

氏 名（本籍） 田 島 つかさ

学 位 の 種 類 博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号 医 第 2 5 3 0 号

学位授与年月日 平 成 5 年 2 月 2 4 日

学位授与の条件 学位規則第 4 条第 2 項該当

最 終 学 歴 昭 和 61 年 3 月 31 日
札幌医科大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目 完全全脳虚血時に負荷した軽度低体温の脳内興奮
性アミノ酸濃度におよぼす影響

（主 査）

論 文 審 査 委 員 教授 橋 本 保 彦 教授 吉 本 高 志

教授 岩 崎 祐 三

氏 名（本籍） 田 島 つかさ

学 位 の 種 類 博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号 医 第 2 5 3 0 号

学位授与年月日 平 成 5 年 2 月 24 日

学位授与の条件 学位規則第4条第2項該当

最 終 学 歴 昭 和 61 年 3 月 31 日
札幌医科大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目 完全全脳虚血時に負荷した軽度低体温の脳内興奮
性アミノ酸濃度におよぼす影響

（主 査）

論文審査委員 教授 橋 本 保 彦 教授 吉 本 高 志

教授 岩 崎 祐 三

論文内容要旨

グルタミン酸 (Glu), アスパラギン酸 (Asp) は脳神経のニューロンの興奮性伝達物質であると考えられている。本実験では、全脳虚血負荷の前あるいは後に体温を軽度低下させ、大脳皮質および海馬で脳細胞外液中の EAA をマイクロダイアリシス法にて測定した。

対象と方法

体重 8～13kg の雄雑種成犬 16 頭を対象とした。16 頭は鼓室温を指標にして、常温群 (36℃以上, control, C 群: n = 5), 虚血後低体温群 (after, A 群, n = 5), 虚血前低体温群 (before, B 群, n = 6) の 3 群に無作為に分けて検討した。

犬の右頭頂部に直径 25mm の burr hole を開け、皮質および海馬に細胞外液採取用のマイクロダイアリシス針を刺入した。この後、大動脈起始部にて血流を遮断し、15 分間の完全全脳虚血とした。アミノ酸の測定は OPA 法にて高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。また、レーザードプラー血流計を皮質表面に装着し、皮質血流を測定した。

体温は、鼓室温にて C 群では 36℃以上に保った。A 群では脳血流再開直後から胸腔内に冷水を注入して鼓室温で 33～34℃に冷却し、3 時間保ったのちに 2 時間で復温した。B 群では循環遮断前に胸腔内に冷水を注入して 33～34℃に下げ、15 分間保ったのちに血流を遮断し、循環再開後 3 時間から復温した。測定は、循環再開の 5 時間後まで血圧、脈拍、血液ガス、鼓室温、ヘマトクリット、血糖値、皮質血流を行い、EAA 測定用の透析液を採取した。また、脳波と各種誘発脳波を測定した。脳波と各種誘発反応の波型成分の回復を点数化し、電気生理学的回復性の指標とした。

結 果

平均血圧は循環再開後 15 分に一過性に上昇したが、その後は虚血前値に戻り、3 群間にも差はなかった。皮質血流量は循環再開後 15 分で虚血前より増加した。3 群間では有意差はなかった。ヘマトクリット、血糖値は血流再開後に増加したが、その後は虚血前値との差はなくなった。3 群間に差はなかった。血液ガスは血流再開直後に悪化する傾向があったが、有意差はなく、3 群間にも差はなかった。

Glu は、海馬では虚血中に C 群と A 群で有意に増加した ($p < 0.05$)。B 群では有意差はなかった。血流再開 15 分後では C 群、A 群および B 群で虚血前より増加したが、B 群では A、C 群と比較して有意に低値であった ($p < 0.04$)。また、皮質では、血流再開 15 分後で C 群、A 群で増加す

る傾向を認めた。B群には有意差を認めなかった。Aspは、海馬で血流再開15分後でC、A群で増加する傾向を認めた。B群では有意な差は認められなかった。皮質では虚血中にA群で有意に増加し ($p<0.04$)、15分後にもA群で有意な増加を認めた ($p<0.03$)。3群間に有意な差はなかった。

脳波は、脳血流遮断直後に平坦波になり、循環再開後徐々に回復した。循環再開後5時間の回復は、B群が有意に良好であった。誘発脳波の波形は虚血により消失した。虚血5時間後の再現率はB群で良好であった。

