

氏 名 (本籍) 小 笠 原 邦 昭

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 2 2 8 6 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 3 年 2 月 27 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 59 年 3 月 23 日
弘前大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目 虚血脳の可逆性の延長に関する実験的検討
—脳保護剤の虚血前投与と虚血後投与—

(主 査)
論 文 審 査 委 員 教授 吉 本 高 志 教授 本 宮 雅 吉
教授 小 暮 久 也

論文内容要旨

目 的

脳虚血巣が血流再開により回復し得るか否かを決定する重要な因子は、虚血の程度即ち、残存血流量とその持続時間であると考えられ、臨床的にも脳梗塞急性期症例に対する血行再建術の適応を考慮する上で、どの程度の虚血状態においてはどの時点にまで血流再開をすべきかという限界点（限界血流量と限界時間）を明らかにすることは極めて重要と思われる。一方われわれは、虚血脳の非可逆的障害の進行を抑制せしめる脳保護物質について研究を重ねてきた。その結果、free radical scavengerであるmannitol及びvitamin E、膜安定化作用のあるphenytoin及びCa⁺⁺overload blockerであるflunarizineの虚血脳に対する保護作用を明らかにし、これらの併用療法を開発してきた。そこで本研究では脳血流量を自在に調節することが可能な脳虚血モデルを用い、まず一定レベルの虚血状態が持続した場合どの時点にまで血流再開を行えば脳機能の可逆性が期待できるかを無治療対照群にて検討し、次に上記4剤の虚血前投与を行い、無治療群と同レベルの虚血状態で脳機能の可逆性を保持し得る虚血時間がどの程度まで延長できるかを検討した。最後に上記4剤の虚血後投与を行い、虚血後何時間までに治療を開始すれば、その後の血行再開により脳機能の回復が得られるかを検討した。

方 法

実験動物として体重10kgの雑種成犬56頭を用い、左頭頂部の硬膜上に脳波測定用の電極を2個及びレーザードップラー血流測定装置のプロープを設置した。また右正中神経に電気刺激用電極を置いた。次に、右側頭開頭により脳底部主幹動脈を遮断してから、右中大脳動脈にカニューレションをした。最後に両側内頸動脈を遮断すると同時に灌流ポンプを用いて大腿動脈から導いた動脈血を脳に流入せしめることにより、左大脳半球の血流量を自在に調節できる“完全虚血脳灌流モデル犬”を作製した。モデル作製時の灌流血流量はレーザードップラー血流計のモニター下に、脳血流量が術前と同レベルとなるように調節した。虚血条件は正常血流量の0%即ち完全虚血、10%、20%あるいは30%となるよう各動物について灌流量を設定した。さらにこれらは無治療対照群（24頭）、虚血前治療群（23頭）、虚血後治療群（9頭）の3群に分けた。それぞれの群の虚血持続時間は10分～2時間、20分～6時間、5時間～7時間とし、虚血前治療群では虚血開始30分前に20%mannitol 2g/kg, vitamin E 30mg/kg, phenytoin 10mg/kg, flunarizine 1mg/kgを点滴静注した。虚血後治療群では虚血開始1～3時間後及びその2時間後の2度、上記の4剤を投与し、治療開始後4時間虚血を負荷するようにした。これら各条件の虚血状態を規定

された時間持続した後、再び100%の灌流量に戻し以後2時間にわたって血流再開による脳機能の回復程度について観察した。なお脳機能の指標としては脳波及び体性感覚誘発電位を用いた。

結 果

無治療対照群においては、虚血時の残存血流量が正常の0%、10%、20%、30%の時それぞれ虚血開始10分、20分、30分、1時間後に血流を再開すると脳機能の良好な回復が認められたが、それぞれ20分、30分、1時間、2時間後の血流再開では回復は不良であった。虚血前治療群では虚血時の残存血流量が正常の0%、10%、20%、30%の時それぞれ虚血開始20分、1時間、3時間、6時間後に血流再開を行っても脳機能の回復は良好であった。虚血後治療群では、残存血流量が正常の20%の虚血において虚血開始後1時間より薬剤投与を開始しても、血流再開による脳機能の回復は全く認められなかった。一方残存血流量が正常の30%の虚血においては、虚血開始2時間後より薬剤を投与すると血流再開後の脳機能の回復は良好であった。しかし虚血3時間後の薬剤投与では回復は不良であった。

結 論

本実験の無治療群と虚血前治療群の結果から、残存血流量と虚血持続時間とは脳機能の回復程度と相関し、虚血脳の可逆性は脳保護物質の虚血前投与により虚血の程度が軽度な程著明に延長することが判明した。この結果は、臨床的には破裂脳動脈瘤や脳動静脈奇形の手術時脳主幹動脈の一時遮断を行う際に、残存血流量が虚血前の10%以上あれば脳保護物質の虚血前投与により少なくとも1時間は安全に血流遮断が可能であることを示唆している。さらに虚血後治療群の結果から、脳梗塞急性期においては残存血流量が正常の30%以上ある場合、出来るだけ早期に脳保護物質を投与すればその後の血行再開により脳機能の回復を期待できることが示された。と同時に急性期血行再建術の手術適応を決定する上で、dynamic CT, stable Xe-enhanced CT及びsingle photon emission CT等を応用した術前の脳循環測定が必要であると思われた。

審査結果の要旨

脳梗塞急性期の血行再建において、脳虚血巣が血流再開により回復し得るか否かを決定する重要な因子は、虚血の程度、即ち残存血液量とその持続時間であると考えられる。従って、脳梗塞急性期症例に対する血行再建術の適応を考慮する上で、限界点、即ちどの時点までに血流再開をすべきかという点を明らかにすることは極めて重要である。本論文では、まず無治療対照群において血流再開により虚血巣の機能回復をもたらすための限界血流量と限界時間について述べ、さらに、虚血巣に対する保護作用があるとして独自に開発したmannitol, vitamin E, phenytoin, flunarizineの4剤の虚血前投与あるいは虚血後投与を行ない、これら脳保護物質の投与により限界時間をどの程度延長させ得るかについて述べている。本論文のように種々の虚血レベルを作成し、それぞれの脳機能の回復が可能な限界時間を検討した報告は見当たらない。また、脳保護物質についても多数報告されているが、これらのほとんどは虚血前投与による検討であり、虚血後いつまでに投与すれば効果があるかということに関する報告も極めて少ない。著者は一側大脳半球の循環血流量が灌流ポンプにより自在に調節できる実験モデルを用い、まず残存血流量と虚血持続時間とは脳機能の回復程度と相関することを明らかにするとともに、虚血中の残存血流量が正常の30%以下しかない場合に1時間以内に血行を再開しなければ脳機能の回復は得られないことを示した。次に、脳保護物質の虚血前投与により限界時間は虚血の程度が軽度な程著明に延長することを示した。この結果は脳動脈瘤や脳動静脈奇形の手術時、脳主幹動脈を一時遮断する際、事前に脳保護物質を投与することの有用性を明らかにし、また臨床例で術中脳血流量を測定することにより遮断時間の限界の目安となり得る点で価値のあるものと思われる。さらに残存血流量が正常の30%の虚血状態においては、虚血開始後2時間後までに脳保護物質を投与すれば、その後の血流再開により脳機能の完全な回復が得られることを明らかにした。これは、無治療群の結果と考え合わせると脳梗塞急性期においては早期治療を行ない、脳循環測定により適応を選べば血行再建術を成功させることができることを示し、重要な知見と思われる。

本論文は、脳梗塞急性期の外科治療に直結し、今後の治療方針に対して利すること大であり、学位授与に値するものと思われる。