

# 脳低温下における局所脳血流量の変化と脳保護効果の検討

## —ラット局所脳虚血・再灌流モデルを用いた実験的研究—

熊田 恵介

虚血・再灌流時の血流動態が、虚血脳の予後を決定する大きな要因であることから、ラット局所脳虚血・再灌流モデルを用いて脳低温下における虚血中および再灌流後の局所脳血流量 (regional cerebral blood flow ; 以下 rCBF と略す) の変化を検討した。また、脳低温下に虚血時間を 2 時間延長した場合の再灌流 24 時間後の脳保護効果について、rCBF、梗塞巣、アポトーシス、IL-6 値から検討した。その結果、脳低温により虚血中心部では再灌流直後におこる高血流とその後の低血流が抑制されること、虚血辺縁部では rCBF が増加し、その後も rCBF が保たれること、虚血遠隔部では rCBF の変化が少なかったことが明らかとなった。また、脳低温により皮質領域での rCBF は再灌流までの時間を延長しても保たれ、アポトーシス細胞の出現もみられず、脳組織 IL-6 値の増加も認めなかった。このことから、脳低温が therapeutic time window の延長の手段となりうることが示唆された。

(平成13年7月9日受理)

## The Effect of Mild Hypothermia on Reversible Middle Cerebral Artery Occlusion in the Rat

### — Effect on Regional Cerebral Blood Flow and the Therapeutic Time Window —

Keisuke KUMADA

Background and Purpose : Mild hypothermia is possibly the single most effective method of cerebroprotection developed to date, but there have been few reports regarding regional cerebral blood flow (rCBF). In this study, the results of two investigations designed to determine the chronological changes in rCBF under mild hypothermia and their effects on infarct size, programmed cell death, and IL-6 bioactivity are presented.

Methods : In the first study (I), two hours of transient middle cerebral artery occlusion and reperfusion were performed with a rat suture model under normothermic and hypothermic conditions, rCBF was measured during ischemia, 2 hr after reperfusion, and 24 hr after reperfusion. In the second study (II), four hours of transient middle cerebral artery occlusion (prolonged ischemic time under hypothermia) and reperfusion were performed under hypothermic conditions, rCBF, infarct size, programmed cell death, and IL-6 bioactivity were measured 24 hr after reperfusion.

Results : Acute post-ischemic hyperperfusion and delayed hypoperfusion in the ischemic core area were inhibited, rCBF was highly maintained in the ischemic penumbra area, no effect in

















## 結 論

ラット局所脳虚血・再灌流モデルを用いて脳低温下の局所脳血流量の変化と脳保護効果を検討し以下の結果を得た。

1. 脳低温により、虚血中心部では再灌流直後におこる高血流とその後の低血流が抑制されること、虚血辺縁部では rCBF が増加し、その後も rCBF が保たれること、虚血遠隔部では rCBF の変化が少なかったことが、明らかとなった。

2. 脳低温により再灌流までの時間を延長しても皮質領域での rCBF は保たれ、アポトシス細胞の出現もみられず、脳組織 IL-6 値の増加も認めなかった。このことから、脳低温が therapeutic time window の延長の手段となりう

ることが示唆された。

本論文の要旨は第12回日本脳循環代謝学会総会（2000年12月5日、仙台）、第4回日本脳低温療法研究会（2001年7月6日、山口）において発表した。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、終始御指導と御鞭撻を賜りました川崎医科大学救急医学教室 小濱啓次教授に深甚なる謝意を表します。また、御高聞いただきました川崎医科大学救急医学 福田充宏助教授に深く感謝いたします。なお、本研究の一部は、大学院重点特別経費（平成10年度）および川崎医科大学プロジェクト研究費（10-708, 11-705）の援助によって行われたことを付記し深謝します。

