学 位 論 文 題 名

Effects of Stimulated Free Latissimus Dorsi
Muscle Graft on LVEDV and LVSW:
A New Dynamic Cardiomyoplasty Technique

(遊離広背筋電気刺激による新しい代用心筋法の左室
拡張末期容積および左室仕事量に及ぼす効果の検討)

学位論文内容の要旨

緒言：dynamic cardiomyoplasty (DCMP) は、心不全に陥った心臓に広背筋を纏絡して心機能の改善をはかる方法であり、重症心不全に対する有効な治療法とする報告が少なくない。本法の有効性の機序に関しては骨格筋の収縮力で心収縮を補助する以外にさまざまな作用機序が考えられており、さらなる検討が必要である。また、DCMPの臨床において、遠隔期に再び心不全が増強することが問題点として指摘され、その原因として広背筋の変性、線維化による収縮能の低下が考えられている。本法の提唱者であるCarpentierらのDCMP（従来法）は、遠位部の広背筋を使用するため筋収縮力が弱い欠点がある。このことから本研究では、血行が良好で最も筋収縮力の強い近位部の広背筋を、神経切断遊離広背筋として用いる新しい心臓纏絡法を考案し、その心補助効果を従来法と比較検討した。

対象と方法：6-20kgの雑種成犬12頭を用い広背筋纏絡によって2群に分けた。1群（対照群，n=7）：Carpentierらによる従来法で、基本的に広背筋の遠位部の外側部を用いて時計方向に心臓を纏絡し、胸背動静脈、神経を温存した。筋肉は心臓の短軸方向に平行に縫着し、胸背神経周囲の近位部筋肉に刺激電極は植え込み、右室に感知電極を植え込んだ。2群（遊離広背筋群，n=5）；広背筋を剥離し胸背動静脈、神経を切断したのち胸骨正中切開を行い、右内胸動脈と遊離広背筋の胸背動脈を端々吻合、右心耳と胸背静脈を端側吻合した。こうして作成した遊離広背筋を用い、厚く血行が豊富な広背筋の近位・中央部で心臓を纏絡した。

1群，2群とも同一プロトコールによる刺激を行い，広背筋刺激にはcardiomyostimulatorを用い，muscular burst frequency 50Hz、burst duration 120-200ms、myostimulation delay 23.4-40ms、pulse amplitude 5V、pulse width 0.4ms、心臓とは1：1同期とした。広背筋纏絡15分後から5回測定し，1回の測定時間は時間は15秒とした。左室圧-容積曲線（P-V loop）から左室拡張末期容量

(LVEDV) と左室仕事量 (LVSW) を計算した。LVSWは、microsonometerを用いて心臓の短軸(a)および長軸(b)を測定し、左室圧測定にはMillerカテーテルを用いた。左室内容積 (V) の計算はellipsoidal shell model (楕円モデル) を用い、コンピューターに入力された上記データから V (左室内容積) = $\pi/6 \cdot a^2b - LV f WV$ (左室自由壁体積) として計算した。両群について、刺激時と非刺激時についてのデータを取り、検定には paired t-testを用いた。

結 果：1群では、広背筋刺激時、非刺激時でLVSWとLVEDVの変化はなかった (LVSW; 非刺激時, $970 \pm 168 \text{ erg} \times 10^3$; 筋刺激時, $1181 \pm 203 \text{ erg} \times 10^3$; $p=0.126$ 、LVEDV; 非刺激時, $36.6 \pm 6.7 \text{ mL}$; 筋刺激時, $37.2 \pm 6.8 \text{ mL}$; $p=0.36$)。2群では、遊離広背筋の刺激によってLVSWは増加し、LVEDVは減少した。(LVSW; 非刺激時, $694 \pm 117 \text{ erg} \times 10^3$; 筋刺激時, $846 \pm 104 \text{ erg} \times 10^3$; $p < 0.001$ 、LVEDV; 非刺激時, $47.7 \pm 2.8 \text{ mL}$; 筋刺激時, $46.8 \pm 2.7 \text{ mL}$; $p < 0.001$)

考 察：Carpentierらによる従来法のDCMPには、1) 筋収縮の方向が心臓の収縮方向とマッチしない。2) 筋収縮力の弱い遠位部の広背筋を使用する。3) 拡大した心臓を完全に纏絡するには広背筋の長さが不十分であるなどの欠点があるとされてきた。今回の実験でも、従来法では1) 広背筋の刺激時に心臓長軸は短縮するが、逆に短軸は延長する。2) 遠位部を使用するため、心臓を纏絡する広背筋は薄くて収縮力が弱く、またこれを栄養する側副血行路が剥離中切断されてしまうことが明らかになった。本研究の目的はCarpentierらによる従来法の欠点をカバーする広背筋纏絡法を確立することであり、神経切断遊離広背筋を用いることによって、厚く収縮力が良好な近位部の広背筋で、短軸方向に心臓全体を纏絡する方法を開発し、実験的にその効果を確認し得た。従来法よりもすぐれた心機能改善が得られる理由として、著者らの方法では、厚くて強い収縮力を有する広背筋起始部を用い、短軸方向での心臓纏絡が行われる。一方、従来法ではこの部分が心臓を纏絡する部分と背部とのブリッジとしてしか使用されないため強い収縮力が得られないことが判明した。DCMPの臨床においては遠隔期に心不全が再び増強することが問題点として指摘されている。その原因として広背筋の変性、線維化が起り、収縮能を失うことが推測されている。今回の実験は急性実験で、不全心を用いた実験でなく、また訓練された広背筋を用いていないこともあり、種々の限界がある。神経が切断された筋肉は萎縮、線維化をきたす一方、持続電気刺激を行うことによって筋肉の萎縮が防止できるという報告もある。心臓の纏絡に、血行が良好で筋肉の厚い広背筋が使用できる遊離広背筋によるDCMPは従来法よりも優れた心機能改善効果を期待できる。遠隔期に起こることが予想される、神経切断による筋萎縮と線維化を防止するための方策を確立し、臨床応用をはかることが本研究の今後の課題である。

