

氏 名（本籍）	いし つか まさ はる 石 塚 雅 治
学 位 の 種 類	博 士（障 害 科 学）
学 位 記 番 号	医 博（障）第 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 11 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 条 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 専 攻	東 北 大 学 大 学 院 医 学 系 研 究 科 （博 士 課 程）障 害 科 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	体 位 変 換 に 伴 う 脳 内 ヘ モ グ ロ ビ ン 濃 度 の 変 化

（主 査）

論 文 審 査 委 員	教 授 岩 谷 力 教 授 佐 藤 徳 太 郎
	教 授 糸 山 泰 人

論 文 内 容 要 旨

Fogらは1930年にネコの頭蓋骨に観察用の窓を開けて、血圧を変えた時の軟膜の血管を観察し、神経刺激による反応とは独立した、軟膜の血管運動における自動調節の概念を初めて提唱した。Ketyらは1945年に初めて N_2O 法を使ってヒトで定量的に脳血流を測定し、Lassenらは1959年に N_2O 法を使って、ヒトにおいて平均血圧が50mmHgから150mmHgの間で変化しても脳血流は一定に保たれることを明らかにした。そして、Johnsonらは1964年にAutoregulationとは、動脈側の灌流圧の変化にもかかわらず脳循環を一定に保つ機構と定義した。Aaslidらは1988年に超音波ドップラー血流計を用いた検討から次のことを報告した。動物実験によると血流の自動調節の主たる応答は秒単位で引き起こされるが、人の脳血流の自動調節に関しては、測定方法上の制約から、分単位でしか局所脳血流量を測定できない。よって、脳血流の自動調節は極めて速やかな生体の恒常維持機構であり、これを測定する方法としては時間的解像度に優れたものが望ましい。

脳血流量を測定できる方法として、SPECT（単一フォトン断層撮影法）、PET（ポジトロン断層撮影法）、fMRI（機能的核磁気共鳴画像）を利用する方法、超音波ドップラー血流計、光を利用して非侵襲的に、脳活動の指標となる脳内のヘモグロビン濃度（以下Hb）を測定する方法である近赤外分光分析装置（以下NIRS: Near Infrared Spectroscopy）がある。NIRSは簡便な装置でありながら、局所脳血流の変動を反映したHbをモニターすることにより、脳の活動の経時的な変化を観察できることから脳内酸素モニターなどを中心に臨床応用が進められている。また、脳血管の反応性に影響を及ぼす負荷を与えることで、脳内の酸素代謝を検討する研究も行われている。NIRSを用いてA. Villringerらは視覚刺激や計算課題による脳内Hbの変化を、酒谷らは、過呼吸負荷後、炭酸ガス負荷後のHbの変化を報告している。体位変換負荷については、Edwardsらは母体の体位が仰臥位から座位に変換することにより胎児の脳内Hb. O_2 が減少し、Hb. Rが増加することを報告した。Madsenらは、成人での体位変換に伴う脳内Hbの変化について、健常者を仰臥位から傾斜角度50度に体位変換すると、変換直後にHb. O_2 が減少し、その後仰臥位に体位変換するとHb. O_2 は最初の値に戻ったことを報告している。このように、体位変換等の短時間の応答を検出する方法としてNIRSの有用性が報告されている。ただ、中枢神経系や体循環に異常のある患者での比較は行われていない。

この研究では、健常成人群と各種の病態を有する患者群を対象として、仰臥位から立位、立位から仰臥位への体位変換を負荷とした時の脳内Hbの変化を、負荷による短時間の応答を検出可能であるNIRSを用いて明らかにすることを目的とした。対象は健常成人群10名、急性心筋梗

塞患者11名（以下AMI：Acute Myocardial Infarction）、脳梗塞患者8名（以下CI：Cerebral Infarction）、脊髄小脳変性症患者7名（以下：SCD：Spinocerebellar Degeneration）であった。

