

光線療法の疼痛時組織血流への影響および
創傷治癒時血管新生とTGF- β の関与

(課題番号 18591727)

平成 18, 19 年度科学研究費補助金 (基盤研究C)

研究成果報告書



平成 20 年 4 月

研究代表者 小森 万希子

(東京女子医科大学東医療センター麻酔科学准教授)



光線療法の疼痛時組織血流への影響および
創傷治癒時血管新生とTGF- β の関与

(課題番号 18591727)

平成 18, 19 年度科学研究費補助金 (基盤研究C)

研究成果報告書

平成 20 年 4 月

研究代表者 小森 万希子

(東京女子医科大学東医療センター麻酔科学准教授)

目次

はしがき	1
1. 研究課題名・研究組織・研究経費・研究発表	3
2. 研究成果	
1. この度の研究計画および成果の概要	7
2. Microcirculatory Responses to Acupuncture Stimulation and Phototherapy	14
3. レーザーを用いたペインクリニック	35
3. 参考論文	
1. Permissive range of hypercapnia for improved peripheral microcirculation and cardiac output in rabbits	47
2. Effects of colloid resuscitation on peripheral microcirculation, hemodynamics, and colloidal osmotic pressure during acute severe hemorrhage in rabbits	53
3. 膠質液と微小循環	60
4. Single local application of recombinant human basic fibroblast growth factor accelerates initial angiogenesis during wound healing in rabbit ear chamber	68
5. 軽量で開閉可能な家兎耳介観察窓の開発	75
6. Macroscopic sequential pictures of angiogenesis in a rabbit ear chamber	82
7. Effects of treatment with oral prostaglandin E ₁ on lumbar spinal canal stenosis	91
8. Milnacipran hydrochloride for the treatment of postherpetic neuralgia	94
9. A woman who required long-term mechanical ventilation to treat limbic encephalitis during pregnancy	97
10. Bronchoscopic removal of mucus casts in a boy with plastic bronchitis	100
11. 上顎歯肉・頬粘膜癌術後に長期呼吸管理を要した一例	102
12. Cases of pneumothorax and severe subcutaneous emphysema during laparoscopic surgery	107

はしがき

東京女子医科大学東医療センター麻酔科 小森万希子

痛みの治療は内服薬、神経ブロック、経皮的神経刺激、温浴、低周波、超音波、近赤外線、精神分析、電極埋め込み、手術療法など多彩であり、患者に合った治療を提供できることが必要である。最近の高齢化に伴い、合併症を持つ患者に神経ブロックなどができない場合、非侵襲で副作用が少なく、即効性のある治療が望まれ、さらに衰えた生体機能や細胞の賦活する治療へと要求が高まっている。これらの要求に期待されているのがレーザー治療である。またレーザー照射で創傷治癒が促進することも研究されている。

光線療法の効果のひとつとして、鎮痛作用に加えて微小循環改善作用がこれまで報告されているが、直接末梢血管の変化をみた報告は少なく、定量性と客観性に乏しいといわれている。我々はレーザー照射による細動脈の血流の変化をウサギ耳透明窓 (Rabbi Ear Chamber: REC) 法を用いて直視下に観察した。REC 法は同一血管の径と赤血球の移動速度を生体顕微鏡的に観察することが可能な方法である。このためいろいろな刺激や薬物投与における血管径の反応を連続してリアルタイムに観察できる。これまで、我々は REC 法を用いて各種ショックモデル、呼吸管理モデルにおける微小循環の研究を行ってきた。今回は各種レーザー照射の効果および創傷治癒における血管新生の過程を検討し、光線療法のメカニズムを解明できれば、現在の治療に比べより特異的な治療を行い得ると考え、研究をすすめてきた。この報告書はこの2年間の我々の研究成果である。今後この成果が臨床に応用できるよう発展させていく所存である。

