



Application of the 1 - μ sec pulsed-dye laser to the treatment of experimental cerebral vasospasm

| | |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 寺村, 淳 メールアドレス: 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/10271/1432 |

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 | 医博論第 155号 | 学位授与年月日 | 平成 5年10月 8日 |
| 氏名 | 寺村 淳 | | |
| 論文題目 | Application of the 1 - μ sec pulsed - dye laser to the treatment of experimental cerebral vasospasm (実験的脳血管攣縮の治療に於ける 1 - μ sec パルス色素レーザーの応用) | | |

医学博士 寺村 淳
論文題目

Application of the 1- μ sec pulsed-dye laser to the treatment of experimental cerebral vasospasm

(実験的脳血管攣縮の治療に於ける 1- μ sec パルス色素レーザーの応用)

論文の内容の要旨

クモ膜下出血後の脳血管攣縮に対して種々の薬物的、外科的治療法が試みられているが未だに確固たる治療法が確立されておらず、合併症の少ない比侵襲的な治療法の確立が望まれている。また、パルス色素レーザーは近年さまざまな治療に応用され、ポートワイン母斑の治療、尿管結石の破碎治療、動脈内粥腫の蒸散治療、そして急性心筋梗塞後の血栓溶解療法などではその有効性が認められている。パルス色素レーザーの血管拡張効果は1988年にグレゴリーらによって初めて報告されたが、彼らはセロトニンによって収縮させた兎の大腿動脈をパルス色素レーザーが拡張させることを発見した。本研究はパルス色素レーザーが攣縮状態の脳血管に対してもその血管を拡張させるかどうかを検討した。

脳血管攣縮のモデルに対して、波長480nm、パルス幅1 μ sec、エネルギー2.2-10.0mJ/pulseの色素レーザー光を用いた。第1群は血管実験である。6匹の雑種成犬より取り出した脳底動脈を血管灌流装置に装着し、血管内より320 μ mの石英ファイバーを用いてレーザー光を照射した。灌流装置に装着された血管は血圧を120mmHgに調節され、同種赤血球破碎液を血管外から灌流させることにより平均で70%に収縮した。レーザー光照射により、すべての血管が瞬時に拡張した。拡張後の血管径は平均で安静時血管径の83%であった。第2群では3匹の白兎を全身麻酔下に傾斜台到達法により開頭し、脳底動脈を露出した。手術用顕微鏡下に血管径を計測しながら同種赤血球破碎液を脳底動脈周囲に注入すると平均で83%に収縮した。320 μ mの石英ファイバーを血管に対して垂直になるように設置し、レーザー光を照射するとすべての血管で瞬時に血管拡張効果を得た。拡張後の血管径は平均で安静時血管径の106%であった。第3群では6匹の白兎に2mlの自家血を経皮的に大槽内に注入し、さらに3日後に同じ操作を繰り返して、実験的クモ膜下出血を作成した。2回目の自家血注入から2-4日後に第2群と同じ方法で開頭して脳底動脈を露出した。第2群の正常白兎の平均安静時血管径より計算して実験的脳血管攣縮群の脳底動脈の血管径は約70%に収縮していた。第2群と同様に石英ファイバーを通してレーザー光を血管外より照射すると、瞬時に血管径が平均で53%拡張した。これは正常白兎の平均安静時血管径より計算して約107%拡張したことになる。この群においてもすべての攣縮血管を拡張させることができた。また、レーザー光照射後5時間にわたって脳底動脈を観察したが再度収縮することはなかった。以上第1群から第3群のすべての標本は灌流固定し、その形態を組織学的に検討した。レーザー光により拡張した血管の内面を走査型電子顕微鏡で観察すると血管内皮細胞の脱落等は認められなかった。またHE染色による光学顕微鏡及び透過型電子顕微鏡で観察すると血管内皮細胞、血管平滑筋に障害を認めなかった。ただしわずかに血管内皮表面のびらんを認めた例があった。

以上のすべての群においてパルス色素レーザー光は収縮した血管をその形態を壊すことなく拡張させることができた。このことは1 μ secのパルス色素レーザーを脳血管攣縮の治療に用いる可能性があることを示唆する。

