

平成 21 年 5 月 14 日現在

研究種目：若手研究 (A)  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19689030  
 研究課題名 (和文) 重度頭部外傷における衝撃波・キャビテーションの関与：治療法と防止機構の開発  
 研究課題名 (英文) Role of shock waves and subsequent cavitation in severe traumatic brain injury: insight for treatment and prevention  
 研究代表者  
 中川 敦寛 (NAKAGAWA ATSUHIRO)  
 東北大学・病院・助教  
 研究者番号：10447162

## 研究成果の概要：

再現性のある衝撃波脳損傷ラットモデルを用いた (免疫) 組織学的検証、音響インピーダンスの観点から妥当性を有する頭蓋模擬モデルを用いた可視化・圧測定による機序解明を行った。10 MPa 以上で照射側に照射部を中心に出血・壊死、対側に神経細胞の紡錘化、照射側病変を中心とした広範な血管透過性亢進を認めた。対側では頭蓋骨に反射した反射波と膨張波の干渉、さらにキャビテーションの存在が対側損傷に関与しているものと考えられた。本研究は頭部外傷、とくに blast injury の機序解明に知見をもたらしたと考えられる。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	5,700,000	1,710,000	7,410,000
2008 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	7,400,000	2,220,000	9,620,000

研究分野：医師薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学

キーワード：衝撃波工学 レーザー工学 高エネルギー外傷 対側損傷 頭部外傷モデル  
 blast wave injury アジ化銀 高速度撮影

## 1. 研究開始当初の背景

重症頭部外傷は現在も生産年齢の死亡・後遺症の上位を占め、より効果的な治療法と予防手段の開発が望まれるところである。しかし、既存の治療法と予防手段には限界があることから別の損傷機序の解明の存在も考慮しなくてはならない。脳挫傷、特に対側損傷 (contra-coup injury) における衝撃波やキャビテーションの関与の可能性は古くから指摘されてきたにも関わらず存在、機序が明らかになっていないものの一つである。これまで検証されなかった最大の要因は適切な動物実験モデルが存在しなかったことと、妥

当性を有する模擬モデルによる検証が技術的に困難であったためである。

われわれ東北大学脳神経外科は東北大学流体科学研究所との 10 年以上におよぶ共同研究により再現性のある圧依存性の衝撃波脳損傷ラットモデルを開発した。さらにこれを裏付けるべく音響インピーダンスの観点から妥当性の有する頭蓋模擬モデルを作成し、可視化・圧測定実験により観察された事象の機序解明を行える環境が整備されていたため本研究課題を発想するに至った。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は 1). 頭部外傷受傷時におけ

る衝撃波と付随して発生するキャビテーションの関与の有無を明らかにする、2). 関与があった場合、その特徴と損傷機序を明らかにする、3). 衝撃波 / キャビテーションによる脳損傷の予防手段の開発に繋げる、の3点である。

### 3. 研究の方法

#### (1). 頭部外傷受傷における衝撃波 / キャビテーションの関与の有無に関する検討

##### ① 頭部外傷後に衝撃波 / キャビテーションが発生するかに関する工学的検討

- ・ 頭蓋模擬モデルを作成、可視化、圧測定実験を行う
- ・ 音響インピーダンスの観点から頭蓋骨はアクリル円筒、硬膜はセロファン、髄液は生理食塩水、脳は10%ゼラチン使用
- ・ 上記モデル内部は密閉
- ・ 上記モデルに高速物体(3g プラスチック 50 m/s)を衝突させ、内部の可視化(高速度撮影：フレーム間隔1マイクロ秒から256マイクロ秒まで変更)、圧測定を行う

##### ② 衝撃波脳損傷モデルにおける組織学的・免疫組織学的検討と実際の頭部外傷との比較検討

- ・ 衝撃波損傷モデル：8週令雄性SDラットに骨窓を作成、アジ化銀ペレットをNd:YAGレーザーにて発火することにより定量的な衝撃波(1 MPa / 10 MPa / 15 MPa / 20 MPa)を発生させ脳に照射
- ・ 組織学的検討：衝撃波照射後4、24、72時間で灌流固定して摘出した脳標本をHE染色で評価
- ・ 免疫組織学的検討：上記と同様のプロトコールで採取した標本に対してTUNEL染色を行う。損傷した細胞を同定するためにNeuN(神経細胞マーカー)、GFAP(グリア細胞マーカー)、CNPase(稀突起細胞マーカー)によるTUNEL染色との二重染色を行う。

