

学 位 論 文 題 名

Effects of Free Latissimus Dorsi Dynamic Cardiomyoplasty on Left Ventricular Function

(遊離広背筋による代用心筋法の左室機能に対する効果)

学位論文内容の要旨

緒 言：Dynamic cardiomyoplasty (以下DCMP)は、重症心不全治療の一つで、有茎広背筋を数週間電気刺激し耐疲労性を獲得した上で不全心に纏絡し、心拍に同期させて電気刺激することで心補助をはかるCarpentierらの方法が用いられてきた。しかしこの方法では筋組織の菲薄な広背筋の末梢側を心臓に纏絡するという欠点があり、心補助効果を疑問視する報告もある。本研究で我々は広背筋中枢側の筋組織の豊富な部位を用いて心臓を纏絡する事で、より有効な心補助効果が得られると考え、胸背動静脈を切離、再建した遊離広背筋で心臓を纏絡する方法を考案し、左室の収縮能、拡張能を従来法と比較した。左心機能の評価には前負荷、後負荷の影響をほとんど受けない正確な指標を用いることが重要であり、収縮能の評価にはlinear preload recruitable stroke work (PRSW) 関係の傾きMw と、そのX軸切片V0を用い、拡張能の評価にはconstant of pressure decay (Tau)とpeak filling rate (PFR)を用いた。

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=6）：Carpentierらによる従来法で、胸背動静脈、神経を温存し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た。広背筋は心臓の短軸方向に平行に達し、胸背神経周囲の近位筋肉に刺激電極を植え込み、右室に感知電極を植え込んだ。2群（遊離広背筋群、n=6）：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、中央部で左室を、遠位部で右室を心室中隔に垂直になるように纏絡した。

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、バースト刺激頻度 50Hz、バースト時間 120-200ms、myostimulation delay 23.4-40ms、出力 5V、パルス幅 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15秒とした。左室圧-容量曲線(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、この両者の関係(preload recruitable stroke work relationship:PRSWR)とその式： $SW=Mw (LVEDV-V_0)$ より求めた傾きMwとV0を左室収縮力の指標とした。また、拡張能評価にはconstant of pressure decay (tau: τ)とpeak filling rate (PFR)を用いた。tauは左室圧P, dP/dt , PB(baseline P)から以下の式により表される： $dP/dt=(-1/\tau) \cdot (P-PB)$ 。peak filling rate (PFR)はある時間tの左室容量をV(t)としたときの関係式： $dV/dt=200 \cdot (-3 \cdot V(t-3)-2 \cdot V(t-$

2) - $V(t-1)+V(t+1)+2 \cdot V(t+2)+3 \cdot V(t+3))/28$ より得られたもののうち最大となる peak dV/dt とした. 圧-容量曲線は microsonometer を用いて測定した左室短軸(a) および長軸(b)と、Millerカテーテルにて測定した左室圧にて描いた. 左室内容積(V)の計算は ellipsoidal shell model (楕円モデル) を用い、 $V=\pi/6 \cdot a^2 b \cdot LVFWV$ (左室自由壁体積) として計算した. 両群について、広背筋纏絡前、広背筋纏絡後刺激時と非刺激時についてデータを取り、群間の検定には paired t-test を用い、連続データの検定には ANOVA を用いた.

結 果 : Mw は両群とも広背筋刺激により上昇した (Mw ; 1群 : 非刺激時、 59.1 ± 6.3 ; 刺激時、 $98.6 \pm 9.7 \text{ erg} \cdot \text{cm}^{-3} \cdot 10^3$; $p < 0.01$ 、2群 : 非刺激時、 66.0 ± 6.7 ; 刺激時、 $155 \pm 15.7 \text{ erg} \cdot \text{cm}^{-3} \cdot 10^3$; $p < 0.001$). また2群は1群に比較し有意に Mw を上昇させた ($p = 0.011$). V0 は両群とも刺激によって変化せず、両群間にも差はなかった. Tau は広背筋纏絡により両群とも上昇したが、広背筋刺激で変化せず、両群間にも差はなかった. (1群 : 纏絡前、 45.8 ± 6.0 ; 纏絡後非刺激時、 69.3 ± 10.3 ; 刺激時、 $72.3 \pm 13.9 \text{ msec}$; $p < 0.05$ 、2群 : 纏絡前、 50.0 ± 6.0 ; 纏絡後非刺激時、 61.8 ± 5.0 ; 刺激時、 $64.3 \pm 4.7 \text{ msec}$; $p < 0.05$). PFR は両群とも刺激によって変化せず、両群間にも差はなかった.

