原著

エキシマレーザーにより切断されたラット 脊髄後索の組織修復

—光学顕微鏡および電子顕微鏡的研究—

Recovery processes in the dorsal columns of the rat spinal cord following
lesion made with the excimer laser : an ultrastructural study

真瀬 智彦^{1)・2)}, 遠山 稿二郎¹⁾, 佐藤 勝彦³⁾, 井出 千束⁴⁾

岩手医科大学医学部第二解剖¹⁾

脳神経外科²⁾

〒020 盛岡市内丸19-1

浜松ホトニクス(株)中央研究所³⁾

神戸大学医学部第二解剖⁴⁾

Tomohiko Mase^{1)・2)}, Koujiro Tohyama¹⁾,

Katsuhiko Satoh³⁾, Chizuka Ide⁴⁾.

Department of Anatomy, School of Medicine Iwate Medical University¹⁾.

Department of Neurosurgery, School of Medicine, Iwate Medical University²⁾.

Central Reserch Laboratory, Hamamatsu Photonics K. K.³⁾.

Department of Anatomy, School of Medicine, Kobe University⁴⁾.

要 旨

エキシマレーザーの脳神経外科領域への応用の可能性を検討するため、エキシマレーザー(Kr-F: 248nm)照射後のラット脊髄後索の組織修復について光学顕微鏡および電子顕微鏡を用いて形態学的に観察し、これまで既に臨床応用されているCO₂レーザー、Nd: YAGレーザーなどによる照射時の組織変化の報告と比較した。照射後3日目の照射部には、広い組織間隙が見られ、ここには多くの貪食細胞が観察された。また、少数ながら星状膠細胞の突起に包まれた無髄軸索も観察された。7日を経過すると、照射部位の貪食細胞は減少し、星状膠細胞の突起が組織間隙を埋めるようになり、多くの新生血管が観察された。これらの新生血管の周囲には、星状膠細胞の突起に囲まれた多くの無髄軸索も存在していた。14日目には、神経膠性表層限界膜が修復され、この時期になると照射部位に見られた軸索は、稀突起膠細胞やシュワン細胞による髄鞘再形成がされていた。28日目、照射部位およびその周囲には空洞形成は全く認められず、形態学的には中枢性の神経組織としてほぼ修復された。

以上のことを総合して考えると、エキシマレーザーは脊髄後索の切開、切除法として、これまで使用されている他のレーザーと比較し、空洞形成がないこと、照射部への血管の侵入が良いことなど極めて優れていることが明らかとなった。このことはエキシマレーザーは中枢神経系の手術に有用であることを示唆していると考えられる。

キーワード: エキシマレーザー, 脊髄後索, ラット, 電子顕微鏡, 血管新生

(平成3年10月19日受理, 平成4年1月29日掲載決定)

(Received October 19th 1991, Accepted January 29th 1992)

Abstract

Because lasers may be focused on minute areas of tissue they have found numerous applications in surgery. However the two types of laser which have been extensively used so far, CO₂ and Nd : YAG both generate thermal energy at the site of irradiation, which results in edema, carbonisation or necrosis. The excimer laser, in contrast, sharply transects tissues without producing secondary thermal damage and recently there have been many attempts to introduce it into surgical practice. Little is known, however, about the effects of the excimer laser on CNS tissue. We have therefore examined the ultrastructural correlates of excimer laser transection lesions of rat spinal cord. The dorsal aspect of the cord was exposed at spinal levels C₁ - C₂ in deeply anaesthetised rats and the dorsal columns irradiated by excimer laser (Kr-F : 248nm) at a power of 30mJ. Three to 28 days later the rats were again anaesthetised and perfused with fixative. The spinal cord was removed and processed for electron microscopy study. After 7 days the lesion site had become conspicuously vascularised and numerous unmyelinated axons were present around the newly formed blood vessels. After 14-28 days the axons in the vicinity of the lesion had become myelinated by oligodendrocytes and Schwann cells. There was no cavitation in any of the animals examined. These findings suggest that the excimer laser represents a valuable tool for making small, precise lesions in the CNS with minimal damage to surrounding tissue.

