



Title	Effects of timing and duration of hypothermia on survival in an experimental gerbil model of global ischaemia
Author(s)	野口, 和男
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58154
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

【97】				
氏名	野口和男	の	ぐち	かず
博士の専攻分野の名称	博士(医学)			
学位記番号	第24419号			
学位授与年月日	平成23年3月25日			
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当			
	医学系研究科外科系臨床医学専攻			
学位論文名	Effects of timing and duration of hypothermia on survival in an experimental gerbil model of global ischaemia			
	(スナネズミ前脳虚血モデルにおける低体温療法が生存率に与える影響と生理学的効果)			
論文審査委員	(主査) 教授 嶋津 岳士			
	(副査) 教授 真下 節 教授 吉峰 俊樹			

論文内容の要旨

【 目 的 】

院外心肺停止患者において、その生命予後改善のためには早期の血流再開が重要であると考えられている。低体温療法は、2002年に心原性心停止心室細動症例に対する低体温療法が生命予後および神経学的予後を改善することが報告されて以来、標準的な治療法の一つとなりつつある。しかし、低体温療法の至適導入時期や、低体温療法による神経保護作用の機序、またそれを反映する生理学的パラメータなどに関する確立された見解は未だ得られていない。我々は、ヒトの蘇生後脳症において、蘇生後の脳血流は一過性の上昇を示し、続いて基準値よりも低下した後に一定となることを明らかにした。我々はまた、スナネズミ一過性前脳虚血モデルを開発し、虚血再灌流後の脳血流と脳温の回復過程に不均衡があることも明らかにした。

この研究の目的は、上記のモデルを用いて致死的な脳虚血モデルを作成し、低体温の至適導入時期や生存率に与える影響を明らかにすることと、および、低体温による生存率の改善に結びつく機序ないし生理学的パラメータの変化について検討することである。

【 方法ならびに成績 】

【方法】スナネズミ一過性前脳虚血モデルを用いて、まず(1)常温下で虚血時間を変化させ致死となる虚血時間を求め、致死虚血モデルを作成した。次に、このモデルを用いて低体温療法の効果を調べるため、(2)低体温療法の温度(34℃、30℃)、(3)低体温療法の導入時期(虚血開始直後、5分後、10分後)、続いて(4)低体温下での脳虚血時間の延長(20分、25分、30分)による72時間後の生存率の変化を測定し比較した。その後、生理学的パラメータ(脳血流、脳表軟膜細動脈径、脳温・平均動脈圧・脈拍)の変化を、Ⅰ群(20分虚血・37℃)、Ⅱ群(20分虚血・30℃)、Ⅲ群(30分虚血・30℃)、Ⅳ群(虚血なし・30℃)の4群において再灌流開始後60分まで連続的に測定し、統計学的検定を行った。

【結果】① 生存率の検討からは以下の結果が得られた。(1)37℃において虚血時間が20分を超えると生存率の急激な

低下を示し、致死となる脳虚血時間は20分であった。(2)低体温療法の温度は、30℃の方が34℃よりも生存率の改善効果が高かった。また、(3)低体温療法の導入時期は虚血直後(0分)が最も生存率改善効果が高く、10分の遅れで改善効果は消失した。(4)虚血直後(0分)に導入した30℃の低体温により、致死虚血時間を30分まで延長することが可能であった。

② 生理学的パラメータの検討からは、以下の結果が得られた。(1)脳血流：Ⅰ～Ⅲ群において、再灌流後に一過性過灌流を認めたが、Ⅱ群、Ⅲ群ではⅠ群に比べて有意に抑制されていた。一方、一過性過灌流に続いて出現する低灌流はⅠ、Ⅱ、Ⅲ群すべてにおいて認められたが、その程度は群間に差がなかった。虚血を加えていないⅣ群の脳血流は、低体温導入によって低下した後に一定となり、60分後においてはⅠ～Ⅲ群と同程度の血流量であった。

(2)軟膜細動脈径：Ⅰ～Ⅲ群において、再灌流後に一過性の軟膜細動脈の拡張を認めたが、その程度は同等で群間に有意差を認めなかった。しかし、その後引き続いて起こる軟膜細動脈収縮は、Ⅰ群がⅡ、Ⅲ群と比較して有意に高度であった。一方、Ⅳ群では細動脈径に変化を認めなかった。(3)脳温・平均動脈圧・脈拍：Ⅱ～Ⅳ群の低体温導入群はすべて、脳温、平均動脈圧、脈拍のいずれにおいても、Ⅰ群と比べて有意の低下を示した。特に、Ⅱ群とⅢ群においては、再灌流後の脳血流の一過性過灌流は有意に抑制され、また再灌流後の軟膜細動脈収縮も有意に抑制された。しかし、Ⅱ群とⅢ群では生存率は大きく異なっていた(100%と0%)にもかかわらず、測定した生理学的パラメータでは両群間に有意の差は認められなかった。

【 総 括 】

脳虚血に対する低体温療法は、脳虚血直後からの導入により生存率を改善するとともに、致死となる脳虚血時間を延長することができた。低体温療法は、再灌流後の一過性過灌流とそれに引き続いて生じる低灌流を抑制したが、後者は軟膜細動脈径の収縮の抑制によるものであり、再灌流後の血流障害の改善が低体温療法の作用機序の一つであると考えられた。また、低体温療法の導入時期の遅れによって予後改善効果が著しく減少したことから、重篤な脳虚血障害に対する低体温療法は、脳虚血後に可及的速やかに、臨床例では可能であれば病院到着前から、導入することが予後のより大きな改善に結びつくものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

本研究では、スナネズミ一過性前脳虚血モデルを用いて、脳虚血時間や低体温療法導入の方法(温度、時期)をそれぞれ変化させて生存率に及ぼす影響を測定した。さらに虚血再灌流後に見られる変化を、脳血流や軟膜細動脈径などの生理学的パラメータから検討した。その結果、脳虚血に対する低体温療法は、脳虚血の直後から導入することにより最大の生存率改善効果が得られた。また、低体温の導入時期が遅くなると改善効果が著しく減少した。低体温療法は再灌流後の一過性脳過灌流とそれに引き続いて生じる低灌流を抑制し、後者は軟膜細動脈径の収縮の抑制によるものであった。以上より低体温療法の作用機序には、代謝抑制に加えて再灌流後の血流障害の改善が関与すると考えられた。本研究は、脳低体温療法の機序の一端を明らかにするとともに、臨床例における病院前からの早期導入の有用性を示すもので、学位論文に値するものと認める。