

学位論文題名

イヌ脳血管に対するバルーン血管形成術の実験的研究

学位論文内容の要旨

【目的】 近年脳血管に対してバルーンによる経皮的血管形成術が試みられるようになってきたが、バルーン血管形成術の脳血管に与える影響と効果についての基礎的研究は少なく、特に慢性期での変化はほとんど知られていない。そこでイヌ脳底動脈に対して実験的に血管形成術を施行し、放射線学的、組織学的所見を経時的に検討した。

【対象と方法】 雑種成犬20頭に対し、ペントバルビタル静注後気管内挿管し、人工呼吸下にフロセンおよび笑気により維持麻酔を行なった。ヘパリン投与後、エックス線透視下で大腿動脈から親カテテルを大動脈弓に、さらに子カテテルを頸部椎骨動脈に留置した。この子カテテルを介して、0.014インチガイドワイヤに結紮結合した1.5フレンチシリコン製バルーンカテテルを椎骨動脈から腹側脊髄動脈に挿入し、更に脳底動脈に進めて留置し、バルーン血管形成術を行なった。バルーンの拡張条件は3気圧1分間1回(6頭)、同3回(8頭)、同10回(6頭)であり、検討時期は、急性期例として血管形成術施行2時間後(6頭)、慢性期例として2週間後(8頭)および4週(6頭)である。

全例において血管形成術の前、直後、1時間後に脳血管造影を施行し、慢性期例では2週間後または4週間後に追加撮影し、血管径の変化を観察した。血管造影終了後グルタルアルデヒドにより脳の灌流固定を行ない、脳底動脈の血管形成術施行部分、非施行部分の双方から2ヶ所ずつ標本を採取し、厚さ4 μ mの血管横断切片を作成した。これらの標本につき、血管形成術施行部分と非施行部分との間で以下の比較検討を行なった。

- (1) 光学顕微鏡(ヘマトキシリン-エオジン染色、エラスチカ-マッソン染色)および透過型電子顕微鏡による組織学的観察。
- (2) 血管の全周に見られる内皮細胞核数、および中膜単位面積(0.1 mm²)あたりの平滑筋細胞核数の計測。
- (3) 血管形態の定量的解析。組織計測機TAS PLUSを用いて血管横断

切片の中膜面積 (AM) と血管内周 (LI) を測定し、これらを一定とする条件下で、内周が正円となった状態の動脈半径 ($RI = LI/2\pi$)、この半径に対する中膜の厚さ (DM) とその相対的厚さ (中膜相対厚: $TM = DM/RI \times 100, \%$)、内腔面積 (AL) を算出し、中膜面積、中膜相対厚、内腔面積につき検討した。

【結果】

(1) 放射線学的検討: 脳血管造影上、バルーンによる血管拡張率 (バルーン拡張率) は最大107%、最小8.3%、平均32.4%であった。血管形成術施行部位の狭窄が高頻度に認められ、血管形成術前血管径に対する血管形成術後血管径の割合は、直後は $-8.6 \pm 18.2\%$ 、1時間後は $-11.4 \pm 15.9\%$ 、2週間後は $-18.5 \pm 13.0\%$ 、4週間後は $-8.0 \pm 13.0\%$ と、すべての時期で減少していた。血管形成術直後から1時間後にかけての変化は、狭窄進行、狭窄改善、ほぼ不変とまちまちであり、一定の傾向は認められなかった。急性期の狭窄度と慢性期の狭窄度、拡張回数と血管径、またバルーン拡張率と血管径との間には明らかな関連は認めなかった。1時間後に10%以上の拡大を示したのはバルーン拡張率66% (拡張回数1回)、同107% (同10回) の2例だけであった。

(2) 組織学的検討

1) 急性期: 血管形成術施行部では、中膜の亀裂、血管壁の部分的菲薄化、血管内腔の狭小化、内弾性板の波状化、内皮細胞の脱落、中膜平滑筋細胞核のスクリュ-型コ-ク状の変形、軽度の血小板凝集などが認められた。一方、内膜の剥離、断裂などの所見は少なかった。

2) 2週間後: 血管形成術施行部では8例全例で中膜平滑筋細胞の減少、中膜線維化が認められ、1例に著明な壁在血栓を認めた。また、急性期と同様に血管狭窄と内弾性板波状化を認めた。一方、内皮細胞は非施行部とほぼ同様に見られた。

