

論文要旨

Left Ventricular Outflow Tract Obstruction Provoked by Catecholamine in Acute Myocardial Infarction: Mechanistic Insights from an Animal Experiment

〔 急性心筋梗塞症でカテコラミン使用中に出現する
左室流出路閉塞の機序 —動物モデルでの検討— 〕

志 岐 健三郎

【背景】

急性心筋梗塞症例において、カテコラミン使用中に著明な左室流出路閉塞が出現し、血行動態を悪化させることが報告されている。左室流出路閉塞の代表例ともいえる肥大型閉塞性心筋症では、1) 心筋肥大に伴う乳頭筋の前方への位置異常と弁尖が異常に長いことによる僧帽弁前尖の余剰、2) 僧帽弁後尖の余剰や 3) 腱索緊張の減少などが僧帽弁収縮期前方運動(SAM)および左室流出路閉塞に関与すると報告されている。しかしながら、カテコラミン使用中の急性心筋梗塞例には心筋肥大はないので、その左室流出路閉塞の機序は不明である。前壁中隔急性心筋梗塞症にカテコラミンを使用すると、過剰に亢進した左室後壁基部収縮が、僧帽弁輪径を短縮させ、僧帽弁尖の余剰を伴う僧帽弁収縮期前方運動(SAM)および左室流出路閉塞を出現させる可能性がある。本研究の目的は、前壁中隔心筋梗塞を作成しカテコラミンを投与した動物モデルにおいて弁輪径の短縮と左室流出路閉塞の関連を検討することである。

【方法】

成犬 24 頭を麻酔し、人工呼吸を施行し、開胸後、左前下行枝近位部を結紮し、前壁中隔梗塞を作成した。梗塞作成 30 分後より、ドブタミン点滴静注を $10 \mu\text{g/kg/分}$ より開始し、段階的に $40 \mu\text{g/kg/分}$ まで増量した。ドプラ心エコー法により左室流出路圧較差(LVOT PG)を計測し、 30 mmHg を越えたものを有意な左室流出路閉塞とした。また、左室長軸断層像で、後壁基部の収縮期壁厚増加と収縮中期の僧帽弁輪前後径を計測した。左室流出路閉塞群と非流出路閉塞群の間で、LVOT PG・後壁基部の収縮期壁厚増加および僧帽弁輪前後径を

比較し、それぞれの因子間の関連を検討した。

【結 果】

- 1) 梗塞を作成しドブタミンを投与した24頭中13頭で僧帽弁収縮期前方運動(SAM)による左室流出路閉塞($PG > 30 \text{ mmHg}$)が認められ、11頭では認められなかった(圧較差: 56 ± 20 vs. $11 \pm 2 \text{ mmHg}$, $p < 0.001$)。
- 2) 左室流出路閉塞群では非閉塞群に比べ、左室後壁基部の収縮期壁厚増加が有意に増加し($+6 \pm 2$ vs. $+4 \pm 2 \text{ mm}$, $p < 0.01$)、僧帽弁輪前後径は有意に短縮した(9 ± 1 vs. $13 \pm 1 \text{ mm}$, $p < 0.01$)。
- 3) 左室流出路圧較差は、後壁基部の収縮期壁厚増加と有意に相関し($r^2 = 0.45$, $p < 0.01$)、僧帽弁輪前後径の短縮とも有意に相関した($r^2 = 0.75$, $p < 0.001$)。
- 4) 重回帰分析により、僧帽弁輪前後径の短縮が唯一の独立した左室流出路閉塞(圧較差)の決定因子であった。

