

[課題番号]

2007A1834

[実験課題名]

ラット脳虚血再灌流後における、t-PA による血栓溶解療法後の微小血管造影を用いた脳血管の反応の臨床的基礎実験

[実験責任者 / Project Leader]

宮崎 修平 / Miyazaki Shuuhei (0015524) 川崎医科大学 大学院生 3 年生

[ビームライン / Beamline]

BL28B2

Background

近年脳塞栓症に対して急性期での t-PA 投与による血栓溶解療法が臨床の場でよく行われている。

t-PA 投与による最大の合併症として脳内出血があげられるが、そのメカニズムに関して分子生物学的検討は加えられているが、生体下での血管形態観察の報告は少ない。

また、これまでに我々は、SPRING-8 単色放射線を用いた微小血管造影モデルを用い、ラット脳虚血再灌流後急性期における生体下での血管変化の解明に努めてきた。

これらにより虚血再灌流後の CBF の一過性の増加に伴う血管径の反応について脳内の分布場所による血管反応の違いについて観察し報告している。

この結果をふまえて、rt-PA 投与による血栓溶解療法に伴う再灌流後の血管形態変化を観察することにより、臨床上問題となる再灌流後の合併症である脳内出血のメカニズムを含めた血管反応を観察することができると考えた。

Method & material

一過性脳虚血モデル；雄の WISTAR ラット (250~300g)、前処置として、ラット椎骨動脈をバイポーラにて焼灼し、椎骨動脈の血流を遮断しておく。

ペントバルビタールで全身麻酔後、気管切開を加え人工呼吸管理下に右外頸動脈よりカテーテルを留置。次いで左大腿動脈より A-line を留置し血圧監視を行った。左総頸動脈に留置したカテーテルより非ヨード造影剤にて微小脳血管造影を行った。

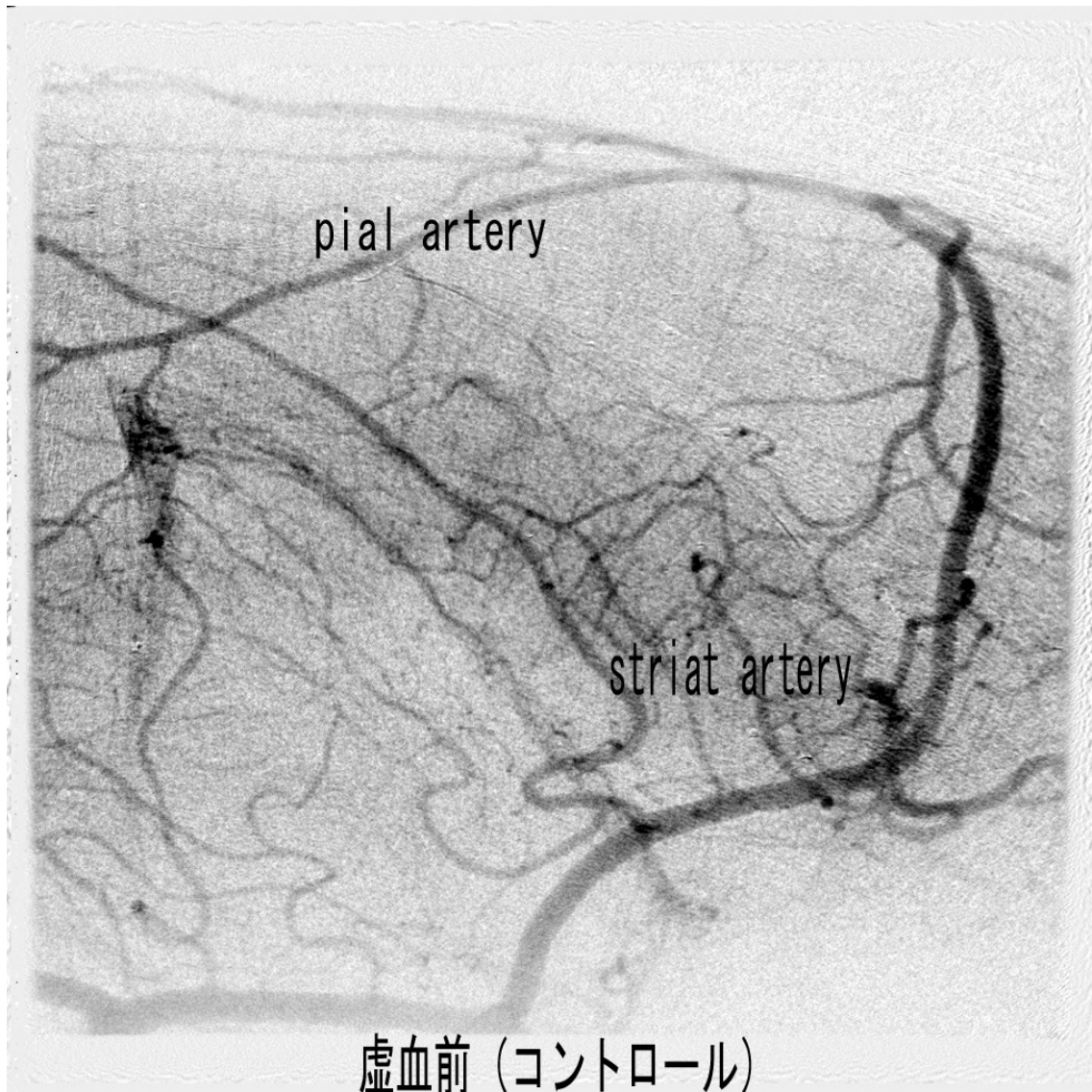
脳虚血は露出した両側総頸動脈を動脈クリップを用い、血流を遮断する。10分後にクリップをはずし再灌流を行った。

