

## 脳神経外科学講座

主任教授：阿部 俊昭	脊髄空洞症，脊椎脊髄疾患
教授：坂井 春男	頭蓋底外科
教授：大井 静雄	小児脳神経外科
教授：村山 雄一	血管内治療
教授：谷 諭	脊椎脊髄疾患，スポーツ外傷
准教授：池内 聡	頭蓋底外科，脊髄脊椎疾患
准教授：尾上 尚志	脳血管障害
講師：中島 真人	脳血管障害，頭蓋底外科
講師：長谷川 譲	末梢神経障害
講師：宮崎 芳彰	脳血管障害
講師：常喜 達裕	脳腫瘍
講師：日下 康子	脳血管障害

### 教育・研究概要

#### I. 脳血管障害

クモ膜下出血後の脳血管攣縮の発現機序の解明とその治療法の確立を目的とし、実験動物ないし剖検例より摘出した脳動脈の張力変化や血管径を測定する薬理学的研究を継続している。近年、血管平滑筋緊張の調節機構において細胞膜ポタシウムチャネルの役割が注目されており、クモ膜下出血に暴露された血管平滑筋のポタシウムチャネル機能の変化を検討した。その結果、イヌのクモ膜下出血モデルより摘出した攣縮脳動脈では、血管拡張薬 (NO donor etc.) に対する弛緩反応におけるポタシウムチャネル機能の関与が増大していることが明らかとなった。文部科学省科学研究費の助成を受け、主幹脳動脈以外の微小血管系 (穿通動脈など) におけるポタシウムチャネル機能の解析を行った。微小血管系では、主幹動脈と比較して、血管拡張機能におけるポタシウムチャネルの役割がより重要であることが示された。

また、総合医科学研究センターME研究室と共同実験で、以下の実験を施行した。経頭蓋的超音波照射を用いた血栓溶解療法の臨床応用に向けての基礎的実験を施行した。以前からの研究により、低周波数超音波は頭蓋骨透過性が良好なため、血栓溶解効果が大きいことが実証されている。ラット脳塞栓モデルを用いた実験から、虚血モデルに出現する神経学的脱落症状の軽減に経頭蓋的超音波照射が有用であることが示された。さらに、脳実質内出血などを

きたさない超音波照射条件を設定することに成功し、この成果を国際学術雑誌 (Stroke) に報告した。現在、超音波照射による正常な頭蓋内脳血管への影響を検討するために *in vivo* モデルを用いて超音波照射の安全性を確認するとともに、臨床応用を視野に専用の超音波照射プローブの開発に着手している。

#### II. 血管内手術

新しい脳血管内治療システムの開発、動脈瘤の臨床研究、動脈瘤動物実験モデルの研究を行っている。脳動脈瘤治療：過去4年当院で診断された未破裂脳動脈瘤は1,300個を越え世界有数の症例数である。脳動脈瘤の破裂危険予測のデータベースとして症例を重ねている。生分解性ポリマーを用いた新世代の脳動脈瘤塞栓術用コイル マトリックスコイルはFDAの認可を得、現在本邦でも臨床使用が開始された。今後 Matrix coil を中心とした新たな臨床研究を、慈恵医大を中心として全国規模で開始する予定である。

脳動脈瘤の血流動態解析による脳動脈瘤破裂因子に関する研究：早稲田大学理工学部との共同研究により脳動脈瘤の血流解析が行われている。脳動脈瘤破裂の原因、脳動脈瘤塞栓術後の再開通のメカニズムが、Computational fluid dynamics simulation system により解析されている。また動脈瘤のサイズ、体積を速やかに正確に測定するソフトをKGT社と共同で開発した。

新しい手術室の概念 Endovascular OR：2003年以降、慈恵医大から発信された新たな手術室の概念として血管撮影装置を備えた手術室が Endovascular OR である。2008年度より、世界で初めて工業用ロボットを応用した血管撮影装置 Zeego が導入され、Navigation system と共に臨床使用されている。このシステムを活用する事により、今まで不可能であった血管内手術と開頭手術の複合的手術が可能になり、より合理的で低侵襲な手術が可能になった。

