

Experimental study on the effect of antegrade cerebral perfusion on brain with old cerebral infarction

著者	鷺山 直己
雑誌名	浜松医科大学学報. 学位授与記録
巻	18
ページ	58-60
発行年	2001-03-27
URL	http://hdl.handle.net/10271/1186

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 333号	学位授与年月日	平成13年 3月27日
氏名	鷺山直己		
論文題目	Experimental study on the effect of antegrade cerebral perfusion on brain with old cerebral infarction (陳旧性脳梗塞を有する脳に対する選択的脳灌流の及ぼす影響に関する実験的検討)		

博士(医学) 鷺山直己

論文題目

Experimental study on the effect of antegrade cerebral perfusion on brain with old cerebral infarction

(陳旧性脳梗塞を有する脳に対する選択的脳灌流の及ぼす影響に関する実験的検討)

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

弓部大動脈瘤手術において、脳保護は手術成績を大きく左右する最重要な問題である。我々が弓部大動脈全置換術の際に補助手段として用いている順行性選択的脳灌流法(SCP)は生理的で脳エネルギー代謝等の面から他の脳保護法より優れていることが証明されており、近年、その脳保護法を用いた弓部大動脈全置換術において良好な手術成績が報告され、術後脳神経障害の発生頻度は確実に低下している。しかし、脳梗塞の既往歴のある患者群では既往のない患者群に比べて術後脳神経障害を起こす頻度が高いことが指摘されている。我々の220例の弓部大動脈全置換術症例における多変量解析による検討でも脳梗塞の既往歴は術後脳神経障害の独立した予後規定因子であった。脳梗塞モデルを用いた実験的検討においてSCPの及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

〔方法〕

雑種成犬を用いてMolinari GFの報告に準じて、総頸動脈に切開をおき内腔からカテーテルを内頸動脈にすすめ、造影で内頸動脈を確認後、シリコン円柱をウイリス動脈輪を超えて、その末梢(中大脳動脈基部の穿通枝付近)に留置し、総頸動脈切開部を再建し脳梗塞犬を作成した。第一病日に5段階の神経学的評価スコアにおいてスコア2または3であったもののうち、術後4週間以上経過した脳梗塞犬7頭(脳梗塞群)と正常犬7頭(コントロール群)を用いて、上行大動脈送血、上下大動脈脱血で人工心肺確立後、直腸温20度まで冷却し、120分間の順行性選択的脳灌流を行い、その後36度まで復温した。術中送血管および頸静脈に逆行性に挿入したカテーテルから採血をし、頸静脈酸素飽和度(SmvO₂)、動脈-静脈酸素含量較差(AVDO₂)、静脈-動脈乳酸較差(VADL)を1)冷却前、2)SCP開始時、3)SCP60分後、4)SCP120分後、5)直腸温24度、6)直腸温28度、7)直腸温32度、8)直腸温36度、にそれぞれ計測し、2群間で比較した。また血中グルタミン酸濃度を1)冷却前、2)復温後に計測し、2群間で比較した。復温終了後Evans Blueを加えて更に30分間灌流し、10%ホルマリンで灌流固定後、脳を摘出した。更に1週間のホルマリン固定を行い、未染およびHE染色で組織学的検討を行った。更に脳梗塞群において、陳旧性脳梗塞の確認のためにglial fibrillary acidic protein(GFAP)抗体を用いた免疫染色をおこなった。

〔結果〕

12頭に脳梗塞作成を試み、スコア1が3頭、スコア2が3頭、スコア3が5頭、スコア4が1頭でスコア2または3は8頭(66.7%)であった。うち7頭で4週間以上の生存が可能であり、慢性脳梗塞モデルの作成率は58.3%であった。SmvO₂、AVDO₂、VADLは復温時以外はコントロール群と脳梗塞群ではほぼ同様の変化を示した。復温時には両群間で差がみられ、特に32℃でその差は明らかであった。32℃において、統計学的な有意差はなかったもののSmvO₂は脳梗塞群でより低下し($p = 0.06$)、AVDO₂はより増加した($p = 0.34$)。VADLは脳梗塞群で有意に上昇し($p = 0.006$)、嫌気性代謝の亢進が疑われた。グルタミン酸濃度

は人工心肺開始時(冷却前)には両群間に差を認めなかったが、復温終了後には脳梗塞群で有意に高値を示した($p=0.046$)。術前術後のグルタミン酸較差は更に脳梗塞群で有意な高値を示した($p=0.01$)。7頭のうち、6頭は中大脳動脈起始部の閉塞により、基底核に梗塞を有し、1頭は前頭葉に広範な梗塞を有していた。両群とも明らかなEvans Blueの血管外への漏出はなく、新たな脳梗塞巣は指摘し得なかった。GFAP抗体を用いた免疫組織染色では梗塞巣周囲にgliosisの発現が確認された。

