

学位論文の内容の要旨

専攻	機能構築医学	部門	(平成27年度以前入学者のみ記入) 生殖・発育学
学籍番号	12D707	氏名	山戸 聡史
論文題目	Intravenous edaravone plus therapeutic hypothermia offers limited neuroprotection in the hypoxic-ischaemic newborn piglet		

(論文要旨)

【背景】新生児低酸素性虚血性脳症 (HIE) は、出生前後に起こる低酸素・虚血イベントにより引き起こされる脳循環障害代謝害であり、予後不良な疾患である。低体温療法 (TH) は新生児HIEの神経学的予後を改善し得る唯一の治療法であるが、その効果には限界がある。このため、新規の脳保護治療の開発が必要である。フリーラジカルスカベンジャーであるエダラボン (EV) は、THとの併用療法として効果が期待される薬剤の一つである。EVは本邦発の脳保護薬であり、既に成人の脳梗塞急性期治療にも使用されており、有効性が認められている。しかし、新生児HIEにおける、THとエダラボン併用療法の脳保護効果に関しては、大型動物を用いた検証はなされていない。

【目的】新生仔豚仮死モデルを用いて、EV静脈内投与とTHの併用療法による脳保護効果をTH単独と比較し検討した。

【方法】生後24時間以内の新生仔豚21頭を用いた。無作為に無治療群 (NT群, n=8)、TH群 (n=7)、TH+EV群 (n=6) の3群に分類した。低酸素負荷は低酸素吸入 (FiO₂:3-4%) で約40分間行い、各個体への負荷の程度を均一化するためにaEEGの振幅値、平均血圧 (MABP)、脳血液量 (CBV) 値を指標に調整した。蘇生は100%酸素で10分間行った。蘇生終了後、TH群とTH+EV群ではTH (直腸温33.5±0.5°C、負荷後24時間) を行い、復温後に人工呼吸器から離脱後、保育器内へ収容し負荷後5日目まで哺乳・飼育した。TH+EV群ではEV投与を行った (3mg/kg iv, 12時間毎、蘇生終了直後から負荷後3日間)。評価項目は、①負荷後24時間以内の生理学的パラメーター (血液ガス, MABP, HR, CBV, 脳内Hb酸素飽和度 (ScO₂)) 変化、②負荷後5日目に評価した神経学的スコア (呼吸状態, 運動機能, 意識・痙攣状態などを9項目で評価、各項目正常:0点、軽度な異常1点、明らかな異常:2点、計18点:正常18点) と、③病理組織学的スコア (HE染色): 大脳皮質灰白質 (GM), 白質 (WM), 海馬 (HIPP), 小脳 (CERE)、4段階 (最重症:4点、異常なし:0点) で、これらを3群間で比較した。

【結果】生理学的パラメーターは、TH群およびTH+EV群ではNT群と比較し、HRは低く、CBVとScO₂は、ともに低下した。神経学的スコア (図1) は、TH群はNT群に比して有意に高値 (神経・運動異常が軽度) (p<0.05) であったが、TH+EV群は有意差を認めなかった。病理組織学的スコア評価 (図2a-d) は、GM, WMはNT群に比してTH群およびTH+EV群は障害軽減の傾向を認めたが、有意差は認めなかった。HIPPとCEREは3群間で有意差を認めなかった。

【考察】TH単独に比して、EV+THでは脳保護効果が認められなかった理由は以下の2つが考えられた。一つ目は、EVの投与方法 (投与量・速度・間隔・期間) が神経保護効果を維持するのに十分ではなかった可能性がある。二つ目には、TH条件の下でエダラボンが有効ではなかった可能性が挙げられる。すなわち、THがEVの神経保護効果を低下するような影響を与えた可能性、そしてTHによる脳血流量減少の結果、脳へのEV分布が低下した可能性が考えられた。

