

令和 2 年 6 月 21 日現在

機関番号：85402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10730

研究課題名(和文) 術中簡易電気生理学的診断を元にした低侵襲で効果的な心房細動手術法の開発と確立

研究課題名(英文) Establishment of less-invasive and effective surgical procedure for atrial fibrillation based on the intraoperative atrial mapping.

研究代表者

今井 克彦 (Imai, Katsuhiko)

独立行政法人国立病院機構(呉医療センター臨床研究部)・その他部局等・その他

研究者番号：80359893

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：心房細動を有する心疾患患者の開心術に於いて臨床データを蓄積し、従来より行ってきた術式の遠隔期臨床成績と伴に術式の妥当性を検討し考察を加えた。
開心術中に取得される心外膜電位については、心房部分部分の電位を採取するプローベを作成し、組み合わせによる総合的電位観察とする方式とした。また、既に本邦で臨床応用が可能となった商用マッピングシステムを応用して電位取得解析を行う計画とし、左心耳を中心とした電位計測の出来るプローベを開発、ドライラボを経て開心術中の心房電位取得に応用した。部分的に旋回運動を行う電位データも取得可能なことがわかり、今後の研究への道筋が開かれた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心腔内からの電位計測(内科主導)の器機流通や技術者の確保は比較的容易となった現在でも、心外膜側からの電位計測に係わる技術者とハードウェアは非常に少ない。真の心房細動電位研究には、心外膜側(しかも二次元多点同時)と心内膜側の電位の突き合わせが必要であることは、内外の先端研究者とも相互に確認できたことで有る。今回のシステムによる計測は、心房細動の真の電位的振る舞いを明らかにする可能性を示すことが出来たと考えられ、また、最終的に確実に負担の少ない手術方法を提供出来るための手がかりとなると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We have been accumulating clinical data on open heart surgery in patients with atrial fibrillation, and we have been able to improve the quality of our conventional techniques. The appropriateness of the technique was reviewed and discussed along with the clinical results of the distant phase.

To obtain epicardial potentials during open heart surgery, we developed a new probe to collect atrial potentials from the part of atrium, and combined them into a comprehensive potential observation system. In addition, we developed a new mapping system using a commercial mapping system, which has already been applied clinically in Japan, and we developed a special probe that can measure electric potential in the left atrial appendage, and applied it to acquire atrial potential during open heart surgery through a dry laboratory. It was found that it is possible to obtain partial rotating potential, and the path to future research was opened.

研究分野：胸部外科学 不整脈

キーワード：心房細動 術中マッピング 電気生理学的検査 心房細動手術 左心耳電位

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心房細動の発症維持機序は、異所性異常興奮と興奮基質(心房筋)の変性変化の時間的進行や組み合わせによるとされるのが最近の考え方であるが、これらは心内膜側からのカテーテル電極(主には1点毎の電位採取)による電気生理学的知見によって導かれている。一方で、心外膜側からの電位検討は心房ではほとんどなされておらず、また、多点同時マッピングによる評価も非常に少ない。カテーテルによる経皮的電気生理学的検査や治療からは、発作性心房細動では異所性異常興奮の発生機序が多く報告され(M. Haissaguerre, N Eng J Med 339:659-666,1998)、これがカテーテルアブレーションとして治療に応用されたことにより、その成績は近年の医療器機の進歩と共に非常に向上しているが、弁膜症に合併した慢性心房細動に関しては本邦のガイドライン上も外科的心房細動手術の適応とされていることであり、未だ外科的治療に治療率の優位性がある。心房細動を一つの疾患として電気生理学的に解明するためには、心外膜側と心内膜側との電位が本当に同一なのかを検証し、さらに外科的治療として確立を得るためには、その検証結果に対する介入が正しく行われているかを検証する必要がある。

我々は、慢性心房細動における心外膜側多点同時電極採取電位の研究から、多くの複雑な切開線を持つメイズ手術に変わり、単純な左房のみを切開する術式を特に僧帽弁疾患において応用する方法を考案し確立し(T. Sueda, Ann Thorac Surg 62:1796-1800,1996)、さらなる低侵襲な術式である肺静脈口隔離術を考案した(T. Sueda, Ann Thorac Surg 71:708-710,2001)。これらの簡易化術式心房細動消失率は、従来のCox型両心房手術の成績と比較しても、僧帽弁膜症合併慢性心房細動に関しては遜色ないものであったが(T. Sueda, Ann Thorac Surg 79:521-525,2005, K. Imai, Ann Thorac Surg 71:577-581,2001, T. Takasaki, T. Sueda, K. Imai, Gen Thorac Cardiovasc Surg 60(2):82-9, 2012)、世界中の研究者の報告と同様に、やはり全ての心房細動を消失させるには至っていない。不成功例の存在の理由の大きなものが、個々の症例によって異なる心房の電気生理学的特徴であると考えられている。