考 察 : Carpentier らによる従来の DCMP には、1) 筋収縮の弱い遠位部の広背筋を使用する. 2) 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. 3) 筋収縮の方向が心臓の収縮方向と一致しないなどの欠点があるとされてきた. 広背筋中枢側の血流は胸背動脈より栄養されるが、中央より末梢側は主に胸壁からの側副血行によって栄養されており、広背筋剥離中に側副血行が遮断され血流が不十分になる. 臨床側副血行の発達と電気刺激に対する耐疲労性獲得のために剥離後6-8週間の準備期間が必要とされているが、その後、末梢側では筋線維量が減少し、コラーゲンが増加する事が明らかになっており収縮力は急性期よりさらに減少していると考えられる. 広背筋がその最大張力を発揮するのは自然長の5%超までとされており、肥大した心筋を纏絡する際に、広背筋に過剰な張力を加えることは内因性の収縮力を減少させてしまう. また、著明な拡張を来した心臓に対しては広背筋の自然長自体が足りないことも知られている. 著者らの方法では広背筋の筋肉の厚い中枢側部分が左室を、末梢側が右室を包み、さらにその方向も心室中隔に垂直になるように調節できた. しかし、従来法では纏絡の方向の調節性に乏しく、左室に纏絡される部分は中央部以下の末梢側である. 以上の点より Carpentier らの従来法では、広背筋の収縮力は直接心臓の収縮を補助するよりむしろ、中枢側は収縮力の伝達部として作用し、末梢側は心臓を纏絡するだけの部位と考えられる. それに対し著者らの方法は、広背筋の収縮力を直接的かつ有効に心筋収縮補助に用いられる. このことが収縮力の指標である Mw がより大きいことの理由と考えられた. 収縮能の指標として PRSWR を用いた利点は前負荷の影響を最小にできるだけでなく、左室拡張末期圧を用いなかったことで虚血、心膜、周囲の広背筋による影響を防ぐことができ、さらに心拍数や心臓の形態の変化を無視することができるためであった. 著者らの方法では、より厚い筋肉で心臓を纏絡する事になり、心臓の拡張障害を来す恐れがあった. 実際広背筋纏絡により tau の上昇を示し拡張能の低下を認めたが、従来法と比較して差はなかった. 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で収縮能の増強効果を確認し得た. 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出来るとする報告もある。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らによる従来の方法との左室収縮能、拡張能に及ぼす効果を比較検討した。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収縮能改善効果を示し、拡張能障害は従来法と同様であることが正確な指標を用いた検索で明らかになった。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 北 畠 顕

副 査 教 授 川 口 秀 明

副 査 教 授 安 田 慶 秀

学 位 論 文 題 名

Effects of Free Latissimus Dorsi Dynamic Cardiomyoplasty on Left Ventricular Function

(遊離広背筋による代用心筋法の左室機能に対する効果)

Dynamic cardiomyoplasty (以下DCMP)は、心不全治療の一つで、有茎広背筋を不全心に纏絡し、心拍に同期させて電気刺激することで心補助をはかるCarpentierらの方法が用いられてきた。しかしこの方法では筋組織の菲薄な広背筋の末梢側を心臓に纏絡するという欠点がある。本研究では広背筋中枢側を用いて心臓を纏絡する事で、より有効な心補助効果が得られると考え、胸背動静脈を再建した遊離広背筋で心臓を纏絡する方法を考案し、左室の収縮能、拡張能を前負荷、後負荷の影響をほとんど受けない正確な指標を用いて従来法と比較した。

雑種成犬12頭を2群に分けた。1群 (n=6) : Carpentierらによる従来法で、胸背動静脈神経を温存し、広背筋は心臓の短軸方向に平行に逢着した。2群 (遊離広背筋群、n=6) : 胸背動静脈、神経を切断したのち右内胸動脈と胸背動脈、右心耳と胸背静脈を吻合した。遊離広背筋の近位、中央部で左室を、遠位部で右室を心室中隔に垂直になるように纏絡した。

