

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591641

研究課題名（和文） 体表冷却による脊髄保護

研究課題名（英文） Epidermal cooling for spinal cord protection against ischemia

研究代表者

田林 暁一（TABAYASHI KOICHI）

東北大学・大学院医学系研究科・名誉教授

研究者番号：90142942

研究成果の概要（和文）：

体表冷却による脊髄虚血保護を行うことで、胸腹部大動脈瘤手術の合併症である対麻痺防止を計ることを目的とした。事前の実験による動物モデル及び軽度低温による人体の測定により、皮膚冷却による深部温のシミュレーションモデルは作成しえた。しかし Preliminary な実験で皮膚冷却により軽度の凍傷を生じ、倫理的な側面から臨床応用は見送られた。

研究成果の概要（英文）：

Epidermal cooling may bring protective effect against ischemia on deep tissue such as spinal cord which can be suffered from ischemia during clinical thoracoabdominal aortic repair. Computed simulation model on deep tissue temperature change by epidermal cooling has been established by the experimental evaluations both on animal and human models. However, clinical application was not accepted because the preliminary study showed that mild frostbite occurred on normal tissue after epidermal cooling.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：心臓大血管外科学、神経保護、脊髄保護、局所冷却

## 1. 研究開始当初の背景

心臓血管外科手術成績は近年向上の一途をたどっているが、その中で胸腹部大動脈瘤手術の成績は必ずしも満足いくものとはなっていない（入院死亡率2-5%程度）。同手術の代

表的な合併症として対麻痺（下半身麻痺）の対策に今だ決定的な方法がないためである（合併率5-20%）。術後対麻痺はその後のQuality of Life(QOL)に大きく影響し生命予後をも大きく左右する。この対麻痺は、中枢神経である脊髄虚血による合併症と考えら

れている。しかし脊髄栄養血管の術中同定が困難であることや中枢神経細胞は虚血に対し脆弱で反応が不可逆的であることなどの理由から脊髄の虚血を完全に防止することは現在でも極めて困難となっている。歴史的には以下のような対策がなされてきた。

- 1,術前検査（脊髄栄養血管の同定：CT/MRI/造影）
- 2,脊髄機能評価（Sensory/Motor Evoked Potential）
- 3,薬物（Naloxone, Ca antagonist, 代謝拮抗薬、Free radical scavenger 虚血保護薬など）
- 4,低体温（全身（超）低体温、局所冷却）
- 5,手術（肋間動脈再建、分節遮断、局所灌流、Distal perfusion など）
- 6,他の観血的方法 髄液ドレナージ

その中でも冷却・低体温は簡便でかつ非常に効果が高く多くの施設で導入されてきた。ただし全身冷却は、肺機能障害、血液凝固能障害などの点から合併症も多く近年減少傾向にある。それに対し局所冷却である硬膜外冷水注入法はそういった合併症も少なく、本邦では当院が唯一本格的に導入している施設であり、国際的に見ても他に米国に一施設があるのみである。同法を導入してから 2007年 10月現在で胸腹部大動脈瘤手術は 100例前後を数えるまでになった。残念ながらいまだ有意差を生じるまでには到っていないが、その成績は良好（対麻痺合併率 3%程度）であり、本法が原因で合併症が起こった例もいまだないために安全に施行しうる脊髄保護法として採用してきた。

しかし同方法には施行に際し留意点があり、この点に十分注目しておく必要がある。それは、冷水注入により髄腔内圧があがり、逆に脊髄の圧迫による虚血あるいは直接的障害を起こす可能性があることである。つまり無尽蔵に冷水を注入し冷却できる訳ではなく注入量には安全限界がある（文献 5）。そのために症例によっては十分な冷却が得られなくなることもある。そうすると患者の安全が十分に回避できない危険がでてくる。

## 2. 研究の目的

このために今回、付加的に行いうる体表冷却を術中脊髄保護の一助として考案し、臨床での使用を可能にしたいと考えている。体表冷却による脊髄保護については、当科ですでに基礎実験がすすんでおり臨床への転用を考慮していた。また臨床応用に際しては人体を仮

想したシミュレーションを行ってからが妥当と考えている。

## 3. 研究の方法

### (1)人体における体表冷却効果の予備実験と数値シミュレーション

本年度遂行予定の予備実験では表面温度計測法の確立を図る。通常、冷却機器と被検体間にはわずかな空気層が存在し、この層が伝熱過程に大きな影響を及ぼす。そのため、空気層による熱抵抗を考慮した生体表面温度の高精度計測法を確立し、実際に計測を行う。計測は点計測ではなく、生体組織が非等方性であることを考慮して面計測を行い、測定精度を向上させる。