また、慢性化した心房細動の電気生理学的活動と心臓支配神経との関連もまだ解明されていない。心臓神経節と不整脈の関連についての知見は、その解剖(J. Armour, Anat Rec 247:289-298,1997)や、心房細動との関連も最近になって明らかになりつつあり(K. Nademanee, JACC 43:2044-2053,2004)、心臓神経節へのアブレーションも試みられているが、神経節の分布は心外膜側にあることから、カテーテルによる電位計測と、外科手術時の心表面からの電位計測は異なるとする報告がこの点でも議論されるようになってきている。

2. 研究の目的

心房細動の電気生理学的維持機序は、特に慢性心房細動では未だ完全には明らかになっておらず、外科治療も内科的アブレーションも成績が頭打ちである。本研究では、心房細動の侵襲的治療成功率(長期洞調律維持率)をさらに向上し、また、真に低侵襲な非薬物治療を目指すために、本質的には異なる外科的アブレーションとカテーテルアブレーションの電気生理学的差異を電気生理学的に求めた上で、互いの利点を不整脈ハートチームとして治療応用するための理論的裏付けを、開胸メイズ手術時に簡易に行える電気生理診断に求める事を目的とする。こういった治療方法を一般にも広く応用できる形で完成させることにより、内視鏡下手術も含めた患者にとって最もメリットのある「優しい心房細動ハイブリッド治療」が開発可能である。

3. 研究の方法

(1)【臨床成績の検討】

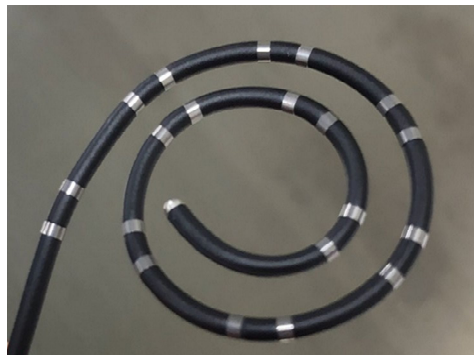
心房細動を有する心疾患患者の開心術において、現在最も低侵襲で効果的と思われる電氣的隔離線を有した改良型メイズ手術(±除神経節術)を施行し、通常の臨床現場でも測定可能な電位パラメータと術後の電気生理学的検査、退院後の経時的追跡調査を行い、心房細動消失の有無を初め、心電図所見の推移や心機能の推移を調査した。心房マッピングを行わなくても心房電位パターンが推定できる鑑別法を臨床データから考察し、術前診断に沿った心房細動のオーダーメイド外科治療とその低侵襲化を目指してゆくべく、データを蓄積・解析した。

(2)【術中電気生理学的検査とその検討】

心房細動を有する心疾患患者の開心術中に同時電位解析に必要な十分な心房電位マッピングが可能となるように、これまでの研究で開発されてきたマッピングプローブ(74極型の電極と10極型の電極)の改良に取りかかった。この電極は、解剖学的に心房上の神経節が集中している心房間溝下大静脈よりと右房後面の冠静脈流入部付近から安定かつ精密な電位を得られるようにと、吸引力を利用して着脱可能としたものであるが、問題点として、電極とアンプ(既存)の接続部位に変換コネクタが必要であり、これを新たに開発する必要があること、これまでの既存アンプでは電位取得と解析のためには大幅な改修(ソフトウェアを含む)が必要であることが開発過程で顕著となってきた。

これらの電極と電位取得システムでは十分な電位取得に至らない可能性が指摘されたため、これを反省し、心房全表面を一元的に電位採取する方向性では無く、部分部分の電位を採取するプローベをいくつか作成して、これを組み合わせる方式へと方向転換を行った。また、既存の生体アンプの修理改良は予算を考慮して見送り、新たに既に本邦で臨床応用が可能となった商用マッピングシステム(ExTRa マッピングシステム, 日本光電¹⁾)を応用して電位取得解析を行う計画とした。

まず、現在注目度の高い左心耳を中心とした電位計測の出来るプローベをプロトタイプとして開発(右図)した。ドライラポで電位の取得状況を確認したところ、十分に電位が取得可能と判断され、またマッピングシステムにより電位解析も可能と判断された。個別にインフォームドコンセントを取得し、これを実際の開心術中の心房電位取得に応用した。



4. 研究成果

(1)【臨床成績の検討】

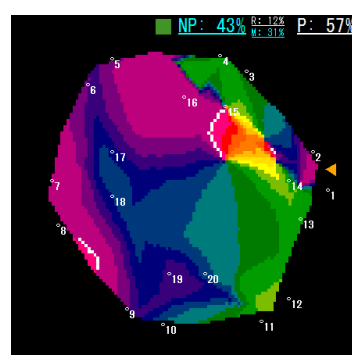
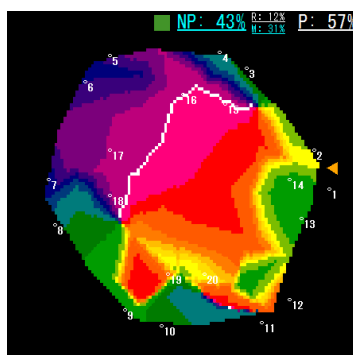
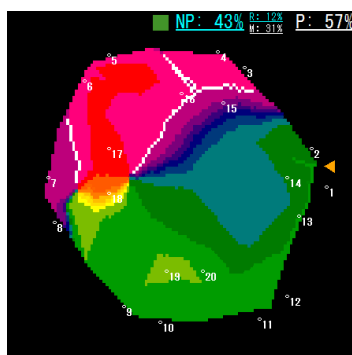
従来より行ってきた術式の遠隔期臨床成績と、術前の患者背景・生理学的検査所見などから術式の妥当性を検証すると共に、臨床背景と心房筋変化の関連について検討し、さらには術後、可能な限り電気生理学的検査を行い、また、退院後には経時的追跡調査を行い、心房細動消失の有無を初め、各種臨床データを調査し、考察を行っている。実臨床では、心房細動手術に用いられるアブレーション器機に新規認可品(冷凍凝固をベースとするものや左心耳処理デバイスなど)が加わった事もあり、その成績については、厳密には従前の高周波ベースの器機を中心とした術式とは区別されるべきであるためデータの整理が必要となり、十分に評価される精度とはならなかった。今後の検証課題である。