3) 4週間後: 2週間後と同様に平滑筋細胞減少と線維化が認められたが、その頻度、程度はともに軽減していた。1例において、上記平滑筋所見の血管形成術非施行部への進展が認められた。著明な壁在血栓は6例中1例に認められたが、狭窄や内弾性板収縮は2週間目より軽度であった。内皮細胞はほぼ正常に認められた。

全時期を通じて内膜の増殖性変化はほとんど認められなかった。また、以上の組織所見と拡張回数との間には明らかな関連は認められなかった。

(3) 組織計測学的検討

1) 内皮細胞核数：急性期では，血管形成術非施行部 115.0 ± 41.8 個に対し，血管形成術施行部では 21.8 ± 32.2 個と有意に減少していた ($p < 0.01$)。しかし，2週間後には非施行部 105.8 ± 18.0 個に対し施行部 103.5 ± 19.6 個，4週間後は施行部 118.2 ± 28.1 個に対し，非施行部 113.2 ± 24.9 個と，いずれも有意差は認められなかった。拡張回数10回群では内皮細胞はほとんど完全に消失し，他の2群より強い脱落の傾向が認められた。

2) 中膜平滑筋核数：急性期では血管形成術非施行部 218.8 ± 113.5 個に対し，施行部 193.1 ± 15.4 個と有意差を認めなかった。しかし，2週間後には非施行部 218.0 ± 26.5 個に対し施行部 127.9 ± 56.6 個と有意に少なく ($p < 0.03$)，4週間後にも非施行部 206.4 ± 13.8 個に対し施行部 154.0 ± 12.7 個と有意に減少していた ($p < 0.002$)。

3) 血管形態の定量的解析：急性期には中膜相対厚，中膜面積，内腔面積で両群間に有意差を認めなかった。2週間後では血管形成術施行部において内腔面積が有意に小であり ($p < 0.01$)，また中膜相対厚が有意に大であった ($p < 0.01$)。4週間後では，中膜相対厚は施行部で有意に大であった ($p < 0.03$) が，内腔面積には有意差が認められなかった。中膜面積にはすべての時期を通じて有意差は認められなかった。

【考察】 急性期に内皮細胞は高度に脱落し，中膜の損傷も生じるが，2週間目には内皮細胞はほぼ再生し，中膜も修復されたものと考えられた。血管狭窄が高頻度に見られたが，急性期ではバル-ンの血管壁伸展に対する中膜平滑筋の反応性収縮が，また慢性期では平滑筋の線維化による癒痕性の収縮が，その機序と考えられた。血管形態の解析からは，2週間後には線維化による内腔狭窄のため相対的な中膜肥厚がもたらされるが，4週間後には血行力学的圧力により狭窄自体は改善したものと考えられた。また血管形成術の効果の点では，低いバル-ン拡張率では何度行なっても有効ではなく，かえって血管攣縮を誘発する可能性があることが推測された。

【結論】 バル-ン血管形成術により，イヌ脳底動脈に種々の損傷や病的变化が発生した。急性期における反応性血管攣縮，慢性期における中膜の壊死と線維化，そして血小板付着や著明な壁在血栓形成は，血管形成術後の急性または慢性血管閉塞，あるいは超慢性期における平滑筋増殖による再狭窄につながる可能性があり，留意すべき所見と考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 阿 部 弘
副 査 教 授 安 田 慶 秀
副 査 教 授 宮 坂 和 男

学 位 論 文 題 名

イヌ脳血管に対するバルーン血管形成術の実験的研究

近年脳血管の動脈硬化性狭窄病変あるいはクモ膜下出血後血管攣縮に対して、バルーンによる血管形成術が試みられるようになってきている。脳血管は外弾性板を欠き、中膜が薄いなどの解剖学的特徴を有しているが、血管形成術の脳血管に与える影響についての基礎的研究は乏しい。そこでイヌ脳底動脈に対して血管形成術を施行し、その影響を検討した。

雑種成犬20頭に対し、1.5フレンチシリコン製バルーンカテテルを大腿動脈、椎骨動脈、腹側脊髄動脈経由で脳底動脈に留置し、バルーン血管形成術を行なった。バルーンの拡張条件は3気圧1分間1回、同3回、同10回であり、検討時期は急性期例として血管形成術施行2時間後、慢性期例として2週間後および4週間後である。

