

氏 名 (本籍) 安 孫 子 尚^{ひまし}

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 2 1 7 7 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 2 年 2 月 2 8 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 5 7 年 3 月
 東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 phenytoinの虚血脳保護作用とfree radical
 scavengerとの併用効果

(主 査)
論 文 審 査 委 員 教 授 吉 本 高 志 教 授 本 宮 雅 吉
 教 授 小 暮 久 也

論文内容要旨

目 的

我々は、虚血脳不可逆的障害への進行を抑制せしめる脳保護物質の研究を重ねてきた。その結果、脳圧下降剤であるmannitolに脳梗塞発現に対する抑制効果があることを発見し、その作用機序として虚血下に発生する活性酸素種に対する捕捉効果があることを明らかにした。それ以降我々は、Vitamin Eをはじめとする各種radical scavengerの脳保護効果について実験的検討をし、mannitol, vitamin Eおよびdexamethasoneの3剤併用を脳保護物質として、臨床応用してきた。しかし、その後低酸素状態におけるマウスの生存時間を比較することにより各種薬剤の脳保護効果を検討した際、phenytoinを投与されたマウスの生存時間が著しく延長した結果を踏まえ、phenytoin（以下PHT）の脳保護作用とともに、dexamethasoneをphenytoinに変えたmannitol, vitamin Eおよびphenytoinの3剤併用療法につき実験的に検討した。

方 法

実験動物として、体重10kgの雑種成犬25頭を用い、左頭頂部の小骨窓より硬膜上に脳波測定用の電極を2個およびレーザー・ドップラー血流測定装置のプロープを固定した。次に、右側頭開頭により脳底部主幹動脈を焼灼遮断してから、右中大脳動脈にカニューレションをし、最後に両側内頸動脈をクリップにて遮断した。次に灌流ポンプを用いて大腿動脈から導いた動脈血を脳に流入せしめることにより、左大脳半球の血流量を自由に調節できる“完全虚血脳灌流モデル犬”を作製して実験を行った。モデル作製後、灌流血流量はレーザー・ドップラー血流計のモニター下に術前の脳血流量と同じレベルになるようにコントロールし、正常脳波が維持されることを確認してからそれぞれの薬剤を点滴静注した。投与薬剤により、無治療群（0.9%NaCl投与）、PHT 7 mg/kg投与群、およびPHT10mg/kg投与群、PHT30mg/kg投与群およびPHT10mg/kg, mannitol 2 g/kg and vitamin E 30mg/kg併用投与群の計5群（各5頭）に分類した。その後灌流血流量を1/10まで減少させ、この虚血状態を1時間持続させた後に再び灌流血流量を元にもどし、以後3時間この状態を続けた。脳保護効果の指標としてはⅠ. 血流再開3時間後の脳波の変化、Ⅱ. 脳腫脹の程度、Ⅲ. Evans blueの漏出程度の3点につき検討した。脳波については最大振幅より6段階に分類し、脳腫脹については、間接的に開頭側である右大脳半球の腫脹程度を4段階に分類した。またEvans blueの漏出については各群とも血流再開2時間後に2% Evans blue 1 ml/kgを静注し、3時間後に灌流固定を行なって摘出脳の色素の漏出程度を4段階に分類して判定した。尚、PHTの血中濃度の測定用として、薬剤投与後20分、虚血開始より1時間、