## 参 考 文 献

- 1) Busto R, Dietrich DW, Globus MYT, Valdes I, Scheinberg P, Ginsberg MD : Small differences in intras ischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 7 : 729-738, 1987
- 2) 成富博章, 清水隆男 : 軽微低体温療法による脳塞栓症急性期の治療. *医学のあゆみ* 176 : 227-230, 1996
- 3) 小泉仁一, 吉田洋二, 中沢貞二, 大根田玄寿 : 虚血性浮腫の実験的研究 第1報 ラットを用いた血流再開可能な脳梗塞モデル. *脳卒中* 8 : 1-8, 1986
- 4) Markarian GZ, Lee JH, Stein JD, Hong SC : Mild hypothermia : therapeutic window after experimental cerebral ischemia. *Neurosurg* 38 : 542-551, 1996
- 5) Paxinos G, Watson C : The rat brain stereotaxic coordinates. 1st ed. New York, Academic Press, 1982, pp 13-100
- 6) Zilles K : The Cortex of the Rat. New York, Springer-Verlag. 1985, pp 11-39
- 7) 宮軒 将 : ラット中大脳動脈閉塞モデルにおける虚血・再灌流後の梗塞巣と局所脳血流量の変化に関する実験的研究. *川崎医学会誌* 25 : 181-192, 1999
- 8) Markgraf CG, Kraydieh S, Prado R, Watson BD, Dietrich DW, Ginsberg MD : Comparative histopathologic consequences of photothrombotic occlusion of the distal middle cerebral artery in Sprague-Dawley and Wistar rats. *Stroke* 24 : 286-293, 1993
- 9) Kitagawa H, Hayashi T, Mitsumoto Y, Koga N, Itoyama Y, Abe K : Reduction of ischemic brain injury by topical application of glial cell line-derived neurotrophic factor after permanent middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke* 29 : 1417-1422, 1998
- 10) Li Y, Sharov VG, Jiang N, Zaloga C, Sabbah HN, Chopp M : Ultrastructural and light microscopic evidence of apoptosis after middle cerebral artery occlusion in the rat. *Am J Pathol* 146 : 1045-1051, 1995
- 11) Loddick SA, Turnbull AV, Rothwell NJ : Cerebral interleukin-6 is neuroprotective during permanent focal cerebral ischemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 18 : 176-179, 1998
- 12) Kataoka K, Yanase H : Mild hypothermia—a revived countermeasure against ischemic neuronal damages. *Neurosurg Res* 32 : 103-117, 1998

- 13) Hung FP, Zhou LF, Yang GY : The effect of extending mild hypothermia on focal cerebral ischemia and reperfusion in the rat. *Neurol Res* 20 : 57 - 62, 1998
- 14) Maier CM, Ahern KB, Cheng ML, Lee JE, Yenari MA, Steinberg GK : Optimal depth and duration of mild hypothermia in a focal model of transient cerebral ischemia. *Stroke* 29 : 2171 - 2180, 1998
- 15) Michenfelder JD, Theye RA : Hypothermia : Effect on canine brain and whole-body metabolism. *Anesthesiology* 29 : 1107 - 1112, 1968
- 16) Karibe H, Zarow GJ, Graham SH, Weinstein PR : Mild intras ischemic hypothermia reduces postischemic hyperperfusion, delayed postischemic hypoperfusion, blood-brain barrier disruption, brain edema, and neuronal damage volume after temporary focal cerebral ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 14 : 620 - 627, 1994
- 17) 松本昌泰, 鎌田武信 : 虚血性脳疾患の病態 - 遅発性脳虚血後低灌流 -. *血栓と循環* 3 : 24 - 31, 1995
- 18) Pulsinelli WA, Jacewicz M, Levy DE, Pettito CK, Plum F : Ischemic brain injury and the therapeutic window. *Ann NY Acad Sci* 835 : 187 - 193, 1997
- 19) Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, Marcoux FW, Fitzgibbon ST, DeGirolami U, Ojemann RG : Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg* 54 : 773 - 782, 1981
- 20) Yang GY, Betz LA : Reperfusion-induced injury to the blood-brain barrier after middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke* 25 : 1658 - 1665, 1994
- 21) Kawai N, Okauchi M, Morisaki K, Nagao S : Effects of delayed intras ischemic and postischemic hypothermia on a focal model of transient cerebral ischemia in rats. *Stroke* 31 : 1982 - 1989, 2000
- 22) Li Yi, Chopp M, Jiang N, Zang ZG, Zaloga C : Induction of DNA fragmentation after 10 to 120 minutes of focal cerebral ischemia in rats. *Stroke* 26 : 1252 - 1258, 1995
- 23) Marlangue CC, Margail I, Represa A, Popovici T, Plotkine M, Ari BY : Apoptosis and necrosis after reversible focal ischemia : an in situ DNA fragmentation analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 16 : 186 - 194, 1996
- 24) Ding D, Moskowitz SI, Li R, Lee SB, Esteban M, Tomaselli K, Chan J, Bergold PJ : Acidosis induces necrosis and apoptosis of cultured hippocampal neurons. *Exp Neuro* 162 : 1 - 12, 2000
- 25) Fassbender K, Rossol S, Kammer T, Daffertshofer M, Wirth S, Dollman M, Hennerici M : Proinflammatory cytokines in serum of patients with acute cerebral ischemia : kinetics of secretion and relation to the extent of brain damage and outcome of disease. *J Neurolog Sci* 122 : 135 - 139, 1994
- 26) Aibiki M, Maekawa S, Ogura S, Kinoshita Y, Kawai N, Yokono S : Effect of moderate hypothermia on systemic and internal jugular plasma IL-6 levels after traumatic brain injury in humans. *J Neurotrauma* 16 : 225 - 232, 1999