1. 研究課題名：研究組織・研究経費・研究発表

【研究課題名】

光線療法の疼痛時組織血流への影響および創傷治癒時血管新生と
TGF- β の関与

研究課題番号 18591727

【研究組織】

研究代表者 小森万希子（東京女子医科大学東医療センター
麻酔科准教授）

研究分担者 高田勝美（東京女子医科大学麻酔科准教授）
富澤康子（東京女子医科大学循環器外科助教）
尾崎眞（東京女子医科大学麻酔科教授）

研究協力者 川真田美和子（東京女子医科大学東医療センター
麻酔科教授）

【研究経費】

	直接経費	間接経費	合計
平成 18 年度	1,600 千円	0	1,600 千円
平成 19 年度	1,400 千円	420 千円	1,820 千円
計	3,000 千円	420 千円	3,420 千円

【研究発表】

学術雑誌

1. Komori M, Takada K, Tomizawa Y, Nishiyama K, Kawamata M, Ozaki M. Permissive range of hypercapnia for improved peripheral microcirculation and cardiac output in rabbits. Crit Care Med. 2007 Sep;35(9):2171-5.
2. 佐藤章、富澤康子、小森万希子、高田勝美. 軽量で開閉可能な家兎耳介観察窓の開発. 呼と循 2007; 55: 359-362
3. Komori M, Nishiyama K, Kondo I, Sone Y, Fukuuchi A, Mae T, Kawamata M, Ozaki M. Effects of treatment with oral prostaglandin E₁ on lumbar spinal

- canal stenosis. *Pain Clinic* 2007; 19: 37-39
4. Nishiyama K, Komori M, Narushima M, Yoshizawa H, Kawamata M, Ozaki M. A woman who required long-term mechanical ventilation to treat limbic encephalitis during pregnancy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 252-254
 5. Hashida F, Komori M, Nishiyama K, Taniguchi Y, Kondo I, Kawamata M, Ozaki M. Bronchoscopic removal of mucus casts in a boy with plastic bronchitis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007; 51:1283-4
 6. Kusabiraki T, Komori M, Nishiyama K, Tsukamoto K, Kawamata M, Nakazawa H. Cases of pneumothorax and severe subcutaneous emphysema during laparoscopic surgery. *東女医大誌 (J Tokyo Wom Med Univ).* 2007; 77, 59-63.
 7. 土屋由里、西山圭子、小森万希子、谷口由枝、尾崎眞：上顎歯肉・頬粘膜癌術後に長期呼吸管理を要した1例, *日歯麻誌* 2007, 35(2), 224-228
 8. Tomizawa Y, Hanawa T. Corrosion of pure titanium sternal wire. *Ann Thorac Surg*, 84:1012-1014, 2007.
 9. Tomizawa Y, Momose N. Certified perfusionists in Japan. *J Artif Organs*; 10:122, 2007.
 10. Murakami Y, Yokoyama M, Okano T, Nishida H, Tomizawa Y, Endo M, Kurosawa H. A novel synthetic tissue-adhesive hydrogel using a crosslinkable polymeric micelle. *J Biomed Mater Res A*, Sep 29; 80A(2):421-427, 2007.
 11. 富澤康子、百瀬直樹：日本人工臓器学会 第2回人工心肺トラブルシミュレーション ウェットラボアンケート調査結果報告、*体外循環技術*、34:48-56, 2007年
 12. 富澤康子、百瀬直樹、又吉 徹ほか：心臓外科と技士で行う人工心肺の安全対策, *胸部外科* 60(12): 1055-1059, 2007
 13. 富澤康子、百瀬直樹. 日本人工臓器学会 第2回人工心肺トラブルシミュレーション ウェットラボアンケート調査結果報告. *体外循環技術*、34:48-56, 2007.
 14. Komori M, Fukuuchi A, Mae T, Nishiyama K, Mawamata M, Ozaki M. Milnacipran hydrochloride for the treatment of postherpetic neuralgia. *Pain Clinic* 2006; 18: 421-423
 15. 小森万希子. 膠質液と微小循環. *体液・代謝管理* 2006; 22: 45-52
 16. Komori M, Takada K, Tomizawa Y, Nishiyama K, Ozaki M. Permissive Hypercapnia Range for Improved Peripheral Microcirculation and Cardiac Output in Rabbits. *Anesthesiology* 2006; 105:A1061

