



Title	脳梗塞モデル動物における臓器血流量測定法の開発とその応用に関する基礎的研究 一、砂ネズミにおける全身臓器血流量測定法の開発 二、実験的脳虚血時における全身循環動態の検討
Author(s)	松本, 昌泰
Citation	大阪大学, 1982, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/33291
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	まつ 松 本 昌 泰
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 5 6 1 6 号
学位授与の日付	昭 和 57 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医学研究科 内科系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	脳梗塞モデル動物における臓器血流量測定法の開発と その応用に関する基礎的研究 一、砂ネズミにおける全身臓器血流量測定法の開発 二、実験的脳虚血時における全身循環動態の検討
論文審査委員	(主査) 教 授 阿 部 裕 (副査) 教 授 最上平太郎 教 授 田川 邦夫

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

疾病の病態やその治療法などの研究に際して、そのモデルとなりうる動物がきわめて重要である。近年、砂ネズミ(Mongolian gerbil)は、その Willis 動脈輪の形成不全のために総頸動脈結紮により高率に脳梗塞を惹起しうる脳梗塞モデル動物として注目を集めている。そして、多くの形態学的ならびに生化学的検討がこの動物を用いて行なわれつつある。しかしながら、in vivo における動的代謝状態の検討に際し、重要な要素の1つであると思われる血行動態の検討は、その方法論の困難性などのために殆んど行なわれていない。

本研究では、脳虚血時における全身循環動態や脳循環動態の検索、さらにはより適切な治療方法の検討などをも可能とする目的で、砂ネズミにおいて放射性マイクロスフィア(以下、MS と略)を用いた臓器血流量測定法を開発し、その測定法の妥当性や有用性につき基礎的検討を行なった。

〔方法ならびに成績〕

1) MS を用いた砂ネズミの全身臓器血流量の測定

成熟雄砂ネズミ(平均体重66g)の尾動脈にケタミン麻酔下にカニューレを挿入し、標準サンプル採取用とした。MS は⁸⁵Sr 標識のもの(直径 $15 \pm 0.8 \mu\text{m}$ 、比放射能 10mCi/g)を使用し、投与は約8万個を左心室内への経皮的直接穿刺法により行なった。標準サンプルはMS 注入直前より注入後すくなくとも20秒間、吸引ポンプを用い定速($124 \mu\text{l/min}$)にて採取した。心拍数、平均動脈圧は、それぞれ心電計、圧トランスデューサーにより連続的に観察、記録した。臓器血流量は、MS 注入後屠殺した砂ネズミより各臓器を摘出し、標準サンプルとともにウエル型シンチレーションカウンターによ

り放射能を測定し、標準サンプルの放射能に対する割合より算出した。各臓器摘出後の残存部分 (carcass) は苛性カリと濃塩酸の使用により完全溶解して放射能を測定した。さらに、心拍出量、臓器血流分布率を求め、他に全末梢血管抵抗などの循環諸量も算出した。

2) MS 法の砂ネズミへの応用妥当性に関する検討

i) 経皮的左心室穿刺およびMS投与の循環動態に及ぼす影響についての検討：経皮的左心室穿刺、MS投与の操作前後において、心拍数、平均動脈圧ともに著変を認めず、また、MS注入後、麻酔覚醒とともにほぼ完全回復し、無処置砂ネズミとも外見的に殆んど区別のつかない状態にまでなり得た。

ii) 投与MSの末梢、肺循環における捕捉の検討：左心室内へのMS投与時に、下大静脈血を採取しその放射能を測定したが、backgroundをこえる放射能は検出されず、投与MSの殆んど全部が一回の循環で末梢に捕捉されることが証明し得た。また、右心室内へ注入されたMSはその98%以上が肺に捕捉され、左心室内に投与されたMSが動脈系に再循環して血流量測定に誤差を生じる可能性は否定し得た。

iii) 左心室内投与MSの血流内分布の均等性に関する検討：左心室内に ^{85}Sr または ^{141}Ce で標識した2種のMSを同時に注入し、それぞれ独立に求めた血流量値はほぼ一致していた。また、左右の腎臓血流量も非常に良い一致を示し、本法による左心室内投与MSが血流内にきわめて均等に混和されることが証明された。

3) 脳虚血時における臓器血流量測定

砂ネズミの両側総頸動脈結紮により脳虚血を作成し、その全身循環動態や局所脳循環動態に及ぼす影響につき、総頸動脈を結紮しないSham Control群と両側総頸動脈結紮後10分のIschemia群の2群に分ち検討した。Ischemia群においては、Sham Control群に比し、有意な心拍出量の低下や全末梢血管抵抗の増加が観察された。各臓器血流量の変化としては、脳虚血によりcarcass（主として筋肉、骨、脂肪、皮膚などよりなる）に著明な血流低下を認めたが、心臓、腎臓、hepatosplanchnic organs などでは、その血流量は比較的保たれており、いわゆる血流分布のcentralization現象が認められた。また、脳においては、終脳における著明な血流低下とともに、小脳、脳幹部の血流にも低下傾向が観察された。

〔総括〕

1) 砂ネズミにおけるMSを用いた臓器血流量測定法を開発、その妥当性につき基礎的検討を行ない、併せて本動物の全身循環諸量を測定し、本測定法の有用性についても検討した。

2) 左心室内への経皮的直接穿刺法により直径 $15\mu\text{m}$ のMSを投与した場合、全身循環動態に著変は認められず、MSは左心室内において血液と充分に混和され、駆出後は末梢血管床において血流分布に応じてほぼ完全に捕捉された。また、右心室内へMSを投与した場合には98%以上が肺循環に捕捉され、左心室内投与時におけるMSの再循環による影響の可能性も否定され、本法を砂ネズミの全身循環諸量の測定に応用することの妥当性を証明し得た。

3) 得られた砂ネズミの全身循環諸量は、今までに同様の報告がなく比較は不可能であるが、単位組織重量あたりの臓器血流量値はラットにおける諸家の報告と良く一致していた。

4) 本法を実験的脳虚血時において応用することにより、脳虚血時には局所脳循環動態や全身循環動態に著明な変化のおこることが判明し、砂ネズミを用いた脳虚血病態の検討に際して本法を応用することの有用性が示された。

論文の審査結果の要旨

脳虚血の病態理解の上で、その循環動態面からの検討は、欠かすことのできない重要な事であるが、今日まで殆んど行なわれていない。本研究は、脳梗塞モデル動物である砂ネズミに、循環動態検索手段として放射性マイクロスフィアを用いた臓器血流量測定法を新たに導入し、本動物の全身循環諸量を始めて測定するとともに、脳虚血時に著明な全身循環動態変化がおこることを明らかにしている。本法の導入は、脳虚血の病態の解明や、治療法の開発を大きく進展させるものと考えられ、高く評価される。