

Title	Peri-Infarct Depolarizations Reveal Penumbra-Like Conditions in Striatum
Author(s)	梅垣, 昌士
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47411
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 ^{うめ}梅 ^{がき}垣 ^{まさ}昌 ^お士

博士の専攻分野の名称 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 第 20986 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 19 年 3 月 23 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 1 項該当

医学系研究科臓器制御医学専攻

学 位 論 文 名 Peri-Infarct Depolarizations Reveal Penumbra-Like Conditions in Striatum
(線条体においてペナンブラ様の状態が生じうることが、Peri-Infarct Depolarization の存在により明らかにされた)

論 文 審 査 委 員 (主査)

教 授 吉 峰 俊 樹

(副査)

教 授 畑 澤 順 教 授 杉 本 壽

論 文 内 容 の 要 旨

[目 的]

拡延性抑制 (spreading depression, SD) とは、DC potential の陰性偏移 (脱分極) を伴う脳波の一過性減衰現象で、発生点より同心円状に約 3 mm/min の速度で大脳皮質上を広がり、細胞内外でのイオン濃度の一過性変化を示すといわれている。正常脳では高濃度カリウムなどの外的刺激により誘発されるが、頭部外傷、局所脳虚血、片頭痛といった病態でも観察される。とくに局所脳虚血では、虚血中心でのイオン変化が皮質内を伝播して、虚血巣の境界域 (ischemic penumbra) に特徴的に SD 類似の脱分極が出現すること、また同部位が反復して SD に曝されると組織障害を受け梗塞に陥ることが知られており、この場合 peri-infarct depolarization (PID) とも呼ばれる。筆者らは局所脳虚血において PID が大脳皮質以外の灰白質でも起こるかどうかを検討した。その結果線条体 (尾状核) で検出された PID の特徴を皮質の PID と比較検討し、線条体における ischemic penumbra の存在とその意義について考察する。また、進行性脳梗塞の形成過程において新たに認められた PID と頭蓋内圧との関係についても言及する。

[方法ならびに成績]

11 頭のネコを用い、 α -chloralose による全身麻酔下に経眼窩法で左中大脳動脈閉塞モデルを作成した。マイクロピペットを用いた 2 本のカロメル電極を、左尾状核の内側部 (脳梗塞辺縁ないし周辺部と想定) および外側部 (脳梗塞内部と想定) にそれぞれ挿入し、DC potential および自発脳波を測定した。同部位には白金電極も同時に留置し、間欠的に局所脳血流量 (rCBF) を水素クリアランス法により算出した。さらに左 ectosylvian gyrus (皮質における脳梗塞中心部) の脳血流の定性的変化をレーザードブラー血流計により、また対側脳表に頭蓋内圧センサーおよび熱電対を留置して頭蓋内圧および脳温をそれぞれ連続測定した。測定は中大脳動脈閉塞前から閉塞後 24 時間以上にわたって行われた。

11 頭のうち 10 頭で、局所脳虚血に伴う脱分極を検出した。これらは一過性で再分極を起こすものと、永続的で再分極の見られないもの (terminal depolarization : TD) に分類された。さらに前者は SD 様の短時間継続型 (5.2 ± 1.2 min、以下 SD) と長時間継続型 (64.7 ± 47.5 min、以下 LD) に分けられた。各脱分極発生時の局所脳血流を比較すると SD、LD、TD の順に虚血の度合いが強い傾向が見られ、とくに TD は脳波活動の著明な減衰を伴っており、

測定部位が脳梗塞中心部に含まれたことを示すものと考えられた。2つの測定部位間で出現した脱分極を比較すると、尾状核外側部ではLDが、内側部ではSDが有意に多く検出された。これは外側部がより虚血の強い脳梗塞辺縁部に含まれ、内側部は皮質でのischemic penumbraに相当する状態となっていたことが示唆される。さらに中大脳動脈閉塞直後に両部位に出現した脱分極は、外側部が常に先行しており、内側部で見られたSDはより虚血の強い外側部から内側部に伝播して検出されたものと考えられた。中大脳動脈閉塞後の時間軸で見ると、脱分極の出現には閉塞直後から3時間以内、および10時間以降の明確な2相性がみられた。特に10時間以降に出現した脱分極は頭蓋内圧のスパイク状の上昇とそれに伴うrCBFの減少を伴っているのが観察された。頭蓋内圧の持続的な上昇により、最終的に脳ヘルニアに至る進行性脳梗塞(malignant infarction)に陥った例では、頭蓋内圧の亢進が起こる数時間前より上述のスパイク状の頭蓋内圧上昇がPDを伴って生じ、全体的な頭蓋内圧の亢進とともにこの現象が反復して起こり、最終的にはTDを伴って致死的頭蓋内圧上昇をきたした。

[総括]

筆者らはネコ中大脳動脈閉塞モデルによる局所脳虚血において、PIDが皮質領域だけでなく線状体領域の灰白質でも生ずることを明らかにした。線状体領域は、終末動脈領域のため従来は同部位での梗塞ではischemic penumbraは存在しないと考えられていたものである。このことは、同部位が大脳皮質同様、超急性期の治療対象となるのと同時に、時間経過とともに脳梗塞拡大を起こす可能性もあることを示唆している。また中大脳動脈閉塞後10時間以降においては、頭蓋内圧の一過性および連続的な上昇とPIDの反復が関連して、脳梗塞辺縁部の2次的損傷や脳梗塞の拡大の原因となっている可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

申請者はネコ中大脳動脈閉塞モデルによる局所脳虚血において、peri-infarct depolarization (PID) と呼ばれる脳梗塞周囲に特徴的な電気生理学的現象を線状体領域で検出することにより、同領域においてもischemic penumbraが存在することを始めて明らかにした。線状体領域は、終末動脈領域のため従来は同部位での梗塞ではischemic penumbraは存在しないと考えられていたものである。このことは、同部位が大脳皮質同様、超急性期の治療対象となるのと同時に、時間経過とともに脳梗塞拡大を起こす可能性もあることを示唆している。また中大脳動脈閉塞後10時間以降においては、頭蓋内圧の一過性および連続的な上昇とPIDの反復が関連していることを明らかにした。以上の内容により申請論文は学位に値するものと認める。