

学 位 論 文 題 名

実験的高血圧性肥大心における
致死的虚血性不整脈発生機序の電気生理学的解析

—肥大退縮による致死的不整脈の予防効果—

学位論文内容の要旨

I・研究目的

高血圧性心肥大が進展すると、心筋梗塞などの心血管病の合併に加え、突然死を含む心臓死が増加するといわれている。突然死の原因と考えられる心室頻拍（VT）、心室細動（Vf）などの致死的な不整脈は、心筋梗塞発症早期に最も惹起され易い。すなわち、高血圧性心肥大患者で突然死が高頻度である原因として、虚血状態に陥り易いことに加えて、虚血早期の致死的な不整脈の発生頻度が高いことが推定される。近年、各種降圧薬の長期投与による心肥大の退縮が報告されている。しかし、肥大退縮が突然死を減少しうるかという点は不明である。そこで、本研究では、高血圧性心肥大のモデルとして高血圧自然発症ラット（SHR）を選び、この肥大心で虚血状態を惹起した場合の致死的な不整脈の発生を観察し、これに対する降圧薬慢性投与による心肥大退縮の影響を検討した。更に、肥大心および肥大退縮心の左室乳頭筋の活動電位を記録し、虚血類似条件の及ぼす影響も検討した。

II 実験方法

1. 降圧薬慢性経口投与

既に心肥大を生じている12週齢のSHRを、captopril投与群（SHR-C）、hydralazine投与群（SHR-H）、薬剤非投与群（SHR）の3群に分け、更に正常血圧群としてWistar-Kyoto rat（WKY）を用いた。Tail-cuff法により薬剤投与（6週間）前後に血圧、心拍数を測定し、18週齢のラットを対象として実験を行った。薬剤投与は、captopril100mg/kg/日、hydralazine12mg/kg/日を水に溶解し、飲水として与えた。

2. Langendorff法による心筋虚血時の不整脈の検討

ラット摘出心は Langendorff 法により、95% O₂ + 5% CO₂ 混合ガスで飽和した Tyrode 液 (NaCl 129, KCl 4, MgCl₂ 0.5, NaH₂PO₄ 1.8, CaCl₂ 2.7, NaHCO₃ 20, glucose 5.5 mM) で灌流した (37°C)。血圧が異なることを考慮し、灌流圧を正常心 (WKY) では 70cm H₂O, 肥大大心 (SHR) では 100cm H₂O とし、正常血圧に降圧された降圧群 (SHR-C, SHR-H) では 70cm H₂O とした。自発拍動下で灌流し、心拍が安定した後、左冠動脈を結紮し、30 分間に発生する不整脈を心電図に記録した。結紮前後の左室重量当たりの冠流量 (ml/g/min), また心肥大の指標として左室重量/体重 (mg/g) を算出した。不整脈観察後, Evans blue を含んだ灌流液で灌流し結紮により生じた非灌流域 (risk area (%)) の範囲を確認した。

3. 微小電極法による電気生理学的特徴の検討

摘出した左室乳頭筋を灌流槽に置き、一端に連結した張力 transducer により発生張力を測定しつつ、微小電極を刺入し細胞内電位を記録した。標本は 0.5Hz の電気刺激で駆動し、95% O₂ + 5% CO₂ の混合ガスで酸素化した Krebs-Henseleit 液 (NaCl 119, KCl 4.8, CaCl₂ 2.5, MgSO₄ 1.2, NaHCO₃ 24.9, glucose 10.0mM) で表面灌流 (33±1°C, 10ml/min) した。まず対照となる活動電位, 収縮張力を記録し、次いで虚血類似条件での変化を 30 分間検討した。虚血類似条件は、灌流液を 95% N₂ + 5% CO₂ の混合ガスで飽和した glucose 無添加の Krebs-Henseleit 液に変更することにより作成した。

III 実験結果

1. 降圧効果および心肥大の退縮

12~18 週齢の収縮期血圧は、SHR では WKY より高かったが、薬剤投与群の SHR-C, SHR-H では 14 週以降、WKY と同程度まで降圧された。心拍数は、SHR-H で頻脈がみられた。左室重量, 左室重量/体重は、SHR, SHR-H では、WKY に比して大きく、心肥大を示していた。すなわち、SHR-H では降圧にもかかわらず、十分な肥大退縮は得られなかった。一方、SHR-C では、左室重量, 左室重量/体重とも SHR より小さく、WKY とほぼ同程度まで心肥大は退縮した。

