

氏名(本籍)	たぶちけいじ	田 渕 経 司 (茨 城 県)
学位の種類		博 士 (医 学)
学位記番号		博 甲 第 2400 号
学位授与年月日		平成12年3月24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		The effects of mannitol upon cochlear dysfunction induced by transient local anoxia (一過性局所虚血による蝸牛機能障害に対するマンニトールの効果)
主 査	筑波大学教授	医学博士 吉 田 薫
副 査	筑波大学教授	医学博士 工 藤 典 雄
副 査	筑波大学教授	歯学博士 吉 田 廣
副 査	筑波大学助教授	医学博士 伴 野 悠 士

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

蝸牛機能の維持には能動的好気性代謝を必要とし、内耳の一過性虚血は急性の聴覚障害の一因となることが示唆されてきた。一過性虚血後の蝸牛機能の変化については以前よりの検討にもかかわらず、未だに十分には解明されていない。特に、虚血の持続時間と機能障害の強さの量的関係および虚血後の機能回復の過程については系統的な解析がなされていない。マンニトールはヒドロキシルラジカルの捕捉作用を有し種々の臓器において虚血性障害に対し保護効果を有することが報告されている。したがって、虚血による蝸牛機能障害を軽減させ得る候補の一つと考えられる。本研究では、内耳一過性虚血による蝸牛機能の変化を蝸牛神経複合活動電位 (compound action potential : CAP) の閾値を指標として解析し、虚血持続時間の効果および血流再開後の機能回復の時間経過を明らかにすること、および虚血性蝸牛機能障害に対するマンニトールの保護効果の有無を明らかにすることを目的とした。

(対象と方法)

実験動物としてハートレー系白色モルモットを使用した。ペントバルビタール麻酔下に気管切開し、塩化スキサメトニウムにて筋弛緩を得た後、人口呼吸管理下に実験を行った。外頸静脈にカテーテルを挿入し薬剤投与、捕液に用いた。実験中は心電図、総頸動脈血圧をモニターし、直腸温を37℃に保った。内耳一過性虚血は、頸蓋底部骨を削開し、内耳孔付近でフックにて迷路動脈を圧迫することにより起こした。内耳血流計測にはレーザードップラー血流計を用いた。蝸牛内リンパ電位 (endocochlear potential : EP) は150mM KClを充填したガラス電極を正円窓經由で基底回転中央階に刺入し測定した。CAPは銀塩化銀電極による正円窓誘導で測定し、測定周波数は2～16kHzとした。刺激音は立ち上がり・立ち下がり時間1 msec、持続時間10msecの tone burst を用い、10 μ V の CAP 誘発に必要な音圧を閾値とした。110dB SPL の音圧で10 μ V の CAP を誘発できない場合は便宜上115dB SPL として計算した。

(結果)

1. 内耳血流の遮断を確認するため、虚血時のEPの変化を計測した。虚血中EPは典型的な血流遮断像を呈した。また、虚血中の蝸牛血流量は第7, 8脳神経と共に迷路動脈を切断した場合の血流量と差が無く、完全な血流遮断が確認された。
2. 内耳一過性虚血の蝸牛機能に与える影響について検討するため、無治療虚血負荷群において、5, 10, 15, 20, 30, 60分間の虚血後の虚血前値に対するCAP 閾値上昇を調べた。虚血解除後20分において、5分虚血負荷群ではCAP 閾値に変化を認めなかったが、10分以上の虚血負荷群では有意なCAP 閾値の上昇を認めた。虚血時間が長くなるにつれCAP 閾値上昇は増大し、60分虚血負荷群ではCAPはほぼ消失した。また、20分及び30分虚血負荷群では、CAP 閾値上昇は虚血解除後20分に比べ4時間後には軽減する傾向を示した。
3. マンニトールの虚血性障害に対する保護効果について検討した。早期投与群では、15, 30, 60分間に虚血の後、10ml/kgのマンニトールを虚血解除時に静注し、後期投与群では30分間の虚血の後、虚血解除後20分に10ml/kgのマンニトールを投与し、虚血解除後4時間でのCAP 閾値上昇を生理食塩水投与及び無治療虚血負荷群と比較した。

マンニトール早期投与群では15分虚血負荷群、30分虚血負荷群において有意なCAP 閾値上昇の改善を認めたが、60分虚血負荷群においては保護効果は認められなかった。後期投与群（全て30分虚血負荷）においても有意な保護効果を認めた。

(考察)

本研究の結果は、内耳の虚血性障害の程度が虚血持続時間に強く依存することを示している。特に、60分の虚血は蝸牛機能のほぼ完全な消失を招き、少なくとも4時間まで回復が認められなかったことから、早期の治療が重要な意味を持つと考えられる。また蝸牛虚血再灌流障害においてヒドロキシルラジカル捕捉剤であるマンニトールが有効であった。脳虚血では電子スピン共鳴法による活性酸素量の計測により、活性酸素の産生は虚血解除後約5分にピークが認められると報告されている。したがってラジカル捕捉剤の有効性を高めるためには虚血後できるだけ早期の投与が必要と考えられる。本研究ではマンニトール効果を、虚血解除時投与群と、解除後20分投与群の2群について検討を加えたが、統計学的有意差を検出するには至らなかった。最適な投与時期の決定には、今後さらに広範な時間にわたっての解析が必要である。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、内耳一過性虚血による蝸牛機能の変化を、蝸牛神経複合活動電位 (CAP) の閾値を指標として解析し、10分以上の内耳虚血によりCAP 閾値は有意に上昇し、虚血持続時間の延長とともに機能障害も強くなること、60分の虚血は蝸牛機能のほぼ完全な消失を招くことを明らかにした。また、虚血の持続が15～30分の範囲、すなわち障害が最高度に達する前であれば、マンニトールにより蝸牛の機能障害が有意に軽減されることを示した。本研究で得られた、虚血の持続時間と機能障害の量的関係ならびに虚血後の回復過程に関する系統的な解析結果は、内耳虚血性障害の機序解明に必要な基礎データとして重要であり、またマンニトールの有効性を証明したことは治療の展望を開くものとして高く評価できる。

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。