



Title	Preservation of Cerebral Blood Flow Responses to Hypoxia and Arterial Pressure Alterations in Hyperammonemic Rats
Author(s)	平田, 隆彦
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39683
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	平 田 隆 彦
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 2 3 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 8 年 2 月 7 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	Preservation of Cerebral Blood Flow Responses to Hypoxia and Arterial Pressure Alterations in Hyperammonemic Rats (高アンモニア血症ラットでの低酸素血症、血圧変動に対する脳血流の調節性は保たれる)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 吉矢 生人 (副査) 教 授 福田 淳 教 授 早川 徹

論 文 内 容 の 要 旨

【目 的】

急性高アンモニア血症は、脳浮腫、頭蓋内圧亢進を来たし、CO₂に対する脳血流の反応性（以下CO₂反応性）が障害されること、グルタミン合成酵素を阻害することでそのCO₂反応性の障害が抑制されることが著者らのグループの研究により知られている (Takahashi, H ら, 1992 Circ Res)。CO₂反応性の障害が高アンモニア血症に特異的な神経膠細胞の浮腫による機械的な影響であるならば他の生理的な刺激に対する反応性も影響を受けることが予想される。そこで同様の急性高アンモニア血症モデルで、1) 低酸素血症時に脳血流は増加する、2) 血圧が変動しても脳血流は一定に維持される、という正常反応が障害されるかどうかについて検討した。

【方法ならびに成績】

実験動物として約400gの雄ウイスター ラットを用いた。実験中は人工呼吸管理を行いPaCO₂を40mmHgに維持した。高アンモニア血症群は酢酸アンモニアを6時間静脈内持続注入 (50 μ mol/min/kg) し作成した。この方法による血中アンモニア濃度は、投与開始2時間後よりほぼ一定となり6時間後の血中アンモニア濃度は500–600 μ Mであった。対照群は同量の酢酸ナトリウムを投与した。6時間の酢酸塩投与後、両群を、(1) 酸素正常状態とその後10分間の低酸素濃度ガス (酸素12%, 窒素88%) 負荷による低酸素状態 (PaO₂ = 30mmHg), (2) 正常血圧状態およびその後脱血による中等度、高度の低血圧状態 (平均血圧 = 100, 70, 50mmHg), (3) 正常血圧状態およびその後フェニレフリン投与による中等度、高度の高血圧状態 (平均血圧 = 100, 125, 145mmHg), で放射性ミクロスフェア法により脳血流量を測定した。また(4) 6時間の酢酸塩投与後の酸素正常状態またはその後10分間の低酸素濃度ガス負荷による低酸素状態下に大脳を摘出急速冷凍しグルタミン含量を測定した。

6時間の酢酸アンモニア投与後とその後の10分間の低酸素状態による大脳血流量の増加 (84から259ml/min/100g) は対照群 (105から265ml/min/100g) と同程度であった。酢酸アンモニア投与群の大脳中のグルタミンレベルは、酸素正常状態下 (17.2mmol/kg) でも10分間の低酸素状態下 (20.4mmol/kg) でも増加した (対照群はそれぞれ7.2および5.8mmol/kg)。中等度、高度の低血圧状態下でも、高アンモニア血症群、対照群とも大脳血流は保たれてい

た（高アンモニア血症群：80から72および76ml/min/100g, 対照群：80から69および73ml/min/100g）。

一方血圧の上昇に対して中等度の高血圧状態下では両群とも脳血流量は変化しなかった。高度の高血圧状態下では両群とも有意に増加したが両群間には有意差を認めなかった（高アンモニア血症群：88から95および112ml/min/100g 対照群：71から83および92ml/min/100g）。

【総括】

急性高アンモニア血症では PaO_2 が 30mmHg 程度の低酸素状態では脳血流の反応性は保たれることがわかった。アンモニアは ATP の存在下にグルタミンに合成されるが、10分間の低酸素状態がグルタミンの合成を阻害する可能性を考え 10 分間の低酸素状態後の大脳内グルタミンレベルを調べたが酸素正常状態と同様に増加しており 10 分間の低酸素状態そのものは影響を与えていなかった。一方血圧が 50mmHg 程度までの低血圧状態や 125mmHg 程度までの高血圧状態でも脳血流量は一定に保たれていた。145mmHg の高度の高血圧状態では有意な脳血流量の増加を示したが対照群との間に有意差はなく脳血流の自動調節能も保たれていることがわかった。したがって急性高アンモニア血症では CO_2 に対する反応のみが特異的に障害されていることになる。アンモニアはグルタミン酸とともにグルタミン合成酵素によりグルタミンに合成されるが、グルタミン合成酵素は神経膠細胞に多く含まれるため高アンモニア血症ではグルタミンは神経膠細胞に特異的に蓄積し、密接に接觸している血管の反応性に影響しているものと考えられる。その機序として、グルタミンそのものには血管作動作用はないが、血管内皮細胞でのシトルリンからアルギニンへの変換を障害し、またシトルリンの取り込みを障害することで一酸化窒素の合成を障害する（Sessa, WC ら, 1990 Proc Natl Acad Sci USA）ことから一酸化窒素の関与も考えられる。

論文審査の結果の要旨

急性高アンモニア血症は、脳浮腫、頭蓋内圧亢進を来たし、二酸化炭素に対する脳血流の反応が障害されることが知られている。本研究では、低酸素状態では脳血流は増加し、血圧の変動に対して脳血流は一定に保たれるという正常な反応が温存されることを明らかにした。したがって急性高アンモニア血症では二酸化炭素に対する反応のみが特異的に障害されること、またその機序として脳浮腫による機械的な影響によるのではなく、一酸化窒素が関与している可能性を示唆した研究として学位の授与に値するものと考えられる。