【202】

氏　名（本籍）	秋島信二（東京都）（あきしましんじ）
学位の種類	博　士（医　学）
学位記番号	博甲第 3462 号
学位授与年月日	平成 16 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	**放射光血管撮影による末梢動脈の可視化に関する実験的検討** －側副血行、喫煙・寒冷に対する反応性の検討－

主　査	筑波大学教授	医学博士	中山凱夫
副　査	筑波大学助教授	医学博士	斎田幸久
副　査	筑波大学講師	医学博士	大塚定徳
副　査	筑波大学講師	博士（医学）	谷中清之

論文の内容の要旨

（目的）

四肢末梢血管病変における末梢性循環不全は，難治性の臨床像を呈することが多い。その病態には，細動脈以下の微小循環も関与しているとされているが，その科学的根拠は十分ではない。従来からのX線管球を光源とする血管造影法では，血管径約 200μm 程度の描出が限界であるが，放射光を用いる新しい血管撮影法は血管径 100μm 以下の微小循環の描出を可能にし，細動脈レベルの循環動態を把握するのに適している。著者は，放射光によるラット微小血管の描出を行い，虚血モデルの検討，さらに末梢循環不全の増悪因子として喫煙・寒冷負荷を行い，血管径 100μm 以下の細動脈を中心に微小血管径変化の描出，定量化を目的とした。

（対象と方法）

実験 1；高エネルギー加速器研究機構の放射光と高感度 CCD カメラ撮像システムによる新しい血管撮影装置にて，正常ラット（Wistar 系）の後脚動脈の撮影を行い，最小描出血管径の計測を行った。次にラット後脚（鼠径部）に虚血を作成し，虚血領域での血流状態について微小血管レベルでの検討を行った。その対照として，従来法での後脚動脈撮影も行った。

実験 2；ラットに 5 分間の喫煙を負荷し，後脚末梢の動脈造影を，負荷前・負荷直後・負荷終了後 15 分の 3 回行った。撮影された血管を，血管径により 3 群（Ⅰ群：100μm 未満（n=27），Ⅱ群：100μm 以上 200μm 未満（n=60），Ⅲ群：200μm 以上（n=37））に分類し，検討を行った。

実験 3；後脚末梢に寒冷スプレーでの寒冷負荷を行い，負荷前・負荷直後・負荷後 15 分の 3 点で，ラット後脚足部の動脈造影を行った。血管径により末梢動脈を 2 群（Ⅰ群：100μm 未満（n=15），Ⅱ群：100μm 以上（n=60））に分類し検討を行った。

(結果)

実験1;①放射光によるラット後脚動脈造影での最小描出血管径は,約40μmであった。②従来法によるラット後脚動脈造影の最小描出血管径は約250μmであった。③ラット後脚虚血モデルでは，虚血領域において側副血行路と考えられる多くの迂回血管の拡張を認めた。また，同部位では血管径約50～70μmの直線的なものと血管径約100μmの蛇行し，分枝を認めない2種類の微小血管が認められた。直線的な血管は，非虚血ラットにおいても認められたが，蛇行した血管は虚血処置後1ケ月以降のラットにのみ認められた。

実験2；①ラット末梢動脈は喫煙負荷により収縮した。この収縮は負荷終了後15分では，全体として前値に戻る傾向を示した（負荷前vs負荷直後：164 ± 74μm VS 118 ± 41μm（p<0.00001），負荷直後vs負荷終了後15分：118 ± 41μm VS 171 ± 120μm（p<0.00001），負荷前値vs負荷終了後15分：164 ± 74μm vs 171 ± 120μm（NS）。②Ⅱ，Ⅲ群では喫煙負荷による血管の収縮率は血管径が大きいほど大きかった（Ⅱ群：78 ± 15%，Ⅲ群：63 ± 12%），Ⅰ群では有意な血管収縮は認められなかった。(96 ± 11%)。③負荷終了後15分では,Ⅲ群では負荷前に比し有意な血管径の拡張を認めた(113 ± 36%)が,Ⅰ・Ⅱ群では負荷前値に戻る傾向のみで，拡張は認められなかった（Ⅰ群：98 ± 8%，Ⅱ群：87 ± 17%）。④Ⅰ群では，負荷直後，負荷後15分における変化は最も小さく，喫煙負荷による変化はほとんど認められなかった。

実験3；①本研究で用いた寒冷負荷方法では，血管は拡張し，負荷後15分には負荷前値に戻る傾向を示した（負荷前vs負荷直後：157 ± 54μm vs 243 ± 82μm（p<0.00001），負荷直後vs負荷後15分：243 ± 82μm vs 187 ± 62μm（p<0.00001），負荷前vs負荷後15分:157 ± 54μm vs 187 ± 62μm（p<0.00001）。②この寒冷負荷拡張率は，100μm未満の血管群（Ⅰ群）において著明であった（Ⅰ群vs Ⅱ群，214 ± 34% vs 149 ± 37%，(p<0.00001)。③負荷後15分においても両群には有意差がみられ（Ⅰ群vs Ⅱ群，155 ± 28% vs 115 ± 20%（p<0.00001），Ⅰ群はⅡ群より拡張していた。

(考察)

実験1；虚血操作後の側副血行には多様性が認められ，特に虚血領域で認められた2種類の特徴的な微小血管にも形態，出現時期などにおいて違いがあると考えられた。これらの相違についての組織学的，成因的の解明には，病理組織における解析，検討が必要であると思われる。

実験2；喫煙負荷によるラット後脚末梢動脈収縮において，血管径100μm未満の血管はそれ以上に比べ，負荷による血管作動性変化が極めて小さかった。喫煙による血管作動は血管径100μm以上の血管に発現していることが,放射光によって確認された。preliminary studyである外因性NO供与の実験により，この血管作動の機序は，血管内皮由来のNOによる血管拡張作用の喫煙による障害が関与していることの可能性が示唆された。

実験3；寒冷負荷による血管作動性変化の機序は，神経終末末端からの神経伝達物質分泌の低下，およびエネルギーを必要とする各代謝反応の遅延により，血管収縮作用の減弱，消失がもたらされる説，神経反射による説などが考えられた。

(結論)

1．末梢循環障害の増悪因子である，喫煙，寒冷による末梢細動脈の血管径変化を，放射光による新しい血管撮影法によって，動物実験において画像化（可視化）することが可能であった。

2．放射光による血管撮影法は，微小血管の変化をin vivo，real time，wide visionに検証でき，血管作動の機序の解明の一助となる可能性を示すことができた。

審 査 の 結 果 の 要 旨

血管病変による四肢末梢の循環不全による壊死や潰瘍形成は，高齢化や食生活の変化に伴い，今後は急増するものと推測されている。しかし，その病態，特に細動脈以下の微小循環についてはまだ解明されていない部分が多い。

本論文は最新で，全国でも数の少ない機器である放射光設備を用いて，実験動物の虚血下肢の微小血管の状態や変化と，人における増悪因子の喫煙や寒冷負荷による微小血管の変化の定量化を目指したものである。機器の特性を利用して生体でリアルタイムに，これまでの方法よりもはるかに微細な血管の変化を捉えており，統計的にも意味のある結果を得ている。人における病態の解明に手がかりを与えるもので高く評価される。

よって，著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。