

冠動脈起始異常を示すブタとの遭遇について

谷口由樹¹⁾, 藤田順一¹⁾, 黒田和道¹⁾, 石井敬基²⁾Medical Research Activities Supported by the Section of Laboratory
Animals For Anomalous coronary arteries pigs found
during the experimentYoshiki TANIGUCHI¹⁾, Junichi FUJITA¹⁾, Kazumichi KURODA¹⁾, Yukimoto ISHII²⁾

1. 諸言

動物福祉の問題への関心の高まりなどもあり、産業動物であるブタの使用が注目されている。ブタは、生理学的、薬理的、解剖学的に多くの点でヒトと類似していることから、近年、広い研究分野で動物実験に用いられており、特に循環器系の研究分野での使用が多く報告されている^{1), 2)}。さらにGuiney³⁾は心臓手術の研究分野における実験動物としてブタを高く評価している。日大医学部では以前より循環器および心臓外科領域の研究でブタを使用しており、毎年50～100頭を実験に使用し様々な成果を挙げている。今回、心臓外科の実験において、偶然、冠動脈起始異常を呈するブタを発見した。このブタについて得られた若干の結果を、文献的考察とともに報告する。

2. 症例

ブタを用いた心臓外科領域の実験において、胸骨正中切開による開胸を行ったところ、左冠動脈前下行枝 (Left anterior descending coronary artery; 以下LAD) の走行が、通常とは異なり、右冠動脈から分岐、走行していることを発見した。このような冠動脈起始異常を呈するブタの発見は初めてのことであり、実験を一時中断し、より詳しく冠動脈の走行を確認するために、冠動脈造影 (Coronary Angiography; 以下CAG) (図1) 及び直視下での写真撮影

を行った (図2)。対象のブタは雄性家畜ブタ (系統LWD: ランドレース種 (L), 大ヨークシャー種 (W), デュロック種 (D)) であり、正確な出生日は不明であるが生後約2～3ヶ月と考えられた。実験開始日より10日前に当施設へ搬入され、搬入時の検査では外見上の異常は見られなかった。また、実験までの馴化飼育期間中は食欲も旺盛で、特異的な行動等も観察されなかった。

実験時体重は36.8Kgであり、血液・生化学検査の結果は以下のとおりであった。

血算; RBC $6.15 \times 10^6 / \mu\text{L}$, WBC $1.49 \times 10^4 / \mu\text{L}$,
Hb 11.2 g/dl, Hct 37.9%
電解質; Na 142 mEq/L, K 5.4 mEq/L,
Cl 107mEq/L
生化学検査; CPK 2825IU/L/37°C, AST 57IU/L,
ALT 32IU/L

またLADの流量を超音波トランジェットタイム血流計 (T206 トランソニックジャパン社製) にて計測したところ、seg7における流量は20 ml/minであった。

これらの値を、これまでの実験で得られた正常ブタのデータと比較したところ (表1), CPKについては若干高値であった (正常ブタ $1736 \pm 1182.5 \text{ IU/L/37}^\circ\text{C}$)。また、冠動脈起始異常ブタのLADの流量

1) 日本大学医学部医学研究支援部門ラボラトリーアニマル系
2) 日本大学医学部医学研究支援部門
谷口由樹: taniguchi.yoshiki@nihon-u.ac.jp