検討項目は、(1) 脳血管造影による経時的な血管径変化の観察(直後、1時間後、2週間後または4週間後)、(2) 顕微鏡による組織学的観察、(3) 血管形成術施行部位と非施行部位における内皮細胞核数、平滑筋細胞核数、並びに血管形態(中膜面積、内腔面積、半径に対する中膜相対厚)の組織計測学的比較検討、である。

脳血管造影上、すべての時期で狭窄が高頻度に認められ、特に2週間後に強かった。血管形成術直後から1時間後にかけて短時間に大きな血管径変動が見られた。バルーンによる血管拡張率（バルーン拡張率）は平均32.4%であったが、1時間後に10%以上の拡大を示したのは2例のみで、そのバルーン拡張率は66%（拡張回数1回）、同107%（同10回）と、他に比して大きかった。

組織学的検討では、急性期において中膜の亀裂、血管壁の部分的菲薄化、血管の狭小化、内弾性板の波状化、内皮細胞の脱落、中膜平滑筋細胞核のスクリュ-型コ-ク状の変形、血小板凝集などが認められた。2週間後、4週間後では中膜の亀裂、内皮細胞の脱落はほとんど見られず、かわって中膜平滑筋細胞の壊死、中膜線維化が特徴的所見であった。また2例に壁在血栓が認められた。この中膜変化は4週間後に軽減する傾向が見られた。

血管形成術施行部の組織計測学的所見としては、内皮細胞核数は急性期で有意に減少し、中膜平滑筋核数は2週間後、4週間後で有意に減少していた。血管形態の定量的解析では、急性期には有意差を認めなかったが、2週間後では施行部において内腔面積がより有意に小で、また中膜相対厚が有意に大であった。4週間後では、中膜相対厚は施行部で有意に大であったが、内腔面積には有意差が認められなかった。中膜面積にはすべての時期を通じて有意差は認められなかった。

以上の結果より、急性期に内皮細胞の脱落、中膜亀裂などの損傷性変化が生じるが、2週間目以降は内皮細胞はほぼ再生し、他の損傷性変化も修復されるものと考えられた。血管狭窄の機序としては、急性期では、短時間での血管径変動が大きかった

ことから中膜平滑筋の反射性収縮が、また慢性期ではその組織学的所見より平滑筋の線維化による癒痕性の収縮が、推測された。血管形態の解析から、2週間後には線維化による内腔狭窄と相対的な中膜肥厚がもたらされるが、4週間後には線維化もやや修復され、血行力学的圧力も加わって狭窄は改善したことが推測された。また、血管形成術の効果の点では、低いバルーン拡張率では拡張回数を増やしても有効ではなく、回数は少なくとも一定以上の拡張率が必要と考えられた。

バルーン血管形成術により、イヌ脳底動脈に種々の損傷や病的変化が発生することが明かとなった。特に急性期における血管攣縮、内皮細胞脱落、慢性期における中膜の壊死と線維化、そして壁在血栓形成は、脳虚血の発生につながり得る所見として重要な所見と考えられた。

口頭発表の審査会において、安田慶秀教授より対象とする血管病態、およびバルーン特性と血管拡張との関係について、また宮坂和男教授より血管狭窄が多く見られた理由について、質問がなされた。また、北畠顕教授より血管形成術直後の狭窄が機能的攣縮とする根拠、および冠動脈における増殖性変化と異なる理由が質問され、劔物修教授からはイヌの個体差、年齢差と血管反応性の関係、拡張率が重要であるとする根拠、病的血管における反応、再生した内皮細胞の形態と機能、などについての質問がなされた。更に寺沢教授より中膜断裂による慢性期の動脈瘤形成の可能性について、また大浦教授からは摘出血管による血管拡張度検討の可能性について、質問がなされた。これに対し、申請者は概ね妥当な回答を行なった。その後行なわれた安田、宮坂両副査教授との試問においても概ね適切な回答

がなされた。

本研究は、バルーン血管形成術がイヌ脳底動脈に対して急性期および慢性期において種々の病的変化を及ぼすこと、また血管拡張のために必要な要素を明らかにした点で有意義な研究と考えられ、学位授与に値する。