

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20591647

研究課題名(和文) 慢性心房細動の術中簡易電気生理診断法の確立と内視鏡等を含む低侵襲術式の開発

研究課題名(英文) Establishment of intraoperative diagnostic method using simple electrophysiological study and development of lower invasive surgical procedure including endoscopic surgery for chronic atrial fibrillation

研究代表者

今井 克彦 (IMAI KATSUHIKO)

広島大学・病院・講師

研究者番号：80359893

研究成果の概要(和文)：1. 心房細動治療手術時に心房の同時電位の解析を行うため、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に脱着可能となるよう吸引力を利用した74極型の電極(長方形)と10極型の電極(直線状)を別々に開発した。2. 臨床上現在までの我々の研究から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と除神経節術を施行し、術後の電気生理学的検査、退院後の経時的追跡調査を継続して行い、心房細動消失の有無や心機能の推移を調査した。

研究成果の概要(英文)：(1) We have developed a unique electrode which is fixed by negative pressure on the atrium for simultaneous analysis of the atrial potential during fibrillation intraoperatively. One electrode has 74 unipolar electrodes on the rectangular pad and another has 10 unipolar electrodes on the linear pad. (2) We have performed simplified procedure which have been modified from Cox maze along with our clinical and electrophysiological experience for chronic atrial fibrillation. This procedure included a denervation for ganglion plexus. We analyzed the clinical outcomes of this procedure.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	2,700,000	810,000	3,510,000

研究分野：心臓外科学・不整脈外科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：心房細動, メイズ手術, 心臓神経節, 除神経手術, 術中マッピング, 不整脈

## 1. 研究開始当初の背景

慢性心房細動の発症機序には諸説があったが、我々は、慢性心房細動の多くは左房後壁から起こる早期心房興奮で引き起こされ、維持されることをこれまでの研究で明らかにしてきた。そして、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

切開する術式を考案(T. Sueda Ann Thorac Surg 62:1796-1800,1996)した。さらに、この研究を継続し、より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の心房細動消失率は、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のであった (T. Sueda Ann Thorac Surg 79:521-525,2005, K. Imai Ann Thorac Surg 71:577-581,2001). しかし、いかなる術式においても全ての心房細動を消失させるには至っていないことが現在の課題である。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は、まだ解明されていない課題であり、慢性心房細動の維持に関与していると考えられている。我々が行った電気生理学的検査と手術成績から、慢性心房細動の多くの症例では、肺静脈起源の電位や左心房後壁の早期興奮がその維持に関与していることが明らかとなった。カテーテルによる経皮的電気生理学的検査や治療からも、発作性心房細動では同様の発生機序が多く報告され (M. Haissaguerre N Eng J Med 339:659-666,1998) 治療に応用されているが、弁膜症に合併した慢性心房細動に関しては、未だ外科的治療に治療率の優位性がある。また、心臓神経節と不整脈の関連についての知見は、その解剖に関してもようやく近年明らかになり (JA. Armour Anat Rec 247:289-298,1997), 心房細動との関連や治療が最近になって明らかになりつつある (K. Nademanee JACC 43:2044-2053,2004). また、これらの神経節の限局性や活動の詳細と不整脈への関与の研究には、スペクトル解析の手法が有効であり (JC. Pachon Europace 6:590-601,2004), 単純に電位を計測するのみではその詳細に関する知見は得られ難いと考えられている。今回の研究を通して、スペクトル解析により心房細動の神経電気的メカニズムを明らかにして、電氣的隔離線や焼却部位の最小限の置き方が明らかになれば、慢性心房細動治療に飛躍的な前進をもたらすものと考えてた。

## 2. 研究の目的

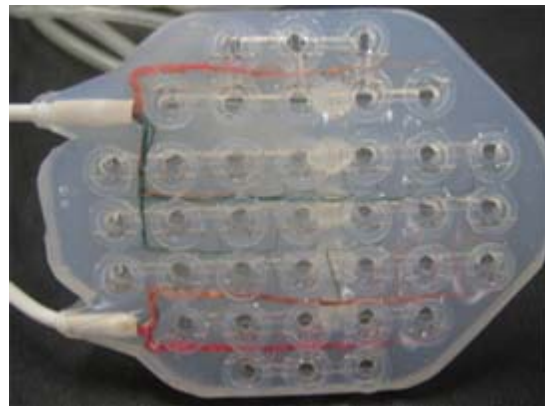
今回の研究の目的は、1) 心房細動の成り立ちに大きく関与していると考えられる肺静脈を含む大静脈と、心臓に分布する自律神経節周囲の電位を術中マッピングにより取得し、神経活動解析にも有用なスペクトル解析を応用した解析を元にした手術中に判断可能な簡易に行える電気生理学的検査法の開発と術式決定のための鑑別法の開発、2) 上述の電気生理学的検査に基づいたアブレーション部位決定 (ないしは現行の複雑な術式からのアブレーション部位の省略可能部分の選択) とこれによる個々の症例に応じたオーダーメイド術式の確立と超低侵襲内視鏡手術への応用、の2点である。この2点が克服されることで、心房細動の消失率向上が導かれ、症例によっては体外循環を用いずに心外膜側から最小の侵襲で施行可能な慢性心房細動の手術術式を施行することが可能とな