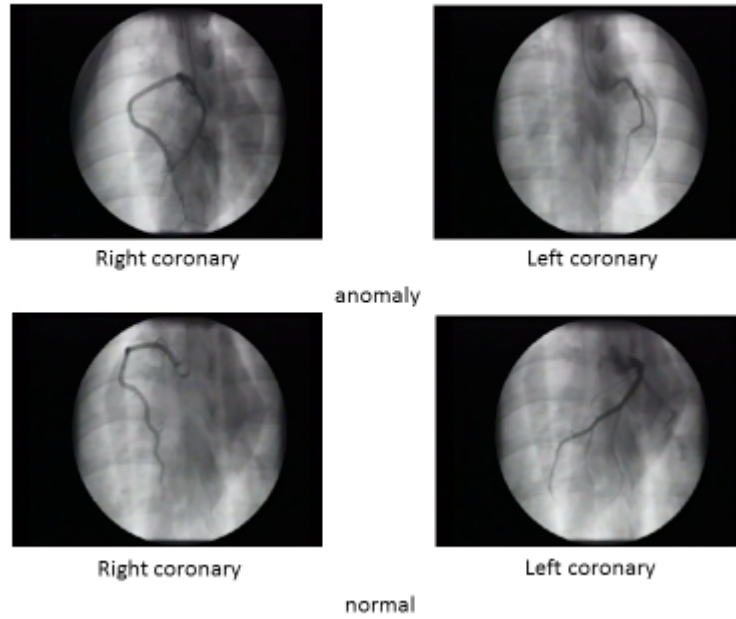


図 1 Coronary angiography

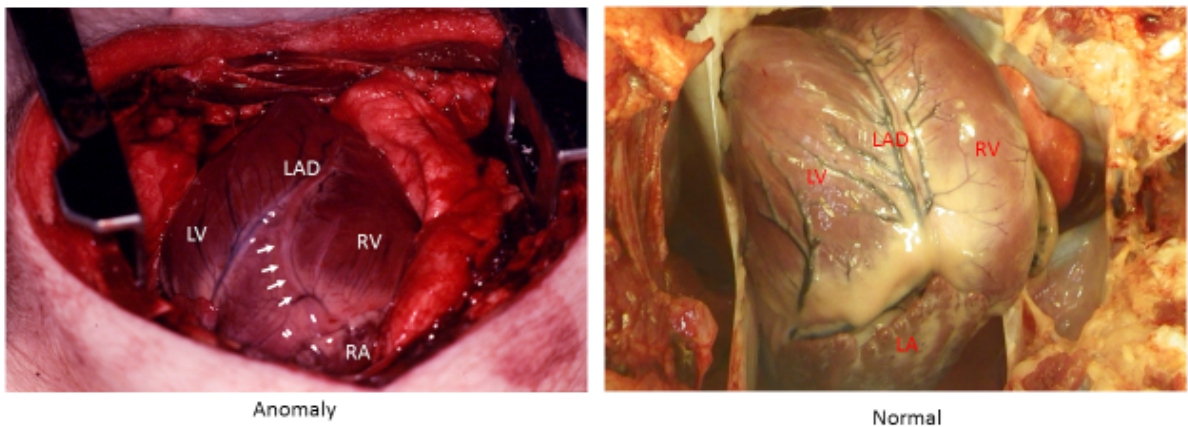


図 2 開胸時心臓

RA：右心房 RV：右心室 LA：左心房 LV：左心室 LAD：左冠動脈前下行枝
右冠動脈から分岐した血管が左前下行枝へ走行している

は、正常ブタの70%程度の流量であった（正常ブタ $31.4 \pm 5.6 \text{ ml/min}$ ）。なお、心臓の大きさは、他の同体重のブタと比べ小さめであった。

CAGを行ったところ、今回のブタは、左前下行枝が右冠動脈から分岐している、冠動脈起始異常であることが確認できた。

3. 考 察

近年ブタを用いた動物実験が頻繁に行われるようになってきた。日大医学部においても毎年50～100頭を動物実験に供してきた。ブタは比較的先天異常

が多いと言われているが、今回の起始異常のブタに遭遇するまで、当施設において先天異常が認められた例はなかった。実験に使用するという性質上、動物を搬入する際にチェックが行われ飼育中も観察を行うが、今回の起始異常ブタは外見上目立った異常を示さなかった。

画像診断技術の向上や選択的冠動脈造影により、ヒトの冠動脈起始異常は生前に診断することが可能となった。冠動脈の先天性異常には、冠動脈の肺動脈基部からの起始異常、冠動脈の大動脈または他の冠動脈からの起始異常、冠動静脈シャント、冠動脈

表1 ブタの血液データおよび冠動脈 (seg7) 流量

	頭数	Normal	Anomaly
RBC	87	5.74±0.98	6.15x10 ⁶ /μl
WBC	85	1.8331±0.603	1.49x10 ⁴ /μl
Hb	85	9.81±1.55	11.2g/dl
Hct	80	35.4±5.74	37.9%
Na	81	142±3	142mEQ/L
K	82	3.7±0.4	5.4mEQ/L
Cl	82	102±3.5	107mEQ/L
CPK	83	1763±1182.5	2825IU/L/37°C
AST	81	40±17	57IU/L
ALT	82	37±8.2	32IU/L
Flow	7	31.4±5.6	20ml/min

