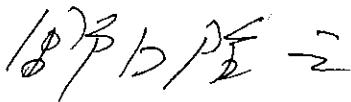

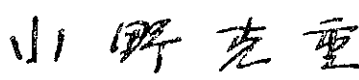

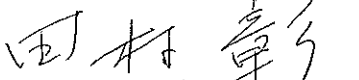



学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・(論)	第 号	氏 名	濱本 浩嗣
審 査 委 員 会 委 員		主査氏名	 
		副査氏名	 
		副査氏名	 
<p>論文題目 Very Mild Hypothermia During Ischemia and Reperfusion Improves Postinfarction Ventricular Remodeling. 虚血—再灌流中の軽度低体温による心室リモデリング改善効果 掲載雑誌 Ann Thorac Surg 2009; 87: 172-177.</p> <p>心筋虚血の責任血管の再開通は心筋サルベージの最も有用な方法であるが、梗塞範囲が早期・遠隔期生存の最も重要な予測因子である。虚血・再灌流中の心筋傷害を改善する補助手段も臨床的予後を改善することが期待されている。温度差 4℃以下の軽度低体温は動物実験や早期臨床試験で梗塞再灌流後の心筋のサルベージを改善する。今回の研究では確立した羊心筋梗塞モデルで虚血と再灌流中の軽度低体温が長期の左心室リモデリングへ及ぼす影響を調べた。</p> <p>急性期実験で低体温の変化が心筋梗塞の範囲に及ぼす影響を定量化した。38 頭の雄性羊の標準的な前壁心尖部心筋梗塞モデルを用いた 1 時間の虚血後に 3 時間の再灌流を行い、その間左心房温度を 39.5℃の正常体温から 1℃刻みで 38.5℃、37.5℃、36.5℃、35.5℃までの低体温で管理した。再灌流 3 時間後 Evans blue と Triphenyltetrazoloum chloride で染色し梗塞リスクのある範囲 (AR) と梗塞サイズ (I) の面積測定を行い虚血心筋の定量をおこなった。慢性期実験では急性期実験と同様のモデルを用いて左心室のリモデリングが評価された。再灌流なし群、39.5℃の常温再灌流群、37.5℃低体温再灌流群で、心エコーを用いて梗塞 8 週間後にリモデリングを調べた。</p> <p>急性実験では 39.5℃、38.5℃、37.5℃、36.5℃、35.5℃で I/AR はそれぞれ 71.8±3.0%、63.1±1.9%、49.4±1.4%、38.7±1.4%、21.7±2.2%で全グループ間に有意差があった。</p> <p>慢性実験での左心室収縮末期容量は梗塞 8 週間後で再灌流なし群では 81.1±8ml、常温再灌流群で 57±4ml、低体温再灌流群で 41±3ml と低体温で有意に改善された。また左室駆出率は 26.4±4%、27.4±4%、37±5% と低体温再灌流で有意に改善された。</p> <p>急性実験では体温と I/AR は体温 1℃低下で 10%以上の低下を認め、慢性実験でも左心室機能を改善し軽度低体温が急性期の梗塞範囲縮小と遠隔期の左室リモデリングを抑制し、臨床応用が期待されることを示した。</p> <p>これは軽度低体温の心筋虚血治療への新たな応用の可能性が示唆した研究であり審査委員の合議により本論分は学位論文に値するものと判定した。</p>			

学 位 論 文 要 旨

氏名 濱本 浩嗣

論 文 題 目

Very Mild Hypothermia During Ischemia and Reperfusion Improves Postinfarction Ventricular Remodeling(虚血-再灌流中の軽度低体温による心室リモデリング改善効果)

要 旨

ア. 緒言(目的)

迅速に虚血責任血管を開通させて虚血心筋を救済することは、虚血性心疾患のもっとも有効な治療である。梗塞範囲は早期、遠隔期生存の重要な予測因子であり、心筋障害を縮小させる補助手段が臨床的予後をより改善することが期待されている。軽度低体温(4℃未満)が動物実験や臨床試験で虚血再灌流後の急性期の心筋救済を改善することが知られている。本実験はヒツジ虚血モデルを用いて、虚血再灌流中の軽度低体温が梗塞後左室心筋の遠隔期リモデリングに及ぼす効果を評価することを目的とした。