Keywords : excimer laser, spinal dorsal column, rat, electron microscopy, vascularization

I はじめに

近年、医学領域においてレーザーの有用性が認識されるようになった。臨床分野では既に、早期癌の診断^{1, 2)} 各種の治療 (あざ^{3, 4)}, 痛み^{5, 6)}, 温熱療法^{7, 8)}, 光線力学的治療^{9, 10)}, レーザーメス¹¹⁾ 等, 実用段階に入っているものも多い。

Maiman¹²⁾ がルビーレーザーの発振に成功して以来、様々なレーザーが開発され、医学医療分野にも応用されてきた。我が国においても、脳神経外科手術に滝澤ら¹³⁾ がCO₂レーザーメスを初めて応用し、今日に至っている。現在、脳神経外科領域ではCO₂レーザーとNd : YAGレーザーが、一般に用いられているレーザーである。これらのレーザーは、主に脳腫瘍組織の除去を目的に使用されている^{14, 15, 16, 17, 18)}。

CO₂レーザーは波長10.6μmの遠赤外線レーザーであり、そのエネルギーは組織表面で完全に熱に転換される。この特性を利用し組織の切開、除去に応用されている。しかし、熱エネルギーであるため、照射部位周辺組織は炭化、凝固壊死などの損傷を生じることが避けられない。一方、Nd:YAGレーザーは波長1.06μm近赤外線レ

ザーであり、組織への透過性が高く、直進するだけでなく周辺領域にもエネルギーが拡散する¹¹⁾。したがって熱作用による組織の障害は広範囲に及ぶと考えられる。以上のように、CO₂レーザーやNd : YAGレーザーを使用する限り、照射部周囲組織の凝固・炭化・壊死は避けられない。また、これにより変性した組織には、血管の侵入も悪く、組織修復を遅延させることは言うまでもない。

Basovら¹⁹⁾ は、紫外領域で発振する高出力パルスレーザーとしてエキシマレーザーを開発した。同レーザーは組織内で急激な光化学反応により分子間の結合を切り、組織を破壊する。このため、熱作用による組織障害を極めて少なくした鋭利な切断面が期待できる。近年、エキシマレーザーは、眼科^{20, 21, 22, 23, 24, 25)}, 血管外科^{26, 27)}, 胸部外科²⁸⁾, 歯科²⁹⁾, 整形外科^{30, 31, 32)} などの様々な分野で研究され、その応用が検討されている。特に眼科領域では、近視、乱視の矯正を目的とした角膜切開や、角膜移植手術への応用が試みられている。また、血管外科領域では、血管の閉塞、狭窄物を除去することに使用され、既に臨床応用の段階となっている。

これに対し、エキシマレーザーを神経組織へ応用する試みは見当たらず、基礎的研究もほとんどなされてこなかった^{33, 34)}。著者ら³⁵⁾は、ラット脊髄後索にエキシマレーザーを照射し、その効果に関する基礎的実験を行った。その結果、熱作用による周囲組織の変化を伴うことなく、脊髄を鋭利にしかも0.1mm単位で微細に調節しながら切断できることを明らかにした。

本研究では、前報において明らかにした照射条件を基に、ラット脊髄後索におけるエキシマレーザー照射後の組織修復過程を光学顕微鏡および電子顕微鏡を用いて形態学的に検討を加えた。

II 対象および方法

実験には、浜松ホトニクス社製エキシマレーザー装置C3470(レーザー媒質:krypton fluoride)を使用した。発振波長248nm, 最大パルスエネルギー150mJ, 繰り返し周波数4~100Hz, パルス幅約15nsである。出射端でのレーザービーム形状は16×4mmの長方形で、シリンドリカルレンズ(焦点距離200mm)を用い、ビームの4mm方向を約0.2mmの線幅に集光した。照射条件は、繰り返し周波数を高くすると熱作用が生じる可能性があることを考慮し5Hz, 照射時間1秒とした。レンズ透過後の1パルスエネルギーは、前報³⁵⁾で報告した至適条件の30mJとした。この時、実際の照射エネルギー密度は4.96 J/cm²であった。

実験動物には、Wistar系成熟雄ラット(8~10週齢, 体重250~300g)36匹を用いた。麻酔はエーテルで導入後、ネンプタル[®](ペントバルビタールナトリウム50mg/kg)の腹腔内投与で行った。エキシマレーザー照射は第一頸椎(C₁)と第二頸椎(C₂)との間で行った。この際、同椎弓を露出し、椎弓間を拡大後、硬膜を切開し、脊髄表面の静脈および脊髄後根を避け照射した。レーザー照射は脊髄後索を横断方向で切断した。そして、長さ16mmのビームの一部を遮蔽し、脊髄以外の部分にレーザーが照射されないようにした³⁵⁾。照射後、硬膜を9-0ナイロン糸で3か所縫合し、さらに頸椎周囲の筋肉、皮膚を縫合した。