論文審査の結果の要旨

申請者等は実験的に攣縮を生じた脳動脈の拡張にレーザー光照射が有効であることを動物実験により確かめた。これは脳血管攣縮の非浸襲的治療法として極めて将来性のある方法の確立に寄与するものである。従来脳血管攣縮の治療には種々の薬物的、外科的手法が試みられているが、未だ決定的な治療法がなく、脳内では内径の細い血管を対象とすることが多いため、細い石英ファイバーを用いての光照射による本法の開発の意義は大きい。

用いた血管攣縮モデル系は以下の3群である。第1群は雑種成犬より取出した脳底動脈に同種赤血球破砕液を外部灌流させた系、第2群は白兔の脳底動脈を露出させ、その周辺に同種赤血球破砕液を注入した系、第3群は白兔に自家血を2度注入して実験的にクモ膜下出血を起こさせた系である。

レーザー光照射は波長480nm、パルス幅1 μ sec、パルス間隔0.5~1.0sec、エネルギー2.2~10 mJ/pulse のパルス色素レーザーを、直径320 μ mの石英ファイバーを用いて行った。照射は第1群では血管内から、第2、3群では血管外からほぼ垂直になるように行った。殆どの場合照射域近傍の血管が少数回のパルス照射で瞬時に拡張したが、20回くり返し照射しても効果がないときはエネルギーを上げて、また拡張が少し見られたときはそのままの条件で更にくり返しパルス照射した。

本法により得られた結果は以下の通りである。

- a. 血管径の安静時からの変化は第1~3群で攣縮時には夫々70 \pm 15%、83 \pm 7%、約70%であり、照射後拡張時には夫々83 \pm 7%、106 \pm 15%、約107 \pm 20%となった。第3群については安静時の動脈径は不明なので第2群の値を用いた。
- b. 血管拡張は少なくとも5時間は継続した。
- c. レーザー光照射後の光顕、電顕による血管内皮の組織学的所見では殆ど異常は認められなかった。但し照射により穿孔を起こした例はあった。

以上はレーザー光照射が脳血管攣縮の治療に有効であることを示唆するものであり、レーザー光の血管拡張作用は他の血管でも確かめられていることから、今後の臨床応用への道を開いたものと言える。但し如何なる理由によって拡張が生じるかは未だ十分に解明されていない。レーザー光による血管拡張機序としては

1. 直接作用：レーザー光のアクトミオシン系への吸収による平滑筋の弛緩
2. 光-神経作用：レーザー光による周囲の交感神経の麻痺による拡張
3. 光化学反応：レーザー光による血管内皮細胞内の血管拡張物質の放出
4. 機械的作用：レーザー光による血液中に生じた空洞泡の効果、又は空洞泡の発生消滅による衝撃波の効果
5. 熱作用：光吸収による温度上昇に伴う平滑筋弛緩

が考えられるが、第1群の実験は2.の可能性を否定し、また好条件では単発の1 μ secのパルスで拡張が起こることから、4.の可能性が高いと結論している。主論文内容は申請者の米国での実験に基づくものであるが、現在も他種のレーザーを用いて実験継続中である。

本研究に関連して以下の質疑応答がなされた。

- ①レーザー光のエネルギーを吸収しているのはヘモグロビンか
- ②照射波長480nmはヘモグロビンの最適吸収波長ではないが410nm等と比較したか
- ③パルスレーザーを用いた理由
- ④血管の縦方向には変化がないか

- ⑤血管内を生理食塩水で灌流しても有効か
- ⑥周囲の繊維組織の断裂は生じていないか
- ⑦セロトニン、エンドセリン、パパベリン、substance Pの効果
- ⑧第3群で2度血液を注入した理由
- ⑨レーザー光照射による攣縮の予防効果はあるか
- ⑩レーザー光照射による温度上昇の度合

これらの質問に対し申請者の解答は概ね適切であり、研究内容も博士（医学）の学位論文として十分であると全員一致で評価した。

| | | | | | | | | | | | | |
|---------|----|----|---|---|---|---|----|-----|---|---|---|---|
| 論文審査担当者 | 主査 | 教授 | 南 | 方 | 陽 | | | | | | | |
| | 副査 | 教授 | 植 | 村 | 研 | 一 | 副査 | 教授 | 馬 | 場 | 正 | 三 |
| | 副査 | 教授 | 森 | 田 | 之 | 大 | 副査 | 助教授 | 藤 | 井 | 正 | 子 |