

氏 名	橋 本 信 夫 はし もと のぶ お
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	医 博 第 545 号
学位授与の日付	昭 和 55 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学位論文題目	実 験 的 脳 動 脈 瘤 の 誘 発

論文調査委員 (主 査)
教 授 濱 島 義 博 教 授 亀 山 正 邦 教 授 半 田 肇

論 文 内 容 の 要 旨

脳動脈瘤に関する基礎的、あるいは根治手術以外の治療法の効果に関する研究は脳動脈瘤の解剖学的、病態生理学的特殊性から多くの制約をうけてきた。さらにヒト以外の動物における脳動脈瘤は極めて稀とされている。ここに適当な動物モデルの必要性が痛感され、事実多くの試みがなされてきたが、動物に明らかな脳動脈瘤が誘発されたという報告はない。本研究においては、何らかの方法で脆弱化された脳血管に強い hemodynamic stress を負荷すれば locus minoris resistentiae の部分が破綻、膨隆する可能性があるという推論のもとに脳動脈瘤の誘発を試みた。

I) 実験 I

3 週齢から 6 ヶ月齢の SD rat に一側総頸動脈結紮、DOCA-食塩高血圧症、 β -aminopropionitrile (BAPN) の経口投与 (0.12%) を併用し、脳動脈瘤の誘発を試みた。2 ヶ月間に 55 匹中 6 匹に脳動脈瘤の発生をみた。うち 4 匹は脳動脈瘤破裂によるクモ膜下出血のため死亡した。本実験によって、ラット脳底部動脈に脳動脈瘤が誘発可能であることが明らかとなった。また動脈瘤誘発には成熟ラットの方が好都合と思われた。

II) 実験 II

高頻度誘発条件を検討した。雄 4 ヶ月齢 rat を用いて、上記 3 種の処置を行うことにより、5 ヶ月間に 30 匹中 11 匹に脳底部動脈の動脈瘤の発生をみた。なお BAPN 非投与群においても 10 匹中 1 匹に脳動脈瘤を認めた。本実験によって動物モデルとして使用するに十分な誘発条件を得た。

III) 病理所見

実験 I, II における誘発脳動脈瘤の肉眼及び光顕所見を検討した。脳動脈瘤は主に前交通動脈部、及び頸動脈結紮と同側の後大脳動脈近位部に発生した。形態的にはヒトの脳動脈瘤と類似しており、また比較的小型のものにおいては、血管分枝部からの発生が明らかなものも認められた。組織学的には、脳動脈瘤開口部で内膜は肥厚し、同部において内弾性板、中膜筋層は突然断裂、消失していた。動脈瘤壁は結合織を主体とし、血管壁構成要素を欠いていた。大型の動脈瘤においては、血栓化の傾向が著明で、また破裂

後のもの、狭動脈瘤を有するもの、などヒトの動脈瘤にみられる特徴的所見を有していた。

IV) 実験 III

各処置の意義、及び成因を究明するために種々の条件下に動脈瘤の誘発を行った。その結果、i) 頸動脈結紮+高血圧症が動脈瘤発生の必要条件である。ii) BAPN は動脈瘤発生頻度の向上に有効である。iii) 動脈瘤発生部位は頸動脈結紮によって規定される。すなわち一側頸動脈結紮によって動脈瘤は前交通動脈部及び反対側後大脳動脈に、両側頸動脈結紮によって、Willis 輪後半部に発生する。頸動脈結紮を行わない場合は動脈瘤は発生しない。iv) 高血圧症は、血管内圧上昇というよりも、高血圧症による種々の血管壁の変化という点で動脈瘤発生に関与していると思われる。以上のことが明らかとなった。

V) 結論

脳動脈瘤が rat 脳底部動脈に誘発可能となった。動脈瘤発生部位、病理所見、発生から増大、破裂あるいは血栓化に至る運命、発生頻度などの点から動物モデルとして適当と思われる。また誘発動脈瘤はその成因において hemodynamic stress の強い影響を受けていると判断される。

論文審査の結果の要旨

脳動脈瘤は動物にはきわめて稀なものとされており、チンパンジーの数例が報告されているにすぎない。また実験的に動物に脳動脈瘤を誘発されたという報告もない。本研究はとくに血管の脆弱化をはかった動物の脳血管に強い hemodynamic stress を負荷することにより、脳血管の局所が破綻、膨隆する可能性があるという仮説を立てて行われた。ラットに一側総頸動脈結紮、DOCA-食塩高血圧症および β -aminopropionitrile (BAPN) 投与を併用し、脳底部大血管に脳動脈瘤を誘発することに成功した。これらの脳動脈瘤は、その肉眼所見、血管分枝部との関係、発生から増大、破裂あるいは血栓化に至る運命、動脈瘤頸部で内弾性板、中膜筋層が突然消失し、動脈瘤壁は結合織より構成されていることなどの組織学的所見などヒトの脳動脈瘤と基本的に同様の所見を示すものであり、したがって脳動脈瘤の動物モデルとして適当なものと考えられる。さらに実験条件の改善を図り、高頻度・誘発条件を認定した。さらに実験を重ねることにより、以下のことが明らかとなった。1): 頸動脈結紮+高血圧症が動脈瘤誘発の必要条件である。2): BAPN は動脈瘤発生頻度を高める。3): 頸動脈結紮が動脈瘤の発生部位を規定する。すなわち、一側あるいは両側頸動脈結紮によりそれぞれ hemodynamic stress の増強する部位に動脈瘤は発生する。4): 雌雄差は認められない。

以上の研究は脳動脈瘤の実験モデルとして用いるもので、脳動脈瘤の成因、病態、治療に寄与するところが大きい。

よって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。