

氏名 (本籍)	郭 泰 彦 (韓国)
学位の種類	博士 (医学)
学位授与番号	乙 第 1008 号
学位授与日付	平成 7 年 11 月 15 日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Intra-arterial infusion of papaverine for the treatment of cerebral vasospasm
審査委員	(主査) 教授 山 田 弘 (副査) 教授 植 松 俊 彦 教授 藤 原 久 義

論文内容の要旨

クモ膜下出血後に生じる脳血管攣縮は、種々の治療法が発達した今日においてもなお、その予後を悪化させる最大の因子になっている。1984年にZubkovらが報告した脳血管攣縮に対するballoon angioplastyは、現在では有効な治療法として一般に認められつつある。しかしながら手技中の血管破裂の危険性やballoon catheterを誘導できる範囲に制約があることなどの問題点が存在する。申請者はこれに代わる方法として、内皮細胞非依存性の強力な血管拡張物質である塩酸パパベリン (PPV) を超選択的に動注することにより、攣縮血管を拡張させる方法を考案した。

【*in vitro*の実験系における血管反応性の測定】剖検時に得られたヒト脳血管リング標本を使用した*in vitro*の実験系において、クモ膜下出血後の脳血管とコントロール (非クモ膜下出血) 群の各種薬剤に対する血管反応性を比較した。クモ膜下出血後の脳血管においては、acetylcholineに対する弛緩反応すなわち内皮細胞依存性の血管拡張反応は消失していた。一方PPVに対する拡張反応に関しては、クモ膜下出血後の脳血管においてもコントロール群と同様に、 10^{-4} Mの濃度のPPVにより最大弛緩反応が得られた。ただし血管拡張に要する時間はクモ膜下出血群で約2倍に延長しており、PPVに対する反応性も幾分障害されている可能性が示唆された。

【対象】1990年8月から1994年12月の間に治療した破裂脳動脈瘤によるクモ膜下出血症例で、原則として早期手術によるクリッピングが完了したもののうち次に示す適応基準を満たした24症例 (60血管領域) を対象とした。

- 1) 新たに出現した神経症状があり、脳血管攣縮以外の原因を否定できること。
- 2) 人為的高血圧療法やhypervolemiaなどの既存の治療が無効であること。
- 3) CT上未だ低吸収域が出現していないこと。
- 4) 脳血管撮影にて当該領域に脳血管攣縮が存在すること。

【方法】局所麻酔下にtransfemoral approachにより手技を行なった。superselective catheterizationにはleak silicone balloon (Dow-corning社製) あるいはTracker 18 catheter (Target社製) を使用した。実際の臨床例においては血流による薬剤の希釈が起こるため、0.4%の濃度のPPVを0.056ml/secの速度で、できるだけ攣縮血管の近傍から超選択的に注入した。原則として1血管領域に対して40mgのPPVを注入した。この方法により、攣縮血管には*in vitro*の実験系で最大弛緩反応が得られた濃度 (10^{-4} M) とほぼ同等の濃度が送られることになる。

【結果】PPVの超選択的動注を行った24例中20例 (83.3%) で血管撮影上攣縮血管の拡張が得られ、この内16例 (66.7%) では臨床症状も速やかに改善した。PPVによる攣縮血管の拡張効果を血管撮影所見から分類すると、excellent (すべての血管が正常径に復したもの) 5例, good (攣縮血管が2段階拡張したもの eg; severe→mild) 10例, fair (攣縮血管が1段階拡張したもの eg; severe→moderate) 5例, 無効4例であった。症候性脳血管攣縮の再発は16例中2例 (12.5%) に認められた。

【考察】経皮的血管拡張術は脳血管攣縮が一旦起こってしまった場合の、現時点における唯一の治療法と言っても過言ではない。しかし従来のballoonを用いた血管拡張術では、中大脳動脈末梢部のような細い血管や前大脳動脈のように急角度に分岐する血管にはballoonの誘導が不可能なことが多く、たとえ誘導できたとしても、そのすべてを拡張するには非常に長時間を要することが常であった。そこでこれらの攣縮血管の直前より、強力な血管拡張物質であるPPVを注入するという方法を考案した。

クモ膜下出血後の脳血管攣縮に対して拡張効果が期待できる薬剤が有すべき条件を挙げてみると次の如くなる。1) 多種の収縮刺激に対しても拡張作用を有すること。2) クモ膜下腔の血腫あるいはその分解産物により拡張作用が減弱しないこと。3) 器質的あるいは機能的な内皮障害が起こっている環境下でも拡張作用を有していること。4) 血圧低下などのside effectがないこと。5) 薬剤が入手しやすいこと。現在のところ塩酸パパベリンは上記のような条件をすべて満たす唯一の薬剤と考えられる。

薬剤の投与経路に関しては、従来の非選択的注入や脳槽内に留置したドレーンからの注入では、目的血管に有効濃度の薬剤を送り込むことは不可能であったが、超選択的カテーテリゼーションの手技を用いることにより、攣縮血管に充分量の有効濃度を持ったPPVを送り込みことが可能となった。

【結論】PPVの超選択的動注は、クモ膜下出血後の脳血管攣縮に対する有効な治療法である。本法はballoon angioplastyに比し安全かつ簡便で、しかも広範囲の脳血管攣縮をその治療対象とすることが可能である。

論文審査の結果の要旨

申請者 郭 泰彦は、剖検時に得られたヒト脳血管を用いて各種薬剤の血管反応性を比較検討したところ、クモ膜下出血後の脳血管に対しても塩酸パパベリンが弛緩反応を示すことを明らかにした。この結果を臨床例に応用し、いかなる治療にも抗する脳血管攣縮を寛解させ得ることを見出した。本研究の成果は、脳神経外科とくに脳卒中の外科の進歩に寄与するところ大であるものと認める。

[主論文公表誌]

Intra-arterial infusion of papaverine for the treatment of cerebral vasospasm

平成7年7月発行 岐阜大医紀 43(4): 488~497