

いとう やすし

氏名	伊藤 靖
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大博(医)第1691号
学位授与の日付	平成17年12月28日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
博士論文名	サル脳虚血モデルにおけるフリーラジカルスカベンジャー LY231617 の逆行性脳静脈還流の効果
論文審査委員	主査 教授 田中 隆一 副査 教授 高橋 均 副査 教授 西澤 正豊

博士論文の要旨

【序説】脳虚血の治療の問題点の一つとして通常の静脈投与では治療薬剤が十分に虚血に陥っている患部に到達しないことが上げられる。この問題を解決するために、豊富なネットワークを持つ脳静脈系に注目し、脳静脈に逆行性に薬剤を投与する逆行性脳静脈還流 (retrograde perfusion of cerebral vein, RPCV) の治療実験がラットを用いて種々の薬剤で行われ、その有効性が示されてきた。今回はよりヒトに生理的に近いアカゲザル局所脳虚血モデルに対して、free radical scavenger の一つである LY231617 を用いて逆行性脳静脈還流 (RPCV) を行い、その治療効果を $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ の volous injection 法 PET scan による局所脳血流測定及び 2,3,4-triphenyltetrazolium chloride (TTC) による脳虚血巣と脳浮腫の検索により検討した。

【方法】アカゲザル 4 頭を治療群 (LY group) 3 頭とコントロール 1 頭に分けた。おのおの全身麻酔下に開頭を行い、左中大脳動脈及びその perforator を閉塞し、また superficial middle cerebral vein に逆行性に PE50 チューブを挿入固定した。LY group では、左中大脳動脈閉塞後 3 時間で初回 PET を撮影、その後 1 時間生理食塩水で superficial middle cerebral vein から逆行性還流を行った後、2 回目の PET を撮影、その後 LY231617 で 1 時間の逆行性還流を行い 3 回目の PET を撮影した。コントロール 1 頭では、初回 PET は治療群と同様に撮影し、2 時間の生理食塩水での逆行性還流の後、2 回目の PET を撮影した。PET scan が終了した時点 (中大脳動脈閉塞後 5 時間) で、10% TTC により経心的に還流を行ない、摘出脳のスライスにおける虚血巣と脳浮腫の広がりを image analyzer を用いて計測した。

【結果】PET scan では治療群において、1 時間の生理食塩水による逆行性還流後には脳の全領域において脳血流の改善は見られなかったが、LY231617 での逆行性還流 1 時間後では前頭葉及び基底核部で脳血流は有為に上昇した。頭頂葉では LY231617 の治療により有為な脳血流の上昇は見られなかった。コントロール例では初回と 2 回目の PET scan の間で有為な脳血流の変化は認められなかった。治療終了後の摘出脳の TTC stain では LY231617 治療群で脳虚血巣及び脳浮腫の範囲はコントロールに比し減少する傾向を示した。

【考察と結論】今回の実験でラットと比ベヒトにより近いアカゲザルで局所脳虚血に対する free radical scavenger である LY231617 による逆行性脳静脈還流の有効性が示された。今回の実験において、中大脳動脈閉塞 4 時間後の LY231617 による逆行性脳静脈還流は、その 1 時間後、すなわち虚血発症 5 時間後までは中大脳動脈領域の脳血流を改善することが示された。また TTC stain による脳虚血巣及び脳浮腫の検討では、やはり LY231617 による逆行性脳静脈還流は中大脳動脈閉塞 5 時間後においても、脳虚血巣及び脳浮腫を縮小する傾向が示された。これらの結果は脳虚血における本治療法の有効性を示すとともに、従来から 4 時間程度と言われている脳虚血に対する therapeutic time window を広げられる可能性も示唆している。すなわち近年急速に発達してきている脳血管内治療の手技を用いて、マイクロカテーテルで逆行性脳静脈還流と超選択的血行再建術を虚血発症超急性期に同時に行ない、逆行性脳静脈還流で 4 時間前後と言われている脳梗塞急性期血行再建療法 of therapeutic time window を延長し、その間に超選択的血行再建術により、有効な血行再建を得ることができれば、虚血による脳の損傷を著明に減少させ、脳梗塞超急性期血行再建術の治療成績を飛躍的に向上させることが期待される。以上本実験の結果は脳虚血の本治療の臨床応用への可能性を強く示唆するものと思われる。

論文審査の要旨

脳虚血の治療の問題点の一つとして通常の静脈投与では治療薬剤が十分に患部に到達しないことがあげられる。この問題を解決するために rat を用いて種々の薬剤による逆行性脳静脈還流による治療実験が行われ、その有効性が示されている。申請者は生理的により人間に近いアカゲザルの局所脳虚血モデルを用い、free radical scavenger である LY231617 の逆行性脳静脈還流治療を行い、その治療効果を PET scan による局所脳血流測定及び 2,3,4-triphenyltetrazolium chloride (TTC) による脳虚血巣の検索により検討した。その結果、虚血 4 時間後からの LY231617 逆行性脳静脈還流治療群において中大脳動脈領域の脳血流は有為に上昇した。また、治療後の摘出脳における TTC stain による検討では、LY231617 治療群でコントロール群に比べて脳虚血巣の拡がり小さい傾向を示した。以上、ラットと比べより人間に近いアカゲザルで局所脳虚血に対する逆行性脳静脈還流治療の有効性が示された。

以上、本研究はアカゲザルにおいて逆行性脳静脈還流治療の有効性を明らかにし、本治療法の臨床応用の可能性を示した点に学位論文としての価値を認める。