

氏 名 (本籍) 蘇 慶 展

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 2 2 8 4 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 3 年 2 月 27 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 56 年 6 月 12 日
私 立 中 國 医 藥 学 院 医 学 部 卒 業

学 位 論 文 題 目 Histopathological studies of a new liquid embolization method using estrogen-alcohol and polyvinyl acetate —Experimental evaluations with a model of cortical arterial cannulation in the canine brain—

(新しい液体塞栓物質脳動脈注入の組織学的検討—イヌ脳表動脈カニューレーションモデルによる実験的研究—)

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 吉 本 高 志 教 授 小 暮 久 也

教 授 岩 崎 祐 三

論文内容要旨

【目 的】

脳神経外科領域での血管内手術の発展にともない、超選擇的な塞栓療法が可能となってきた。しかし、polyvinyl alcoholなど固体塞栓物質として期待されたisobutyl-2-cyanoacrylate (IBCA) には、再開通や組織毒性などいくつかの問題点が指摘されており、脳血管に応用可能な塞栓物質の開発が期待されていた。そこで本実験では、従来の塞栓物質の持つ欠点を克服し得る、脳血管の新しい液体塞栓療法として微小循環系を障害するestrogen-alcohol (E-A ; 結合型estrogen 20mgを25%ethanol 1 mlで溶解したもの) とアルコール可溶性ポリマーで100 μ 以上の血管を閉塞するpolyvinyl acetate (PVac) の併用を開発し、臨床応用してきた。今回はこれら液体塞栓物質の脳血管および脳組織に対する影響を独自に開発したイヌ脳表動脈カニューレーションモデルを使って病理学的に検討した。

【方 法】

体重8-13kgの雑種成犬を用い、右側頭・頭頂開頭にて中大脳動脈の皮質動脈を顕微鏡下に剥離、1.5Fのpolyethyleneカテーテルをautogradeにカニューレーションした。このカテーテルから以下の5群の薬剤を注入し、1, 4, 7, 42日後灌流固定し、病理学的に検討した。①生食群：(0.1ml/kg), ②E-A群 (E-A 0.1ml/kg), ③PVac群 (PVac 0.01ml/kg), ④併用群：E-Aを注入後、PVacを注入、⑤IBCA群：(IBCA 0.01ml/kg)。

【結 果】

①生食群：光顕上、脳梗塞は認められなかった。②E-A群：エストロゲン-アルコールでは、時間経過と共に末梢動脈から中枢側血管へ進展する血栓化が認められた。組織学的には明瞭な梗塞巣が1日目から認められた。しかし、一過性に血管周囲の白血球浸潤、軽度の出血も認められた。4-7日後には吸収を認め、異物反応、血管の再開通現象は認められなかった。③PVac群：1日目から明瞭な梗塞巣を認め、100 μ 以上の動脈系の閉塞が認められたが、軽度の白血球浸潤と出血も伴っていた。4-7日後には吸収を認め、異物反応はなかった。④併用群：細動脈から太い動脈までdiffuseな血管系の閉塞を認め、白血球浸潤は極軽度で異物反応、出血は認めなかった。上記の所見をまとめると、E-Aでは、時間経過と共に末梢動脈から中枢側血管へ進展する血栓化が認められた。4-7日後には200-300 μ レベルの太い動脈まで進展したが、一過性に、血管周囲の白血球浸潤、軽度の出血も認められた。一方、PVac注入群では100 μ 以上の動脈系の

閉塞が認められたが、4－7日後には吸収され、軽度の白血球浸潤、出血も伴っていた。異物反応、再開通は認められなかった。更に、E－AとPVac併用注入では、上記2剤の併用効果が認められ、細動脈から太い動脈までdiffuseな血管系の閉塞が得られた。しかも、上記2群とは異なり、白血球浸潤は極軽度で、出血も認められなかった。また、この併用群も含めて上記3群では、再開通やGiant cellなどの異物反応は認められなかった。しかし、⑤IBCA群では、塞栓後早期には、中等度の白血球浸潤と出血を伴うことが示され、更に、42日後の慢性期には、Giant cellを伴う異物反応や一旦閉塞した血管の再開通現象は、組織学的に証明された。