#### III. 脳腫瘍

悪性脳腫瘍の予後は悪く、特に悪性神経膠腫の治療は外科的摘出、放射線治療、化学療法を併用する集学的治療が一般的であるが、それにもかかわらず、いまだに5年生存率は10%に満たない。悪性脳腫瘍の予後は、腫瘍の局所再発が大きな要因を占める。従って、有効な局所療法を開発することは患者にとって福音となることは間違いない。そこで我々は、

ポリマーに化学療法を包埋した新たな局所療法の開発を試みている。我々が使用している温度可変性ポリマーは、常温では固形であるが低温になると液状化する。この温度可変性ポリマーにこれまで脳腫瘍に使用されてきた化学療法剤や脳血管閉鎖の影響で使用することが出来なかった薬剤、さらに、近年、脳腫瘍に対する抗腫瘍効果が認められる事が報告されているプロテオソームインヒターを包埋し徐放させることにより局所療法として使用出来ないかを検討している。現在、アドリアマイシンのほかを温度可変性ポリマーに包埋し *in-vitro*, *in-vivo* 実験を行っている。*in-vitro* では、ポリマーから薬剤が早期に排出されてしまうため、現在、各種薬剤をリポソームで包みさらにポリマーに包埋し薬剤の排出時間の延長をはかれないか検討中である。また、これまでも行ってきた患者自身の樹状細胞を用いた免疫療法を再発悪性脳腫瘍に対して学内倫理委員会承認のもとに行っている。これまでに、約20%の患者に腫瘍の一時的な縮小を認めた。現在症例数を増やし更なる検討を行っている。

#### IV. 神経外傷

わが国の頭部外傷データベース 1,002 例における急性硬膜下血腫症例を局所性損傷単独例およびびまん性脳損傷合併例に分類し、その病態を分析した。びまん性脳損傷合併例は、局所性損傷単独例と比較し、年齢、受傷機転、GCS, ISS, 頭部 CT 上での血腫厚、転帰に有意差を認め、より重症な病態であると考えられた。また、びまん性脳損傷合併例では、開頭血腫除去術+広範囲減圧開頭術、低体温療法、ICP モニタリング施行例の転帰が良好であった。

神経損傷の定量的指標として、神経外傷症例において急性期の血清 S-100 蛋白および Neuron Specific Enolase (NSE) を測定した。これらの測定値と外傷の重症度、転帰および頭部 CT, MRI などの画像所見と比較し、局所性、びまん性脳損傷の病態を解析した。その結果、血清 S-100 蛋白および NSE は、重症度、転帰を反映し、画像では認識できない病変の評価に有用であると考えられた。

#### V. 脊髄空洞症

我々の施設では年間 50 件以上の脊髄空洞症の手術を行っている。豊富な症例を基に以下のような、臨床研究を中心に行っている。

##### 1. 髄液流通障害の評価

キアリ奇形に関連した脊髄空洞症において、頭蓋頸移行部の髄液流通障害が空洞の発生に関わって

ることは明らかになりつつある。したがって、髄液流通障害の改善は外科的治療の目的となるが、どの程度の流通障害が空洞形成に寄与しており、また、どの程度流通障害を解除すれば、空洞縮小化が得られるのかは明らかでない。頭蓋を含む硬膜内腔の圧緩衝能の指標となる pressure volume index (PVI), out flow resistance (Ro) を術前後、および術中に測定する事により、流通障害の存在を証明し、どの程度外科的に障害を解除すれば十分に効果が得られるかを解明することを目的とした研究を行っている。

##### 2. 電気生理学的評価と痛みについて

脊髄空洞症の病態には不明な部分が多いが、外科的治療法の効果については一定のコンセンサスが得られつつある。しかし、外科的治療により空洞の縮小が得られても、残存する感覚障害、特に難治性の痛みを苦しむ患者が多いのが現状である。この痛みは形態的に脊髄後角に伸展する空洞を有する場合に多く、後角の障害による deafferentation pain だと考えられている。痛みを有する脊髄空洞症患者の SEP を測定する事により、電気生理学的に脊髄後角を generator とする N13 を測定し痛みとの相関を検討している。

