

氏名	あさえだ まさひろ 浅枝 正 浩
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第496号
学位授与年月日	平成17年 3月11日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	A non-enzymatic derived arachidonyl peroxide, 8-iso-prostaglandin F _{2α} , in cerebrospinal fluid of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage participates in the pathogenesis of delayed cerebral vasospasm (くも膜下出血患者の髄液におけるアラキドン酸の非酵素的過酸化 8-iso-prostaglandin F _{2α} は遅発性脳血管攣縮の成因に関与している)
学位論文審査委員	(主査) 大浜 栄作 (副査) 小川 敏英 渡辺 高志

学位論文の内容の要旨

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血では、発症後1週間前後で遅発性脳血管攣縮が高頻度に発生し脳梗塞の原因となって患者の予後を左右する。くも膜下血腫の溶血に由来するアラキドン酸の脂質過酸化物がこの遅発性脳血管攣縮の成因に関与していることが示唆されている。アラキドン酸の過酸化は酵素的過酸化と非酵素的過酸化の2つの経路によりなされるが、酵素的過酸化物に比し、非酵素的過酸化物の脳血管攣縮に及ぼす影響についての研究は極めて少ない。当教室の坂本らは、犬くも膜下出血モデルにおいて、アラキドン酸の非酵素的過酸化物の1つである8-iso-prostaglandin F_{2α} (8-iso-PGF_{2α})の髄液中濃度が脳血管攣縮の発生時期に一致して上昇することを報告している。本研究では、くも膜下出血患者の髄液中8-iso-PGF_{2α}濃度をくも膜下出血発症後経時的に測定し、遅発性脳血管攣縮の発生との関連を検討した。

方 法

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血患者34例(男性12人、女性22人;年齢41歳~91歳、平均62.7歳)を対象として、出血当日(Day0)から慢性期まで経時的に髄液を採取し、髄液中8-iso-PGF_{2α}濃度をCayman Chemical社のEIA kitを用いて測定した。CT-scanで遅発性脳血管攣縮による低吸収域を示した患者15人を攣縮群、示さなかった患者19人を非攣縮群として、両群を比較検討した。Mann-Whitney's U-testを用いて有意水準を5%とした。また、入院時の

Fisher 分類 2 群（びまん性出血または局在する血腫の厚さが 1mm 未満）4 人と 3 群（局在する血腫の厚さが 1mm 以上）29 人の髄液中 8-iso-PGF_{2α} も同様に比較検討した。対照として、脊椎症患者 9 例（男性 6 人、女性 3 人；年齢 33 歳～75 歳、平均 60.1 歳）より脊髄造影時に採取した髄液を同様に測定した。

結 果

攣縮群の髄液中 8-iso-PGF_{2α} 濃度は、Day0-2 では 42.4±37.1 (mean±SD pg/ml, n=12)、Day3-5 では 66.4±41.0 (n=14)、Day6-8 では 118.5±89.9 (n=15)、Day9-11 では 86.2±70.2 (n=11)、Day12-14 では 48.8±31.8 (n=10)、Day20 以降では 27.8±20.1 (n=7) であった。一方、非攣縮群では、Day0-2 では 24.8±12.0 (n=18)、Day3-5 では 25.7±15.2 (n=19)、Day6-8 では 47.5±52.3 (n=18)、Day9-11 では 56.7±72.0 (n=13)、Day12-14 では 34.2±53.1 (n=15)、Day20 以降では 20.1±18.2 (n=10) であった。Day3-5 と Day6-8 で、攣縮群が非攣縮群に比し有意に高値を示した。攣縮群の髄液中 8-iso-PGF_{2α} 濃度はくも膜下出血発症後上昇し、Day6-8 すなわち、遅発性脳血管攣縮が好発する時期にピークを示した。髄液中 8-iso-PGF_{2α} 濃度は Fisher 2 群と 3 群間で有意差は認めなかったが、くも膜下血腫量に依存する傾向を示した。

考 察

8-iso-PGF_{2α} は 1990 年に初めて報告されたアラキドン酸の非酵素的過酸化物である。これまでラットの脳軟膜血管収縮作用や、犬くも膜下出血モデルにおいて髄液中濃度が脳血管攣縮の発生時期に一致して上昇することが報告されているが、脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血患者の髄液中濃度についての報告はない。また、血管内皮細胞および血管平滑筋細胞の増殖作用、動脈硬化促進作用、用量依存性のエンドセリン-1 放出作用、8-iso-PGF_{2α} を含んだリン脂質の細胞膜機能障害作用なども報告されている。これらの動物および in vitro での研究とヒトくも膜下出血患者における本研究の成績、すなわち、攣縮群の髄液中 8-iso-PGF_{2α} 濃度はくも膜下出血発症後上昇し、遅発性脳血管攣縮の好発時期である Day6-8 にピークを示したことから、さらに、Day3-5 と Day6-8 では、攣縮群が非攣縮群に比し有意に高値を示したことから、髄液中 8-iso-PGF_{2α} はくも膜下出血患者における遅発性脳血管攣縮の有力な原因物質の 1 つと考えられる。

結 論

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血患者において、髄液中の 8-iso-PGF_{2α} は遅発性脳血管攣縮の有力な原因物質の 1 つであることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究はくも膜下出血患者 34 例の髄液中 8-iso-PGF_{2α}濃度をくも膜下出血発症後経時的に測定し、遅発性脳血管攣縮との関連を検討したものである。頭部 CT scan にて低吸収域（脳梗塞）を呈した攣縮群 15 例、示さなかった非攣縮群 19 例とを比較検討した結果、攣縮群の髄液中 8-iso-PGF_{2α}濃度は、くも膜下出血発症後上昇し遅発性脳血管攣縮の好発時期である 6-8 日後にピークに達すること、また発症後 3-5 日および 6-8 日後の髄液中 8-iso-PGF_{2α}濃度は非攣縮群より有意に高値を示すことを明らかにした。本論文の内容は、アラキドン酸の非酵素的過酸化物である 8-iso-PGF_{2α}がくも膜下出血患者の予後を左右する重篤な合併症である遅発性脳血管攣縮の原因物質の 1 つであることを示唆したものであり、明らかに学術の水準を高めたものと認める。