瘤等がある⁴⁾。その中でも大動脈または冠動脈からの冠動脈起始異常は、心筋血流に異常を示すことが少なく、多くは冠動脈造影時に初めて発見され、その頻度は成人例の1～0.5%といわれている⁴⁾。今回のブタでの異常においても、ヒトの多くのケースと同じく、外見上異常が見られず、開胸し心臓を露出して初めて発見に至った。冠動脈起始異常は、冠循環に影響をおよぼすことなく臨床症状を全く呈しないものもあるが、生命をおびやかすに至るものや他の疾病と鑑別が困難な症状を呈するものなど、奇形の発症部位と種類により、その症状は多様である⁵⁾。Edwards⁶⁾やHudson⁷⁾は、冠動脈の異常をminor anomaliesとmajor anomaliesに大別している。minor anomaliesは、生理学的な異常をきたさない冠動脈の数、走行、分布の異常を指し、major anomaliesは、生理学的な異常をもたらすものとしている。今回ブタにおいて見出した左前下行枝右冠動脈起始(肺動脈前型)(図3)⁸⁾は比較的予後の良いminor anomalyとされている。

今回ブタで発見した冠動脈起始異常は左前下行枝が右冠動脈より分岐しており、分岐角や長い異常走行のために心筋虚血を引き起こす可能性もあった。

実際、LAD seg.7の血流量は若干低流量を示し、摘出した心筋重量においても、ほぼ同体重のブタと比べやや小さかった。恐らく、低流量のため出生後の心臓の成長が若干悪かったと考えられる。しかしながら、心筋虚血により死亡することなく、外見上正常ブタと見分けがつかないまま成長し、当実験施設に搬入されたものと考えられる。

起始異常ブタの発見に至った当初の実験計画は、冠動脈結紮による急性心筋梗塞モデルに対する左心補助循環装置Abiomed BVS5000の補助効果の検討という内容であった。今回の異常があっても、急性心筋梗塞モデルの作製、左心補助循環装置の装着が可能のため、そのままこのブタを用い実験を継続した。実験を継続したところ、通常と同じようにデータを得ることができた。

ブタは他の家畜より先天異常の発生頻度は高いとされている。ブタの先天異常の発生率は0.03～2.9%と報告⁹⁾されているが、養豚場では母ブタによる子ブタへの圧死や下痢など様々な原因により子豚の死亡が発生し、その頻度も低くなく、個々の死亡原因が追究されることは稀である。したがって、死に繋がるような先天異常が存在したとしても、そ

