

内容要旨目次

主論文

Novel Model of Pulmonary Artery Banding Leading to Right Heart Failure in Rats

(ラットにおける新しい肺動脈絞扼右心不全モデル)

平田昌敬、逢坂大樹、新井禎彦、奥山倫宏、樽井 俊、小林純子、
笠原真悟、佐野俊二

BioMed Research International 2015 (ID753210) : 1-10 , 2015

主論文

Novel Model of Pulmonary Artery Banding Leading to Right Heart Failure in Rats

(ラットにおける新しい肺動脈絞扼右心不全モデル)

【緒言】

先天性心疾患の治療、手術の進歩により成人まで生存する複雑心奇形の患者は増加している。しかし、手術がたとえ成功したとしても、右心室が体圧系を担保しているような単心室などの複雑心奇形の患者などにおいては、はじめは右心室肥大などで担保されたとしても、長期間の右心室への圧負荷により、心機能が破たんし、心不全となり予後に悪影響がもたらされる。臨床的に右心室線維化と右心室の機能の相関すると言われていたが、肥大により担保されている時期から心不全へ破綻する状態へのメカニズムを解明する研究などは、患者においては侵襲性の問題などがあり、困難である。さらに細胞治療などを含めた新しい治療法などにおいても、ラットのような動物実験は、心機能や心肥大などを含めた病態モデルとして広く扱われてきた。右心不全モデルに関しては、肺動脈を絞扼することで圧負荷をかけることにより右心不全を誘導し作成する実験が多くなされてきた。従来の方法は、主肺動脈に針を沿わせ、いったんその針とともに縛り、縛った後でその針を抜き去るという方法で、部分的に主肺動脈を絞扼させる方法であるが、出血や肺動脈血栓、突然死など多くの問題点がある。そこで我々は、手術で用いる血管結紮用のクリップとストッパーをつけたアプライヤーを用いて、クリップを半閉鎖した状態で主肺動脈の絞扼を試み、従来法との比較検討をした。

【材料と方法】

8週の雄のSDラット(240-260g)も用いて比較検討した。腹腔内にペントバルビタール(50mg/kg)とキシラジン(5mg/kg)を投与し全身麻酔下に挿管し、左第4肋間アプローチにて開胸し主肺動脈を露出、剥離し施行した。

従来法：肺動脈部分結紮法

18G針を主肺動脈に沿わせて完全に結紮し18G針を抜去する。18G針の周径分まで狭窄を作成する方法

肺動脈ハーフクリップ法

エチコン社製の血管結紮用アプライヤーに、ほぼ18G針の外周径から計算した断面積になるように半閉鎖クリップを作成できるように、ストッパーをつけ、主肺動脈を絞扼した。

疑似手術：肺動脈剥離まで行い、閉胸した。比較対象とした。

それぞれの皮切から閉創までの手術時間、手術死亡、術後回復時間(抜管から自由に歩行するまでの時間)を比較した。

エコー評価：右心系評価として、右室の圧負荷の情報として肺動脈流速PAV、右室拡大の指標として右室流出路RVOTD、室内容量RVDd、右室肥大の指標として壁RVWT、右室左室壁比RVPW/LVPW、右心不全の指標として三尖弁輪収縮期移動距離(TAPSE)、を評価した。さらに左心系の評価として左室駆出率LVFSや壁LVPWT、中隔壁IVST、室内容量LVDdの評価も行った。

形態・組織学的評価として4週目と8週目に心臓を摘出し、心筋重量（左室、右室、体重比の比較）や、壁の肥大の程度、線維化の程度（Masson's trichrome 染色で青色の範囲を全体から割合を算出）を比較検討した。

【結果】

手術時間は肺動脈部分結紮法より肺動脈ハーフクリップ法の方が有意に短時間であり、術後の回復時間も肺動脈ハーフクリップ法の方が早かった。また、手術死亡率も肺動脈ハーフクリップ法の方が低く、総じて手術の難易度から考えると、肺動脈ハーフクリップ法の方が容易であると考えられた。