##### 3. 空洞内容物の解析

空洞の発生機序はいまだ解明に至っていない。また空洞内溶液の組成については、髄液と同じとされているが、由来に関しては諸家による仮説が提唱されているが、結論に至っていない。我々は手術中、空洞内溶液を採取する際、抗生剤を投与し髄液と空洞内溶液中の抗生剤濃度を比較検討している。同時にサイトカインを測定し痛みとの関連を調べている。

#### VI. 小児脳神経外科

小児脳神経外科部門は、2002 年 10 月診療部として独立、2001 年 1 月より 2007 年 12 月の期間内に約 1,000 件の新患登録があり、水頭症 (27%)、二分脊椎 (25%)、脳腫瘍 (13%)、頭蓋顔面奇形 (8%) などを主体として、診療部データベースに登録した。2003 年 4 月から、国内他大学より 12 名、国外より 9 名 (ドイツ、イタリア、オーストリア、ヨルダン等) の visiting fellow が加わり、活発なる臨床活動をベースに臨床研究を推進している。水頭症では胎児水頭症病態分析が推進され、さらに幼若脳における髄液循環動態解析では、新たな学説の提唱に至っている。さらにはドイツとの共同研究で神経内視鏡の開発が進められてきたが、遂にその完成と共に、臨

床上にも新たな手術手技を開発するに至った (J. Neurosurg 102: 2005)。さらに頭蓋内嚢胞の手術も新たなアプローチを提唱した (J. Neurosurg 103: 2005)。二分脊椎研究では年間全国トップの症例数をもとに国立精神・神経センター委託の班研究を主宰し私どもの提唱してきた二分脊椎・外科解剖学的分類法 (EPSAC-SB) に基づいて、国内での前方視的共同調査を開始し、現在、国際共同調査も進行させている。頭蓋顔面外科では、これもまた、全国一の症例数から年齢に対応した手術手技の開発をテーマにチーム医療を展開させ、その臨床研究が国際学会 (ISPN) の 2004 年学会賞及び 2005 年の国内学会賞 (JSPN) を受賞するに至っている。さらにドイツ・国際神経科学研究所 (INI) との共同臨床活動・研究でも私どものスタッフをハノーバーに配置し、成果が上がっている。医学界での他の活動としては、国際小児脳神経外科学会 (ISPN) の学会理事長に続き、世界神経内視鏡会議 (ISGNE) の会長さらには国際神経内視鏡連盟 (IFNE) の理事長を務め、また、国内においても日本医学英語教育学会 (JASMEE) の理事長の立場から本邦における医学英語検定試験の企画を立ち上げた。また日本小児脳神経外科学会 (JSPN) の学会誌編集を主宰している。

## VII. 脊椎脊髄疾患

臨床活動においては、日本で最多の手術件数である脊髄空洞症をはじめ、各種脊椎変性疾患、脊髄腫瘍、血管内治療とリンクした脊髄血管障害など、多岐にわたり都内でも有数の症例を扱っている。また、整形外科脊椎班との症例検討会を毎週開催し、診療科を超え協力して治療を行うシステムの構築を開始している。

臨床研究としては、頸椎前方固定術や頸椎椎弓形成術に用いる固定装置を開発し、それらの有用性や安全性について検討している。また、手術支援システムとして、工業用ロボットアームに C-arm を接続した透視装置 (Artis Zeego) が本院中央棟手術室に新たに設置され、ナビゲーションシステムとの併用が可能となった。これは、世界的に見ても類を見ないシステムである。

