HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	高純度硬化性ゲルが髄核摘出術後の腰痛に与える影響［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	浦, 勝郎
Description	配架番号：2596
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14480号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/81905
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Katsuro_Ura_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　浦　勝郎

主査　　教授　田中　真樹
審査担当者　副査　　教授　藤山　文乃
副査　　教授　生駒　一憲

学 位 論 文 題 名

高純度硬化性ゲルが髄核摘出術後の腰痛に与える影響

(Effects of ultra-purified alginate gels on low back pain after discectomy)

申請者らの研究グループが開発した高純度硬化性ゲル（UPAL ゲル）は、無細胞条件下において再生能力が著しく低い椎間板組織の自然修復を促すことが先行研究で証明されている。UPAL ゲルは髄核摘出術後の腰痛軽減にも有効であると考えられるが、これまでの動物実験では UPAL ゲルの疼痛緩和効果について検討されてこなかった。また、UPAL ゲルを用いた治療に際し、X 線透視下に少量の局所麻酔薬（局麻薬）を注入する椎間板ブロックが麻酔方法として選択されうるものの、臨床的に治療対象となる変性椎間板に局麻薬を注入した場合の影響については検討されて来なかった。そこで本研究は、局麻薬が変性椎間板組織に与える影響と UPAL ゲルが椎間板性疼痛に与える影響を明らかにすることを目的に実施された。本研究では、局麻薬を変性椎間板内に注入することは、生理食塩水注入と同程度の組織障害性しか示さず、局麻薬自体が椎間板組織の変性を進行させるという証拠は示されなかったことにより、椎間板ブロックを施行すること自体は椎間板変性進行に影響を及ぼさないことが明らかになった。また、UPAL ゲル埋植は、椎間板組織変性の予防のみならず、椎間板部分切除術後の疼痛の軽減にも有用であると考えられ、椎間板ヘルニアなどの疾患に対する画期的な新しい治療法となり得ることが示唆された。

審査にあたり、まず副査の藤山教授から変性椎間板組織に対する局麻薬の毒性が、生体外環境と生体内環境で異なることへの見解について質問があった。申請者は、椎間板組織と関節軟骨組織の類似性について述べた上で、過去の論文で変性軟骨組織に対する局麻薬の毒性が生体内外で異なっており、何らかのバリア機構の存在が示唆されていることから、生体内における変性椎間板組織においても同様のシステムが存在することにより、生体内外での毒性が異なっている可能性があると回答した。次に、副査の生駒教授からは、UPAL ゲル埋植によって TrkA 発現が抑制されたことは、神経新生抑制を直接的に説明できるかどうかという質問があった。申請者は、直接新生神経を染色する報告は過去に存在するものの、本

研究で用いられた小・中動物では染色が難しく、神経新生を生じる経路の最下流にあるTrkAを評価することで、間接的に神経新生抑制を評価したと回答した。最後に、主査の田中教授からは、臨床的に椎間板内に局麻薬を注入する意義について質問があった。申請者は、椎間板内に局麻薬を注入する椎間板ブロックは、腰痛の原因の局在を明確化する検査手技としての側面が強いと回答した。次に、現在臨床においてブピバカインが椎間板ブロックに使用されることがあるのか、また、リドカインは何故１％の濃度で使用されるのかという質問があった。加えて、生体内に局麻薬が 6－12 ヶ月残存しているのであれば、局麻薬の組織障害性を鑑みると、臨床的に局麻薬の椎間板内注入は慎重になるべきではないかという質問があった。申請者は、日本国内においてはブピバカインではなくリドカインを使用することが一般的であると回答した。また、局麻薬の組織毒性は濃度依存性であるため、椎間板ブロックを実施するにあたっては低濃度である１％製剤を用いることが一般的であると回答した。更に、椎間板ブロックを施行することで椎間板自体が腰痛の原因と判定された場合には脊椎固定術などの治療法が選択肢に挙がり、同治療において椎間板組織は掻爬されるため、長期的な組織毒性を考慮する必要がなくなる場合があると回答した。次に、UPAL ゲル埋植によってTrkA 発現が抑制されたが、ラットモデルとウサギモデルではTrkA が抑制される時期が異なることについてどのように考えているかという質問があった。申請者は、ラットモデルにおけるTrkA の挙動は過去の報告と同等である一方、ウサギ椎間板内のTrkA 発現について先行研究がないため、本研究の結果が一般的なものか、逸脱したものかを判断することができないと述べた。また、ウサギモデルにおいては使用した抗体による非特異的反応を含んでいる可能性は否定できないと述べた。更に、TrkA の挙動の違いが、ラットとウサギの処置部位や変性を惹起する方法が異なることに由来する可能性については、過去の知見から否定的であると考えていると回答した。

この論文の内容は、既に英文学術誌に掲載されており、変性椎間板組織への局麻薬注入が椎間板組織変性に与える影響や、UPAL ゲル埋植が椎間板に由来する疼痛を緩和する可能性を明らかにしたことにおいて高く評価され、今後、椎間板性疼痛に対する新しい低侵襲治療として発展していくことが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。