

## 学位論文内容要旨

### 論文題目

The dose-dependent effects of isoflurane on outcome from severe forebrain ischemia in the rat.

(ラット重症前脳虚血後の転帰に与えるイソフルラン用量依存性の効果)

指導(紹介)教授: 川前 金幸

申請者氏名: 那須 郁子

背景) 揮発性麻酔薬であるイソフルランは、ラット脳虚血モデルにおいて神経学的転帰を改善する。しかし、神経保護に最適な吸入濃度は解明されていない。そこで、ラット重症前脳虚血モデルを用い虚血侵襲前に投与したイソフルランの濃度と虚血後の神経学的・組織学的転帰に関する用量反応研究を行った。

方法) 雄性 Sprague-Dawley ラットを対象とした。24 時間絶食後、麻酔はハロセンで導入し、気管挿管後、人工呼吸で適正換気となるよう管理した。実験中頭蓋近傍温を  $37.5 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$  に維持し、左右両側の脳波と尾動脈の動脈圧を持続モニターした。外科的処置後、麻酔をフェンタニル-亜酸化窒素に変更した。その後、イソフルラン [投与濃度により 5 群 (0.5、1、1.5、2、2.5 minimum alveolar concentration : MAC) を設定] を 30 分間投与した。その後全例 0.5MAC とし、完全前脳虚血のために、脱血性全身性低血圧 (平均動脈圧 = 30mmHg) と両総頸動脈閉塞を 10 分間行った。虚血解除後、麻酔をフェンタニル-亜酸化窒素に変更し 2 時間維持した。虚血後 5 日目に神経運動テストを行った。その後さらに、4%ホルマリンを経心臓的に注入し脳の in situ 固定を行った。摘出脳をパラフィン包埋後 5 $\mu\text{m}$  の切片を切り出し、ヘマトキシリン・エオジン染色を行い、光学顕微鏡下に観察した。Bregma -4.0mm の部位より海馬 CA1 神経細胞死亡率と、大脳皮質傷害度の評価として、嗅内皮質神経細胞死亡率を算出した。

結果) 嗅内皮質神経細胞死亡率は 1MAC 群が、2MAC 群\*、2.5MAC 群\*\*より低値であった ( $p=0.0071^*$ 、 $p=0.0038^{**}$ )。神経運動スコアは 1.0MAC 群が 2.5MAC 群より有意に良好であった ( $p=0.003$ )。海馬 CA1 神経細胞死亡率 (93-95%) では投与濃度による差は認められず、1.5MAC 以上の高濃度投与群では虚血後高頻度に痙攣が発症し、高い死亡率となった。虚血前の平均動脈圧は MAC 依存性に低下した。

考察) 虚血前のイソフルラン濃度により、神経学的転帰に差を認めた。体動を防ぐ程度の低濃度 0.5MAC 群では低血圧を認めなかったにもかかわらず、2MAC 群・2.5MAC 群と神経学的評価に有意差はなかった。一方、2MAC 以上の高濃度群では、循環抑制に伴う虚血前の脳内エネルギー代謝異常を惹起して虚血後の転帰を悪化させた可能性がある。本実験では、海馬 CA1 神経細胞死亡率は、ほぼ全例 90%以上となり、侵襲の大きい虚血モデルであることを確認した。

結語) ラット完全前脳虚血モデルにおいて、神経学的・組織学的転帰に与えるイソフルラン虚血前投与の用量依存効果を検討した。イソフルラン 1MAC 投与群のラットにおいて神経学的・組織学的転帰が良好であり、高濃度投与群 (2MAC 以上) では転帰の悪化が示唆された。

<以上>

平成 19 年 2 月 5 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

## 学位論文審査結果報告書

申請者氏名：那須 郁子

論文 題目：ラット重症前脳虚血後の転帰に与えるイソフルラン用量依存性の効果

審査 委員： 主査 後藤 薫 

副査 一橋 白希 

副査 細大 貴亮 

審査終了日：平成 19 年 2 月 1 日

### 【論文審査結果要旨】

揮発性麻酔薬のひとつであるイソフルランは、ラット脳虚血モデルにおける短期の神経学的転帰を改善することが報告されているが、神経保護に最適な吸入濃度は解明されていない。本研究で那須氏は、ラット重症前脳虚血モデルを用い虚血侵襲前に投与したイソフルランの濃度と虚血後の神経学的・組織学的転帰に関する用量反応研究を行った。

方法として、雄性 Sprague-Dawley ラットを人工呼吸管理下のもと、イソフルランを様々な濃度 (0.5、1.0、1.5、2.0、2.5 minimum alveolar concentration : MAC) で 30 分間投与後、両総頸動脈をクリップし、平均動脈圧が 30 mmHg になるよう脱血 (全身性低血圧) し、重症前脳虚血を行った。虚血後 5 日目に神経運動スコアの評価を行い、その後ホルマリン固定の脳切片にヘマトキシリン・エオジン染色を施し、神経細胞死亡率を解析した。

その結果、以下のような結果が得られた：

- 1) 虚血前の平均動脈圧は MAC 依存性に低下した。
- 2) 1.5 MAC 以上の高濃度投与群では虚血後高頻度に痙攣が発症し、高い死亡率となった。
- 3) 大脳皮質損傷度は、イソフルラン 0.5 ～1.0 MAC 群において、1.5 MAC 以上の群よりも軽度であった。
- 4) 海馬 CA1 神経細胞死亡率については、いずれのイソフルラン濃度群においても高い値を示し (93～95%)、イソフルランの保護効果は認められなかった。
- 5) 神経運動スコアは、1.0 MAC 群において 2.5 MAC 群より有意に良好であった。

以上の結果より那須氏は、ラット重症前脳虚血モデルにおける虚血後痙攣発症率、大脳皮質損傷度、神経運動スコアに関しては、イソフルラン 1.5 MAC 未満投与群において神経学的・組織学的転帰が良好であったと結論付けた。

イソフルランの虚血後脳保護作用に関してはこれまで単一濃度での検討しかなされていなかったが、本研究は様々な濃度での検討を行い、1.0 MAC 投与群において最も良好な神経学的・組織学的転帰が得られることを明らかにしたものであり、学位審査委員会は本研究が博士 (医学) の授与に値するものと判定した。