

[別紙 2]

## 審査の結果の要旨

氏名 河田光弘

本論文は、胸部大動脈手術における脳障害の発生をいかに防ぐかについて追求した研究である。大動脈弓部手術では弓部分枝再建中に脳虚血をいかに防ぐかが極めて重要になり現状では各種の脳保護法が各施設で工夫され実用されている。その各脳保護法の利点欠点を考慮し新たに考案した間歇的高圧血流を使用した逆行性脳灌流法=Retrograde Cerebral Perfusion with intermittent pressure augmentation: RCP-INT の脳保護効果について検証し下記の結果を得ている。

### 実験 1-1

雑種犬を対象にした実験で間歇的高圧血流を使用した逆行性脳灌流法群は、順行性選択的脳灌流法群、コントロールとしての循環停止を行わない群と同程度の脳保護効果を得ることができると示された。評価項目は、術後神経学的評価としての Neurologic Deficit Score (NDS)、中枢神経障害のマーカーである神経脳脊髄液中の Tau 蛋白、病理組織学的評価としての虚血性変化をスコア化した Histopathologic Damage Score (HDS)で、いずれも3群間で有意差を認めなかった。眼底の網膜血管の観察から間歇的高圧血流を使用した逆行性脳灌流法は、高圧をかけた時には有意に、動脈、静脈とも血管径を拡張させ良好な血流を脳へ供給していることが示された。

よって、間歇的高圧血流を使用した逆行性脳灌流法は従来の逆行性脳灌流法の欠点を改善し、利点はそのまま維持することができる良い方法である事が示された。

### 実験 1-2

ビーグル犬を対象にした実験で、上記の実験 1-1 で有効性を確認した、間歇的高圧血流を使用した逆行性脳灌流法を Diffusion MRI と perfusion MRI の組み合わせを用いてその脳灌流中の脳組織を real time に画像化し評価した実験であった。これはこれまで報告されたことのない新しい手法で、貴重な知見を得たと考える。

4.7T、MRI にて ROI を海馬、視床、側頭葉、頭頂葉に置き ADC(apparent diffusion coefficient)、rrCBV(relative regional cerebral blood volume)を求め比較し、最終的に病理組織学的評価をしたものであった。間歇的高圧血流を用いた逆行性脳灌流法、順行性選択的脳灌流法、従来の逆行性脳灌流法、超低体温循環停止法を比

較したところ ADC 値は間歇的高圧血流を用いた逆行性脳灌流法群が各領域で最も良い値を示した。一方 rCBV は順行性選択的脳灌流法群が最も良い値を示した。病理所見は間歇的高圧血流を用いた逆行性脳灌流法群は従来の逆行性脳灌流法群、超低体温循環停止法群より有意に虚血性障害が少なく、順行性選択的脳灌流法群とは有意差を認めなかった。つまり間歇的高圧血流を用いた逆行性脳灌流法は脳組織における ADC 値を高く保ち、良好な脳保護効果を示した。

この実験 1-1、1-2 の結果から間歇的高圧血流を使用した逆行性脳灌流法は良好な脳保護効果がある事が示された。

さらに腎臓で生産される赤血球造血因子の Erythropoietin (EPO) が中枢神経保護作用を有する事が分かってきており、その効果を胸部大動脈手術における脳障害の発生抑制に利用可能かどうかを下記の実験で検証した。

## 実験 2

ビーグル犬を対象にした実験で、EPO は長期超低体温循環停止における脳脊髄障害を抑制し有用な中枢神経保護作用を有することを示唆した。評価項目は、術後神経学的評価としての Neurologic Deficit Score (NDS)、中枢神経障害のマーカーである脳脊髄液中の Tau 蛋白、病理組織学的評価としての虚血性変化をスコア化した Histopathologic Damage Score (HDS)、神経細胞のアポトーシスをスコア化した、Apoptotic Score で、EPO 群は有意に中枢神経保護効果を示した。その作用機序は神経細胞の apoptosis 抑制のみではなく necrosis 抑制も関与している事を示唆した。

また、EPO の経静脈全身投与は血液脳関門を通過し十分に脳脊髄液中に移行することを示した。

以上、本論文は間歇的高圧血流を使用した逆行性脳灌流法の有用性を証明し、また Erythropoietin が胸部大動脈手術における脳障害の発生抑制に有用であることも示された。本研究は胸部大動脈手術をより安全に行う為に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。