る。

## 3. 研究の方法

### 【術中電気生理学的検査】

心房細動を有する心疾患患者の開心術において、神経節の集中している部位を術中にマッピングし、同時電位の解析を行うためにマッピングプローベの新規開発を行った。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に脱着可能となるよう吸引力を利用した74極型の電極 (図1, 2) と10極型の電極を別々に開発した (図3, 4)。



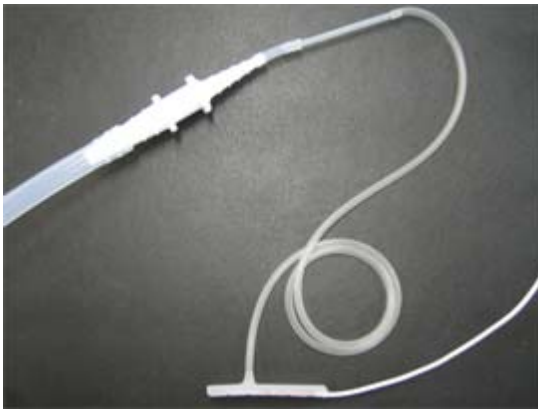
<図1. 74極電極の心房接地面>



<図2. 74極電極の吸引システム>



<図3. 10極電極の心房接地面>



<図4. 10極電極の吸引システム>

臨床応用に際し、電極とアンプ（既存）の接続部位に変換コネクタが必要となりこれを新たに開発する必要があったが、これを委託した企業の内部事情により納期が大幅に遅れた。ようやく電極とアンプ（既存）の接続が可能となったが、この時点でアンプ（既存）に不具合があることが判明した。アンプの修理・新設には膨大な予算が必要とされ、本研究費の範囲内では到底まかなえるものではなく、臨床応用を断念せざるを得なかった。

#### 【臨床成績の検討】

以上のように新たな電極によるマッピングは不可能となったが、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と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は継続して行い、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報告した。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。

#### 4. 研究成果

##### 【術中電気生理学的検査】

研究の方法で示したとおり、新しい概念に基づく術中電気生理学的解析を可能とする電極は作成できた（図1～4）。これらをまず心房接地面に関してテストを行い、概ね良好であることが確認できたが、上述の如くアンプの不良のため取り出した電位を増幅、A/D変換することが出来ず、電気生理学的な考察が出来なかったことは誠に遺憾であり残念である。

##### 【臨床成績の検討】

以前より継続的にデータを蓄積することが出来ている臨床成績に関しては、慢性心房細動の手術による消失率が我々の方法では世界水準以上（92%）に高く、そのデータの信頼性や多くの因子を解析していることから、海外の主要雑誌への誌上発表、国際学会への招聘などを含め、広く世界に評価されていると考える（後述の発表論文等にまとめ）が、問題点として、患者背景や心房細動のタイプ等による隔離線の置き方については、今回電気生理学的検討とのリンクが出来ていないこともあり、未だ解明できておらず、今後の手術の低侵襲化への課題と考えられる。

##### 【今後の展望】

慢性心房細動の外科治療において、除神経手術を併用し、内視鏡を含めた低侵襲手術を安全かつ有効に施行して行くためには、現在広く臨床応用されている診断技術（カテーテルによるCARTOを用いた電気生理学的検査など）による電気生理学的所見と術中の電気生理学的所見の対比などが今後必要となってくる。（現在臨床応用されている電位計測技術は同時多点マッピングではなく、しかもクローズドバイポーラによる電位取得技術である）。これが確立されれば、術前診断で内科治療と外科治療の振り分けを含めた侵襲的治療の戦略をたてることが可能となり、広く安全で有効性の高い治療と高い治癒率、術後の生活の質などが保証されると考えている。このためには、今回一旦まとめを行った本研究の継続が必要と我々は考えている。

