

| | | | | |
|----------|-----------------------------|---------|---------|---------|
| 氏 名 (本籍) | いし 石 | はし 橋 | やす 安 | ひと 彦 |
| 学位の種類 | 医 | 学 | 博 | 士 |
| 学位記番号 | 医 | 第 | 1657 | 号 |
| 学位授与年月日 | 昭和60年2月27日 | | | |
| 学位授与の要件 | 学位規則第5条第2項該当 | | | |
| 最終学歴 | 昭和53年3月 福島県立医科大学医学部医学科卒業 | | | |

学位論文題目 脳血管攣縮に対する Prazosin hydrochloride の効果
—実験的研究—

(主 査)

論文審査委員 教授 鈴木 二郎 教授 平 則 夫

教授 小 暮 久 也

論 文 内 容 要 旨

目 的

脳動脈瘤破裂後のくも膜下出血によって発生する脳血管攣縮は臨床上しばしば経験するが、その治療は困難で効果的な方法は認められていない。従来より、血管攣縮の発生には交感神経系の関与の可能性が指摘され報告されている。さらに、脳血管壁の交感神経系は上頸神経節由来であることも報告されてきた。これらの知見に基づき、脳血管攣縮臨床例において上頸神経節切除術が攣縮発現の早期に施行され、有効性が認められてきた。その後、これらの手術療法に代わる非観血的療法が検討されてきた。本報では、従来の α 遮断剤と比較して副作用の少ない選択的 α_1 遮断剤である Prazosin hydrochloride を用い、脳血管攣縮に対する予防効果及び寛解について実験的に検討した。

方 法

実験には成猫25頭を用いた。sodium pentobarbital (30 ~ 50 mg/kg) 腹腔内投与麻醉下に仰臥位に固定し、気管切断後気管内挿管を行い、調節呼吸下に実験を行った。食道を離断し胃管 tube を挿入して薬剤投与用とした。さらに斜台を露出し、0.5 × 1.5 cm 大の骨窓を作成した。手術用顕微鏡下に硬膜を切開し、脳底動脈をくも膜に被われた状態で露出した。外径 0.2 mm のポリエチレンチューブをくも膜下腔に挿入し脳底動脈近位部に留置した。実験は、留置したポリエチレンチューブを通じ、6 ~ 8 mM の oxyhemoglobin 溶液 0.2 ml をくも膜下腔に注入し、脳底動脈の血管攣縮を誘発した。溶液は1時間毎に反復注入した。攣縮の程度は手術用顕微鏡にて写真撮影し、写真上で血管径を測定、その変化を oxyhemoglobin 溶液投与直前の血管径で除して百分率表示して判定した。本実験で oxyhemoglobin 溶液で攣縮を誘発した5頭は平均 30% の持続的な血管収縮が認められ、これを対照群とした。prazosin 投与群は、20頭であり、投与方法により3群に分け、血管攣縮の程度を検討した。第I群は、oxyhemoglobin 溶液初回投与1時間前に経胃的に prazosin を投与した前処置例であり、prazosin 投与量は 0.5 mg/kg 及び 0.1 mg/kg とし、各々4頭ずつ作成した。第II群は、oxyhemoglobin 溶液初回投与30分後に、攣縮の発現を確認後に経胃的に prazosin を投与した後処置例であり、prazosin 投与量を 0.5 mg/kg とし、各々6頭及び3頭を作成した。第III群は、prazosin の分割投与例であり、oxyhemoglobin 溶液初回投与1時間前に 0.05 mg/kg 投与し、次いで3時間後に同量を追加投与したもので3頭を作成した。手術操作はすべて無菌的に行い、oxyhemoglobin 溶液は millipore filter にて除菌して用いた。prazosin hydrochloride は使用直前に 50℃ 蒸留水にて溶解し

0.2 mg/mlの濃度として経胃的に投与した。prazosin 投与後の血中濃度を1時間毎に測定した。さらに、prazosin 投与後の血圧の変動を6時間にわたり測定し検討した。

