

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10643

研究課題名(和文) 開心術後心房細動：機序解明に向けた多角的アプローチと新たな予防法の研究

研究課題名(英文) Postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery: an approach to the mechanism and protection.

研究代表者

井村 肇 (IMURA, HAJIME)

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40281422

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：心臓手術後心房細動(POAF: post-operative atrial fibrillation) に対して、電気生理学検査を中心にアプローチした。弁膜症手術患者41人を対象とし、上・下位右房、左・右側左房、心房中隔上Bachmann束の5か所に電極を置いて術後心房電位を連続モニターした。POAFは16例(39%)に発生し、12例で記録(術後平均3.5日)、左側左房からの発生が6例で最も多かった。Bachmann束100/分pacing下で他4電極の心房波は、POAF群で術後有意に伝導時間が低下した。本研究においてPOAF発生の素因が電気生理学的に存在することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心臓手術後心房細動ではこれまで複数の素因(年齢や肥満、CT所見など)が報告されているが特異性に問題があった。我々の行った電気生理学検査によるアプローチは感度と特異性に優れる可能性があり、より有効にPOAF発生を予測する可能性がある。的確なPOAF発生の予想は、その予防に貢献し、医療費の軽減に寄与することが期待される。

研究成果の概要(英文)：We investigated where and how postoperative atrial fibrillation (POAF) occurred in the atrium after cardiac surgeries. Electric potentials of the left and right atrium (RA and LA) were monitored through five pacing leads (upper and lower RA, Bachmann bundle on the atrial septum (BB), and lateral walls of LA near the lower pulmonary veins) in 41 patients who underwent valve surgeries. POAF was seen in 16 patients (39%), and POAF was recorded via the leads in 12 patients. Mean duration between surgery and POAF was 3.5 days. Six POAF started from the left LA (most frequent). In pacing study (100/min) at BB lead, the conductivities to other 4 leads (duration between pacing spike and atrial potential at the 4 leads) were significantly delayed ($p<0.05$) before cardiopulmonary bypass in POAF patients. Thus, this study demonstrated that simple pacing study might be useful to identify patients who were at high risk of POAF.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：心房細動 開心術 電気生理学検査 術後合併症 ペーシング

1. 研究開始当初の背景

術後心房細動(POAF: postoperative atrial fibrillation)は心臓手術後にみられる最も多い合併症で(頻度 20 - 60%)、脳梗塞や心不全、腎不全の原因となり、入院中だけでなく半年後の死亡率にまで影響するとされる。日本では年約 6 万件の心臓大血管手術があるが POAF による医療費増大額は患者重症度を揃えた試算でも 1 人約 120 万円と試算されている。POAF 予防には様々な薬剤(抗不整脈薬、ステロイド、スタチンなど)が試されたがこれまで満足な結果は出ていない。そうした中、心筋障害を示す血中 troponin が POAF と関連し心筋保護強化が POAF を抑性することが報告された。心筋由来 reactive oxygen species(ROS)が MPTP(mitochondrial permeability transition pore)を開放し細胞を死に至らしめるという、虚血再還流障害の中心的現象が心房筋でも確認され、心房 MPTP の開放や高い NADPH oxidase(ROS の源)活性が POAF の最も重要な要因であった。こうした背景の中、麻酔薬として使用され MPTP 阻害剤でもある propofol や、ROS 発生を軽減する心筋保護法である terminal warm blood cardioplegia(TWBC)の POAF 予防効果が期待されるが、これらの POAF 予防効果に関する報告は殆どされていない。我々はこれまで propofol の心筋保護効果を基礎実験で研究してきたが、これが臨床応用されると POAF は約 20%の軽減を認めた。さらに興味深いことに、申請者が以前所属した Bristol 大学の研究では TWBC の使用によって POAF を約 50%軽減した。

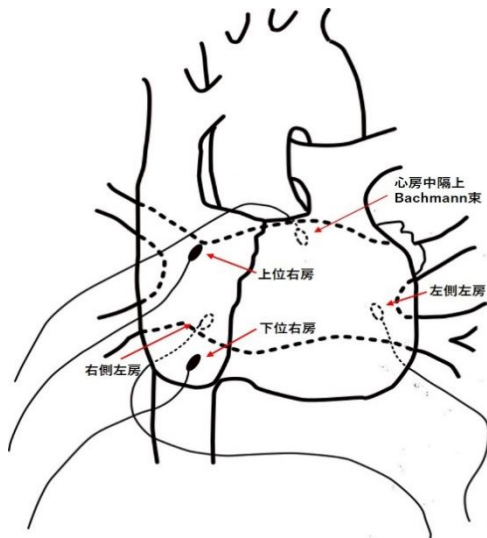
このように POAF 予防には、その正確な機序を捉えそれに従った予防法を考案することが大切であるが、その一方で POAF という病態の性質から、電気生理学的視点もまた大変重要となる。POAF では発生前に期外収縮が増え、P 波幅拡大から伝道速度の低下・不均一が大きな要因と予想されるが、現時点でその詳細は不明であり、電気生理学的に心房内(あるいは心房内)のどこからどういう機序で起こるか全く分かっていない。

