

氏 名 (本籍)	才 田 祐 人 (神奈川県)		
学 位 の 種 類	博士 (獣医)		
学 位 記 番 号	獣医博甲第 2 8 4 号		
学 位 授 与 年 月 日	平成 2 1 年 3 月 1 3 日		
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 3 条第 1 項該当		
研 究 科 及 び 専 攻	連合獣医学研究科 獣医学専攻		
研究指導を受けた大学	東京農工大学		
学 位 論 文 題 目	犬の肺動脈狭窄症に対する外科的修復術の確立 —右心・肺動脈バイパス形成術—		
審 査 委 員	主査	東京農工大学 教授	山 根 義 久
	副査	帯広畜産大学 教授	嶋 田 照 雅
	副査	岩手大学 教授	安 田 準
	副査	東京農工大学 教授	伊 藤 博
	副査	岐阜大学 教授	宇 塚 雄 次
	副査	岐阜大学 教授	丸 尾 幸 嗣

### 論 文 の 内 容 の 要 旨

現在、小動物獣医療において実施されている肺動脈狭窄症 (PS) に対するインターベンションおよび外科的治療法としては、バルーン弁形成術、経心室肺動脈弁拡張術および右室流出路拡大形成術などが知られている。しかしながら、こうした従来法では、前二者においては、術後の再狭窄が、また後者では安定した循環動態下で実施するためには、体外循環下における開心術が必要になるという問題点が残されている。そこで、本研究では、右室-肺動脈間弁付き導管移植術 (RPVC) に注目した。RPVC は、右室肺動脈間に迂回路を増設することで右室圧負荷の軽減を図る方法である。本術式は、心拍動下で実施可能であり、体外循環を用いた方法と比較して、患者に対してより低侵襲的であると考えられる。しかしながら、小動物獣医療において、移植術に用いる導管の作製法および術式についての詳細は明らかにされていない。さらに、弁付き導管移植術については全く注目されていない。本研究では、従来の手術方法を再検討し、新しい手技の一つとしての弁付き導管移植術を確立すると共に、その有効性を検討した。

第 1 章では、肺動脈バンディング術 (PAB) により主肺動脈断面積の 70% を縮窄させ、十分な圧較差を有する病態モデルの作製を試みた。圧較差は、PAB 8 週後まで時間経過と共に上昇し、PAB 前と比較して有意な増大を示し、PAB 12 週後では、平均  $105.7 \pm 26.8$  mmHg であった。また、右室自由

壁拡張末期厚も同様の推移を示し、有意な増大が見られた。さらに、PAB 12 週後における心血管造影検査では、狭窄後部拡張が観察された。以上の結果より、主肺動脈断面積の 70%狭窄により、外科適応となり得る十分な圧較差を有する PS モデル犬の作製が可能であった。さらに、自然発症例と同様の右室肥大および狭窄後部拡張などを有することが示された。以上の点から、本実験において作出した PS モデル犬は、血行動態的および形態的に自然発症例の PS に類似しており、弁付き導管移植術の有効性を検討する病態モデルとして有用であると考えられた。

第 2 章では、小動物における新たな外科的治療法の確立として、前章において作製した PS モデル犬に対して RPVC を実施した。そして、PS の主たる病態である右室圧負荷へ与える影響、さらに右室圧負荷の変化が心筋リモデリングに与える効果について検討した。PAB 後、無処置であった PAB 群と比較して、PAB 12 週後に RPVC を実施した PAB+ RPVC 群では、観察期間を通じて有意な圧較差の減少が認められた。また、PAB 群では右室自由壁拡張期厚および右室拡張期内腔短径が増加する傾向にあったのに対して、PAB+ RPVC 群では、減少する傾向にあった。さらに、PAB+ RPVC 群では、PAB 群と比較して右室自由壁および左室自由壁における心筋間質線維化が有意に抑制された。以上の結果より、RPVC による右室圧負荷の軽減が示唆された。そして、術後長期にわたり導管の開通が確認され、導管内での逆流が阻止されたことより、弁付き導管の有効性が示された。また、本術式は自然発生の PS に対して応用可能であり、心拍動下で実施可能なため、今後、小動物獣医領域において有効な外科的修復術になり得ると考えられた。