基礎的研究に遅れがあることは否めないが、学外研究での脊髄損傷、脊髄再生医療などの経験者がグループ内で、同テーマの研究継続を計画している。

### 「点検・評価」

脳および脊椎・脊髄疾患の教育、研究を担う脳神

経外科学講座では、早くから脊椎・脊髄疾患の臨床、研究への取り組みを開始し、本邦において有数の施設へと成長した。これに加え、世界に先駆け平成 15 年度に脳血管内治療センターを立ち上げ、世界初の開頭手術および血管内手術どちらにも対応できる手術システムを開発し、最先端治療の教育・研究とその実施におおいに貢献している。現在、日本最多の年間手術症例数を誇っている。さらに、神経外傷、小児脳神経、脳腫瘍の研究・教育においても世界水準の研究が行われ成果を報告してきた。これらの成果は、教育にもおおいに生かされ、正確で新しい知識としてフィードバックされている。本邦において、これほどの高水準で脳神経外科のあらゆる分野を網羅出来ている講座は当大学において他にないと自負している。さらに、日進月歩の医療現場で世界水準の教育と研究の質を確保継続するためには、飽くなき探究心と忍耐が必要とされる。多様な難治疾患を抱える当講座にとって細分化された疾患概念の研究を統合し互いの研究成果を評価しあいながら共同で大きなプロジェクトを遂行していくことは、今日の研究・教育施設に従事する医師にとって必然的社会責任と考える。この姿勢を崩さない限り当講座の魅力はさらに発展し引き続き有能な人材の確保を実現出来るものと確信する。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Terao T, Yokochi F, Kawasaki T, Okiyama R, Hamada T, Nishikawa N, Izawa N, Shin M, Kumada S, Takahashi H. Microelectrode findings and topographic reorganisation of kinaesthetic cells after gamma knife thalamotomy. *Acta Neurochir (Wien)* 2008; 150(8): 823-7.
- 2) Takao H, Murayama Y, Ebara M, Ishibashi T, Saguchi T, Irie K, Yoshioka H, Mori Y, Vinuela F, Abe T. New thermoreversible liquid embolic agent for embolotherapy: technical report. *Neuroradiology* 2009; 51(2): 95-8.
- 3) Arai T, Takahashi-Fujisaki J, Joki T, Nagashima H, Ichiba N, Kawakami M, Abe T. Volumetric analysis of a rhabdoid meningioma during preoperative follow-up. A case report. *Acta Neurol Belg* 2008; 108(3): 112-5.
- 4) Akiyama M, Tateshima S, Hasegawa Y, Kawachi, Abe T. Cortical laminar necrosis caused by critically increased intracranial pressure in an infant: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*



2008; 48(7): 326-9.

- 5) Shimizu J, Matsumoto M, Yamazaki E, Yasue M. Spontaneous regression of an asymptomatic meningioma associated with discontinuation of progesterone agonist administration. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2008; 48(5): 227-30.
- 6) Kajiwara I, Tanaka T, Kan I, Ohtsuka T, Sawautchi S, Murakami S, Abe T. Intracystic hematoma of middle fossa arachnoid cyst caused by ruptured of internal carotid-posterior communicating artery aneurysm. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2008; 48(5): 220-2.
- 7) Tanaka A, Abe T. Therapeutic efficacy of STI-571, c-kit tyrosine kinase inhibitor, used in combination with TNP-470, an angiogenesis inhibitor, in the treatment of glioma. *Jikeikai Med J* 2008; 55(1): 1-6.
- 8) 谷 諭, 長島弘泰, 磯島 晃, 大橋洋輝, 栃木 悟, 阿部俊昭. 新しい頸椎前方固定用ケージ DFDD の使用経験. 脊椎脊髓神経手術手技. 2008; 10(1): 23-6.
- 9) 谷 諭. 【予防としてのスポーツ医学 スポーツ外傷・障害とその予防・再発予防】 スポーツ外傷とその予防・再発予防 頭部外傷・脳震盪 発症メカニズムとその予防. *臨スポーツ医* 2008; 25(臨増): 38-42.
- 10) 谷 諭. 【頸椎症 その考え方と治療の現在】 今日の頸椎症の手術適応についての指針. *医のあゆみ* 2008; 226(13): 1107-9.
- 11) 寺尾 亨, 井出勝久, 谷口 真, 中内 淳, 磯尾綾子, 高橋 宏, 山崎 史. 胸郭出口症候群の診断と治療方針 頸椎疾患との鑑別のための補助診断についての検討. *Neurol Surg* 2008; 36(7): 615-23.
- 12) 郭 樟吾, 石井卓也, 長谷川譲, 阿部俊昭. 手術手技・周術期管理 術中 Indocyanine Green 蛍光血管造影の有用性とピットフォール 工学的見地と臨床医学的見地からの考察. *脳神外ジャーナル* 2008; 17(11): 865-9.
- 13) 郭 樟吾, 石井卓也, 長谷川譲, 福田隆浩, 阿部俊昭. 時間的・空間的に多発した硬膜動静脈瘻の1例 病理組織学的見地と臨床医学的見地からの考察. *脳卒中* 2009; 31(2): 111-5.
- 14) 郭 樟吾, 岩本哲明, 本間秀樹, 自見康孝, 郭 水泳, 阿部俊昭. 潰瘍性大腸炎を合併し転帰不良であった上矢状静脈洞血栓症の1例. *脳卒中* 2009; 31(2): 117-21.
- 15) 加藤直樹, 森 良介, 関厚二郎, 野田靖人, 諸岡 暁, 森田昌代, 田中俊英, 阿部俊昭. 脳内出血を繰り返した進行性脳静脈血栓症の1例. *Neurol Surg* 2009; 37(1): 51-5.
- 16) 田中俊英, 荒井隆雄, 加藤直樹, 長谷川譲, 阿部俊

