

氏 名 (本籍) ^か嘉 ^{やま}山 ^{たか}孝 ^{まさ}正

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1 4 1 0 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 5 7 年 2 月 2 4 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 5 0 年 3 月
 東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 A Canine Model of a Completely Ischemic
 Brain Regulated with Perfusion Method.
 (完全虚血脳灌流モデル犬)

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 鈴 木 二 郎 教 授 小 暮 久 也

 教 授 中 浜 博

論 文 内 容 要 旨

虚血脳の病態生理の究明のために、研究者は各種の動物を用い、種々の実験を行なって脳虚血のモデル動物を使用してきた。しかし、今迄はいかなる動物を使用しても、また工夫をこらしても、脳血管閉塞によるモデルでは虚血巣の発生頻度は低く、またその部位や大きさが一定のものを作ることが出来なかった。さらに虚血の程度を循環量を自由に調節することにより、コントロールできるモデルはなかった。われわれは、イヌの一側側頭底部より進入して、脳底部ウイリス輪に出入する両側のすべての主幹動脈を遮断できることを知り、種々の遮断部位の組み合わせによって、大脳のいろいろの部位に脳虚血巣を高頻度で作ることが出来ることを報告してきた。著者はその左側半球完全虚血犬を作製して、右側中大脳動脈へポリエチレンチューブを逆行性に挿入し、大腿動脈より導いた血液をポンプにて流量をコントロールしながら送り、左側大脳半球全域の血液循環を自由に調節できるモデルの作製に成功したので、その作製方法と応用について報告する。

実 験 方 法

体重約10kgの雑種成犬を用い、Thiopental Sodium 25 mg/kg 静脈麻酔を行ない、pancronium bromide 0.2 mg/kg を投与して無動化し、調節呼吸を行なって実験をつづけ麻酔剤の追加はしない。実験中は血圧、 PaO_2 、 $PaCO_2$ 、動脈血PHを連続的にモニターして正常範囲に保ち、その他、皮質脳波を硬膜上より双極誘導し、また必要によっては、左右前大脳動脈血流支配領域皮質の局所脳循環量を水素クリアランス法にて測定した。手術は、右側側頭底部の骨を脳底部まで充分にかじり、硬膜を切開後ウイリス輪に出入りする全主幹動脈を剥離する。次に、大腿動脈にポリエチレンチューブを挿入し動脈血を導き、その途中に peristaltic infusion pump を置き、一方工作用ポリエチレンチューブの先端が直径約 600 μ となる様に細工して右中大脳動脈に逆行性に挿入しアロン α にて接着固定する。他端は pump と連絡させ、その操作中凝血を防ぐために heparin 150 units/kg を静注した。次いで、脳底部に入り顕微鏡を用いて、右眼動脈、右篩骨動脈、左篩骨動脈の順に焼灼し血流を遮断し、右視神経を切断したのち、左眼動脈を焼灼遮断する。ここで、右中大脳動脈に cannulation したチューブを通して infusion pump を作動させ、自家動脈血を脳内に少しづつ注入し始める。次いで、脳底動脈のクリップ遮断をおこなうが、遮断と同時に cannulated tube を介して約 4 ml/min 注入し、右内頸動脈遮断時に約 8 ml/min と増量、左内頸動脈クリップ遮断時には、約 16 ml/min と注入量を漸増する。この間左側大脳半球皮質脳波をモニタリングして脳の活動性のチェックをつづける。以上の操作によって左側大脳半

