



Title	Hypertension Impairs Leptomeningeal Collateral Growth After Common Carotid Artery Occlusion : Restoration by Antihypertensive Treatment
Author(s)	小村, 江美
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/58177">https://hdl.handle.net/11094/58177</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	小 村 江 美
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 4 4 4 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 23 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科情報伝達医学専攻
学 位 論 文 名	Hypertension Impairs Leptomeningeal Collateral Growth After Commom Carotid Artery Occlusion: Restoration by Antihypertensive Treatment (総頸動脈閉塞後に誘導される側副血行路の発達は、高血圧により障害されるが、降圧治療により回復する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 武田 雅俊 (副査) 教 授 吉峰 俊樹 教 授 祖父江憲治

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【 目 的 】

中大脳動脈の閉塞時は、脳軟膜動脈吻合を介する側副血行路の状態が脳虚血病変の拡大と予後に大きく影響する。側副血行路の状態は個人差が大きく、高血圧既往の有無と逆相関するという報告があるが、側副血行路を発達させる特異的な治療はない。我々は、一側総頸動脈閉塞による低灌流負荷が脳軟膜動脈吻合部の発達を促し、脳梗塞サイズを縮小させることをマウスで示した。

そこで本研究では、一側総頸動脈閉塞による脳軟膜動脈吻合を介した側副血行路発達誘導に対する高血圧の影響を、正常血圧ラット(Wistar rat)と高血圧自然発症ラット(SHR)を用いて検討し、さらに降圧治療による介入の影響を検討した。また側副血行路の発達と脳血流自動調節能の関連についても検討した。

### 【 方法ならびに成績 】

＜高血圧の影響＞ 9-11週齢雄性Wistar ratと10-11週齢雄性SHRを用いた。左総頸動脈結紮術もしくは偽手術施行2週後に墨汁混和ラテックスビーズを心腔内より注入し、脳表の血管径を計測した。Wistar ratの脳軟膜動脈吻合部では、総頸動脈閉塞により血管径の増大が見られた( $45.3 \pm 12.2 \mu\text{m}$  vs.  $36.3 \pm 9.8 \mu\text{m}$ ,  $p < 0.01$ )。これに対しSHRでは明らかな変化は見られなかった。一方Willis 動脈輪においては、Wistar rat及びSHRでも、一側総頸動脈閉塞により、同側の前大脳動脈、後大脳動脈血管径の増大がみられた。また左総頸動脈手術2週後に、同側中大脳動脈を小泉法により閉塞し、脳血流変化と梗塞体積を評価した。Wistar ratでは、総頸動脈閉塞により、中大脳動脈閉塞前後の脳血流低下が軽減し、梗塞サイズも縮小した( $127 \pm 111 \text{ mm}^3$  vs.  $268 \pm 99 \text{ mm}^3$ ,  $p < 0.01$ )。対してSHRでは、総頸動脈閉塞群と偽手術群の間に明らかな差は見られなかった。

＜降圧治療による影響＞ SHRに左総頸動脈結紮術または偽手術を施行し、翌日から13日間、偽薬もしくはアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)オルメサルタン低用量0.5 mg/kg/日または高用量5 mg/kg/日を経口投与した。投薬終了翌日に血管構造評価もしくは中大脳動脈閉塞して評価した。収縮期血圧は、低用量ARB投与では偽薬投与群の200 mmHg前後と著変なく、高用量ARB投与により170 mmHg前後に低下した。 総頸動脈閉塞後高用量ARB投与し降圧した群では、偽手術後偽薬投与した群に比し、脳軟膜動脈吻合部の発達を認めたが( $33.4 \pm 11 \mu\text{m}$  vs.  $25.7 \pm 7.7 \mu\text{m}$ ,  $p < 0.01$ )、その他の群では、明らかな変化は見られなかった。Willis動脈輪では、総頸動脈閉塞した群で前大脳動脈と後大脳動脈の血管径が増大したが、ARB投与による影響は見られなかった。総頸動脈閉塞後高用量ARB投与した群では、

偽手術後偽薬投与した群に比し、中大脳動脈閉塞時の脳血流低下が軽減され、梗塞サイズも縮小した( $192 \pm 71 \text{ mm}^3$  vs.  $321 \pm 55 \text{ mm}^3$ ,  $p < 0.05$ )。その他の群では、明らかな変化は見られなかった。

＜脳血流自動調節能の評価＞ Wistar ratと、13日間偽薬投与したSHRおよび高用量ARB投与したSHRを用いて、脱血法により全身血圧を低下させ、脳血流の変化を評価した。各動物において、血圧低下まで何もしないコントロール群と、血圧低下30分前に左総頸動脈閉塞した群と、血圧低下2週前に左総頸動脈閉塞した群で比較した。脳血流自動調節能下限値は、血圧低下前の脳血流を100%とし、20%低下した時点の平均血圧と定義した。各動物において、総頸動脈閉塞30分後には、血圧の低下に伴い急激に脳血流が低下し、脳血流自動調節能下限値はコントロール群に比し高値であった。総頸動脈閉塞2週後には、Wistar ratと、高用量ARB投与したSHRでは、血圧の低下に対して脳血流を比較的維持し、脳血流自動調節能下限値がコントロール群に近い値となったが、偽薬投与したSHRではコントロール群よりも高値のままであった。

### 【 総 括 】

正常血圧ラットでは一側総頸動脈閉塞 2 週後に誘導される脳軟膜動脈吻合部の発達が、高血圧ラットでは見られなかった。高血圧ラットでも総頸動脈閉塞後の降圧治療により、脳軟膜動脈吻合部の発達が誘導され、中大脳動脈閉塞後の脳血流を維持し、梗塞サイズを縮小した。また全身血圧低下による脳灌流圧低下時にも、脳血流を維持した。一方Willis 動脈輪は、一側総頸動脈閉塞により正常血圧ラットでも高血圧ラットでも発達が誘導され、投薬による影響は見られなかった。

本研究では、一側総頸動脈閉塞後に誘導される脳軟膜動脈吻合を介した側副血行路の発達は、高血圧状態で障害されるが、降圧治療により回復し、発達した側副血行路は脳灌流圧低下時の脳血流維持に有効に機能することを明らかにした。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

脳軟膜動脈吻合を介した側副血行路の状態は、脳主幹動脈閉塞時、脳梗塞の拡大と予後に大きな影響を与えるが、側副血行路発達について検討した報告は少ない。本研究は、正常血圧ラットと高血圧ラットにおける側副血行路発達を検討し、降圧治療による介入の影響を検討した。正常血圧ラットでは、一側総頸動脈閉塞による低灌流負荷 2 週後に同側脳軟膜動脈吻合部の血管径が増大し、中大脳動脈閉塞時も脳血流が維持され、脳梗塞サイズが縮小した。一方、高血圧自然発症ラットでは、低灌流負荷のみでは有意な変化は生じないが、低灌流負荷中にアンジオテンシン II 受容体拮抗薬投与で降圧治療すると、脳軟膜動脈吻合部の血管径が増大し、中大脳動脈閉塞時も脳血流が維持され、脳梗塞サイズが縮小した。本研究が、総頸動脈閉塞後の脳軟膜動脈吻合を介した側副血行路の発達誘導は、高血圧状態で障害されるが降圧治療により回復することを明らかにしたことは、脳主幹動脈閉塞もしくは高度狭窄を伴う症例においても、高血圧に対する降圧治療が側副血行路の発達を促し、灌流領域の血管閉塞時も虚血重度を軽減させうることを示唆しており、脳卒中再発予防治療戦略に与える影響は大きいと考えられる。以上より、本研究は学位に値するものと認める。