両群とも同一プロトコールによる刺激を行い、バースト刺激頻度 50Hz、バースト時間 120-200ms、myostimulation delay 23.4-40ms、出力 5V、パルス幅 0.4ms、心臓とは1:1同期とした。左室拡張末期容量 (LVEDV) と左室仕事量 (SW) から得られる両者の関係式: $SW = Mw(LVEDV - V_0)$ より求めた傾き Mw と V_0 を左室収縮力の指標とした。拡張能評価にはconstant of pressure decay (τ : τ) と peak filling rate (PFR)を用いた。 τ は以下の式により表される: $dP/dt = (-1/\tau) \cdot (P - P_B)$. peak filling rate (PFR)はある時間 t の左室容量を $V(t)$ としたときの関係式: $dV/dt = 200 \cdot (-3 \cdot V(t-3) - 2 \cdot V(t-2) - V(t-1) + V(t+1) + 2 \cdot V(t+2) + 3 \cdot V(t+3))/28$ より得られたもののうち最大となる peak dV/dt とした。圧-容量曲線はmicrosonometerを用いて測

定した左室短軸 (a) および長軸 (b) と、Millerカテーテルにて測定した左室圧にて描いた。左室内容積 (V) の計算は楕円モデルを用い、 $V = \pi/6 \cdot a^2 b \cdot LVFWV$ (左室自由壁体積) として計算した。両群について、広背筋纏絡前、広背筋纏絡後刺激時と非刺激時についてデータを取り、群間の検定にはpaired t-testを用い、連続データの検定にはANOVAを用いた。

Mwは両群とも広背筋刺激により上昇した (Mw; 1群: 非刺激時、 59.1 ± 6.3 ; 刺激時、 $98.6 \pm 9.7 \text{ erg} \cdot \text{cm}^{-3} \cdot 10^3$; $p < 0.01$ 、2群: 非刺激時、 66.0 ± 6.7 ; 刺激時、 $155 \pm 15.7 \text{ erg} \cdot \text{cm}^{-3} \cdot 10^3$; $p < 0.001$)。また2群は1群に比較し有意にMwを上昇させた

($p = 0.011$)。V0は両群とも刺激によって変化せず、両群間に差は無かった。Tauは広背筋纏絡により両群とも上昇したが、広背筋刺激で変化せず、両群間にも差はなかった。(1群: 纏絡前、 45.8 ± 6.0 ; 纏絡後非刺激時、 69.3 ± 10.3 ; 刺激時、 $72.3 \pm 13.9 \text{ msec}$; $p < 0.05$ 、2群: 纏絡前、 50.0 ± 6.0 ; 纏絡後非刺激時、 61.8 ± 5.0 ; 刺激時、 $64.3 \pm 4.7 \text{ msec}$; $p < 0.05$)。PFRは両群とも刺激によって変化せず、両群間にも差は無かった。

Carpentierらによる従来法には、筋収縮の弱い末梢部の広背筋を使用する。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などの欠点があるとされてきた。広背筋末梢側は主に胸壁からの側副血行によって栄養されており、広背筋剥離中に側副血行が遮断され血流が不十分になる。また耐疲労性獲得のための6-8週間の準備期間の後、末梢側では筋線維量の減少とコラーゲンの増加が知られており、収縮力は急性期よりさらに減少していると考えられる。広背筋が最大張力を発揮するのは自然長の5%超までとされており、肥大した心筋を纏絡する際に、広背筋に過剰な張力を加えることは内因性の収縮力を減少させてしまう。これらの点より従来法における、広背筋の中枢側を収縮力の伝達部用いるよりも、遊離広背筋の収縮力を直接的かつ有効に心筋収縮補助に用いることがMwをより増加させたことの理由と考えられた。遊離広背筋では厚い筋肉で心臓を纏絡する事になり、実際tauの上昇を示し拡張能の低下を認めたが、従来法と比較して差はなかった。本研究の目的は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、収縮能の増強効果を確認し得た。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などの限界がある。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。

遊離広背筋による新しいDCMP法を開発し、Carpentierらによる従来の方法との左室収縮能、拡張能に及ぼす効果を比較検討した。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収縮能改善効果を示し、拡張能障害は従来法と同様であることが正確な指標を用いた検索で明らかになった。