

氏 名	の 野 本 卓 也
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2563 号
学位授与の日付	平 成 15 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学位論文題目	Angiotensin - Converting Enzyme Inhibitor Helps Prevent Late Remodeling After Left Ventricular Aneurysm Repair in Rats. (アンギオテンシン変換酵素阻害薬は、ラットにおける左室瘤手術後の遠隔期リモデリング抑制に有効である)
論文調査委員	(主 査) 教 授 野 間 昭 典 教 授 福 井 次 矢 教 授 米 田 正 始

論 文 内 容 の 要 旨

近年、左室瘤に対する左室形成術（LVR）での短・中期成績が報告され始めているが、報告によっては中期で左室機能に翳りが見られ、長期の有効性に懸念が持たれる。また術後の薬物療法においても確立されたものはない。我々はこれまでに、左室瘤ラットモデルにおいて、LVR 術後に薬物治療を行わない場合、中遠隔期に左室機能が悪化することを報告した。一方、アンギオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）は心筋梗塞後の左室リモデリングを抑制する効果も報告されているため、この薬剤の術後投与について検討した。

体重 300g 前後の SD ラットを全身麻酔下に左冠状動脈を結紮し左室前壁に心筋梗塞を作成する。この 4 週間後に左室瘤が完成し、これを以下の 3 群に分けた。A 群；sham 手術（開閉胸のみ）後に ACEI（lisinopril 10mg/kg/day 経口）を投与した群（n=10）、R 群；LVR 後にプラセボ（生食水）を投与した群（n=8）、RA 群；LVR 後に ACEI を投与した群（n=10）。LVR では、瘤の左右の辺縁をプレジエット付き 5 - 0 プロリン糸で瘤を挟み込み縫縮した。ACEI の効果をみるため、tail-cuff 法で血圧測定を行った。評価はエコーで、短軸像における左室面積とその拡張期・収縮期における変化率 fractional area change（FAC）を計測した。また術後 4 週間目にカテーテルで left ventricular end-diastolic pressure（LVEDP）、および maximal end-systolic pressure-volume relationship（E-max）を測定した。さらに心筋の酸化ストレスを、免疫染色による 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine（8-OhdG）の定量により評価した。

ACEI 投与の 2 群は R 群に比べ 1 週間目より有意に血圧が低下していた。LVR を行った 2 群はともに術後 1 週間目には A 群に比べエコー上、左室面積は有意に小さく、FAC も良好であった。4 週間目には R 群では左室の再拡大を来したが、RA 群では依然 A 群に比べ左室面積は小さく保たれており、FAC も良好であった。4 週目のカテーテル検査では、E-max は RA 群のみ他の 2 群より有意に高く（A 群：0.25±0.03, R 群：0.27±0.03, RA 群：0.79±0.20mmHg/μl, $P<0.01$ ）、LVEDP は ACEI 投与した 2 群では、R 群より有意に低かった（A 群：10±1, R 群：14±2, RA 群：7±2mmHg, $P<0.05$ ）。また ACEI 投与により RA 群では R 群に比べて有意に心筋の酸化ストレスが低く抑えられていた（ $P<0.0001$ ）。

以上をまとめると、ラット左室瘤モデルにおいて、LVR は早期には左室収縮力の改善に有用だが、その効果は一時的なもので徐々に左室は再拡張し、左室機能は増悪する。これに対し、ACEI を術後投与を行うと、術後の左室リモデリングが抑制され、LVR により改善した左室機能を維持する、と考えられた。またこれには ACEI の酸化ストレス抑制効果の関与が示唆された。結論として、術後の ACEI 投与を行うことで、LVR がより長期的に有効な術式になりうると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

左室瘤に対する左室形成術（LVR）の長期成績や、術後の適切な治療法については不明な点が多い。著者らはこれまで、左室瘤ラットで LVR 術後に薬物治療を行わない場合、中遠隔期に左室機能が悪化することを報告した。一方、アンギオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）は心筋梗塞後の左室リモデリングを抑制するとされており、本研究では「LVR の手術成

績向上に ACEI が有効かどうか」を目的としている。

SD ラットで心筋梗塞後の左室瘤モデルを作成し、sham 手術後に ACEI を投与した群、LVR 後にプラセボを投与した群、LVR 後に ACEI を投与した群、の 3 群に分けて、生理学的・病理学的・分子生物学的に検討を行っている。結果、LVR は早期には左室収縮力の改善に有用だが、徐々に左室は再拡張し左室機能は悪化する。ACEI の術後投与は左室リモデリングを抑制し、LVR により改善した左室機能の維持に有効だった。結論として、術後の ACEI 投与により、LVR がより長期的に有効な術式になりうると考えられた。このような randomized study は臨床研究では極めて難しく、LVR 術後における ACEI 投与の有効性を初めて示した論文である。

したがって、本論文は医学博士の学位論文として価値のあるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成14年12月25日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。