レーザー照射後、3日目、7日目、14日目、28日目に心臓より2.5%グルタルアルデヒド、2%パラフォルムアルデヒドを含む0.1Mカコジル酸緩衝液(pH7.4)にて灌流固定を行なった。照射部位を含む脊髄を取り出し、更に72時間浸漬固定を行った。その後、厚さ約1mmの小片に細切り、1%四酸化オスミウムを含む0.1Mカコジル酸緩衝液で4℃、2時間、後固定した。その後、アルコール系列で脱水し、エポキシ樹脂に包埋した。そ

図1 照射3日目 a: 照射部を含む脊髄後索の縦断像(トルイジンブルー染色)。照射部位(大矢印)の軟膜(PM)は肥厚している。傷害されたと考えられる領域を点線で示す。R: 吻側 bar: 100μm b: 照射部位の電子顕微鏡像。細胞間隙が拡大し、赤血球(R), 貪食細胞(M), 髄鞘の破片(MD)と共に空所(*)が認められる。a: 軸索, bar: 5μm

れぞれの試料からウルトラミクロトーム(LKB社 ultratome 2088)で1μmの厚切り切片を作り、トルイジンブルーで染色後、光学顕微鏡で観察した。同様に、超薄切片を作成し、酢酸ウラン、クエン酸鉛で二重染色後、透過型電子顕微鏡(日立H-700)で観察した。

III 結果

1) 照射3日目

照射部表層の軟膜には軽度の肥厚(約40μm)が見られた。(図1-a)。同部位の脊髄では細胞間質が拡大し、大きな空所が認められ、これらの間には赤血球や細胞・髄鞘の破片およびこれらを細胞内に含む貪食細胞が多数観察された。(図1-b)。脊髄表層の基底膜直下には、

図2 照射3日目 a: 照射部位周辺の表層の電子顕微鏡像。脊髄表層の基底膜(矢印)に接して、変性した星状膠細胞の突起(DAs)が見られる。この周辺には星状膠細胞の突起(As)と軸索(a)が多く観察される。

*: 細胞間隙の空所 bar: 2.5 μ m b: 照射部位表層の電子顕微鏡像。ミトコンドリア, 大小の小胞, dense body等を多く含む反応性の軸索(a)が見られる。M: 貧食細胞, bar: 2.5 μ m c: 照射部位に見られた血管とその周囲の電子顕微鏡像。写真の上方に見られる血管の内皮細胞は, 内腔の大きさに比べ肉厚である(E)。M: 貧食細胞, bar: 5 μ m d: cの一部の拡大像。血管周囲には, 無髄軸索(a)とこれに近接する星状膠細胞のものと思われる細胞突起(As)がいくつか見られる。E: 内皮細胞, M: 貧食細胞, bar: 2.5 μ m

時に変性した星状膠細胞が存在し, 神経膠性表層限界膜はその連続性を失っていたが, その近傍には, グリオフィラメントを豊富に含む星状膠細胞の突起が多く見られた(図2-a)。これらの突起の間には, ミトコンドリア,

図3 照射7日目 a: 照射部(大矢印)を含む脊髄後索の縦断像(トルイジンブルー染色)。軟膜(PM)の肥厚が見られ, 損傷部位(点線で囲まれた領域)はトルイジンブルーの染色性が淡くなり, 壊れた髄鞘の破片が3日目より除去されていることを示している。また, ここにはいくつかの血管(矢頭)が見られる。R: 吻側, bar: 100 μ m b: 照射部位表層の電子顕微鏡像。多くの無髄軸索(a)が見られる。これらの軸索は星状膠細胞の突起(As)に囲まれている。表層は一層の星状膠細胞の突起(As)により神経膠性表層限界膜が形成されている。また, ごくわずかであるが, 細胞間隙に小さな空所(*)が認められる。P: 軟膜細胞, V: 血管, 矢印: 基底膜, bar: 5 μ m

ニューロフィラメントを含む無髄軸索が観察された。これらの軸索は径が大きくなり, その軸索形質に, 大小の小胞・多様な形態を示すdense bodyを含む軸索(以下, この形態を示す軸索を反応性軸索と呼ぶ)も見られた(図2-b, d)。この領域の無髄軸索は, 膠細胞と考えられる細胞と接することが多く, また, 貧食細胞の突起と接する像もしばしば観察された。

図4 照射7日目 照射部（中枢側）の電子顕微鏡像。
ミトコンドリア、小胞、dense bodyなどを含む
反応性の径が大きい軸索（a）が多数観察される。
軸索と軸索の間には、星状膠細胞の突起（As）
により埋められている。bar：5μm

