

氏名	元木 康一郎 (もと き こういちろう)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医 第 8 4 5 号
学位授与の日付	平成 17 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	発作性心房細動患者における肺静脈のイソプロテレンールに対する反応
論文審査委員 (主査)	教授 石川 欽 司
(副主査)	教授 佐賀 俊彦
(副主査)	教授 古田 格

## 論文内容の要旨

### 【研究の目的】

肺静脈由来の異所性興奮が発作性心房細動 (Paroxysmal atrial fibrillation : PAF) の発症に関与することが報告されている。さらに最近では肺静脈は PAF の発症にのみ関与するのではなく、PAF を維持させる基質 (substrate) としても重要な役割を果たすことが示唆されている。しかしこれまでの肺静脈の電気生理学的特性はその構造の多様さから、興奮伝導の異方向性様式に言及したものが主であり、自律神経系への肺静脈の関与はほとんど明らかにされていない。そこで我々は PAF の既往をもつ患者ともたない患者において、交感神経刺激薬であるイソプロテレンール (isoproterenol : ISP) に対する肺静脈の反応性の相違を検討した。

### 【方法】

PAF 患者 10 例 (PAF 群) と非 PAF 患者 10 例 (control 群) に対し電気生理学的検査を施行。両上肺静脈 (left superior pulmonary vein : LSPV と right superior pulmonary vein : RSPV) 及び左心房 (left atrium : LA) の有効不応期 (effective refractory period : ERP) 及び肺静脈-左房間の伝導時間を無投薬下と ISP 投与下にて測定した。

### 【結果】

無投薬下において、control 群、PAF 群共に各部位で ERP に有意な短縮を認めなかった。ISP 投与下において、肺静脈の ERP は PAF 群にて LA の ERP と比し有意に短縮していたが (LSPV :  $120 \pm 58$ , RSPV :  $158 \pm 32$  vs LA :  $191 \pm 22$ ms, それぞれ  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ )、control 群では認めなかった。control 群と PAF 群の ERP の比較では、無投薬下では両上肺静脈の ERP に有意な短縮を認めなかったが、ISP 投与下では、PAF 群の肺静脈で有意に ERP の短縮を認めた (LSPV :  $194 \pm 27$  vs  $120 \pm 58$ ms,  $P < 0.01$ ; RSPV :  $205 \pm 11$  vs  $158 \pm 32$ ms,  $p < 0.001$ )。肺静脈-左房間伝導時間は ISP 投与後に、最短の期外刺激時の伝導時間において、PAF 群で有意に延長していた (LSPV :  $125 \pm 24$  vs  $209 \pm 67$ ms,  $P < 0.01$ ; RSPV :  $106 \pm 26$  vs  $164 \pm 70$ ms,  $P < 0.05$ )。

### 【考察】

PAF の患者では、両上肺静脈における ISP に対する特異的な反応がみられた。PAF 患者における ISP 投与後の肺静脈内の ERP の短縮と伝導時間の延長は、非 PAF 患者と比べ、肺静脈内の micro reentry の形成を容易とし、肺静脈の不整脈源性を増強するものであり、PAF の維持に重要な役割を果たすと考えられた。

### 【結論】

本研究において、PAF 患者の両上肺静脈の交感神経刺激に対する感受性の亢進がはじめて明らかになった。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2004 年 月 日 公表予定	出版物名 近畿大学医学雑誌 第 29 卷 第 3 号
	公 表 内 容	2004 年 月 日 発行予定
	全 文	

### 論文審査結果の要旨

本論文は、発作性心房細動 (paroxysmal atrial fibrillation: PAF)の既往を持つ患者の肺静脈が持たない患者に比べ、交感神経刺激に対して、特異な反応を呈することを明らかとしたはじめての報告であり、学位授与に値すると評価されたものである。

肺静脈由来の異所性興奮が PAF の発症に関わることが報告されている。さらに最近では肺静脈は PAF の発症にのみ関与するのではなく、PAF を維持させる基質としても重要な役割を果たすことが示唆されている。しかしこれまでの肺静脈の電気生理学的検討に関する研究は、肺静脈における心房筋線維束の形態の複雑性による、興奮伝導の異方向性様式に言及したものが主であった。