昭. 難治性悪性神経広膠腫に対する teozolomide 治療. *慈恵医大誌* 2009; 124(1): 1-9.

### III. 学会発表

- 1) 村山雄一, 梶原一輝, 石橋敏寛, 荏原正幸, 佐口隆之, 荒川秀樹, 入江是明, 高尾洋之, 尾崎雅宏, 池内 聡, 阿部俊昭. コイル塞栓術を第一選択とした大型脳動脈瘤に対する治療戦略. *Stroke2009*. 松江, 3月.
- 2) Murayama Y. Auto-measurement system software of aneurysm size and volume. Univorm format aneurysm morphology for multicenter study. *ABC-WIN 2009 Scientific Sessions*. Val d'Isere, Jan.
- 3) Murayama Y. Natural history of unruptured aneurysms. Is our treatment result better than natural history? *ABC-WIN 2009 Scientific Sessions*. Val d'Isere, Jan.
- 4) Arakawa H. Hydrocephalus following embolization of aneurysms with bare platinum coils. *ABC-WIN 2009 Scientific Sessions*. Val d'Isere, Jan.
- 5) 野中雄一郎, 田母神令, 大井静雄. MRI 画像所見では分類不能な複合型二分脊椎における最小径高画質硬性神経内視鏡による形態分析. 第15回日本神経内視鏡学会. 東京, 11月.
- 6) 村山雄一, 入江是明, 谷 諭, 常喜達裕, 佐口隆之, 石橋敏寛, 荏原正幸, 荒川秀樹, 高尾洋之, 長島弘泰, 磯島 晃, 大橋洋輝, 阿部俊昭, 池内 聡. 脳神経外科における新しい画像支援手術室の構築. 第67回日本脳神経外科学会総会. 盛岡, 10月.
- 7) 秋山雅彦, 中原成浩, 森 良介, 野田靖人, 諸岡 暁, 長島弘泰, 谷 諭, 阿部俊昭. 頸椎骨折病変診断の pitfalls. 第23回日本脊髄外科学会. 松島町, 6月.
- 8) 谷 諭, 長島弘泰, 磯島 晃, 秋山雅彦, 大橋洋輝, 栃木 悟, 阿部俊昭. 頸椎前方固定用ケージを DFDD の短期成績. 第23回日本脊髄外科学会. 松島町, 6月.
- 9) 高尾洋之, 村山雄一, 銭 逸, 石橋敏寛, 福井弘一, 北谷優太郎, 梅津光生, 阿部俊昭. CFD を用いた脳動脈瘤破裂要因の検討 - Energy loss について -. 第67回日本脳神経外科学会総会. 盛岡, 10月.
- 10) 佐口隆之, 村山雄一, 石橋敏寛, 荏原正幸, 荒川秀樹, 入江是明, 高尾洋之, 阿部俊昭. 新しいコンセプトの脳梗塞治療用経頭蓋超音波プローブの開発. 第67回日本脳神経外科学会総会. 盛岡, 10月.
- 11) 日下康子, 入江是明, 石橋敏寛, 阿部俊昭. 片側性もやもや病疑診例の提案. 第67回日本脳神経外科学会総会. 盛岡, 10月.
- 12) 管 一成, 結城一郎, Vinuela FA, Kim R, Vinters H, Vinuela F. A new swine stroke model for evalu-