#### 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計9件）

1. Taijiro Sueda, Katsuhiko Imai, et al., Late occurrence of atrial arrhythmia after the simple left atrial procedure for chronic atrial fibrillation in mitral valve surgery, *Ann Thorac Surg*, 90, 査読有, 2010, pp1959-1966
2. Hiroshi Ogi, Taijiro Sueda, Katsuhiko Imai, et al., Is Structural Remodeling of Fibrillated Atria the Consequence of Tissue Hypoxia? *Circulation Journal*, 74, 査読有, 2010, pp1815-1821
3. 今井克彦, 慢性心房細動に対するメイズ手術の縮小化の変遷と成績（第24回不整脈外科研究会 Proceedings）, *日本心臓血管外科学会雑誌*, 39, 査読無, 2010, pp3-5
4. 今井克彦, Expertise 心房細動に対する低侵襲手術 「治す」確立されたアブレーション 【特集】カテーテルアブレーション

- ションの現状と将来, Heart View, 14, 査読無, 2010, pp1290-1294
5. Taijiro Sueda, What is essential for elimination of persistent or chronic atrial fibrillation? J Arrhythmia, 26, 査読無, 2010, pp77-78
  6. 末田泰二郎, 心房細動に対する外科的治療法の選択, 胸部外科, 63, 査読無, 2010, pp262-266
  7. 末田泰二郎, Controversy 不整脈を治す —Maze 手術—, Circulation Up-To Date, 5, 査読無, 2010, pp163-167
  8. 今井克彦 末田泰二郎 他, 心臓手術と術後管理よくばりガイド「Maze 手術」, HEART nursing, 22, 査読無, 2009, pp329-333
  9. 今井克彦, 心房細動治療の最前線-発症機序から治療の実際まで- 外科治療の位置づけと今後の展望, Modern Physician, 29, 査読無, 2009, pp1328-1333
- [学会発表] (計 27 件)
1. Katsuhiko Imai, Debate for Persistent AF ablation: Surgical Therapy for Chronic AF: Etiology-oriented Maze Procedure, 3rd Asia-Pacific Heart Rhythm Society Science Session (APHRs 2010) (招待講演), 2010年10月30日, Jeju, Korea
  2. Taijiro Sueda, Minimally invasive AF surgery, 3rd Asia-Pacific Heart Rhythm Society Science Session (APHRs 2010) (招待講演), 2010年10月29日, Jeju, Korea
  3. Taijiro Sueda, Debate AF ; Surgery vs. Catheter Ablation: Which is better for elimination of AF ? - Surgery or Catheter ablation -, 3rd Asia-Pacific Heart Rhythm Society Science Session (APHRs 2010) (招待講演), 2010年10月29日, Jeju, Korea
  4. 今井克彦 末田泰二郎 他, シンポジウム 心房細動の手術適応と成績: 慢性心房細動の手術適応と成績: 背景心臓病変による術式の使い分けは心房細動消失率に影響する, 第63回日本胸部外科学会定期学術集会, 2010年10月27日, 大阪市
  5. 今井克彦 末田泰二郎 他, 要望演題: 不整脈【Maze 手術の治療成績】 切開線を簡素化した低侵襲メイズは慢性心房細動例において術後心機能を改善するか, 第53回関西胸部外科学会学術集会, 2010年6月24日, 名古屋市
  6. Taijiro Sueda, Katsuhiko Imai, et al., What is the essence of the maze surgery? 59th International Congress of the European Society for Cardiovascular Surgery, 2010年5月1日, Izmir, Turkey
  7. 今井克彦 末田泰二郎 他, 慢性心房細動に対し切開線を簡素化したシンプルメイズを施行することにより術後心機能は改善する, 第110回日本外科学会定期学術集会, 2010年4月9日, 名古屋市
  8. Taijiro Sueda, Surgical approach is superior than catheter ablation in AF patients after multiple failed catheter ablation? 2nd Asia-Pacific Heart Rhythm Society Science Session (招待講演), 2009年10月24日, Beijing, China
  9. Katsuhiko Imai, Endoscopic Guided AF Surgery is Superior to Catheter Ablation of CAF, 2nd Asia-Pacific Heart Rhythm Society Science Session (招待講演), 2009年10月24日, Beijing, China
  10. 今井克彦, 【ワークショップ】心房細動の双極高周波アブレーションデバイス: 機能と有効性を検証する「デバイス形態機能と隔離線の作成」, 第62回日本胸部外科学会定期学術集会, 2009年10月11日, 横浜市
  11. 今井克彦 末田泰二郎 他, 【ビジュアルワークショップ2: 頻脈性不整脈に対するマッピングシステムの進歩】慢性心房細動手術時の外科医にとっての電位可視化: スペクトル解析を応用した簡易型術中心外膜マッピングによる術式選択を目指して, 第57回日本心臓病学会学術集会, 2009年9月19日, 札幌市
  12. 今井克彦 末田泰二郎 他, フォーカス隔離とリエントリー遮断からなる簡易化メイズ手術後の心機能: 慢性心房細動症例においても術後心機能は改善するのか? 第57回日本心臓病学会学術集会, 2009年9月18日, 札幌市
  13. 今井克彦 末田泰二郎 他, 【シンポジウムV: 心房細動手術の現況と展望】高周波デバイスによる簡略化メイズ手術の疾患群別成績の検討, 第24回日本不整脈学会学術大会/第26回日本心電学会学術集会 合同学術集会, 2009年7月4日, 京都市
  14. Taijiro Sueda, Katsuhiko Imai, et al., Perioperative arrhythmia control improves the results of Maze surgery, 58th International Congress of the European Society for Cardiovascular Surgery, 2009年5月1日, Warsaw, Poland
  15. 今井克彦 末田泰二郎 他, 心房粗動手術

