



Electrophysiological abnormalities and enhanced reperfusion arrhythmias in the isolated hearts of hyperthyroid rats

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 宮澤, 克彦 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1365

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 88号	学位授与年月日	平成 2年10月 5日
氏 名	宮 澤 克 彦		
論文題目	Electrophysiological abnormalities and enhanced reperfusion arrhythmias in the isolated hearts of hyperthyroid rats (甲状腺機能亢進症ラットにおける心筋の電気生理学的異常と再灌流不整脈の増大)		

医学博士 宮澤克彦

論文題目

Electrophysiological abnormalities and enhanced reperfusion arrhythmias in the isolated hearts of hyperthyroid rats

(甲状腺機能亢進症ラットにおける心筋の電気生理学的異常と再灌流不整脈の増大)

論文の内容の要旨

ストレプトゾトシン誘発糖尿病や腎性高血圧による心肥大などの病態モデルのラット心筋を用いた電気生理学的実験において、 Ca^{2+} のオーバーロードによると考えられる遅発性後脱分極やトリガー活性が観察される。一方、虚血後の再灌流により心筋細胞内に Ca^{2+} が貯留すること、また悪性の心室性不整脈が発生することが報告されているので、前にも挙げたような電気生理学的異常を示すような心筋では再灌流不整脈の発生も正常時と異なったものである可能性が考えられる。これらの観点から本研究では最初に、実験的甲状腺機能亢進症 (Hyp) ラット心筋の電気生理学的異常について検討し、さらに再灌流不整脈に対する影響についての実験を行なった。

Hypラットは、雄性Wistar系ラットにチロキシンを1 mg/kgの用量で8～12日間腹腔内投与して作成した。各種電気生理学的パラメータの測定は、左室乳頭筋を標本として通常ガラス微小電極を用いて行なった。トリガー活性の実験では、外液の Ca^{2+} 濃度を通常の2.4 mMより、4.8 mM及び9.6 mMに上昇させ、刺激間隔2 sのコントロール刺激に続いて刺激間隔150 msの10～40回の連続刺激を与え、連続刺激停止後のトリガー電位の発生を観察した。再灌流不整脈の実験では、ランゲンドルフ法により栄養液で定圧灌流した心標本の左冠動脈を結紮して虚血状態とし、10分後に結紮を解除して再灌流不整脈を誘発した。また、灌流液に各種薬物を添加し、不整脈に対する影響を検討した。

各種電気生理学的パラメータについての正常およびHypラット間での比較では、静止膜電位、活動電位高、最大脱分極速度には差異はみとめられなかったが、Hyp群で活動電位幅 (APD_{50} , $45 \pm 3 \rightarrow 72 \pm 3$ ms) および有効不応期 ($32 \pm 1 \rightarrow 58 \pm 5$ ms) に有意な延長がみられた。トリガー活性の実験では、外液 Ca^{2+} 濃度2.4, 4.8, 9.6 mMにおいて、正常群で完全な脱分極を生じたのは10例中各々0, 4, 3例であったが、一方、Hypでは各々1, 9, 10例であり、統計的に有意なトリガー活性の上昇がみられ、 Ca^{2+} 高負荷時に異常な活動電位を発生し易くなることが示唆された。灌流心の虚血-再灌流実験においては、虚血中に発生する不整脈 (心室性期外収縮) についてHyp群と正常群との間で有意な差は認められなかったが、一方、再灌流後の不整脈 (心室性頻脈・細動の持続時間の合計) においては、Hyp群において顕著な増大 ($14 \pm 2 \rightarrow 115 \pm 3$ s) がみられた。この増大した不整脈は、 β -ブロッカーのうち膜安定化作用のあるプロプラノロールにより有意に抑制されたが、同作用の無いナドロールでは抑制されなかった。また、 α -ブロッカーのプラゾシンにも抑制作用はみられなかった。リドカインおよび Ca^{2+} ブロッカーのベラパミルは共にこの不整脈の増大を顕著に抑制した。Hyp群では正常群に較べて有意に心拍数が増大しているが、これが再灌流不整脈に与える影響を検討するため、正常群の灌流心を電気刺激によりHyp群とほぼ同頻度の心拍数で駆動し、再灌流実験を行なった。この結果、不整脈は有意に増大した ($14 \pm 2 \rightarrow 35 \pm 6$ s) が、Hyp群 (115 ± 39 s) との差異はなお顕著であった。

これらの結果より、 α -および β -受容体はHypにおける再灌流不整脈の発生増大には関与せず、また本症における心拍数の増加も、不整脈の増大に多少の関与はあるとしても主たる原因ではないと推定された。Hypにおける再灌流不整脈増大の詳細な機序についてはなお明確ではないが、微小電極法による実験において示された、心筋細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させる様な条件下でトリガー活性を引き起こし易いという性質は、この不整脈増大の少なくとも一つの因子と推測できよう。

論文審査の結果の要旨

申請者は甲状腺機能亢進症ラットの心筋について電気生理学的に異常があることを調べ、次にこの種のラット心に虚血を生じさせたのちこれを解除すると、いわゆる再灌流不整脈が増加することを認めた。さらにその機序について検討を行なった。

まず、甲状腺機能亢進症ラットの左室乳頭筋標本を用いた電気生理学的実験では正常群と比較して活動電位幅の増大、有効不応期の延長を見るとともに、連続刺激を与えたあとのトリガー活性の実験では高 Ca^{++} 負荷時にトリガー活性の上昇を認めた。

次に再灌流不整脈の実験ではランゲンドルフ法による灌流下の心標本において左冠動脈を結紮し、これを再び解除することによって再灌流後の不整脈の発生を調べた。これを定量化するために心室性頻脈・細動の持続時間の合計を比較したが、甲状腺機能亢進症群では不整脈の顕著な増加を観察した。

この不整脈の増加は膜安定化作用のあるプロプラノール、またリドカイン、 Ca^{++} ブロッカーのベラパミルで顕著に抑制された。しかし膜安定化作用のない β ブロッカーであるナドロール、 α ブロッカーのプラゾシンでは不整脈の増加が抑制されなかったことから、 α 、 β 受容体は甲状腺機能亢進症ラットの再灌流不整脈の増加には関与しないと申請者は推定した。また甲状腺機能亢進症で見られる心拍数増加による因子については正常群との間で電気刺激による心拍数の調整を行った実験からも主たる原因ではないとした。

このように、甲状腺機能亢進症ラットにおける再灌流不整脈の増加の機序は明らかにされなかったが、申請者がさきに示したように心筋細胞内 Ca^{++} 濃度を上昇させるような条件下でトリガー活性を引き起こしやすいという性質は少なくとも1つの因子と考えられた。

この発表に続いて次のような質疑がなされた。

- (1) 再灌流不整脈に対する Ca^{++} ブロッカーの効果に関する従来からの成績についての申請者の見解
- (2) 外液 Ca^{++} 負荷と心筋細胞内 Ca^{++} 濃度の関係
- (3) 灌流液内チロキシンの有無による差
- (4) 甲状腺機能亢進症に対する虚血後再灌流実験の意義
- (5) 実験に用いた麻酔薬エーテルによる影響
- (6) Hypothyroidの場合の予想

以上の質問に対する申請者の解答は概ね適切であり、発表内容も学位論文としての独創性を有するものと判断された。

論文審査担当者	主査	教授 池 田 和 之			
	副査	教授 原 田 幸 雄	副査	教授 森 田 之 大	
	副査	教授 山 崎 昇	副査	教授 吉 見 輝 也	