

氏名	たてばやし きょうこ 立 林 恭 子
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第450号
学位授与年月日	平成15年 9月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Effects of head-down tilt on the intracranial pressure in conscious rabbits (覚醒ウサギのヘッドダウンティルトが頭蓋内圧に与える影響)
学位論文審査委員	(主査) 渡辺 高志 (副査) 河合 康明 渡邊 達生

学位論文の内容の要旨

微小重力環境では静水圧勾配の変化により頭方への体液の移動がおこる。模擬微小重力モデルであるヘッドダウンティルト(HDT: head down tilt)負荷で頭蓋内圧上昇が報告されているが、長期的に頭蓋内圧の時間経過を調べた報告はない。そこで、長期の HDT 中の圧の時間経過を調べることを第一の目的として本研究を行った。

また、13日間の宇宙飛行や14日間の HDT で、脈絡叢の組織学的変化が観察されていることから、第二の実験目的として、7日間の HDT 負荷をしたウサギの髄液産生量を調べることにした。

方 法

体重 2.5~3.5 kg の日本白色家兔を対象とした。

実験 1

ウサギの前処置として、全身麻酔下で頭蓋内圧測定用カテーテルをくも膜下腔に挿入し頭蓋骨に固定した。7日間の回復期間後に個々のウサギを手作りジャケットで回転台に固定し、対照群は水平位で、HDT 群は頭方を 45 度下げた状態で頭蓋内圧測定を始めた。

実験 1.1

24 時間の HDT 中の頭蓋内圧を測定した。はじめの 12 時間は 1 時間ごとに測定し、さらに HDT 終了直前の 24 時間後に一度測定した。

実験 1.2

1 週間の HDT 中の頭蓋内圧変化を調べた。HDT 後はじめの 24 時間は 12 時間ごと、その後は 24 時間ごとに頭蓋内圧を測定した。

実験 2

ウサギを HDT 群、水平固定群、対照群の 3 群に分けた。髄液産生量測定の前処置として、HDT 群は回転台を HDT45 度に 7 日間固定し、水平固定群は水平位に同期間固定した。対照群はケージ内で自由に飼育したウサギを使用した。各々のウサギをアルファ-クロラロースとウレタンで麻酔

し、気管切開後人工呼吸器を用いて酸素分圧 100-120mmHg、二酸化炭素分圧 35-40mmHg に維持した。標識となるブルーデキストラン 2000 入りの人工髄液を用いて、脳室-脳槽灌流法を行い、髄液産生量を算出した。

結 果

実験 1.1

頭蓋内圧は HDT 負荷直後に $4.3 \pm 0.4 \text{ mmHg}$ から $8.0 \pm 0.8 \text{ mmHg}$ に上昇し、その後 11 時間後に頂点に達し、24 時間後には頭蓋内圧は低下し始めたが、HDT 前に比べると依然有意に高い値だった。

実験 1.2

HDT12 時間後の頭蓋内圧は $12.8 \pm 2.5 \text{ mmHg}$ であり、HDT 前に比べ有意に高く、その後 7 日間の頭蓋内圧は次第に HDT 前の値に向かって下降した。HDT 負荷前の基準値と比較すると、HDT 負荷 3 日目まで有意に高い値を示した。7 日間の HDT 終了後水平位に戻すと、頭蓋内圧は低下傾向を示した。

実験 2

髄液産生量は HDT 群 ($10.1 \pm 0.6 \mu \text{ l/min}$)、水平群 ($10.2 \pm 0.5 \mu \text{ l/min}$)、対照群間 ($9.7 \pm 0.5 \mu \text{ l/min}$) の 3 群間で有意差は認められなかった。

考 察

麻酔下ウサギの HDT 負荷では HDT 直後の頭蓋内圧は著明に上昇しその後次第に低下するが、今回の覚醒ウサギを用いた実験では HDT 直後にわずかに上昇し、12 時間まで次第に上昇した。以前の実験で HDT 直後の頭蓋内圧上昇は脳組織内の静脈うっ滞と脳脊髄液の頭方への移動によりおこると推察した。覚醒ウサギは麻酔下ウサギとは異なり、HDT 初期に首を背屈して静水圧の影響を減少させ、また過換気により低炭酸ガス血症となり血管収縮を生じることで、HDT による急激な頭蓋内圧上昇を抑制する。その後時間経過とともに頸部の背屈を止め、過換気による血管収縮も数時間で消失しはじめるため、次第に頭蓋内圧が上昇したと考えられた。

HDT 後の頭蓋内圧上昇に続いて起こる頭蓋内圧の低下は、今回の実験では 7 日間かけて次第に基準値に近づいた。この圧下降のメカニズムとして①頭蓋内圧上昇によりアルギニンバゾプレッシンが脳脊髄液中へ放出され、脈絡叢の血流の減少と塩素イオンの遊離低下がおき、髄液産生量が低下する。②体位変換に対する反応として放出されるカテコラミンもまた、髄液産生を低下させる。③頭蓋内圧上昇時には、篩板から頸部リンパへの髄液の流出や、脊髄レベルでの髄液の吸収の増加がおこる、等の要因が関与すると考えられる。

しかし、実験 2 の結果によると、7 日間の HDT 負荷群の髄液産生量は低下していなかった。髄液産生量算出のデータは、HDT 終了後 2 時間後のデータを用いた。この時点の頭蓋内圧はコントロール群と同等であったことから、HDT 中の髄液産生量を直接的には反映しておらず、HDT 負荷終了後、通常の脳圧条件下での髄液産生能力を示していると考えられた。過去に報告されている組織学的変化や HDT 中の頭蓋内圧変化より HDT 中の髄液産生は低下していたと考えられるが、髄液産生の予備能力は保たれており、水平に戻した状態では正常の産生量に回復したと考えられた。

結 語

覚醒ウサギでは HDT 中の頭蓋内圧は 12 時間まで次第に上昇し、その後は 7 日間かけて、次第に低下し、基準値に近づいた。7 日間の HDT 負荷を行ったウサギの髄液産生能は保たれていた。

論文審査の結果の要旨

本研究は覚醒白色家兎を用いて、ヘッドダウンティルト（HDT）負荷による模擬微小重力実験モデルの開発を行い、覚醒下における長期HDT負荷の頭蓋内圧に及ぼす影響を検討したものである。その結果、負荷条件下では、頭蓋内圧は12時間まで次第に上昇し、その後は7日間かけて次第に低下し、基準値に近づいた。また、7日間のHDT負荷を行ったウサギの髄液産生能は保たれた。本論文の内容は、宇宙環境を含めた脳循環生理学の分野で、脳循環動態と頭蓋内圧ならびに脳脊髄液産生の相互関係について新知見を示しており、明らかに学術水準を高めたものと認める。