- 防を考慮した簡略化メイズ手術とその使い分けによる洞調律化の向上, 第39回日本心臓血管外科学会総会, 2009年4月24日, 富山市
16. 今井克彦, 【パネルディスカッション】「双極高周波デバイスの各機能を検証する」, 第23回不整脈外科研究会, 2009年4月22日, 富山市
  17. 今井克彦, 【パネルディスカッション: 不整脈外科の新しい展開】 特別発言 フォーカスブロックとしての PV Box Isolation, 第39回日本心臓血管外科学会総会, 2009年4月22日, 富山市
  18. 今井克彦 末田泰二郎 他, 【サージカルフォーラム】慢性心房細動手術のオーダーメイド化: 背景病因や病態による術式選択の可能性, 第109回日本外科学会定期学術集会, 2009年4月3日, 福岡市
  19. Taijiro Sueda, Surgical ablation for atrial fibrillation - Japan context, 17th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (招待講演), 2009年3月7日, Taipei, Republic of China
  20. Katsuhiko Imai, Taijiro Sueda, et al., Clinical Outcomes of PV Box Isolation and Hybrid Procedure for Chronic Atrial Fibrillation Combined with Bilateral A-V Valve Insufficiency, 17th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery, 2009年3月6日, Taipei, Republic of China
  21. Katsuhiko Imai, Can the etiology-oriented maze procedure improve the operative outcome for chronic atrial fibrillation? 1st Asia-Pacific Heart Rhythm Society Science Session (APHRs 2008), 2008年11月27日, Singapore
  22. 今井克彦 末田泰二郎 他, 慢性心房細動に対するメイズ手術は術後心機能の改善につながる～ハイブリッド法による検討～, 第61回日本胸部外科学会定期学術集会, 2008年10月15日, 福岡市
  23. 今井克彦 末田泰二郎 他, 慢性化した心房細動に対するメイズ手術は背景にある病因病態によって術式を使い分けることにより成績を向上させることが可能か? 第61回日本胸部外科学会定期学術集会, 2008年10月15日, 福岡市
  24. 今井克彦 末田泰二郎 他, 【シンポジウム4】不整脈の非薬物療法の進歩: 慢性心房細動の遠隔期像である両房室弁不全合併例に対する肺静脈隔離と峡部ブロック術式の中期成績: 外科と内科の連携の重要性, 第56回日本心臓病学会学術集会, 2008年9月9日, 東京都
  25. 今井克彦 末田泰二郎 他, 新しい双極デバイス-Bipolar Cobra-を用いた慢性心房細動に対する手術術式, 第51回関西胸部外科学会学術集会, 2008年6月19日, 富山市
  26. 今井克彦 末田泰二郎 他, 【サテライトシンポジウム(英語)】術後不整脈の管理: 慢性心房細動に対する不整脈手術の術後調律管理, 第23回日本不整脈学会学術大会, 2008年6月1日, 横浜市
  27. 今井克彦 末田泰二郎 他, 心房細動手術術後の再A f化防止～どのように術後調律管理を行うべきか～, 第108回日本外科学会定期学術集会, 2008年5月17日, 長崎市
- 〔図書〕(計3件)
1. 今井克彦 他, メジカルビュー社, 外科からみた心房細動カテーテルアブレーション VII心房細動アブレーションの周辺 「心房細動アブレーションを究める」 山根 禎一編, 2009, 300 ページ, pp289-295
  2. 末田泰二郎 他, MC メディカ出版, 弁膜症手術時における心房細動の外科 Circulation Visual Best 「心臓血管外科テクニク」, 2009, 160 ページ, pp145-149
  3. 末田泰二郎 他, 中外医学社, 「心臓血管外科テキスト」心房細動に対する外科療法 特発性心房細動の手術, 2009, 608 ページ, pp335-339
6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
今井 克彦 (IMAI KATSUHIKO)  
広島大学・病院・講師  
研究者番号: 80359893
  - (2) 研究分担者  
末田 泰二郎 (SUEDA TAIJIRO)  
広島大学・医歯薬学総合研究科・教授  
研究者番号: 10162835
  - (2) 連携研究者  
なし