

(101)

氏名(生年月日)	アオ 青	キ 木	ミツル 満
本籍			
学位の種類	博士(医学)		
学位授与の番号	乙第2060号		
学位授与の日付	平成13年3月16日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)		
学位論文題目	Anti-CD 18 attenuates deleterious effects of cardiopulmonary bypass and hypothermic circulatory arrest in piglets (接着分子 CD 18 に対するモノクローナル抗体は豚新生仔人工心肺モデルにおいて体外循環および低体温循環停止による障害を軽減する)		
論文審査委員	(主査) 教授 今井 康晴 (副査) 教授 内山 竹彦, 澤口 彰子		

論文内容の要旨

〔目的〕

新生児開心術においては、人工心肺、虚血再灌流による臓器障害が術後経過を左右する。この臓器障害の一つのメカニズムとしてサイトカインを介した白血球の活性化と血管内皮傷害が関与しているといわれている。白血球による血管内皮傷害の初期段階に接着分子が関与しており、理論的にはこの段階をブロックすることによって、血管内皮傷害、臓器障害を軽減することができる。接着分子 CD18 に対するモノクローナル抗体を用い幼若豚新生仔人工心肺モデルにおいてその可能性を検証した。

〔対象および方法〕

対象は、生後 28~31 日(体重 2.2~4.5 kg)の Yucatan 種ミニ豚 17 匹で、フェンタニール、バンクロニウム持続点滴による麻酔下に、開胸し気泡型人工肺とローラーポンプを用いた右房脱血、上行大動脈送血で 150 ml/kg/分の流量で体外循環を開始し、常温で 20 分灌流(NT 時)後 30 分間で咽頭温 15℃ まで冷却(HT 時)し、60 分間循環停止とした。その後 150 ml/kg/分の流量で体外循環を再開(再灌流)し 45 分間で咽頭温 37℃ まで復温し、さらに常温で 3 時間灌流を続けた。NT 時、HT 時、再灌流 5 分時、同 45 分時、同 180 分時に放射性マイクロブエアーを用い各臓器の血流量を測定した。内径動脈の血流は電磁流量計を用い持続的に記録した。また、血管内皮の NO 産生能を評価するために低濃度 (10^{-7} M/L) のアセチルコリンを動注し血管抵抗の変化をニトログリセリン(血管内皮非依存)に対する反応と比較した。血管透過性亢進による浮腫の

指標として実験終了前後での体重増加率、各臓器の湿重量/乾重量比を、また白血球、好中球、血小板数の推移を測定した。対象 17 匹の内、9 匹に体外循環開始前に抗 CD18 モノクローナル抗体 6.4 mg を静注し、さらに人工心肺回路内(抗 CD18 群)に同量混注し、体外循環中の血中濃度を有効とされる 20 µg/ml とした。残り 8 匹は対照群とした。

〔結果〕

白血球数好中球数に群間の差はなかった。再灌流後の臓器血管抵抗は、脳、心臓、腎皮質、肝臓、腸管で抗 CD18 群が対照群に比して有意に低値であった。全身循環および脳循環におけるアセチルコリンに対する血管拡張反応は抗 CD18 群が対照群に比して有意に大きく、ニトログリセリンに対する血管拡張反応は有意差がなかった。実験終了時の体重増加率および脳・心臓の湿重量/乾重量比は、抗 CD18 群が対照群に比して有意に低値であった。

〔考察〕

抗 CD18 群において対照群に比べ、アセチルコリンに対する血管拡張反応が有意に大きく、ニトログリセリンに対する血管拡張反応に有意差がなかったことは、血管内皮傷害が少なかったことを示唆する。脳、心臓、腎皮質、肝臓、腸管で再灌流後の臓器血管抵抗が有意に低値であったことは、血管内皮傷害による血管収縮・血流低下が軽減されたことを、また浮腫の軽減は血管内皮傷害による血管透過性の亢進が軽減されたことを示唆する。臨床応用が期待されるが、さらに感染に対する免疫力への影響を検討する必要があると

思われた。

〔結論〕

接着分子 CD18 に対するモノクローナル抗体は幼若

豚新生仔人工心肺モデルにおいて体外循環・低体温循環停止による血管内皮、臓器障害を軽減する。

論文審査の要旨

新生児開心術では人工心肺、虚血再灌流による臓器障害が術後経過に重大な影響を与える。このメカニズムの1つとしてサイトカインを介した白血球の活性化による血管内皮障害が関与するとされ、その初期段階に接着分子が関与している。

