

氏名	ウリ ノ トモ ユキ 売 野 智 之
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第 2656 号
学位授与の日付	平成 22 年 11 月 19 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当 (博士の学位論文提出者)
学位論文題目	<b>Epileptic focus stimulation and seizure control in the rat model of kainic acid-induced limbic seizures</b> (ラットのカイニン酸扁桃系発作モデルを用いた、てんかん焦点電気刺激の発作抑制効果)
主論文公表誌	Neurologia Medico-chirurgica 第 50 巻 第 5 号 355-360 頁 2010 年
論文審査委員	(主査) 教授 岡田 芳和 (副査) 教授 川上 順子, 山崎 健二

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

ラットのカイニン酸扁桃系発作モデルを用いて、てんかん焦点やその伝播経路を直接電気刺激 (deep brain stimulation: DBS) して、てんかん発作の抑制効果を検討した。

#### 〔対象および方法〕

47 匹の Wistar ラットを用い定位脳手術 7 日以降、無麻酔、無拘束下に左扁桃核へカイニン酸 (KA) 1.0 $\mu$ g を注入した。けいれん発作誘発確認後に双極性矩形波 (0.1mSec, 0.1~0.3mA) で左扁桃核を 10Hz と 130Hz, 左腹側海馬を 10Hz, 左視床背内側核を 130Hz で間欠的に DBS を行った。DBS は 150 分後から 190 分後の 40 分間行い 210 分後まで 20 分間の休止期を置いた。この 40 分間の DBS と 20 分間の休止期を 4 回繰り返し KA 注入後 6.5 時間後まで連続でビデオ脳波を記録し、発作頻度などについてコントロール群 (DBS 非施行) と DBS 群で比較検討した。

#### 〔結果〕

KA 注入後 10~30 分で全例限局性辺縁系発作が生じ、60~90 分後より辺縁系発作重積となった。コントロール群では注入後 90 分で発作頻度は 20 回/時以上となりその後、発作頻度は漸減し 370 分後には 5 回/時以下となった。扁桃核の 10Hz/DBS 群, 左視床背内側核の 130Hz/DBS 群では各々 210~270 分後, 250 分後でけいれん発作頻度の有意減少 ( $p < 0.05$ ) を認めた。

#### 〔考察〕

本研究では扁桃系発作モデルでも最重症の重積発作モデルを用いててんかん焦点部の DBS を行うことによりてんかん発作の回数を有意に減少できることを証明した。扁桃核刺激では発作の焦点の直接低頻度電気刺激での抑制効果が、視床背内側核の DBS では扁桃核から出力される伝播経路を高頻度刺激が遮断する機序が推測された。臨床例でのてんかん発作の DBS 療法には海馬の高頻度刺激の有効性の報告や扁桃核キンドリングラットでのてんかん焦点の 1Hz 低頻度刺激の有効性などの報告があり、DBS 効果のメカニズムについて更なる検討が必要である。

#### 〔結論〕

カイニン酸誘発による辺縁系発作モデルにおいて、てんかん焦点 DBS では刺激部位別での DBS 条件により、発作頻度抑制効果が異なることが示唆された。

### 論文審査の要旨

〔目的〕ラットのカイニン酸扁桃系発作モデルを用いたてんかん焦点や伝播経路の電気刺激 (deep brain stimu-

lation : DBS) の効果と機序の解明を行った。〔対象および方法〕ラットを用い左扁桃核、海馬、視床背内側核に定位脳手術でカイニン酸 (KA) 注入用カニューレ、電気刺激ならびに脳波記録電極を装着した。無麻酔、無拘束下に左扁桃核へ KA 1.0 $\mu$ g を注入し、双極性矩形波で左扁桃核を 10Hz と 130Hz、左腹側海馬を 10Hz、左視床背内側核を 130Hz で間欠的 DBS を行った。KA 注入後 6.5 時間連続でビデオ脳波を記録し発作頻度などについて DBS 非施行群と DBS 群で検討した。〔結果、結論〕KA 注入後 10~30 分で限局性辺縁系発作が生じ、60~90 分後より辺縁系発作重積となった。扁桃核の 10Hz、左視床背内側核の 130Hz DBS 群で各々 2 回目の DBS 中と 2 回目の間欠期で有意 ( $p < 0.05$ ) に発作頻度が減少した。以上より扁桃核刺激では低頻度電気刺激で、視床背内側核では高頻度刺激で抑制効果が証明された。てんかん発作の DBS 療法には臨床例での海馬高頻度刺激の有効性や扁桃核キンドリングラットでのてんかん焦点の 1Hz 低頻度刺激の有効性など DBS 効果のメカニズムについて更なる検討が必要である。

33

氏名	ムラカミマユコ 村川真悠子
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第 2657 号
学位授与の日付	平成 22 年 11 月 19 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当 (博士の学位論文提出者)
学位論文題目	<b>Clinical assessment of atherosclerotic parameters and cardiac function in chronic hemodialysis patients</b> (慢性血液透析患者における動脈硬化性因子と心機能に関する臨床的研究)
主論文公表誌	Clinical and Experimental Nephrology 第 13 巻 第 6 号 651-658 頁 2009 年
論文審査委員	(主査) 教授 新田 孝作 (副査) 教授 萩原 誠久, 山本 雅一

## 論文内容の要旨

### 〔目的〕

慢性透析患者において、死因の約 40% は心血管病によるものである。本研究の目的は、血液透析患者における動脈硬化の程度を評価するとともに、動脈硬化関連因子と心機能との関連性を検討することである。

### 〔対象および方法〕

対象は、69 例 (男性 56 例, 女性 13 例) の慢性血液透析患者である。平均年齢は  $58.2 \pm 11.0$  歳, 平均透析期間は  $5.3 \pm 3.1$  年である。心機能は B モード心エコー (Aplio XV, 東芝) で評価し, left ventricular mass index (LVMI) と fractional shortening (FS) を求めた。動脈硬化の程度は、頸動脈エコーによる平均内膜中膜厚 (IMT), Form/ABI による脈波伝播速度 (PWV) および腹部 CT スキャンによる大動脈石灰化指標 (ACI) で定量した。透析前に空腹時の採血を施行した。

### 〔結果〕

IMT と ACI の間 ( $r = 0.461$ ,  $p < 0.0001$ ) および PWV と ACI の間 ( $r = 0.494$ ,  $p < 0.0001$ ) には正の相関を認めた。IMT は LVMI と正の相関 ( $r = 0.273$ ,  $p = 0.0228$ ) を認め, FS は PWV ( $r = -0.293$ ,  $p = 0.0141$ ) および ACI ( $r = -0.289$ ,  $p = 0.0158$ ) と負の相関を認めた。多変量解析では, LVMI に寄与する独立した因子は IMT, 収縮期血圧およびヘモグロビン値であり, FS を規定する因子は ACI, PWV および C-reactive protein (CRP) であった。

### 〔考察〕

慢性透析患者における動脈硬化の特徴は、内膜粥状硬化と中膜石灰化が混在することである。これらの動脈硬化性病変は、心機能に影響する病態であることが推測される。本研究の結果から、左室肥大には、内膜粥状硬化、