2. Langendorff 法による虚血性不整脈

WKY では期外収縮, 非持続性の頻拍はみられたが、VT や Vf はほとんどなく、19 例中、VT が 1 例 (5%) のみであった。SHR では VT または Vf を生じる例が多く (63%), 19 例中、Vf 7 例, VT 5 例であった。肥大退縮心 (SHR-C) では、VT, Vf はみられなかった (n = 11)。一方、肥大退縮しなかった SHR-H では、11 例中、Vf 2 例, VT 3 例と高頻度 (45%) で

あった。なお、結紮前後の灌流心の心拍数、冠流量、更に risk area は、各群間に差はなかった。

3. 微小電極法による電気生理学的特徴

酸素化条件では、肥大心(SHR, SHR-H)は正常心(WKY)に比して静止膜電位(RMP)、活動電位高(APA)に差はなかったが活動電位幅(APD)が延長していた。一方、肥大退縮心(SHR-C)のAPDは、WKYと同程度であった。虚血類似条件でのRMP, APAの変化(減少)も各群間に差はなかった。一方、APDは、肥大心(SHR, SHR-H)では5分後から著明に短縮したが、肥大退縮心(SHR-C)ではAPDの短縮率は小さかった(虚血30分後の APD_{75} の短縮率: SHR 53%***, SHR-H 47%***, SHR-C 32%, WKY 34%, *** $p < 0.005$ vs. WKY)。なお、虚血類似条件での収縮張力ならびに \dot{V}_{max} の変化率は、各群間に差はなかった。

IV 考 察

肥大心(SHR, SHR-H)で致死性虚血性不整脈が頻発したことは、高血圧性心肥大では心筋梗塞急性期の致死性不整脈による突然死のリスクが高いことを示唆する。一方、肥大退縮心(SHR-C)では、虚血期の致死性不整脈は著明に抑制された。したがって、高血圧性肥大心の突然死の予防には、肥大退縮が重要と考えられた。Captopril と hydralazine で退縮効果に違いがあったが、心肥大の形成や退縮に血圧以外の要因が関与していると推測された。Captopril が renin-angiotensin 系を抑制することから、心臓での局所的な angiotensin II 形成の抑制が、肥大退縮に関与していると考えられた。一方、hydralazine では、反射性の交感神経活性化をきたし十分な退縮が得られないと思われた。

ラット肥大心にて APD 延長がみられたが、その膜電流系の解析は十分になされていない。ネコ右室肥大では、カルシウム電流の減衰過程の遅延、遅延整流外向き電流量の減少などが APD 延長に寄与していると報告されているが、ラット心室筋の活動電位再分極過程には一過性外向き電流(I_{to})が重要であることから、 I_{to} による外向き電流が小さく、APDが延長している可能性がある。降圧のみで肥大退縮しなかった SHR-H では、APD は延長し、肥大退縮心(SHR-C)では、APD は正常化した。このことは肥大心と APD 延長との関係を裏付けるものであり、蛋白合成亢進およびその形質変化が著しい肥大心筋細胞では ion channel やその制御機構に変化をきたし、APD が延長している可能性がある。

心筋梗塞急性期の心室細動、心室頻拍などの発生機序は、reentry が主体と考えられている。虚血心筋細胞では、RMP、 \dot{V}_{max} の減少に起因する興奮性、伝導性の低下に加え、APD は短縮

する。虚血領域内、あるいは健常部との間に生じる APD ならびに不応期の不均一性の増大は、reentry 発生を助長する。肥大心 (SHR, SHR-H) では、APD の延長がみられ、虚血類似条件になると APD は著明に短縮し、WKY に比べて APD の短縮率が大きかった。すなわち、肥大心では虚血領域と健常部での APD の不均一性が増大していることを意味し、reentry による不整脈を起こし易いと考えられた。一方、肥大退縮心 (SHR-C) では、虚血時における APD の短縮率が低下し、同時に致死的不整脈が著減した。これは、肥大心でみられた虚血時の電氣的不均一性が改善されたためと考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 北 畠 顕
副 査 教 授 古 舘 正 從
副 査 教 授 宮 崎 勝 巳

