

Title	Malignant Infarction in Cats After Prolonged Middle Cerebral Artery Occlusion Glutamate Elevation Related to Decrease of Cerebral Perfusion Pressure
Author(s)	豊田, 真吾
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46162
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"〉 大阪大学の博士論文について〈/a〉をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	とよ た しん こ 豊 田 真 吾
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 19766 号
学位授与年月日	平成 17 年 8 月 25 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	Malignant Infarction in Cats After Prolonged Middle Cerebral Artery Occlusion Glutamate Elevation Related to Decrease of Cerebral Perfusion Pressure (ネコ中大脳動脈長時間閉塞後の悪性脳梗塞脳灌流圧低下に関連したグルタミン酸の上昇)
論文審査委員	(主査) 教授 吉峰 俊樹 (副査) 教授 杉本 壽 教授 佐古田三郎

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

近年、急性期脳虚血の治療として血栓溶解療法の有効性が認められる一方、その適応とならず、結果的に広範囲脳梗塞に陥り、死亡する例も依然として少なくない。Hackeらは、そのような病態を、悪性脳梗塞と定義している。悪性脳梗塞はいまだ予後不良の疾患であるが、近年、早期外減圧術を行えば、生命予後および機能予後が良好であるとの報告が散見される。したがって、悪性脳梗塞の病態生理の解明、早期予測因子の確立により、広範囲脳梗塞患者の予後が大きく改善することが期待されてきている。

近年の悪性脳梗塞の予測に関する臨床研究の多くは、頭部 MRI などの画像検査を応用して、脳組織状態を評価するものであるが、これらの検査は大きな労力を必要とし、時間分析能に優れているとはいえない。これに対して、マイクロダイアリシスは、時間分析能に優れており、重症管理中の脳組織状態のモニタリングに適している。我々は、ネコ悪性脳梗塞モデルに対して、マイクロダイアリシスを用いた neurochemical monitoring を行うことで、悪性脳梗塞についての病態生理を検討する基礎研究を行った。

〔 方 法 〕

ネコ (n=10) に対して、気管切開、大腿動脈カニューレーションを行い、全身麻酔を誘導、人工呼吸管理を行い、平均動脈血圧 (Mean Arterial Blood Pressure : MABP) を持続測定した。穿頭を施し、虚血中心部に、マイクロダイアリシスプローブ、レーザードップラーフロー (Laser Doppler Flow : LDF) プローブ、頭蓋内圧 (Intracranial Pressure : ICP) センサー、脳温センサーを設置した。深部体温と脳温は 37 度になるようにコントロールした。経眼窩的に中大脳動脈を露出し、中大脳動脈を一時閉塞 (3 時間)、再灌流 (6 時間) を行い、上記したパラメータのモニタリングを行った。マイクロダイアリシスサンプルのアミノ酸分析は、高速液体クロマトグラフィーにて行った。実験終了後、脳セクションに HE 染色を施し、組織評価を行った。

〔 成 績 〕

中大脳動脈閉塞後の再灌流期に瞳孔が散大した5例を悪性群、それ以外の5例を非悪性群に分類した。再灌流期に、悪性群では、ICPが有意に上昇したが、MABPは有意に低下を示した。したがって再灌流期に、悪性群では脳灌流圧 (Cerebral Perfusion Pressure : CPP) が急激に低下した。非悪性群ではMABP、ICP、CPPともに大きな変化を呈しなかった。

中大脳動脈閉塞によってLDFが全例で25%以下に低下した。再灌流後、LDFは全例で回復し、非悪性群ではpostischemic hyperperfusionを認めたと、悪性群では再灌流後、徐々に低下を認め、非悪性群と比較して有意に低値を示した ($p < 0.05$)。

中大脳動脈閉塞期に、悪性群・非悪性群の両方でglutamateが上昇した。悪性群の上昇は、非悪性群に比べて有意に高値であり ($p < 0.05$)、ピークも遷延していた。再灌流期には、悪性群では、glutamateが再上昇したが、非悪性群では、上昇を認めなかった。再灌流期に見られるこのGlutamateの再上昇は、CPPが40 mm Hgあるいは50 mm Hg以下に低下する時点で生じていた。悪性群の脳セクションでは強いmidline shiftを認め、early neuronal necrosisの範囲は反対側大脳皮質にも広がっていた。

[総 括]

本研究では、虚血中心部において、中大脳動脈閉塞期のglutamate上昇に、悪性群と非悪性群の間に有意差があることが示されたため、悪性脳梗塞の早期予測が可能であることが示唆された。悪性群において、再灌流期にICPが上昇した理由としては、長時間の強い脳虚血により血液脳関門が壊れ、再灌流により強い脳浮腫が生じたものに他ならず、この病態は臨床的に見られる悪性脳梗塞に近いと考えられた。今回観察された悪性群の再灌流期に見られるglutamateの再上昇は、CPPを減少させるような悪性脳浮腫が、二次的な脳血流低下を惹起し、glutamate上昇の閾値に達した結果によるものであると考察できた。

論文審査の結果の要旨

中大脳動脈領域の悪性脳梗塞ははまだ予後不良の疾患であり、その致死率は約80%と報告されている。近年、早期外減圧術が悪性脳梗塞の予後を改善するという報告がなされて以来、悪性脳梗塞に陥った際に外減圧術を施すタイミングを検討する上で、悪性脳梗塞の早期予測因子の確立が強く望まれてきている。

本研究は、ネコの悪性脳梗塞モデルに対して、マイクロダイアリシスを用いたneurochemical monitoringを行い、早期のGlutamate上昇が悪性脳梗塞の早期予測因子になりえることを示唆した。また、CPP値とGlutamateの再上昇に、閾値を持った相関関係があることを初めて報告し、悪性脳梗塞の病態生理を解明した。

今後、neurochemical monitoringを用いた早期予測因子を臨床応用することにより、適切なタイミングで治療が行われ、悪性脳梗塞患者の予後が大きく改善することが期待される。以上より、本論文は学位の授与に値するものと考えられる。