

論文内容要旨

目 的

当教室では硬膜動静脈奇形および髄膜腫に対する塞栓術として、結合型 estrogen を用いた新しい方法を開発し、すでに臨床的にも応用し良好な結果を得ている。そこで結合型 estrogen の作用機序を検討する目的で、結合型 estrogen の動脈内投与が微小循環動態に及ぼすかについての動物実験を行なった。

対 象 及 び 方 法

動物は月齢 4 ヶ月、体重 2.5~3kg の白色家兎 28羽を用い、注入する estrogen 製剤としては結合型 estrogen (Premarin) を生理食塩水にて 5, 10, 20 mg/ml の 3 種類の濃度に溶解したものをを用いた。実験方法は家兎をウレタン麻酔下に開腹した後、腸間膜動脈に polyethylene tube にて cannulation を行ない、自動注入器を使用して結合型 estrogen を one shot 注入 (注入量 2 ml, 注入速度 0.12 ml/秒) および持続注入 (注入速度 0.34 ml/分, 注入時間最長 4 時間まで) の 2 種類の方法で注入し、支配領域 (回腸末端部腸間膜窓) における微小循環動態の変化を生体顕微鏡下に観察した。control としては生理食塩水を用いて同様に行なった。観察は明視野で行ない、倍率は主に 100 倍とし、記録は 35 mm 写真撮影および 16 mm 映画撮影を併用した。観察内容は細動脈、毛細血管、細静脈のおのおのにおける血流の変化、泥化現象 (sludging) および stasis 等の血流動態の変化に注目した。

結 果

生理食塩水の注入では one shot 注入法および持続注入法のいずれでも血行動態の変化は生じなかった。結合型 estrogen の one shot 注入では、12 羽中 9 羽に slowing, sludging, stasis 等の微小循環障害を認めた。すなわち、結合型 estrogen 濃度 5 mg/ml 注入例 4羽 (注入量 10 mg; 平均 3.6 mg/kg) では 1 羽に一時的な毛細血管の sludging を認めたのみであったが、10 mg/ml 注入例 4羽 (同 20 mg; 7.2 mg/kg) および 20 mg/ml 注入例 4羽 (同 40 mg; 14 mg/kg) では、いずれも観察部に slowing, sludging あるいは stasis を認めた。これらの所見のうち多くは slowing ではじまり、sludging に続いて stasis へと移行した。出現する部位は、まず毛細血管または毛細血管と細静脈が同時に始まるものが多く、細動脈には遅れて出現する傾向があった。stasis に陥ったものは結合型 estrogen 濃度 10 mg/ml では 4 羽中 1 羽のみであったが、20 mg/ml では 4 羽中 3 羽観察された。また、5 分間の観察時間中、10 mg/ml の濃度では、4 羽中 3 羽で slowing お

よび sludging が観察されたが stasis に至らずに回復し、雄性の 1 羽が stasis となり回復を認めなかった。20 mg/ml の濃度では 4 羽中雌性 1 羽で毛細血管、細静脈の sludging からの回復を認めたが、3 羽はいずれも stasis になり、回復を認めなかった。持続注入法では、結合型 estrogen 注入の 10 羽でいずれの濃度でも slowing あるいは sludging にはじまり stasis に至る一連の血流動態の変化を認めた。これらの一連の変化は結合型 estrogen 濃度が高くなるにしたがい、はやい時間にあられる傾向を示し、また、毛細血管や細静脈に出現し、細動脈へ移行する傾向を示した。最終的に細動脈まで stasis に陥った時点での結合型 estrogen 注入量は、最低で 163 mg (58 mg/kg)、最高で 925 mg (330 mg/kg)、平均で 418 mg (138 mg/kg) であった。また、雌雄間では平均でおおの、雄性 381 mg (114 mg/kg)、雌性 455 mg (163 mg/kg) であった。

考 察

硬膜動脈奇形の治療法として、従来種々の emboli を用いた塞栓術が施行されてきたが、feeder や nidus を十分に閉塞せしめることは困難で、そのために再発が多く、未だ難治性の疾患とされている。当教室で開発した結合型 estrogen の持続動注法による塞栓術では完全に硬膜動静脈奇形の消失をみたものがある他、臨床上効果を認めれば一部動静脈奇形が残存しても再発例はなかったことから、その作用機序の解明が待たれていた。今回の実験結果から推察する限り、feeder から注入された結合型 estrogen により nidus 内に slowing, sludging, stasis という一連の循環障害が生じ、さらにこれが trigger となり、動静脈奇形は器質化、治癒の方向にすすむと考えられた。結合型 estrogen の作用には血管内皮細胞の損傷、血管透過性亢進、さらには血液凝固因子の関与等が報告されているが、別途に行なった著者らの実験では結合型 estrogen 投与による血液凝固因子の関与および変化は認められなかった。したがって、結合型 estrogen が微小循環に及ぼす循環障害の機序としては、血管内皮細胞の損傷により血管透過性が亢進し、血液の viscosity が高まり、これに赤血球の球状化も相まって、slowing, sludging, stasis といった現象をもたらすものと考えられる。このような微小循環レベルからの血管閉塞は塞栓術の理論上からも再発の少ない有効な方法であり、結合型 estrogen を用いた塞栓術は新しい塞栓術として有用な方法と考えられた。

審 査 結 果 の 要 旨

当教室では硬膜動静脈奇形および髄膜腫に対する塞栓術として、独自の全く新しい、結合型 estrogen を用いた方法を開発し、治療上良好な結果を得ている。そこで、結合型 estrogen の作用機序を解明する目的で、結合型 estrogen の動脈内投与が微小循環動態に及ぼすかについて動物実験を行ったのが本論文である。

本論文により解明されたことは、結合型 estrogen の動脈内投与は微小循環に sludging や stasis の循環障害をおこすことであり、これにより病巣部の治癒機転が明らかにされた訳である。このような研究はこれまでになされたことがなく、全くユニークな研究であると同時に、結合型 estrogen を用いた塞栓術を臨床応用するにあたっての基礎的研究となる価値ある論文である。

以上のことから、学位論文に値すると考える。