照射部位には、内腔の大きさに対して、通常より厚い
内皮細胞を持った血管がごく僅かながら存在していた
（図2-c, d）。血管周囲には、多くの細胞の突起と共
に無髄軸索がしばしば観察された（図2-c, d）。

照射部位近傍の中枢側では、有髄軸索の間に多くの無
髄軸索が見られ、膨化した反応性の軸索も観察された。

2) 照射7日目

a) 照射部位：

軟膜は3日目と比べさらに肥厚し約150μmに達してい
た。脊髄は、周囲の組織と比較し光学顕微鏡にトルジ
ンブルーの染色性が淡くなり、髄鞘が除去されているこ
とを示していた。（図3-a）。電子顕微鏡で観察すると、
3日目で見られた組織間隙の空所および貧食細胞や髄鞘
の破片はほとんど見られなくなり、これにかわってグリ
オフィラメントを多く含む星状膠細胞の突起が密に認め
られた（図3-b, 図4）。これらの突起の間には、様々
な径の血管が散在し、その周囲には多数の無髄軸索が星
状膠細胞の突起に囲まれて観察された。脊髄表層を見る
と、ほぼ連続した神経膠性表層限界膜が、一層の星状膠
細胞の突起により形成されていた（図3-b）。照射部位
の比較的中枢側では、ミトコンドリア、ニューロフィラ
メントに加え、大小の小胞を含む膨化した反応性の無髄
軸索が多く観察され、時に、明らかな変性軸索も見られ

図5 照射14日目 a：照射部（大矢印）を含む脊髄
後索の縦断像（トルジンブルー染色）。厚い軟
膜（PM）と脊髄表層との境界は光学顕微鏡的
には不明瞭であるが、電子顕微鏡の観察から大まか
には矢印の部位と考えられる。損傷部位（点線で
囲まれた領域）には大小の血管（矢頭）が見られ
る。R：吻側，bar：100μm b 照射部の電子
顕微鏡像。7日目まで観察された組織間隙の空所
は認められず、多くの星状膠細胞の突起（As）
と、これに囲まれた軸索（a）が観察される。い
くつかの軸索では稀突起膠細胞による薄い中枢性
の髄鞘形成（矢印）が見られる。写真上方に見ら
れる血管（V）では、内皮細胞に微絨毛が見られ
る。bar：2.5μm

た。（図4）。

b) 照射部位近傍：

照射部位近傍の末梢側では、髄鞘などの破片を含む貧
食細胞が多数観察された。

3) 照射14日目

a) 照射部位：

7日目とほぼ同様な軟膜の肥厚が観察されたが、脊髄

図6 照射14日目 a: 照射部表層の電子顕微鏡像。脊髄表層では、連続した星状膠細胞の突起 (As) が複雑に出入りし、神経膠性表層限界膜を作っている。この表層には基底膜 (矢印) が見られる。写真右上に見られる軸索 (a) はシュワン細胞 (S) によって囲まれている。P: 軟膜細胞, bar: 5 μm b: 照射部に見られた薄い中枢性の髄鞘 (my) を持った軸索のランビエ絞輪部。絞輪部の髄鞘を持たない部分では、軸索 (a) が直接、星状膠細胞の細い突起 (As) で囲まれている。bar: 1 μm

表層との境界は明瞭ではなく、連続的に移行していた (図5-a)。電子顕微鏡で観察すると、神経膠性表層限界膜は連続し複雑に出入りした一層の星状膠細胞の突起で構成されていた (図6-a)。脊髄内には大小様々な径の血管が7日目よりさらに多く分布していた (図5-a, 図8)。これらの血管は、いずれも内皮細胞の周囲に明瞭な基底膜を持っていたが、さらに内腔に向けて微絨毛を持つもの、血管周囲細胞のあるもの等、多様な形態を示していた (図5-b)。7日目同様、組織間隙の空所は認められず、多くの星状膠細胞の突起と、これに囲まれた軸索が観察された。軸索のなかには、薄い髄鞘を持つものが見られ、その多くは稀突起膠細胞による中枢性の髄鞘形成であった。また、細胞周囲に基底膜を持ち膠原線維と接するシュワン細胞による末梢性の髄鞘形成も認められた (図5-b, 図6-a)。この時期に見られる薄い中枢性の髄鞘を持った線維のランビエ絞輪部では、軸索

