

[別紙 1]

論文の内容の要旨

論文題目：近赤外分光法を用いた骨格筋虚血プレコンディショニング効果に関する検討

指導教官：名川 弘一教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 12 年 4 月入学

平成 16 年 3 月単位修得済退学

医学博士課程

外科学専攻

氏名： 齋藤 健人

背景：

閉塞性動脈硬化症 (ASO) は動脈の粥状硬化による内膜病変と、それに伴う血栓形成が原因で起こる慢性動脈閉塞性疾患である。ASO に対しては外科治療による完全血行再建が行われると早期の症状改善が期待できるが、患者の全身状態や QOL に合わせた保存的治療の選択が求められる場合も少なくない。ASO の保存的治療には抗血小板剤や血管拡張剤投与による薬物治療、あるいは慢性虚血によって側副血行路の発達を刺激する運動療法などがある。

虚血プレコンディショニング (ischemic preconditioning; IP) は、長時間の阻血に先行して短時間の阻血再灌流を行うことにより臓器保護効果を誘導する現象である。特に心領域における検討は数多く見られ、臨床的な応用も検討されている。IP の細胞保護作用に関するメカニズムについては、定まった見解はないものの、細胞膜上の ATP 感受性 K⁺ チャネルの関与が支持されることが多い。

骨格筋における IP の臓器保護効果の検討は、諸家による実験的報告が散見されるものの、臨床的検討は見られていない。本研究では、慢性虚血肢に対する保存的治療法としての IP の応用に着目し、その効果を生体内における筋肉の運動機能の面から評価した。

近赤外分光法 (near-infrared spectroscopy; NIRS) は歩行運動中における生体組織内の酸素動態、血液量の変化を無侵襲的かつ連続的に測定可能にした検査法であり、重症患者の非侵襲的酸素飽和度モニターや新生児の脳酸素モニターとして医療現場で用いられている。本法の原理は波長域 700~1300nm の近赤外光が生体組織を良好に通過し、ヘモグロビンなどの酸素代謝に関連した物質において吸収されることに基づき、透過光量の変化から比色分析法である Lambert-Beer の法則を用いてヘモグロビン量の相対的变化量を測定するというものである。

IP が骨格筋におよぼす影響について、生体内の運動機能に着目した報告はみられない。そこで本研究では、骨格筋における IP の効果を NIRS を用いて検討した。

目的:

- 1) 動物実験モデルを用いて神経電気刺激による運動中の骨格筋内の酸素動態、血液量の変化を測定し、これが虚血再灌流障害によってどのように変化するかを検討すると共に、虚血プレコンディショニングがこれらの実験結果に及ぼす効果を検討する。
- 2) 間歇性跛行を呈する ASO 患者に対して IP を行い、下肢の NIRS 上の変化を検討する。

検討:

検討1) 虚血プレコンディショニングが虚血再灌流肢に及ぼす運動機能改善の効果 動物モデルでの検討

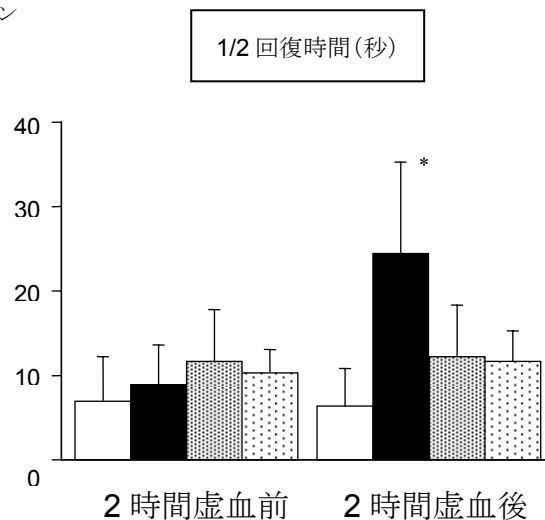
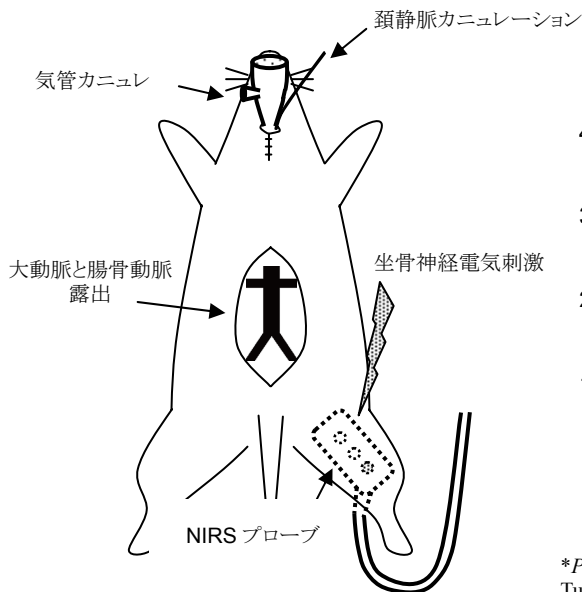
・ 方法

雄性 SD ラットを各 5 匹ずつ虚血再灌流群 (I/R 群; 下肢 2 時間虚血後再灌流)、虚血プレコンディショニング群 (IP+I/R 群; IP×3 セット→下肢 2 時間虚血後再灌流)、アデノシン投与群 (ADO+I/R 群; アデノシン静脈内投与→下肢 2 時間虚血後再灌流)、対照群 (Sham 群) に分け、全身麻酔下にて腓腹筋を露出させてプローブを装着したのち、坐骨神経電気刺激による筋収縮運動時の NIRS を島津製作所製 OM-220 を用いて記録した。虚血および IP は露出した大動脈と腸骨動脈の同時クランプにて行い、IP は 1 セット=10 分間虚血+10 分間再灌流とした。各群において処置前および再灌流 30 分後の電気刺激時の NIRS 波形を比較した。また、筋組織障害の指標としてミエロペルオキシダーゼ (MPO) 活性を各群で測定した。

