

## 論文の内容の要旨

### 1 申請者

防衛医科大学校 山村 浩史

### 2 論文題目

レーザー誘起衝撃波を使用した外傷性脳幹損傷マウスモデルによる超急性期の呼吸・循環障害に関する研究

### 3 論文の内容の要旨 (博士：2,000 字程度)

#### (1) 目的

従来、爆傷による即死、または1時間以内の超急性期における致命的病態は衝撃波による重度の肺損傷であると考えられ、特に空気塞栓症が致死的であるとされている。我々はこれまでの先行研究で、衝撃波と爆風を作製可能なブラストチューブを用いてブタの損傷モデルを作製し、超急性期における病態メカニズムの解析を行ってきた。その結果、衝撃波と爆風による即死は、受傷直後の神経反射による呼吸停止が最大の要因であると考えられた。呼吸調整は延髄を中心とする脳幹部の呼吸中枢で行われ、さらに肺や大脳皮質の調整も加わり、複雑な呼吸調整が営まれている。胸部が衝撃波に曝露されると、迷走神経反射による呼吸機能の破綻が生じると考えられているが、呼吸中枢の衝撃波による影響はこれまでに検討されておらず、衝撃波曝露時の超急性期における致死的要因に頭頸部が関与しているかどうかは明らかでない。本研究は、生体が衝撃波に曝露した際の超急性期に致死的な病態に陥るメカニズムを解明することを目的とした。特に、衝撃波曝露時の超急性期における致死的な病態に呼吸機能の破綻が関連していると考え、これに関与する可能性のある臓器として大脳、脳幹、肺にそれぞれ衝撃波を適用し、超急性期における呼吸・循環機能障害の病態メカニズムについて検討した。

#### (2) 対象並びに方法

衝撃波はレーザー誘起衝撃波 (laser-induced shock wave; LISW) を用いた。C57BL/6 マウスを使用し、イソフルランで麻酔した後に、大脳、脳幹、肺を標的臓器とし、各々を LISW で部位特異的に損傷するモデルを作製した。便宜的に LISW を適用した部位を群名とし、前頭部 (大脳)、後頭・上頸部 (脳幹)、右胸背部 (肺) の3群で比較を行った。作製された衝撃波の波形は、ピーク圧力 81.8 MPa、力積 19.9 Pa・s であった。LISW 適用後、各群の生存率と生理学的変化 (SpO<sub>2</sub>、脈拍数、平均血圧、呼吸数) を評価した (各群; n = 10)。また、LISW 適用6時間後に麻酔し、断頭後に摘出した脳と肺を HE 染色で損傷程度を確認した。後頭・上頸部群の致死的要因を検討するため、脳を Bodian 染色、Kluver -Barrera 染色、免疫組織染色 (GFAP, Iba-1) で、無処置群と比較し特異的な変化があるかどうかを検討した。

### (3) 結果

生存率：前頭部群で 80 %、後頭・上頸部群で 40 %、右胸背部群で 100 %だった。後頭・上頸部群では、死亡したマウスはすべて 30 秒以内に呼吸停止、脈拍消失を認めた。3つの群間で、生存率に有意差を認めた。

生理学的変化：後頭・上頸部群では、適用直後に SpO<sub>2</sub> と脈拍数の有意な低下を認め、その後、3分以内に改善し、元の SpO<sub>2</sub> と脈拍数と同様の値となった。前頭部群では SpO<sub>2</sub> と脈拍数に明らかな変化は見られなかった。右胸背部群では、適用後に SpO<sub>2</sub> は軽度低下を認め、元の SpO<sub>2</sub> の値に戻らない傾向にあった。

形態学的変化：前頭部群では大脳半球の脳表面に出血、後頭・上頸部群では小脳半球の脳表面に出血、右胸部群では右肺に出血を伴うことを確認した。それぞれ適用した部位以外に出血を伴う臓器はなかった。

組織学的変化：HE 染色において、脳に関して明らかな変化は認めなかった一方で、肺に関して右胸背部群で右肺にのみ、肺胞壁の伸長と毛細血管の破壊に関連した肺胞出血を認めた。Bodian 染色において、後頭・上頸部群で延髄を中心とする脳幹領域に限って軸索のうねりと軸索腫脹が散見された。Kluver-Barrera 染色において、後頭・上頸部群では無処置群と比較し、有髄線維の乱れを伴い、細胞質の空胞化がやや増加している傾向にあった。また、脳幹領域における白質損傷スコアにおいて、後頭・上頸部群は無処置群と比較し有意に高値であった。免疫組織染色 (GFAP, Iba-1) に関して、2群で明らかな差は認めなかった。

### (4) 考察

本研究では、LISW 適用部位以外に明らかな変化を認めなかったことから、LISW 適用部位に局限した部位特異的な損傷モデルを作製し、衝撃波による臓器別の影響について検討可能であった。同強度の LISW で部位別に反応を検討したところ、衝撃波による受傷部位として、胸部よりも後頭・上頸部の方がより生命に直結する重要な部位であることが示唆された。本研究では LISW を後頭・上頸部へ適用すると、延髄周囲の脳幹領域のみに多数の軸索のうねりと軸索腫脹を認め、白質領域に関しても変化を認めた。このことから、後頭・上頸部群における致死的要因は、延髄を含む脳幹領域へ衝撃波の影響が及んだためと考えられた。本研究における受傷直後の心肺停止は、延髄を含む脳幹の損傷、あるいはそれによって引き起こされた重度の脳幹反射が原因であったことが示唆された。IED と比較した場合、本研究における衝撃波は持続時間が極めて短く、ピーク圧力が極めて高い傾向にあり、爆傷の研究としては本研究の限界であった。爆傷の超急性期における衝撃波に関して、本研究の妥当性を検討するためには、今後の実爆やブラストチューブ等による研究が必要になるだろう。

### (5) 結論

延髄を含む脳幹に衝撃波を適用すると、脳幹損傷あるいはそれによって引き起こされる重度の脳幹反射が生じて即死に至ることが示唆された。

## 4 キーワード (5 個程度)

「爆発損傷」「レーザー誘起衝撃波」「部位特異的」「脳幹損傷」「脳幹反射」