

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592066

研究課題名(和文)術中判断を可能にする心房細動外科治療時の電気生理診断法の確立と低侵襲術式の開発

研究課題名(英文) Establishment of intraoperative quick diagnostic method using intraoperative simple electrophysiological study and development of lower invasive surgical procedure.

研究代表者

今井 克彦 (Imai, Katsuhiko)

広島大学・大学病院・講師

研究者番号：80359893

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：開発途中であった、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(長方形)と10極型の電極(直線状)の完成をまず行った。2. この電極により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に、開発電極からの電位取り込み・解析を行うシステムを構築してテスト運用を行った。3. 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)：We finalized the development of our unique intraoperative electrode which is fixed by negative pressure on the atrium for simultaneous analysis of the real time atrial potential during fibrillation. (2) Farther, we developed the connector to the AD board and analyzing system on the PC. Then we tested the total system. (3) 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.

研究分野：心臓外科学・不整脈外科学

キーワード：心房細動 メイズ手術 心臓電気生理学的検査 術中マッピング 心房電位 スペクトル解析 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ものであった (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、また、臨床成績とつきあわせることが出来れば、電氣的隔離線や焼却部位の最小限の置き方が明らかにでき、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取得・解析するために、開発中の独自術中用電極をまず完成させ、術中マッピングにより電位を取得し、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を開発すること、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低侵襲オーダード術式の確立、3) 临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長期間で行い心房細動消失の有無や心機能の推移を調査する、の3点である。これらにより、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、開発途上であったマッピングプローベ2種 (74極型の電極と10極型の電極) の完成を行った。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。この電極とアンプ (既存) の接続部位に変換コネクタが必要であり、これも新たに開発し、さらに、既存アンプの大幅な改修 (ソフトウェアを含む) を行い、臨床応用を行った。

【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とその検討】

本申請により新たに改良したマッピングプローベについては前年度に完成していたが、既存アンプの改修増設を予算内に行うための技術者不足や部品流通に問題があり、ようやく本年度システムの一応の完成を見たため、実際の開心術でテスト運用を行った。プローベの心房への圧着は良好であったが、

プローベ内配線とプローベと計測装置のコネクト部に一部漏電が発覚した。電位は記憶媒体上に一度記録されたため、これも本研究により一部改良を行ったパーソナルコンピュータ上のソフトウェアでオフラインで解析を試みたところ、一部の電位は評価に耐えうる電位であったものの、大部分の電極でFFT等の解析に耐えられる電位が得られなかった。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が非常に少ないことから、今回の予算内でこれを修復することは断念せざるを得なかった。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、本年度内外の先端研究者と研究内容に関するディスカッションを行うことが出来る学会に参加した際にも相互に確認できたことで有り。今回のシステムによる計測が半ばで途切れてしまうことは大変残念である。今後も、研究比較特等の努力によりこの研究を進歩させて行き、最終的に確実に負担の少ない手術方法を提供出来るよう努力してゆく。

【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、電気生理学的な根拠を伴っ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重要と考えられる。これは、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とから、一定の限界があるとされるからである。これがこの対比による戦略が確立されれば、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計画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 6 件)

1. Shinya Takahashi, Katsuhiko Imai, Taijiro Sueda, et al. Preoperative Tissue Doppler Imaging-Derived Atrial Conduction Time Can Predict Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Aortic Valve Replacement for Aortic Valve Stenosis. *Circ J.* 2014, 78(9), p2173-2181. 査読有.
2. 高橋信也, 今井克彦, 末田泰二郎 他. 大動脈弁手術症例における術後心房細動の予測因子に関する検討. *広島医学.* 2014, 67(10), p675-681. 査読有.
3. Mai Fujiwara, Katsuhiko Imai, Taijiro Sueda, et.al. Prediction of Atrial Fibrillation After Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting Using Preoperative Total Atrial Conduction Time Determined on Tissue Doppler Imaging *Circ J.* 2013, 78(2), p345-352. 査読有.
4. Taiichi Takasaki, Taijiro Sueda, Katsuhiko Imai, et al. Mid-term results of the box pulmonary vein isolation and the cryo-maze procedure for chronic atrial fibrillation associated with mitral valve disease. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2012, 60(2), p82-89. 査読有.
5. Taijiro Sueda, Katsuhiko Imai, et al. Epicardial Atrial Mapping Can Predict Elimination of Chronic Atrial Fibrillation After the Box Pulmonary Vein Isolation During Mitral Valve Surgery. *Circ J.* 2012, 76(4), p852-859. 査読有.
6. Taijiro Sueda, Katsuhiko Imai, et al. Long-term results after the Box Pulmonary Vein Isolation procedure for chronic atrial fibrillation in mitral valve surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2012, 18, p101-108. 査読有.