高血圧性心肥大が進展すると、心筋梗塞などの心血管病の合併に加え、突然死を含む心臓死が増加するが、その原因は不明である。突然死の原因と考えられる心室頻拍 (VT)、心室細動 (Vf) などの致死的不整脈が最も起こりやすいのは心筋梗塞の急性期であることから、心肥大患者では虚血状態に陥り易いことに加えて、虚血早期の致死的不整脈が高頻度であると推定される。近年、各種降圧薬の長期投与による心肥大の退縮が報告されているが、肥大退縮が突然死発生に及ぼす影響は不明である。そこで、本研究では、高血圧性心肥大のモデルとして高血圧自然発症ラット (SHR) を選び、虚血状態における致死的不整脈の発生を観察し、その致死的不整脈発生に対する降圧薬慢性投与による心肥大退縮の影響、更に、電気生理学的解析により肥大心における致死的不整脈の発生機序を検討した。

既に心肥大を生じている12週齢の SHR を、captopril 投与群 (SHR-C)、hydralazine 投与群 (SHR-H)、非薬剤投与群 (SHR) の3群に分け、更に正常血圧群として Wistar-Kyoto rat (WKY) を用いた。Tail-cuff 法により薬剤投与 (6週間) 前後に血圧を測定し、18週齢のラットを対象とした。(実験1) Langendorff 法により摘出心を灌流し、左冠動脈結紮後30分間の不整脈を記録した。心肥大の指標には左室重量/体重を用いた。(実験2) 微小電極法により、酸素化および虚血類似条件下 (低酸素・無 glucose) での左室乳頭筋の活動電位を30

分間記録した。

その結果、12~18週齢の収縮期血圧は、SHR では WKY より高かったが、薬剤投与群の SHR-C、SHR-H では14週以降、WKY と同程度まで降圧された。左室重量、左室重量/体重は、SHR-H では、WKY に比して大きく、心肥大を示していた。すなわち、SHR-H では降圧にもかかわらず、十分な肥大退縮は得られなかった。一方、SHR-C では、左室重量、左室重量/体重とも SHR より小さく、WKY とほぼ同程度まで心肥大は退縮した。Langendorff 灌流心での左冠動脈結紮後30分間の不整脈は、WKY では期外収縮、非持続性の頻拍はみられたが、VT や Vf はほとんどなく、19例中、VT が1例（5%）であった。SHR では VT または Vf を生じる例が多く（63%）、19例中 Vf 7例、VT 5例であった。肥大退縮心（SHR-C）では、VT、Vf はみられなかった（n=11）。一方、肥大退縮しなかった SHR-H では、11例中、Vf 2例、VT 3例と高頻度（45%）であった。微小電極法による電気生理学的解析では、酸素化条件下の肥大心（SHR、SHR-H）は正常心（WKY）に比して静止膜電位（RMP）、活動電位高（APA）に差はなかったが、活動電位幅（APD）が延長していた。一方、肥大退縮心（SHR-C）の APD は、WKY と同程度であった。虚血類似条件では、肥大心（SHR、SHR-H）の APD は著明に短縮したが、肥大退縮心（SHR-C）では正常心と同様に APD の短縮率は小さかった。

以上より、高血圧性肥大心では致死性的虚血性不整脈が頻発したが、その原因は虚血領域での APD が健常部に比べて著明に短縮することによると考えられた。一方、肥大退縮心では、虚血による APD の短縮度は正常化し、致死性的不整脈は著明に減少した。したがって、高血圧性肥大心の突然死には、虚血時の心筋内での電気的不均一性に起因する致死性的不整脈が関与し、その予防には心肥大退縮が重要であることが示された。

口頭発表の審査会において、宮崎教授(薬剤部)より、降圧薬として captopril と hydralazine を選択した理由、特にアンギオテンシン変換酵素(ACE) 阻害薬の中でも SH 基を有する captopril を選択した理由、Ca 拮抗薬など他の薬剤での心肥大退縮効果、更に、今回の実験系を用いて、ACE 阻害薬の薬剤間での効果の差を検討し得るかという点について質問がなされた。また、古舘教授より、renin の血中濃度測定の有無について質問がなされた。更に、小山教授より、肥大心では個々の心筋細胞の肥大に加えて大小不同がみられたり、それらに血液を供給する冠微小血管の異常がみられるが、そのために虚血や再灌流の影響を強く受ける可能性について質問がなされた。これらに対し、申請者は概ね妥当な回答を行った。その後に行われた宮崎、古舘両審査教授との試問においても、概ね妥当な回答がなされた。

本研究は、高血圧性心肥大の突然死の原因として、致死性虚血性不整脈が高頻度である可能性を示唆し、その発生機序を電気生理学的に解明するとともに、予防として心肥大退縮の重要性を明らかにしたものであり、有意義な研究と考えられ、学位授与に値する。