球は、体血流から完全に遊離され、右中大脳動脈からのチューブを経ての自家血のみによってコントロールされることになる。

<本虚血モデル犬の検討>

① carbon perfusion: cannulated tube より液温37℃, 流速16 ml/min, 総量16 mlで carbon perfusionを行なうと, 左大脳半球は視床, 視床下部も含め全搬性にびまん性に carbon の流入が認められ, 右大脳半球は, 遮断しなかった右前大脳動脈血流支配領域のみに carbon の流入が認められた。② infused blood volume と左中大脳動脈圧: 左中大脳動脈本幹に圧トランスジューサーに接続したポリエチレンチューブを挿入し, 右中大脳動脈へのポンプの力を増減させ, その時の左中大脳動脈圧を測定すると, infused blood volume と左中大脳動脈圧とは正の相関を示した。③ infused blood volume と左右前大脳動脈血流支配領域の局所脳循環量の比較: 左右前大脳動脈血流支配領域の局所脳循環量を infused blood volume を増減して測定すると, 左側の脳循環量が術前値を維持するために必要な infused blood volume は約14 ml/min ~ 約23 ml/minの幅をもっており, それ以上, 以下ではそれぞれ増量, 減量した。右側では infused blood volume の増減にほぼ正の相関を示した。④ infused blood volume と左頭頂葉皮質脳波: infused blood volume が約20 ml/min ~ 約14 ml/min までの間は, 術前脳波と著変なく, それ以下では低電位化, 徐波化し, ポンプを止め infused blood volume を0にすると完全に平坦となった。

ま と め

本モデルは, ポンプの力を増減し, infused blood volume を自由に調節することにより, 左大脳半球に hyperemic brain から種々の程度の ischemic brain, complete ischemic brain を自由に作ることができる。さらに種々の程度の虚血後, 血流再開実験や種々の薬物の注入もできる。しかもその経時的変化をも追うことができるものである。本モデルは虚血脳の病態生理の解明のみならず, 脳循環, 脳薬理, 脳代謝等の各種研究分野に貢献できるものと思われる。

審査結果の要旨

本論文は、新しい実験的脳梗塞の動物モデルに関するものである。脳梗塞については多くの研究者がいろいろ実験モデルを用いて検討を行ってきたが、従来の実験モデルでは、虚血巣の出現が不安定で、その実験結果も不正確にならざるを得なかった。理想的な実験モデルとは、生体を生理的条件下に保ち、虚血巣が一定の部位に一定の大きさで100%出現し、その程度を自由にコントロールでき、血流再開実験や各種薬液をその濃度、組成を自由にコントロールして灌流できるものである。著者は、教室の一連の脳梗塞の研究結果から、イヌを用い、一側側頭底部より脳底部に進入して脳底部ウィリス輪に出入りする両側のすべての主幹動脈を剥離露出することが判ったが、この手法を用いて、脳底部のウィリス輪に出入りする9動脈（両側内頸、篩骨、眼動脈、右後大脳動脈、右前小脳動脈、脳底動脈）を遮断し、先ず両側大脳半球完全虚血脳を作製し、右側中大脳動脈に逆行性にcannulationしたtubeを通して、大腿動脈から導いた自家動脈血を、ポンプの力でウィリス輪を介して、左大脳半球を灌流する実験モデルの作製に成功した。著者は、carbon perfusionを用いて、視床も含む左側大脳半球全域が灌流されることを証明し、左側半球での灌流量の変化にともなう血圧を測定し、左側中大脳動脈血圧は灌流量と正の相関を示し、また脳循環の測定では、autoregulationの存在を認め、生理的に近い状態で灌流できることも証明出来ている。また、左側皮質脳波を観察し、灌流量によって脳波活動は、ある程度の灌流の減少まで、保たれているが、ある値以下に減少すると著明に脳波活動は減少することも証明した。この点でも autoregulationの存在を推測している。このように自由に灌流できる脳も作製でき、またこれによってcomplete ischemic brainから種々の程度のincomplete ischemic brainさらにhyperemic brainをも自由に作り出す事ができ、又種々の程度の虚血後、血流を種々の程度に増加して血流再開実験も可能となった。さらに、cannulation tubeを介して、さまざまな薬液を種々の濃度で灌流もできるので、正常および虚血脳に正確な量の薬液を作用させて、その反応をみることもできると思われる。脳梗塞の研究のみならず、脳薬理、脳生理、脳代謝、脳循環の各種研究分野にも貢献できると考える。以上より、本論文は学位授与に値するものと思われる。