

氏名(本籍)	伊 藤 信 彦
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	医 第 2 3 1 1 号
学位授与年月日	平 成 3 年 2 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 5 条第 2 項該当
最終学歴	昭 和 58 年 3 月 25 日 東北大学医学部医学科卒業

学位論文題目	Morphological Coronary Vascular Changes After Relief of Short-and Long-term Pressure- overload (Coronary vascular remodelingに関する研究： 圧負荷解除後の冠血流異常と冠血管の形態学的変 化)
--------	--

	(主 査)
論文審査委員	教授 滝 島 任 教授 名 倉 宏
	教授 毛 利 平

# 論文内容要旨

## 【目 的】

圧負荷によって、肥大心に伴った冠血流量の減少と冠血管の形態学的変化（中膜肥厚と結合組織量増加）が生じる。我々は今までに、短期間の圧負荷を与えた後、負荷を解除してやると、減少した冠血流は正常化する。しかし、長期間の時は正常化しないことを論文等（J. Clin. Invest. 1989 ; 84 : 288-294, Am. J. Physiol. 1990 ; 258 : H1753-H1760）で発表してきた。しかし、異なった期間の圧負荷を与え、その後負荷を解除した時、冠血流の可逆性に差が生じる原因が、形態学的変化の差と関係があるかどうかは分かっていない。そこで我々は、異なった期間の圧負荷を与えた後、負荷を解除し、その時生じた形態学的変化と、冠血流異常の可逆性との関係を調べた。

## 【方 法】

生後7週のWistar ratを麻酔後人工呼吸下開胸した。上行大動脈を剝離した後、nylon糸で狭窄を加えた。4週間と10週間後、それぞれ一部のratで狭窄を解除した。4週間狭窄を加えた群、10週間狭窄を加えた群、及びこれらの群に対するSham群、4週間加えた狭窄を解除後4週目群、10週間加えた狭窄を解除後4週目群、及びこれらの群に対するSham群に対しin vivoの状態、左心室圧を測定した。その後心臓を摘出し、Krebs-Henseleit液で逆行性に冠血管を灌流した。左心室内圧を0 mmHgにし、冠灌流圧を100mmHgに設定し、電磁流量計を用いて冠灌流量を経時的に測定した。1分間虚血状態にした後、虚血を解除した。この直後に生じた冠血管最大拡張反応時の冠灌流量を測定した。その後、同じ冠灌流圧下、2.5%glutaraldehydeで灌流固定した。心重量を測定後、病理組織学的検索の為、薄切片標本を作製した。光学顕微鏡下で、冠血管の内径、中膜の平滑筋の厚さ、外膜の結合組織の厚さと中膜の結合組織量（中膜平滑筋間の結合組織の層数）を計測した。

## 【結 果】

in vivoで測定された左心室圧は、4週間（短期間の圧負荷）と10週間（長期間の圧負荷）の狭窄を加えた群でそれぞれ、最大収縮期圧が182, 192mmHgと等しいレベルまで上昇した。左心室乾燥重量（mg）/体重（g）比も、短期間の圧負荷を加えた群で0.63, 長期間の圧負荷を加えた群で0.65と等しいレベルまで有意に増加し、心肥大は同程度であった。4週間と10週間加えた狭窄を解除後4週目群では共に、左心室圧と心肥大は正常化していた。短期間と長期間の圧負荷を

加えた群の最大冠灌流量は、Sham群と比べてそれぞれ79%、83%と同程度まで減少し、冠血管壁の中膜は、それぞれ125%、138%と同程度に肥厚し、外膜の結合組織の厚さは、それぞれ5.6倍、10.5倍増加し、中膜の結合組織量は、それぞれ2.2倍、3.8倍増加した。短期間の圧負荷を加えた後、負荷を解除後4週目群では、冠灌流量は正常化し、中膜肥厚と外膜、中膜の結合組織量も正常化した。しかし、長期間の圧負荷を加えた後、負荷を解除後4週目群では、冠灌流量はSham群と比べて、84%と正常化しなかった。この時、中膜肥厚は正常化した。外膜の結合組織量(2.8倍)は正常化せず、中膜の結合組織量も同様に、正常化しなかった。

### 【結 論】

圧負荷を解除後、中膜肥厚の縮退は、常には冠血流異常を正常化させない。長期間の圧負荷を解除後、冠血管壁の結合組織の消退が、冠血流異常の正常化に重要な因子である。

## 審査結果の要旨

圧負荷による肥大心では、冠血流量減少と冠血管壁の形態学的変化が生じる。この研究の目的は、異なった期間の圧負荷によって生じた冠血管の形態学的変化の差が、負荷解除後の冠血流異常の可逆過程に与える影響を検討することである。

方法は、ラット心臓の圧負荷モデルを用いた。ラットの上行大動脈に狭窄を4週（短期間）と10週間（長期間）加えた狭窄群と、それぞれの狭窄解除後4週群を作成した。左心室圧と心肥大は、狭窄群で共に同じレベルまで増加し、狭窄解除後群では共に正常化した。摘出心で冠血管最大拡張時の冠灌流量を測定した。その後灌流固定し、冠血管の中膜の厚さと結合組織量の変化を測定した。

結果は次の通りである。短期と長期間の圧負荷で冠灌流量は同程度まで減少した。冠血管壁の中膜は同程度に肥厚し、結合組織量は共に増加した。短期間の圧負荷解除後、冠灌流量、中膜肥厚と結合組織量は正常化した。しかし、長期間の圧負荷解除後、冠灌流量は正常化せず、中膜肥厚は正常化した。結合組織量は増加したままだった。

以上のことより、次の様な結論に至った。①圧負荷解除後、中膜肥厚の縮退は、常に冠血流異常を正常化させない。②長期間の圧負荷解除後、結合組織の消退が冠血流異常の可逆性を決定する。

当論文の著者等は既に、左室圧負荷の持続期間が、圧負荷解除後の冠血流異常の可逆性に影響することを、他の論文（J Clin Invest 1989；84：288-294, Am J Physiol 1990；258：H1753-H1760）で発表した。しかし、この時の冠血流異常の可逆性と、冠血管壁の形態学的変化との関係については、不明である。今回、この論文で初めて、冠血流異常の可逆性と冠動脈壁の形態学的変化との関係が明らかになった。圧負荷解除後の冠血流異常の可逆性を決定している形態学的因子を明らかにしたことが、この論文での新発見である。

臨床的にみると、この論文の結果から、以下の事が提示される。持続期間が短い高血圧症の患者では、降圧療法で正常血圧を維持し得れば、冠血管の異常は正常化する。しかし、持続期間が長い患者では、血圧を正常化しても、冠血管の異常は正常化しない。この時、冠血管壁に蓄積した結合組織を縮退させる治療を降圧療法と併用すれば、冠血管の異常は正常化するかもしれない。この論文は、心筋肥大と冠血管異常を伴う高血圧症に対して、今後の新しい治療法を提示するもので、学位論文に値すると考える。