17. Tomizawa Y, Hanawa T, Kuroda D, Nishida H, Endo M. Corrosion of stainless steel sternal wire after long-term implantation. J Artif Organs. 2006;9:61-66.
18. Sawa Y, Horiuchi T, Kishida A, Masuzawa T, Mizuguchi K, Nishimura M, Okoshi T, Shinzato T, Tatsumi E, Tomizawa Y, Watanabe H. Journal of Artificial Organs 2005: the year in review. J Artif Organs. 2006;9:1-7.
19. Sughiura T, Nishida H, Ishitoya H, Tomizawa Y, Saito S, Endo M, Kurosawa H. Chronic expanding intrapericardial hematoma after pericardial paracentesis. J Card Surg, 21:491-493, 2006.

学会発表

Makiko Komori, Katsumi Takada, Yasuko Tomizawa, Miwako Kawamata, Makoto Ozaki. Microcirculatory Responses to Acupuncture Stimulation and Phototherapy. ASA Annual Meeting American Society of Anesthesiologists (San Francisco, CA, October 13-17, 2007)

Makiko Komori, Yoriko Sone, Yasuko Tomizawa, Katsumi Takada, Makoto Ozaki. Oral Treatment with Prostaglandin E₁ Improves Symptoms of Lumbar Spinal Canal Stenosis. ASA Annual Meeting American Society of Anesthesiologists (San Francisco, CA, October 13-17, 2007)

教育講演

小森万希子：ペインクリニック領域の治療が微小循環に与える影響。第37回日本慢性疼痛学会（2008年2月，宇都宮）

シンポジウム

小森万希子：疼痛緩和とレーザー治療 臨床編「レーザーを用いたペインクリニック」第19回日本レーザー歯学会総会・学術大会（2007年11月，鶴見）

小森万希子：脳死移植手術の麻酔：腎・膵腎移植の麻酔. 日本麻酔科学会第53回学術集会（2006年6月，神戸）

学術講演

小森万希子：膠質液と微小循環. 第 21 回体液・代謝管理研究会 (2006 年 1 月、川越)

セミナー

小森万希子：ショック時の微小循環：輸液の影響. 日本臨床麻酔学会第 27 回大会 (2007 年 10 月、東京)

Book section

小森万希子：麻酔の実践マニュアル；喘息患者の麻酔 246-249、糖尿病患者の麻酔 250-253、肥満患者の麻酔 254-256、精神疾患患者の麻酔 322-331、ハンチントン舞踏病の麻酔 257、診断と治療社、尾崎眞、野村実編集：108-109, 2006

【研究成果 1】

この度の研究計画及び成果の概要

東京女子医科大学麻酔科 小森万希子

はじめに

ここでは本研究の全貌の大きな理解のために、研究計画および成果について簡単に解説した。同時にこの研究を始めるに当たっての背景、社会的意義や位置づけについても明らかにしておきたい。そうすることによって、この研究の意義および成果の意味を浮き彫りにすることができ、また、この研究により導かれた論文、さらにわれわれの参考論文を読むに際して、一層深い理解が得られると思われる。