- ation of mechanical-thrombectomy devices. 第24回日本脳神経血管内治療学会総会. 名古屋, 11月.
- 13) 結城一郎, 菅一成, Kim R, Vinuela FA, 村山雄一, Vinuela F. Histologic evaluation of coil materials with novel bioactive design. 第24回日本脳神経血管内治療学会総会. 名古屋, 11月.
- 14) 荏原正幸, 村山雄一, 石橋敏寛, 佐口隆之, 荒川秀樹, 入江是明, 高尾洋之, 阿部俊昭. Bare platinum coilによるlarge/giant未破裂脳動脈瘤の治療成績—surface modified coil時代を迎えて. 第24回日本脳神経血管内治療学会総会. 名古屋, 11月.
- 15) 入江是明, 村山雄一, 佐口隆之, 石橋敏寛, 荏原正幸, 荒川秀樹, 高尾洋之, 阿部俊昭. ロボットアーム型X線診断装置Artis Zeegoの使用経験. 第24回日本脳神経血管内治療学会総会. 名古屋, 11月.
- 16) 石橋敏寛, 高尾洋之, 國金直也, 荒川秀樹, 荏原正幸, 入江是明, 佐口隆之, 村山雄一. シロスタジールは頭蓋内動脈狭窄を改善するか?—3DCTAでの評価. 第24回日本脳神経血管内治療学会総会. 名古屋, 11月.
- 17) 栃木 悟, 秋山雅彦, Ginsberg H, 谷 諭, 阿部俊昭. 胸椎椎間板ヘルニアに対する外科治療. 第23回日本脊髄外科学会. 仙台, 6月.
- 18) 大橋洋輝, 磯島 晃, 長島弘泰, 村山雄一, 谷 諭, 阿部俊昭. 脊椎・脊髄外科における術中C-armを用いた新規手術システムの開発. Authentic Spinal Surgeon Summit 2009. 東京, 3月.
- 19) 常喜達裕, 藤ヶ崎純子, 赤崎安晴, 田中俊英, 荒井隆雄, 山本洋平, 阿部俊昭. プロテオソームインヒビター包埋温度可逆性ポリマーを用いた新たな局所療法の開発. 第67回日本脳神経外科学会総会. 盛岡, 10月.
- 20) 赤崎安晴, 菊地哲郎, 常喜達裕, 田中俊英, 荒井隆雄, 阿部俊昭. 活性型グリオーマワクチンの開発(免疫賦活性型ワクチン誘導法の検討). 第26回日本脳腫瘍学会. 松山, 11月.
- 4) 阿部俊昭. (ランチョンセミナー3: 脊髄外科 Update) 脊髄AVM. 第11回日本病院脳神経外科学会. 札幌, 7月.
- 5) 阿部俊昭. 運動と外傷—頭部の外傷. 日本医師会平成20年度健康スポーツ医学講習会. 東京, 11月.

## V. その他

- 1) 田屋圭介, 奥野憲司, 阿部俊昭, クリスティーナ・マーマロウ, アンソニー・マーマロウ. パゾプレッシン-1aレセプターアンタゴニスト(SR409095)によるアクアポリン-4の調節がラットモデルにおいて外傷性脳浮腫を改善する. 第125回成医学会. 東京, 10月.
- 2) 阿部俊昭. 脊髄空洞症の発生機序と外科的治療—450例の経験より—. 第109回山口県脳神経外科談話会. 宇部, 6月.
- 3) 阿部俊昭. アルツハイマー病の予防と治療. 第24回足立医学会. 東京, 2月.