

学位論文題名

Experimental Study of a New Operative Procedure for Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy -Overlapping Cardiac volume Reduction Operation-

(非虚血性拡張型心筋症に対する新しい術式の実験研究)

学位論文内容の要旨

背景

左室縮小術 (Batista 手術) は Batista によって開発された末期的心不全に対する手術治療法である。この手術の理論的背景は Laplace 法則に従っており、左室径を減じることによって壁張力の軽減をはかることを目的とし、手術は左室側壁両乳頭筋の間の心筋を切除する方法が行われる。Batista 手術は心臓移植待機中の緊急処置として位置づけられ、その意義は心臓移植手術が著しく制限される国において格別大きいものと思われる。Batista 手術の生存率は心臓移植と比べて不良であるが、それでも3分の2の患者は waiting list から外れ、一部の患者は NYHA IV度から I~II度にまで回復する。Batista 手術の予後に関与するもっとも重要な問題点は致死性不整脈と左心室の再拡大であり、多くの患者は手術の成功にもかかわらず、これらにより死亡する。Batista 術後の病理組織学的検索では、心筋切除ライン上に明らかに梗塞組織が存在しており、この瘢痕組織が電気生理学上心室細動と心室頻脈の源となり、reentry の発生に関与すると思われる。

本研究の目的は心筋切除を行わずに左室を二重にたたみこむことによって、左室縮小を図ると同時に保存された心筋のパワーを利用する新しい術式を確立することである。

材料と方法

1. 実験動物

体重 10~20kg のビーグル犬 10頭を用いた。動物は北海道大学付属動物実験施設で飼育し、実験は北海道大学動物実験に関する指針に基づいて行われた。

2. 慢性心不全モデルの作成

ビーグル犬 10頭を用い、ketamin hydrochloride 5mg/kg 筋注した後、sodium pentababital 25mg/kg 静注にて全身麻酔を行い、調節呼吸下に管理した。右第 4 肋間開胸として横隔神経の前面で心膜を切開し、右室表面に 1.5cm の距離で心筋電極を 2 個植え込んだ。ペースメーカー本体 (Kappa700, Medtronic) を背部皮下に設置し、手術直後より 268/min (DDD, 134/min, 心房リード、心室リードとも右室に装着)にて心室の rapid pacing を開始し、これを 3 週間継続した。この期間中に 2 日毎に心エコー及び心電図で動物の状態をチェックし、pacemaker が確実に作動している事を確認した。

3. 左室機能の評価及び左室縮小手術

(1) 左室容積計測法

Rapid pacing を止め、全身麻酔下にて胸骨正中切開を行った。左室機能の評価するため

microsonometers (Length probe LMT53T, Crystal Biotech Inc) を用いて、左室の長軸(a)及び短軸(b)を測定し、左室の容積(v)を計算した： $V = \pi ab^2/6 - LVFMV$ (LVFMV: 左室自由壁容積)。4mec 毎に Real time LV dimension を計算した (VF-1, Cristal Biotech Inc)。左室圧は心尖部から挿入された micromanometer カテーテルで連続測定した。圧力—容積曲線は自動的に描出され、LVSW は P-V loops の面積で計算した。

(2) 術前左室機能の評価

上行大動脈に送血管、右房に脱血管を挿入し、体外循環を開始。血液希釈後体外循環をいったん停止し術前心機能を測定した。心機能は、1) Mw (a slope of the linear preload recruitable stroke work relationship, $Mw = LVSW / (LVEDV - V_0)$ (V_0 : intercept of the horizontal (LVEDV) axis) を脱血を開放し前負荷を変化させることで計算し、負荷に影響されない収縮機能の指標として、2) Tau (the constant of isovolumic pressure decay, $\ln(LVP) = At + B$, $\text{Tau} = -1/A$), PFR (peak filling rate, peak (dv/dt)) を diastolic function の指標として計算した。

同時に心エコーで左室拡張終末期径 (LVEDD) 及び左室収縮終末期径 (LVESD) を計測し、左室短縮率 (FS) を計算した。また overlapping 部と非 overlapping 部を比較するため局所壁運動を局所短縮率 (SR) として以下の式で計算した。SR = 収縮期内径 / 拡張期内径

(3) 左室縮小手術 (Overlapping Volume Reduction Operation, OLCVR)

次の三段階の手順で行う。A.; 第一対角枝の下から左前下行枝に沿って心尖部まで 5cm 程の左室切開。B. 切開ラインの左縁を心室中隔下方 1/3 に連続縫合で縫着。C. 切開ラインの右縁を心室自由壁に結節縫合で縫着。

(3) 術後左室機能評価

手術終了後体外循環を停止し、術前と同じ方法で左室機能の評価指標を計算した。

統計は paired-t test および unpaired-t test を用い P value < 0.05 を有意差ありとした。

結果

平均手術時間は 15 分で、術前後の超音波検査では、LVEDD は 43 ± 2 から 25 ± 1 mm へ、LVESD は 38 ± 2 に 17 ± 2 mm へ有意に減少し ($p < 0.001$)、左室短縮率 (FS) は 11 ± 2 から 30 ± 4 へ有意に増加した ($p < 0.001$)。局所短縮率 (SR) は、Overlapping 部 ($38 \pm 19\%$) は非 Overlapping 部 ($21 \pm 8\%$) に比し有意に高値を示した。Mw ($\text{erg} \cdot \text{cm}^{-3} \cdot 10^3$) は OLCVR 後増加 (術前; 21 ± 2 、術後 33 ± 3 ; $p < 0.001$) し、 V_0 (術前; 41 ± 4 、術後 46 ± 3 ml), Tau (術前 145 ± 10 、術後 121 ± 15 ; ms) 及び PFR (術前 146 ± 23 、術後 163 ± 21 ml/s) は術前後で有意差がなかった。