〔学会発表〕(計 13 件)

1. Katsuhiko Imai, Taijiro Sueda, et al. 【Panel Discussion 7: Management of Perioperative Arrhythmias in Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation】 Post operative Rhythm Management Following Arrhythmia Surgery for Persistent/Long-standing Atrial Fibrillation Combined with Organic Heart Disease. The 29th Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society. 2014.7.24, 東京都.

2. Katsuhiko Imai, Taijiro Sueda, et al. 【Panel Discussion 9: Prevention and Treatment for Atrial Tachycardia after the Maze Procedure】 Postoperative Atrial Tachycardia following PV Box Isolation for Permanent/Long-standing Atrial Fibrillation. The 29th Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society. 2014.7.24, 東京都.
 3. Katsuhiko Imai, Taijiro Sueda, et al. 【Panel Discussion 11: Surgical Strategy for AF Patients with Aortic Valve Disease】 Surgical Strategy for AF Patients with Aortic Valve Disease: Clinical Outcome of Open PVBI and Close PVBI. The 29th Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society. 2014.7.25, 東京都.
 4. Katsuhiko Imai, Taijiro Sueda, et al. 【Joint Symposium: Long Term Outcome of Non-pharmacological Therapy for Atrial Fibrillation】 Follow Up Outcomes of the simple Procedure Using Radiofrequency Device for Permanent/Persistent Atrial Fibrillation: An Alternative Procedure to Cox's Maze Concept. The 29th Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society. 2014.7.25, 東京都.
 5. Katsuhiko Imai, Taijiro Sueda, et al. Symposium 15: Strategy and Limitation of Lead Extraction with Excimer Laser】 Surgical Lead Extraction; A Case of Open Heart Procedure. The 29th Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society. 2014.7.25, 東京都.
 6. Katsuhiko Imai. All the patients with paroxysmal atrial fibrillation submitted to heart surgery should receive concomitant epicardial pulmonary vein isolation and closure of the left appendage. [Invited Speaker]. XVI International Symposium on Progress in Clinical Pacing (Pacing 2014). FORUM "EURO-JAPAN ARRHYTHMIA FORUM (EJAF)". 2014.12.2, Rome, Italy.
 7. Katsuhiko Imai, Taijiro Sueda, et al. 【Panel Discussion 4: Strategy and Theoretical Background of Atrial Fibrillation: Past to Future】 A Simple Procedure Based on Pulmonary Vein Box Isolation Using Radiofrequency Device for Valvular Chronic Atrial Fibrillation Alternative to Cox's Maze Procedure. The 28th Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society. 2013.7.6, 東京都.
 8. Katsuhiko Imai. Minimal Invasive or Total Scopic Maze Surgery. [Invited Speaker]. 6th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Science Session (6th APHRS CARDIORHYTHM3013). 2013.10.4, Hong Kong, Hong Kong.
 9. 今井克彦 末田泰二郎 他. 両房室弁不全合併慢性A f に対する "maze concept" によらない簡易化手術の遠隔期成績. 第42回日本心臓血管外科学会学術総会【シンポジウム6】. 2012.4.18, 秋田市.
 10. Katsuhiko Imai, Taijiro Sueda. Current Status of Surgical AF Ablation: Less invasive AF surgical ablation. 5th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Science Session (APHRS 2012) (招待講演). 2012.10.5, Taipei, Taiwan.
 11. 今井克彦 末田泰二郎 他. 慢性心房細動に対する左房メイズ手術: 10年を越えた遠隔期成績. 第26回不整脈外科研究会. 2012.4.18, 秋田市.
 12. 今井克彦 末田泰二郎 他. 左房切開を行わないPV Box Isolation: 非僧帽弁疾患に合併する心房細動に対する低侵襲化外科治療戦略. 第60回日本心臓病学会学術集会. 2012.9.16, 金沢市.
 13. 今井克彦 末田泰二郎 他. 大動脈弁単独疾患に合併する心房細動に対する低侵襲手術: 左房切開を行わないpurse-string PV Box Isolation. 第65回日本胸部外科学会定期学術集会. 2012.10.18, 福岡市.
- 〔図書〕(計 1 件)
1. 今井克彦(分担). 第IV章 治療編 手術療法. 不整脈概論. 池田隆徳・山下武志編, MEDICAL VIWE, 2012, p218-227.
- 〔その他〕
1. 「簡略化 AF 手術 10 年間の治癒率 90 %」 Medical Tribune Vol.47, No.34(2014年8月21日) p.6
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: 8 0 3 5 9 8 9 3
 - (2)研究分担者
末田 泰二郎 (SUEDA TAIJIRO)
広島大学・医歯薬保健学研究院・教授
研究者番号: 1 0 1 6 2 8 3 5