イ. 研究対象及び方法

第1相-急性期実験. 心筋梗塞の範囲に及ぼす低体温の影響を定量化。38頭の雄羊に1時間虚血、3時間再灌流の前壁心尖部心筋梗塞モデルを1℃刻みで作成、39.5℃(正常体温):11頭、38.5℃:7頭、37.5℃:7頭、36.5℃:7頭、35.5℃:6頭。体温は左房と直腸で観察し、虚血再灌流間つねに±0.3℃未満になるように維持。再灌流3時間後Evans blueとTriphenyltetrazolium chlorideで染色し、Area at risk (AR)とInfarct size (I)の面積測定から虚血心筋の定量を行った。

第2相-慢性期実験. 急性期実験同様の動物実験モデルを作成、コントロールは正常体温で虚血して再灌流せず:6頭とした、1時間虚血、3時間再灌流群を39.5℃と37.5℃でそれぞれ6頭作成、8週後に心臓カテーテル検査と超音波検査(左室拡張終末期容積

(LVEDV), 左室収縮末期容積(LVESV), 駆出率(EF) を行い, 遠隔期左室リモデリングを評価した.

ウ. 結果

急性期実験: ARは各温度間に有意な違いを認めなかった. I/ARは39.5°C, 38.5°C, 37.5°C, 36.5°C, 35.5°Cでそれぞれ, $71.8 \pm 3.0\%$, $63.1 \pm 1.9\%$, $49.4 \pm 1.4\%$, $38.7 \pm 1.4\%$, $21.7 \pm 2.2\%$ で, 体温とinfarct sizeは強い相関を認めた. ($r=0.92, p=0.001$)

慢性期実験: コントロールグループではLVEDVとLVESVはそれぞれ $62 \pm 4\text{mL}$ から $110 \pm 12\text{mL}$ へ, $35 \pm 3\text{mL}$ から $81 \pm 8\text{mL}$ へ増加した. EFは $44 \pm 4\%$ から $26 \pm 4\%$ へ低下した. 39.5°C再灌流グループではLVEDV= $78 \pm 5\text{mL}$, LVESV= $57 \pm 4\text{mL}$ とコントロールに比べ有意に低値であった. EFは $27 \pm 4\%$ と有意な改善はなかった. 37.5°C再灌流群ではLVEDV= $65 \pm 5\text{mL}$, LVESV= $41 \pm 3\text{mL}$ とコントロール群, 39.5°C再灌流群と比較してともに優位に低値であった. EF= $37 \pm 5\%$ と有意に温存されていた.

エ. 考察

急性期実験の結果, ヒツジの心筋梗塞への体温の影響はきわめて鋭敏であった. 体温とI/ARの関係はほぼ直線的で, 体温が1°C低下するごとにI/ARは10%以上の抑制を認めた.

慢性期実験では梗塞サイズを精密には定量できないが, 急性期実験の結果からの予測が可能で, 梗塞サイズは再灌流なしのコントロール群では左室容積のおよそ25%, 39.5°C群では17%, 37.5°C群では12%と予測された. この結果から, 軽度低体温が梗塞範囲を減少させ, ひいては遠隔期の左室のリモデリングを抑制することが示された.

軽度低体温が持つ心筋保護のメカニズムは多機能に及ぶと考えられる.

虚血再灌流障害を改善し, Heat shock proteinの産生抑制, apoptosisの抑制, 白血球脱顆粒の抑制, 補体活性の低下などが関与していると考えられている. 低体温の広範囲に及ぶ効果は心筋保護機構をピンポイントで示せないが, 単一メカニズムゆえに臨床試験などではその補助効果ははっきりと現れない薬物などと比べて, その優位性があると考えられる.

今後は, 軽度低体温下の再灌流療法が遠隔期左室リモデリングを抑制することを臨床応用することなどが期待される.

オ. 結語 (まとめ)

軽度低体温 (4°C未満) が梗塞範囲の低減と遠隔期左室リモデリングを有意に改善させることが示された.