

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

植草啓之より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2680 号

学位申請者 : うえ 植 くさ 草 ひろ 啓 ゆき 之

学位審査論文 : Hydroperoxide in internal jugular venous blood reflects occurrence of subarachnoid hemorrhage-induced delayed cerebral vasospasm

(内頸静脈中の hydroperoxide は、くも膜下出血に起因する遅発性脳血管攣縮の発生を反映する)

著 者 : Hiroyuki Uekusa, Chikao Miyazaki, Kosuke Kondo, Naoyuki Harada, Jun Nomoto, Nobuo Sugo, Masaaki Nemoto

公 表 誌 : Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 23(9):2217-2224, 2014

論文内容の要旨 :

【はじめに】

くも膜下出血後の遅発性脳血管攣縮(delayed cerebral vasospasm, 以下DCVS)は予後を決定する最も重要な合併症である。しかしながら、その病態はいまだ未解決であり完全に抑制する治療法も確立していない。過去の研究から、赤血球に含まれるオキシヘモグロビンから放出されるフリーラジカルが平滑筋細胞膜の脂質過酸化反応を引き起こし、その結果、calcium channel やprotein kinase C、Rho-kinase 等が活性化され、脳血管攣縮を引き起こす機序の一つになりうると報告されている。しかし、フリーラジカル自体の不安定な性質により、生体における酸化ストレスの評価は難しく、それを定量化した研究はまだ少ない。そこで、われわれは、酸化生成物の一つである hydroperoxide の濃度を簡易に測定することが可能な free radical analytical system (FRAS)を用いて、くも膜下出血症例における末梢動脈血、脳脊髄液、内頸静脈血の3検体の酸化ストレスを定量的に評価した。また、それらの hydroperoxide の値と、DCVS およびそれによる脳梗塞発症との関連を検討した。

【方法】

Hydroperoxide の測定は、Diacron-Reactive Oxygen Metabolites (d-ROMs) test を用いた。d-ROMs test 値は個体差が大きいため、第3病日の d-ROMs test 値をコントロールとして、第6病日の d-ROMs test 値の経時的変化率(d-ROMs 変化率)を検討

した。まず、第6病日でのDCVSの有無と、d-ROMs変化率を比較した。次に、各患者の最終的な経過によってDCVSを生じなかった群(A群)、DCVSを生じたが脳梗塞をきたさなかった群(B群)、DCVSを生じ、脳梗塞まで至った群(C群)に分け、その3群とd-ROMs変化率を比較した。

【結果】

対象症例は全20例であった。その内訳は年齢41-86歳、男性5例、女性15例で、WFNS分類では Grade III 4、Grade IV 9、Grade V 7例であった。d-ROMs変化率の基準となる第3病日にすでにDCVSをきたしている3例については、本検討から除外し、残りの17例で評価した。第6病日においてDCVSを生じた群(n=12)では、生じなかった群(n=5)に比較して、内頸静脈血のd-ROMs変化率が有意に高かった($p<0.01$)。次に、全臨床経過において、A群(n=4)、B群(n=6)、C群(n=7)の3群のd-ROMs変化率を検討したところ、内頸静脈血のd-ROMs変化率は、C群で最も高く、次いでB群、A群の順であった($p<0.01$)。末梢静脈および脳脊髄液のd-ROMs変化率は、DCVSの発生とは関係しなかった。なお、3群の年齢、性別、WFNS Grade、Fisher Grade、破裂型動脈瘤の部位、外科的治療の方法、Glasgow Outcome Scaleを比較したところ、明らかな差異を認めなかった。

【考察】

DCVSをきたしている症例における内頸静脈血のd-ROMs変化率は有意に高値を示していたことから、頭蓋内酸化ストレスとDCVS発生における高い関連性を認めた。すなわち、内頸静脈血のd-ROMs test値は、DCVS発生のマーカーとなり得ると考えられた。次に、くも膜下出血発症後早期のd-ROMs test値が、その後の脳梗塞の発症と相関するかについて検討した。すると、第6病日にDCVSをきたしたもののうち、それ以後に脳梗塞に至ったものは、脳梗塞をきたす前から内頸静脈血のd-ROMs変化率がより高く、くも膜下出血発症早期から酸化ストレスが高いという結果が得られた。これらのことは、頭蓋内酸化ストレスがDCVS発生に関与し、その程度の高いものほど、より重篤なDCVS発生を引き起こして脳梗塞に至ることを示していた。また、くも膜下出血発症後早期の内頸静脈血のd-ROMs test valueは、DCVSに起因する脳梗塞発症を予測するマーカーになり得ると考えられた。

【結語】

本研究から、くも膜下出血発症後早期に内頸静脈血のhydroperoxideの値が高いものほど、より重篤なDCVSを発生し、脳梗塞に至りやすいことが示された。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2680 号	氏 名	植 草 啓 之
学位審査担当者	主 査	岩 淵 聡
	副 査	藤 岡 俊 樹
	副 査	黒 田 優
	副 査	岩 崎 泰 雄
	副 査	武 城 英 明
<p>学位審査論文の審査結果の要旨 :</p> <p>くも膜下出血後の遅発性脳血管攣縮(DCVS)の発生要因として、くも膜下腔の血腫から溶出する oxyhemoglobin (oxyHb)の関与が指摘されている。OxyHb が methemoglobin に変換される過程で superoxide anion が放出され、superoxide anion は鉄イオンの存在下で反応性の高い hydroxyl radical を産生する (Haber-Weiss 反応)。こうして発生した活性酸素が、膜の不飽和脂肪酸の過酸化反応を誘発し、脳動脈に対して収縮性を示す脂質過酸化物が産生されることが血管収縮の一因と考えられている。くも膜下出血後に髄液および動脈壁中の脂質過酸化物が増加することは既に報告されているが、今回、著者らは Diacron-Reactive Oxygen Metabolites (d-ROMs) test を用いて、くも膜下出血症例における末梢動脈血、脳脊髄液、内頸静脈血内の hydroperoxide を定量化し、第 6 病日の内頸静脈血の hydroperoxide の上昇率が DCVS を来した症例で有意に高く、また上昇率が高い程、DCVS による脳梗塞に陥りやすいことを示し、DCVS に起因する脳梗塞発症を予測する指標になりうると結論付けた。</p> <p>平成 27 年 1 月 27 日 (火) 13:00~14:00 医学部 3 号館第 2 セミナー室において、藤岡教授、黒田教授、岩崎教授、武城教授、岩淵の出席のもと審査が行われた。岩崎教授は公務欠席のため書面審査を行った。研究概要説明の後に審査員より DCVS におけるフリーラジカルの出現は原因なのか結果なのか。Spasm の程度との相関は。通常の脳梗塞でも hydroperoxide は上昇するのか。DCVS における活性酸素の上昇に炎症性細胞由来のものは含まれていないのか。くも膜下出血の primary damage の影響はないのか。何故第 6 病日を選んだのか。などの質疑があったが、植草氏はこれらすべての質疑に対して的確に返答し、研究の限界・課題についても言及した。</p> <p>本研究において、くも膜下出血後の DCVS と内頸静脈血の hydroperoxide の上昇率との関連を指摘したことは新知見であり、DCVS による虚血巣の発症を予測しうる優れた論文と判定し、審査委員全員の一致で学位授与に相当すると判断した。</p>		