

## 論文内容の要旨

### Shunt and Pace: a novel experimental model of atrial fibrillation with a volume-loaded left atrium

Shunt and Pace: 左房容量負荷を伴った心房細動の新しい  
実験モデルの確立

日本医科大学大学院医学研究科 心臓血管外科学分野

研究生 大森 裕也

General Thoracic and Cardiovascular Surgery

2022年8月 掲載

## 《背景》

ヒトの心房細動においては、圧負荷あるいは容量負荷による心房筋の組織学的変化に伴う電気生理学的変化と高頻度興奮の持続による心房筋の電气的リモデリングが不整脈の発生と維持に関係していると推測される。しかし現在までに、ヒトの心房細動と同様の条件で持続性の心房細動が発生する動物実験モデルは開発されていない。本研究の目的は、鎖骨下動脈-肺動脈短絡による左房容量負荷と、高頻度刺激による心房筋の電气的リモデリングを組み合わせることにより、ヒトの心房細動と類似の血行動態および電気生理学的環境で持続性の心房細動が発生かつ維持される実験モデルを作製し、誘発された心房細動の電気生理学的特徴を検討することである。

## 《方法》

雑種成犬 10 頭に対し、全身麻酔、気管内挿管下に左開胸を行い、左鎖骨下動脈-左主肺動脈短絡を作製。同時に左心耳に刺激電極を留置し高頻度刺激ペースメーカーに接続し、植え込んだ。さらに両心耳に双極電極を装着し、体表からの記録が可能なように皮下に誘導固定した。術後一週より、出力 6.2V 刺激周期 100ms の条件にて左心房高頻度刺激を開始した。以降、経時的に経胸壁心エコー長軸断層図により左房径を計測するとともに、一時的に高頻度刺激を停止させた後に観察される心房細動の持続時間と両心房の興奮周期を計測した。術後 4 週目に全身麻酔、気管内挿管を行い、開胸下に心房細動に対する電気生理学的検査を行った。256 チャンネルマッピングシステムと多極電極を用いて心房細動の心房興奮伝播を解析した。

## 《結果》

全頭で術後高度のうっ血性心不全を生じた。全頭において進行性の著明な左房拡大が認められ、術前左房径  $26.0 \pm 4.4$  mm が術後第 4 週には  $38.2 \pm 4.3$  mm へ拡大した。3 頭は経過中に心不全にて死亡。1 頭は経過中にペースング不全を生じた。残る 6 頭では、高頻度刺激停止後の心房細動持続時間は次第に延長し、術後 4-5 週で 10 分以上持続する心房細動が観察された。心房細動のマッピングでは、成犬毎に異なる様々な心房興奮パターンが観察されたが、全頭にて肺静脈より出現する反復性巣状興奮が見られた（右上肺静脈：1、左上肺静脈：6）。4 頭では複数の肺静脈から巣状興奮が発生していた。その他、上大静脈近傍や両心房側壁、あるいは左房天蓋部を起源とする反復性巣状興奮も見られた。複数箇所から異なる興奮周期で発生する巣状興奮は互いに衝突・融合を繰り返していた。3 頭ではリエントリー性興奮が同時に観察された。

## 《考察》

心房細動の発生機序を研究するため、これまでに様々な心房細動実験モデルが報告されてきた。古くから用いられてきた心膜炎モデルではヒトで多く見られる弁膜症に伴う心房細

動とは発生機序が異なり、心房細動よりも主に心房粗動が誘発された。また、ヤギを用いた心房高頻度刺激モデルで持続性の心房細動が誘発され、心房筋の電气的リモデリングの研究に広く用いられたが、容量負荷がない点において弁膜症に合併する心房細動とは発生機序が異なる。一方で僧帽弁腱索を切断し重度の僧帽弁閉鎖不全症を作製することで心房細動を誘発するモデルでは、左房容量負荷による心房筋の線維化などの構造的リモデリングが発生し、ヒトの弁膜症に合併する心房細動に最も近いモデルと考えられる。このモデルの問題点としては、僧帽弁逆流量の調整が難しく心房細動の誘発率も53%と低いことが挙げられる。今回、我々が考案、検討した実験モデルでは、左鎖骨下動脈-左主肺動脈短絡による左房容量負荷により著明な左房拡大を生じ、さらに心房高頻度刺激による電气的リモデリングにより心房細動の発生と持続が得られたと考えられる。本実験モデルの電気生理学的解析では、興奮周期の異なる単状興奮が肺静脈などから発生し、右房では単状興奮の発生およびリエントリーが観察された。これらの特徴はヒトの心房細動の電気生理学的特徴と一致することから、本実験モデルの心房細動の研究モデルとしての妥当性が示された。

#### 《結論》

ヒトの心房細動に類似した、左房容量負荷を伴う心房細動実験モデルを確立した。本モデルを使用することで、今後心房細動の研究と治療法の開発のさらなる発展に寄与するものと考えられる。