



Title	Effect of Continuous-Flow Mechanical Circulatory Support on Microvasculature Remodeling in the Failing Heart
Author(s)	齊藤, 哲也
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/81895
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	齊藤 哲也
論文題名 Title	Effect of Continuous-Flow Mechanical Circulatory Support on Microvasculature Remodeling in the Failing Heart (定常流補助循環による不全心微小循環リモデリングへの影響)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 末期重症心不全患者における標準治療は心臓移植であるが、脳死移植ドナー不足により心臓移植登録から心臓移植までの待機期間が長く、心臓移植までの橋渡しとして左室補助人工心臓(LVAD)を用いた重症心不全治療が行われている。近年左室補助人工心臓を用いた心不全治療が、拍動型LVADから定常流LVADに移行し、その治療成績が向上しており、心臓移植適応のない末期重症心不全患者において、特に欧米では心臓移植の代替治療となりつつある。 重症心不全患者において、LVAD装着により左室の容量・圧負荷が軽減され、その結果心機能が改善しLVAD離脱に至る患者がいることが知られているが、左心機能改善効果において拍動型LVADよりも定常流型LVADが劣るという報告がある、その機序に関し生理学的、病理学的検索がされてはいるものの、明らかになっていない。 定常流型LVAD補助により血管リモデリングに影響を及ぼす液性因子であるレニン・アンジオテンシン系(RAS)が亢進し、腎臓細動脈や大動脈のリモデリングに影響を与えることが報告されている。 また心不全の機序の一つとして心筋内微小循環障害があげられるが、長期定常流型LVAD補助下における心筋内微小循環のリモデリングに関しては明らかにされていない。 今回、長期にわたる定常流左室補助循環が左心室心筋内の微小循環のリモデリングに影響を与えると仮説を立て、長期LVAD補助下における左室心筋内微小循環のリモデリングを病理学的に検証した。 〔方法〕 2002年から2012年までにLVAD植込みを行い、心臓移植に到達した29例中、補助人工心臓装着前後で心筋サンプルを採取し得た18例を対象とした。拍動型LVAD装着群:8例、定常流型LVAD装着群:10例の2群とし、①LVAD植え込み前後の心機能の推移を心臓超音波検査を用いて2群間で比較検討した。またLVAD植込み時、心臓移植時に採取した左室心筋組織を病理学的に検索し、②心筋細胞短径、繊維組織率、微小血管密度、細動脈形態を2群間で比較検討した。③realtime PCRを用いて心筋組織内のACE, AT1R, AT2Rの遺伝子発現量の変化を2群間で比較検討した。 〔結果〕 ①心臓超音波検査ではLVAD装着前と12ヶ月後で比べ、両群とも左室径の縮小、心収縮率の改善を認めた。P群で左室型の縮小傾向、収縮率のより改善する傾向を認めたが、有意差は認めなかった。 ②組織学的検査では、両群ともLVAD植込み前に肥大していた心筋細胞径の縮小傾向を認め、LVAD前後で心筋組織の繊維化率に変化を認めなかった。心筋内の微小循環の評価では、LVAD植込み前後で心筋組織内の毛細血管密度の有意な上昇認め、両群間に有意差を認めなかった。 また心筋組織内の細動脈平滑筋層の厚さを比較すると、定常流LVAD装着群では細動脈平滑筋層の厚さが有意に増加していたが(P=0.0002)、拍動型LVAD装着群では増加を認めなかった(P=0.28)。 ③心筋組織内のACEの発現量はLVAD植込み前後で有意な増加を認めなかった。また拍動型LVAD装着群においてAT2RのmRNA発現量が有意に増加し、AT1R/AT2Rが有意に低値となった(P=0.007)。 〔総括〕 拍動型LVAD装着群、定常流型LVAD装着群ともに左室のunload効果により心臓超音波検査において左室径の縮小、左室収縮能の改善を認め、また両群とも病理学的に左室心筋細胞肥大の改善を認めており、両群ともに生理学的、病理学的に心筋のリバースリモデリングを認めた。 長期LVAD装着下の心筋内微小循環リモデリングに関して、両群ともにLVAD装着前後で毛細血管密度の上昇を認めた。一方で心筋細動脈平滑筋層の厚さは拍動型LVAD群で変化を認めなかったのに比べ、定常流型LVAD群で優位に増加傾向を認めた。細動脈は心筋内の最小の抵抗血管で心筋血流の制御血管であり、平滑筋層の肥厚は心筋の冠血流予備能の低下を引き起こす可能性が考えられた。AT2Rの発現が拍動型LVAD群において増加しており、AT1R/AT2Rが有意に低値であったことは、細動脈の平滑筋層の肥厚とRASが関連する可能性が示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		齊藤 哲也	
論文審査担当者	(職)	氏	名
	主 査	大阪大学教授	澤 芳 樹
	副 査	大阪大学教授	上 野 高 義
	副 査	大阪大学教授	新 谷 康
論文審査の結果の要旨 左室補助人工心臓が第一世代の拍動流型補助人工心臓から第二世代の定常流型補助人工心臓に移行し、臨床成績が向上するものの、左心機能回復(reverse remodeling)による補助人工心臓離脱症例の減少が報告されている。本研究では、定常流型補助人工心臓と拍動流型補助人工心臓を長期装着した患者の心臓組織サンプルを用いて、心筋組織局所Renin Angiotensin systemの活性を定量化し、心筋内微小血管組織形態の変化の違いを検証している。定常流型左室補助人工心臓装着群では、拍動流型左室補助人工心臓と比較して、心筋内細動脈平滑筋層の有意な肥厚を認め、血管保護作用を有するAngiotensin2 Type2 receptor発現の回復が乏しいことが明らかになった。定常流型左室補助人工心臓は、拍動流型左室補助人工心臓と比較して、心筋組織局所Renin Angiotensin Systemの改善が乏しく、心筋組織内微小血管平滑筋層の肥厚が起きており、このことが左室心筋reverse remodelingに影響を与える可能性が示唆された。本研究は学位の授与に値すると考えられる。			