

氏名(本(国)籍)	佐々木 崇 文(千葉県)		
主指導教員氏名	東京農工大学 教授 町 田 登		
学位の種類	博士(獣医学)		
学位記番号	獣医博甲第570号		
学位授与年月日	令和2年9月18日		
学位授与の要件	学位規則第4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	犬の第3度房室ブロック発生要因に関する心臓病理学的研究		
審査委員	主査	東京農工大学	教授 打出 毅
	副査	帯広畜産大学	教授 古岡 秀文
	副査	岩手大学	教授 山崎 真大
	副査	東京農工大学	教授 町田 登
	副査	岐阜大学	准教授 西飯 直仁

学位論文の内容の要旨

本論文では、臨床の現場で遭遇することの多い不整脈の中でも生命を左右する危険な不整脈の一つである犬の第3度房室ブロックについて検討がなされている。臨床的観点および病理学的観点から得られた結果について総合的に考察されている論文である。

第1章の第1節では、第3度房室ブロック罹患犬36例の心臓を用いた病理学的検索を実施し、房室ブロックの発生と基礎心疾患および房室伝導系病変との関連性について検討している。基礎心疾患には、これまで報告されていたリンパ球性心筋炎や僧帽弁心内膜症に加え、先天性異常(ヒス束形成異常、心室中隔欠損症)、心臓腫瘍(心臓原発リンパ腫、メラノーマ心臓転移)、房室結節アプローチ部(AVNap)脂肪浸潤など過去の報告にない基礎心疾患も確認された。これらの基礎心疾患における房室伝導系の病変は、リンパ球性心筋炎例ではほぼ全域、僧帽弁心内膜症例ではヒス束貫通部(HisP)～ヒス束分岐部(HisB)、先天性異常例ではHisP、心臓腫瘍例ではAVNap～HisP、AVNap脂肪浸潤例ではAVNapにみられ、伝導系細胞の脱落・減数といった器質的障害がブロック発生の形態学的基盤となっていた。一方で、房室伝導系の器質的障害がみられない症例も存在したことから、第3度房室ブロックの発生には器質的傷害だけでなく、機能的障害に起因する場合もあることが示唆された。第2節では、房室伝導系傷害が認められた31例の房室伝導系病変と心電図所見(QRS幅と心室レート)との関連性について検討している。QRS幅に関して、正常なQRS群(narrow QRS)は4例、幅広いQRS群(wide QRS)は27例であり、想定下位中枢と合致したのは31例中26例(84%)であった。一方、心室レートは40/分未満が15例、40～60/分が7例、60/分以上が9例であり、想定下位中枢と合致したのは31例中13例(42%)であった。このことからQRS幅の方が心室レートよりも房室伝導系の傷害部位をよりの確に反映している可能性の高いことが示唆された。

第2章では、リンパ球性心筋炎の病理学的検索結果がまとめられ、免疫組織化学的および分子生物学的検索を用いて病理発生について追究を試みている。組織学的検索では、炎

症性細胞浸潤を特徴とする心筋炎病巣が全例に観察されており、炎症性機転は、これまでの報告では房室結節アプローチ部と房室結節に限局していたが、本論文では心房筋や心室筋のみならず、房室伝導系をも広範にみられ、伝導系細胞の脱落・消失といった病変は第3度房室ブロックの発生を裏付けるのに十分な形態学的所見とみなされている。また、心筋炎の原因追及として実施したリアルタイム RT-PCR では陰性の結果であり、また、病変部に IgG と補体 C3 の沈着が認められたことから、免疫介在性機序の関与が示唆された。

第3章では、犬の第3度房室ブロックの基礎心疾患と房室伝導系病変が、“犬”という動物種に特有なものかどうかを比較心臓病学の観点から検証する目的で、猫の第3度房室ブロックの房室伝導系を中心に詳細な病理組織学的検索を実施し、犬との比較検討を試みた。第3度房室ブロック罹患猫の基礎心疾患として肥大型心筋症、拘束型心筋症、不整脈源性右室心筋症、陳旧性心筋梗塞が認められ、明らかな病的変化が見いだされない症例も確認された。房室接合部の組織学的検索では、全例の中心線維体基部と心室中隔頂上部に重度の線維増生（心臓骨格左側硬化）が認められ、この病的変化は伝導系細胞の脱落を引き起こしていた。一方、犬では、基礎心疾患によって房室伝導系の傷害部位が多岐にわたっていた点は、基礎心疾患の有無や種類に関係なく HisB および LBB 上部に限局していた猫とは大きく異なっていた。