PAF の発症と維持に関しては自律神経系の関与が強く影響することは古くから証明されているが、肺静脈の自律神経興奮変化時における研究に対する報告はないとされている。そこで本論文の研究は PAF の既往をもつ患者ともたない患者において、自律神経刺激薬として、交感神経作動薬であるイソプロテレノール (isoproterenol: ISP) に対する肺静脈の電気生理学的反応性の相違の検討を目的として、展開したものである。

PAF の既往を持つ患者 10 例 (PAF 群) と PAF の既往を持たない患者 10 例 (control 群) に対し心臓電気生理学的検査を施行。PAF 群は PAF に対するカテーテルアブレーションを同時に施行した患者群であり、control 群は他の頻脈性不整脈及び心房中隔欠損症のため心臓カテーテル検査を要した患者

群であった。両群ともに、心房中隔経路にて左心系に電極カテーテルを挿入、留置し、左上肺静脈 (left superior pulmonary vein: LSPV) と右上肺静脈 (right superior pulmonary vein: RSPV) 及び左心房 (left atrium: LA) の有効不応期 (effective refractory period: ERP) 及び肺静脈-左房間の伝導時間を無投薬下と ISP 投与下にて測定した。無投薬下において、control 群、PAF 群共に全ての部位で ERP に有意な短縮を認めなかった。ISP 投与下において、両肺静脈の ERP は PAF 群にて LA の ERP に比し有意に短縮していたが、control 群では認めなかった。control 群と PAF 群の ERP の比較では、無投薬下では両上肺静脈の ERP に有意な短縮を認めなかったが、ISP 投与下では、PAF 群の肺静脈で有意に ERP の短縮を認めた。肺静脈-左房間伝導時間は ISP 投与後に、肺静脈からの最短の期外刺激時における、最長の肺静脈-左房間伝導時間において、control 群と比べ、PAF 群で有意に延長していた。また ISP 投与前後における ERP の短縮量は LSPV においてのみ、control 群と比べ、PAF 群において有意に大きい傾向を認めた。PAF の患者では、両上肺静脈における ISP に対する特異的な反応がみられた。

本研究のように、ISP 投与後の肺静脈における ERP の短縮と伝導時間の延長は、不応期と伝導速度の積で規定される伝導の wave length が短縮することを意味する。Random reentry である PAF は、wave length と同じ長さの回路で興奮の旋回が可能であり、wave length が短いほど狭小な部位での reentry が可能となる。これらの反応は非 PAF 患者と比べ、

PAF 患者の肺静脈内の micro reentry の形成を容易とし、肺静脈の不整脈源性を増強するものであり、PAF の維持に重要な役割を果たすと考えられた。また、左右肺静脈における自律神経分布の相違の可能性も明らかにされた。通常、右肺静脈の前面には迷走神経遊離終末を有する脂肪組織が位置している。それに対して、左肺静脈の近傍には Marshall 靭帯、Marshall 静脈が存在しており、これらの組織は交感神経活動に対して感受性が高いと言われている。このような解剖学的背景から、左心房の左側、左肺静脈は交感神経優位であることが予想されていたが、この研究は人において、薬物負荷にて左肺静脈の交感神経活動の優位性を証明している画期的なものとなった。

以上のように、本研究により、PAF 患者の両上肺静脈の交感神経活動に対する感受性の亢進がはじめて明らかになった。またこの反応は左肺静脈においてより顕著であることも証明された。これらの結果は PAF の持続に関する病態解明について、新たな知見が加わるものと考えられ、学術的にも、実臨床においても価値の高い研究と認められる。

よって審査委員は、規定の各審査試験ならびに博士学位論文公聴会(平成 17 年 2 月 1 日)を行って慎重に審議した結果、本論文を博士(医学)学位論文に値するものと認めた。

氏 名	い く た しんいちろう 生 田 新一郎
学位の種類	博 士 (医学)
学位記番号	医 第 8 4 6 号
学位授与の日付	平成 17 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	アンジオテンシン II 受容体ブロッカーの頸動脈内 膜中膜複合体肥厚度に対する進展抑制効果
論文審査委員 (主 査)	教授 石 川 欽 司
(副主査)	教授 古 田 格
(副主査)	教授 金 政 健