

| | |
|-------------|--|
| 氏 名 (本 籍) | かめ ざき たか お 亀 崎 高 夫 (茨 城 県) |
| 学 位 の 種 類 | 博 士 (医 学) |
| 学 位 記 番 号 | 博 乙 第 1912 号 |
| 学位授与年月日 | 平成 15 年 2 月 28 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 2 項該当 |
| 審 査 研 究 科 | 人間総合科学研究科 |
| 学 位 論 文 題 目 | Increased levels of lipid peroxides as predictive of symptomatic vasospasm and poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage (くも膜下出血後の脳血管攣縮の予知) |
| 主 査 | 筑波大学教授 医学博士 榊 原 謙 |
| 副 査 | 筑波大学教授 医学博士 庄 司 進 一 |
| 副 査 | 筑波大学教授 理学博士 坂 内 四 郎 |
| 副 査 | 筑波大学助教授 博士 (医学) 櫻 井 武 |

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血はその半数が死亡する極めて重篤な疾患である。たとえ生存可能であっても続発する遅発性脳血管攣縮は、更にその予後を悪化させる。血管撮影上の脳血管攣縮の頻度は50%にも及び、約30%が症候性となるので、虚血障害に陥る前に早期発見に基づく早期の治療が必須である。一方、フリーラジカル反応による細胞障害が最近注目を集めつつある。くも膜下出血に続発する遅発性脳血管攣縮においても、くも膜下腔でのフリーラジカル反応が血管攣縮の発生に重要な関わりを持つことが示唆されつつある。特に血球溶解後に流出するオキシヘモグロビンが基質となり、フリーラジカル反応及び脂質過酸化を引き起こすとされている。フォスファチジルコリンとコレステリルエステルは生体膜の重要な構成要素であり、組織脂質の主な構成成分でもある。フォスファチジルコリン過酸化物(PCOOH)とコレステリルエステル過酸化物(CEOOH)は、これらのフリーラジカル過酸化反応の産物と見なされている。

本研究ではこれらの過酸化脂質が、くも膜下出血の患者の髄液中で検出可能か否か、またそれらの濃度と症候性脳血管攣縮の出現及び臨床的予後と関連があるかを検討した。

(対象と方法)

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血で、発症後24時間以内にクリッピング術を行った20例を対象とした。男性6例、女性14例で平均年齢55.5才であった。全例で顕微鏡下にクリッピング術を行い、くも膜下腔の血腫を早期に排出するためにスパイナルドレナージを設置した。神経学的症候は連日観察し、発症後7日目に脳血管撮影を施行した。症候性脳血管攣縮とは、血管撮影上血管の攣縮があり、かつ神経症状の憎悪をみるものと定義した。PCOOHとCEOOHの測定は、術後24時間以内と発症後6～7日目に、スパイナルドレナージより髄液を採取し、直ちに－80℃で凍結保存した検体で測定した。各種過酸化脂質は、Bligh & Dyer 法にて抽出後、化学発光高速クロマトグラフィー (HPLC) を用いて測定した。

(結果)

脳血管撮影上の血管攣縮は65% (13例)で見られ、40% (8例)が症候性であった。年齢・性別・入院時の神経学的重症度 (Hunt & Hess Grading), CT上の重症度 (Fisher grouping)と、症候性血管攣縮及び予後との相関はみられなかった。一方、発症48時間以内の髄液中のPCOOHとCEOOH濃度は、それぞれ 0.25 ± 0.40 , 0.19 ± 0.34 nmol/mlであった。発症48時間以内のCEOOH濃度は、症候性血管攣縮を呈した患者群において有意に高かった ($p = 0.002$)。またPCOOH濃度は、予後不良の患者群において有意に高かった ($p = 0.043$)。

(結論)

髄液中の過酸化脂質の測定は、症候性の血管攣縮の予知及び予後の推定に有用であった。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、くも膜下出血の症例に関して、急性期の髄液中の過酸化脂質濃度測定が症候性脳血管攣縮の発生の予知及び予後の推定に有用であることを示したものである。遅発性脳血管攣縮は、脳動脈瘤が手術や放射線学的にうまく治療された後でも、患者の予後を悪化させるため早期の予知が必要である。本研究ではドレナージされた髄液という、従来は単純に破棄されてきた臨床の検体から症候性血管攣縮の予測因子となりうる、過酸化脂質であるCEOOHレベルを検討した。髄液中にあるPCOOHは、直接血管攣縮に関わっている可能性は低いものの、神経組織の障害を強く反映している可能性が高い。これらの過酸化脂質の起源等を確かめることと、及び更に症例を重ねて本検査法の信頼性を増すことが、本研究の今後の課題である。本研究は脳外科領域の一級雑誌に掲載されており、日常臨床に忙殺される中、著者が詳細に検討を加えたものであり臨床的に大きな価値があると評価される。

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。