

氏名・（本籍）	渡田正二（広島県）
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博士（論）第139号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成6年3月24日
学位論文題目	Electrophysiological changes during acute rejection of transplanted rat heart (ラット移植心の急性拒絶反応時における電気生理学的変化に関する研究)
審査委員	主査 教授 横田 敏 勝 副査 教授 北 里 宏 副査 教授 森 渥 視

論 文 内 容 要 旨

[目 的]

現在のところ心臓移植後の拒絶反応の診断法としては、心内膜下心筋生検法による病理組織診断法が最も有効かつ確実な診断法である。しかしながら、本検査法は侵襲的であり、頻回の検査による感染の危険性も大きく、小児心移植患者においては頻回の心筋生検の施行は困難である。従って、この心内膜下心筋生検法に代わる、或は、心筋生検の施行時期を決定する有効な非侵襲的診断法の開発が望まれている。本研究は、心臓が移植臓器の中でも電気生理学的解析が可能な臓器であることに着目し、ラット頸部異所性心移植モデルを用いて、経日的に電気生理学的検査を行うことで、電気生理学的検査法が心移植後の急性拒絶反応の早期診断法として有効か否かを検討することを目的とした。

[方 法]

近交系雄性ラットを用い、Heronの方法に準じ、頸部異所性心移植を行った。同系移植群をI群（n=24）、異系間移植（免疫抑制剤非投与）群をII群（n=24）、異系間移植（免疫抑制剤投与）群をIII群（n=16）とした。移植後1日、3日、5日、7日目に電気生理学的検査と病理組織学的検討を行った。電気生理学的検査はJosephsonの方法に準じ、房室伝導有効不応期（AVCS-ERP）と心室内伝導有効不応期（V-ERP）の測定を行った。電気生理学的検査後、移植心を摘出し、病理組織学的検討を行い急性拒絶反応時の組織学的変化を右心室自由壁、心室中隔、房室結節部、左心室自由壁の4か所で観察し、拒絶反応による病理組織学的変化をStanford大学の臨床分類に基づきスコア一化し、Rejection Scoreを求めた。拒絶反応時の移植心の病理組織学的変化とAVCS-ERPとV-ERPの変化の相関性を検討した。

[結 果]

I、III群では移植後7日目までAVCS-ERPとV-ERPともに変化は認めず、病理組織学的にも7日目まで有意な変化は認めなかった。II群においてAVCS-ERPは拒絶の進行に伴い延長し、移植後5日、7日目では移植後1日目に比し、有意に延長を認めた（ $p<0.05$ ）。II群ではV-ERPは拒絶の進行に伴い短縮を認め、移植後5日、7日目では移植後1日目に比し、有意に短縮を認めた（ $p<0.05$ ）。AVCS-ERPとV

-ERPは拒絶に伴う病理組織学的変化と相関を認めた。特に、AVCS-ERPと右心室自由壁のRejecion Scoreとの間には強い相関関係が認められた ($p<0.05, r=0.82503$)。右心房、左心房の種々の部位にて刺激を行い、心房刺激部位の違いによりAVCS-ERPの差異が生ずるか否かを検討したが、有意差は認めなかった。

[考 察]

心臓の電気生理学的現象は心筋の興奮性、伝導性、不応性という生理学的特徴において解析が行なわれるが、今回は特に移植心の不応性についての解析を行なった。房室伝導の不応期は多くの場合、迷走神経の興奮性により変化するとされている。移植心は除神経されており迷走神経などのrecipienの神経支配は一切、受けていない。また房室伝導の有効不応期は先行R-R間隔により影響を受けるとされ、先行R-R間隔が長い場合、有効不応期は延長するとされている。本研究では有効不応期測定に際し、基本刺激間隔150msecと一定にして測定しており先行R-R間隔の差による影響は受けないと考えられる。移植後、病理組織学的変化が認められない免疫抑制剤投与の異系間移植群と同系間移植群ではAVCS-ERPとV-ERPには偏が認められず、免疫抑制剤非投与の異系間移植群ではAVCS-ERPの有意な延長とV-ERPの有意な短縮を認めたことより、移植心の経日的な不応期の変化は移植後の拒絶反応による病理組織学的変化に起因するものと考えられる。AVCS-ERP、V-ERPとも病理組織学的にmild rejectionの段階にある移植後5日目より有意な変化を認めることより、早期診断に有効であると考えられる。臨床心臓移植時には、右心房、右心室に一時的ペースング用として心筋電極を縫着することにより、術後ベッドサイドで心房刺激を行なうことで容易に房室伝導有効不応期の測定が可能である。また、心筋電極が縫着されていない場合でも心房の刺激部位によるAVCS-ERPの差は無いことにより、経食道的左心房ペースングで房室伝導有効不応期の測定が可能であることなどから、特にAVCS-ERPの測定は拒絶反応の非侵襲的早期診断法として有効であると考えられる。しかしながら、AVCS-ERP、V-ERPの拒絶反応時の変化の成因については今後の検討を要する。

[結 論]

1. 房室伝導有効不応期は移植後、拒絶反応の進行に伴い延長を認めた。特に右心室自由壁の病理組織学的変化と有意な相関関係を認めた。心室内伝導有効不応期は移植後、拒絶反応の進行に伴い、短縮を認め、病理組織学的変化と相関を認めた。
2. 本研究において、電気生理学的検査法は急性拒絶反応の非侵襲的早期診断法として有効であることが証明されたが、その電気生理学的変化の成因については今後の検討を要する。

学位論文審査の結果の要旨

本研究は侵襲的検査法である心内膜下心筋生検法に代わる急性拒絶反応に対する非侵襲的診断法の開発を目指し、ラット頸部異所性心移植モデルを用いて、急性拒絶反応の早期診断法としての電気生理学的検査法の有効性を検討したものである。

同系移植群をI群、異系間移植（免疫抑制剤非投与）群をII群、異系間移植（免疫抑制剤投与）群をIII群とし、移植心に対して、房室伝導有効不応期（AVCS-ERP）と心室内伝導有効不応期（V-ERP）を測定した結果、II群で、AVCS-ERPは移植後5日目より有意に延長を認め、V-ERPは移植後5日目より有意に短縮を認めた。右心室自由壁、心室中隔、房室結節部、左心室自由壁の4か所において、拒

絶反応による病理組織学的変化をスコア化し、Rejection Scoreを求めた結果、AVCS-ERPとV-ERPはRejection Scoreと相関を認め、特にAVCS-ERPは、右心室自由壁のRejection Scoreと有意な相関を認めた。AVCS-ERP、V-ERPとも軽度から中等度拒絶の段階にある移植後5日目より有意な変化を認めた。これらの結果より、AVCS-ERPおよびV-ERPの測定は、急性拒絶反応の早期診断に有効であると考えられた。

本研究は、移植心の房室伝導有効不応期と心室内伝導有効不応期の変化が、病理組織変化と相関することを示し、房室伝導有効不応期と心室内伝導有効不応期の変化が、急性拒絶反応の非侵襲的早期診断法として有効であることを実験的に初めて証明したものである。本検査法は臨床応用も可能であり、極めて意義のある研究である。

以上により、本研究は、博士（医学）の学位を授与するに値するものと判断された。