結 果

対照群は、全例6時間にわたり持続的な血管攣縮を認め収縮率はoxyhemoglobin投与30分後 $24.5 \pm 9.4\%$ 、1時間後 $24.7 \pm 9.0\%$ 、2時間後 $26.4 \pm 8.3\%$ 、3時間後 $27.0 \pm 8.8\%$ 、4時間後 $30.6 \pm 5.5\%$ 、5時間後 $31.6 \pm 6.2\%$ であった。第Ⅰ群のprazosin 0.5 mg/kg前処置例では、oxyhemoglobin投与1時間後の収縮率は $1.5 \pm 10.7\%$ であり、その後も同様に収縮の抑制が認められ、5時間後の収縮率は $0 \pm 20.7\%$ であった。prazosin 0.1 mg/kg前処置例では、oxyhemoglobin投与1時間後の収縮率は $9.0 \pm 6.2\%$ であり、その後、軽度の抑制効果を認め、5時間後の収縮率は $19.8 \pm 5.1\%$ であった。第Ⅱ群のprazosin 0.5 mg/kg後処置例ではoxyhemoglobin投与1時間後の収縮率は $26.5 \pm 10.3\%$ であり、収縮の寛解は認められないが、2時間後より次第に寛解を認め、3時間後の収縮率は $11.5 \pm 7.3\%$ であった。一方、prazosin 0.1 mg/kg後処置例では、oxyhemoglobin溶液投与3時間後の収縮率は $22.0 \pm 7.2\%$ であり、寛解を認めなかったが、4時間後の収縮率は 17.0 ± 1.0 で軽度の寛解効果を認めた。第Ⅲ群ではoxyhemoglobin投与1時間後の収縮率は $2.0 \pm 0.1\%$ であり、以後収縮抑制効果は示続し、5時間後 $6.3 \pm 9.5\%$ であった。prazosinの血中濃度は、投与1時間後に最高血中濃度を示し、次第に低下した。なお、prazosin投与後、収縮期血圧は低下し、prazosin 0.5 mg/kg投与後の収縮期血圧は1時間後に 130 ± 25 から 109 ± 22 mmHgと低下し、0.1 mg/kg投与後の収縮期血圧は 134 ± 23 から 117 ± 21 mmHgと低下し、その後も変動なかった。心拍数に変化を認めなかった。

結 論

oxyhemoglobin溶液にて誘発したネコ脳底動脈脳血管攣縮モデルを用い、選択的 α_1 遮断剤であるprazosin hydrochlorideの脳血管攣縮に対する効果を検討した。oxyhemoglobin溶液にて6時間にわたり持続的収縮を示した対照群に比べ、prazosinを攣縮発現前に投与した群では、攣縮の発現が抑制され予防的効果を認め、攣縮発現後に投与した群では、攣縮寛解作用が認められた。その効果は予防的効果のほうが著名であった。

審 査 結 果 の 要 旨

本論文は、新しい α 遮断剤である prazosin hydrochloride を用いて脳血管攣縮に対する寛解及び予防効果を実験的に検討したものである。従来より、くも膜下出血後に発現する脳血管攣縮の病態・治療について多くの研究がなされてきたが、いまだ満足すべき治療法はないのが現状である。prazosin hydrochloride は従来の α 遮断剤と異なり、頻脈・不整脈等の副作用が少なく広く臨床に用いられている薬物であるが、本研究で、脳血管攣縮の治療薬としてはじめて試みられた。oxyhemoglobin 溶液にて誘発したネコ脳底動脈脳血管攣縮モデルを用いて、prazosin の効果を検討しているが、prazosin を攣縮発現前に投与した群では、攣縮の発現が抑制され、攣縮発現後に投与した群では、攣縮寛解効果が認められた。その効果は、他の脳血管攣縮治療薬と比較して著明であり、新しい脳血管治療薬として期待され、臨床的にも応用可能と思われる。以上より、本研究は脳血管攣縮の治療に新しい局面を開いた研究であり、博士論文に値するものと思われる。