図7 照射28日目 a: 照射部 (大矢印) を含む脊髄後索の縦断像 (トルイジンブルー染色)。損傷部 (点線で囲まれた領域) には多くの血管 (矢頭) が分布している。PM: 軟膜, R: 吻側, bar: 100 μm b: 照射部表層の電子顕微鏡像。複雑に入り組んだ一層の星状膠細胞の突起 (As) が見られ、その表層には基底膜 (矢印) がある。写真右上には、シュワン細胞 (S) によって髄鞘形成された軸索 (a_1) が見られ、写真左下には、稀突起膠細胞によって髄鞘形成された軸索 (a_2) が見られる。また、多くの細胞内小器官を含む反応性の無髄軸索 (a_3) も観察される。bar: 5 μm c: 照射部近くの末梢側表層の電子顕微鏡像。脊髄表層には数層に重なり複雑に入り組んだ星状膠細胞の突起 (As) が観察される。矢印: 基底膜, bar: 2.5 μm

形質膜が星状膠細胞の幾つかの細い突起により直接囲まれ、本来の形態を示していた (図6-b)。

b) 照射部位近傍

とくに末梢側では、依然として多くの貪食細胞が観察された。

図8 照射後3日目(a), 7日目(b), 14日目(c), 28日目(d)における照射部位での血管分布の代表例を示す。損傷部を黒で表わし, 血管を白で示す。3日目(a)ではわずかであった血管が, 7日目(b)になると数を増すと共に, その形状は多様となり, 多くの細い血管も見られた。14日目(c)では, さらに数が増加した太い血管も多くなった。28日目(d)になると血管の数は減少するが, ほぼ均一な太さの血管が照射部位全体に分布するようになった。bar: 100 μ m

4) 照射28日目

a) 照射部位:

軟膜の肥厚は目立たなくなり, 脊髓表面は連続した神経膠性表層限界膜により境されるが, その形態は14日目とほぼ同様で, 複雑に入り組んだ一層の連続した星状膠細胞の突起により形成されていた(図7-b)。脊髓内には, ほぼ均一の径を持った血管が照射部位全体に一樣に分布していた(図7-a, 図8)。中にはその周囲を星状膠細胞の突起に囲まれるものも見られた。稀突起膠細胞およびシュワン細胞により再形成された髄鞘の厚さは, 14日目と比較しやや増加していた。また, 中枢側では, 有髄軸索に加えミトコンドリア, 大小の小胞など多くの細胞内小器官を含む膨化した反応性の軸索が依然として観察された。全体としては, 中枢性の神経組織としてはほぼ修復されていた。

b) 照射部近傍:

末梢側には, 髄鞘の破片を含む貧食細胞が見られ, その表層は, 数層に重なった星状膠細胞の突起による厚い

神経膠性表層限界膜により覆われていた(図7-c)。

5) 照射部位における血管分布

照射部位での血管分布の様子を経時的に比較するため, 各時期の厚切りトルイジンブルー切片の光顕写真上に, 電子顕微鏡で確認された血管を記録し, 模写した(図8)。

3日目では, 観察された血管は少なかったが, 7日目になるとその数は増加し, 14日目では, 観察された血管の量は最大となった。28日目になると全体の血管の数は減少した。血管の形状を見ると, 7日目と14日目では大小様々な径を持った多様な血管が見られたが28日目になると, ほぼ均一な径の血管が照射部全体に一樣に分布していた。

6) 空洞形成

全経過を通して, 照射部位およびその周囲で空洞形成は観察されなかった。

IV 考察

エキシマレーザーの神経系への応用に関する報告は極めて少なく, 特に中枢神経系での研究はほとんど見られなかった^{33, 34)}。著者らは, エキシマレーザー照射直後のラット脊髄後索の形態を観察し, 同部位を切断する場合の照射条件について報告した³⁵⁾。本研究では, 前報の結果に基づき照射条件を設定し, ラット脊髄後索切断後の経過を形態学的に観察したところ, 次の主要な所見を得た: ①照射部位の中枢側では, すでに3日目から細胞内小器官を多く含む膨化した無髄軸索が多数観察され, 7日目, 14日目とその数は増し, 稀突起膠細胞およびシュワン細胞による薄い髄鞘を形成した像も見られた。この現象は照射部の末梢側でも数的には少ないながら観察され, 再生軸索が, 髄鞘再形成した可能性も示唆された。②照射直後, 照射部位に観察された組織間隙は, 時期を経過すると共に, 主に星状膠細胞の突起で埋められ, この部位には, 血管侵入が豊富に認められた。③全経過を通して, 全く空洞形成が見られなかった。