(2)【術中電気生理学的検査とその検討】

研究方法で示したとおり、心房全表面を一元的に電位採取する方向性では無く、部分部分の電位を採取するプローベをいくつか作成して、これを組み合わせる方向でプローベの開発を進めた。現在注目度の高い左心耳を中心とした電位計測の出来るプローベをまず開発する事とし、また、既存の商用マッピングシステム(ExTRa)の応用による電位取得と解析を行う道筋を付けた。新規プローベのプロトタイプを作成した(上図)が、このプローベは、凸型である左心耳の形状に立体的に沿うことが出来るように強度を調節し、また、ExTRaでの解析が可能となるようにプローベ上の電極位置を調整する事により作成した。

ドライラポで電位の取得状況を確認したところ、全電極から電位を得ることが出来、また、状況に応じた形状の人為的変形によっても電位が安定して得られることが確認された。解析に際しても、ExTRaシステムで可能であることが確認された。このプローベを実際の開心術中の心房電位取得に応用した。慢性化した心房細動中の心房表面電位が連続して取得されることが確認でき、ExTRaシステムによって電位の解析が可能であることが確認された。この時、心内膜側の計測で確認が報告されている、部分的旋回運動を行う電位データも取得出来た(下図: 左心房自由壁の電位)。

以上から、症例を重ねることが出来れば今後の本研究の目的への道筋が大きく開かれたと考えられる。ただし、電位の取得には取得時のさらなる工夫や、プローベの改良が必要と判断されたため、今後はプローベ開発メーカーと十分に打ち合わせを行い、改良を行うことが必要である。



< 引用文献 >

1) Ashihara T et al. Circ Res 2012;110:275-284

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

| | |
|--|-------------------|
| 1. 著者名 今井克彦 | 4. 巻 38 |
| 2. 論文標題 外科医と心臓電気生理 | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 心電図 | 6. 最初と最後の頁 3-4 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 1件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 Katsuhiko Imai |
| 2. 発表標題 【JHRS-EHRA joint Symposium】Multi-directional Strategy for LAA Related Thrombo-embolic Events in Patient with AF Clinical Results of Surgical Devices for LAA |
| 3. 学会等名 第65回日本不整脈心電学会学術大会（招待講演） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Katsuhiko Imai |
| 2. 発表標題 [LAA 03: New Indications to Explore for LAA Exclusion] New Strategy for Surgical LAA Closure |
| 3. 学会等名 The 11th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Science Session (APHRs 2018)（招待講演）（国際学会） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 今井克彦 |
| 2. 発表標題 【イブニングセミナー 1-E】これからの左心耳マネジメント Part1: From the Experts 内科、外科のそれぞれの立場から 外科的左心耳処理のこれから |
| 3. 学会等名 第48回日本心臓血管外科学会学術総会（招待講演） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 今井克彦 |
| 2. 発表標題 不整脈外科から診た心内電位の読み方 |
| 3. 学会等名 日本不整脈心電学会 カテーテルアブレーション関連大会2017(招待講演) |
| 4. 発表年 2017年 |

〔図書〕 計2件

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 今井克彦(共著) | 4. 発行年 2018年 |
| 2. 出版社 日本胸部外科学会 | 5. 総ページ数 117 |
| 3. 書名 第71回日本胸部外科学会定期学術集会 Postgraduate Course テキスト 心臓血管外科 Basic コース 2 先天性・心臓他・弁膜症：Maze手術のコツと落とし穴 | |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 今井克彦(分担) | 4. 発行年 2018年 |
| 2. 出版社 永井良三、伊藤浩、山下武志編, 南江堂 | 5. 総ページ数 540 |
| 3. 書名 16. 不整脈の外科治療 循環器疾患最新の治療2018-2019 | |

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|---|---|----|
| 研究分担者 | 末田 泰二郎 (Sueda Taijiro) (10162835) | 広島大学・医系科学研究科(医)・名誉教授 (15401) | |

6. 研究組織（つづき）

| | 氏名 (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------------------|---|--|----|
| 研究 分 担 者 | 中野 由紀子 (Nakano Yukiko) (10397911) | 広島大学・医系科学研究科(医)・准教授 (15401) | |