研究の背景

これまで痛みの研究は数多くなされているが、痛みをどのようにして和らげ、またどのように取り除くかは永遠の課題である。痛みは体の異常を知らせる重要な情報ともいわれているが、体にとっては痛みはよい方には作用せず、長く継続すると簡単には取り除けなくなり、機能障害などの身体的障害のみならず精神面にも障害をきたす。そこで、長年にわたり痛みのメカニズムは研究され、痛みを克服しようと試行錯誤されてきた。今日、痛みが生ずるメカニズムも徐々に解明され、新しい治療法が次々と開発されている。内服薬、神経ブロック、経皮的神経刺激、温浴、低周波、超音波、近赤外線、精神分析、電極埋め込み、手術療法など多彩である。従って痛みの治療はひとつだけでなく、幅広く治療法を修得し患者に合った治療を提供できることが必要である。近年、痛みの治療が患者のQOL向上に大きく貢献していることも判明し、ますます痛み治療への関心が高まっている。また最近の高齢化に伴い、合併症をもつ患者に神経ブロックができない場合、非侵襲で副作用が少なく、即効性のある治療が望まれ、さらに衰えた生体機能や細胞の賦活する治療へと要求が高まっている。これらの要求に期待されているのが痛みのレーザー治療である。また、レーザー照射で創傷治癒が促進することも研究されている。創傷治癒において transforming growth factor- β (TGF- β) は最も重要なサイトカインであり、血管新生にも関与している。各種レーザー照射にて微小循環を観察し、血管新生における TGF- β の関与を研究することにより、光線療法 (含レーザー) のメカニズムを解明できれば、現在に比べより科学的に特異的な治療を行い得、治療方法を

新しい方向に向かわせることができると考える。

研究の目的

レーザー治療は消炎作用、鎮痛作用や創傷治癒作用があるといわれている。本研究の目的は光線療法により血管新生が起こる過程や組織血流が変化するメカニズムを解明することにある。TGF- β は創傷治癒に関与する線維芽細胞において、細胞外マトリックスの産生を促進するだけでなく、サイトカインの産生やサイトカイン受容体・インテグリンの発現、コラーゲン収縮、増殖、分化、アポトーシス等の機能を調節している。さらに TGF- β は炎症や上皮細胞の増殖、血管新生にも関与している。本研究では創傷治癒における血管新生と TGF- β の関与の評価および疼痛刺激時の微小循環現象を直視下に経時的に観察し、同時に血液中の細胞や内皮細胞相互間の補体反応、サイトカインの放出や発痛物質の関与等々を評価する。そして光線療法により緩解する過程を観察することによりその機序を解明し新しい治療法への応用へと発展させる。

この研究の独創的な点

①サイトカインの放出や TGF- β 、発痛物質の光線療法への関与のメカニズムを解明する *in vivo* の実験である。②光線療法前後の経過を連続してリアルタイムに同じ毛細血管を観察可能である。③疼痛刺激後の細動脈の血管内皮細胞障害を赤血球、白血球、血小板を巡る現象と共に直視下で観察できる。④創傷治癒における血管新生の過程について直視下で非侵襲的かつ経時的に光線療法の影響をみた研究は少ない。以上のようにこの研究は学術的な特色および多数の独創的な点を有している。この研究により、光線療法の血管新生および微小循環動態の解明を行えば、必ず有効な治療法を開発することができ、新しいペインクリニックの治療の発展へとつなげることができ、慢性疼痛患者の QOL を上げることが可能となる。

国内外の関連する研究の中での当該研究の位置づけ

レーザー照射が臨床において疼痛疾患および創傷治癒に対して有効であることはよく知られているが、最近ではレーザーなど光線療法に関する基礎的研究が多く行われ、さまざまな作用についてその機序が徐々に解明されつつある。痛覚神経線維に対するレーザーの作用は、ラットの伏在神経のレーザー照射で侵害刺激による放電は減弱ないし

