

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称

博士 (医 学)

氏名 浅井英嗣

学 位 論 文 題 名

虚血性心筋症ラットモデルにおける左室形成術の左室壁応力および心筋リモデリングに対する効果に関する研究

(Effect of Left Ventricular Plication on Wall Stress and Myocardial Remodeling in a Rat Model of Ischemic Cardiomyopathy)

<背景>

虚血性心筋症では心筋梗塞が起これば梗塞部位で心筋収縮力不全が生じ、それを補うために健常心筋は過収縮を起こし wall stress が増大する。その後健常心筋細胞は肥大し最終的に収縮不全、心拡大を来しさらに wall stress が上昇する悪循環に陥る。このような虚血性心筋症に対する左室縮小術は梗塞部位の除去、左室形態の正常化、心収縮能の改善をもたらす左記の悪循環を断ち切る働きがあるとされ overlapping 手術や Dor 手術を始め臨床的な有効性が示されて来た。しかし最近の欧米を中心とした大規模臨床試験(2009年 STICH trial)で左室縮小術の有効性が否定された。但しこの研究デザインでは従来左室縮小術の適応外とされるような症例を多く含むという問題などが指摘されており左室縮小術の適応や意義に関しては依然議論の余地がある。

従来より左室縮小術はラプラスの法則により左室壁応力を減弱させることで左室リモデリングを抑制するとされているがこれまで実験的検証はされていない。またその中で弁修復術や冠動脈血行再建術を付加せず、単独の左室形成術の効果を wall stress と心筋細胞組織の変化に注目して評価した報告はない。

我々は左室縮小術の効果を以前より報告されているような血行動態や生命予後による結果ではなく、wall stress と心筋細胞組織に注目し左室縮小術単独での効果を評価することを目的として実験を行った。

<方法>

初回手術は左側開胸にて左前下行枝を結紮し心筋梗塞(MI)を作成、4週後に二期目手術として胸骨横切開アプローチで心筋梗塞部位露出し梗塞部位全てをプレジレット付きの針糸で縫合形成することで左室縮小術(LVP)を施行した。さらに4週後に犠牲死させ血液採取、心臓組織を液体窒素で凍結保存部位とホルマリン固定部位とに分け心臓ストレスマーカーの測定、固定標本から組織学的評価を行った。各3回の手術前に心エコー検査を行い、犠

性死前にのみ心カテーテル検査を施行し左室壁応力を算出した。Control (Sham/Sham) 群、MI/Sham 群、MI/LVP 群の 3 群に分けて比較検討した。

<結果>

3 群間でラット体重に有意差は認めなかった。心筋重量は MI/LVP 群はプレジェットの重量が加算されるため除外されたが MI/Sham 群で Control 群に比較し有意に重くなっていた。また心不全を示唆する肺重量は MI/Sham 群では Control 群に比較し有意に重くなっていた (1542±49 vs. 2440±182mg, Control vs. MI/Sham, P<0.05) のに対し、MI/LVP 群では Control 群と比較し有意差は出なかった (1542±49 vs. 2184±192mg)。心エコー検査では左室縮小術 4 週間後において左室拡張末期径は MI/LVP 群で MI/Sham 群に比較し有意に縮小しており (11.2±0.2 vs. 9.9±0.3 mm, MI/sham vs. MI/LVP, P<0.05)、左室短縮率も有意に改善していた (15±1% vs. 25±2%, MI/sham vs. MI/LVP, P<0.05)。左室拍出量には差を認めなかった。心臓カテーテル検査では左室拡張能・収縮能を反映する dp/dtmax、-dt/dpmin で MI/sham 群、MI/LVP 群で Control 群に比較して有意に減少していた (10363±432 vs. 6855±508 vs. 6741±513 mmHg/s, 6980±554 vs. 4174±386 vs. 4117±340 mmHg/s, Control vs. MI/Sham, Control vs. MI/LVP, P<0.05,)。左室収縮期壁応力は MI/LVP 群で有意に減少していた (111±9 vs. 71±7 dynes/cm², MI/sham vs. MI/LVP, P<0.05)。左室拡張期壁応力は有意差が出なかったものの MI/LVP 群で減少する傾向にあった (12±3 vs. 29±8 × 10³ dynes/cm², MI/sham vs. MI/LVP, P=0.069)、心筋の心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) と脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) は有意に MI/LVP 群で低かった (ANP: 4.4±0.5 vs. 2.6±0.3; BNP: 1.5±0.2 vs. 1.0±0.1 arbitrary units, MI/sham vs. MI/LVP, P<0.05)。組織学的評価では心筋細胞肥大は MI/LVP 群で MI/Sham 群に比較し有意に抑制されており (670±28 vs. 556±15 μm², MI/sham vs. MI/LVP, P=0.003)、さらに心筋細胞肥大は左室壁応力と有意な相関を認めた (R=0.669, P=0.002)。心筋細胞線維化は MI/Sham 群と MI/LVP 群で有意差はなかったが (1.00±0.20 vs. 0.72±0.08%, MI/sham vs. MI/LVP, P=0.38)、心筋細胞線維化と左室壁応力とは有意な相関を認めた (R=0.527, P=0.02)。

<結語>

我々の実験結果では左室壁応力と心筋細胞肥大は MI/Sham 群に比較して MI/LVP 群は有意に抑制されており、心筋線維化は抑制される傾向にあった。また左室壁応力と心筋細胞肥大・心筋線維化は有意に相関が見られた。このことから左室縮小術は左室壁応力を減少させ、左室心筋肥大を抑制し心筋梗塞後の悪循環を断ち切ることがラット虚血性心筋症モデルで示された。但し肺重量に有意差が出たことから臨床的にも左室縮小術には一定の効果があることが示されたが心拍出量に有意差がなかったことや、4 週間後の左室拡張末期径に有意差は出たが MI/LVP 群の左室拡張末期径は再拡大傾向を示していたことなどから左室縮小術の効果期間には限度がある可能性も示唆されたため今後のさらなる研究が必要である。