第 3 章では、導管移植より長期経過後に心臓および導管を摘出し、デナコール生体弁付き導管が移植導管として有用か否かを組織学的に評価した。PAB+ RPVC 群の導管吻合部では、移植前のデナコール処理導管の吻合部と比較して、新生内膜厚に有意差が見られず、新生内膜細胞により新生内膜の肥厚が抑制されたことが示唆された。一方、導管内の弁部では、新生内皮細胞が認められなかったものの、移植前の弁と比較して新生内膜の変性および肥厚が見られなかった。これらの結果は、弁尖の柔軟性および可動性を考慮した際に有用であると思われ、デナコール処理生体弁の有効性が示唆された。以上より、デナコール処理生体組織導管の移植片としての有効性が組織学的に示された。

第 4 章では、第 2 章および 3 章において有効性を確認した RPVC を、自然発生の弁性 PS に対して適応し、臨床応用の可能性について検討した。被験動物は、スコッチテリア、雄、4 歳齢、体重 9.04kg であり、臨床症状は認められなかった。術前の検査所見より、右室壁の求心性肥大および右室内腔狭小化が認められ、導管挿入時の障壁となることが予測されたが、導管の形態を十分検討することで回避可能であった。また、圧較差は大幅な減少が認められ、導管内へ迂回する血流による右室圧負荷の軽減が示唆された。さらに、導管を介する肺動脈から右室への逆流が阻止され、弁付き導管

の有効性が示された。以上より、本術式による PRVC は、自然発生の PS に対しても実施可能であった。また、弁上部 PS や右冠動脈起始異常を有する PS に対しても適応が可能であると思われ、今後、小動物獣医療における有用な治療法となることが期待される。

## 審 査 結 果 の 要 旨

現在、小動物獣医療において実施されている肺動脈狭窄症に対するインターベンションおよび外科的治療法としては、バルーン弁形成術、経心室肺動脈弁拡張術および右室流出路拡大形成術などが知られている。本研究では、従来法と異なり、安全で確実性があり、手術侵襲の低い右室-肺動脈間弁付き導管移植術(RPVC)に注目し、右室肺動脈間に迂回路を増設する新しい手術法の確立を目的とし検討した。

第 1 章では、肺動脈バンディング術 (PAB) により主肺動脈断面積の 70% を狭窄させ、十分な圧較差を有する病態モデルの作製を試みた。その結果、PAB 12 週後で、平均  $105.7 \pm 26.8$  mmHg の圧較差が生じ、本実験において作出した PS モデル犬は、血行動態学および形態学的に自然発生の PS に類似しており、弁付き導管移植術の病態モデル犬として有用であると考えられた。

第 2 章では、前章において作製した PS モデル犬に対して RPVC を実施し、右室圧負荷へ与える影響、さらに右室圧負荷の変化が心筋リモデリングに与える効果について検討した。PAB 後、無処置であった PAB 群に比べ、PAB 12 週後に RPVC を実施した PAB+ RPVC 群では、観察期間を通じて有意な圧較差の減少および心筋間質線維化の抑制が認められた。さらに、術後長期にわたり導管の開通が確認され、導管内での逆流が阻止されたことより、弁付き導管の有効性が示された。

第 3 章では、導管移植より長期経過後に心臓および導管を摘出し、デナコール処理生体弁付き導管が移植導管として有用か否かを組織学的に評価した。その結果、デナコール処理生体弁付き導管の有効性が組織学的に示された。

第 4 章では、第 2 章および 3 章において有効性を確認した RPVC を、自然発生の弁性 PS に対して適応し、臨床応用の可能性について検討した。その結果、術前に比較して圧較差は大幅な減少が認められ、導管を介する肺動脈から右室への逆流が阻止され、弁付き導管の有効性が示された。以上より、本術式による PRVC は、自然発生の PS に対しても実施可能であり、今後、小動物獣医療における有用な治療法となることが期待される。

以上について、審査委員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分価値があると認めた。

基礎となる学術論文

- 1) 題 目: Histological study of right ventricle-pulmonary artery valved conduit implantation (RPVC) in dogs with pulmonic stenosis  
著 者 名: Saida, Y., Tanaka, R., Fukushima, R., Hira, S., Hoshi, K., Soda, A., Iizuka, T., Ishikawa, T., Nishimura, T. and Yamane, Y.  
学術雑誌名: The Journal of Veterinary Medical Science  
巻・号・頁・発行年: 71 (4): - , 2009
- 2) 題 目: Cardiovascular effects of right ventricle-pulmonary artery valved conduit implantation in dogs with experimental pulmonic stenosis  
著 者 名: Saida, Y., Tanaka, R., Fukushima, R., Hoshi, K., Hira, S., Soda, A., Iizuka, T., Ishikawa, T., Nishimura, T. and Yamane, Y.  
学術雑誌名: The Journal of Veterinary Medical Science  
巻・号・頁・発行年: 71 (4): - , 2009

