



Title	Mismatch Recovery of Regional Cerebral Blood Flow and Brain Temperature During Reperfusion After Prolonged Brain Ischemia in Gerbils
Author(s)	田島, 吾郎
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/48914">https://hdl.handle.net/11094/48914</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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="#"></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 田 島 吾 郎

博士の専攻分野の名称 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 第 2 1 5 5 9 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 19 年 9 月 26 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当

医学系研究科生体統合医学専攻

学 位 論 文 名 Mismatch Recovery of Regional Cerebral Blood Flow and Brain Temperature During Reperfusion After Prolonged Brain Ischemia in Gerbils  
(スナネズミにおける長時間の脳虚血再灌流後の脳温度と脳表微小循環の不均衡回復)

論 文 審 査 委 員 (主査)

教 授 松 本 壽

(副査)

教 授 眞 下 節 教 授 吉 峰 俊 樹

## 論 文 内 容 の 要 旨

### [ 目 的 ]

臨床の現場では脳梗塞や心肺停止後に脳血流が再開するには時間を要する。脳虚血再灌流後、その活動を開始するまでにダイナミックな血流変化を示すことが報告されている。我々は、ヒト蘇生後脳症において蘇生後の脳血流変化が、一過性に増加し、一度低下した後、再度上昇してプラトーとなることを XeCT で明らかにした。2002 年、心原性心停止 Vf 症例に対する脳低温療法が、神経学的予後、生命予後を改善することが報告された。これらの結果から、短時間と遷延した脳虚血からの再灌流においては、脳温度と関係した生理的な回復過程に違いがあるのではと仮説を建てた。今回の研究の目的は蘇生後脳の機能回復について、脳温と脳血流に着目し、短時間と長時間の虚血再灌流後の脳微小循環の違いを明らかにすることである。

### [ 方法ならびに成績 ]

**【方法】** 実験モデルには雄性スナネズミ (50~60 g) の一過性完全脳虚血モデルを用いた。脳虚血時間により、5分、15分、30分虚血群の3群 (G5、G15、G30 : 各 n=6) に分けた。全身麻酔下に頸部に約 1 cm の横切開を施行し、両側総頸動脈をテーピングした。血流遮断はタニケットにより、気管を圧迫しないよう両側内頸動脈を遮断し施行した。脳表観察のため頭頂窓を確保し、生体顕微鏡下に、脳表血流量 (rCBF)、脳細動脈径変化、脳温変化を連続測定した。また、体温維持装置にて直腸温は  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  に保持された。測定装置は当学生理学教室によるオリジナルの装置であり、生体顕微鏡に CCD カメラ、イメージアナライザー、レーザードップラー血流計を組み合わせたものである。この装置を用いることにより、脳微小循環のパラメータを *in vivo* で同時に直視下に観察している同領域で測定することが可能である。さらに、神経学的評価のため前脛骨神経刺激による体性感覚誘発電位 (SEP) を測定し、24 時間生存を観察した。

### 【結果】

#### 細動脈径変化

虚血中は全群で細動脈径は base line の約 80% に減少した。再灌流から 15 分後に G5、G15 ではそれぞれ base の

約 110%の一過性の拡張を示したが、G30 ではそのようなピークは認めなかった。(p<0.05 vs G5、G15)

#### 脳表血流量変化

虚血中は全群で脳血流はほぼ完全に消失した。G5、G15 では脳血流は再灌流 5 分後から増加し始め、15 分後にそれぞれ base の 193±19%、173±14%まで上昇し、30 分後には base に戻った。G30 では脳血流量はそのような大きなピークは認めず、30 分ほどで base の 109±15% (p<0.05 vs G5、G15) に戻った。

#### 脳温変化

虚血中は全群において 1℃未満の脳温度の低下を認めた。G5、G15 では、再灌流 5 分後から脳温度の上昇を認め、約 20 分後にそれぞれ base line から 0.85±0.21℃と 0.84±0.12℃の上昇の後、base line まで低下した。一方、G30 では、急激な脳温度の上昇を認め、15 分後には base から 2.4±0.56℃ (p<0.05 vs G5、G15) の上昇を認め、約 30 分後には低下したが、base より 1℃以上の上昇を保って経過した。

#### 体性感覚誘発電位 (SEP)

虚血中は全群で SEP はほぼ消失した。G5、G15 では再灌流から約 5 分後に SEP の回復を認め、10～15 分後には base に回復した。G30 では再灌流から 30 分後まで SEP の回復を認めず、約 60 分後にはほぼ base 近くまで回復するも、約 120 分後には再度低下を認めた。(p<0.05 vs G5、G15)

#### 24 時間生存率

G5 では G15 では全例 24 時間生存した。G15 のうち数匹は過食や攻撃性の増加を示したが、生存に影響はしなかった。一方、G30 では、生存したのは 1 匹のみで、その 1 匹も重度の神経学的後遺症を認めた。

#### [ 総 括 ]

長時間の脳虚血では再灌流後、短時間の脳虚血とは異なった生理学的回復過程を示すことを明らかにした。脳温と脳血流の不均衡な回復により細胞機能が傷害され、神経学的予後、生命予後に影響している可能性があると考えられた。

本研究での結果と現象は、頭部外傷、脳梗塞、心肺停止など多くの脳虚血再灌流を伴う治療の際に起こり得るものと考えられ、再灌流障害を抑えた治療法の開発において重要であると考えられる。

### 論文審査の結果の要旨

本論文では、スナネズミの脳虚血再灌流モデルにおいて虚血時間が長く、生命予後、神経学的予後の悪い例では、脳血流量と脳温度がアンバランスな回復過程を示すことを証明した。このような予後不良群では、脳再灌流後、脳血流量が低下しているにも関わらず、脳温度が急激に上昇することを明らかとした。さらにここでみられる脳温度上昇は脳神経細胞の電気生理学的活動とは独立した代謝により産生されるものであることを明らかとした。これは蘇生直後の脳神経細胞での熱産生は多量の活性酸素種の産生を引き起こし組織障害につながるものと考えられる。この知見は脳の機能回復過程と傷害性の重要な関係を示唆するものであると考える。また、これらの事実は、現在その有効性の確認されている低体温療法メカニズムを解明するきっかけとしても重要な発見であり、これまで皆無であった蘇生後脳症の治療法につながるものと考えられる。

以上から、本論文は学位授与に値する内容であると考えられる。