

氏 名	仁 科 健
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1885 号
学位授与の日付	平 成 17 年 7 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Initial effects of the left ventricular volume reduction surgery in a rat ischemic cardiomyopathy model. (虚血性心筋症に対する左室形成術に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 和 田 洋 巳 教 授 北 徹 教 授 野 間 昭 典

論 文 内 容 の 要 旨

虚血性心疾患を含めた慢性心不全に対する外科的治療として心移植治療は確立された方法であるが、ドナーの不足や社会的適応の問題によりすべての心不全患者が移植を受けられるわけではない。しかし、虚血性心疾患による心不全患者は増加しているのが現実であり、心移植までのブリッジまたはこれに替わる方法の確立が不可欠である。

近年、虚血性または特発性心筋症にて左心室が拡大した心不全患者に対して左心室のジオメトリーを考慮した左室形成術が報告され、臨床において広く取り入れられているが、本法の効果を証明する動物モデルや科学的データはなく、本術式の適応・手術方法・遠隔期の予測も明らかにされていない。本研究では本術式評価のための動物モデル作製と、本術式の近接期・遠隔期の効果に対する生理学および生化学的な検討を行った。

体重280～310 g の SD ラットを全身麻酔下で左開胸にて左前下行枝を結紮し、心筋梗塞モデルを作製後4週間で左室の拡大と非虚血部位の壁運動の低下がみられ虚血性心筋症モデルが完成した。この時点で第2期目の手術を全身麻酔下に、Plication 法にて梗塞部位を除外した形成術 (Left Ventricular Repair=LVR) を行う LVR 群と、再開胸のみを行った Sham 群の2群にラットを Random に分けた。その結果すべてのラットが LVR 施行後生存し、心エコーによる検討で、LVR 群は左室径の有意な縮小 ($P<0.01$) と左室収縮率の有意な改善 ($P<0.001$) が確認され、本モデルは LVR の近接期や遠隔期における科学的データを収集し検討するために十分なモデルであると判断された。

上記モデルを使用し LVR に対するデータを収集する目的で、体重280～310 g の SD ラット69匹を LVR 群と、Sham 群の2群にラットを Random に分けた。第2期手術後、生理学の評価として隔週ごとの心エコー測定と、第2期手術前後 (LVR 群 $n=7$, Sham 群 $n=9$)・1週間後 (LVR 群 $n=6$, Sham 群 $n=7$)・4週間後 (LVR 群 $n=13$, Sham 群 $n=13$) にマイクロチップカテーテルを用いて左室圧・ dP/dt の測定および心エコーの同時計測を行い、収縮能の指標である E-max・拡張能の指標である Tau を算出した。心筋への負荷の程度を示す分子生物学的評価として、1週目・4週目のカテーテル検査後ラットを犠牲させ、心筋細胞内における BNP-mRNA の発現を梗塞部もしくは LVR 領域の近位部・遠位部の両領域にて検討した。

心エコーによる検討では、LVR 施行後は Sham 群と比較して、左室径の有意な縮小 ($P<0.01$) と左室収縮率の有意な改善 ($P<0.01$) が確認されたが、週ごとに左室径が徐々に拡大をきたし、収縮率も減少を呈し、4週間後には両群間での有意さは認められなかった。カテーテルを用いた左室圧測定の検討から、LVR 群において E-max は術直後と1週間後で Sham 群に比べて有意に良好であった ($P<0.01$) が、4週間後では悪化がみられ両群間に有意さは認めなかった。LVEDP・Tau は両群間に有意差は認められなかったが、第2期手術後1週間目には若干の改善傾向を認めた。BNP-mRNA 発現の検討では、第2期手術後1週間目では、LVR 群は Sham 群に比べ BNP-mRNA の発現が両領域において有意に低値 ($P<0.01$) を示したが、4週間後では両領域において発現の有意差は認められなかった。

以上より LVR は wall stress を軽減し術後近接期には有効であるが、遠隔期には再悪化をきたす可能性があることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

虚血性心疾患を含めた慢性心不全に対する外科的治療法としての左室形成術は、左室壁を切開し左室を縮小させることにより心機能の改善を計る手術であるが、有効性を示すための科学的データが十分ではない。そのため本法の効果を証明する動物モデルが必要であり、本研究では上記の条件をみたすモデルの開発と左室形成術後の心機能評価を目的としている。ラットを全身麻酔下に左前下行枝を結紮し、4週後に左室の拡大した虚血性心筋症モデルを作成し、再度全身麻酔下の Plication 法にて左室形成術モデルを作成した。Random に左室形成術群（LVR 群）と Sham 群に分け、生理学的・生化学的に比較検討を行った結果、LVR 群は術後1週目では左室径の有意な縮小と左室収縮率の有意な改善が確認されたが、4週目では左室径の再拡大をきたし、心機能の再悪化があった。左室圧測定結果からも LVR 群は術後1週目では E-max の有意な改善を認めたが、4週後有意差はなかった。左室拡張末期圧と拡張時定数は両群間に差は見られなかったが、1週間目では LVR 群において、若干の改善傾向があった。さらに生化学的検討として BNP の mRNA 発現の検討では、LVR 群は術後1週目において心筋内の有意な発現の低下がみられたが、4週目には両群間での有意さはなかった。左室形成術は術後近接期における心機能の改善に有効であり、慢性心不全の外科的治療法に資するものである。

したがって、本論文は博士（医学）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17年6月27日実施の論文内容とそれに関連した諮問を受け、合格と認められたものである。