

(別紙2)

審査の内容の要旨

氏名 上野 克仁

心臓血管外科手術,特に弓部大動脈手術中に実際施行されている脳保護法の1つが超低体温逆行性脳灌流(RCP)法である。RCPの脳保護効果につき、脳への灌流圧、灌流量から検討した研究は過去に報告されている。しかし血液ガス管理法、特に脳への送血の $PCO_2$ 濃度に着目し①alpha-stat②pH-statいずれが適切であるかについての検討は未だ見られない。本論文ではRCPにおいていずれの $CO_2$ 管理法がより優れた脳保護効果をもたらすかを、成犬を対象とした実験モデルで検証した。体外循環確立後、alpha-statにて鼻咽頭温 $18^{\circ}C$ まで冷却。RCPを灌流圧25mmHg前後で90分間施行。脳への送血のHematocrit値、酸素濃度は一定の範囲を維持した。循環作動薬は使用しなかった。比較対照群としてalpha-statでの(脳灌流圧を一定の範囲に維持した)順行性脳灌流法施行群(以下 antegrade)を設けた。

脳への送血、脳からの灌流血の血液ガス分析を施行しつつ、脳保護効果の指標として脳皮質血流量(CBF、レーザードップラー血流計にて連続測定)、脳内血流分布(脳内局所血流量をcolored microsphereにて測定)、酸素代謝率(cerebral metabolic rate for oxygen ( $CMRO_2$ ))を測定、算出した。Extracellular acidosisがNMDA glutamate receptorの活動性を低下させることでneuronal calcium overloadを抑制しglutamate excitotoxicityを低下させ脳保護効果をもたらすという機序が近年指摘されており、 $CO_2$ 管理との関連を検討すべく新たな指標として脳への送血、灌流血の $NO_x$  ( $NO_2^-+NO_3^-$ )を計測し、下記の結果を得ている。

1)RCP 2群間のみで比較するとCBF、 $CMRO_2$ はpH-statで有意に高値を

示した。Antegradeと比較した場合、RCPで低値傾向、alpha-stat RCPでは有意差を認めなかった。CO<sub>2</sub>管理法を問わずRCP施行時間による差異、脳内血流分布の不均衡は認めなかった。RCP中はalpha-statよりもpH-statの方がCBF、酸素代謝面から脳保護効果上有利であることが示唆され、RCPにおけるpH-statの必要性が示された。

2) 脳からの灌流血のNO<sub>x</sub>(NO<sub>x</sub>(Outflow))はRCP-pHにてRCP-alphaよりも有意に低値であった。脳からの灌流血のNO<sub>x</sub>値を脳への送血のNO<sub>x</sub>値で除したものの(NO<sub>x</sub>(O/I))はRCP-alphaよりもRCP-pHで高値を示す傾向にあったが有意ではなかった。RCP施行時間により比較検討したところ、同一のCO<sub>2</sub>管理下ではRCP施行後45分と60分、施行後75分と90分の2群間でNO<sub>x</sub>(Outflow)とNO<sub>x</sub>(O/I)は有意差を認めず、RCP施行後45分と60分においてNO<sub>x</sub>(Outflow)はalpha-statよりもpH-statで有意に低値であった。RCP中pH-stat下ではalpha-statに比し脳からの灌流血のNO<sub>x</sub>は有意に抑制され、またNO<sub>x</sub>が脳内から排泄されやすい傾向が見られた。pH statによるCBF増加が脳からの灌流血のNO<sub>x</sub>の抑制に関連する可能性が示唆され、RCPにおけるpH-statはCBF、酸素代謝のみならずNO代謝の面からも脳保護的である可能性が示唆された。

本研究はこれまで未知に等しかったRCPにおける特に脳への送血のCO<sub>2</sub>濃度に着目した血液ガス管理法による脳保護効果の差異につき検討した示唆に富む内容の論文となっており、学位の授与に値するものと思われる。