

学位論文審査の結果の要旨

令和 4 年 11 月 28 日

審査委員	主査	西山 佳夫 (印)		
	副主査	金西 賢治 (印)		
	副主査	三宅 啓介 (印)		
願出者	専攻	医学	部門	
	学籍番号	16D718	氏名	中尾 泰浩
論文題目	Cerebral hemodynamic response during the resuscitation period after hypoxic-ischemic insult predicts brain injury on day 5 after insult in newborn piglets			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 不合格 (該当するものを○で囲むこと。)			
<p>(要旨)</p> <p>【背景】低酸素性虚血性脳症(HIE)は新生児死亡や脳性麻痺の主な原因の一つであり、標準治療である低体温療法(TH)を施行しても、約半数が予後不良である。予後改善には、出来るだけ早期に重症度診断を行い治療開始することが重要であるため、本研究では「蘇生中の脳循環酸素代謝測定による脳障害評価」について、新生仔豚を用いた基礎研究で検討した。</p> <p>【目的】新生仔豚仮死モデルで、低酸素虚血(HI)負荷後30分間の脳血液量(CBV)値変化と病理組織学的脳障害の関係を明らかにする。</p> <p>【対象と方法】生後24時間以内の新生仔豚36頭を用いて、約40分間のHI負荷中を施行した。HI負荷後30分間は、近赤外光時間分解分光装置(TRS)によるCBV・脳内Hb酸素飽和度(ScO₂)測定及び、心拍数(HR)、平均血圧(MAP)も同時に測定した。また、負荷後5日目に脳を灌流固定し、HE染色にて病理組織学的障害をスコア評価した。</p> <p>【結果】貧血等を認めた7頭を除外した29頭(死亡群:10頭、脳障害あり生存群:17頭、脳障害なし群:2頭)において、負荷後0分から5分・10分・15分・30分におけるCBV変化量と脳の病理組織学的スコアでは、負荷後0分から10分・30分値は4部位全てで、15分値ではWM・GM・HIPPPで相関を認めた。同様の解析を負荷後5分から、更に死亡例を除外し行ったが、同様の結果を認めた。一方、ScO₂、HR、MAPについて同様の検討を行ったが、相関は無かった。</p> <p>【考察】HI負荷後30分におけるCBV値変化は、脳血流自動調節障害による脳血液のうっ血を反映していると考えられる。蘇生時期が、脳自動調節能が維持される代償期で蘇生した場合は、脳自動調節能が働き、蘇生後に心拍出量が増加してもCBVは上昇せず、負荷中の上昇を受けて低下し、破綻している非代償期で蘇生した場合は、脳自動調節能が働かず、蘇生後の心拍出量増加を直接受けCBVは上昇すると考えた。</p>				

【結論】HI負荷後0-30、5-30分のCBV変化量と脳の病理組織学的障害には相関がある。HI負荷後30分間のScO₂・HR・MAPは相関がない。

本研究に関する学位論文審査委員会は令和4年11月17日に行われた。

本研究は新生仔豚仮死モデルを用いて、HI負荷後の体循環・脳循環酸素代謝に関して各種パラメータが脳障害にどれほど影響を与えるかについて検討したもので、結果に対する十分な考察もなされている。本研究で得られた成果は新生児医療におけるHIEの予後評価における基礎的研究として意義があり、学術的価値が高い。委員会の合議により、本論文は博士(医学)の学位論文に十分に値するものと判定した。

審査においては、

1. CBVの時間分解能、空間分解能について：時間分解能としては100psのパルス光を用いているため原理としては非常に高い分解能を有するが、解析には時間を要するため3秒毎の照射となっている。空間分解能としては、新生児豚の脳は小さいため全体と捉えている。
2. OEFの影響について：CBVに関してはtHbの変化であり影響は低いと考える。ScO₂に関しては否定できないが、脳障害が強い場合は酸素消費が低く逆の場合は酸素消費が多いため重症度により差を認めると予想されるが、今回は差は認めておらず影響は少なかったと思われる。
3. 蘇生の酸素について：通常的新生児蘇生では空気を使用するが、徐脈の児では高濃度酸素を使用するため臨床経過に沿っていると考え。酸素毒性は、考慮する必要がある。
4. CBV変化の解析法について：微分の開始時点を決める事が難しく、簡易な変化量を用いた。
5. CBVとCBF上昇の関係について：今回のモデルでは負荷終了時点で脳血管は拡張しているため成人と異なりCBFの上昇によりCBVが上昇したと考える。
6. 代償期・非代償期に個体差について：脳重量は測定していない。出生から実験までの時間経過が個体差として現れた可能性がある。
7. 病理の部位の意義について：灰白質・白質は運動野の組織を、海馬や小脳に関してはより深部の組織を見ている。リファレンスでも点数が悪いものほど予後が悪いと報告されている。
8. 病理の障害の割合や採取部位について：採取した病理標本の割合を見ている。場所は中心前回を見ている。
9. 病理所見は安楽死の際の影響について：死亡は全て4点としている、コントロールの豚は0点であり、遷流の影響はないと考えている。
10. 病理組織像について：血管や細胞は評価しておらず、壊死の範囲を見ている。今回はHIEしか評価出来ていないが、他の研究ではTUNEL染色等を行っている。
11. 基底核や視床の評価について：今回は行っていない。
12. DamagedのCBVの関係について：DamagedではCBVが上昇する程スコアは高かった。スコアと治療反応性については検討出来ていない。
13. 臨床でのTRS測定普及に関して：機器が高価なことや、測定の際に固定が重要であり専門の人材が必要である事等から普及には課題がある。

掲載誌名	Scientific Reports		
掲載年月	2022年 8月	出版社(等)名	Nature Research

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。