結 論：遊離広背筋による新しいDCMP法を開発し、これとCarpentierらによる従来法との心行動態におよぼす効果を比較検討した。従来法では、広背筋刺激時、

非刺激時でLVSWとLVEDVの変化はなかった。開発した新しいDCMP法では、遊離広背筋の刺激によってLVSWは増加し、LVEDVは減少した。心臓の纏絡に、血行が良好で筋肉の厚い広背筋が使用できる遊離広背筋によるDCMPは従来法よりも優れた心機能改善効果が期待できる。

学位論文審査の要旨

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

学 位 論 文 題 名

Effects of Stimulated Free Latissimus Dorsi Muscle Graft on LVEDV and LVSW: A New Dynamic Cardiomyoplasty Technique

(遊離広背筋電気刺激による新しい代用心筋法の左室
拡張末期容積および左室仕事量に及ぼす効果の検討)

Dynamic cardiomyoplasty (DCMP) は、心不全に陥った心臓に広背筋を纏絡して心機能の改善をはかる方法であり、重症心不全に対する有効な治療法とする報告が少なくないが、本法の有効性に関してはさまざまな異論がある。また、DCMPの臨床において、遠隔期に再び心不全が増強することが問題点として指摘され、その原因として広背筋の変性、線維化による収縮能の低下が考えられている。本法の提唱者であるCarpentierらのDCMP(従来法)は、遠位部の広背筋を使用するため筋収縮力が弱い欠点がある。このことから本研究では、血行が良好で最も筋収縮力の強い近位部の広背筋を、神経切断遊離広背筋として用いる新しい心臓纏絡法を考案し、その心補助効果を従来法と比較検討した。

実験方法は、雑種成犬12頭を用い広背筋纏絡法によって2群に分けた。1群(対照群)：Carpentierらによる従来法で、基本的に広背筋の遠位部の外側部を用いて時計方向に心臓を纏絡し、胸背動静脈、神経を温存した。筋肉は心臓の短軸方向に平行に縫着し、胸背神経周囲の近位部筋肉に刺激電極は植え込み、右室に感知電極を植え込んだ。2群(遊離広背筋群)：広背筋を剥離し胸背動静脈、神経を切断したのち胸骨正中切開を行い、右内胸動脈と遊離広背筋の胸背動脈、右心耳と胸背静脈を吻合した。こうして作成した遊離広背筋を用い、厚く血行が豊富な広背筋の近位・中央部で心臓を纏絡した。広背筋刺激にはcardiomyostimulatorを用い、muscular burst frequency 50Hz、burst duration 120-200ms、myostimulation delay 23.4-40ms、pulse amplitude 5V、pulse width 0.4ms、心臓とは1:1同期とした。左室圧-容積曲線(P-V loop)から左室拡張末期容量(LVEDV)と左室仕事量(LVSW)を計算した。LVSWは、microsonometerを用い、左室圧測定にはMillerカテーテルを用いた。左室内容積(V)

の計算はellipsoidal shell modelを用い計算した。両群について、刺激時と非刺激時の心機能について比較検討した。

結果として1群では、広背筋刺激時、非刺激時でLVSWとLVEDVの変化はなかった。2群では、遊離広背筋の刺激によって有意にLVSWは増加し、LVEDVは減少した。

Carpentierらによる従来法のDCMPには、1) 筋収縮の方向が心臓の収縮方向とマッチしない。2) 筋収縮力の弱い遠位部の広背筋を使用する。3) 拡大した心臓を完全に纏絡するには広背筋の長さが不十分であるなどの欠点があるとされてきた。今回の実験でも、従来法では1) 広背筋の刺激時に心臓長軸は短縮するが、逆に短軸は延長する。2) 遠位部を使用するため、心臓を纏絡する広背筋は薄くて収縮力が弱く、またこれを栄養する側副血行路が剥離中切断されてしまうことが明らかになった。本研究の目的はCarpentierらによる従来法の欠点をカバーする広背筋纏絡法を確立することであり、神経切断遊離広背筋を用いることによって、厚く収縮力が良好な近位部の広背筋で、短軸方向に心臓全体を纏絡する方法を開発し、実験的にその効果を確認し得た。従来法よりもすぐれた心機能改善が得られる理由として、本法では、厚くて強い収縮力を有する広背筋起始部を用い、短軸方向での心臓纏絡が行われる一方、従来法ではこの部分が心臓を纏絡する部分と背部とのブリッジとしてしか使用されないため強い収縮力が得られないことが判明した。

以上の結果から、心臓の纏絡に血行が良好で筋肉の厚い広背筋が使用できる遊離広背筋によるDCMPは従来法よりも優れた心機能改善効果を期待できると結論した。

学位論文の公開発表に際して、副査の川口教授からは本方法を開発した経緯、広背筋への血流量、他の心不全治療との比較、副査の安田教授からは神経切断の影響、本法の技術上の問題点、主査の北畠教授からは広背筋の刺激条件の影響、本法の臨床応用への展望について等の質問があったが、申請者は豊富な実験結果と、蓄積された学識でもって、誠実に、かつ概ね適切に解答し得た。

心不全に対する外科治療の新たな方法を開発した本研究は、現在においても極めて予後不良である末期心不全の外科治療の展開に重要な寄与をしようるものと評価され、今後慢性実験を含めた研究の完成が期待される。

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鑽や学識も併せ申請者が博士（医学）を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。