中枢神経におけるレーザー照射の影響については, Nd:YAG レーザー^{18, 36, 37, 38)}, CO₂ レーザー^{18, 36, 39)}などを用いた研究がこれまでに報告されている。これらのレーザーを照射すると組織に凝固・炭化壊死あるいは浮腫などの形態学的変化が認められる^{36, 37, 38, 39)}。これらの変化は, 主に熱作用に起因するものであり, 上記のレーザーがいずれも熱効果を利用したものであることを考えると, 予想される結果であろう。この際生じた炭化層や凝固壊死層には血管の侵入が極めて悪く^{36, 37, 38)}, いわゆる空洞形成の原因となりうる。したがって, 本研究で観察されたような照射部領

域への豊富な血管侵入は、他の手段による脊髄損傷時には、全く報告されていない。これは血管の侵入を規定する要因は、侵入する組織側にあるためと考えられ、したがって、本結果のように中枢神経での星状膠細胞の良好な修復は、血管侵入の点でも良い環境を与えているものと考えられた。

以上述べたように、エキシマレーザー照射後の組織修復が、他の方法と比較し、より良好であることは、舌^{29, 40)}、骨³¹⁾などの他の組織における報告とも一致する。

本研究において観察された無髄軸索については、①レーザーによって切断された軸索からの再生軸索、②レーザー照射により一過性に脱髄したもの、③切断されずに残った軸索から伸びた側副枝などの可能性が考えられる。本研究では、いずれとも断定することはできない。また、軸索の変化を解析する場合次のような要因についても考慮する必要がある。即ち、神経細胞体を含む灰白質と、軸索の集団である白質とでは、損傷に対する反応が異なることも考えられるからである。本報で施行した方法では、後索のみを完全に切断することは、極めて困難であり伝導路のみならず灰白質にも損傷が及ぶ可能性が大きい。そのため、脊髄後索において中枢神経の修復過程を把握するためには、灰白質の変化をも考慮に入れた複雑な解析が必要となると思われる。今後、伝導路のみが単独で存在している、より単純な組織で検討することも必要であろう。

軸索における変化に加え、損傷時に起こる神経細胞体の変化も解析する必要がある。しかし、本研究で用いた脊髄後索では、その起始細胞が広い範囲にわたって分布しているため、細胞体について詳しく検討することはできなかった。

培養線維芽細胞を用いた実験で、193nmのエキシマレーザー照射では細胞の変異原性への影響を認めなかった⁴¹⁾が、発振波長を248nmにすると、DNAの吸収波長に近い細胞の癌化への影響を認めたとの報告⁴²⁾もある。したがって、今後は本レーザーの生体に及ぼす長期的な影響についても検索する必要があるだろう。

永年、中枢神経は再生しないとの見方が一般的であった^{43, 44)}。近年、移植された末梢神経束内を中枢神経の軸索が伸びること⁴⁵⁾、軸索の伸長を妨げる中枢神経の髄鞘由来の物質が発見され^{46, 47)}、これに対する抗体を用いると、ラットの皮質脊髄路の軸索が再生すること⁴⁸⁾が報告された。これらの事実、中枢神経の神経細胞の軸索も適切な環境下では伸長再生能力があることを示している。従って、脳神経外科領域でも、術後の組

織の機能回復を考慮し、軸索再生にとってできるだけ優れた環境を保っておくことが今後重要性を増してくると考えられる。

以上のような観点から、本研究におけるエキシマレーザー照射部位に見られた多くの新生血管を含む良好な修復は、再生環境として極めて優れていると考えられた。

V 結 語

エキシマレーザーをラット脊髄後索に照射しその後の経過を形態学的に観察した。

照射部位の修復は良好で、組織の欠損部はほぼ中枢神経系の組織で修復されていた。修復組織は新生血管に富み、反応性の軸索を含む大小の無髄軸索が多数観察された。稀突起膠細胞、シュワン細胞により髄鞘の再形成像も見られた。全経過を通して空洞形成が見られなかった。

このように、エキシマレーザー照射後には、CO₂レーザー、Nd:YAGレーザー照射後に見られるような凝固、壊死などは観察されず、血管新生、再生軸索、髄鞘再形成などが見られ、組織修復経過は良好であった。

以上より、エキシマレーザーは微細な切開が可能であり、その修復経過も良好であるので、脳神経外科領域での応用も十分に期待できるものと考えられた。

なお、本研究の一部は、平成2年度文部省科学研究費助成金（試験研究：代表、井出千束、02557002）によった。

稿を終えるにあたり、御指導、御助言をいただいた岩手医科大学 解剖学第二講座 内山安男教授、脳神経外科 金谷春之教授に深謝致します。また、実験に際し御協力頂いた浜松ホトニクス中央研究所第7研究室、垣内岳春氏に感謝致します。

