

P D A の薬物療法に関する研究

③ 臨床的研究

昭和大学医学部小児科

奥山和男, 石川自然

研究目的

動脈管の早期閉鎖を観察する為に, Acetylsalicylic acid (以下ASA), Indomethacin, Voltaren を鶏胎の心血管系に投与することによって, その形態学変化をみた。さらに, 早期閉鎖の生理学的現象をとらえる為に, 超音波ドプラ血流計を用いた。

方法

今年度は, ASAの投与群について, 研究を行う。5.6%のEthanol 0.1 ml にとかした0.3mgのASAをStage 26の鶏胎の心血管系に投与した(50例)。対照群は, 5.6%のEthanol 0.1 ml のみを, 同じ方法で投与した(30例)。動脈管の変化は, ASA, 注入後, ふ卵17日目に観察した。形態学的検索は, 実体顕微鏡下で行った。動脈管の肉眼的変化を確かめてから, 組織の固定は, 10% FormalinおよびGlutaraldehydeで行った。動脈管の大きさは, 固定前にバーニアキャリパスで測定した。

今回, 我々は, 半期閉鎖をin situで調べる為に, 超音波ドプラ血流計を用いた。超音波ドプラ血流計には連続波(Continuous wave)を使用するいわゆるCWドプラ血流計が一般的である。本器は, 5 MHz, 10 MHzの2種類の周波数を用いて, 深部血管および表面血管の血流を検出し, スピーカーやヘッドホンによりドプラ音を聴取し, レコーダーで血流形を記録し, 血流較正装置を用いて血流速度を算出できる諸性能を持っている。最近, 臨床的にも, 動脈管の大きさを生理学に調べる目的で, 応用されている。血流波形は, プロープに向かって来る方向の血流波形

Flow Toward From Probe, プロープから去る方向の血流波形Flow Away From Probeの二つの成分がある。臨床的には, Flow Away From Probeが多いほど, 動脈管が大きいと推定される。最近, Retrograde flow areaをForward flow areaで除したR/F比を求め, 臨床所見と相関させた報告がみられている。PDAが出現する例は, R/F Ratioは高値となり, PDAが出現しない例は, 低値を示すと報告されている。問題点としては, 動脈とその周辺の静脈成分を一緒に合わせて, 記録することが多いので, 正確な値を示すとは考えられないことである。我々の実験では, in situで血管そのものに, 直接プロープを当て, 記録したので, Artifactorを除外することが出来た。記録の際には, 体表面の上肢下肢の左右, 頸動脈部位, 下行大動脈の走行部位を選び調べてみた。

このような血流計測法による血流評価は, ドプラを音声又はゼロクロス法, 周波数弁別法による血流相対波形に変換し, そのパターンから定性的に解析したものである。超音波ドプラ装置の高性能に伴い, ドプラシフト音をFFT解析し, ソナグラムを定量化すると共に各種周波数分析パラメータを算出することが可能になって来た。我々は, ソナグラムを定量化する為に, Oscon Doppler Spectrum Analyzer 8,000及びEchospacを応用してみた。

成績

ASAの投与群での生存率は86%であり, 対照群では100%(30/30)であった。形態学的変化の分数は, 3つに分けることができた。

(Figure 1)

Group I : 右動脈管の近位部のみに、28%(12/43)の早期閉鎖が認められ、狭窄部位の直径は0.2~0.4mmであった。光顕では、閉鎖部位に著しい内皮細胞の増殖を認めた。電顕では、中膜増の平滑筋の乱れと弾力層の不連続像が認められた。(Figure 2)(Figure 3)

Group II : 21%(9/43)に右動脈管全体の閉鎖を認めた。組織学的には、Group Iとの著明な差はない。

Group III : 3.9%(4/43)に右動脈管の完全欠損と右動脈管枝の低形成を認めた。(Figure 4) その大きさは、正常の1/5であった。光顕、電顕共に、中膜の平滑筋の変化を示した。Group I, II, IIIの群では、左動脈管の変化は認められなかった。対照群では、1/30のみに右動脈管の早期閉鎖が認められた。

これらの3の群において、ドプラ血流計による波形を分析してみた。

Group I, II では、PDAの早期閉鎖に一致し、血流が減少し、Flow Away From probe の低下を認めた。(Figure 5) さらに、エコースペックによる周波数分析を行ってみると、in situ の計測で、最大、平均周波数の変化が、認められた。