考察およびまとめ

Batista 手術は拡張型心筋症に対する応用で心機能の改善が報告され、心移植の代替法として脚光を浴びたが、最近の報告では手術死亡率が高く、長期的には心不全の再発が報告されており標準術式となりえていない。Batista 手術では収縮力の低下した心筋量をさらに低下させること、術式上左冠動脈鈍縁枝を切除することで鈍縁枝領域の周囲組織の癒着を呈することで、心機能低下と心室性不整脈発生がおりやすいことが報告されている。

われわれの新しい術式 OLCVR は、Batista 手術と比較して、心筋を切除しないため心筋収縮力が温存される、冠動脈切断しないため梗塞を起こしにくいなどの長所を有する。この実験により OLCVR は左室縮小により懸念される心室拡張能 (Tau, PFR) に影響をあたえずに、心室収縮力 (Mw) を改善する効果を有することが証明された。

この実験には、1) rapid pacing による心不全モデルが必ずしも臨床での拡張型心筋症を反映しないこと、2) 同じ条件での OLCVR と Batista 手術の比較をしていないこと、3) 術後急性期の心機能評価し

かしていないことなどいくつかの限界はあり、長期予後に対する効果の判定にはさらに長期的検討を進める必要があるが、Batista手術のいくつかの短所を改善することが可能であることから、この術式は末期拡張型心筋症に対する新しい治療法のひとつになりうると考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 北 畠 顯
副 査 教 授 安 田 慶 秀
副 査 教 授 川 口 秀 明

学 位 論 文 題 名

Experimental Study of a New Operative Procedure for Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy -Overlapping Cardiac volume Reduction Operation-

(非虚血性拡張型心筋症に対する新しい術式の実験研究)

左室縮小術 (Batista 手術) は Batista によって開発された末期的心不全に対する手術治療法である。この手術の理論的背景は Laplace 法則に従っており、左室径を減じることによって壁張力の軽減をはかることを目的とし、手術は左室側壁両乳頭筋の間の心筋を切除する方法が行われる。Batista 手術の予後に関与するもっとも重要な問題点は致死性不整脈と左心室の再拡大であり、多くの患者は手術の成功にもかかわらず、これらにより死亡する。術後の病理組織学的検索では、心筋切除ライン上に明らかに梗塞組織が存在しており、この瘢痕組織が電気生理学上心室細動と心室頻脈の源となり、reentry の発生に関与すると思われる。

本研究の目的は心筋切除を行わずに左室を二重にたたみこむことによって、左室縮小を図ると同時に保存された心筋のパワーを利用する新しい術式 (Overlapping Cardiac Volume Reduction Operation; OLCVR) の術後早期の左室機能改善効果について検討することである。

実験動物には体重は 10-20kg のビーグル犬 10 頭を用いた。慢性心不全モデルは、ペースメーカー (Kappa700, Medtronic) を背部皮下に設置し、手術直後より 268/min にて心室の rapid pacing を開始し、これを 3 週間継続した。この期間中に 2 日毎に心エコー及び心電図で動物の状態をチェックし、pacemaker が確実に作動している事を確認した。

LVROL 手術施行前に rapid pacing を停止、左室機能を測定し心不全の程度を評価した後、体外循環下に左冠動脈前下行枝に沿って左心室自由壁を心尖部まで約 5cm を切開し、切開した左室を二重にたたみ込んだ後、切開ラインの右縁を左室自由壁に結節縫合で縫着して OLCVR を行った。体外循環から離脱し、再び左室機能を測定し、LVROL が心機能に及ぼす

効果を評価した。

左室機能評価は心エコーを用いて LVEDD、LVESD を測定し FS を求めた。同様に overlapping 部と非 overlapping 部の局所壁運動を、局所短縮率(SR)として計算し比較検討した。負荷に影響されない左室収縮能の指標として、preload recruitable stroke work relationship から Mw を計算した。左室拡張能の指標として、Tau および PFR(peak filling rate、)を計算した。

術前の LVEDD は術前 43 mm、LVESD は 38mm と左室内径は拡張し、左室短縮率 (FS) は 11 %と左室収縮能は著明に低下していた。LVROL 手術施行後、LVEDD は 25 mm、LVESD は 17 mm へと有意に減少し、左室短縮率 30%へと有意に増加した。SR は、lapping portion では有意に高値を示した。Mw に関しては、OLCVR 後に術前値の 21 から 33 へと有意に増加した。一方、Vo は有意な変化を認めなかった。したがって、OLCVR 後、左室収縮能は改善したと考えられた。左室拡張能に関しては、Tau、PFR はいずれも術前後で有意差を認めなかった。すなわち、OLCVR 後に、左室拡張能の障害を認めなかった。今回の実験から、われわれが開発した OLCVR は、術後早期に左心室拡張能に影響を及ぼすことなく、左室収縮力を改善することが示された。今後、慢性期における左室機能の評価など、さらなる検討により、この術式は末期拡張型心筋症に対する新しい治療法のひとつになりうると考えられた。

口頭発表に際し、川口教授から術式について、北畠教授から実験設計及び手術の適応について質問があり、安田教授からこの術式の将来性と標準化について質問がなされた。いずれの質問に対しても申請者は実験成績、臨床応用例の経験に基づいて本術式の利点及び問題点についての的確な回答および実験の意義及び限界について誠実に陳述し、概ね妥当な回答をなし得た。すでに 11 例の臨床治験を行っており、良好な成績が得られていることも合わせて報告された。この論文は末期心不全に対する新しい手術術式について心機能の面からその妥当性を検討したものであり、末期心不全の外科治療に大きく貢献するものである。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研績や取得単位なども併せ申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。