

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

原学より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2681 号

学位申請者 : はら 原 まなぶ 学

学位審査論文 : Comparison of the invasiveness of conventional discectomy and microendoscopic discectomy for lumbar disc herniation: Differences in the methods of approach

(腰椎椎間板ヘルニアにおける Conventional Discectomy と MED 法のアプローチの違いによる侵襲性の比較)

著 者 : Manabu Hara, Hiroshi Takahashi, Yuichirou Yokoyama, Akihito Wada, Keiji Hasegawa, Yasuaki Iida

公 表 誌 : Asian Journal of Endoscopic Surgery(8):40-47, 2015

論文内容の要旨 :

目的: 腰椎椎間板ヘルニアの手術療法として、1997年にFoleyとSmithがmicroendoscopic discectomy (以下MED)法を発表して以来、本邦でも低侵襲手術法として普及してきた。従来法(以下Conventional discectomy)ではMED法と比較し、アプローチにおいて骨膜の剥離範囲が大きいこと、神経終末を広範囲に損傷すること、多裂筋を中心とした傍脊柱筋の損傷範囲がより大きいことから、術後の疼痛が大きいと考えられる。MED法では傍脊柱筋内に円筒レトラクターを留置するため、展開の際に棘突起、椎弓からの骨膜の剥離操作が不要であること、また、conventional discectomyと比較し傍脊柱筋のレトラクトによる侵襲が小さく、術後疼痛が少なく低侵襲と考えられている。

現在まで、術後採血での炎症反応の評価やVASを用いた疼痛評価など様々な検討が行われてきたが、それらは術式全体での評価であり、傍脊柱筋から骨膜に対するアプローチの違いによる侵襲性の相違を他覚的に評価した報告は見られない。そこで、今回われわれは、ラットを用いて、MED法のアプローチとconventional discectomyのアプローチの違いが手術侵襲に影響を与えるかどうか検討を行った。

方法: 生後6週、wister系で雄のラットを用いた。ヒトに対するMED法の展開をラットに対して行うため、ラット用のダイレーター、円筒レトラクターを作成した。ラットを以下の4群に分類した。尚、ラットの疼痛閾値を明確にするため、carrageenan

を用いて、手術創部の炎症惹起を行った。

麻酔、手術ともに施行していないものを Control 群、皮膚切開のみを加えたものを Sham 群、MED 法のアプローチを施行したものを MED 群、Conventional discectomy のアプローチを施行したものを Conventional discectomy 群 (CD 群) とした。行動学的検討は von Frey test を応用して両群の術後疼痛閾値の測定を行った。血液生化学的検討は血中 C reactive protein (CRP)、血中 Creatine Phosphokinase (CPK)、炎症性サイトカイン(IL-6、TNF- α)測定を行い、組織学的検討は、HE 染色に加え、免疫組織染色 (IL-6、GAP-43) を行い組織損傷の程度を比較した。

行動学的検討、血液生化学的検討は Sham 群 11 例、MED 群 10 例、CD 群 10 例の 3 群で、組織学的検討は Control 群 10 例、MED 群 10 例、CD 群 10 例の 3 群にて検討を行った。

結果：von Frey test による疼痛閾値は Sham 群 60-300g (平均 161.818g)、MED 群 26-300g (平均 148.6g)、CD 群 10-100g (平均 71.1g) であった。Sham 群と MED 群に差は認めなかった。CD 群は Sham 群、MED 群に比し、有意に低値であった。

血液生化学的検討では、CRP は 3 群ともに感度以下であった。

CPK は Sham 群で 142-416IU/l (平均 216.36IU/l)、MED 群で 129-351IU/l (平均 204.9IU/l)、CD 群で 119-770IU/l (平均 375.6IU/l) であり、Sham 群と CD 群、MED 群と CD 群の間で有意差を認めた。

血清 IL-6 は、Sham 群ではいずれも感度以下であったが、MED 群では 62.6-429pg/ml (平均 220.94pg/ml)、CD 群では 82.2-413pg/ml (平均 177.59pg/ml) であった。MED 群と CD 群の間に有意差は認めなかった。血清 TNF- α は、Sham 群では 2.3-4.6pg/ml (平均 3.39pg/ml)、MED 群では 2.3-5.1pg/ml (平均 3.39pg/ml)、CD 群では 2.7-14.1pg/ml (平均 6.22pg/ml) であった。Sham 群と MED 群に有意差は認められなかったが、CD 群は、Sham 群、MED 群に比べ有意に高値であった。

組織学的検討では、HE 染色では、MED 群は円筒レトラクターの挿入部に沿った傍脊柱筋の変性、炎症細胞浸潤を認めた。また、円筒レトラクターと椎弓が接触した部位では骨膜が消失していた。CD 群では広範な筋肉の変性を認め、棘突起から椎弓にかけて、傍脊柱筋を剥離した部位の骨膜が消失していた。