2. 研究の目的

上記のような背景を踏まえ、虚血再灌流障害をターゲットとして ROS 軽減と MPTP 抑性の TWBC と propofol を組み合わせて使用することで POAF をどこまで予防できるかを臨床研究する。これまで不十分とされてきた開心術後 POAF 予防に満足な方法を確立することはこれからの医療にとって不可欠である。同時に機序解明に向け心房電位連続モニターを行う。左右心房の複数点における連続電位記録から期外収縮の頻度、その起源の場所・数を調査し、また左右心房伝道時間を各々測定する。これにより世界で初めて左右心房の詳細な電気活動を別々に記録、その変化を刻々調べ POAF の発生源を捉え、そのメカニズムを明らかにする。

3. 研究の方法

当施設で 2016 年から 2019 年に行った待期的弁膜症手術患者を対象とした。慢性または発作性心房細動(疑いを含む)その他不整脈既往のある患者、心筋梗塞既往患者、重症心不全患者は除外した。周術期の基本的管理は当施設における標準的方法で行った。Propofol は麻酔導入後から大動脈遮断解除後 2 時間まで使用し血中濃度 $3 \mu\text{mol/L}$ を維持した。心停止中の心筋保護は大動脈遮断直後に 4 の St. Thomas 液を冠動脈に注入し、その後 30 分毎に血液と St. Thomas 液 1:1 で混合した cold blood cardioplegia を追加注入した。TWBC は当施設における標準術式の一部であり、大動脈遮断解除直前に常温 blood cardioplegia 1000ml を冠動脈内に投与した。左右心房電位測定のため、心房電極を右房 2 所(上位、下位)、心房中隔上 Bachmann 束、左房 2 所(右肺静脈近傍、左心耳基部足側側壁)に設置した



(左図参照)。心房中隔上 Bachmann 束以外の心房電位を術後 5 日間連続記録した。全 POAF における異常心房波発生のタイミングなどから発生源を調査した。さらに人工心肺前、術後 0、12、24 時間、以降 24 時間毎に各心房電位を拡大・倍速記録し、同時に Bachmann 束電極において 100/分でペーシング、他の 4 電極への伝導時間を測定した。心筋保護液使用により術後血中マグネシウム値の上昇が予想された。この為、術前、術直後、24 時間、48 時間後の血中マグネシウム値を測定した。

4. 研究成果

以下数値の表示は平均値 ± 標準偏差とし、数値の比較は POAF 発症群 vs POAF 非発症群とする。研究期間中に 41 人の患者からデータを採取し、POAF 発症は 16 例 (39%) であった。

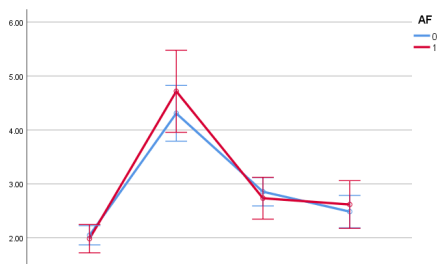
(1) 周術期パラメーターの比較

術前・術中・術後因子を POAF 発症群と非発症群で比較したところ、有意差を認めたのは年齢、高脂血症、術式のみであった。

(2) POAF の発生時期と発生場所

POAF 16 例中 4 例は記録不良のため解析不能であった。残り 12 例の発生時期は術後 2 日から 6 日、平均 3.5 日であった。全ての POAF は異常心房波から始まっており、最も早く感知した電極の場所は左側左房(図に示す如く左下肺静脈流入付近)が最も多く 6 症例、右側左房と上位右房が 2 例ずつ、2 例は複数の電極で同時と判断され不明であった。