消失した (Tsuchiya K et al, Laser irradiation abates neuronal responses to nociceptive stimulation of rat-paw skin. Brain Res bull.4:369-74, 1994)。皮膚潰瘍に対する直線偏光近赤外線療法の有効性についての動物実験では照射開始 10 日後に潰瘍面は縮小し、組織学的に血管新生や細胞増殖が認められた (木下美由紀他、直線偏光近赤外線照射療法による皮膚潰瘍治療の実験的、臨床的検討。日本皮膚科学会雑誌. 114:153-61,2004)。ラットの腸間膜を用いた微小循環の研究では血管への低反応レーザー照射数分後には細動脈の血管径と赤血球速度が増大した (Maegawa Y et al, Effects of near-infrared low-level laser irradiation on microcirculation. Lasers Surg Med.27:427-37, 2000)。また、低出力レーザーは *in vivo*, *in vitro* で膜安定化作用も報告 (Shimoyama M et al, Effects of He-Ne laser irradiation on synaptic transmission of superior cervical sympathetic glion in the rat. J Clin Laser Med Surg.10:337-42,1992)されており、神経細胞の発火を抑制することが推測される。近赤外線照射を用いた基礎的実験では培養細胞株 (表皮細胞、線維芽細胞および血管内皮細胞) に対して直接偏光近赤外線照射を行うと照射用量依存性の増殖効果を認め、創傷治癒を促進させる何らかの選択的作用機序が考えられた。また、ヒト培養細胞に直接照射すると有意な細胞増殖が用量依存性に亢進し、血管内皮細胞に照射を行うと培養液中の TGF- β 量の増加を認めた (戸田憲一、スーパーライザーの皮膚潰瘍に対する臨床効果とその作用機序に関する検討。日本麻酔学会第 47 回大会抄録集, 2000)。これらは *in vitro* の培養細胞実験系である。本研究では *in vivo* の実験系で疼痛刺激時の微小循環現象および創傷治癒における血管新生を直視下に経時的に観察する。本研究は臨床応用を目標にしており、動物実験での直接証明を志しているため興味ある知見が得られるものと考ええる。

研究計画

- ①Rabbit ear chamber (REC) モデル作成：家兔の耳介にアクリル樹脂製透明窓を装着する。この窓を通して毛細血管を 3-CCD ビデオテレビを装備し生体顕微鏡下にリアルタイムに観察する。
- ②腸間膜毛細血管網モデルの作成：家兔の腸間膜内の毛細血管網を剥離し、生体顕微鏡下に観察する。
- ③ラット dorsal skinfold chamber (DSC) モデル作成：背中の皮膚にジュラコン樹脂製透明窓を装着する。この窓を通して毛細血管を 3-CCD ビデオテレビを装備し生体顕微鏡下にリアルタイムに観察する。
- ④REC モデルにおける血管新生の観察：以下の 3 通りで家兔の耳介に REC を装着し、最初の 2 週間は連日、それ以降は週 2 回の 3-CCD ビデオカメラによる観察を行う。

- 1) 対照：処理の REC
- 2) 直線偏光近赤外線 REC 装着後 10 日間照射
- 3) 半導体レーザー REC 装着後 10 日間照射

さらに TGF-beta を REC 装着時に注入した群と生食注入群（コントロール）で血管新生を比較検討する。

⑤ ①（6 週間経て新生血管再生後）および②において全身麻酔下、生体顕微鏡下に鉗および光線療法（直線偏光近赤外線照射、半導体レーザー照射）を行い、心電図、動脈圧、中心静脈圧、心拍出量等の循環動態評価を行い、微小循環は血管径、血流速度、血流量を測定する。気管挿管下で呼吸管理を行い、血液ガス分析、気道内圧をモニターする。

⑥ ③のモデルを用いて、カラゲニンおよびホルマリンをラットの背部に投与し、光線療法（直線偏光近赤外線照射、半導体レーザー照射）施行前後の微小循環動態を観察する。また、浮腫および疼痛閾値の変化をノギスおよび圧刺激法を用いて測定する。

⑦メディエーターの評価：経時的に採血し、顆粒球エラスターゼおよび TNF、IL-1、IL-6、IL-8、IL-10、sICAM-1、sVCAM-1、ELAM-1 の血中濃度を ELISA 法にて測定する。また家兎の REC 浸出液の TGF-β 量を測定する。

