

|         |                                                                                                                             |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名     | さか ぐち げん いち<br>坂 口 元 一                                                                                                      |
| 学位の種類   | 博 士 (医 学)                                                                                                                   |
| 学位記番号   | 論医博第 1845 号                                                                                                                 |
| 学位授与の日付 | 平成 16 年 3 月 23 日                                                                                                            |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 2 項該当                                                                                                            |
| 学位論文題目  | A Pig Model of Chronic Heart Failure by Intracoronary Embolization<br>With Gelatin Sponge<br>(ゼラチンスポンジの冠動脈内注入によるブタ慢性心不全モデル) |

|        |                                          |
|--------|------------------------------------------|
| 論文調査委員 | (主 査)<br>教 授 北 徹 教 授 和 田 洋 巳 教 授 米 田 正 始 |
|--------|------------------------------------------|

### 論 文 内 容 の 要 旨

【緒言】心臓移植に代る重症心不全に対する外科治療として近年、左室形成術, Dynamic Cardiomyoplasty, LV Myosplint, 再生医学などの新しい治療法が臨床応用され注目を浴びている。しかし、このような外科治療法の実験的な考察は十分に実施されておらず、その詳細なメカニズムは未だ解明されていない。適切な心不全モデルの無いことが、このような外科治療に対する動物実験の妨げとなっている。理想的な動物モデルに求められるのは、人間に近いサイズの心臓であること、手技が容易でありその死亡率が低いこと、有意に心機能が低下しその再現性も高いことなどが挙げられる。そこで我々は経カテーテル的な方法でゼラチンスポンジ粒子を左冠状動脈前下行枝に塞栓させることにより心筋梗塞を発症し、心不全へ移行する大型動物モデルを作成した。その心機能の経時的変化を測定し、このモデルの有効性を検討した。

【方法】約10週齢のブタ (n=14, 体重約20kg) を使用した。全身麻酔下に右頸動脈から左冠状動脈前下行枝の中間部 (第1対角枝と第2対角枝との間) に2.6FrのSPカテーテルを留置した。粉碎しゲル状にしたゼラチンスポンジをSPカテーテルから左冠状動脈前下行枝に注入した。心電図でのST上昇を確認して麻酔から覚醒させた。1週間後に冠状動脈造影検査を行い閉塞していた前下行枝の再疎通を確認した。4週および8週後に心エコー、およびコンダクタンスカテーテルによる心機能測定を行った。心機能パラメータをコントロールグループ (正常心: n=13) と比較検討した。

【結果】死亡率は14%であった。心エコーおよびコンダクタンスカテーテルでの心機能計測では徐々に心機能の悪化を認めた。8週目の計測では左心室拡張末期径;  $57 \pm 6\text{mm}$  (コントロール:  $40 \pm 2\text{mm}$ ,  $p < 0.0001$ ), Fractional Area Change;  $40 \pm 8\%$  (コントロール:  $77 \pm 10\%$ ,  $p < 0.0001$ ), 収縮末期エラストナンス;  $1.05 \pm 0.21\text{mmHg/mL}$  (コントロール:  $2.88 \pm 0.44\text{mmHg/mL}$ ,  $p < 0.0001$ ) であった。血中BNP値は4週目  $1321 \pm 364\text{pg/mL}$  (コントロール:  $543 \pm 131\text{pg/mL}$ ,  $p < 0.001$ ), 8週目  $1523 \pm 232\text{pg/mL}$  (コントロール:  $610 \pm 152\text{pg/mL}$ ,  $p < 0.001$ ) と高値を示した。

【結論】本方法は低侵襲でありながら確実に心不全を誘導し、心不全は増悪傾向を示した。このモデルは心不全の外科治療にとって有用な大型動物実験モデルである。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究では、経カテーテル的な方法でゼラチンスポンジ粒子をブタの左冠状動脈前下行枝に塞栓させることにより心筋梗塞を発症させ、その心機能の経時的変化を測定し、虚血性心筋症モデルとしての有効性を検討された。

右頸動脈より左冠状動脈前下行枝の中間部に留置したカテーテルから、ゲル状のゼラチンスポンジを左冠状動脈前下行枝に注入した。塞栓直後の冠動脈造影では左前下行枝の閉塞を認めたが、1週間後には再疎通を確認した。術後8週までの死亡率は14%であった。心エコーおよびコンダクタンスカテーテルでの心機能計測では正常心に比して進行性に左心室収縮力の低下を認めた。心不全の指標である血中BNP値は8週目には正常心の2.5倍の高値を示した。摘出心では左心室心尖部から前壁にかけて梗塞領域を認め、病理標本においては梗塞境界部領域から正常心筋にかけてパッチ状の線維化を認めた。

本方法は低侵襲でありながら確実に心不全を誘導し、心不全は増悪傾向を示した。このモデルは心不全の外科治療に対する実験にとって有用な虚血性心筋症モデルである。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成16年1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。