

博士(医学) 高 遠 哲 也

論文題目

Ventricular tachyarrhythmia-related basal cardiomyopathy in rabbits with vagal stimulation -A novel experimental model for inverted Takotsubo-like cardiomyopathy

(迷走神経刺激家兎における心室性頻脈性不整脈に関連した心基部心筋病変 -逆たこつぼ様心筋病変の新しい実験モデル)

論文の内容の要旨

[はじめに]

近年、不整脈が引き起こす心筋病変への関心が高まってきている。上室性または心室性頻脈が持続すると、頻脈による心筋病変として知られる可逆的な心筋病変が引き起こされる。また、心室性期外収縮が頻発すると可逆性の心筋病変が引き起こされる。

家兎の頸部迷走神経を電気刺激すると、心室性期外収縮による二段脈および心室頻拍が高頻度におこり、続いて一過性の僧帽弁逆流雑音を聴取し、心エコー図で僧帽弁逆流を検出する。1週間後に剖検すると僧帽弁および乳頭筋(僧帽弁複合)に、特有の心病変が出現する。この乳頭筋と僧帽弁輪の病変は腫脹して固くなっている。また、可逆性であり病変の分布は、頻脈による心筋病変が心臓すべてを含むのと比べてかなり異なっていた。近年、心尖部に病変がなく心基部にのみ病変を有する逆たこつぼ型心筋症が注目されている。家兎頸部迷走神経刺激後に出現する心基部病変の分布は、この逆たこつぼ型心筋症に極めて類似しており、新しい実験モデルとなる可能性が考えられる。そこで、これまでの研究では僧帽弁複合について詳しく分析していたが、左室基部の病変については分析が不十分であったので、左室基部の病変について調べて報告する。

[方法]

家兎(n=20、雌、体重2kg前後)を空腹状態でペントバルビタール(20mg/kg)静脈麻酔後、心電図モニター下に右頸部迷走神経の電気刺激(50Hz,持続1ms)を繰り返し、0.1から1.0ボルトまで徐々に刺激を増強した。各々の刺激は、2から3分間の休息をあげながら1から2分間継続した。僧帽弁逆流の有無を聴診およびカラードプラ心エコー法を用いて刺激前後で調べた。家兎で迷走神経刺激前には僧帽弁逆流シグナルは収縮後期には決して検出されなかった。それゆえ、有意な僧帽弁逆流は、カラードプラ像において収縮後期における僧帽弁逆流シグナルと定義した。我々は、常に迷走神経刺激前後でカラードプラ心エコー像を比較した。僧帽弁逆流が検出されたときはしばしば収縮期逆流性心雑音を聴取した。麻酔は自発呼吸ができるレベルに維持した。迷走神経刺激終了直後に、剖検時に心病変を検出するためにコロイドカーボン(Contrast)を耳静脈から1ml静注した。この方法は、機械的あるいは炎症により血管透過性が亢進することにより組織の傷害を検出するものである。注入されたコロイドカーボンは数時間以内に網内系に取り込まれる。傷害された組織はコロイドカーボンの沈着として肉眼的に同定される。家兎は刺激1週間後に麻酔下に腹部大動脈を切開することにより剖検し、心臓を摘出した。左心室内膜面について大動脈弁口を通る縦断面で切開し肉眼的に観察した。摘出した心臓は10%ホルマリンで固定し組織学的検

索をした。

〔結果〕

自発呼吸麻醉下の家兎 20 例に右頸部迷走神経電気刺激を繰り返した。刺激により心室性期外収縮による二段脈が高頻度に数秒から約 1 分間続き、その後一過性の僧帽弁逆流が検出された。麻醉により毎分 250 から 300 回に心拍数が増加した。心室性期外収縮は、それに続く p 波に重なって出現した。心室性期外収縮による二段脈は、4 から 100 連発に上る非持続性単形性の心室性頻脈になることが時々あった。心室性二段脈は 20 例中 15 例 (75%) で迷走神経刺激中に認められ、心室性二段脈を認めた 15 例中 5 例 (33%) に非持続性単形性の心室性頻拍を認めた。心室性期外収縮や非持続性単形性心室性頻拍とともに、多形性の心室性頻拍や心室細動に移行することはなかった。