【結 論】

①イヌ脳表カニューレションモデルを用い、エストロゲン－アルコール（E－A）、ポリ酢酸ビニル（PVac）および両者の併用（E－AとPVac）による塞栓効果を病理学的に検討した。②E－Aは微小循環系をPVacはより太い動脈系を閉塞し、両者の併用によりdiffuseな塞栓効果が得られた。いずれの群でも再開通、異物反応は認めなかった。閉塞された血管周囲のfibrosisはPVac群で一部に認められ、併用群でdiffuseであった。③IBCA群では、中程度の白血球浸潤と出血を認め、異物反応、再開通も認められた。④本研究により、E－AとPVacの併用療法が、これまでの固体、液体塞栓療法の見られない優れた特徴（diffuseな塞栓効果、カテーテルと接着せず、取り扱いが容易、再開通を起こさず、塞栓後の組織反応が少ない、など）を持っていることが、イヌ脳動脈の組織学的検討を通じて証明された。⑤本研究は以下の点で独自であると考えられる。まず、脳血管および脳組織に対する新しい液体塞栓療法の効果を独自に開発したイヌ脳表動脈カニューレションモデルを使って病理学的に検討していることである。本モデルは、今後も同様な目的に広く応用可能である。また、液体塞栓材料として、注目されたIBCAと比較していることである。⑥E－AとPVacの併用は、安全かつ確実な塞栓療法として、脳血管に対しても応用可能と考えられた。

審査結果の要旨

脳神経外科領域において脳血管内手術は、めざましい発展を遂げつつある。現在まで全身麻酔下に開頭手術を行っていた脳血管障害や脳腫瘍の一部の症例は、より侵襲の少ない方法、超選択的な塞栓療法により治療が可能となり、その適応も拡大されている。しかし、この血管内手術に用いられる塞栓物質に関しては、polyvinyl alcoholなど固体塞栓物質では有効な塞栓効果を得られず、また液体塞栓物質として開発されたisobutyl-2-cyanoacrylate (IBCA) には、再開通や組織毒性などいくつかの問題点が指摘されており、より臨床応用の容易な、理想的な塞栓物質の開発が期待されていた。

著者は、従来の塞栓物質の持つ欠点を克服し得る、脳血管の新しい液体塞栓療法として微少循環系を障害するEstrogen-Alcohol (E-A ; 結合型estrogen 20mgを25%ethanol 1mlで溶解したもの) とアルコール可溶性ポリマーで100 μ 以上の血管を閉塞するPolyvinyl acetate (PVac) の併用を開発し、イヌ脳表動脈カニューレションモデルを用いてその有効性を病理学的に検討している。

その結果、E-A及びPVac併用群では、血管系は、細動脈から太い動脈までdiffuseな閉塞が認められ、また、周囲脳には白血球の浸潤は極軽度で、異物反応、出血も認められなかった。さらに42日目の慢性期の観察において、血管の再開通現象は認められなかった。これらの効果はE-A単独群、PVac単独群、また同時に行なった従来の塞栓物質、IBCA群に比し優れていた。

本研究により、E-AとPVacの併用療法は、脳血管の再開通を起こさず、十分な塞栓効果が得られ、さらに塞栓後の組織反応が少ないことが明らかにされた。本剤はすでにカテーテルと接着せず、取扱いが容易、などこれまでの固体、液体塞栓物質に見られない優れた特徴が明らかにされており、著者らのdiffuseな塞栓効果を併せると理想的な脳塞栓物質の可能性がある。

以上、本研究の理想的な脳塞栓物質の開発により、多くの疾患が脳血管内手術による塞栓療法の対象となりうるものと思われる。本研究は独創的で、実験的データとして価値があり博士論文に値すると考える。