〔結論〕

今回の検討から脳梗塞を有する脳では復温時に嫌気性代謝がより進行しやすく、また復温後の血中グルタミン酸濃度が有意に上昇したことから術中脳虚血に陥っていた可能性が高く、術後脳障害をきたす危険性が更に高まる可能性が示唆された。それには血管閉塞に伴い側副路から血流供給される領域(chronic penumbra)の関与が考えられ、脳梗塞を有する症例に対して更に成績を向上させるためには術中のchronic penumbraの保護が課題になると思われる。また今回用いた脳梗塞モデルは、脳梗塞を有する症例に対する厳密な体外循環法の確立に寄与するものと思われる。

論文審査の結果の要旨

弓部大動脈瘤手術に対し全置換術を行う際の脳保護手段としては、順行性選択的脳灌流法(SCP)が脳エネルギー代謝等の観点から優れており、術後脳神経障害の発生頻度も確実に低下している。しかし、脳梗塞の既往のある患者群では既往のない患者群に比べて術後脳神経障害を起こす頻度が高い。本研究では動物脳梗塞モデルを用いて、SCPの脳梗塞後の脳に及ぼす影響を検討した。

雑種成犬を用いてMolinariの方法に準じてシリコン円柱による中大脳動脈閉塞モデルを作成した。この方法により12頭中7頭が神経脱落症状を示しながらも4週間生存した(脳梗塞群)。脳梗塞群7頭と対照群(健康犬)7頭において人工心肺確立後、直腸温を20度まで冷却し、120分間のSCPを行い、その後36度まで復温した。術中の顎静脈酸素飽和度(S_{mvO_2})、頸動脈-顎静脈酸素含量較差($AVDO_2$)、顎静脈-頸動脈乳酸較差(VADL)を冷却前、SCP中3回、復温中4回測定した。また顎静脈血中グルタミン酸濃度を冷却前と完全復温後に計測した。実験終了後、脳を摘出し脳梗塞巣の組織学的検討を行った。

S_{mvO_2} 、 $AVDO_2$ 、VADLは復温32度の時点で両群間に差が見られたが、それ以外はほぼ同様の変化を示した。32度時点において脳梗塞群は対照群に比し S_{mvO_2} の低下傾向($p=0.06$)、 $AVDO_2$ の増加傾向($p=0.34$)、およびVADLの有意な上昇($p=0.006$)を示し、嫌気性代謝の亢進が疑われた。グルタミン酸濃度は冷却前には両群間に差を認めなかったが、復温後には脳梗塞群で対照群に比し有意な上昇を示した($p=0.046$)。脳の組織学的検討では脳梗塞犬7頭のうち、6頭では基底核を中心とした梗塞巣、1頭では前頭葉に広範な梗塞が観察されたが、いずれも陳旧性の病巣であり、SCPによる新たな梗塞巣は認められなかった。

今回の研究により脳梗塞群では低体温SCP後、復温時に脳における嫌気性解糖が亢進し、顎静脈血中グルタミン酸濃度の上昇が起こることが判明し、SCP時あるいは復温時に脳梗塞犬が脳虚血に陥っていたことが示唆された。脳梗塞犬では梗塞巣のみならずその周辺領域でも灌流が低下している部位があり、そのような領域でのSCP時におけるさらなる灌流低下が脳虚血につながったと考えられた。脳梗塞の既往のある患者においても同様の現象が起こり、術後脳神経障害の発生に関与している可能性がある。本実験モデルは脳梗塞の既往のある患者に対する適切なSCPの開発研究に有用であることがわかった。SCPを用

いた弓部大動脈瘤手術の成績向上のためには、脳梗塞巣周囲の低灌流脳のプロテクトにむけてのさらなる基礎研究の積み重ねが必要である。

審査の過程において、申請者に対して次のような質問がなされた。

- 1) 何故脳梗塞の既往のある患者は弓部大動脈手術後に神経脱落症状を起こしやすいのか
- 2) シリコン円柱を用いた脳梗塞モデルで順行性選択的脳灌流を行ったときに脳虚血が起こるとの結論であるが、それは脳梗塞があることが問題なのか、それとも円柱により脳血流が低下していることが問題なのか
- 3) この脳虚血モデル動物の神経学的症状の経時的変化について
- 4) この脳虚血モデルにおいて脳血流量の評価をする必要はないのか
- 5) 何故復温32度で急に静脈-動脈乳酸較差が上昇したのか
- 6) 復温をもっとゆっくり行えば乳酸は上昇しないのか
- 7) 咬筋などの頭部の筋肉からの乳酸が混入してはいないか
- 8) 髄液中の乳酸やグルタミン酸濃度はどうであったか
- 9) 血小板や白血球の活性化は起こっていないのか
- 10) 血液脳関門の破綻を観察するならば、Evans Blueの注入の時期が早すぎはしないか

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 難波宏樹
副査 梅村和夫 副査 宮嶋裕明