

氏名(本籍)	かねもと しんや (島根県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博乙第2467号		
学位授与年月日	平成21年11月30日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Mild Hypothermia to Limit Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury : Importance of Timing (軽度低体温療法は心筋の虚血再灌流傷害を軽減する：低体温療法導入のタイミングが重要である)		
主査	筑波大学教授	博士(医学)	水谷 太郎
副査	筑波大学講師	博士(医学)	酒井 俊
副査	筑波大学講師	博士(医学)	後藤 行延
副査	筑波大学講師	博士(医学)	高橋 伸二

論文の内容の要旨

(目的)

急性心筋梗塞において梗塞巣の大きさは予後を左右する要因である。低温による心筋保護効果は古くから知られている。動物実験では1℃の中枢温低下によっても梗塞範囲が縮小することが示されており、軽微な温度降下であっても心筋虚血再灌流傷害の軽減効果が期待できると考えられる。

本研究ではウサギ心筋虚血再灌流傷害モデルを用いて、2.5℃以内の中枢温低下による軽度低体温療法の心筋保護効果の検討を行った。また心筋虚血再灌流のいずれの時点で軽度低体温療法を導入するのが心筋保護のために最良であるかを検証した。

(対象と方法)

体重3-4kgのNew Zealand white rabbitを使用した。左室心筋容積の約30%に心筋虚血が生じるように左冠動脈回旋枝を遮断し、30分間の心筋虚血の後180分間再灌流させ心筋虚血再灌流モデルとした。

体温管理プロトコルの違いにより以下の6群に分け比較検討した；正常体温を維持したコントロール群(W-W-W群；n = 25)、虚血作製前に低体温を導入した群(C-C-C群；n = 11)、虚血作製と同時に低体温を導入した群(W-C0-C群；n = 14)、虚血作製15分後に低体温を導入した群(W-C15-C群；n = 8)、虚血作製25分後に低体温を導入した群(W-C25-C群；n = 5)、再灌流と同時に低体温を導入した群(W-W-C群；n = 13)。低体温群では正常体温から2.5℃以内の体温降下を目標とし、目標温度に到達以降実験終了まで低体温を維持した。

心拍数、末梢動脈圧、左室圧、心電図を連続的に記録し、これらのデータからdP/dt max、RPP、LVEDPを算出した。

中枢温は左心房で測定した。心筋虚血作製前の左心房温を記録しこれを正常体温とした。低体温の導入は冷温水循環型保温装置(ウォーターブランケット)による表面冷却で行った。

180分の再灌流後に心臓を摘出し、二重染色法を用いて左心室内の虚血心筋容積および梗塞心筋の容積を算出した。

(結果)

麻酔導入時の正常体温は、コントロール群で $39.9^{\circ}\text{C} \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ (平均 \pm 標準誤差、以後同様)、5つの低体温群それぞれで $39.8^{\circ}\text{C} \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ で差はなかった。虚血作製30分後の左心房温は、C-C-C群とW-C0-C群はそれぞれ $37.4 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ 、 $37.5 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ で目標低体温に到達したが、W-C15-C群とW-C25-C群ではそれぞれ $38.0 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ 、 $38.2 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ で目標低体温に到達しなかった。再灌流後30分の時点ではW-W-C群を含む全ての低体温群で目標低体温に到達した。

梗塞心筋巣が虚血心筋内に占める割合は、コントロール群の $59.0 \pm 1.2\%$ と比較して、C-C-C群 ($30.4 \pm 4.9\%$ 、 $p < 0.01$)、W-C0-C群 ($33.4 \pm 5.0\%$ 、 $p < 0.01$)、W-C15-C群 ($42.4 \pm 1.4\%$ 、 $p < 0.01$)、W-C25-C群 ($44.1 \pm 2.3\%$ 、 $p < 0.01$) で有意に縮小したが、W-W-C群では縮小効果が認められなかった。 ($50.5 \pm 4.1\%$ 、NS) 虚血導入前並びに虚血作製後早期に軽度低体温を導入した群に顕著な梗塞縮小効果が認められたが、虚血作製から低体温の導入が遅れるにつれて梗塞縮小効果は減少した。梗塞心筋巣の大きさと虚血作製後30分の左心房温との間に有意な正の相関関係が認められた。 ($r = 0.72$ 、 $p < 0.01$)

低体温の導入とともに心拍数は減少した。末梢動脈圧、左室圧、dP/dt max、RPP、LVEDPは各群間で差を認めなかった。

(考察)

ウサギ心筋虚血再灌流モデルにおいて、 2.5°C 以内の軽度低体温療法は梗塞巣の縮小効果を示した。また梗塞巣縮小効果は軽度低体温導入のタイミングに影響され、特に再灌流直前の温度が心筋保護効果に大きな影響を及ぼした。

再灌流直前の中枢温度 (左心房血流温度) と梗塞心筋巣の大きさとの有意な相関関係は、虚血心筋を灌流する血液温度が心筋保護に重要な役割を果たしていることを示唆するものと考えられた。他家による低体温研究の成果を併せて考慮すると、再灌流に先立って虚血心筋の温度が低下していることが心筋傷害を減少させる上で重要であろうと推察された。

低体温療法による心筋保護のメカニズムには多くの因子が関与しているものと推察され、低体温療法はこれら多因子を同時に制御して心筋保護効果を発揮し得ると考えられた。

臨床において、再灌流直前までに 2°C 程度の軽度低体温を導入することは技術的に可能であり、本研究結果は低体温療法の臨床応用を検討する上で有用と考えられた。

(結論)

ウサギ心筋虚血再灌流モデルにおいて、軽度低体温療法の導入により心筋保護効果が認められた。低体温療法導入のタイミングにより心筋保護効果は異なり、特に再灌流直前の中枢温度の低下が梗塞範囲縮小のために重要であった。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、冠動脈遮断によるウサギ心筋虚血再灌流傷害モデルを用い、 2.5°C 以内の軽度低体温療法が心筋保護効果を有することを示した。また、低体温療法導入のタイミングにより心筋保護効果は異なり、再灌流直前の中枢温低下が梗塞範囲縮小のために重要であることが示されたのは興味深い結果であり、価値ある論文である。軽度低体温療法による心筋保護効果のメカニズムを解明することや臨床応用の実施方法が、今後の研究テーマとなり得る。研究の進展に期待したい。

著者は博士 (医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。