



Effects of corticosteroid , contrast medium and ATP on focal microcirculatory disorders of the cochlea

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-29 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 名倉, 三津佳 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1154

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 301号	学位授与年月日	平成12年 3月27日
氏 名	名 倉 三津佳		
論文題目	Effects of corticosteroid, contrast medium and ATP on focal microcirculatory disorders of the cochlea (蝸牛限局性血流障害に対するコルチコステロイド、イオン性高張造影剤、A T P の効果)		

博士(医学) 名 倉 三津佳

論文題目

Effects of corticosteroid, contrast medium and ATP on focal microcirculatory disorders of the cochlea

(蝸牛限局性血流障害に対するコルチコステロイド、イオン性高張造影剤、ATPの効果)

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

蝸牛血流は蝸牛機能の維持に重要な役割を果たしており、蝸牛血流の低下は突発性難聴、メニエール病、騒音性難聴などのさまざまな感音難聴の原因と考えられている。突発性難聴はその成因が今なお不明であるため、確立した治療法は存在せず、よって治療の主体は蝸牛血流の改善、細胞保護に置かれている。しかし、これまで動物モデルで蝸牛血流障害に対する薬剤効果を検討した報告は少なく、殊に限局性血流障害に対する薬剤効果の報告は皆無であったため、治療法に科学的根拠を得ることが困難であった。そこで、モルモット蝸牛に限局性血流障害を作成し、突発性難聴の治療に汎用される異なった作用機序の薬剤を投与、その効果を比較検討した。

〔材料ならびに方法〕

ブライエル反射正常の白色モルモット43匹を使用した。ATP(4 mg/kg)、ウログラフィン(600mg/kg)、ハイドロコチゾン(50 mg/kg、100 mg/kg)及びコントロールとして生理食塩水(0.8ml/kg)を10分間かけて持続静注した後、光増感反応を利用して左蝸牛第二回転外側壁に直径1 mmの限局性血流障害を作成した。蝸牛血流の変化を非接触型レーザー血流計にて測定した。評価のパラメーターとして、蝸牛血流及び蝸牛血流を全身血圧にて除した値すなわちcochlear vascular conductanceを用いた。測定終了後には走査型電子顕微鏡にて形態学的検討も行った。

〔結果〕

10分間の持続投与で、蝸牛血流はATP、ウログラフィン、ハイドロコチゾンの順に血流が増加し、cochlear vascular conductanceについても同様の結果であった。その後障害を作成したが、生食前投与後障害作成したコントロール群では血流は徐々に低下し、30分後には初期値の65.1%となった。これに対し100mg/kgのハイドロコチゾン投与群のみが有意に血流低下を抑制した($P<0.05$)。これをcochlear vascular conductanceで比較すると、やはりハイドロコチゾンが用量依存性にその低下を抑制した(50mg/kg, $P<0.05$; 100mg/kg, $P<0.001$)。走査型電子顕微鏡による観察では生食前投与群で平均992.8 μ mの障害が認められた。各種薬剤投与群では、100mg/kgのハイドロコチゾンのみがコントロールに比べ有意に障害範囲の縮小を認めた($P<0.01$)。

〔考察〕

今回の実験系ではウログラフィンは、生理学的にも形態学的にも、光増感反応による蝸牛障害抑制力が三剤の中で最も弱いことが判明した。もしウログラフィンに突発性難聴治療への何らかの効果があるとすれば、それは血流増加作用や活性酸素種除去作用以外のものであることが示唆された。ATPは血管拡張薬として血流増加作用を有することが知られているが、今回の実験でも強力な蝸牛血流増加作用を有

することが確認された。しかし、少なくとも当モデルにおいては、血管拡張薬単独では蝸牛外側壁において進行している血管内皮障害や血栓形成を抑制することは出来ないことが示唆された。

ハイドロコチゾンは三剤の中で血流増加作用が最も弱いにもかかわらず、血流低下を最も抑制した。このモデルの血流障害を誘導した活性酸素種は、ミトコンドリア膜や血管内皮細胞の脂質過酸化を引き起こし、細胞破壊や血栓の原因となると考えられている。ハイドロコチゾンは非酵素的なantioxidantであり、抗脂質過酸化作用を有することが知られている。今回の結果より、ハイドロコチゾンは活性酸素種による蝸牛血流障害、血管条障害を軽減する可能性が示唆されたが、それはハイドロコチゾンの抗脂質過酸化作用であることが推察された。

[結論]

ハイドロコチゾンには活性酸素種による蝸牛血流障害、血管条障害を軽減する作用のあることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

蝸牛機能の維持に重要な役割を果たしている蝸牛血流が低下すると突発性難聴、メニエール病、騒音性難聴などのさまざまな感音性難聴を誘発すると考えられている。したがって突発性難聴の治療も蝸牛血流の改善を目的の一つとしている。しかし、これまで動物モデルを用いて蝸牛血流障害に対する薬剤効果を検討した報告が少なく、治療法の科学的根拠に乏しいため、確立した治療法は存在していない。そこで、申請者は浜松医科大学薬理学教室で開発された実験的虚血モデルである光増感反応モデルによって、モルモット蝸牛に限局性血流障害を作成し、突発性難聴の治療に汎用されている作用機序の異なる薬剤を投与し、その効果を比較検討した。

