慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	Temporal patterns of progression and regression of electrical and mechanical remodeling ofthe atrium.
Sub Title	持続的心房高頻度刺激による心房筋の電気的、機械的リモデリングの形成および回復過程の検討
Author	杵渕, 修
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.4 (2005. 12) ,p.16-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20051202-0016

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Temporal patterns of progression and regression of electrical and mechanical remodeling of the atrium.

（持続的心房高頻度刺激による心房筋の電気的、機械的リモデリングの形成および回復過程の検討）

杵　渕　　修

内容の要旨

〈緒言〉

近年、人口の高齢化に伴い心房細動（以下AF）の罹患率も増加の一途を示している。発作性AFは、AF自身が心房筋の性質を変化させながら持続性AFへと進行し、またAFの持続時間が長いほど、除細動後の正常洞調律の維持が困難になることが知られている。しかしながら、このAFの発生、維持の機序についてはいまだ不明な点も多い。心房の高頻度興奮の持続は、心房筋の不応期の短縮や伝導遅延による電気生理的性質の変化をもたらし（電気的リモデリング）、さらには左房収縮機能の低下、心房拡大等の機械的・構造的リモデリングを引き起こし、それらがAFの維持や血栓形成に寄与している。しかしこれらのリモデリングが経時的に平行して進行するのか、それとも時間にずれがあるのかについては知られていない。そこで本研究ではイヌ心房高頻度刺激モデルを用いて持続刺激を２週間行い、それに伴う心房における電気的、機械的リモデリングの形成および回復過程を調べ比較検討した。

〈方法〉

すべての実験は、本塾における動物実験ガイドラインに基づいて行った。雑種成犬14頭を対象に、右心耳心外膜側に刺激用および記録用のフック型双極電極を縫着した。８頭に対して毎分400回の心房高頻度刺激を開始し、14日間継続した。残り６頭は高頻度刺激を施行せず、対照犬とした。刺激開始直前をP0、刺激開始２、７、14日目をP2、P7、P14とし、各時点において一時ペーシングをやめ洞調律した状態で、薬理学的自律神経遮断下に、電気生理学的検査ならびに経食道心臓超音波検査を施行した。さらに高頻度刺激中止後１、７日目をPP1, PP7とし、同様の諸検査を施行した。高頻度刺激あり（n＝８）となし（n＝６）との２群に分け、電気的および機械的諸因子を比較検討した。

〈結果および考察〉

持続的高頻度心房刺激に伴って心房有効不応期（ERP）の短縮、左心耳流出血流速度（LAAV）および経僧帽弁的左室流入血流速度（MAV）の低下は、急速でP2で有意に変化した。一方、心房内伝導速度（CV）の低下と左心耳断面積（LAAA）の拡大はP7で有意に変化し、以後P14まで進行性に変化を認めた。回復過程ではERP, LAAVおよびMAVはPP1でほぼ完全に回復したのに対し、CVとLAAAは遅れてPP7で回復した。ERPはLAAV（$r=0.78$, $p<0.001$）およびMAV（$r=0.73$, $p<0.001$）に正の相関関係を認め、CVではLAAA（$r=-0.58$, $p<0.001$）に負の相関関係を認めた。ERPとLAAV, MAVの変化が同期的に平行して観察された所見は、L型カルシウム電流の減少を反映している可能性が推測された。

〈結論〉

本研究では高頻度刺激による心房のリモデリングの形成と回復過程において、ERPや心房収縮機能の変化はCVや心房径の変化より急速に認め、それぞれ異なる機序が寄与していると考えられた。

論文審査の要旨

心房細動（AF）は発作が出現停止を繰り返すうちに、持続性AFへと進行し慢性化していくことが知られている。AF発作が一旦発生すると、心房筋の不応期短縮や伝導速度低下をもたらし（電気的リモデリング）、さらには左房収縮機能の低下、心房拡大等の機械的・構造的リモデリングを引き起こし、それらがAFの維持や血栓形成に寄与している。しかしながら、このAFの発生、維持の機序についてはいまだ不明な点も多く、これらのリモデリングが経時的にどのように変化するのかについては知られていない。本研究ではイヌ心房高頻度刺激モデルを用い、これらのリモデリングの形成および回復過程での電気的および機械的諸因子の経時的変化を比較検討した。高頻度刺激による心房のリモデリングの形成と回復過程において、心房有効不応期（ERP）や心房収縮機能の変化（左心耳流出血流速度および経僧帽弁的左室流入血流速度）は心房内伝導速度や心房径の変化より急速に認め、それぞれ異なる機序が寄与していると考えられた。ERPと心房収縮機能の変化には正の関係を認め、いずれもL型Ca電流の減少を反映している可能性が推測された。本研究の結果から、急速に進行するリモデリングを一刻も早く断ち切ることの重要性が確認され、早期の除細動が洞調律維持や再発、血栓形成の予防に有効であることが示唆された。

審査において本研究の新知見の総括が求められ、心房高頻度刺激による電気的・機械的リモデリングの形成と回復は平行して認められ、早期よりこれらのリモデリングの進行が急速に進むことを明らかにしたことであると説明された。本研究においてERPと心房収縮機能には正の相関関係を認め、L型Ca電流の減少を反映している可能性を考慮したが裏づけがあるのかとの質問に対し、他施設の研究で本研究と同様のモデルを用いてL型Ca電流の減少やチャネル蛋白のmRNAレベルの変化が報告されており、本研究の副論文においてL型Caチャネル遮断薬であるverapamil hydrochlorideがこれらのリモデリングを抑制したことからも共通の機序が示唆されたと回答された。本研究では右房からの１点刺激であり、左房には同様のリモデリングが起きているのかと質問され、さらには左房における電気的因子も検討すべきではと助言された。高頻度右房刺激中にも左房は１：１で捕捉されており、同様のリモデリングが起きていることが予想された。左房を含め多点における観察が重要であるが、左房側に電極を縫着するには胸骨正中切開が必要となるが侵襲が大きく、本研究の目的である14日間の高頻度刺激を持続することが困難であり、長期生存が可能な右肋間開胸による右心耳電極縫着の方法が選択されたと回答された。本研究において使用された麻酔薬や薬理学的的自律神経遮断により各因子に影響はなかったかという質問に対し、麻酔の鎮静により若干脈拍や血圧の低下が認められたが個々のデータには有意差はなかった。全頭ではないが薬理学的自律神経遮断の前後でそれぞれ電気的・機械的因子も検討をしているが、有意差は認めなかったと説明された。高頻度心房刺激の持続により心室側に変化が認められたかという質問に対し、心室へはほぼ２：１の房室伝導を示すため心室拍数は生理学的範囲内であり、肉眼では肥大等の構造変化は認めなかったと説明された。

以上のように、本研究には今後の課題がいくつか残されたが、AFの機序の解明およびAF治療の研究に貢献する価値がある論文と評価された。

論文審査担当者　主査　内科学　小川　聡
外科学　四津　良平　　生理学　柚崎　通介
臨床麻酔学　武田　純三
学力確認担当者：北島　政樹、四津　良平
審査委員長：四津　良平

試問日：平成17年 7月 4日