考 察

神経細胞に低酸素や虚血などの重篤な負荷を与えると、シナプス小包からの高濃度のGluの放出とともに周囲のグリア細胞による取り込みの低下も伴って、細胞外液中のGlu濃度の上昇が起こる。Gluは培養神経細胞の培養液中に一時的に高濃度で投与すると細胞障害を起こすことから、脳虚血後の神経細胞死の機序にこのGluの上昇が関与している可能性が考えられている。虚血中に放出されたGluがNMDA typeの受容体と結合し、 Ca^{++} の流入が促進され、細胞内のCa濃度が上昇して細胞死にいたると考えられる。

今回の実験では、常温群および虚血後低低温群で虚血中および血流再開後早期におこるGluの上昇が抑制されなかった。虚血前から軽度の低体温に保った群ではGluの上昇が抑制された。また、脳波の回復および各誘発脳波の再現が虚血前低体温群で良好であったことから、これら虚血前低体温群における脳の電気生理学的な回復の昂進は、全脳虚血前に軽度に体温を下げたことによるGluの上昇抑制との関連が示唆された。

結 語

犬に15分間の完全全脳虚血で、虚血前または虚血後に鼓室温で $33^{\circ}\text{C}-34^{\circ}\text{C}$ に保ち、脳皮質および海馬のGlu、Aspを測定した。虚血前に低体温に保った群では、虚血中および虚血後早期のGluの上昇が抑制された。また、この群では虚血後の神経学的回復も良好で、Gluの放出の抑制によって神経細胞の障害が軽減されたと考えられた。

審 査 結 果 の 要 旨

グルタミン酸 (Glu), アスパラギン酸 (Asp) は脳神経のニューロンの興奮性伝達物質 (EAA) であると考えられており, 部分脳虚血負荷によって脳の細胞外液中にこれらの濃度が上昇することが報告されている。本実験は, 全脳虚血負荷の前あるいは後に体温を軽度低下させ, 大脳皮質および海馬で脳細胞外液中の EAA をマイクロダイアリシス法にて測定したものである。

雑種成犬16頭を対象とし, 犬の皮質および海馬に細胞外液採取用のマイクロダイアリシス針を刺入した後, 大動脈起始部にて血流を遮断し, 15分間の完全全脳虚血とした。アミノ酸の測定は高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。また, レーザードプラー血流計を皮質表面に装着し, 皮質血流を測定した。体温は, 鼓室温にて常温群 (C 群, $n=5$) では 36°C 以上に保った。虚血後低体温群 (A 群, $n=5$) では脳血流再開直後から胸腔内に冷水を注入して鼓室温で $33\sim 34^{\circ}\text{C}$ に冷却し, 3時間保ったのちに復温した。虚血前低体温群 (B 群, $n=6$) では循環遮断前に胸腔内に冷水を注入して $33\sim 34^{\circ}\text{C}$ に下げ, 15分間保ったのちに血流を遮断し, 循環再開後3時間から復温した。循環再開の5時間後まで血圧, 脈拍, 血液ガス, 鼓室温, ヘマトクリット, 血糖値, 皮質血流を行い, EAA 測定用の透析液を採取した。また, 脳波と各種誘発脳波を測定し, 波型成分の回復を点数化し, 電気生理学的回復性の指標とした。皮質血流量は循環再開後15分虚血前より増加したが, 群間では有意差はなかった。平均血圧, ヘマトクリット, 血糖値は血流再開後に増加したが, その後は虚血前値との差はなく, 3群間に差はなかった。血液ガスは血流再開直後に悪化する傾向があったが, 有意差はなく, 3群間にも差はなかった。

Glu は, 海馬, 皮質とも虚血中および血流再開15分後に C 群と A 群で有意に増加した ($p<0.05$)。B 群では15分後に虚血前より増加したが, A, C 群に比較して有意に低値であった ($p<0.04$)。Asp は皮質で虚血中に A 群で有意に増加し ($p<0.04$), 15分後にも A 群で有意な増加を認めた ($p<0.03$)。3群間に有意な差はなかった。

脳波と誘発反応の回復は, 循環再開後5時間で B 群が有意に良好であった。虚血前から軽度の低体温に保った群で Glu の上昇が抑制され, 脳波の回復および各誘発脳波の再現が虚血前低体温群で良好であったことから, これら虚血前低体温群における脳の電気生理学的な回復の促進は, 全脳虚血前に軽度に体温を下げたことによる Glu の上昇抑制との関与が示唆された。

臨床上の心停止を想定した全脳虚血において, 神経学的回復と EAA との関連を考察し, これまでの報告と異なり, 虚血の後に低体温化しても神経保護効果は明らかでないと指摘しており, 学位授与に値する。