血流再開より1時間, 2時間, 3時間の計5回採血し, 遠沈にて上清を採取後, 酵素免疫法にて測定した。

結 果

脳波活動の回復に関しては, 無治療群では, 1例においてのみわずかな脳波の回復がみられたのみで, 他の4例では全く回復が認められなかった。一方PHT 7 mg/kg投与群では, 血流再開後 8.2 ± 3.1 分より低電位徐波の出現がみられ, PHT10mg/kg投与群では 8.5 ± 3.4 分, PHT30mg/kg投与群では 6.3 ± 0.5 分より, 3剤併用群では 1.4 ± 0.4 分より脳波の出現が認められた。血流再開3時間後の脳波の回復程度とPHT投与量との間にはSpearman順位相関係数 $r = 0.8621$ で高い相関性を認め, PHT10mg/kg投与群に対して三剤併用群に有意差を認めた。脳腫脹については, 虚血中は無治療群, 治療群とも全例において脳腫脹はみられなかったが, 無治療群では血流再開1時間頃より徐々に腫脹がみられ, 3時間後にはそのほとんどが著明な腫脹を呈し, 脳が破裂して出血するものもあった。一方PHT投与群では, 用量依存性に脳腫脹は軽減し, 最終的には無治療群に対し, PHT30mg/kg投与群および三剤併用群に有意差を認めた。Evans blueの漏出に関しては, 無治療群ではその大部分において広汎な色素の漏出を観察したが, PHTの投与量が多くなるに従い, 脳腫脹と同様に漏出程度が軽減した。無治療群に対し, 三剤併用群で有意差を認めた。PHT血中濃度の経時的変化については, 採血を行なった時間的範囲内で, 投与20分での血中濃度がどの群でも最高値を示し, PHT 7 mg/kg群では $7.6 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$, 10mg/kg群で $8.3 \pm 1.7 \mu\text{g/ml}$, 30mg/kg群で $40.9 \pm 8.1 \mu\text{g/ml}$ であった。その後2時間頃までは急激にその濃度は減少するが, 2時間以降は比較的安定した濃度を維持した。

考 察

PHTの虚血脳保護作用としては1: 酸素消費率の抑制作用, 2: 血流改善作用, 3: 興奮膜に対する膜安定作用などが挙げられているが, 本剤の作用機序は単一でなく, また多くの未知の部分も含まれていると考えられる。本実験結果よりPHTが脳虚血の治療剤として優れた効果を有し, free radical scavengerとの併用投与により著しく良好な脳保護作用を発揮することが判明したことは, 脳虚血急性期の治療の向上に役立つものと思われた。

審査結果の要旨

従来我々の教室では、脳動脈瘤手術時の血流一時遮断に対する脳保護物質として、また虚血性脳血管障害急性期症例に対し、血行再建術を施行するまでの間の虚血性変化の進行を抑制する目的で、mannitol, vitamin E, dexamethasoneの三剤併用投与を行ってきたが、本論文では抗けいれん剤のphenytoinに脳保護効果があることに着目し、これら3剤の混合液のうちdexamethasoneのかわりにphenytoinを使用し得る可能性を指摘したものである。

本論文の実験で用いた動物モデルは“完全虚血脳灌流モデル犬”と呼ばれ、脳の循環血流量(CBF)を自由自在に調節することが可能なモデルであり、虚血脳に対する薬剤の効果を判定するためには有用と思われる。また本実験で用いたレーザードプラー血流計は、送信ファイバーから組織に照射された低出力レーザー光が赤血球に当たり、その運動速度に比例したドプラー偏光を受けて反射されるのを受光ファイバーでとらえ、電気信号に変換後、演算回路で血流速度成分だけを抽出して血流値として表示するシステムであり、この方法により脳を露出することもなくプローブを硬膜上に置くことによりCBFの変化を鋭敏にかつ長時間安定して測定することが可能である。

薬剤の効果の判定指標として1) 血流再開後の脳波の変化、2) 脳腫脹の程度、3) Evans blueの漏出程度の3点につき検討しているが、脳波は脳虚血後の回復をみる際の有力な指標となりうる事が指摘されている。本実験において、脳波の回復程度とphenytoin投与量との間には用量依存性の関係が認められ、3剤併用ではきわめて良好な脳波の回復が得られることが判明した。さらに脳浮腫の抑制効果についても言及されている。

以上の結果から見て本研究は脳保護物質としてphenytoinが有用であり、臨床の場でも使用し得る可能性を示唆しており、今後の虚血性脳血管障害の治療に対し利するところ大であると考えられる。

以上の種々の点より本論文は学位授与に値するものと思われる。