

氏名・(本籍)	中澤拓也(和歌山県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博士(論)第176号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成7年12月22日
学位論文題目	遅発性脳血管攣縮モデル犬における脳動脈の微細構造の経時的変化

審査委員	主査 教授	挾間 章 忠
	副査 教授	前田 敏 博
	副査 教授	半田 讓 二

論文内容の要旨

〔目的〕

くも膜下出血後遅発性脳血管攣縮を示す血管の微細構造の変化についてはいまだ一定の結論は得られておらず、実験動物においてもこれらの変化を十分な期間、経時的に追った研究はほとんどない。本研究では確立された犬のモデルを用い、攣縮血管の形態学的変化を長期にわたり経時的に検討し、その病理発生を明かにしようとした。

〔方法〕

体重10~15kgの雑種成犬を用い、大槽内新鮮自家血2回注入の遅発性脳血管攣縮モデルを作成した。初回の血液注入日を day 0とし、days 7、14、21、28に灌流固定を行い、脳底動脈を取り出して、光顕、走査電顕、透過電顕にて観察し、対照群と比較検討した。

〔結果〕

血管径は day 7と day 14において対照群と比較して有意 ($p < 0.01$) な減少を示し、day 7で最小となった。

光顕所見の経時的変化では、対照群の内皮細胞は扁平、内弾性板は環状、中膜平滑筋も紡錘形で規則正しい配列を示した。実験群では day 7では内膜、内弾性板にひだ形成を認め、中膜平滑筋の形態は不均一となった。day 14ではそれらの変化がさらに強くなり、内膜は肥厚したが、day 21、day 28と日を追って対照群に近い形態に復帰してきた。

走査電顕所見の経時的変化では、対照群では内皮細胞は平滑で紡錘形を呈し、敷石状配列を示した。実験群ではひだ形成、内皮細胞表面の噴火口様の陥凹、架橋状構造が day 7から認められ、day 14、day 21と強くなり、day 28には減少した。内皮細胞の脱落や亀裂はほとんど認められず、血小板の凝集および内膜への付着も散見されるのみであった。

透過電顕所見の経時的変化については、対照群ではほぼ平滑で細胞小器官や飲小胞を多数持つ内皮細胞を認め、中膜は細胞膜直下に小胞を持ち、ほとんどが胞体の大部分を筋細線維が占める平滑筋細胞より構成されていた。実験群では、day 7で内皮細胞の膨隆と内膜の肥厚がみられ、内弾性板はひだ形成を示し、平滑筋細胞は不整形を示した。day 14になると、内膜の肥厚は増強し、平滑筋はさらに不整形となって細胞小器官は増加し、基底膜は肥厚し、細胞間隙は広くなった。day 21にはこれらの変化はやや改善し、かわって膠原線維が増加してきたが、平滑筋細胞間はまだ広がった。day 28になると、対照群に近い形態となったが、膠原線維は増加したままにとどまった。筋細胞壊死は全期間を通じてほとんど認められず、一部にリソソームを多数持つ平滑筋細胞を認めた。また、マクロファージの出現はなかった。

〔考察〕

この実験的攣縮血管の経時的観察では、形態学的に内皮細胞の透過性の亢進による浮腫性変化が主で、これも28日目にはほぼもとの形態に復し、概して血管壁の変化は可逆性であり、少数例のヒト剖検例での報告と著しく異なり、中膜筋細胞壊死等の不可逆性変化はほとんど

認められなかった。

しかし、このモデルでの血管径は day 7 で最小となり、ヒトでの経過とよく一致していた。

第2週目の形態学的変化が最も強度ではあるものの、内皮下の拡大、中膜平滑筋の基底膜の肥厚、平滑筋細胞間隙の増大などの浮腫的变化が認められたにすぎず、それほど強い変化ではなかった。これらの浮腫性変化は内皮細胞に種々の変化が認められることより、内皮細胞の透過性亢進によるものと考えられた。

また、走査電顕で認められた内皮細胞の噴火口様陥凹は内皮細胞内の空胞が破れて陥凹したもので、虚血等による非特異的所見ともいわれている。さらに、これら内皮細胞の退行性変化が血管径の変化よりもピークが遅れることから、認められた形態学的変化は虚血によるものであり、攣縮血管内外からの酸素供給の低下が原因と考えられ、もしこの虚血が軽度にとどまれば、攣縮血管は膠原線維の増加のみでほぼ元の形態に復し得ると思われる。すなわち脳血管攣縮早期における攣縮部の血流改善、内腔の拡張が得られれば、これは増殖型血管症への移行を防止するにあたり有効であることが示唆された。

day 14 にリソソームを多数含む平滑筋細胞が認められた。内皮細胞の膜動輸送が亢進すると、リソソーム酵素の活性増強が起こるが、内皮細胞間に排泄されると、結合装置が障害され、脳血管閥門の破綻をきたし、内膜の透過性は亢進する。内皮細胞の透過性亢進により血清成分の中膜への侵入をきたすと、リソソーム内で消化しようとするが、この際に活性化された種々の分解酵素が細胞障害性に働き、その結果として退行性変化、あるいは壊死に至る。リソソームの活性化が攣縮血管の筋細胞壊死に関与していると推察された。

〔結 論〕

遅発性脳血管攣宿の形態学的変化は、攣縮血管への酸素供給低下により内皮細胞に虚血が生じ、それにより内膜の透過性が亢進し、内膜下、中膜に浮腫的变化を招き、引き起こされると考えられた。また、中膜筋細胞壊死にはリソソームの関与が示唆された。

論文審査の結果の要旨

くも膜下出血後遅発性脳血管攣宿を示す血管の微細構造の変化についてはいまだ一定の結論は得られておらず、実験動物においてもこれらの変化を十分な期間、経時的に追った研究はほとんどない。本研究は確立された犬の実験モデルを用い、攣縮血管の形態学的変化を長期にわたり経時的に検討し、その病理発生を検討したものである。

1) イヌ自家血大槽内2回注入による遅発性脳血管攣縮モデルを用いて、初回注入から7、14、21、28日目に脳底動脈を取り出し、血管径および微細構造の変化を検討した。脳底動脈血管径は7日目に最小となり、以後次第に元の血管径に復し、ヒトでのくも膜下出血後の血管径の変化とよく一致することが明らかとなった。

2) 形態学的変化としては内膜、内弾性板のひだ形成、内皮細胞内の空胞増加、内皮表面の陥凹が観察され、内皮細胞傷害が示唆された。さらに内皮下部分の拡大、中膜平滑筋細胞基底膜の腫大、中膜の細胞間隙拡大が認められ、これらは血管径が最小になる時期より遅れて14日目に最も強く認められ、浮腫性変化と考えられた。ヒトでよく報告されている平滑筋細胞壊死などの強い変化はほとんどなかった。また、14日目にリソソームを多数含む平滑筋細胞が認められ、28日目には膠原線維の増加はあるもののほぼ元の形態に復することが明らかになった。

3) 以上の所見から、攣縮血管内外からの酸素あるいは栄養供給の低下により、内皮細胞傷害が引き起こされ、内膜の透過性が亢進し、血管壁の浮腫性変化をきたすことが示唆された。また、その結果としてリソソームの活性増強が起こり、これが中膜平滑筋細胞壊死に至る重要な役割を果たす可能性が示された。

本研究は、攣縮脳血管の病理発生を明らかにした点で意義が深く、博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。