【考察】

前壁中隔急性心筋梗塞症にカテコラミンを使用すると左室流出路閉塞が出現する臨床例が報告されているが、本研究でも前壁中隔急性心筋梗塞にドブタミンを投与すると高率に左室流出路閉塞が誘発された。また、閉塞性肥大型心筋症では、僧帽弁尖接合点より遠位の余剰弁尖が過剰となることが示唆されている。本実験では、前壁中隔梗塞後のドブタミン使用により誘発された左室流出路閉塞は、収縮期僧帽弁前方運動を認め、左室後壁の収縮期壁厚増加が強いほど高度であり、また僧帽弁輪前後径が短縮するほど強くなる傾向が認められた。前壁中隔心筋梗塞発症後の左室後壁の過剰運動がドブタミンにより一層増強され、僧帽弁輪前後径が縮小し、僧帽弁尖接合点より遠位の余剰弁尖が過剰となる。その結果、収縮期僧帽弁前方運動(SAM)および左室流出路閉塞が誘発されると解釈することができる。したがって、前壁中隔急性心筋梗塞発症後カテコラミン使用中に出現する左室流出路閉塞は僧帽弁尖接合点より遠位の余剰弁尖の過剰が関与していることが示唆された。

【結語】

急性前壁中隔梗塞においてカテコラミン使用中に誘発される左室流出路閉塞は、後壁基部の運動亢進に伴う僧帽弁輪径の短縮と密接に関連している。

(Journal of Echocardiography Vol.3, No.2 2005 年 掲載)

論文審査の要旨

報告番号	医研第629号	氏名	志岐 健三郎
審査委員	主査	川平 和美	
	副査	上村 裕一	坂田 隆造

Left Ventricular Outflow Tract Obstruction Provoked by Catecholamine in Acute

Myocardial Infarction: Mechanistic Insights from An Animal Experiment

(急性心筋梗塞後のカテコラミン使用中に出現する左室流出路閉塞の機序
— 動物モデルでの検討—)

前壁中隔の急性心筋梗塞症例において、カテコラミン使用中に著明な左室流出路閉塞が出現し、血行動態を悪化させることが報告され、問題視されている。そうした症例では、左室肥大や僧帽弁尖の異常もなく、閉塞性肥大型心筋症と異なった左室流出路閉塞の機序が予想される。カテコラミンにより、過剰に亢進した左室後壁基部収縮が、僧帽弁輪前後径を短縮させ、僧帽弁尖の余剰を伴う僧帽弁収縮期前方運動 (SAM : Systolic Anterior Motion) および左室流出路閉塞を出現させる可能性がある。本研究の目的は、前壁中隔梗塞の動物モデルにカテコラミンを投与し、左室流出路閉塞と左室後壁基部収縮や僧帽弁輪前後径の短縮との関連を検討することである。

雑種成犬 24 頭を用いて、麻酔開胸後、左前下行枝近位部を結紮し、前壁中隔梗塞モデルを作成した。梗塞作成 30 分後より、ドブタミン点滴静注を開始し、段階的に $40 \mu\text{g/kg/分}$ まで増量し、ドプラ心エコー法により左室流出路圧較差 (PG : Pressure Gradient) を計測し、30 mmHg を越えたものを有意な左室流出路閉塞とした。また、左室長軸断面像で、後壁基部の収縮期壁厚増加と収縮中期の僧帽弁輪前後径を計測した。左室流出路閉塞群と非閉塞群の間で、左室流出路圧較差・後壁基部の収縮期壁厚増加および僧帽弁輪前後径を比較した。

本研究で得られた知見は以下の通りである。

- 1) 梗塞を作成しドブタミンを投与した 24 頭中 13 頭で僧帽弁収縮期前方運動 (SAM) による左室流出路閉塞 (PG>30 mmHg) が認められ、11 頭では認められなかった (PG: 56 ± 20 vs. 11 ± 2 mmHg, $p < 0.001$)。
- 2) 左室流出路閉塞群では非閉塞群に比べ、左室後壁基部の収縮期壁厚増加が有意に増加し (6 ± 2 vs. 4 ± 2 mm, $p < 0.01$)、僧帽弁輪前後径は有意に短縮した (9 ± 1 vs. 13 ± 1 mm, $p < 0.01$)。
- 3) 左室流出路圧較差は、後壁基部の収縮期壁厚増加と有意に相関し ($r^2 = 0.45$, $p < 0.01$)、僧帽弁輪前後径の短縮とも有意に相関した ($r^2 = 0.75$, $p < 0.001$)。
- 4) 重回帰分析により、僧帽弁輪前後径の短縮が唯一の独立した左室流出路閉塞 (圧較差) の決定因子であった。