数値シミュレーションでは、生体表面に冷却処理を施した場合、生体深部方向の温度過渡現象を検討する。予備実験にて得られる諸条件を境界条件に適用し、初年度は生体を簡易モデル化した一次元数値シミュレーションコードにより生体内温度分布の計算を行う。血流等の移流による伝熱に関しては、既存のモデルを複数適用し、本系に最も適したモデルの検討を行う。最終的に臨床的な実態に即した有限化／三次元化モデルへの変換を計り、さらに血流のある組織における温度伝達シミュレーションシステムを構築する。この計算により大まかな冷却能力及び施術時間の検討を行い、本実験の知見とする。

### (2)術中体表冷却機器の安全性評価

体表冷却機器は新規作成か既存の商品を採用するかは Preliminary な検証により決定する予定である。このため安全性評価を被検者に依頼して評価する。この場合は倫理委員会への申請と承諾が必要となり、事前に確認が必要となる。

### (3)同機器の臨床効果の評価

最終的には胸腹部大動脈瘤手術対象患者に対して規定の承諾書にて承諾を得た後に、同機器の臨床運用を開始する。①体表冷却による脊髄の冷却効果の評価、②同法による脊髄冷却の神経保護効果、③手術成績の向上、以上三点を評価する。

## 4. 研究成果

(1)生体を簡易モデル化した一次元数値シミュレーションコードにより生体内温度分布の計算を行い、簡易シミュレーションモデル

を作成した。血流等の移流による伝熱に関しては、既存のモデルを複数適用し、臨床的な実態に即した三次元化モデルの作成を行った。

(2) 冷却機器については既に臨床で使用されている機種を購入することとした。

シミュレーションモデルの誤差すなわち血流のある組織における温度伝達状況との差異を最小限にするためには、Preliminary な検証が必要となった。また最終的に臨床応用するための予備的検証が必要となった。そのため機器の安全性評価を被検者に依頼して行った。温度の伝達状況の検証を行うことは可能だった。しかしこの際に、被験者に臨床的には問題にならない程度であるが、ごく軽度で局所的な凍傷（発赤程度、数日で消失）を併発した。元々この機種は既に整形外科的疾患において臨床的に使用され、その安全性がすでに確認されている機種であった。そのような炎症が存在している組織に対しては効果的であるが、臨床的に炎症を起こしていない正常な皮膚部位への使用については言及していない。したがって機種そのものの問題というよりは、正常皮膚部位での使用が不向きであることが考えられた。そのため当初より高い温度設定で冷却を試みた。しかしより高い温度設定での冷却は、上記のシミュレーションモデルでも深部温の低下には不十分と考えられた。倫理委員会にてもその点が言及され、結局 Preliminary study 以降の臨床採用は適わなかった。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

1. Development and estimation of a novel cryoprobe utilizing the Peltier effect for precise and safe cryosurgery.

Takeda H, Maruyama S, Okajima J, Aiba S, Komiya A.

Cryobiology. 2009 Dec;59(3):275-84. 査読有

2. The effect of using some common white pigments on thermal and aesthetic performances of pigmented coatings.

Baneshi M, Maruyama S, Nakai H, Komiya A.

J thermal Sci Tech: 2009(1): 131-45、査読有

3. Evaluation methods for radiative heat transfer in polydisperse water droplets.

Maruyama S, Nakai H, Komiya A.

J Quant Spect Radia Transfer.

2008:109(1):1-15. 査読有

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

田林 暁一 (TABAYASHI KOICHI)

東北大学・大学院医学系研究科・名誉教授

研究者番号：90142942

(2) 研究分担者

齋木 佳克 (SAIKI YOSHIKATSU)

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：50372298

川本 俊輔 (KAWAMOTO SHUNSUKE)

東北大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：20400244

本吉 直孝 (MOTOYOSHI NAOTAKA)  
東北大学・病院・講師

研究者番号：40375093

圓山 重直 (MARUYAMA SHIGENAO)  
東北大学・流体科学研究所・教授

研究者番号：80173962

小宮 敦樹 (KOMIYA ATSUKI)  
東北大学・流体科学研究所・助教

研究者番号：60371142

(3) 連携研究者  
( )

研究者番号