免疫染色

GAP-43 で、MED 群は HE 染色で骨膜が残存していた部位に一致し、神経終末が確認できたが、CD 群は展開した部位の骨膜は消失していたため、骨表面に神経終末は確認できなかった。

IL-6 で、MED 群は傍脊柱筋内の円筒レトラクターが挿入された傍脊柱筋とその周囲、骨膜と接触した椎弓の周囲に IL-6 の産生を認めた。CD 群では骨周囲、傍脊柱筋内の広範な部位に IL-6 の産生を認めた。

IL-6 産生を認める部位の面積は、CD 群では $4.12-4.93 \times 10^6 \mu m^2$ (平均 $4.57 \times 10^6 \mu m^2$)、MED 群では $2.56-3.55 \times 10^6$ (平均 $3.10 \times 10^6 \mu m^2$) であり、MED 群で有意に小さかった。また、単位面積当たりの IL-6 陽性数は CD 群では 35-55 個/ $1.0 \times 10^5 \mu m^2$ (平均 46.2 個/ $10^5 \mu m^2$)、MED 群では 22-36 個/ $1.0 \times 10^5 \mu m^2$ (平均 29.1 個/ $1.0 \times 10^5 \mu m^2$) であり、MED 群で有意に少なかった。

考察：行動学的検討では、MED 群の疼痛閾値は Sham 群と同等であり、CD 群より低かったが、これは CD 群の術後疼痛が強いため、疼痛閾値が低くなっていると考えられた。また、MED 群の術後疼痛は Sham 群と同等に小さいため、疼痛閾値が Sham 群と同等に保たれていると考えられた。

また、血液生化学的検討と組織学的検討でも CD 群では MED 群に比べ、CPK や炎症性サイトカインが多く産生されており、い

ずれの結果でもMED法のアプローチでは傍脊柱筋から骨膜に対する侵襲が小さいことが分かる。

今回のわれわれの研究では、傍脊柱筋から椎弓までのアプローチの違いによる傍脊柱筋と骨膜の侵襲のみを比較しているため、Conventional discectomyとMED法そのものの比較検討にはなっていないが、アプローチの違いが、術後の疼痛を軽減させる低侵襲手術の一つの要素となっていると考えられる。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2681 号	氏 名	原 学
学位審査担当者	主 査	澁 谷 和 俊
	副 査	金 子 弘 真
	副 査	武 者 芳 朗
	副 査	池 上 博 泰
	副 査	中 川 晃 一
<p>学位審査論文の審査結果の要旨：</p> <p>平成 27 年 4 月 27 日（月）20：00 より医学部第 2 セミナー室にて、5 名の審査者の出席の下（書面による事前審査者 1 名を含む）で学位審査が行われた。</p> <p>従前、種々の外科的な手技に対して侵襲性が議論されているが、侵襲性の概念自体に対しても専門家での見解が分かっている。学位申請者は、動物実験における行動学的疼痛解析やサイトカイン、組織学的所見等を指標とした侵襲性の評価系をデザインし、腰椎椎間板ヘルニアに対する低侵襲手術法として普及してきた microendoscopic discectomy（以下 MED）法と従来法である conventional discectomy（CD）法のアプローチにおける侵襲性の比較を行った。すなわち、生後 6 週の雄性 Wistar 系ラットに対して無処置対照群、皮膚切開のみを加えた Sham 群、MED 法のアプローチを施行した MED 群、ならびに従来法のアプローチを施行した CD 群の 4 群を設定して侵襲性を比較した。比較項目は次の通り：行動学的疼痛閾値解析（修正 von Frey 試験）、血中 C-reactive protein（CRP）、血中 creatine phosphokinase（CPK）、血中 IL-6、血中 TNF-α、組織学的所見および免疫組織学的所見（GAP-43 および IL-6）。この結果、血中 IL-6 を除くすべての項目が MED 群で有意に低かった。本研究により、MED 法におけるアプローチが従来法に比して傍脊柱筋から骨膜に対する侵襲性の低さが証明された。</p> <p>研究の要旨説明に引き続き、質疑応答がなされた。主な質問は次の通り：本来、allodynia：異痛症等の慢性疼痛の評価法である von Frey 試験を用いた理由、carrageenan 注入の理由、椎間板操作の有無、CD 群における操作の詳細、皮膚切開の大きさ、低侵襲評価としてのサイトカイン測定の意義、標本作成における脱灰操作の有無等。申請者は、明解にすべての質疑に回答し、研究デザインの基礎や研究の限界についての確に自らの考えを披露した。</p> <p>質疑応答が終了した後に審議が行われ、申請者の研究が独創性に優れた価値あるものと認定し、審査委員全員の一致を以って学位授与に相当すると判断した。</p>		