冠動脈起始異常を示すブタとの遭遇について

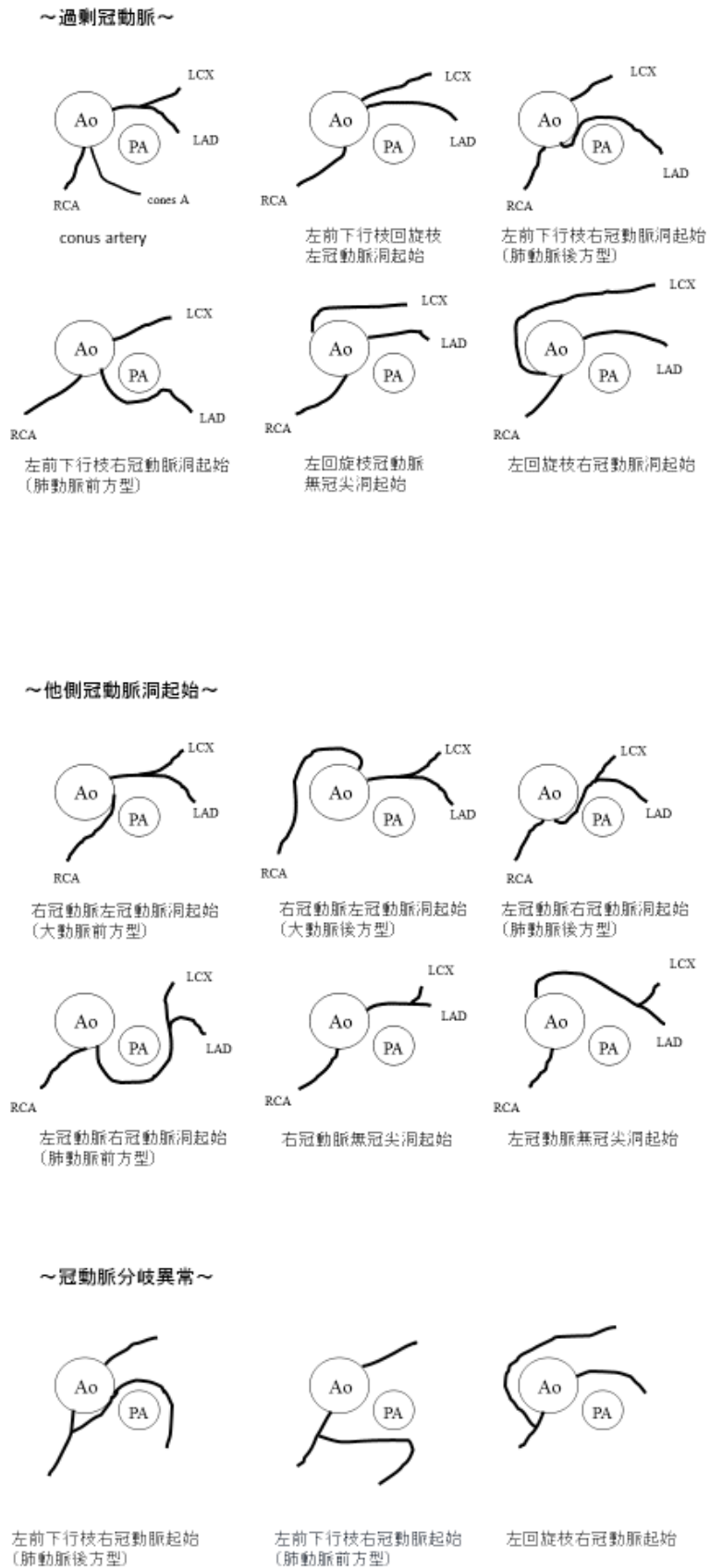


図3 冠動脈起始異常の分類
肺動脈起始, high take off 単冠動脈は除く

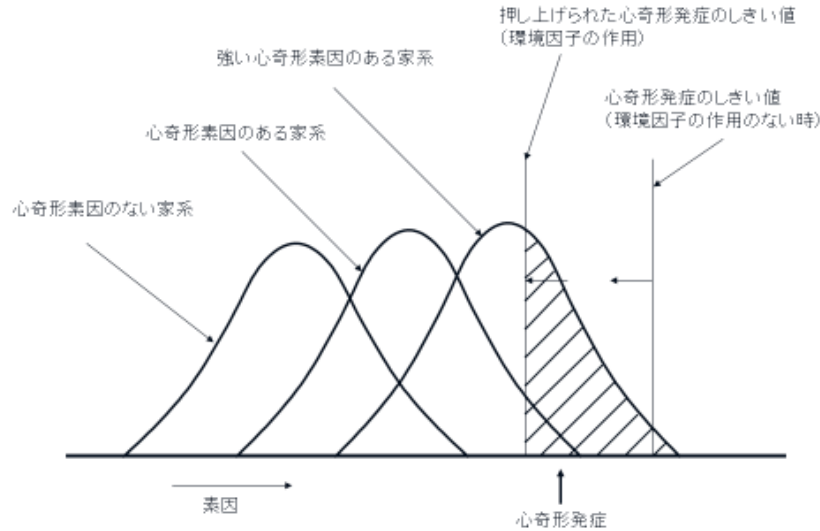


図4 心奇形における多因子性遺伝のしきい説

れが発見されることは期待し難い。今回先天異常が認められたブタも養豚場で飼育されていたが、その養豚場責任者にインタビューしたところ、やはり子豚の死亡例は圧死が多いとの回答を得た。