本実験では、前壁中隔梗塞発症後のドブタミン使用により誘発された左室流出路閉塞は、収縮期僧帽弁前方運動によるものであり、左室後壁基部の収縮期壁厚増加が強いほど高度であり、また僧帽弁輪前後径が短縮するほど強くなる傾向が認められた。前壁中隔心筋梗塞発症後の左室後壁の過剰運動が、ドブタミンにより一層増強され、僧帽弁輪前後径が縮小し、僧帽弁尖接合点より遠位の余剰弁尖が過剰となる。その結果、SAM および左室流出路閉塞が誘発されると解釈できる。

本研究は、急性前壁中隔梗塞発症後にカテコラミンを使用することにより出現する左室流出路閉塞が、後壁基部の運動亢進に伴う僧帽弁輪前後径の短縮と密接に関連していることを報告したもので、その機序を明らかにするものである。よって、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

報告番号	医研第629号	氏名	志岐 健三郎
審査委員	主査	川平 和美	
	副査	上村 裕一	坂田 隆造

主査および副査の3名は、平成18年7月19日、学位請求者 志岐 健三郎 に対して論文の内容について質疑応答を行うと共に、関連事項について試問を行った。具体的には以下のような質疑応答がされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

- 【質問1】 この動物実験では左室流出路閉塞を誘発するのに $40 \mu\text{g/kg/min}$ と大量のドブタミンを投与していますが、犬の場合は大量投与の必要がありますか？
- [回答] 文献的にも左室流出路閉塞を犬で誘発するには大量のドブタミン投与を要していて、本実験でもそれに準じました。
- 【質問2】 この実験で誘発された左室流出路閉塞や僧帽弁の収縮期前方運動 SAM は、ドブタミン以外のカテコラミンでも誘発されますか？
- [回答] 例えばイソプロテレノール等の他のカテコラミンでも誘発された報告があります。
- 【質問3】 僧帽弁の収縮期前方運動 SAM に関して、後壁基部の壁運動亢進が原因としていますが、後壁基部だけが特異的に亢進しているのですか？それとも他の部分も全体的に壁運動は亢進しているのですか？
- [回答] 本実験は、前壁中隔梗塞を作成しているので、特に後壁基部の壁運動が亢進して僧帽弁の収縮期前方運動 SAM を誘発していると考えます。
- 【質問4】 臨床的には、左室流出路閉塞と急性心筋梗塞の大きさとの関連が検討されていますか？
- [回答] 臨床例の検討では、梗塞が小さくても大きくても左室流出路閉塞が誘発された報告があります。重要なのは心筋梗塞の大きさではなく、梗塞部位が前壁中隔や心尖部であり左室後壁基部の壁運動亢進の下地があることであると考えます。
- 【質問5】 左室流出路閉塞の出現している例と出現しない例の違いは、梗塞サイズですか、それとも、他に別の因子がありますか？
- [回答] 左前下降枝の近位部を全ての動物で結紮しているので、梗塞サイズに大きな違いはないと考えます。本実験の結果から考えると、後壁基部壁運動の亢進が左室流出路閉塞の出現している例と出現しない例で違いますので、ドブタミンに対する後壁基部の反応の違いが、左室流出路閉塞の有無に関わっていると考えます。
- 【質問6】 臨床例の心エコー画像を見ると、中隔の収縮で流出路閉塞をきたしているようにも見えますが、これが左室流出路閉塞の原因とは考えられないですか？
- [回答] この画像では、心室中隔の肥大と左室流出路への突出があり、さらに僧帽弁が前に移動して収縮期前方運動 SAM を出現させていますので、左室流出路閉塞の原因は心室中隔肥大と SAM の両方と考えます。
- 【質問7】 他の動物ではなく、なぜ犬を用いて左室流出路閉塞の実験を行ったのですか？
- [回答] 他の動物でも左室流出路閉塞の実験は可能と思われましたが、当教室では左室流出路閉塞の実験に犬を用いた実績がありましたので、それに準じました。
- 【質問8】 なぜ、急性心筋梗塞のモデルを用いたのですか？
- [回答] 急性心筋梗塞後にカテコラミンを使用し、左室流出路閉塞を合併して、血行動態を悪化する症例が報告されており、こうした臨床例に観察される血行動態悪化の機序を探るため、本実験を行いました。
- 【質問9】 急性心筋梗塞があると、ドブタミン投与を行った時に僧帽弁の収縮期前方運動 SAM が生じやすいということがありますか？
- [回答] 前壁中隔梗塞があるとドブタミン投与時に SAM が生じやすいという可能性はありますが、そのような検討は行っておりません。
- 【質問10】 急性前壁中隔梗塞では駆出血流の方向が変わって、僧帽弁が drag force を受けやすくなるということがありますか？
- [回答] 閉塞性肥大型心筋症では、心室中隔が左室流出路にせり出し駆出血流の方向が変化しているため drag force が僧帽弁尖を押し出しやすくなっているとする報告があります。しかし、急性心筋梗塞に生じた左室流出路閉塞での駆出血流や drag force の方向が変わるかどうかに関しては検討されていません。これも今後の課題と思われます。