本論文の要旨は、第11回日本レーザー医学会大会（1990年10月、金沢）、第5回神経成長、再生、移植研究会（1990年12月、岡山）において発表した。

文 献

- 1) 福留久之、熊谷博彰、中原朗、他：レーザー励起による胃粘膜の蛍光に関する研究、日本レーザー医学会誌、1(1): 365-369, 1980
- 2) 米川元樹、西坂剛：レーザー光励起による消化器癌の蛍光スペクトル分析、日本レーザー医学会誌、3(1): 77-84, 1982
- 3) 大城俊夫：大城式 modified korad k₂ rudy laser systemについて－皮膚用レーザー光線治療装置－、形成外科、20: 72-75, 1977

- 4) 松本敏明：レーザー療法，皮膚臨床，32(1)：1507-1519, 1990
- 5) Kleinkort JA：Laser acupuncture；It's use in physical therapy. Am J Acupunct, 12：51-56, 1984
- 6) 神川喜代男，大西俊輝，鈴木正根，他：痛みに対するレーザー治療，ペインクリニック，8：12-17, 1987
- 7) Bown SG：Tumor therapy with the Nd：YAG laser；in Nd：YAG laser in medicine and surgery, Elsevier (New York)：52-58, 1983
- 8) Suzuki T, Fujishima I, Sugiyama K: Laserthermia and new PDT in neurosurgery, SPIE, 1066：210-216, 1989
- 9) Lipson RL, Baldes EJ, Gray MJ：Hemato-porphyrin derivative for detection and manage-ment of cancer, Cancer, 20：2255-2257, 1967
- 10) Dougherty TJ, Kaufman JE, Goldfarb A, et al：Photoradiation therapy for treatment of malignant tumors, Cancer Res, 38：2628-2635, 1978
- 11) 滝澤利明：脳外科とレーザーメス，総合臨床，40(1)：42-50, 1991
- 12) Maiman T：Stimulated optical radiation in ruby masers, Nature, 187：493-494, 1960
- 13) 滝澤利明：脳外科用炭酸ガスレーザーメス実用機開発の研究，
I. レーザー研究，5：248-263, 1978
II. レーザー研究，6：34-53, 1973
- 14) Takizawa T：Comparison between the laser surgical unit and the electrosurgical unit, Neurol Med Chir (Tokyo) 17：95-105, 1977
- 15) 稲葉譲，藤本司，藤原敬悟，他：MicrosurgeryにおけるCO₂ laserの臨床経験とその基礎，Neurol Med Chir (Tokyo), 18：(Suppl)：123, 1978
- 16) Beck OJ: The use of the Nd-YAG and CO₂ laser in neurosurgery, Neursurg Rev, 3：261-266, 1980
- 17) Takeuchi J, Handa H, Taki W, et al: The Nd: YAG laser in neurological surgery, Surg Neurol, 18：140-142, 1982
- 18) 露無松平，Verasquse G, 山崎信吾，他：高ピーク出力炭酸ガスとYAGレーザの同軸複合照射に関する研究－脳組織への影響について－，脳神経外科，13(4)：417-423, 1985
- 19) Basov NG, Danilychev VA, Popov YM, et al：Soviet Phys. JETP Lett, 22：329, 1970
- 20) 神鳥英世，野寄喜美春：エキシマレーザーの角膜に対する応用 とくに角膜切開について，日眼会誌 92(2)：2136-2142, 1988
- 21) Krueger RR, Trokel SL: Quantitation of corneal ablation by ultraviolet laser, Arch Ophthalmol, 103：1741-1742, 1985
- 22) Lang GK, Schroeder E, Koch JW, et al: Excimer laser keratoplasty part 1 Basic concepts, Ophthalmic Surgery, 20(4)：262-267, 1989
- 23) 山口達夫：エキシマレーザーの眼組織への応用：あたらしい眼科，7(5)：651-661, 1990
- 24) Hanna KD, Pouliquen Y, Waring GO, et al：Corneal stromal wound healing in rabbits after 193-nm excimer laser surface ablation, Arch Ophthalmol, 107：895-901, 1989
- 25) Goodman GL, Trokel SL, Stark WJ, et al：Corneal healing following laser refractive keratectomy, Arch Ophthalmol, 107:1799-1803, 1989
- 26) Chen M, Chen F, Mao J, et al: Effects of pulse excimer laser irradiation on the human left ventricular wall, Proc CAMS and PUMC, 4(3)：131-134, 1989
- 27) Prevosti LG, Leon MB, Smith PD, et al: Early and late healing responses of normal canine artery to excimer laser irradiation, J Thorac Cardiovasc Surg, 96(1)：150-156, 1988
- 28) Massad M, LoCicero J, Matano J, et al: Endoscopic thoracic sympathectomy evaluation of pulsatile laser, nonpulsatile laser, and radiofrequency generated thermocoagulation, Laser in Surg and Med, 11：18-25, 1991
- 29) 中村幸生，渡辺治爾，有馬真理，他：ArFエキシマレーザー照射によるラット舌の変化について，日本レーザー歯学会研究誌，2：19-28, 1991
- 30) Sarkar R, Fabian RL, Nuss RC, et al: Plasma-mediated excimer laser ablation of bone, A potential microsurgical tool, Am J Otolaryngol, 10：76-84, 1989
- 31) 佐藤勝彦，山本肇：エキシマレーザーによる骨手術，O Plus E 109：94-100, 1988
- 32) Yow L, Nelson S, Berns MW: Ablation of bone and polymethylmethacrylate by an XeCl (308