本研究は接着分子 CD18 に対するモノクローナル抗体を用いてこの初期段階をブロックできるかを 17 匹の豚新生仔人工心肺モデルで検討した。体外循環で冷却し、60 分の循環停止後に復温し常温で 3 時間還流して経時的に各臓器の血流量、アセチルコリンとニトログリセリンに対する血管抵抗の変化、体重および臓器重量を測定した。その結果、再還流後の臓器血管抵抗は抗 CD18 群で有意に低値で、アセチルコリンでの血管拡張反応は有意に大きく、浮腫も軽度であり、内皮傷害、臓器障害が軽減されていることが証明された。

本論文は接着分子 CD18 に対するモノクローナル抗体の内皮障害に対する有用性を示したもので学問的、臨床的に価値あるものと認める。

主論文公表誌

Anti-CD18 attenuates deleterious effects of cardiopulmonary bypass and hypothermic circulatory arrest in piglets (接着分子 CD18 に対するモノクローナル抗体は豚新生仔人工心肺モデルにおいて体外循環および低体温循環停止による障害を軽減する)

Journal of Cardiac Surgery Vol 10 No 4
407-417 頁 (1995 年 7 月発行) 青木 満, Richard A. Jonas, 野村文一, 川田博昭, Paul R. Hickey

副論文公表誌

- 1) Free hemoglobin impairs cardiac function in neonatal rabbit hearts (溶血の心機能への影響). Ann Thorac Surg 69: 1484-1489 (2000) 根本慎太郎, 青木 満, 常德華, 今井康晴
- 2) Interactions between preischemic hypothermia and cardioplegic solutions in the neonatal lamd heart (虚血前低体温と心筋保護液の効果). J Thorac Cardiovasc Surg 107: 822-828 (1994) 青木 満, 野村文一, Mayer Jr JE
- 3) Result of biventricular repair for double-outlet right ventricle (兩大血管右室起始症の外科治療成績). J Thorac Cardiovasc Surg 107: 338-350 (1994) 青木 満, Forbess JM, Jonas RA, Mayer Jr JE, Castaneda AR
- 4) Effects of pH on brain energetics after hypothermic circulatory arrest (pH が循環停止後の脳代謝に及ぼす影響). Ann Thorac Surg 55: 1093-1103 (1993) 青木 満, 野村文一, 他 6 名
- 5) Effect of calcium and preischemic hypothermia on recovery of myocardial function after cardioplegic ischemia in neonatal lambs (新生仔心における温度とカルシウムが心筋保護に及ぼす影響). J Thorac Cardiovasc Surg 105: 207-213 (1993) 青木 満, 野村文一, 川田博昭, Mayer Jr JE
- 6) Coronary endothelial injury by cold crystalloid cardioplebic solution in neonatal lambs (新生仔心筋における心筋保護液による冠動脈内皮傷害). Circulation 86 (Suppl II): II 346-II 351 (1992) 青木 満, 川田博昭, Mayer Jr JE
- 7) Effects of hypercarbic acidotic reperfusion on recovery of myocardial function after cardioplegic ischemia in neonatal lambs (新生仔心筋における高炭素・酸性血による再灌流が心筋保護虚血後の心機能回復に及ぼす影響). Circulation 90 (Part 2), II 321-II 327 (1994) 野村文一, 青木 満, Forbess JM, Mayer Jr JE
- 8) Effects of adenosine infusion during reperfusion after cold cardioplegic ischemia in neonatal lambs (新生仔心筋における再灌流時アデノシン投与の心筋保護虚血後の心機能回復に及ぼす影響). Circulation 88 (part 2): II 380-II 386 (1993) 野村文一, 青木 満, Mayer Jr JE
- 9) Nitroglycerin improves functional recovery of neonatal lamb hearts after 2 hours of cold ischemia (ニトログリセリン投与は新生仔心筋における 2 時間低温虚血後の心機能回復を促進する). Circulation 88 (part 2): II 366-II 371 (1993) 川田博昭, 青木 満, Mayer Jr JE
- 10) Effect of antibody to leukocyte adhesion molecule CD18 on recovery of neonatal lamb hearts after 2 hours of cold ischemia (白血球接着分子 CD 18 に対する抗体の新生仔心筋における 2 時間低温虚血後の心機能回復に対する影響). Circulation 86 (part 2): II 364-II 370 (1992) 川田博昭, 青木 満, Mayer Jr JE