



|              |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | 全脳虚血による局所脳血流量の変動                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Author(s)    | 田伏, 久之                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Citation     | 大阪大学, 1981, 博士論文                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Version Type |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/33152">https://hdl.handle.net/11094/33152</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">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >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

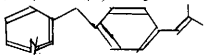
|             |                   |         |         |           |
|-------------|-------------------|---------|---------|-----------|
| 氏 名・(本籍)    | た<br>田            | おせ<br>伏 | ひさ<br>久 | ゆき<br>之   |
| 学 位 の 種 類   | 医                 | 学       | 博       | 士         |
| 学 位 記 番 号   | 第                 | 5       | 4       | 6         |
|             | 9                 | 号       |         |           |
| 学位授与の日付     | 昭 和 56 年 12 月 1 日 |         |         |           |
| 学位授与の要件     | 学位規則第 5 条第 2 項該当  |         |         |           |
| 学 位 論 文 題 目 | 全脳虚血による局所脳血流量の変動  |         |         |           |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査)<br>教 授       | 杉本      | 侃       |           |
|             | (副査)<br>教 授       | 萩原      | 文二      | 教 授 吉矢 生人 |

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目 的〕

心肺蘇生後の中枢神経系病変，すなわち全脳虚血後の病態は脳循環の変動により大きく左右される。しかし，これら脳循環障害の病態は全脳血流のレベル・あるいは形態学的に検索されたものが多く，脳の局所領域における血行動態の変動およびこれに関与する因子の検討は十分になされているとはいえない。そこで，実験的に全脳虚血を作製し全脳虚血後における局所脳血流量（以下rCBF）の変化，さらに抗血小板剤〔pyridine誘導体（ $C_{16}H_{15}NO_2$ ），Indomethacin（ $C_{19}H_{16}ClNO_4$ ）〕投与によるr-CBFへの影響を検討した。

### 〔方法ならびに成績〕

実験には雑種成犬（10～14kg）69頭を使用した。全脳虚血（8～10分間）は，下大静脈および上行大動脈部で血管内balloonによるvascular occlusionを行う虚血作製法（Aortic occlusion balloon catheter法）により行った。すなわち，一側の大腿静脈より下大静脈にFogarty®血管閉塞用バルーンカテーテルを留置，大腿動脈より新しく考案作成したAortic occlusion balloon catheterを挿入し先端を左室腔内，バルーン部を大動脈弓部に留置した。そして，動静脈両側バルーンの加圧膨張により，心への静脈還流の低下，心よりの動脈血流の遮断（冠血流は残存）をはかることにより全脳虚血を作製した。本法によると全脳虚血および脳循環再開は確実・容易に作製でき，動脈圧の維持も容易であった。実験群は無治療群（45頭），Pyridine誘導体（(E)-3-[4-(3-pyridylmethyl)phenyl]-2-methyl-2-propenoic acid,  COOH）投与（100μg/kg/min，虚血後持続的静脈内投与）群（12頭），Indomethacin投与（4mg/kg，虚血後静内投与）群（6頭）の3群に

分け比較検討した。また別に虚血を負荷しない sham operation 群として 6 頭を用いた。局所脳血流量の測定は  $^{125}\text{I}$ ,  $^{51}\text{Cr}$  で標識された Carbonized Microsphere を使用した Tracer Microsphere 法により、脳組織水分・Na・K 含量はそれぞれ乾燥重量法、乾式灰化法により行った。また EEG は硬膜外電極を使用し単極誘導で記録した。以上の検討の結果次のような成績が得られた。

#### 1. 無治療群における変化

1) 虚血直後 (8~15 分後) には脳各領域において著しい rCBF の上昇がみられ、特に視床、脳幹小脳、大脳基底核においてその増加率は高く、虚血前対照の 500~1100% の値を示した。2) 虚血 30 分後では rCBF の増加から減少への部位混在がみられた。3) 虚血後 60, 120 分後では、各領域において rCBF の低下がみられ、しかもその減少率には部位的に差が認められた。特に虚血 120 分後では、大脳皮質・大脳基底核において虚血前値の 40~60% 値に低下したが、大脳半球皮質下白質・脳幹における減少率はわずかであった。