#### (2). 衝撃波 / キャビテーションによる脳損傷の特徴と損傷機序に関する検討

##### ① ラット衝撃波損傷モデルにおける組織学的検討

##### ② 模擬頭蓋モデルによる損傷機序の検討

#### (3). 衝撃波 / キャビテーションによる脳損傷の予防手段の開発に関する検討

##### ① 模擬モデル実験

##### ② 動物実験

### 4. 研究成果

#### (1). 頭部外傷受傷における衝撃波 / キャビテーションの関与の有無に関する検討

##### ① 頭部外傷後に衝撃波 / キャビテーショ

ンが発生するかに関する工学的検討

- ・ 可視化実験では衝突部接線に並行した波がゼラチン内を伝播していくのが認められた。圧履歴からは衝撃による弾性波と思われた(図1)。

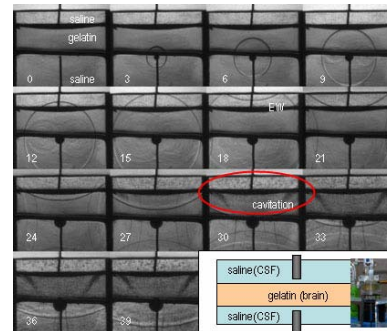


図 1. 頭蓋骨-脳界面において反射波、膨張波とキャビテーションの発生を認めた

- ・ 本モデルでは衝撃の負荷に限度があるため、より強度の高いモデルにおける検討が必要であると思われた。

##### ② 衝撃波脳損傷モデルにおける組織学的・免疫組織学的検討と実際の頭部外傷との比較検討

- ・ 10 MPa以上の負荷では4時間後から照射部直下に脳挫傷(出血・壊死像)を認めた。
- ・ 15 MPa以上の負荷では照射側と反対側皮髄境界部皮質側に神経細胞の紡錘化を認めた。
- ・ 平均過剰圧10 MPa以上では皮質下出血と周囲壊死を認めた。TUNEL染色では出血部周囲にアポトーシスの出現を示唆するTUNEL陽性細胞を24時間をピークに認められた。
- ・ 免疫染色の検討の結果、TUNEL陽性細胞は神経細胞と一致した。
- ・ 平均過剰圧1 MPaにおいても神経細胞核紡錘化を認めた。これは虚血モデルでも観察される所見であるが、衝撃波照射後肝臓などでも同様の所見が報告されている点、血管支配領域とはまったく異なる分布をしていることから衝撃波通過に伴うものである可能性が示された。
- ・ 平均過剰圧15 MPaにおいては対側皮質下においても神経細胞核の紡錘化を認めた。その他の部位においては照射部以外に明らかな損傷は認められなかった。
- ・ 照射側を中心として照射後24時間をピークに浮腫を認めたが、定量化に関しては継続中である。

#### (2). 衝撃波 / キャビテーションによる脳損傷の特徴と損傷機序に関する検討

- ①. ラット衝撃波モデルを用いた検討としては、アポトーシスの機序に関する考察と浮腫に関する考察を行った。

- ・ パンカスパーゼ阻害剤であるz-vad fmkを脳室内投与すると投与群において有意にアポトーシス陽性細胞数の減少が認められた。
  - ・ エバンスブルーを照射2、23、71時間後に静脈内投与、1時間後に標本を採取すると、2、23時間後では照射側のみならず一部対側におよぶ色素の漏出が認められ、血液脳関門の破綻もしくは更新を示唆する所見を認めた。71時間後においてはこの所見は明らかに低下していた。引き続き定量化実験を行っている。
  - ・ 基底膜を構成するmatrix metallo proteinase (MMP) 2および9の免疫組織染色を行うと、出血部周囲でこれらの減少が認められた。また、タンパク発現も減少していた。経時的変化に関しては継続検討中である。
- ②. 模擬モデルを用いた考察
- ・ 可視化実験では、照射側と反対側の頭蓋骨(アクリル板)まで到達した衝撃波は一部透過、大部分反射し、膨張波を発生する様子が観察された。さらに膨張波通過後に脳(10%ゼラチン)内部にキャビテーションと思われる所見が長時間にわたり認められた。
  - ・ 圧測定実験においても照射側から距離依存性に通過過剰圧の減少が認められたが、骨脳移行部より脳側に入ったところで再び圧のピークが存在した。また反対側では衝撃波通過後に負圧を認めただけではなく、何らかの圧変化が長時間発生することが判明した。
- (3). 衝撃波およびキャビテーションによる脳損傷の予防手段の開発に関する検討
- ①. 模擬モデル実験
- ・ 頭蓋内に衝撃波が伝播することを防止する手段としては、PTFEを3次元伸展加工したGore-Tex®が96%、綿片が約50%過剰圧減衰作用を要するが、頭蓋内に伝播してからの現象を制御する方法に関しては有効な対策は見出せなかった。今後の課題としたい。
- ②. 動物実験
- ・ 上記により実施段階に至らず。
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 15 件)
1. Nakagawa A, Manley GT, Gean AD, Rosenthal G, Takayama K, Tominaga T: Traumatic brain injury by blast waves. Insight from perspectives from shock wave physics. Shock Waves (2009, in press) 査

