



Increased cerebral infarction by cyclic flow reductions: studies in the guinea pig MCA thrombosis model

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: 河野, 賢一 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1584

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 307号	学位授与年月日	平成11年 9月 3日
氏 名	河 野 賢 一		
論文題目	Increased cerebral infarction by cyclic flow reductions: studies in the guinea pig MCA thrombosis model (サイクリックフローリダクションによる脳梗塞の進展：モルモット中大脳動脈閉塞モデルにおける検討)		

博士(医学) 河野 賢一

論文題目

Increased cerebral infarction by cyclic flow reductions : studies in the guinea pig MCA thrombosis model

(サイクリックフローリダクションによる脳梗塞の進展：モルモット中大脳動脈閉塞モデルにおける検討)

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

臨床においては、脳血栓症あるいは脳塞栓症における脳血管の閉塞は24時間以内にかかなりの確率で再開通することが知られている。しかしながら、閉塞血管の再開通時の血行動態の変化は十分検討されていない。我々の開発したモルモット脳血栓モデルにおいては、血栓性中大脳動脈閉塞の自然再開通後に脳血流が周期的に再閉塞、再開通を繰り返すサイクリックフローリダクション(CFRs)を呈することが分かった。この現象は頭蓋外の末梢血管では詳しく検討されているが、頭蓋内出管においては報告がない。そこで、CFRsが脳梗塞の進展に及ぼす影響を検討した。

〔方法〕

イソフルレン麻酔下に雄性ハートレー系モルモット(体重300-450g)の頭蓋底を削開し、硬膜を通して中大脳動脈を観察した。中大脳動脈本幹の血流はバルスドップラー血流計を用いて測定した。大腿動脈より血圧測定用のカニユーレ、頸静脈内より薬液投与用のカニユーレを挿入した。血圧、血液ガスの安定したところで、中大脳動脈本幹に緑色光(波長520-620nm、照度0.636J/cm²)を照射すると共にローズベンガル(20mg/kg)を静脈内投与し、光増感反応にて血管内皮を傷害した。内皮傷害の程度は光照射時間を変えることで調節した。24時間後に脳を取り出し1% triphenyltetrazolium chloride液で染色し、脳梗塞サイズを計測した。中大脳動脈永久閉塞モデルは、緑色光の照射部位の相当する動脈を電気焼灼することで作成した。また、光増感反応の中大脳動脈に及ぼす影響を確認するため、別のモルモットを用い光増感反応24時間後の血管断面を透過型電子顕微鏡にて観察した。

〔結果〕

光増感反応によって血管内皮細胞だけが選択的に傷害を受けることが確認できた。この血管内皮の傷害により、傷害血管内腔に血栓が形成され中大脳動脈血流が途絶えた。その後、血流の自然再開通に続きCFRsがみられた。光の照射時間を変えても血流が停止するまでの時間は大きく変わらなかったが、再開通するまでの時間とCFRsの持続時間が延長した。30分間照射すると、ほとんどの動物でCFRsが24時間後まで続いた。24時間後の梗塞サイズは光の照射時間に依存し、30分照射(17.4%)では永久閉塞(12.5%)による梗塞サイズよりも有意に大きかった。30分間照射の条件ではartery to artery塞栓を起こしたような梗塞像がみられた。

〔考察〕

CFRsの発生は冠動脈で初めて報告され、その後、頭蓋外の様々な末梢血管で同様な現象が報告された。しかしながら、頭蓋内血管でのCFRsの報告はなく、今回モルモットを用いて初めて明らかになった。緑色光の30分間照射ではCFRsが24時間持続し、梗塞サイズは永久閉塞より大きかった。また、artery

to artery塞栓を起こしている像がみられたことから活性化した血小板がその末梢部で血管内皮などを刺激し、あるいは血小板血栓が末梢部に飛散して循環障害を引き起こし脳梗塞の進展に寄与している可能性が考えられた。この現象が臨床の場で起きているかは不明であるが、脳梗塞の進展に大きな影響を与えているものと思われる。