- nm) excimer laser. *Laser in Surg and Med*, 9 : 141-147, 1989
- 33) Zelyak VL, Yurakh EM, Gerelyuk IP, et al : Influence of low energy laser irradiation on dynamics of the repair processes in peripheral nerve. *Физкол Жчрн*, 31(4) : 462-467, 1985
- 34) Muller D : Excimer lasers in medicine, This highly promising tool penetrates more specialties. *Laser and Applications* (5) : 85-89, 1986
- 35) 真瀬智彦, 遠山稿二郎, 佐藤勝彦 : エキシマレーザーにより切断されたラット脊髄後索の組織学的研究—切断直後の形態—, *日本レーザー医学会誌*, 12(2) : 19-26, 1991
- 36) 山崎信吾, 露無松平, 新井俊成, 他 : 高ピーク出力炭酸ガスレーザーとYAGレーザーの単独および同軸複合照射に関する研究, 第2報 脳微細血管への亜急性期の影響, *脳神経外科* 16(6) : 721-725, 1988
- 37) Yamagami T, Handa H, Takeuchi J, et al : Histologic study of normal rat brain tissue after neodymium-yttrium aluminum garnet laser irradiation. I. cerebral hemisphere. *Surg Neurol*, 23 : 475-482, 1985
- 38) Yamagami T, Handa H, Hashimoto N, et al : Histologic changes in rat brain tissue caused by neodymium-yttrium aluminum garnet laser irradiation. II. cerebellum. *Surg Neurol*, 24 : 421-427, 1985
- 39) Jain KK : Incision of the brain with the varipulse carbon dioxide laser. A preliminary study for potential application in neurosurgery. *Neurosurgery*, 18(6) : 762-765, 1986
- 40) 落合聡 : ラット舌と大腿骨のエキシマレーザー創の治癒過程の病理組織学的研究, *口病誌*, 57 : 631-651, 1990
- 41) Trentacoste J, Thompson K, Parrish RK, et al : Mutagenic potential of a 193nm excimer laser on fibroblasts in tissue culture. *Ophthalmology*, 94 : 125-129, 1987
- 42) Nuss RC, Puliafito CA, Dehm E : Unscheduled DNA synthesis following excimer laser ablation of the cornea in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 28 : 287-294, 1987
- 43) 井出千束, 遠山稿二郎, 佐々木真理, 他 : 伝導路をつくる中枢神経線維の再生, *神経進歩*, 32(5) : 851-865, 1988
- 44) 川口三郎 : 哺乳動物における中枢神経伝導路の再生, *神経外科レビュー* 4 : 100-132, 医学書院, 1990
- 45) Aguayo AJ : Axonal regeneration from injured nervous in the adult mammalian central nervous system. In C. W. Cotman (Ed), *Synaptic Plasticity and Remodeling*, Guilford, New York : 457-484, 1985
- 46) Schwab ME, Thoenen H : Dissociated neurons regenerate into sciatic but not optic explants in culture irrespective of neurotrophic factors. *J. Neurosci*, 5 : 2415-2423, 1985
- 47) Schwab ME, Caroni P : Oligodendrocytes and CNS myelin are nonpermissive substrates for neurite growth and fibroblast spreading in vitro. *J Neurosci* 8 : 2381-2393, 1988
- 48) Schnell L, Schwab ME : Axonal regeneration in the rat spinal cord produced by an antibody against myelin associated neurite growth inhibitors. *Nature*, 343 : 269-272, 1990