最終試験の結果の要旨

- 【質問 11】 弁形成術で、弁輪の前後径を2cm 以下に縮める例でも、術後に SAM を生じた例は、ほとんどありません。この実験での僧帽弁輪前後径が縮小するほど SAM が生じやすいという結論と一致しないのではありませんか？
- 【回答】 僧帽弁形成術で、弁輪の前後径を短くしても通常 SAM が生じないのは、乳頭筋の位置が正常で僧帽弁尖が正常に牽引されている(tethering を受けている)ためと思われます。余剰弁尖が tethering を受けず、自由に動ける状態である時には SAM が誘発されと考えます。
- 【質問 12】 左室流出路閉塞誘発群と非誘発群では、拡張期の僧帽弁の位置に上下方向の差はないのですか？
- 【回答】 閉塞性肥大型心筋症例では、拡張後期に僧帽弁接合が前方に位置して SAM の誘因になっていると考えます。上下方向にも接合の位置異常があるかもしれませんが、報告されておりません。
- 【質問 13】 左室流出路閉塞誘発群と非誘発群間で、ドブタミン投与前の左室駆出率には差がありませんが、p 値が 0.05 に近くないですか？
- 【回答】 有意差はなく、p 値も 0.18 でした。
- 【質問 14】 梗塞作成 30 分後にドブタミンを開始していますが、30 分とした理由は何でしょうか？
- 【回答】 冠動脈結紮直後、心室細動等の合併があり、その対処を行い血行動態を安定させるのに 30 分ほどの時間を要しました。
- 【質問 15】 実際の臨床例で、ドブタミンで左室流出路閉塞を起こしやすい時期はありますか？
- 【回答】 心筋梗塞発症後早期に出現しますが、早期の中のいつぐらいが危険性が高いという報告はされていません。
- 【質問 16】 後壁梗塞でもドブタミン投与により SAM は起こりますか？
- 【回答】 臨床例の報告は、殆んど前壁中隔梗塞で出現しており、後壁梗塞で SAM が出現した報告は、検索した限りではありません。理論的にも後壁梗塞では、乳頭筋が外側へ変位しやすく tethering が亢進する可能性があり、SAM は起きにくいと考えます。
- 【質問 17】 左室流出路閉塞誘発群の左室駆出率は、ドブタミン投与前が 42%，投与後が 55%で、非誘発群では、ドブタミン投与前 48%，投与後 50%となっています。誘発群と非誘発群では、ドブタミンに対する反応性が異なっていると考えてよいでしょうか？
- 【回答】 その統計や検討は行っておりませんが、御指摘の通り両群間でドブタミンに対する壁運動の反応が異なっており、誘発群の方がドブタミンに対する反応が良い可能性があると考えます。

以上の結果から、3 名の審査委員は本人が大学院博士課程修了者としての学力と識見を十分に具備しているものと判断し、博士(医学)の学位を与えるに足る資格をもつものと認めた。