

氏名（本（国）籍）	中尾 周（神奈川県）
主指導教員名	東京農工大学 教授 町田 登
学位の種類	博士（獣医）
学位記番号	獣医博甲第361号
学位授与年月日	平成24年3月13日
学位授与の要件	学位規則第3条第1項該当
研究科及び専攻	連合獣医学研究科 獣医学専攻
研究指導を受けた大学	東京農工大学
学位論文題目	犬および猫の重症不整脈の病因に関する形態学的研究
審査委員	主査 岐阜大学 教授 北川 均 副査 帯広畜産大学 教授 古岡 秀文 副査 岩手大学 教授 安田 準 副査 東京農工大学 教授 町田 登 副査 岐阜大学 教授 柳井 徳磨

論文の内容の要旨

本研究は、犬および猫にみられる完全房室ブロック（CAVB）、洞不全症候群（SSS）、不整脈源性右室心筋症（ARVC）に起因した各種不整脈の発生にかかる心臓刺激伝導系および心筋の病変を明らかにするために、上記不整脈症例の心臓について詳細な病理学的検討を加えたものである。

第1章では、CAVBがみられた犬17例および猫10例のすべての心臓において、房室結節、ヒス束および左・右脚からなる房室伝導系のいずれかの部位あるいは複数箇所伝導系細胞の重度の脱落・減数が認められ、この変化がCAVBを惹起していたことが明らかにされた。こうした伝導系細胞の脱落・減数は、各種の基礎心疾患に随伴して房室接合部領域に生じた重度の器質的变化によって引き起こされたものであり、犬の症例に認められた主要な基礎心疾患は僧帽弁弁膜症（9例）であり、免疫介在性の疑われるリンパ球性心筋炎（5例）、房室接合部／房室伝導系の先天性異常（2例）、ならびに心臓リンパ腫（1例）もCAVB発生に関わっていたことが示されている。一方、猫ではCAVBの基礎心疾患として肥大型心筋症（6例）、房室接合部領域の重度線維化（2例）、慢性腎不全に伴う心肥大（1例）および僧帽弁異形成（1例）が見いだされている。特に犬の僧帽弁弁膜症罹患犬9例ならびに猫の全例では、ヒトの高齢CAVB患者にみられる加齢性病変としての“心臓骨格左側の硬化症”がその背景にあり、そこに過度の機械的／血行力学的ストレスが加わることで房室接合部の硬化性変化が加速・促進された結果、房室伝導系に重度の退行性変化が招来され

たと思料している。

第2章は、心電図検査によりSSSと診断された犬9例（Ⅲ型7例；Ⅱ型2例）の心臓について病理学的検索を行ったものである。全例の洞結節または洞房接合部に心筋細胞の脱落・減数を伴った重度の器質的変化が見いだされ、本病変が犬におけるSSS発生の形態学的基盤をなしていたことを明らかにしている。Ⅲ型SSS（徐脈頻脈症候群）の7例はいずれも僧帽弁閉鎖不全症に罹患していた高齢犬であり、7例の洞結節に結節細胞の著明な脱落・減数と線維組織／線維脂肪組織による置換を認めている。洞結節に観察された退行性変化は、ヒトのⅢ型SSS患者の洞結節領域に生じる加齢性病変と質的に一致したものである。加えて、7例全例の左心房壁に心筋細胞の脱落を伴った間質性心筋線維化が見いだされている。したがって、結節細胞の脱落・減数が洞結節における刺激生成を障害することで洞停止を引き起こし、そこに心房筋傷害に伴う興奮伝導遅延や電氣的不均一性により生じた心房頻拍や心房細動が加わることによって、Ⅲ型SSSが惹起されたものと推察している。一方、Ⅱ型SSS罹患犬2例の洞結節領域には、洞房接合部の心筋細胞の脱落・消失あるいは変性・壊死を伴う炎症性変化がみられ、洞結節と固有心房筋との連続性が絶たれていたことを見いだしている。これらの病変は組織学的にリンパ球性心筋炎あるいは洞結節動脈の血管炎と診断され、いずれも免疫介在性機序の関与が示唆されている。