#### 2. Pyridine 誘導体および Indomethacin 投与による変化

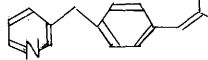
1) Pyridine 誘導体の虚血後持続投与により、虚血後 60, 120 分における脳灌流不全は改善され部位によって虚血前値を上まわる rCBF が得られた。特に虚血後 120 分には、脳のすべての領域において無治療群の rCBF を上まわり、虚血前の rCBF とほぼ同程度あるいはそれ以上の rCBF 値を認めた。さらに Pyridine 誘導体の投与は虚血後 rCBF の再分布を招来し、ことに虚血後の rCBF 低下率の高い大脳基底核において著しい rCBF の増加をもたらした。2) Indomethacin の虚血後投与は、虚血後の rCBF 低下を防止することができず無治療群と同様な rCBF を示した。3) 全脳虚血後 120 分の EEG では、Pyridine 誘導体投与群に良好な改善を示す例がみられた。4) 全脳虚血後 120 分の脳組織水分含量は無治療群・Pyridine 誘導体投与群・Sham operation 群の 3 群に差はなく、Na・K 含量では無治療群と Pyridine 誘導体投与群の間に差を認めなかった。

#### [総括]

全脳虚血 (8~10 分間) による rCBF (11 領域) の変動を検討したところ、脳循環再開直後には脳各部位において高度の reactive hyperemia がみられ、虚血 30 分後は rCBF の上昇から低下への移行期であった。虚血 60~120 分後になると脳各領域における rCBF の低下は進行し、脳組織への nutritive flow を維持することが困難となり脳組織傷害を生じることが示唆された。しかもこのような rCBF の変動には部位的に著しい差がみられ、虚血後脳における selective vulnerability に rCBF 低下の heterogeneous pattern の関与が考えられた。次に抗血小板剤投与による rCBF の変動を追求したところ、TX synthetase を選択的に阻害する Pyridine 誘導体の虚血後投与により、rCBF の再分布と critical flow level を上まわる rCBF 上昇が認められた。一方 Cyclooxygenase を阻害し、 $\text{TXA}_2$  および  $\text{PGI}_2$  の前駆物質である  $\text{GG}_2(\text{PGH}_2)$  の産生を抑制する Indomethacin の虚血後投与によって虚血による rCBF 低下を防止することができなかった。これらの成績は Pyridine 誘導体の作用、ことに  $\text{TXA}_2$  産生の抑制さらに  $\text{PGI}_2$  の生成増加により脳微小循環系での脳血管攣縮を緩和し、脳の局所血管抵抗を低下させた結果、脳組織灌流が好転したものと思われる。また Indomethacin は  $\text{TXA}_2$  とともに  $\text{PGI}_2$  の産生をも抑制した可能性があり、この結果 rCBF の上昇が得られなかったものと思

われる。以上の成績は全脳虚血後の脳灌流不全に vasoactive prostanoids の関与, すなわち  $\text{TXA}_2$  と  $\text{PGI}_2$  の imbalance の関与を示唆するものと思われる。

### 論文の審査結果の要旨

本論文は臨床における心肺蘇生後の病態を想定した動物実験モデルにおいて、一過性全脳虚血を作成し、虚血後の局所脳循環動態を詳細に検討している。その結果、脳各所（11領域）における虚血直後の反応性充血を、さらに虚血後60分以降の脳灌流障害を認め同時に部位によっては局所脳血流量が限界脳血流量を下回ることを確認した。また、これら脳灌流不全に関与する因子を追求するため、アラキドン酸代謝系阻害剤として Indomethacin および Pyridine 誘導体 ( ) を投与し虚血後の局所脳血流への影響を検討した。それによると、Thromboxane-synthetase を特異的に阻害する Pyridine 誘導体の投与は虚血後の脳灌流障害を改善し、さらに局所脳血流量の再分布を生じることを確認した。

以上のごとく本論文は心肺蘇生後の脳循環の変動を明らかにし、今後の脳蘇生法の確立に寄与するものと思われる。