

氏 名	曾 我 欣 治
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2667 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 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	Attenuation of Adhesion Formation After Cardiac Surgery Using a Chymase Inhibitor in a Hamster Model (キマーゼ阻害薬による術後の心臓癒着予防効果)
論文調査委員	(主 査) 教授 和田 洋 巳 教授 成 宮 周 教授 米 田 正 始

論 文 内 容 の 要 旨

【緒言】心臓手術後の癒着は再手術時のリスクを増加させるだけでなく様々な問題を有しており、癒着を予防できれば患者への恩恵は計り知れない。癒着の機序は未だ明らかになっていないが、炎症細胞である肥満細胞は癒着形成に深く関わっていることが知られている。しかし、肥満細胞が放出する種々の inflammatory mediator のうち、いずれの因子が重要な役割を果たしているのかは不明である。一方、組織の繊維化を起こす transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) もまた癒着形成に関わっていることが知られている。

近年、脱顆粒により肥満細胞から放出されるセリン・プロテアーゼであるキマーゼが、TGF- β 1の活性化酵素として働くことが in vitro で示され、キマーゼと TGF- β 1 が密接に関わっている可能性が示唆された。しかし、これらの in vivo での癒着形成課程における役割に関する報告は未だ無い。そこで我々はハムスターの心臓癒着モデルを用い、キマーゼ阻害薬の術後の癒着抑制効果を検討した。

【方法】気管内挿管・全身麻酔下にて左開胸アプローチにて心膜切開を施行した後、心外膜を乾燥ガーゼにて100回擦過した。心膜解放下、キマーゼ阻害薬投与群 (CI群; n=33) は 1 ml (10 μ M) のキマーゼ阻害薬を左胸腔内に投与、プラセボ投与群 (P群; n=33) は 1 mlの生食を投与した後閉胸、抜管した。術3日後に心キマーゼ活性、胸腔洗浄液中の TGF- β 1 レベル、心外膜に集積した肥満細胞数を測定した。術2週間後、心臓と胸壁との癒着はスコア (0:癒着なし~4:重度癒着) を用い、心臓と左肺との癒着はその有無を評価した。

【結果】心キマーゼ活性及び胸腔洗浄液中の TGF- β 1 レベルは P 群より CI 群で有意に低値を示した (45.8 $\pm$ 18.7 vs. 79.7 $\pm$ 13.7 μ U/mg protein, $p<0.025$, 15.6 $\pm$ 6.5 vs. 33.2 $\pm$ 9.8 μ g/ml, $p<0.01$)。心外膜の肥満細胞数は有意差を認めないものの CI 群では P 群の60%に抑制された (12.6 $\pm$ 6 vs. 20 $\pm$ 6)。癒着スコアは P 群より CI 群で有意に低く (1.3 $\pm$ 1.3 vs. 3.0 $\pm$ 1.1, $p<0.01$)、心臓と左肺との癒着は P 群に多く認められた ($p<0.01$)。

【結論】キマーゼ阻害薬は術後早期に心キマーゼのみならず TGF- β 1 レベルも抑制することにより、心臓術後の癒着形成を抑制した。キマーゼは術後の癒着形成に重要な役割を果たしていると考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究では、ハムスターの心臓癒着モデルを用いて、キマーゼ阻害薬による術後の癒着予防効果が検討された。

術後3日目で、プラセボ投与群では心臓キマーゼ活性及び胸腔洗浄液中の transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) レベルは共に術前に比べ高値を示したのに対し、キマーゼ阻害薬投与群ではこれらの上昇は有意に抑えられた。また、キマーゼ阻害薬投与群において、心外膜に集積する肥満細胞数はプラセボ群の60%に抑えられた。術後2週目で、キマーゼ投与群における心臓と胸壁との癒着スコアはプラセボ投与群に比べ有意に低く、心臓と隣接する左肺との癒着は有意に少なかった。組織学的には癒着部位に著明な肥満細胞の集積を認めた。In vitro においてキマーゼが組織の fibrosis を起こす TGF- β

1の活性酵素として働くことが知られており、以上の結果と合わせると、キマーゼ阻害薬は術後早期に心キマーゼ活性と共にTGF- β 1レベルも抑制することによって心臓術後の癒着形成を抑制したと考えられ、心臓手術後の癒着形成の過程において肥満細胞から放出されるキマーゼは重要な役割を果たしていると考えられた。

以上の研究は、術後や再手術時に問題となる心臓癒着をマーゼ阻害薬の術中局所投与により予防しうる可能性を初めて示し、癒着形成過程における複雑な分子生物学的機序の解明に新たなアプローチを提示したものである。

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15年12月5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。