⑧接着分子の発現の評価：腸間膜の血管を直ちに 4%PFA・0.1MPB で固定後パラフィン包埋し、連続切片を作製し、抗 ICAM-1 抗体、抗 VCAM-1 抗体を用いて蛍光抗体法により免疫染色を行い接着分子の発現を評価する。

⑨光線療法（直線偏光近赤外線照射、半導体レーザー照射）の治療効果の評価：鉗、光線療法しないコントロール群と微小循環改善の程度およびメディエーター、接着分子の評価を各々比較検討する。さらに REC モデルにおける血管新生については血管の新生具合、新入距離、血管新生領域の面積を NIH イメージを用いて解析し、治療の有無で比較検討する。

⑩ラット背部に全層皮膚欠損モデルを作成し、

- 1) 室温のコントロール群
- 2) 持続的直線偏光近赤外線照射群
- 3) 半導体レーザー照射群

の 3 群に分け、飼育し創傷治癒率を測定する。

創部の病理標本を作成し好中球、マクロファージ、線維芽細胞、扁平上皮、血管新生についてスコアリングして評価する。

TGF-β1 免疫染色を行い、TGF-β1 の発現を観察する。

⑪微小循環の観察：基礎実験では血管新生が起こると創傷治癒が促進されることを観察する。新生血管が生理的な反応を示すことを血管収縮薬や弛緩薬を投与して反応を確かめる。

⑫骨髄組織の血管新生への応用：家兎の自己の骨髄組織を REC の chamber に封入する。血管新生の変化を観察する。

【臨床研究】

⑬レーザー照射が臨床において交感神経と微小循環に及ぼす影響を研究する。以下に述べる他の多種類の慢性疼痛において、光線療法の前後で痛みのスコアとともにサーモグ

ラファイ検査、電流知覚 (CPT) 閾値検査、皮膚血流測定 (LDF のプローブを四肢末端に装着)、発汗テストを行い痛みに対する効果を検討する。

- 1) 帯状疱疹後神経痛、2) 頭痛、3) 筋筋膜性疼痛、4) 脊柱管狭窄症
- 5) 反射性交感神経性萎縮症、6) 頸肩腕症候群

研究成果と参考論文

この報告書の研究成果論文として、まず、光線療法時の微小循環動態の重要性に注目し、基礎的検討として『Microcirculatory Responses to Acupuncture Stimulation and Phototherapy』『レーザーを用いたペインクリニック』を記した。光線照射による細動脈の微小循環の変化をウサギ耳透明窓法 (Rabbi Ear Chamber 法) を用いて直視下に観察した。低出力レーザー照射 (レーザー群) および直線偏光近赤外線照射 (近赤外線群) で細動脈の血管径、血流速度、血流量を測定した。細動脈の血管径は照射前を 100% とすると対照群では $101.9 \pm 5.9\%$ に対して、レーザー群は $130.1 \pm 10.4\%$ に、近赤外線群では $125.2 \pm 16.9\%$ となり、対照群に比べ有意に上昇した ($p < 0.05$)。血流速度は照射前を 100% とすると対照群では $101.3 \pm 3.6\%$ に対して、レーザー群は $126.3 \pm 14.8\%$ に、近赤外線群では $129.1 \pm 16.8\%$ となり、対照群に比べ有意に上昇した ($p < 0.05$)。血流量も同様の傾向を示し、有意に光線照射で細動脈の血流が増加した ($p < 0.05$)。全身および局所への副作用が少ない光線療法は微小循環改善作用があり、補助的治療に有用と考えられた。

さらに微小循環に関する研究として『Permissive range of hypercapnia for improved peripheral microcirculation and cardiac output in rabbits』『Effects of colloid resuscitation on peripheral microcirculation, hemodynamics, and colloidal osmotic pressure during acute severe hemorrhage in rabbits』『膠質液と微小循環』を記した。

