

学 位 論 文 題 名

ウサギにおける正常および虚血後の脳循環に対する

Ca チャンネル遮断薬の作用

学位論文内容の要旨

1. 亜酸化窒素および fentanyl 麻酔下のウサギにおいて Ca チャンネル遮断薬 nitrendipine の脳循環および脳代謝に及ぼす影響を脳血流量, 脳酸素消費量および血圧の測定により検討し, さらに脳循環の自動調節に及ぼす影響を脳の血圧-血流量関係の解析により明らかにした。また, 一過性脳虚血からの血流再開通後の脳循環, 脳波および脳代謝の変化に及ぼす影響を10分間の全脳虚血法により検討し, nifedipine の作用と比較した。
2. 大脳の平均血流量および大脳皮質, 皮質下白質および視床の局所血流量を, 水素クリアランス法により測定した。脊髄穿刺 (pithed) 動物の脊髄神経節を電気的に刺激して血圧を50から125mmHg まで人工的に調節し, 脳血流量を測定することにより血圧-血流量関係を明らかにした。頸椎骨から第1肋骨レベルまでの頸部を空気圧駆血帯で被い, これを加圧膨張 (1140mmHg) させると共に, 脱血し血圧を下げ (50~60mmHg), 脳全体の虚血 (全脳虚血) を引き起こした。
3. nitrendipine (0.3~3  $\mu$ g/kg/min) の静脈内への持続投与により, 大脳の平均血流量および局所血流量は用量に依存して増加し, 血圧は低下したが, 脳の酸素消費量は有意な変化を示さなかった。
4. 血圧-血流量関係の測定において, 50~100mmHg の血圧変動範囲内では, 大脳皮質, 皮質下白質および視床の血流量が有意な変化を示さなかった。血圧の上昇に応じ, 各部位の脳血管抵抗も上昇したことから自動調節の作動している血圧-血流量関係が得られた。nitrendipine (0.3および1  $\mu$ g/kg/min) を持続的に静脈内に投与すると, 50~125mmHg の血圧範囲では血圧の上昇に応じて, 3部位の脳血流量が増加した。また, 自動調節による血圧の上昇に応じた脳血管抵抗の上昇反応は脳の3部位で抑制された。皮質下白質および視床の血管抵抗は血圧に依存して低下したが, 大脳皮質では血圧変化に対して, ほぼ一定値を保った。
5. 脳虚血からの血流再開通後, 大脳, 大脳皮質および視床の血流量は一過性に増加した後, 持

続的な減少に転じ、虚血前値の58~73%となった。虚血開始15分前に nitrendipine (0.3および1 mg/kg) あるいは nicardipine (3および10mg/kg) を十二指腸内に投与すると、持続的な血流減少は抑制された。脳血流再開通後の脳波の total intensity および frequency index の低下は、nitrendipine の前投与により虚血前値に回復したが、nicardipine 前投与では影響がみられなかった。さらに、脳血流再開通60分後に大脳皮質のエネルギー代謝物を測定してみると、nitrendipine (0.3mg/kg) は、乳酸含量を低下させ、クレアチンリン酸含量を増加させた。

6. 以上の結果から、次の作用機序が示唆される、nitrendipine は脳循環の代謝性の調節機序に影響を与えず脳血流量を増加させる。その際、自動調節機序をほぼ完全に抑制するが、この薬物の脳血管拡張作用のために50~125mmHg の血圧範囲では常に脳血流量を増加させる。大脳皮質の自動調節機序には、皮質下白質および視床の機序とは異なり、nitrendipine に耐性な機序の存在が想定される。また、脳虚血からの血流再開通後の持続的な血流量の減少は nitrendipine および nicardipine により抑制され、虚血による脳血管の  $Ca^{2+}$  誘発の収縮機序が想定される。しかし、脳波の回復過程に対する両薬物の影響の差は、脳血流量の回復機序だけでは説明できない。

## 学位論文審査の要旨

主査	教授	菅野	富夫
副査	教授	中里	幸和
副査	教授	斉藤	昌之
副査	助教授	原田	悦守

申請者・相原研一氏は、麻酔下ウサギを用い、血管に対する作用の選択性が高いCaチャンネル遮断薬 nitrendipine について、脳循環の代謝性調節、自動調節および虚血後の回復過程に及ぼす影響を検討し、次のような結果を得ている。

大脳の平均血流量および大脳皮質、皮質下白質および視床の局所血流量を、水素クリアランス法により測定した。脊髄穿刺 (pithed) 動物の脊髄神経節を電氣的に刺激して血圧を50から125 mmHg まで人工的に調節し、脳血流量を測定することにより血圧-血流量関係を明らかにした。

頸椎骨から第1肋骨レベルまでの頸部を空気圧駆血帯で被い、これを加圧膨張させると共に、脱血し血圧を下げ（50～60mmHg）、脳全体の虚血（全脳虚血）を引き起こした。

nitrendipine (0.3～3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) の静脈内への持続投与により、大脳の平均血流量および局所血流量は用量に依存して増加し、血圧は低下したが、脳の酸素消費量は有意な変化を示さなかった。

血圧－血流量関係の測定において、50～100mmHgの血圧変動範囲内では、大脳皮質、皮質下白質および視床の血流量が有意な変化を示さなかった。血圧の上昇に応じ、各部位の脳血管抵抗も上昇したことから自動調節の作動している血圧－血流量関係が得られた。nitrendipine (0.3および1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) を持続的に静脈内に投与すると、50～125mmHgの血圧範囲では血圧の上昇に応じて、3部位の脳血流量が増加した。また、自動調節による血圧の上昇に応じた脳血管抵抗の上昇反応は脳の3部位で抑制された。皮質下白質および視床の血管抵抗は血圧に依存して低下したが、大脳皮質では血圧変化に対して、ほぼ一定値を保った。

脳虚血からの血流再開通後、大脳、大脳皮質および視床の血流量は一過性に増加した後、持続的な減少に転じ、虚血前値の58～73%となった。虚血開始15分前に nitrendipine (0.3および1 mg/kg) あるいは nicardipine (3および10mg/kg) を十二指腸内に投与すると、持続的な血流減少は抑制された。脳血流再開通後の脳波の total intensity および frequency index の低下は、nitrendipine の前投与により虚血前値に回復したが、nicardipine 前投与では影響がみられなかった。さらに、脳血流再開通60分後に大脳皮質のエネルギー代謝物を測定してみると、nitrendipine (0.3mg/kg) は、乳酸含量を低下させ、クレアチンリン酸含量を増加させた。

以上の結果から、申請者・相原研一氏は次のような作用機序を示唆している。nitrendipine は脳循環の代謝性の調節機序に影響を与えず脳血流量を増加させる。その際、自動調節機序をほぼ完全に抑制するが、この薬物の脳血管拡張作用のために50～125mmHgの血圧範囲では常に脳血流量を増加させる。大脳皮質の自動調節機序には、皮質下白質および視床の機序とは異なり、nitrendipine に耐性な機序の存在が想定される。また、脳虚血からの血流再開通後の持続的な血流量の減少は nitrendipine および nicardipine により抑制され、虚血による脳血管の  $\text{Ca}^{2+}$  誘発の収縮機序が想定される。

この研究は、動物の脳循環の調節機序とそれに対する薬物の効果について新しい知見を示したものであり、審査員一同は相原研一氏が博士（獣医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認めた。