分布体積限局化の点から顕微鏡手術が主体の脳神経外科領域への応用は不可能であった。本研究では石英光ファイバーによる導光が可能なホロミウム・ヤグレーザーに注目し，その水中照射時の現象を工学的手法により詳細に検討，応用し，前述の条件を満たす重量20g，過剰圧5MPaの衝撃波発生装置を開発した。照射部周囲組織保護方法に関しては，従来は損傷閾値が低い組織を可及的に照射野から外す手法がとられてきたものの，積極的な保護方法は確立されていなかった。これに対しては衝撃波緩衝材を用いて照射部周囲を被覆することにより衝撃波過剰圧を減衰させ，周囲組織を保護する方法を考案した。工学実験において優れた衝撃波減衰効果（約96%）を示した厚さ0.7mmのGore-Tex人工硬膜を選択し，この保護方法の有効性を頭蓋骨形成促進治療を想定した動物実験において検証した。その結果，本方法は積極的な周囲組織保護方法となる可能性が示唆された。最後に成長期ラット（8週令雄性SDラット）を用いて頭蓋骨欠損モデルを作成し，前述で得た知見を基に衝撃波を照射したところ，照射部直下の頭蓋骨内板を中心に骨成長が認められ，回数依存的な骨形成率増加が認められた。明らかな脳損傷の発生も認められず，脳保護下に衝撃波を用いた頭蓋骨形成促進効果を得られる可能性が示唆された。

本研究は，脳神経外科領域における衝撃波治療の開発に向けて障壁となる問題点を明らかにし，レーザー工学，衝撃波工学を駆使し，得られた知見を基に衝撃波を用いた頭蓋骨形成促進治療の可能性を示唆した点で，体系的であり，画期的なものである。また，本研究で得られた衝撃波発生装置，衝撃波照射部周囲組織保護方法に関する知見は内視鏡，カテーテル使用環境への応用も可能であり，種々の脳神経解剖下における衝撃波医療の実現に繋がる可能性を有する点においても大変意義深いものである。

以上，対象，方法とも妥当で，独創性のある優れた研究であり，学位論文に相当すると考える。