

[別紙2]

## 審査の結果の要旨

氏名 馬場 敦

本研究は、まず第一に、波動型完全人工心臓を埋め込んだ実験動物を病態生理学的に検討することを試み、第二に、定常流と拍動流が微小循環に与える影響の違いを調べることを試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 波動型完全人工心臓を埋め込み、1/R 制御法を用いた実験で、1ヶ月以上生存したヤギについて組織病理学的検索を行った。1/R 制御法を使用することで、従来は 15~30mmHg まで上昇し、特に肝臓に鬱血を生じていた CVP を 5~10mmHg という生理学的に正常な値にコントロールすることができるようになり、重要臓器の障害が低減されることが期待されたが、検索の結果、肝臓の鬱血、出血、線維化や腎臓の尿細管壊死や梗塞といった所見がみられた。波動型完全人工心臓を埋め込んで 1/R 制御法を採用して長期生存した実験動物においても、肝臓や腎臓に障害が引き起こされる可能性があることが示された。

2. 人工心臓を埋め込まれた動物の微小循環を観察するための顕微鏡システムを開発し、人工心臓の流れを拍動流から定常流に変えることが微小循環に及ぼす影響を調べた。流れを拍動流から定常流に変えると細動脈が収縮し、毛細血管での赤血球流速は  $373 \pm 31 \mu\text{m/sec}$  から  $126 \pm 39 \mu\text{m/sec}$  へと著しく低下した。そして定常流の間、多くの毛細血管では赤血球流速は低いレベルに留まった。流れを再び拍動流に戻すと、赤血球流速は  $126 \pm 39 \mu\text{m/sec}$  から初期のレベルである  $396 \pm 35 \mu\text{m/sec}$  へと回復した。定常流の間、灌流されている毛細血管密度は  $13.2 \pm 2.4$  [#capillaries/mm] であり、拍動流のとき灌流されている毛細血管密度の  $21.8 \pm 1.4$  [#capillaries/mm] に比べて著しく低いことがわかった。

また、コントロールでは終末細動脈の径は定常流になると著しく減少したが、NO 合成阻害薬である L-NMMA を点眼したところ、終末細動脈が収縮して拍動流の効果が消失し、拍動流が微小血管における内皮由来の血管弛緩因子である NO の放出を基礎値も血流刺激による放出も促進する可能性があることが示された。

3. 波動型完全人工心臓を埋め込んで慢性実験中のヤギを用いて、非挿管、非麻酔下で覚醒したヤギの微小循環を観察し、流れを拍動流から定常流に急激に変えたときの眼球結膜の微小循環の変化を観察した。流れを拍動流から定常流に変えると、細動脈が収縮し、毛細血管での赤血球流速は  $526 \pm 83 \mu\text{m/sec}$  から  $132 \pm 41 \mu\text{m/sec}$  へと著しく低下した。定常流で維持された 20 分間は赤血球流速は

低いレベルに留まった。流れを再び拍動流に戻すと、赤血球流速は  $132 \pm 41 \mu\text{m/sec}$  から初期のレベルよりやや低い  $433 \pm 71 \mu\text{m/sec}$  へと回復した。流れが定常流であるときに灌流されている毛細血管密度は  $19.7 \pm 4.1$  [# capillaries/mm] であり、拍動流のとき灌流されている毛細血管密度の  $34.7 \pm 6.3$  [# capillaries/mm] に比べて著しく低かった。慢性実験では圧受容体が動脈圧、あるいは動脈圧の変化量の低下を感知して、交感神経活動が増加し、細動脈の収縮が引き起こされた可能性があり、無麻酔下では NO による局所的な血流制御の他に、神経性の制御が働いていることが推測された。

以上、本論文はまず第一に、波動型完全人工心臓を埋め込んだヤギの末梢臓器の循環不全を明らかにし、波動型完全人工心臓の臨床応用に向けて解決すべき問題点を示した点で重要な貢献をなすと考えられる。また、定常流による人工循環が微小循環不全を引き起こす可能性があることを示した点で画期的な研究であり、学位の授与に値するものと考えられる。