〔結論〕

モルモット中大脳動脈を用いた検討により頭蓋内血管においてCFR s が観察された。CFR s は閉塞血管の再開通後に出現し、血管内皮の傷害に依存して持続した。永久閉塞モデルに比べ、光増感反応を利用した閉塞モデルにおいてより大きな梗塞サイズが得られたことより、CFR s の長期にわたる持続が脳梗塞進展に関与しているものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

ヒトの脳血栓症あるいは脳塞栓症における脳血管の閉塞では、24時間以内かなりの確率で再開通することが知られている。しかしながら、閉塞血管の再開通時の血行動態の変化は十分検討されていない。申請者はモルモット脳血栓モデルにおいて、血栓性中大脳動脈閉塞の自然再開通後に脳血流が周期的に再開塞、再開通を繰り返すサイクリックフローリダクション(CFR s)を呈することを見いだした。この現象は冠動脈など、頭蓋外の末梢血管では詳しく検討されているが、頭蓋内血管においては報告がない。そこで、本研究ではCFR s が脳梗塞の進展に及ぼす影響及び種々薬物の効果を検討した。

イソフルレン麻酔下にモルモットの頭蓋底に小骨窓を開け、硬膜を通して中大脳動脈を観察した。中大脳動脈本幹に緑色光(波長520-620nm、照度0.636J/cm²)を照射すると共にローズベンガル(20mg/kg)を静脈内投与し、光増感反応にて血管内皮を傷害した。中大脳動脈の血流を測定し、24時間後に脳を取り出し1% triphenylterazolium chloride液で染色し、脳梗塞サイズを計測した。

この血管内皮の傷害により、傷害血管内腔に血栓が形成され中大脳動脈血流が途絶えた。その後、血流の自然再開通に続きCFR s がみられた。CFR s は動物を覚醒させた状態でも見られた。光の照射時間を変えると、再開通するまでの時間とCFR s の持続時間が延長した。30分間照射すると、ほとんどの動物でCFR s が24時間後まで続いた。24時間後の梗塞サイズは光の照射時間に依存した。30分照射では、中大脳動脈を永久閉塞した場合よりも梗塞サイズが有意に大きかったという非常に興味ある結果が得られた。CFR s は抗血小板剤の投与により抑制され、ヘパリンでは抑制されなかった。

このようなCFR s がヒトで起きていることを示唆する報告もあり、その詳細については未だ不明であるが、脳梗塞の進展に大きな影響を与えている可能性が推察された。

本研究ではモルモット脳血管においてもCFR s が起こり、これが脳梗塞の進展に影響しているという興味ある事実を明らかにした。よって、本研究はヒト脳梗塞の進展機序の解明や治療薬の開発に大きく貢献するものと思われる。

審査の過程において、申請者に対し次のような質疑が行われた。

- 1) ローズベンガルと緑色光照射が血小板に直接的に影響しないか
- 2) 中大脳動脈に緑色光を照射するとき、硬膜は剥離しているか

- 3) ラットではなぜCFR sが見られないのか
- 4) 基底核部分の梗塞サイズが中大脳動脈の結紮(CFR s 無し)とPIT法(CFR s 有り)で差がないのは何故か
- 5) 線溶系の阻害剤の効果を調べたか
- 6) t-PAの効果はどうであったか
- 7) 麻酔にイソフルレンを使用した理由は何か
- 8) モルモットを使用した理由は何か
- 9) 照射24時間後に内皮細胞の傷害が存在していても、血栓が出来なくなるのは何故か
- 10) ローズベンガルと緑色光照射により、内皮のみが傷害されるのは何故か
- 11) CFR s とヒトで見られるtransient ischemic attack (TIA)との関連は
- 12) 薬物の反応性に種差は見られるか
- 13) PIT法と結紮による虚血再灌流モデルでの梗塞サイズの比較検討を行ったか

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分に理解しており、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 橋 本 久 邦

副査 福 田 敦 夫 副査 浦 野 哲 盟