




学位論文審査の結果の要旨

平成30年8月22日

審査委員	主査	田宮 隆			
	副主査	秦 利之			
	副主査	白神 豪太郎			
願出者	専攻	機能構築医学	部門	生殖・発育医学	
	学籍番号	11D703	氏名	神内 済	
論文題目	Relationship between prolonged neural suppression and cerebral hemodynamic dysfunction during hypothermia in asphyxiated piglets				
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 ・ <input type="radio"/> 不合格 (該当するものを○で囲むこと。)				

【要旨のまとめ】

新生児低酸素性虚血性脳症(Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy, 以下NHIE)は、出生前後の低酸素虚血によって引き起こされ、新生児死亡や精神運動発達障害を引き起こす原因となる。低体温療法(HT)はNHIEに対して予後改善が期待される唯一の標準治療だが、HTの予後改善率は約10%に過ぎない。このため、HT不応例の選別と新規治療法の確立が必要である。我々は近赤外時間分解分光法システム(TRS)を用いた臨床研究で、NHIE症例における脳血液量(CBV)の高度上昇は予後不良所見であることを報告した。そして、新生仔豚HIEモデルにおいては、amplitude-integrated EEG (aEEG) 上の脳波抑制時間延長とCBVの上昇は、正の相関関係を示すことを報告した。

本研究では新生仔豚HIEモデルにおいて、HTの有無により、低酸素虚血負荷後の脳波抑制時間、およびTRSで測定したCBVの関係がどのように影響を受けるか検討を行った。

その結果、新生仔豚HIEモデルにおいて、平温群(NT群)においては予後不良例と考えられる脳波抑制時間が長い例ほど、脳循環自動調節脳障害がありCBVがより増加したと考えられた。一方低体温療法群(HT群)では、脳波抑制時間が長い例では、HT実施中にCBV低下がより大きく、これはHT施行により脳循環代謝が抑制がもたらされたと考えられた。この事実はHT施行により、脳代謝抑制によるHIEにおける脳保護作用を示すと同時に、重症例においては脳循環抑制を来たすことで、さらなる脳障害を促進する可能性を示していると考えられた。

本研究は新生仔豚HIEモデルにおいて、HT中ではCBVが低下し、その低下が低酸素虚血負荷後の脳の電解的活動抑制と相関することを指摘したもので、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HIEの臨床例における低体温療法の、その効果や副作用に関する病態生理的理解を行う上で、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)の学位論文に十分値するものと判定した。

審査においては、

Q1. 本論文のHT群では負荷後のCBVが低下しており、この結果脳障害が強くなるとの考察だが、脳保護効果だと捉えることはできないのか？

A1. 脳保護効果もあると考えている。一方、HT群においてCBVは、特に重症例では減少していることは事実であり、HTがもたらす代謝抑制など他の影響に並存するCBVの減少が、脳保護に働いているのか悪影響を与えているのかは不明と考える。

Q2. 予後が悪い症例はHTでは救えないのか？

A2. HTは新生児HIEの予後を改善させるが、効果のない症例も存在し、実際の子後改善率は10%程度である。本研究では重症例のCBVはHTで低下することが明らかになり、この低下が悪影響を与えている可能性は否定できず、そのような重症症例には効果がないかもしれない。

Q3. 負荷程度の強弱を今回以上に変化させても、今回同様にCBV変化やLAEEG持続時間に相関して脳組織障害のばらつきが見られるか？またその予備実験はあるか？

A3. 過去に行った負荷程度のばらつきが大きい実験系で、低体温療法を行わなかった群では、そのような結果が認められた。

Q4. 当該論文内容を踏まえて今後の目標は？

A4. 重症例でCBVが低下することがわかった。CBV低下がもたらす影響が、良いのか悪いのか検討が必要である。CBV低下による悪影響が想定される場合、CBVを低下させないような管理もしくは追加治療(ラジカットや水素吸入などは現在検討中)の考案が必要である。

以上の質疑を含めた多数の質疑が行われ、申請者は上記回答を含め適切に回答した。医学博士の学位授与に値する十分な見識と能力を有することが認められた。

掲載誌名	Brain & Development 第40巻, 第8号		
(公表予定) 掲載年月	2018年 8月	出版社(等)名	エルゼビア・ジャパン

(備考)要旨は、1, 500字以内にまとめてください。