

<概要>

急性心筋梗塞は世界的に主要死因の1つであり、今なお急性期死亡率が高い疾患である。その原因の1つとして、責任冠動脈病変を再疎通しても心筋微小循環が再灌流されない微小循環障害、いわゆる no reflow 現象が挙げられ、その治療法が世界的に希求されている。これまで血栓や白血球の末梢塞栓、血管攣縮、活性酸素などがその原因とされ、様々な対策が試みられたが、その効果は限定的であった。超音波造影剤であるマイクロバブル製剤は、一定以上の音圧 (Mechanical Index; MI) でビームを照射すると、キャビテーション効果によりマイクロバブルが破壊され衝撃波を発生する。近年、このキャビテーション効果による衝撃波で血栓等を破砕し、血管内皮から一酸化窒素 (NO) やアデノシンなどの内因性血管拡張物質の産生を促す超音波灌流療法が開発された。本研究の目的は、超音波灌流療法を用いることで心筋梗塞における微小循環障害を改善させ、心筋梗塞サイズを縮小させることである。

<方法>

生体雄ブタを用いて血栓性心筋梗塞モデルを作成し、

Study 1: 血栓溶解薬 (t-PA) を併用下での超音波灌流療法の安全性と有効性を検証

Study 2: 3D 超音波プローブ使用下での超音波灌流療法の安全性と有効性を 2D と比較検討

を行う。主要評価項目は病理解剖における心筋梗塞サイズ (有効性) と心筋出血量 (安全性) である。副次評価項目として、光干渉断層法を用いて冠動脈病変内のコレステロール結晶及び血栓の定量評価、MRI を用いた心筋救済率、圧センサーワイヤーを用いた冠動脈血流評価、そして冠動脈洞採血による乳酸と Troponin I の値を比較する。

Study 1: 血栓溶解薬 (t-PA) を併用下での超音波灌流療法の安全性と有効性を検証

50kg の生体雄ブタ (各群 10 匹、計 40 匹) を使用し、血栓性心筋梗塞モデルを作成する。無作為に以下の 4 群に分け、t-PA と超音波灌流療法の安全性と有効性を検証する。t-PA はテネクテプラゼ (Metalyse®, Boehringer, German) を使用する。また、超音波灌流療法の血管拡張効果を評価するため、Group 4 では NO 産生抑制薬として N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) を使用する。

Group 1) 通常超音波 (キャビテーションなし) + 通常容量 t-PA (0.5mg/kg)

Group 2) 超音波灌流療法 + 通常容量 t-PA (0.5mg/kg)

Group 3) 超音波灌流療法 + 半量 t-PA (0.25mg/kg)

Group 4) 超音波灌流療法 + 通常容量 t-PA (0.5mg/kg) + L-NAME

Study 2: 3D 超音波プローブ使用下での超音波灌流療法の安全性と有効性を 2D と比較検討

50kg の生体雄ブタ (各群 10 匹、計 20 匹) を使用し、血栓性心筋梗塞モデルを作成。無作為に以下の 2 群に分け、従来の 2D 超音波灌流療法と 3D 超音波灌流療法の安全性と有効性を比較検討する。

Group 5) 2D 超音波灌流療法

Group 6) 3D 超音波灌流療法

<研究経過>

本研究は全 6 群計 60 匹の動物モデルを使用し、3 年かけて実施する予定である。私は渡豪後に研究計画書を作成し、大学の動物倫理委員会の実験承認を取得、研究物品の確保を行い、2024 年 7 月 30 日時点で 8 匹 (Group 1) の実験を終えている。そのため超音波灌流療法の実施はまだ行えていないため、コントロール群と比較して効果の検証を行うに至っていない。しかし、心筋梗塞

モデルの作成には成功しており、現在これまで得られたサンプルに対して画像解析ソフトを用いて心筋梗塞の梗塞サイズを測定している。

図 心筋梗塞モデル標本



<謝辞>

本留学にあたり、ご支援いただいた公益財団法人アステラス病態代謝研究会に深く感謝申し上げます。