エコー上、左室機能については、心収縮、左室壁の厚さなど有意差を認めなかった。肺動脈ハーフクリップ群において肺動脈流速が有意に速く、右心室の拡大も、有意に大きかった。右心不全の程度を評価する三尖弁輪収縮期移動距離（TAPSE）において肺動脈ハーフクリップ群の方が有意に低かった。付随データとして、肺動脈ハーフクリップ群において、5週以降で下大静脈の拡大や三尖弁逆流、胸水が生じたのに対して、肺動脈部分結紮群ではあまり認めなかった。さらに、肺動脈ハーフクリップ群より肺動脈部分結紮群の方がデータのばらつきが大きかった。

形態、組織学的において、両群ともに、右心室壁の重量が重くなり、右室肥大を示した。心筋細胞も両群ともに肥大を示した。両群間に有意差は認めなかった。線維化については、4週目までは両群間に有意差は認めなかったが、8週目では、肺動脈ハーフクリップ群が有意に広範囲となっていた。

まとめると、肺動脈ハーフクリップ法は、肺動脈部分結紮法と比較して、安定して圧負荷がかかり、右室壁の線維化を引き起こし、心不全を誘導すると考えられた。

【考察】

心不全をターゲットとして重要となってくるのは、症状や、心機能の客観的な指標である。動物実験において、息切れや全身倦怠感などの心不全の症状を量的に評価することは困難である。客観的指標として考えられるのは、拡張期圧や線維化の程度である。さらに心嚢液や胸水、腹水などである。本研究において、客観的指標として、線維化の程度やエコーによる評価を示した。

左心不全については多くの研究がなされているが、右心不全についての研究はあまり進んでいない。しかし、左心不全患者において、右室機能が予後を規定する独立因子であるとも言われている。また、進行性の慢性閉塞性肺疾患の5～10%の患者は重度の肺高血圧にさらされ、右心不全のため進行性に悪化し死亡すると言われている。先天性心疾患に限らず、右室機能の解明や病態の理解のために右心不全のモデルを作成することは重要である。右心不全の動物実験モデルは、モノクロタリンや、肺動脈絞扼する従来法によって確立されてきた。しかし、モノクロタリンは、エンドセリンのようなホルモンに変化を及ぼし、人間での肺高血圧、右心不全モデルを純粋に理解する際に相関しないとの意見もある。肺動脈絞扼術はそのような副作用を除外できる。しかし、従来の肺動脈部分結紮法では、結紮する際に糸が緩むこともあり、すべてが同じように絞扼できている保証に疑問が残り、さらに手技は煩雑である。その結果が、本データのばらつきになったとも考えられる。また、肺動脈部分結紮法では、25%が右室肥大を示さなかったとの報告もある。本法では、チタン製クリップを用いており、そのような不安要素を省くことができ、実際に、客観的な指標ともなる胸水や三尖弁逆流なども肺動脈ハーフクリップ群で多く認めた。

我々が知る限り、本法、従来法との比較をした報告は初めてである。本法は、非常に容易で、術後の回復も早く、手術死亡も少ない。また、本法を応用すれば、さまざまな絞扼の程度を調整することが可能である。また、今回の実験では行っ

ていないが、クリップは外すことも可能であり、今後、さまざまな右心不全の程度における実験が可能で、肺動脈狭窄を解除し圧負荷を取り去ることで右心不全の線維化が改善するかなどの実験も可能となる。

最近の研究で、肺動脈絞扼のみでは心機能や線維化に影響はなく、右心不全は生じないとの報告があったが、本法を用いれば、右室拡大や右心肥大だけでなく三尖弁逆流や胸水、心嚢液が生じる右心不全モデルを作成することは可能である。

肺高血圧症において左室の退縮を示唆する報告があったが、われわれの実験では傾向を示すデータは認めたが、有意差は認めなかった。

【結論】

本研究において、肺動脈絞扼によるラットの右心不全モデルの作成において、半閉鎖クリップを用いた方法は、従来の部分結紮による手技に比べ再現性があり、簡易であり、有効である。