既発表学術論文

- 1) 題 目: Relationships between vertebral heart size (VHS) and echocardiographic parameters in dogs with mitral regurgitation  
著 者 名: Saida, Y., Tanaka, R., Yamane, Y., Suzuki, K., Maruyama, R., Koie, H., Matsumoto, T. and Asano, R.  
学術雑誌名: 動物の循環器  
巻・号・頁・発行年: 39 (2): 55-63, 2006
- 2) 題 目: 肺動脈狭窄症犬における連続波ドプラ法による圧較差と左室収縮機能パラメータとの関係  
著 者 名: 才田祐人, 田中 綾, 曾田藍子, 清水美希, 島村俊介, 平尾秀博, 山根義久  
学術雑誌名: 動物臨床医学  
巻・号・頁・発行年: 15 (4): 113-118, 2006
- 3) 題 目: Surgical correction of pulmonic stenosis using transventricular pulmonic dilation valvuloplasty (Brock) in a dog  
著 者 名: Saida, Y., Tanaka, R., Hayama, T., Soda, A. and Yamane, Y.  
学術雑誌名: The Journal of Veterinary Medical Science  
巻・号・頁・発行年: 69 (4): 437-439, 2007
- 4) 題 目: 部分内臓逆位、肝部後大静脈欠損および奇静脈連結を伴う静脈管開存症の犬の1例

- 著者名: 石川泰輔, 田中 綾, 才田祐人, 曾田藍子, 原田高志, 星 克一郎, 清水美希, 望月 学, 山根義久  
 学術雑誌名: 動物の循環器  
 巻・号・頁・発行年: 40 (1): 28-34, 2007
- 5) 題 目: Evaluation of the efficacy and safety of coil occlusion for patent ductus arteriosus in dogs  
 著者名: Tanaka, R., Soda, A., Saida, Y., Sugihara, K., Takashima, K., Shibasaki, A. and Yamane, Y.  
 学術雑誌名: The Journal of Veterinary Medical Science  
 巻・号・頁・発行年: 69 (8): 857-859, 2007
- 6) 題 目: Effect of long-term administration of a prostacyclin analogue (beraprost sodium) on myocardial fibrosis in Dahl rats  
 著者名: Kaneshige, T., Saida, Y., Tanaka, R., Soda, A., Fukushima, A., Ida, N., Takenaka, M. and Yamane, Y.  
 学術雑誌名: The Journal of Veterinary Medical Science  
 巻・号・頁・発行年: 69 (12): 1271-1276, 2007
- 7) 題 目: The effect of 7.2% hypertonic saline solution with 6% dextran 70 on cardiac contractility as observed by an echocardiography in normovolemic and anesthetized dogs  
 著者名: Suzuki, K., Otake, M., Saida, Y., Koie, H. and Asano, R.  
 学術雑誌名: The Journal of Veterinary Medical Science  
 巻・号・頁・発行年: 70 (1): 89-94, 2008
- 8) 題 目: 心拍動下体外循環により狭窄物切除を行った弁上部肺動脈狭窄症の犬の2治験例  
 著者名: 曾田藍子, 田中 綾, 福島隆治, 才田祐人, 山根義久  
 学術雑誌名: 動物臨床医学  
 巻・号・頁・発行年: 17 (3): 71-76, 2008
- 9) 題 目: Hydrodynamic characteristics of porcine aortic valves cross-linked with glutaraldehyde and polyepoxy compound  
 著者名: Soda, A., Tanaka, R., Saida, Y., Takashima, K., Hirayama, T., Umezu, M. and Yamane, Y.  
 学術雑誌名: Journal of American Society of Artificial Internal Organs  
 巻・号・頁・発行年: 55 ( ): - , 2009
- 10) 題 目: Successful surgical correction of supravalvular pulmonary stenosis under beating heart using cardio-pulmonary bypass system in a dog  
 著者名: Soda, A., Tanaka, R., Saida, Y. and Yamane, Y.

学術雑誌名: The Journal of Veterinary Medical Scienc

卷・号・頁・発行年: 71 (2): - , 2009

11) 題 目: Efficacy of open patch grafting for pulmonic stenosis  
under cardiopulmonary bypass in small dogs

著 者 名: Tanaka, R., Shimizu, M., Hoshi, K., Soda, A.,  
Saida, Y., Takashima, K. and Yamane, Y.

学術雑誌名: Australian Veterinary Journal

卷・号・頁・発行年: (): - , 2009