・ 結果

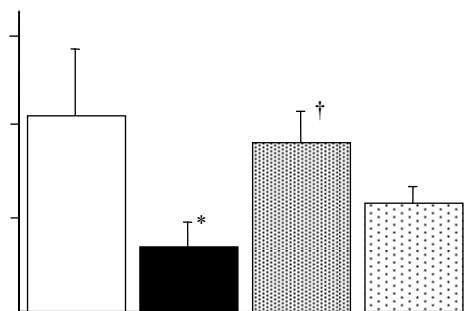
電気刺激終了後の組織酸素飽和度 1/2 回復時間は虚血再灌流群において有意に

延長したのに対し、虚血プレコンディショニング群およびアデノシン投与群においては延長が見られなかった。また電気刺激時の酸素化ヘモグロビンレベルの振幅低下 (Diff- HbO₂ ratio)においても虚血プレコンディショニング群は有意に改善していた。ミエロペルオキシダーゼ活性の上昇も虚血プレコンディショニング群、アデノシン投与群では抑制されていた。



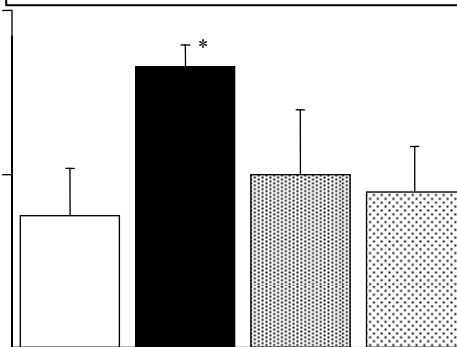
* $P < 0.05$ compared with I/R, IP+I/R and sham operation groups, Tukey-Kramer test.

酸素化ヘモグロビンレベルの振幅低下 (Diff- HbO₂ ratio)



* $P < 0.05$ compared with sham operation group, Tukey-Kramer test.
† $P < 0.05$ compared with I/R group, Tukey-Kramer test.

ミエロペルオキシダーゼ活性 (units/g/min)



* $P < 0.05$ compared with IP+I/R, ADO+I/R, and sham operation groups, Tukey-Kramer test.

□ Sham 群 ■ I/R 群 ▨ IP+I/R 群 ▤ ADO+I/R 群

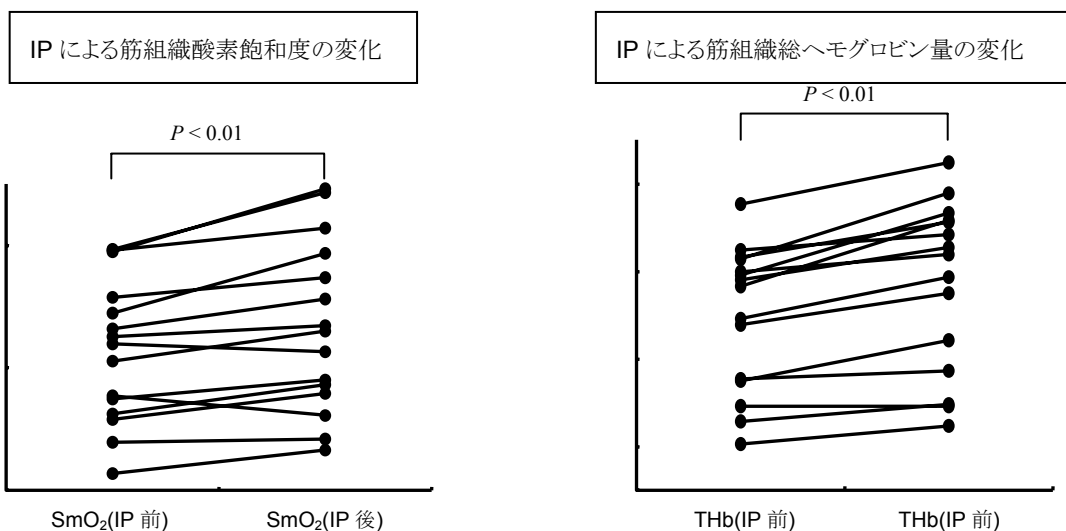
検討 2) 虚血プレコンディショニングが間歇性跛行肢の組織酸素代謝能に及ぼす影響 -臨床例での検討-

- 方法

間歇性跛行を呈する ASO 患者 15 例を対象として NIRS トレッドミル運動負荷検査を行い、下肢筋組織酸素動態測定を行った。次に安静臥位にて患肢大腿を 200mmHg・5 分間駆血および 5 分間解除を 3 回繰り返す IP を行った後、再度 NIRS トレッドミル運動負荷検査を行った。以上の経過について NIRS 波形を解析した。

・結果

間歇性跛行肢において、虚血プレコンディショニングによる足関節上肢血圧比や最大歩行距離といった臨床症状の改善は現れなかったものの、腓腹筋の筋組織酸素飽和度 (SmO₂)、筋組織総ヘモグロビン量 (THb) や動脈血流速度の上昇が示唆された。



結論:

- 1) NIRS を用いた動物実験モデルにおいて、虚血再灌流障害によってもたらされる骨格筋の運動機能低下は虚血プレコンディショニングによって抑制された。アデノシン投与によっても一部同様の効果を得ることができた。
- 2) 臨床実験として間歇性跛行肢に対して虚血プレコンディショニングを行ったところ、血液量や血流量の増加作用を認めた。
- 3) 虚血プレコンディショニングは、生体内の骨格筋の機能面における保護作用を有する可能性が示唆された。