被験者を仰臥位から立位、立位から再仰臥位へと体位変化負荷を与え、その間のNIRSにより得られたHb. O₂、Hb. R、Hb. Tと、同時に測定した収縮期血圧（以下SYS）、拡張期血圧（以下DIA）、心拍数（以下HR）を対象群毎に比較した。測定要素別に群間での傾向を挙げると、SYSではCI群が他の3群に比べてどの体位でも高かった。DIAでは4群ともに体位による変動が少なかった。HRでは再仰臥位でAMI群とCI群が健常成人群とSCD群に比べて高かった。次に測定要素別に基準仰臥位との比較で体位間での傾向を挙げると、Hb. O₂では立位で健常成人群、AMI群が下降し、再仰臥位で4群とも上昇した。Hb. Rでは立位、再仰臥位で4群ともに上昇した。Hb. Tでは4群ともに再仰臥位で上昇した。SYSでは立位でCI群、SCD群が下降し、再仰臥位でCI群、SCD群が上昇した。DIAでは立位で健常成人群が上昇し、再仰臥位でCI群が上昇した。HRでは立位で健常成人群、CI群、SCD群が上昇し、再仰臥位でCI群、SCD群が上昇した。

今回の結果から、NIRSによって測定されたHb. O₂の変動は、脳内に病変がある患者とない場合とで異なることが明らかとなり、立位への体位変換による脳内静脈血のうっ滞が疾患に関わりなく生じる事が示唆された。体位変換による脳内Hbの変化を測定することは、脳内に病変がある場合の脳内血管動態の異常を検出する手段としてNIRSが有用であることを示唆した。また、交感神経反射が脳循環・体循環に及ぼす影響の生理学的な解釈を得る手段としてもNIRSが有用であった。

審査結果の要旨

1930年にFogらはネコの軟膜の血管運動と血圧の変化との関連を検討し、脳血流の自動調節機構の存在を示唆した。その後1945年にKetyらが N_2O 法を用いてヒトの脳血流を定量的に測定して以来、ヒトにおける脳血流の自動調節機構にも関心がもたれ種々の検討が行われてきた。今日、脳血流の自動調節機構とは、動脈側の灌流圧の変化にもかかわらず脳循環を一定に保つ機構と定義され、そのメカニズムとして主に筋原性仮説と代謝性仮説が提唱されている。しかし近年の動物実験では、血圧の変化に伴う脳血流の主たる応答は秒単位で生じることが明らかとなり、短時間での血流変化をもたらす神経性調節機構の意義が問い直されてきた。従来ヒトの局所脳血流量は、方法上の制約から分単位での静的な測定しかなされてこなかったが、1988年にAaslidが超音波ドップラー血流計を用いてreal timeの動的な脳血流の測定を行い、時間解像度に優れた方法による、極めて短時間の脳血流変化を測定する意義が強調されるようになった。最近では超音波ドップラー血流計に加えて、近赤外線分光分析装置(Near Infrared Spectroscopy; NIRS)による脳内ヘモグロビン(Hb)濃度変化の測定が、この面での期待に答え得る方法として検討され始めている。

本研究は、脳血流調節における神経性メカニズムの解明に視点を置き、その端緒として、各種病態における短時間の脳血流変化を、体位変換時の脳内Hb濃度の変化からとらえようとしたものであり、NIRSの臨床応用として意欲的な内容を有している。

1998年のMadsenらの報告では、健常者においては仰臥位から立位への体位変換直後に酸素化Hb濃度(HbO_2)が減少し、仰臥位へ復した後に HbO_2 は最初の値に戻るとされている。本研究における健常者例の検討でも同様の結果が示され、同時に測定された血圧、心拍数の変化は交感神経系の緊張に基づくものと考えられた。これらは、立位への体位変換直後に生じる交感神経反射が、短時間の脳血流変化をもたらすとするMadsenらの主張を支持するものとして意義深い。また本研究では、これまで行われていない病的状態での脳内Hb濃度の短時間の変化を明らかにしている。特に脊髄小脳変性症や脳梗塞のような脳内に器質的・機能的な異常を有する疾患例では、立位への体位変換時に HbO_2 の低下がみられず、健常者や心筋梗塞患者とは異なった脳血流変化を示すことが示唆された点は、新しい知見として重要である。これはまた今後NIRSが、中枢神経疾患における脳血流の短時間の変化を分析する標準的な手法になり得ることを示しており、方法論上の発展をもたらす上で本研究の臨床的な価値を高めている。

本研究は、NIRSの臨床応用の新しい方向性を示し、脳血流の神経性調節機構解明に重要な示唆を与えた点で学位論文に値する。