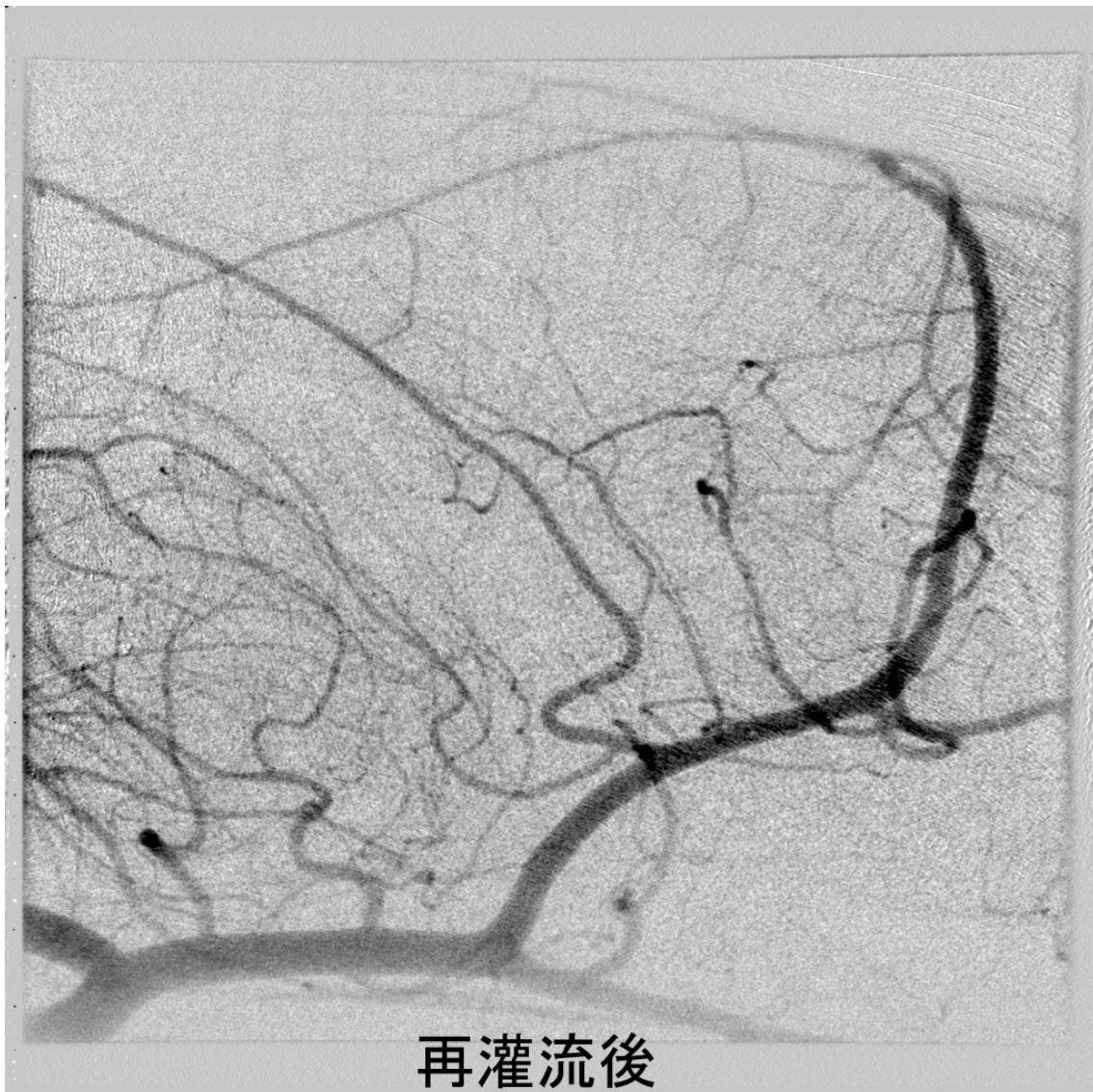
再灌流後、t-PA を経静脈的に 20 mg/kg 投与し、直後、5 分後、10 分後、15 分後、30 分後、60 分後、90 分後、120 分後に SPRING-8 にて、血管造影を行った。