実験動物に奇形が発生した場合、その動物は実験に使用することができない事態となる可能性は高く、奇形の発生を予防することが必要と考えられる。家畜では近親交配のウシ、系統繁殖のブタ、イヌ、ネコ、ニワトリなどで奇形発生に関し遺伝の関与が示唆されているが、成因に関する確定的な見解は示されていない。今回のブタは、動物実験において多数使用されているラットやマウスのように実験用に供された動物ではなく、養豚場にて生産された家畜ブタであった。したがって、遺伝的統御が厳しく管理されている実験動物としてのラットやマウスのように管理が行われていない。そのため今回のような事態が起こったと考えられる。今後の異常発生の予防法として考えられるのは、他の遺伝病と同様に捉え、雌雄とも保因ブタを交配に使用しないことである。これにより、突然変異を除いて、遺伝病の発生はほぼ完全に防ぐことができる¹⁰⁾。また遺伝的な素因を濃くしないために近親相姦をさけることも重要となる。環境要因が奇形発生に繋がる可能性(しきい説; 図4)¹¹⁾もあるが、現在心奇形を引き起こす環境要因は不明なため、現時点では発症を防ぐには、保因ブタの排除、近親相姦を避ける、この2点が重要となる。しかしながら、保因ブタが、いわ

ゆる「種親」として優秀な場合があり、なかなか排除が難しく、また、近親交配についても、家畜の改良にとってメリットが大きいため、これを避けることは難しい。そのため、動物実験用として管理されたブタを実験に使用する必要があると考えられる。

4. 結語

今回実験中に冠動脈奇形のブタを発見した。実験動物としてのブタは有望で、現在積極的に行われている循環器領域以外にも使用するメリットのある動物である。その他、医療技術トレーニングにもブタは使われており、今後ブタの利用数が拡大するものと思われる。現在実験に使用されるブタは、家畜からの転用が多いが、最近では実験用として生産、供給されるブタも増えてきている。今後実験用ブタの必要性が高まれば、家畜からの流用でなく、きちんと管理された実験用ブタが主流となると思われる。今回のような奇形に遭遇する事態の発生は、ほぼなくなるのではないかと考えられる。しかしながら、現在でも家畜ブタの流用が主となっており、今回のような奇形等との遭遇は当面続くと考えられる。そのような事態が発生した時には、生産者に連絡を取り、再発防止にできる限り協力することが重要である。

参考文献

- 1) Detweiler, D. K. in Swine in biomedical research; proceedings of a symposium at the Pacific Northwest

- Laboratory, Richland, Washington, July 19 - 22, 1965 (eds Leo K. Bustad, R. O. McClellan, U.S. Atomic Energy Commission., & Pacific Northwest Laboratory.) 301 - 306 (Battelle Memorial Institute, Pacific Northwest Laboratory, 1966).
- 2) Engelhardt, W. in Swine in biomedical research; proceedings of a symposium at the Pacific Northwest Laboratory, Richland, Washington, July 19 - 22, 1965 (eds Leo K. Bustad, R. O. McClellan, U.S. Atomic Energy Commission., & Pacific Northwest Laboratory.) 307 - 329 (Battelle Memorial Institute, Pacific Northwest Laboratory, 1966)
 - 3) Guiney, E, J : The pig as an experimental animal with particular reerence to cardiovascular surgery. Ir. J. Med. Sci. No.474 (1965)
 - 4) 増田善昭：冠動脈起始異常. 心臓 Vol.30 No.7 450-452, 1998
 - 5) 阿部博幸, 林田憲明, 加納達二, 桜井秀彦, 脇屋義彦, 長坂英雄, 矢部喜正, 相沢忠範, 中島大和, 三山博司, 北村和夫, 阿部正視, 天野純, 渡辺幹夫, 田中淳：冠動脈奇形の診断とその臨床的意義. 臨放 23 : 1431-1443, 1978
 - 6) Edwards, J.E. : Editorial : Anomalous coronary arteries with special reference to arteriovenous - like communications. Circulation 17 : 1001-1006, 1958
 - 7) Hudson, R.E.B. : Cardiovascular Pathology volume 3, 1st ed, p. 33, The Williams & Wilkins, Baltimore, USA, 1970
 - 8) 小林亨：冠動脈起始異常. 日本臨床, 別冊循環器症候群 I, 803-806, 1996
 - 9) 三上仁志：ブタの先天異常の遺伝. 日豚会誌 26巻 3号 : 175-187, 1989
 - 10) 漆山芳郎：わかっているようでわからない遺伝病・心奇形. 臨床獣医 Vol.12, No.9, 28-35, 1994
 - 11) 高尾篤良総編：臨床発達心臓病学, 中外医学社, 東京, 1989