すべての家兎は迷走神経刺激 1 週間後に剖検が行われた。特徴的な心病変は肉眼的にコロイドカーボンの沈着として、左心室心基部、僧帽弁そして乳頭筋に認められたが、心尖部には決して認められなかった。この心基部病変は、僧帽弁輪、大動脈弁下部、心室中隔の 3 か所すべてにコロイドカーボンの沈着を認める全周性病変と、それ以外の部分性病変とに分けられた。病変部位の心基部、乳頭筋は腫脹し非常に硬化していた。組織学的には、病変部位の心基部や乳頭筋では、局所的筋細胞壊死、間質の線維化、コロイドカーボンの沈着を認めた。これらの所見は心尖部では認めなかった。また、僧帽弁の腫脹や、心基部や乳頭筋の筋細胞に好酸球の浸潤も認められた。

1 週間後剖検時の病変の出現頻度は、左心室基部に 16 例 (80%)、そのうち全周性病変は 8 例 (40%)、一部病変は 8 例 (40%) であった。僧帽弁および乳頭筋の病変は 15 例 (75%) で、心尖部には病変を認めたものはなかった。病変は心基部、僧帽弁や乳頭筋に高頻度に認められた。心室性二段脈と特有心病変とは密接に関連していた。心基部、僧帽弁および乳頭筋を含む典型的な心病変は、心室性二段脈を認めた 15 例のうち 12 例 (80%) に認め、心室性二段脈を認めない 5 例中わずか 1 例 (20%) に認めたにすぎなかった。心室性二段脈が出現したほうが出現しなかったものより病変の出現頻度は有意に大であった ($p < 0.04$)。しかしながら、心室性二段脈の出現と病変とが一致しない例もあった。2 例では、迷走神経刺激中、心室性二段脈を認めたが病変が形成されなかった。その一方で、散発的な心室性期外収縮のみで二段脈の出現しなかった 4 例に心基部のみの病変を認め、1 例では僧帽弁複合のみの病変を認めた。

〔考察〕

本研究は、家兎の迷走神経刺激後に、心室性頻脈性不整脈に関連した心病変が、僧帽弁や乳頭筋同様に心基部に高頻度に出現することを示した。これらの心尖部を含まない心基部の病変のユニークな分布は、心基部心筋症の新しい実験モデルとなる可能性を示している。この家兎の心尖部を含まない心病変は次の 3 点で、ヒトの逆たこつぼ型心筋症と類似している。すなわち 1) 心尖部には病変を認めないこと、2) 病変は可逆性であること、3) 自律神経系を介した機序で病変が形成されること、である。

〔結論〕

本研究は、家兎の迷走神経を刺激すると、心尖部には認められず、心基部、僧帽弁、乳頭筋に認められる、心室性不整脈に関連した心病変が出現することを示した。この病変は分

布および可逆性の点で、逆たこつぼ型心筋症と類似していることから、心基部心筋症の新しい実験モデルとなる可能性が考えられる。

論文審査の結果の要旨

家兎を静脈麻酔後、右頸部迷走神経の電気刺激を2から3分間の休息をあげながら1から2分間継続した。僧帽弁逆流の有無を聴診およびカラードプラ心エコー法を用いて調べ、心病変を検出するためにコロイドカーボンを静注した。

心室性二段脈は20例中15例(75%)で迷走神経刺激中に認められ、心室性二段脈を認めた15例中5例(33%)に非持続性単形性心室性頻拍を認めた。1週間後剖検時にコロイドカーボンが沈着した病変は、左心室基部に16例(80%)、そのうち全周性病変は8例(40%)、一部病変は8例(40%)であった。僧帽弁および乳頭筋の病変は15例(75%)で、心尖部には病変を認めなかった。心基部、僧帽弁および乳頭筋を含む典型的な心病変は、心室性二段脈を認めた15例のうち12例(80%)に認め、心室性二段脈を認めない5例中わずか1例(20%)に認めたにすぎなかった。心室性二段脈が出現したほうが出現しなかったものより病変の出現頻度は有意に大であった($p < 0.04$)。しかし、2例では迷走神経刺激中、心室性二段脈を認めたが病変が形成されなかった。その一方で、散発的な心室性期外収縮のみで二段脈の出現しなかった4例に心基部のみの病変を認め、1例では僧帽弁複合のみの病変を認めた。

本研究により、家兎の迷走神経を刺激すると、病変は心尖部には認められず、心基部、僧帽弁、乳頭筋に認められ、心室性不整脈に関連した心病変が出現することを示した。申請者が、この病変は分布および可逆性の点で、逆たこつぼ型心筋症と類似していることから、心基部心筋症の新しい実験モデルとなる可能性が考えられることを明らかにした点を、審査委員会は高く評価した。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 林 秀晴
副査 椎谷 紀彦 副査 渡邊 裕司