実験にはプライエル反射正常の白色モルモット43匹を使用した。光増感反応モデルはローズベンガル(20 mg/ml)静注後に緑色光(540nm)を10分間照射して作成した。ATP(4 mg/kg)、ウログラフィン(600mg/kg)、ハイドロコチゾン(50mg/kg、100mg/kg)及びコントロールとして生理食塩水(0.8ml/kg)を10分間かけて静注した後、光増感反応により左蝸牛第二回転外側壁に直径1mmの限局性血流障害を作成した。蝸牛血流の変化を非接触型レーザー血流計にて測定し、蝸牛血流及び蝸牛血流コンダクタンス(蝸牛血流/全身血圧)を評価のパラメーターとして用いた。測定終了後(光増感反応開始後70分)に蝸牛を固定し、走査型電子顕微鏡にて形態学的検討も行った。

正常群で、ATP、ウログラフィン投与後一過性に蝸牛血流及び蝸牛血流コンダクタンスの増加がみられたが投与後30分では各薬剤の効果に有意差はなかった。光増感反応による限局性血流障害群では、生食投与群で血流が徐々に低下し、30分後には初期値の65.1%となった。これに対し100 mg/kgのハイドロコチゾン投与群のみが有意に血流低下を抑制した(105.6%、 $P<0.05$ 、ANOVA)。蝸牛血流コンダクタンスでも、ハイドロコチゾンだけがその低下(57.0%)を抑制した(50 mg/kg: 94.6%、 $P<0.05$; 100mg/kg: 119.7%、 $P<0.001$; ANOVA)。走査型電子顕微鏡所見では生食投与群で平均径992.8 μm の血管条障害が認められた。各種薬剤投与群では、100 mg/kgのハイドロコチゾンのみが生食投与群に比べ有意に障害範囲を縮小した(602.1 μm 、 $P<0.01$ 、ANOVA)。

申請者の実験結果ではウログラフィンは、生理学的にも形態学的にも、光増感反応による蝸牛障害防止効果が弱いことが判明した。したがって、ウログラフィンの突発性難聴への治療効果は、血流障害低

減作用以外のものであることが示唆された。ATPは血管拡張薬として血流増加作用を有することが知られており、申請者の実験でも強力な蝸牛血流増加作用を有することが確認された。しかし、限局性血流障害モデルでは保護効果が無く、血管内皮障害による血栓形成に起因する血流障害を抑制出来ないことが示唆された。ハイドロコチゾンは血流増加作用が無いにもかかわらず、三剤の中で唯一血流障害を低減した。光増感反応モデルでは一重項酸素やハイドロキシルラジカルなどの活性酸素種が発生することが知られており、ハイドロコチゾンは非酵素的なantioxidantであり、抗脂質過酸化作用を有することが知られているので、ハイドロコチゾンの効果は活性酸素による蝸牛血流障害、血管条障害に対する保護的作用である可能性が示唆された。

審査の過程において、申請者に対して次のような質問がなされた。

- 1) プライエル反射で何を評価しているのか
- 2) 血管条の細胞はどの様にして血液から栄養を受けているか
- 3) 光増感反応で炎症や溶血は起こるか、出来た血栓はその後どうなるのか
- 4) ATP、ウログラフィンも増量すれば効果があつたのではないか
- 5) ハイドロコチゾンの投与量も臨床的使用量を基準に決めたのか
- 6) 血栓溶解剤を使用すれば血流障害低減効果が期待できたのではないか
- 7) ポストANOVAでのグループ間の有意差検定に用いた検定法は何か
- 8) 血流障害群のハイドロコチゾン投与で光照射前から蝸牛血流が減少したことの影響はないか
- 9) ハイドロコチゾンが活性酸素種の発生を減少させた証拠はあるか
- 10) ハイドロコチゾン以外の抗脂質過酸化作用を有する薬剤の効果はみたか
- 11) 光増感反応による限局性蝸牛血流障害モデルでも蝸牛全体の電位振幅が減少するのか
- 12) 血圧変化はどうだったか、結果の図示は蝸牛血流コンダクタンスだけで良いのではないか
- 13) 光増感反応による血管条のthrombosisは、正常でもみられるstasisと区別できたのか
- 14) 臨床的治療のモデルとするならば、薬剤投与は障害発生後にすべきではないか
- 15) 蝸牛血流障害モデルで実際に脂質過酸化が起こったことを形態的に確認する方法はないか
- 16) ハイドロコチゾン投与群では蝸牛血流とともに蝸牛内電位も回復するのか
- 17) 蝸牛血流障害モデルは可逆性の難聴のモデルなのか、また、モルモットを使用する利点は

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 福田 敦 夫

副査 中原 大 一 郎 副査 三 浦 克 敏