創傷治癒時の血管新生起こり方の研究として『Single local application of recombinant human basic fibroblast growth factor accelerates initial angiogenesis during wound healing in rabbit ear chamber』を記した。塩基性線維芽細胞増殖因子 (basic fibroblast growth factor; bFGF) は血管の増殖、伸展に関与しているといわれ、リコンビナント塩基性線維芽細胞増殖因子 (recombinant bFGF) は虚血性心疾患や褥創において血管新生を促進すると報告されている。bFGF 投与の評価は画像診断やサーモグラフィや心機能検査、臨床症状などで行われ、血管新生を直接定量的に観察した報告はみられていない。我々はリコンビナントヒト (recombinant human) bFGF (rhbFGF) の投与が血管新生に与える影響を経時的に *in vivo* で評価した。家兔の耳介

にアクリル樹脂性透明窓 (rabbit ear chamber ; REC) を装着し、創傷治癒における血管新生の過程を生体顕微鏡的に直視下で侵襲を加えることなく観察可能な方法を用いた。42羽を rhbFGF 6 μ g 投与群 (B1 群、n=13)、rhbFGF 18 μ g 投与群 (B2 群、n=16)、生食 0.1ml 投与のコントロール群 (C 群、n=13) の3群にわけた。血管新生の面積および毛細血管の密度はNIHイメージを用いて分析した。 χ^2 テストおよびTurkey-Kramer 多変量解析を用いて統計処理を行った。REC 内の血管新生の完成は5週間後に判定し、B1 群では77%、C 群では31%であり、有意にB1 群で完成率は高かった ($p < 0.05$)。1週間後の血管新生の面積はB1 群 ($10.68 \pm 3.11 \text{ mm}^2$)、B2 群 ($11.08 \pm 2.66 \text{ mm}^2$) で、C 群 ($4.43 \pm 2.04 \text{ mm}^2$) に比し、有意に大きかった ($p < 0.01$)。2週間後では3群間で有意差はみられなかった。5週間後、毛細血管の密度は3群間で有意差はみられなかった。これまで、外因性の bFGF の1回投与や徐放用法により、虚血心に対しては、心筋内投与、冠動脈内注入、閉塞性動脈硬化症では四肢への動脈投与などいろいろな報告はあるが、心機能検査、梗塞巣サイズ、組織学的検査、側副血行路造影などによる間接的な評価である。我々の研究では rhbFGF の局所1回投与における効果を直視下に経時的に確認し定量化した。我々の結果から、rhbFGF の局所1回投与は1週間後の初期の創傷治癒における血管新生を促進するが、2週間後以降では差はなく、5週間後創傷治癒が完成した時点では毛細血管の異常増殖は来たさずに正常な創傷治癒がみられることが判明した。またB1 群がC 群より完成率が高かったのは感染が少なかったためで、これがさらに血管新生に対しても有利に作用しているためと考えられた。

また、血管新生および微小循環の正確な観察法として、『軽量で開閉可能な家兎耳介観察窓の開発』『Macroscopic sequential pictures of angiogenesis in a rabbit ear chamber』を述べた。

他に臨床研究に関する論文として、『Effects of treatment with oral prostaglandin E_1 on lumbar spinal canal stenosis』、『Milnacipran hydrochloride for the treatment of postherpetic neuralgia』、『A woman who required long-term mechanical ventilation to treat limbic encephalitis during pregnancy』、『Bronchoscopic removal of mucus casts in a boy with plastic bronchitis』、『上顎歯肉・頬粘膜癌術後に長期呼吸管理を要した一例』、『腹腔鏡下手術中に気胸および著明な皮下気腫をきたした症例』を示した。

まとめ

REC法を用いて、光線療法時の微小循環および創傷治癒時の血管新生を直視下に観察した。光線療法時の血管新生および微小循環動態の解明を行えば、必ず有効な治療法を開発することができ、新しいペインクリニックの治療の発展へとつなげることができると考えられる。慢性疼痛患者のQOLを上げることが可能となるようこの研究をさらに進めたい。