撮影は、単色X線に対して被写体、画像検出器の順で配置した実験系を用いる。放射光をシリコン〈111〉面の一結晶分光器で単色化し、ヨウ素造影剤に対応した 33.2KeV のX線を作り出し、スリットで 7mm 角のビーム断面サイズに設定する。検出器であるX線サチコンカメラの視野をズーミングモードで 7mm 角とすると、1 画素のサイズは 1024×1024 画素モードで 7 μ m となる。これにより内径 20 μ m 以下の血管の画像化を目指した。撮影後、中大脳動脈分岐部、paial artery、striate artery について血管径を測定し、比較検討した。

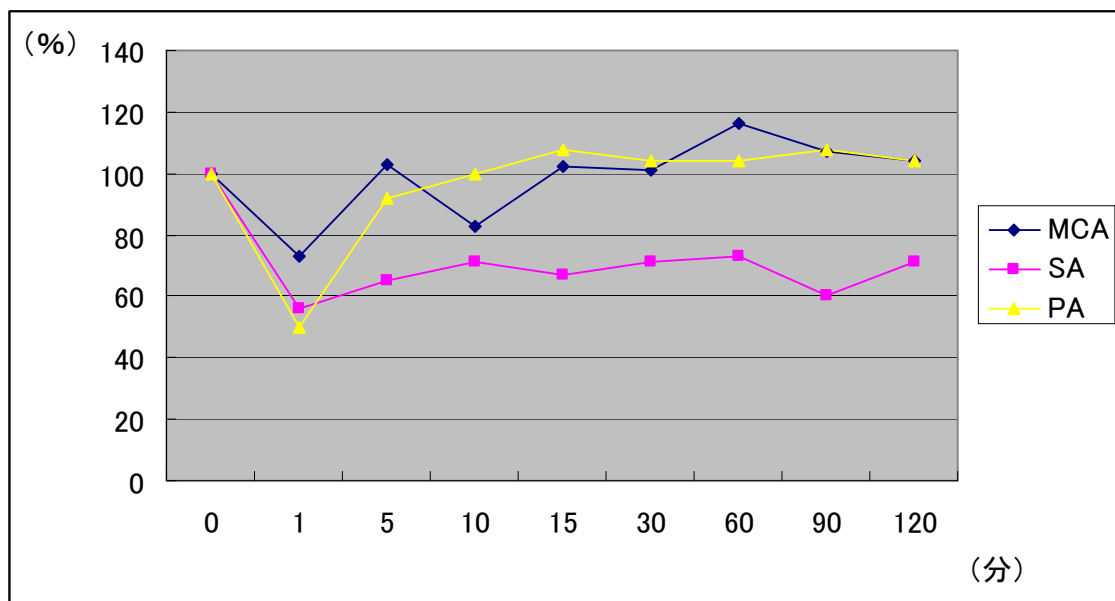
Result

t - P A 投与群で血管径を中大脳動脈分岐直後、striat artery、pial artery にて測定し、部位による変化を虚血前の同部位血管径を 100% として経時間的にグラフ化した。(図 1) これにより、投与直後にどの部位ともに著明な血管径の狭小化が起こっていることが観察された。





また、MCA、PA では時間とともに元の血管径に戻っているが、SA では血管径は狭小化したままであった。



(図 1)

Conclusion

我々が以前行った虚血再灌流後の血管径変化では、MCA、SA では再灌流直後より PA では再灌流 5 分後より hyperperfusion の影響と思われる血管拡張が認められたが、今回の検討ではそれが認められなかった。

t-P Aには直接神経細胞障害を起こすことやBBBを破綻させ、脳浮腫や脳細胞障害を起こすことは、様々な実験および分子生物学的検討により確認されている。それらの作用により、脳虚血後の脳細胞障害を増強するため、その使用量についてこれまで多くの臨床的検討が加えられており、学会などからそのプロトコールが示されている。

しかし、今回のように投与直後から生体下に経時間的に血管径の変化をとらえた報告は少なく、また t-P Aによる細胞障害の結果としての脳虚血再灌流後における血管変化をとらえることができたと考える。

しかし、今回の結果のみでは虚血再灌流後の反応を全体にとらえたに過ぎず、t-P Aのみの反応を特定することは困難であった。

今後、分子生物学的な検討を加えつつ血管撮影の分解能をあげることにより、t-P A投与による合併症のシステム解明の一助になると考える。