第3章は、ARVCと臨床診断された犬5例ならびに猫7例の心臓について、各種不整脈の発生要因について病理学的検討を加えた研究である。犬の5例は、いずれも右心室起源が示唆される左脚ブロック形態の心室頻拍または心室期外収縮を示し、最終的に突然死の転帰をとったものであった。病理組織学的検索により、脂肪組織性あるいは線維脂肪組織性の心筋組織置換が全例に見いだされ、本機転は右心室壁のみならず左心室壁や心室中隔をも巻き込んでいたことを明らかにしている。なお、こうした心筋の構造的改変は、リエントリー機序を引き出すための不整脈基質としての条件を具備しており、本所見を心室頻拍発生の形態学的基盤とみなしている。一方、猫の7例には、高度／完全房室ブロック（4例；うち1例は右脚ブロックを随伴）、右脚ブロック（2例）、心室頻拍（1例）が認められ、7例中6例が右心不全により死亡し、残りの1例は突然死の転帰をとったものであった。全例に右心室および右心房の中等度～重度拡張がみられ、組織学的には右心室壁に線維脂肪組織性の心筋組織置換を認めている。さらに、高度／完全房室ブロックを示した4例にはヒス束分岐部～左脚上部を巻き込んだ房室接合部の線維増生、右脚ブロックの3例には重度の右心室拡張、心室頻拍の1例には右心室壁の線維脂肪組織性の心筋組織置換ならびに左心室壁の心筋錯綜配列と叢状線維化が見いだされ、各種不整脈発生との間の密接な関連性を示している。

以上のように、本研究では犬および猫における各種重症不整脈発生の形態学的基盤をなす刺激伝導系病変ならびに心筋病変が明らかにされ、その病変形成には特定の基礎心疾患が密接に関わっていることが示された。本研究成果は、犬および猫の循環器疾患、とりわけ不整脈疾患の病態解明の一助となると考えられる。

審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、犬および猫にみられる完全房室ブロック (CAVB)、洞不全症候群 (SSS)、不整脈源性右室心筋症 (ARVC) に起因した各種不整脈の発生にかかる心臓刺激伝導系および心筋の病変を明らかにするために、上記不整脈症例の心臓について詳細な病理学的検討を加えたものである。

第1章では、CAVBがみられた犬17例および猫10例の心臓を病理学的に検索した結果、全例の房室伝導系のいずれかの部位に伝導系細胞の重度脱落・減数が見いだされた。本所見は、これまでほとんど検証されていなかったCAVBの原因病変を形態学的に証明するものであった。さらに、伝導系細胞の脱落・減数をもたらした各種基礎心疾患も明らかにされた。

第2章では、心電図検査によりSSSと診断された犬9例(Ⅲ型7例;Ⅱ型2例)の心臓を病理学的に検索した。その結果、Ⅲ型の発生には洞結節の結節細胞の重度脱落/消失と僧帽弁逆流に伴う心房筋の器質的変化が重要な役割を果たしており、一方、Ⅱ型の発生には炎症性変化に起因する洞房接合部の器質的変化が深く関わっていることが示された。犬SSS症例の洞結節および洞房接合部に見いだされた病的変化は、これまで明らかでなかったSSS発生の形態学的基盤とみなされるものであった。

第3章では、ARVCと臨床診断された犬5例ならびに猫7例の心臓を病理学的に検索し、不整脈の発生要因について検討を加えた。犬の5例にはいずれも心室頻拍が認められ、種々の経過の後に突然死の転帰をとった。一方、猫の7例には、高度/完全房室ブロック、右脚ブロック、心室頻拍が認められ、6例が進行性の右心不全の経過をたどった。組織学的検索では、犬および猫の全例の心室筋にARVCに特徴的な脂肪組織/線維脂肪組織による心筋組織置換が見いだされ、本病変は心室頻拍発生の形態学的基盤をなすものとみなされた。また、猫の症例に認められた房室接合部の重度線維化や右心室の拡張は、各種心ブロックの発生に深く関与した所見であった。

本研究成果は、これまで系統的に検証されることのなかった犬および猫における重症不整脈の発生と心臓刺激伝導系の形態学的変化との関連性について多くの新知見を加えるものであり、犬および猫の不整脈の病態解明ならびに新たな治療法の開発に貢献すると考えられる。

以上について、審査委員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分価値があると認めた。

基礎となる学術論文

1) 題 目 : Pathological features of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in middle-aged dogs

著 者 名 : Nakao, S., Hirakawa, A., Yamamoto, S., Kobayashi, M. and Machida, N.

学術雑誌名 : The Journal of Veterinary Medical Science

巻・号・頁・発行年 : 73(8):1031-1036, 2011

- 2) 題 目 : The anatomical basis of bradycardia-tachycardia syndrome in elderly dogs with chronic degenerative valvular disease
著 者 名 : Nakao, S., Hirakawa, A., Fukushima, R., Kobayashi, M. and Machida, N.
学術雑誌名 : Journal of Comparative Pathology
卷・号・頁・発行年 : 印刷中

既発表学術論文

- 1) 題 目 : Cor triatriatum sinister with incomplete atrioventricular septal defect in a cat
著 者 名 : Nakao, S., Tanaka, R., Hamabe, L., Suzuki, S., Hsu, H. C., Fukushima, R. and Machida, N.
学術雑誌名 : Journal of Feline Medicine and Surgery
卷・号・頁・発行年 : 13(6):463-466, 2011