慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	Effects of Preinjury Administration of Corticosteroids on Pseudointimal Hyperplasia and Cytokine Response in a Rat Model of Balloon Aortic Injury
Sub Title	ラット大動脈搾過モデルにおける術前ステロイド投与によるサイトカイン産生と内膜肥厚抑制効果の検討
Author	長崎, 和仁
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.2 (2007. 6) ,p.40-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070602-0040

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Effects of Preinjury Administration of Corticosteroids on Pseudointimal Hyperplasia and Cytokine Response in a Rat Model of Balloon Aortic Injury

（ラット大動脈擦過モデルにおける術前ステロイド投与による
サイトカイン産生と内膜肥厚抑制効果の検討）

長　崎　　和　仁

内容の要旨

血管疾患の治療においてバイパス術は有効な手段として多く使われているが、約３割の患者において血管内膜肥厚による術後再狭窄が生じている。Methylprednisolone（MP）は、抗炎症性作用を示す薬剤として広く使用されているが、術後再狭窄への有用性を示す報告例は少ない。ステロイド投与には適切な投与時期のみならず投与量に関係があるのではないかと考え、本研究において、術前MP投与量の変化によって術後再狭窄がどのように影響されるかを検討した。

ラット大動脈擦過モデルを使用し、MP投与群（0.5、5.0、50、500mg/kg MPを術２時間前に静注（n=20））、Control群（生食２mlを静注（n=20））、そしてSham群　（動脈擦過をせず開腹術のみ（n=３））の間で、術後のサイトカイン測定と組織学的変化を評価した。まず、術４時間後に５mlの血液と擦過した動脈（50mg）を採取し、血液から血清を動脈片からホモジェナイズ後上清液を分離し、Interleukin-6（IL-6）、Interleukin-10（IL-10）、Migratory inhibitory factor（MIF）値を測定した。血清中のIL-6、IL-10、MIF値は、Control群においてSham群よりも高値であった。MP投与群においては、血清IL-6値がControl群に比べ有意に抑制され（$p<0.05$（0.5mg/ml MP群、50mg/ml MP群）、$p<0.01$（5.0mg/ml MP群））、組織内のIL-6値においても、5.0mg/ml MP群において有意に抑制されていた（$p<0.05$）。しかし、IL-10、MIF値においては、血清、組織中ともに両群間において有意な差が認められなかった。次に、術２週間後の擦過動脈を採取後、elastica van Gieson染色を施行し、血管断面から新生内膜面積、中膜面積を測定し、新生内膜/中膜比（PI/M）を算出した。細胞増殖能を評価するためPCNA染色も施行し、PCNA比（新生内膜陽性細胞数/新生内膜全細胞数）を算出した。新生内膜、PI/M比は、5.0mg/ml MP群、50mg/ml MP群でControl群に比べ有意に抑制され（$p<0.05$（抑制率64.3%）、$p<0.05$（抑制率64.6%））、またPCNA比も5.0mg/ml MP群で有意に抑制されていた（$p<0.01$）。以上の結果より、バルーン擦過術後新生内膜形成の抑制作用には、MP投与の適用時期のみならず適用量があるということが示された。

論文審査の要旨

血管疾患におけるバルーン拡張術やバイパス術は有効な手段として多く使われているが、合併症の一つである術後再狭窄に対するステロイド投与の有用性を示す報告例はない。本実験では、ステロイド投与に関し適切な投与時期および投与量があることが想起され、ラット大動脈擦過モデルを用いて再狭窄の原因である新生内膜肥厚の抑制効果について検討した。その結果、術前２時間に5.0mg/ml methylpredonisoloneを静脈内に投与することによって、術後血清ならびに組織中の炎症性サイトカインであるinterleukin-6値の抑制を認め、新生内膜そしてその増殖能の抑制も確認することができた。これらの結果より、バルーン擦過術後新生内膜形成の抑制作用には、適用量のステロイドが有効であるということが示された。

審査ではまず、薬剤としてステロイドの使用理由に対する質問がなされた。それに対し、関節リウマチにて長期間ステロイド服用後閉塞性動脈硬化症と診断された患者を受け持っていた経験から、ステロイドが動脈硬化に直接関与しているのではないかと考え、ステロイド投与量と動脈硬化との関係を究明したいと考え使用したと回答された。次いで、一般的に動脈擦過モデルでは頸動脈を使用するのになぜ大動脈を使用したかの質問があり、頸動脈同様内膜肥厚が大動脈では擦過２週間後までに生ずること、頸動脈より構造上人間の動脈に近いことや検体量が多くとれると回答した。続いて、ステロイド療法がPTCA術後の再狭窄を有意に抑制しなかったとする1990年の臨床報告と比較して、本実験との結果の相違に対してどのように考えるのかという質問に対して、ステロイドの効果を十分に発揮するにはその投与時期が重要であるとの報告例があることや、本実験結果においてステロイドを多量投与するとバルーン擦過後の内膜肥厚が増大するという成績があり、ステロイドの投与に際しその適用量と投与時期が重要であると回答した。また、問題点としては、本実験では術後２週間の内膜肥厚を検討しているが更なる長期間経過を観察する必要性があるということ、ステロイド使用に最適量があるとするそのメカニズムを十分に究明する必要性があるという指摘があった。

以上のように、本研究はなお検討すべき課題を残しているものの、新生内膜抑制に対するステロイド療法において、その投与効果を十分に示すためには、投与時期のみならず投与量が重要であることを明確に示した点において、有意義な論文であると評価された。

論文審査担当者　主査　外科学　北島　政樹
病理学　岡田　保典　　外科学　四津　良平
内科学　小川　　聡
学力確認担当者：池田　康夫
審査委員長：岡田　保典

試問日：平成18年12月26日