本論文では、臨床の現場で遭遇することの多い不整脈の中でも生命を左右する危険な不整脈の一つである犬の第3度房室ブロックについて包括的な検討がなされ、臨床的および病理学的特徴について新たな知見も得られており、このような知見の積み重ねが、第3度房室ブロックの正確な診断ならびに治療成績の向上に寄与するものと考えられる。

審査結果の要旨

本論文のテーマである犬の第3度房室ブロックは、比較的遭遇する機会のある不整脈の中でも、致死状況を惹起する重症不整脈である。従来の研究報告は少数例を取り扱ったものや臨床面に偏ったものに限られており、本研究のように犬の第3度房室ブロックを臨床的および病理学的側面から包括的に追究した研究はこれまで見当たらない。また、症例数も豊富で、本報のみならず、世界的にも貴重なサンプルの集積であり、価値のある研究と考えられる。

犬の第3度房室ブロックに関するこの研究は3章からなり、第1章では当該疾患の基礎心疾患と房室伝導系病変の関連性について取りまとめている。臨床的にみられる第3度房室ブロックがどのような病態に関連するかが整理されており、心電図所見と病理所見が肉眼から組織に渡り詳細に記述されている。また、タイプ分けと傷害部位の傾向についても整理されている。

第2章では基礎心疾患の中で最も多く認められたリンパ球性心筋炎に関して、組織学的な検索だけでなく、免疫組織化学的および分子生物学的検討を加え、病理発生を究明した。比較的稀と考えていたリンパ球性心筋炎を扱っており、その収集数についても、評価されるべきであろう。

第3章では犬の第3度房室ブロックの病理所見を猫の第3度房室ブロック例と比較し、犬の房室伝導系の病理学的特徴について追究している。それぞれの内容は十分に整理され、非常に分かりやすく表現されていた。とりわけ病理学的検索はきわめて細部にまで踏み込んでおり、肉眼的および組織学的検索によって有用な知見を数多く得ている。

上述のように、獣医学領域においては、これまでに犬の第3度房室ブロックを臨床的ならびに病理学的観点から包括的に取り扱った研究がほとんどないことを鑑みると、本研究は十分な新規性を包含した学術的意義の高いものであると判断された。

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な価値を有するものであると判断した。

基礎となる学術論文

- 1) 題 目 : Complete atrioventricular block due to primary cardiac lymphoma in a dog
著 者 名 : Sasaki, T., Kimura, Y., Imai, T. and Machida, N.
学術雑誌名 : Japanese Journal of Veterinary Research
巻・号・頁・発行年 : 66 (4) : 305-310, 2018

- 2) 題 目 : 犬の第3度房室ブロックにおけるQRS群の幅並びに数と心臓刺激伝導系病変との相関
著 者 名 : 佐々木崇文, 平川 篤, 福島隆治, 町田 登
学術雑誌名 : 日本獣医師会雑誌
巻・号・頁・発行年 : 72 (10) : 617-621, 2019

- 3) 題 目 : Pathological features of complete atrioventricular block in dogs with lymphocytic myocarditis
著 者 名 : Sasaki, T., Saeki, C., Hirakawa, A. and Machida, N.
学術雑誌名 : Journal of Comparative Pathology
巻・号・頁・発行年 : 174: 18-25, 2020

- 4) 題 目 : 猫の第3度房室ブロック症例にみられた房室伝導系病変
著 者 名 : 佐々木崇文, 中尾 周, 木村勇介, 平川 篤, 町田 登
学術雑誌名 : 日本獣医師会雑誌
巻・号・頁・発行年 : 73 (6) : 317-322, 2020