

氏名(本籍)	うんのひでや 海野英哉(三重県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博甲第2,165号		
学位授与年月日	平成11年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
学位論文題目	ウサギ脊髄虚血モデルにおける1-Aminocyclopropane carboxylic acid (ACPC) の脊髄保護効果に関する検討		
主査	筑波大学教授	医学博士	能勢忠夫
副査	筑波大学教授	医学博士	岡戸信男
副査	筑波大学教授	医学博士	田中直見
副査	筑波大学助教授	医学博士	筒井達夫

論文の内容の要旨

胸腹部大動脈瘤の手術は、心臓血管外科領域の中でもきわめて侵襲が大きく、かつ手術危険率の高い手術である。手術を困難にする最大の要因は、多数の腹部主要動脈および脊髄支配動脈 (artery of Adamkiewicz) の術中虚血対策にある。胸腹部大動脈瘤手術後の下肢対麻痺は脊髄虚血に起因する回復困難な悲惨な術後合併症であるが、今なお有効な予防手段が確立されていない。そこで本研究では、ウサギ腹部大動脈遮断により脊髄虚血モデルを作成し、グルタミン酸受容体拮抗薬である1-Aminocyclopropane carboxylic acid (ACPC) の脊髄保護作用を神経学的・病理学的に評価し、さらにアポトーシスの関連について検討を加えた。

(対象と方法)

New Zealand white rabbit 体重2.5~3.1kg, 21羽

- (1) 全身麻痺下気管内挿管し人工呼吸器管理とする。
- (2) 心電図, 動脈圧, 直腸温をモニターする。
- (3) 右側臥位に固定し, 左側腹部切開し後腹膜アプローチで腹部大動脈および両側総腸骨動脈に到達。
- (4) 全身ヘパリン化後, 腎動脈下腹部大動脈と両側総腸骨動脈を遮断。
- (5) 遮断分節化された腹部大動脈内へ薬剤を直接注入する。
- (6) 30分後に遮断を解除し閉腹。
- (7) 30時間後にTarlov scoreにて下肢筋力を神経学的に5段階評価する。
(score 0: 完全対麻痺~score 4: 正常)
- (8) 犠牲死後, 腰髄を摘出してhematoxylin-eosin染色を行い組織変化を観察する。
- (9) 組織切片の一部を免疫組織染色し (TUNEL法), アポトーシスの発現を観察する。

薬剤投与量は以下の通りとした。

1. 生理食塩水投与群 (コントロール群) n=6
2. ACPC 60mg/kg投与群 n=2
3. ACPC 30mg/kg投与群 n=1
4. ACPC 20mg/kg投与群 n=6
5. ACPC 10mg/kg投与群 n=6

(結果と考察)

1. 神経学的評価

生食投与群（コントロール群）では6羽中5羽に完全対麻痺を認めた。ACPC60mg/kgおよび30mg/kg投与群は、いずれも全身痙攣を起こし死亡した。ACPC20mg/kg投与群は6羽中3羽が痙攣を起こし死亡したが、痙攣を起こさなかった残り3羽はすべて正常な下肢筋力であった。ACPC10mg/kg投与群では痙攣は認めず、6羽中4羽は下肢筋力は正常であり、残り2羽に軽度～高度の下肢筋力低下を認めたが、完全麻痺は生じなかった。（下表）ACPC10mg/kg投与群の下肢筋力は、コントロール群に比べ統計学的に有意に良好であった。

【神経学的評価】

Tarlov score	生食投与群* (n=6)	ACPC 投与群			
		60mg/kg (n=6)	30mg/kg (n=6)	20mg/kg (n=6)	10mg/kg* (n=6)
0 (対麻痺)	5	0	0	0	0
1	0	0	0	0	1
2	0	0	0	0	0
3	1	0	0	0	1
4 (正常)	0	0	0	3	4
痙攣：死亡	0	2	1	3	0

P<0.01：Mann-Whitney's U test

2. 病理組織変化（HE染色）

生食投与群（コントロール群）で完全対麻痺となったウサギの下位腰髄の病理組織では、灰白質全体に高度のnecrosisを認めた。一方ACPC10mg/kg投与群、下肢筋力正常例のウサギの腰髄組織には、明らかな病理組織変化は認めなかった。コントロール群、軽度下肢筋力低下例では、灰白質の一部に正常組織と壊死組織の混在を認めた。

3. 免疫組織化学的検討（TUNEL法）

ACPC10mg/kg投与、下肢筋力正常例ではTUNEL陽性細胞はまったく認めなかった。生食投与群（コントロール群）、対麻痺例の下位腰髄では全般的にはnecrosisに陥った灰白質の中に多数のTUNEL陽性細胞を認めた。

以上により

1. 神経学的所見、及び病理組織所見（HE染色）から1-Aminocyclopropane carboxylic acid (ACPC)には虚血脊髄保護効果があると結論された。

2. 虚血性脊髄障害にはアポトーシスが関与し、ACPCはその発現を抑制する可能性が示唆された。

審査の結果の要旨

胸腹部大動脈瘤の手術に際して最も大きな合併症は術中に起こる脊髄の虚血性変化である。本研究はウサギ腹部大動脈遮断により脊髄虚血モデルを作成し、グルタミン酸受容体拮抗薬である1-Aminocyclopropane carboxylic acid (ACPC)の脊髄保護作用を検討した研究であり、臨床的に大いに期待が持たれる研究である。特に着眼点が大いに評価に値する。今後臨床応用に向けて細部をつめることによりその期待は現実のものとなろう。

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。