- 読有
2. Nakagawa A, Fujimura M, Arafune T, Sakuma I, Tominaga T: Clinical implications of intraoperative infrared brain surface monitoring during superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in patients with moyamoya disease. J Neurosurg 2009 May 8 [Epub ahead of print] 査読有
  3. 中川敦寛, 隈部俊宏, 小川欣一, 平野孝幸, 橋本時忠, 中野徹, 亀井尚, 上之原広司, 高山和喜, 富永悌二: パルスHo: YAGレーザーを用いた微小ジェット of 臨床応用: 東北大学における医工学連携の取り組み. 日本レーザー医学会誌 (2009, in press) 査読有
  4. Nakagawa A, Fujimura M, Kato K, Okuyama H, Hashimoto T, Takayama K, Tominaga T: Shock wave-induced brain injury in rat: Novel traumatic brain injury animal model. Acta Neurochir (Suppl) 102:421-424, 2008 査読有
  5. Nakagawa A, Fujimura M, Arafune T, Sakuma I, Tominaga T: Intraoperative dynamic infrared brain surface blood flow monitoring during superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in patients with childhood moyamoya disease. Child's Nerv Syst 24: 1299-1305, 2008 査読有
  6. 中川敦寛, 隈部俊宏, 金森政之, 斎藤竜太, 平野孝幸, 高山和喜, 富永悌二: パルスレーザージェットメス: 神経膠腫手術への臨床応用. No Shinkei Geka 36: 1005-1010, 2008 査読有
  7. Nakagawa A, Fujimura M, Arafune T, Suzuki H, Sakuma I, Tominaga T: Intraoperative infrared brain surface blood flow monitoring during superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in a patient with moyamoya disease: Clinical implication of the gradation value in postoperative clinical course. Acta Neurochir (Suppl) 102:159-163, 2008 査読有
  8. Hirano T, Nakagawa A, Sato Y, Uenohara H, Takahashi A, Takayama K, Tominaga T: Pulsed laser-induced liquid jet microcatheter system for rapid and reliable fibrinolysis in acute cerebral embolisms. Minim Invas Neurosurg 51: 324-328, 2008 査読有
  9. Yuzawa H, Higano S, Mugikura S, Umetsu A, Murata T, Nakagawa A, Koyama A, Takahashi S: Pseudo-subarachnoid hemorrhage found in patients with postresuscitation encephalopathy: characteristics of CT findings and clinical importance. AJNR Am J Neuroradiol 29:

- 1544-1549, 2008 査読有
10. 中川敦寛, 麦倉俊司, 黒田宙, 松田基弘, 野村亮介, 藤村幹, 富永悌二, 篠澤洋太郎: Medullary streaksを観察し得た急性期脳梗塞の一例. 第30回東北脳血管障害研究会論文集 pp57-60, 2008 査読有
  11. Kato K, Fujimura M, Nakagawa A, Saito T, Ohki T, Takayama K, Tominaga T. Pressure-dependent effect of shock waves on rat brain: induction of neuronal apoptosis mediated by a caspase-dependent pathway. *J Neurosurg* 106: 667-676, 2007 査読有
  12. 中川敦寛, 藤村幹, 鈴木秀明, 大木友博, 高山和喜, 富永悌二: 高感度赤外線画像システムIRIS-Vを用いたもやもや病術中血行動態モニタリングによる術後過灌流の予測-2 症例の検討-脳卒中の外科 35: 136-141, 2007 査読有
  13. 中川敦寛, 藤村幹, 成澤あゆみ, 富永悌二: モヤモヤ病直接血行再建術における術中評価: 赤外線画像システムIRIS V thermographic systemを用いた脳表血流モニタリングの有用性. 平成18年度厚生労働省班会議研究報告書 pp9-15, 2007 査読有
  14. 中川敦寛, 刈部博, 小沼武英, 志田直樹, 平野孝幸, 亀山元信, 石井清: ハンマー外傷により上矢状静脈洞閉塞をきたした一例. 仙台市立病院医誌 27: 85-87, 2007 査読有
  15. Sato Y, Nakagawa A, Hirano T, Ohki H, Uenohara H, Takayama K, Tominaga T: Pulsed Laser-Induced Liquid Jet Microcatheter System for Rapid and Reliable Fibrinolysis in Acute Cerebral Embolisms: Experiments on Safety and Preliminary Application in Porcine Cranial Vessels. *Minim Invas Neurosurg* 50: 212-218, 2007 査読有

[学会発表] (計 16 件)

1. 中川敦寛, 隈部俊宏, 金森政之, 小川欣一, 橋本時忠, 渡辺みか, 斉藤竜太, 平野孝幸, 高山和喜, 富永悌二: パルスHo: YAGレーザーを用いた微小噴流生成装置の臨床応用: 東北大学における医工学連携の取り組み. 第29回日本レーザー医学会総会 2008年11月15日 東京 東京工科大学
2. 中川敦寛, 野村亮介, 杉山謙, 湯澤寛尚, 山本修三, 日向野修一, 篠澤洋太郎, 富永悌二: びまん性軸索損傷症例におけるdiffusion tensor imagingを用いた白質損傷評価: 高次脳機能との関連. 第36回日本救急医学会総会学術集会 2008年10月14日 札幌 ロイトン札幌
3. 中川敦寛, 芳賀洋一, 孫明宇, 藤村幹, 隈部俊宏, 金森政之, 小川欣一, 金森政之,

- 中野徹, 橋本時忠, 船本健一, 高山和喜, 富永悌二: 細血管温存可能な内視鏡手術デバイス (パルスレーザージェットメス) の開発. 東北大学若手研究者萌芽研究育成プログラム研究成果発表会 2008年7月16日 仙台 東北大学 さくらホール
4. 中川敦寛, 杉山謙, 富永悌二: びまん性軸索損傷の存在診断と高次脳機能障害との関連. 第15回仙台外傷症例検討会 2008年6月21日 仙台 東北大学医学部
  5. 中川敦寛, 隈部俊宏, 金森政之, 渡辺みか, 斉藤竜太, 平野孝幸, 高山和喜, 富永悌二: レーザージェットメスによる穿通枝温存下悪性神経腫摘出術: 8例の経験を踏まえて. 第17回脳神経外科手術と機器学会 2008年4月19日 長崎 ブリックホール
  6. Nakagawa A, Kumabe T, Kanamori M, Sasaki K, Saito R, Takayama K, Tominaga T: Application of pulsed laser-induced liquid jet for glioma surgery. Society for Medical Innovation and Technology November 21, 2007. Sendai, Tokyu Hotel
  7. Nakagawa A, Fujimura M, Arafune T, Yamaguchi T, Kobayashi E, Sakuma I, Tominaga T: Intraoperative brain surface monitoring using IRIS-V infrared imaging in neurological procedures: Experience in moyamoya disease. Society for Medical Innovation and Technology November 21, 2007. Sendai, Tokyu Hotel
  8. 中川敦寛, 藤村幹, 荒船龍彦, 山口喬弘, 清水宏明, 佐久間一郎, 富永悌二: 感度波長域 7-14 $\mu$ mの高感度赤外線画像を用いた開頭術中モニタリング: 適応と術中～術後急性期管理における臨床的意義. 第63回社団法人 日本脳神経外科学会総会 2007年10月4日 東京 新高輪プリンスホテル
  9. 中川敦寛, 隈部俊宏, 金森政之, 渡辺みか, 平野孝幸, 佐々木健吾, 斉藤竜太, 高山和喜, 富永悌二: 細血管温存と神経腫最大摘出の両立を目的としたレーザージェットメスの開発. 第43回社団法人 日本脳神経外科学会 東北支部会 2007年9月8日 弘前 弘前文化センター
  10. 中川敦寛, 藤村幹, 加藤薫子, 奥山洋信, 斉藤敦志, 高山和喜, 富永悌二: 衝撃波による脳組織損傷: 圧損傷閾値の同定と損傷機序に関する検討. 第8回日本分子脳神経外科学会 2007年8月31日 神戸 兵庫医科大学平成記念会館
  11. 中川敦寛, 隈部俊宏, 金森政之, 斉藤竜太, 佐々木健吾, 平野孝幸, 高山和喜, 富永悌二: 神経腫摘出術における細血管温存下切開デバイスの開発. 第26回

