

## 学位論文の内容の要旨

専攻	医学	部門	(平成27年度以前入学者のみ記入)
学籍番号	16D718	氏名	中尾 泰浩
論文題目	<b>Cerebral hemodynamic response during the resuscitation period after hypoxic-ischemic insult predicts brain injury on day 5 after insult in newborn piglets</b>		
(論文要旨)			
<p>【背景】新生児死亡や脳性麻痺を引き起こす予後不良な疾患である低酸素性虚血性脳症(HIE)は、標準治療である低体温療法(TH)を行っても、その約半数が予後不良のままある。このため、更なる予後改善のためには、できるだけ早期の重症度診断及び、THを含む脳保護治療の開始が重要である。そこで本研究では、「出生直後・蘇生時期からのHIE重症度評価を脳循環酸素代謝変化モニタリングで可能か?」について、新生仔豚を用いた基礎研究で検討した。</p> <p>【目的】新生仔豚仮死モデルで、低酸素虚血(HI)負荷後30分間の脳血液量(CBV)値変化と病理組織学的脳障害の関係を明らかにする。</p> <p>【対象と方法】生後24時間以内の新生仔豚36頭(雄22頭、雌14頭、体重1,400-2,100g)を用いて、全身麻酔下に挿管し、吸入酸素濃度(FiO<sub>2</sub>)を4%前後に減少させることでHI負荷を行った。HI負荷中は、低振幅脳波を5<math>\mu</math>V以下、心拍数(HR)を130拍/分以上、平均動脈血圧(MAP)をベースラインの70%以上に維持するようFiO<sub>2</sub>を調整した。蘇生は100%酸素で10分間行った。負荷前から負荷後30分間まで、近赤外光時間分解分光装置(TRS)によるCBV・脳内Hb酸素飽和度(ScO<sub>2</sub>)測定及び、心拍数(HR)、平均血圧(MAP)も同時に測定した。抜管後は保育器で飼育し、負荷後5日目に脳を灌流固定した。その後、HE染色を用いて白質(WM)、灰白質(GM)、海馬(HIPP)、小脳(CERE)の4部位の病理組織学的障害をスコア評価した。</p> <p>【結果】貧血等を認めた7頭を除外した29頭を、死亡群(Dead:10頭)、脳障害あり生存群(Damaged:17頭)、脳障害なし群(Undamaged:2頭)、の3群に予後分類しHI負荷後0-6時間の予後別のCBV値変化を調べた(図1は群別典型例)。Dead(赤○)は、負荷終了直後に上昇し頂値を30分まで維持した後に低下し、1時間頃に再上昇を認めた。Damaged(△)は、負荷終了直後に急上昇し頂値に達した後、すぐに低下し、その後再上昇は認め無かった。Undamaged(青□)は、負荷終了直後に一過性に軽度上昇を認めたが、速やかに低下した。次に、HI負荷後0-30分のCBV絶対値の変化(図2)、負荷後0分もしくは5分から負荷後30分のCBV変化量の変化(図3)を検討した。CBVの絶対値、CBV変化量(0、5分から)は、3群間で重複していた。最後に、負荷後0分から負荷後5分、10分、15分、30分におけるCBV変化量と脳の病理組織学的スコアとの関係を検討した。その結果、負荷後0分から10分、30分値は4部位全てで、15分値ではWM・GM・HIPPで正の相関を認め、同様の解析を負荷後5分からのCBV変化量、死亡例を除外したものでも同様の結果を認めた。またScO<sub>2</sub>、HR、MAPについても調べたが相関は認めなかった。</p> <p>【考察】HI負荷後30分におけるCBV値変化は、脳血流自動調節障害による脳血液のうっ血を反映していると考えられた。HI障害は、脳血流量(CBF)が維持される代償期と、それに続くCBFが維持出来なくなる非代償期に分けられる。代償期に蘇生した場合、脳障害は軽度で、脳自動調節能も維持される、そのため、負荷後に全身血圧やHRの上昇を認めても、脳自動調節機能が働きCBFは安定し、CBV増加は少なく、速やかに低下すると思われる。一方で、非代償期に至ってから蘇生した場合は、脳障害は重度となり、脳血流自動調節機能低下による脳血管弛緩を起こすため、負荷後の全身血圧やHR上昇の影響を直接受けCBFは上昇し、その結果CBVも上昇すると推察された。</p> <p>【結語】本研究では、HI負荷後30分以内のCBV変化量と脳の病理組織学的障害に正の相関があることが示された。</p>			