【結論】新生仔豚仮死モデルの負荷後5日目の神経学的および病理組織学的評価において、THとEV併用療法にはTH単独に比して有意な脳保護効果は認めなかった。

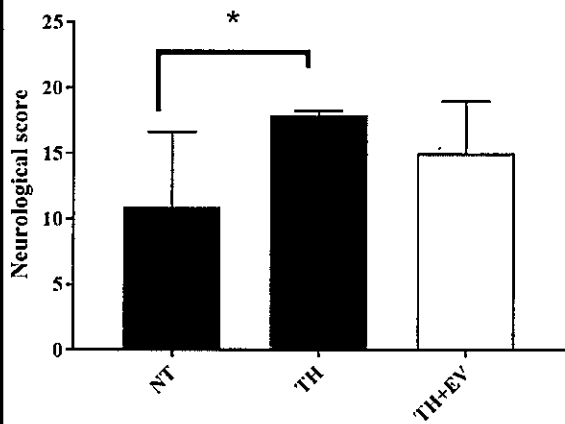


図1 負荷後5日目の神経学的スコア (black bar: NT群, gray bar: TH群, white bar: TH+EV群、* $p < 0.05$)

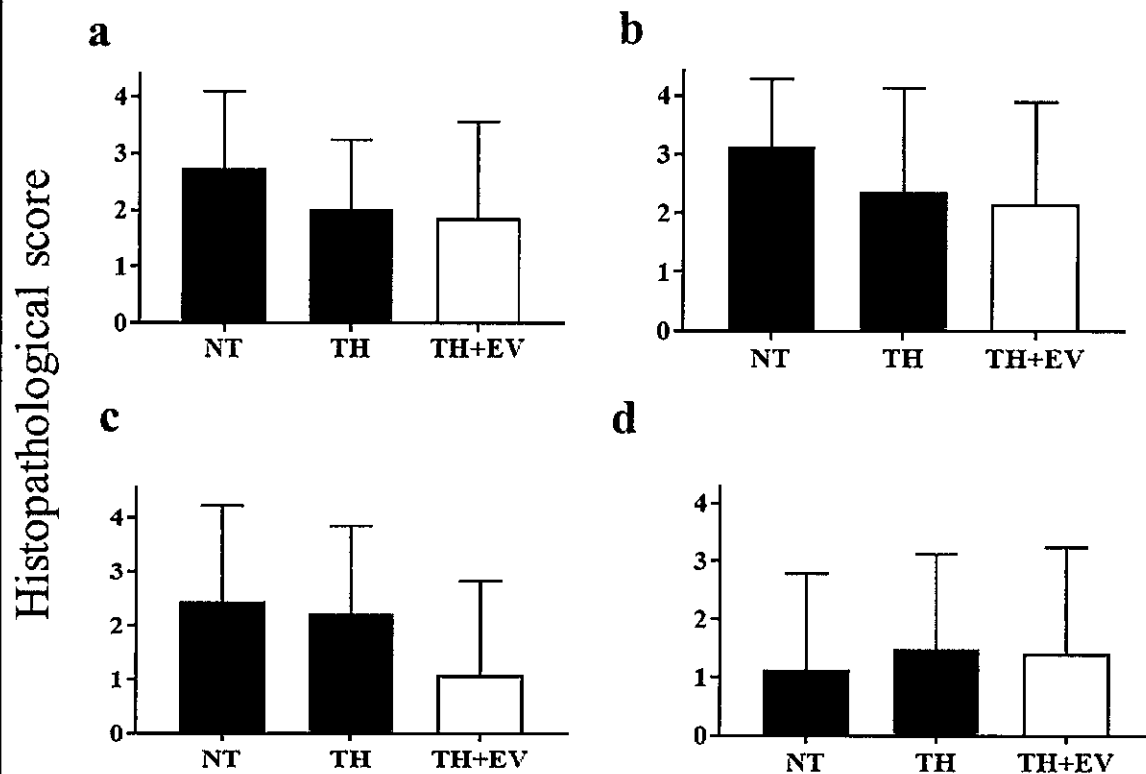


図2 負荷後5日目の脳の病理組織学的スコア (a: GM, b: WM, c: HIPP, d: CERE、スコア: 各4点満点)

掲載誌名	Neonatology		
(公表予定) 掲載年月	2020年10月	出版社(等)名	Elsevier
Peer Review	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無		

(備考) 論文要旨は、日本語で1,500字以内にまとめてください。