- 日本脳神経超音波学会総会 2007年7月9日 横浜 パシフィコ横浜
12. 加藤薫子, 藤村幹, 中川敦寛, 斉藤敦志, 奥山洋信, 高山和喜, 富永悌二: 衝撃波による脳神経組織損傷 - 閾値・機序の解明 -. 第26回日本脳神経超音波学会総会 2007年7月9日 横浜 パシフィコ横浜
  13. Nakagawa A, Fujimura M, Arafune T, Yamaguchi T, Sakuma I, Tominaga T: Intraoperative brain surface monitoring using IRIS-V infrared imaging system in moyamoya disease. 13 th International Symposium on ICP and Brain Monitoring The Palace Hotel, San Francisco, USA 2007年7月23日
  14. Nakagawa A, Fujimura M, Kato K, Okuyama H, Takayama K, Tominaga T: Shock Wave induced brain injury: Pathological evaluation using rat 13 th International Symposium on ICP and Brain Monitoring The Palace Hotel, San Francisco, USA 2007年7月25日
  15. 加藤薫子, 中川敦寛, 藤村幹, 斉藤敦志, 奥山洋信, 高山和喜, 富永悌二: 衝撃波による脳神経組織損傷: 過剰圧依存的損傷とアポトーシス発現に関する検討. 第46回日本生体医工学会 2007年4月25日 仙台 仙台国際センター
  16. 中川敦寛, 隈部俊宏, 金森政之, 斉藤竜太, 佐々木健吾, 平野孝幸, 高山和喜, 富永悌二: 神経膠腫摘出術における細血管温存のための新規脳腫瘍切開デバイス. 第16回脳神経外科手術と機器学会CNTT 2007年4月12日 東京 東京ドームホテル

[産業財産権]

○出願状況 (計 3 件)

1. 名称: 流体噴射装置とその駆動方法 発明者: セイコーエプソン株式会社 高山和喜 平野孝幸 中川敦寛 富永悌二 権利者: セイコーエプソン株式会社 種類: 発明 番号: 特願2008-270031 出願年月日: 2008年10月20日 国内
2. 名称: 流体噴射装置 発明者: 瀬戸毅 高山和喜 中川敦寛 ビレンアイボルメネゼス 権利者: セイコーエプソン株式会社 種類: 発明 番号: 12/180,085 出願日: 2008年7月25日 米国
3. 名称: 流体噴射装置 発明者: 瀬戸毅 高山和喜 ビレンメネゼス 中川敦寛 権利者: セイコーエプソン株式会社 出願番号: 特願2007-208961 出願年月日: 2007年8月10日 国内

4.

○取得状況 (計 1 件)

1. 名称: Fluid injection machine 発明者:

Seto Takeshi Takayama Kazuyoshi  
Nakagawa Atsuhiko Menezes Viren Ivor 権利者: Seiko Epson Corporation 特許番号: 08161993.4-1526 取得年月日: 2007年7月8日 国外

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中川 敦寛 (NAKAGAWA ATSUHIRO)

東北大学・病院・助教

研究者番号: 10447162

(2) 研究分担者

該当なし。

(3) 連携研究者

高山 和喜 (TAKAYAMA KAZUYOSHI)

東北大学・流体科学研究所・教授

研究者番号: 4006193

孫 明宇 (Sun Mingyu)

東北大学・学際科学国際高等研究センター・准教授

研究者番号: 00311556

藤村 幹 (FUJIMURA MIKI)

東北大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号: 00361098