今後、各Sample部位で、周波数分析を行い、早期閉鎖が及ぼす生理学的変化を観察する予定である。

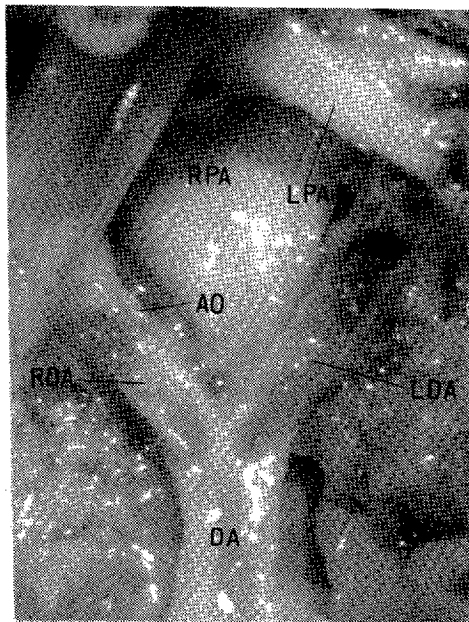
今後の研究計画

鶏胎では2つの動脈管(左、右)が存在するが、ASAは、右動脈管のみに選択的に影響したものと考えられる。

我々は、形態学的変化のみでなく、生理学的変動を観察する為に、ドプラ血流計を用い、早期閉鎖から生じる周波数変動を分析してゆく。

今後、他のprostaglandin inhibitorとの差をさらに検討する。

図1



正常の鶏胎17日目の動脈管

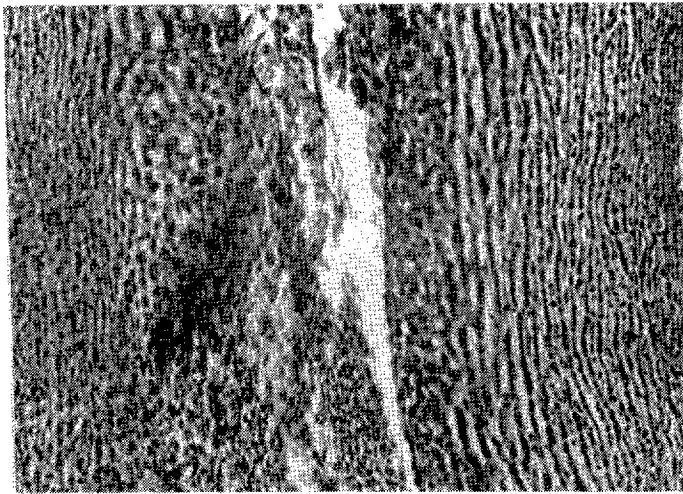
RPA : 右肺動脈	LPA : 左肺動脈
AO : 大動脈	LDA : 左動脈管
RDA : 右動脈管	DA : 腹部大動脈

図 2



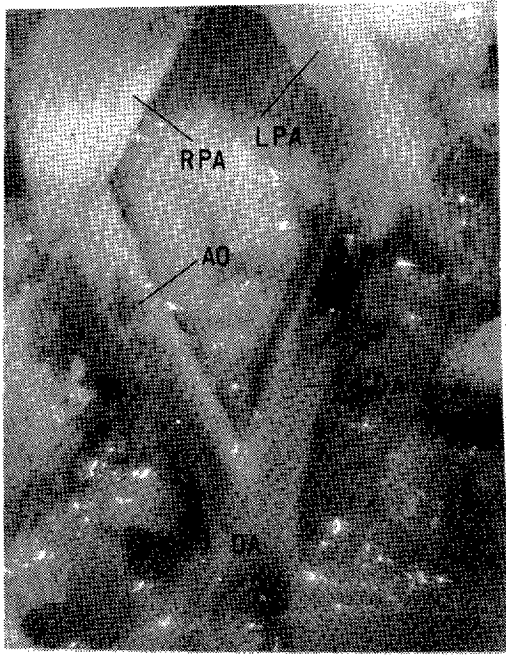
右動脈管の早期閉鎖を示す

図 3



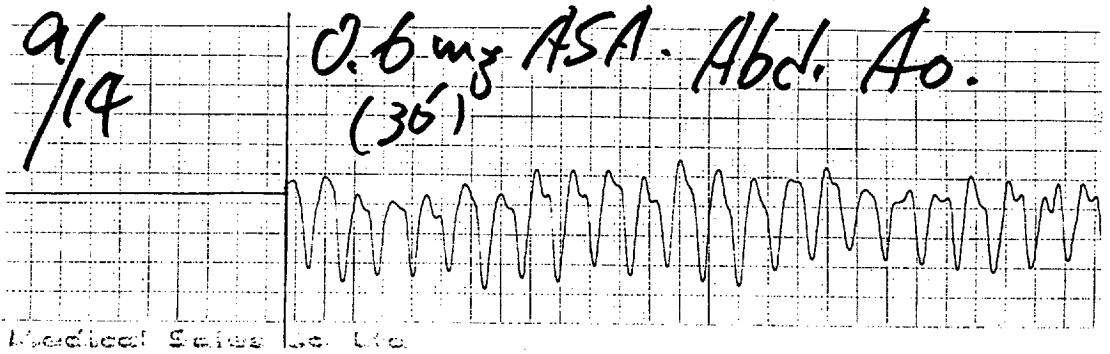
動脈管の早期閉鎖時にみられる内皮細胞増殖を示す

図 4



右動脈管の完全欠損と右肺動脈枝の低形成を示す

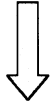
図 5



ASA, Aspirin

Abd Ao
腹部大動脈

ASP: Aspirin 投与後の連続皮ドプラーによる波形



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



研究目的

動脈管の早期閉鎖を観察する為に,Acety-salicylic acid(以下 ASA),Indometh-acin,Volt aren を鶏胎の心血管系に投与することによって,その形態学変化をみた。さらに,早期閉鎖の生理学的現象をとらえる為に,超音波ドブラ血流計を用いた。