

氏名	いわ 岩	くら 倉	あつし 篤
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)		
学位記番号	医 博 第 2336 号		
学位授与の日付	平 成 13 年 3 月 23 日		
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当		
研究科・専攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻		
学位論文題目	Basic fibroblast growth factor may improve devascularized sternal healing (塩基性線維芽細胞増殖因子による虚血胸骨再生)		
論文調査委員	(主 査) 教 授 中 村 孝 志 教 授 開 祐 司 教 授 米 田 正 始		

### 論 文 内 容 の 要 旨

冠動脈バイパス術における内胸動脈の使用はその良好な長期開存率により術後遠隔期の患者生命予後を改善するとされ、現在最も高頻度に用いられている。しかし、特に両側内胸動脈を冠動脈へのバイパス血管に使用した場合、胸骨への血液供給が途絶され、正中切開後の胸骨の治癒遅延もしくは治癒障害が生じる。これらの合併症は患者の入院期間を延長するだけでなく、術後のQOLにも大きく影響する。また、胸骨治癒障害から一旦前縦隔洞炎を合併すると患者の生命予後を大きく左右する。一方、強力な血管新生因子である塩基性線維芽細胞増殖因子(basic fibroblast growth factor:bFGF)は骨新生作用も有することが明らかにされた。本研究ではbFGFが血管および骨新生作用により両側内胸動脈採取後の虚血に陥った胸骨の治癒を促進するかどうかを検討した。

体重300~350gのウィスターラット15匹を用い、挿管下で全例に胸骨正中切開を行った後、以下の3群に分類した(各群n=5)。A群:両側内胸動脈採取後bFGF含有ゼラチンシート(100 $\mu$ g/sheet)を胸骨後面に接着させたもの。B群:両側内胸動脈採取のみを行ったもの。C群:両側内胸動脈採取せず。術後4週後に血管新生及び骨再生について検討した。ゼラチンシートは等電点4.9のアルカリ処理ゼラチンをグルタルアルデヒドにて化学架橋することによって作製し、その含水率は90.3%であった。

非接触型レーザードップラー血流計を用いた胸骨周囲の組織血流は術後4週目では術前値に比較してA群:114.0 $\pm$ 12.3, B群:77.5 $\pm$ 8.8, C群:98.8 $\pm$ 7.7%となり、A群でのみ有意に組織血流量の増加を認めた(p<0.01)。組織学的検討でも術後4週目にA群で著明な血管新生像を認めた(A群:30.5 $\pm$ 3.2, B群:15.8 $\pm$ 2.7, C群:12.3 $\pm$ 1.5 vessels/unit area, p<0.01)。骨再生についてはA群で術後2週目より骨再生が始まり、4週目では組織学上ほぼ完全な軟骨内骨化を認めたのに対し、B群とC群では軟骨内骨化は一部のみであった。さらにDual Energy X-ray Absorptometryによる胸骨の定量ではA群:65.5 $\pm$ 15.7, B群:47.6 $\pm$ 6.4, C群:41.3 $\pm$ 17.5mgとA群で有意に高値を認めたが(p<0.05)、その骨密度には3群間で有意差は認められなかった(A群:51.1 $\pm$ 8.1, B群:50.0 $\pm$ 6.1, C群:43.7 $\pm$ 8.4mg/mm<sup>2</sup>)。また、骨リモデリングの指標の一つであるosteoclast indexはA群でのみ再生骨領域と再生骨及び軟骨の境界領域の両方で増加していた。

以上によりラット両側内胸動脈採取モデルにおいてbFGF含有ゼラチンシートは胸骨周囲の虚血を血管新生により改善するとともに正常な骨再生を促進することが明らかとなった。本研究は胸骨正中切開による心臓手術後の胸骨合併症を軽減するための全く新しい再生医学的アプローチであり、これにより開心術後の社会復帰の促進と高齢者、糖尿病などのハイリスク患者に対する冠動脈バイパス術において両側内胸動脈の使用の適応が拡大される可能性が示唆された。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

冠動脈バイパス術における内胸動脈の使用はその良好な長期開存率により術後遠隔期の患者生命予後を改善するが、胸骨

への血液供給途絶され、正中切開後の胸骨の治癒障害が生じる。これは患者の入院期間を延長するだけでなく、術後の Quality of Life にも大きく影響する。そこで、強力な血管新生及び骨新生作用を有する塩基性線維芽細胞増殖因子 (basic fibroblast growth factor: bFGF) が両側内胸動脈採取後の虚血に陥った胸骨の治癒を促進するかどうかを検討した。

ラットを用い胸骨正中切開後の両側内胸動脈採取モデルを作製し、bFGF 含有ゼラチンシート)を胸骨後面に接着させ、術後4週後の血管新生及び骨再生について検討した。bFGF 含有ゼラチンシート使用により胸骨周囲には血管新生を認めるとともに組織血流量の増加を認めた。骨再生についても bFGF 含有ゼラチンシート使用することで術後早期から正常な骨再生が始まるとともに骨リモデリングが促進されることにより、胸骨治癒が加速されることが判明した。

以上の研究は胸骨正中切開による心臓手術後の胸骨合併症を軽減するために増殖因子を用いた全く新しい再生医学的アプローチを示したものであり、開心術後の社会復帰の促進と高齢者、糖尿病などのハイリスク患者に対する冠動脈バイパス術において両側内胸動脈の使用の適応が拡大されることに寄与するところが多い。

したがって本論文は博士(医学)の学位論文として価値のあるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成13年2月14日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。