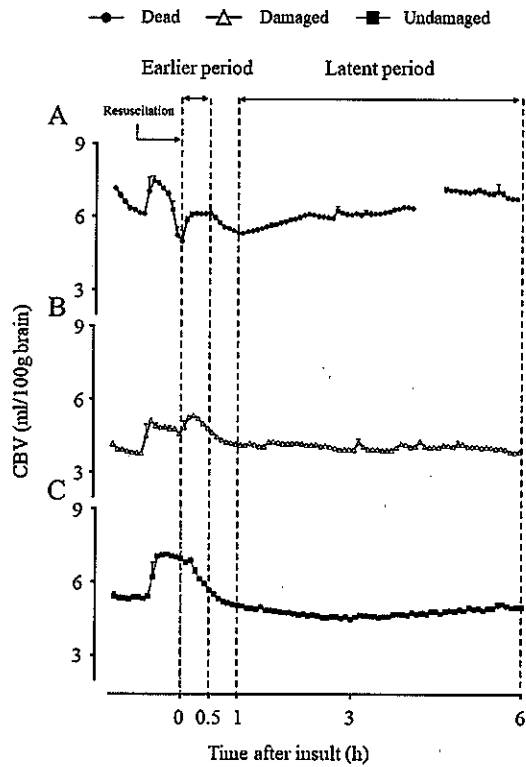


図1 HI負荷終了後0-6時間における死亡(A)、脳障害はあるが生存(B)、脳障害なし(C)症例のCBV変化の典型例

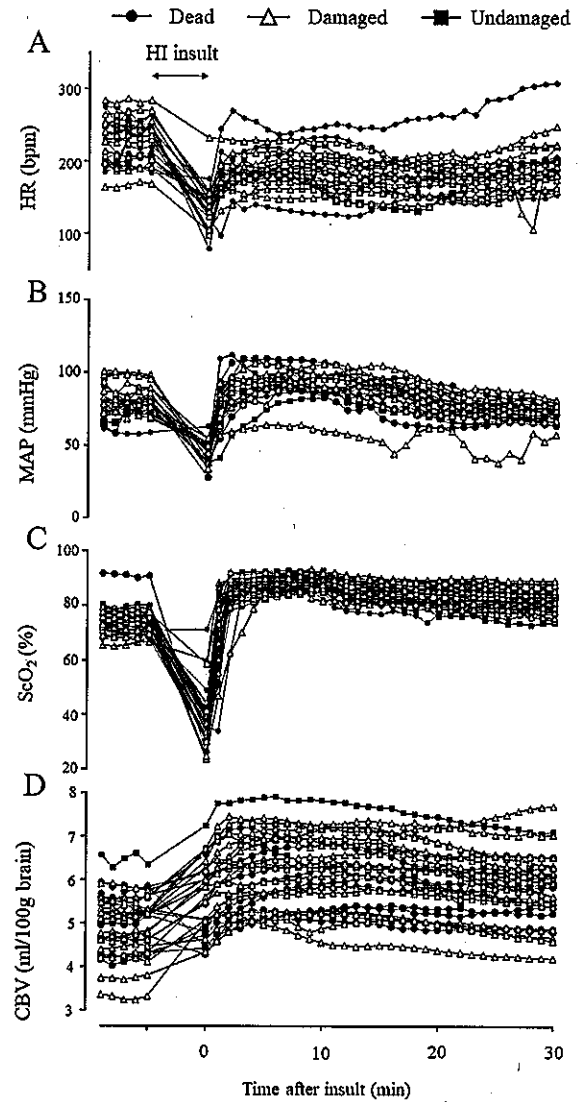


図2 HI負荷前-負荷終了後30分における、HR、MAP、ScO<sub>2</sub>、CBVの変化

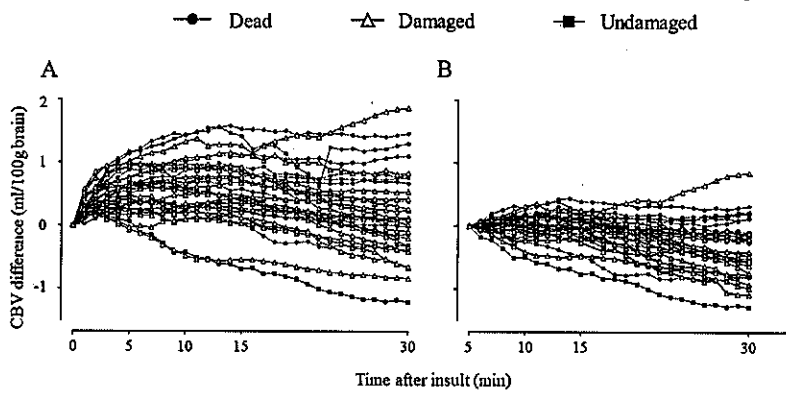


図3 HI負荷終了後0-30分(A)、5-30分(B)における、CBV変化量の変化

掲載誌名	Scientific Reports		
(公表予定) 掲載年月	2022年 8月	出版社(等)名	Nature Research
Peer Review	有 無		