



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies on the clinical usefulness of the evaluation of cerebral blood flow using Transcranial Doppler ultrasonography in dogs [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	笹岡, 一慶
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	乙第7157号
Issue Date	2022-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/86736
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SASAOKA_Kazuyoshi_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：笹岡 一慶

学位論文題名

Studies on the Clinical Usefulness of the Evaluation of Cerebral Blood Flow Using Transcranial Doppler Ultrasonography in Dogs

(犬における経頭蓋超音波ドプラ法を用いた脳血流評価の臨床的有用性に関する研究)

脳血流は酸素とグルコースを常に必要とする脳を維持するために不可欠なものである。脳血流は動脈血中二酸化炭素分圧や全身血圧、血液粘稠度や脳活動などの様々な生理的因子によって変動するが、生理的な範疇では脳血管の自己調節能により維持される特性をもつ。一方で、頭蓋内圧上昇や脳血管障害といった病的要因により脳血流は顕著に変化するため、これらの病態把握を目的として脳血流評価が行われる。脳機能評価や脳血流評価には核医学検査がゴールドスタンダードとして用いられるが、施設の制限が大きく、また被曝による侵襲性が問題となり、獣医学領域での利用は限定的である。

脳血流を非侵襲的に評価する手法として、経頭蓋超音波ドプラ法 (Transcranial Doppler ultrasound, TCD) が挙げられる。一般的に超音波検査は空気と骨を不得意とする検査であり、その内部の構造、つまり脳実質を観察することは難しいと考えられていた。Aaslid らは、骨や軟部組織による減衰の少ない 1-2 MHz の低周波超音波を用いて、脳動脈の血流波形を観察できることを報告した。これを契機に、脳血流が大きく変化する脳梗塞を中心として TCD の臨床報告が行われている。また、超音波検査の利点である即時性、ベッドサイドでも使用可能な簡便性、非侵襲性を活用し、神経集中治療の領域において TCD を用いた脳血流モニタリングが報告されている。

TCD では頭蓋骨を透過したドプラシグナルを元に、脳底動脈や中大脳動脈、前大脳動脈などの脳動脈の血流波形を描出する。血流波形から血流速度を得ることができ、特に平均血流速度は脳血流量を推定する指標として知られる。また、収縮期と拡張期の変化率から血管抵抗指標が算出される。血管抵抗指標として、抵抗指数 (RI) や拍動指数 (PI) があり、これらは頭蓋内圧との相関が示されている。さらに、血流の通りやすさの指標である脳血管コンダクタンス指標 (CVCi) や眼動脈において血管硬化性変化を捉える収縮期拡張期平均血流速比 (Sm/Dm) といった応用的な指標も血流波形から算出される。

迅速性、簡便性、非侵襲性という小動物臨床に適した特性を有する TCD ではあるが、獣医学領域における報告は限られており、限られた報告内でも一般的なパラメータで検討するに留まっている。実験的な研究では、脳血流と TCD の血流速度が相関する報告、頭蓋内圧と RI が相関する報告が挙げられる。また、臨床例では症候性水頭症の犬での RI 高値が報告されているが、脳炎や肝性脳症においては症例報告があるのみである。犬の最も一般的な神経疾患であるてんかんに関して脳血流評価の観点からアプローチした報告はない。また、実験的に示される脳圧亢進との関連についても臨床例においては検証されていない。したがって、本研究

の目的を TCD による犬の脳血流評価の臨床的有用性を検証することと定め、3 段階からなる研究を行った。

第一段階として、TCD による脳血流評価の犬への応用可能性を検討した。全身麻酔もしくは覚醒状態の健常犬に対して TCD を実施し、脳底動脈血流波形における測定値の差異を検討するとともに、再現性評価を行った。その結果、全身麻酔と覚醒状態とで脳血流速度では差異を認めないものの、血管抵抗指標などの血流波形の形を評価する指標では有意な差異を認めた。再現性評価では全身麻酔の犬において全ての指標で良好な再現性が認められた。一方で、覚醒状態の犬では全身麻酔に比べて再現性が劣る傾向にあり、一部指標においては再現性が良好ではなかった。以上の結果から、TCD による脳血流評価において特に全身麻酔では良好な再現性を示し、臨床応用可能であることが示された。

続いて第二段階として、てんかん発作における電氣的脳活動の検出に対する TCD の応用可能性を検討するための基礎的実験として、健常犬において全身麻酔下でペンテトラゾール投与により誘発された電氣的てんかん発作が全身指標および TCD の血流評価指標に与える影響を検討した。結果として、電氣的なてんかん発作において全身血圧や心拍出量などの全身指標および TCD の血管抵抗指標には有意な変化が認められなかったが、中大脳動脈と脳底動脈の TCD の血流速度が発作時において有意な上昇を認めた。さらに、上昇した血流速度はジアゼパムによって発作活動が抑制されると発作前の範囲に戻ることが示された。したがって、電氣的な脳活動を TCD による脳血流上昇として検出できる可能性が示された。加えて、TCD の血流速度と全身指標の偏相関解析により、収縮期血流と心拍出量および体温との間、拡張期血流と二酸化炭素分圧との間、平均血流速度と心拍出量・体温・二酸化炭素分圧との間に有意な相関関係を認めた。今後の検討及び臨床応用にあたっては、これらの全身指標が TCD の血流速度に影響を与えることに留意する必要があることが示された。

第三段階として、臨床的な現場において TCD による脳血流評価が頭蓋内圧亢進を評価可能であるかを検討するために、附属動物病院に来院した神経疾患罹患犬に対して TCD による脳血流評価を行い、MRI 検査における頭蓋内圧亢進所見との関連を検討した。結果として、血管抵抗指標の一種である収縮期拡張期平均血流速比 (S_m/D_m) が頭蓋内圧亢進所見を有する群において有意に高値であることが示された。既存の血管抵抗指標である RI や PI では頭蓋内圧亢進所見との有意な関連は認めなかった。さらに、頭蓋内圧亢進所見がない場合には器質病変の有無では TCD の血流評価指標は有意に変化しないことも示され、頭蓋内圧亢進が脳血流波形を変化させることが明らかとなった。これらの結果から、TCD が小動物臨床において頭蓋内圧亢進の評価に有用であることが示された。

今後明らかにすべき課題の一つとして、脳血流波形の描出改善が挙げられる。第三段階の臨床症例を対象とした検討において 53 頭中 3 頭で脳血流評価が不可能であった。これらの犬は比較的大型であったことが要因と考えられるが、臨床応用の拡大には脳血流波形の確実な取得が必須である。そのための一つの方策として、超音波造影剤の使用により、ドプラシグナルを増強することが効果的と考えられる。超音波造影剤の使用による描出改善効果の検討および TCD 指標に与える影響を検討する必要がある。また、血流の変化が大きいと想定される脳梗塞や脳死において TCD の血流波形の知見を蓄積し、さらなる臨床的有用性の拡大に向けて検討を行っていく必要がある。

最後に、本研究により TCD による脳血流評価が犬におけるてんかん発作や頭蓋内圧亢進の評価に有用である可能性が示された。今後、TCD による脳血流評価を通して、犬の神経疾患に対する病態把握ならびに適切な治療介入の実現が期待される。