

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Shunt and Pace: a novel experimental model of atrial fibrillation with a volume-loaded left atrium

Shunt and Pace: 左房容量負荷を伴った心房細動の新しい実験モデルの確立

日本医科大学大学院医学研究科 心臓血管外科学分野
研究生 大森 裕也

General Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2022年8月 掲載

DOI 10.1007/s11748-022-01866-8

ヒトの心房細動において圧負荷あるいは容量負荷による心房筋の組織学的変化に伴う電気生理学的変化と、高頻度興奮の持続による心房筋の電气的リモデリングが不整脈の発生と維持に関係していると推測される。本論文において申請者は、ヒトの心房細動と類似の血行動態および電気生理学的環境を伴った持続性の心房細動が発生かつ維持される実験モデルが開発されていない点に着目した。鎖骨下動脈-肺動脈シャントによる左房容量負荷と、高頻度刺激による心房筋の電气的リモデリングを組み合わせることにより、ヒトの心房細動と類似した実験モデルの作製を考案した。

雑種成犬 10 頭に対し、左鎖骨下動脈-左主肺動脈短絡を作製し、同時に左心耳に刺激電極を縫着して高頻度刺激が可能なペースメーカーに接続した上で背部皮下に植え込んだ。術後一週より、出力 6.2V 刺激周期 100ms の条件にて左心房高頻度刺激を開始した。以後、経時的に経胸壁心エコーにより左房径を計測するとともに、術後第 2 週より一時的に高頻度刺激を停止させた後に観察される心房細動の持続時間を計測した。術後 5 週目には開胸下に心外膜側より 256 チャンネルマッピングシステムと多極電極を用いてマッピングを行い、心房細動に対する電気生理学的検討を行った。

全頭で術後高度のうっ血性心不全を生じた。全頭において進行性の著明な左房拡大が認められた。3 頭は経過中に心不全にて死亡。1 頭は経過中にペースメーカー不全を生じた。残る 6 頭では、高頻度刺激停止後の心房細動持続時間は次第に延長し、術後 4-5 週で 10 分以上持続する心房細動が観察された。心房細動のマッピングでは、成犬毎に異なる様々な心房興奮パターンが観察されたが、全頭において左上肺静脈より出現する巣状興奮が見られた。4 頭では複数の肺静脈から巣状興奮が発生していた。その他に上大静脈近傍や両心房側壁、あるいは左房天盖部を起源とする反復性巣状興奮も見られた。3 頭では右房リエントリー性興奮が同時に観察された。

心房細動の発生機序を研究するために、これまでに様々な心房細動実験モデルが報告されてきた。古くから知られる心膜炎モデルでは、ヒト心房細動とは発生機序が異なり、心房細動よりも主に心房粗動が誘発される。また、心房高頻度刺激モデルでは心房筋の電氣的リモデリングによる持続性の心房細動が誘発されるが、容量負荷がない点において弁膜症に合併する心房細動とは発生機序が異なる。一方で僧帽弁腱索を切断し重度の僧帽弁閉鎖不全症を作製することで心房細動を誘発するモデルでは、左房容量負荷による心房筋の構造的リモデリングが発生し、ヒトの心房細動に最も近いモデルと考えられる。しかし、このモデルの問題点としては、僧帽弁逆流量の調整が難しく心房細動の誘発率も低いことが挙げられる。今回、申請者が考案、検討した実験モデルでは、左鎖骨下動脈-左主肺動脈短絡による左房容量負荷により著明な左房拡大を生じ、さらに心房高頻度刺激による電氣的リモデリングにより心房細動の発生と持続が得られたと考えられる。本実験モデルの電気生理学的解析では、興奮周期の異なる単状興奮が肺静脈などから発生し、特に左上肺静脈優位に単状興奮が観察された。右房では単状興奮の発生およびマクロリエントリーが観察された。これらの特徴はヒトの心房細動の電気生理学的特徴と一致することから、本実験モデルの妥当性が示された。

第二次審査では、ヒト心房細動に類似するとする根拠、電氣的リモデリングの評価法、肺静脈とくに左上肺静脈に多く単状興奮がみられる理由、病理学的検索を行った場合の予想される結果、この実験モデルを用いて今後開発されるであろう新たな治療法の可能性、実験モデルの生存率を改善させるための方策など幅広い質疑が行われ、いずれも的確な回答が得られた。本研究は、ヒトの心房細動に類似した左房容量負荷を伴う心房細動実験モデルであり、本実験モデルを使用することで、心房細動の研究と治療法の開発にさらなる発展が期待される意義ある論文と考えられた。

以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。