(3) 血液中マグネシウム濃度の変化



開心術で使用される心筋保護液は高濃度マグネシウム液であり、この影響から術後は血中マグネシウム値が上昇すると予想された。結果は図の如くで、血中マグネシウムは術直後に peak となり、その後低下するものの術後 2 日においても依然術前より有意に高かった。マグネシウムの抗不整脈作用によって POAF が抑制される可能性が考えられたが、POAF 群と非 POAF 群で血中マグネシウム値に有意差は認めなかった。

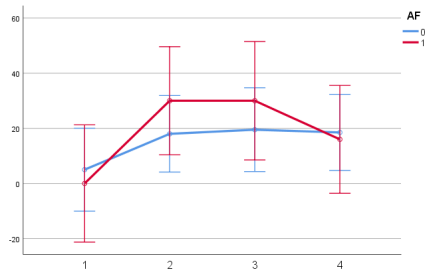
今回の研究では術後 2 日までのデータに留まり POAF 発生時の値は不明である。しかしながら、全ての POAF が 2 日目以降に起こっていることはマグネシウム値の低下に伴っている可能性があることが示唆された。

(4) 電極間心房伝導時間の変化

本研究の準備段階で行った計測から、心房中隔上 Bachmann 束の電極で最も早期に心房波が確認されることが多いことが分かっており、ここを起点としてその他の 4 電極における心房波の”遅れ”を計測した。他の 4 電極でより早期に心房波が確認された場合、数値はマイナス表示とした。この値は心房中隔上 Bachmann 束からの伝導時間を必ずしも示す分けて

はないが、同じ 2 点間における伝導時間の経時的変化の評価は可能と考えられた。

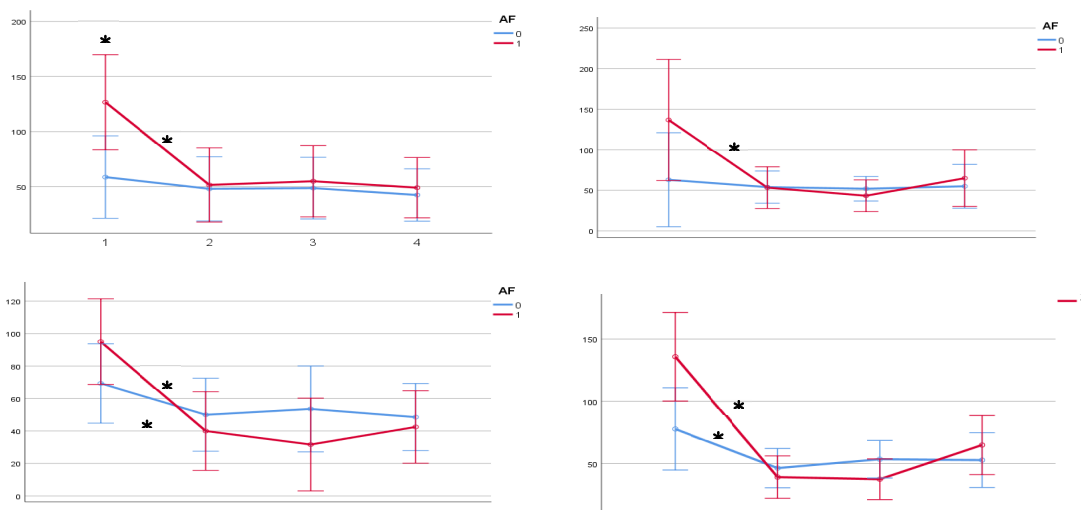
a. 4 電極における心房中隔上 Bachmann 束電極からの遅れ



左図は左側左房電極心房波の心房中隔上 Bachmann 束電極心房波からの遅れを前、術直後、1 病日、2 病日で測定した結果である。POAF 群と非 POAF 群で有意差は認めなかった。観察期間中に有意な経時的変化も認めなかった。この他、右側左房、上・下位右房電極においても POAF 群と非 POAF

群間の有意差はなく、両群とも有意な経時的変化は認めなかった。

b. 心房中隔上 Bachmann 束ペーシングにおける 4 電極でのペーシング波と心房波のズレ



上図は左側左房(左上)、右側左房(右上)、上位右房(左下)、下位右房(右下)におけるペーシングスパイク(100/分)と心房波との時間差の経時的変化を示したものである。各図左から前、術直後、1 病日、2 病日の値を示しており、マーク(*)は $p < 0.05$ を意味している。一定のレートでペーシングを行うことで患者間、測定時間での心拍数の影響がないようにしている。赤線で示した POAF 群において術前・術直後の間で有意にペーシングスパイクと心房波の間の時間が短縮している。但し、下段に示した右房では非 POAF 群でも僅かであるが、それでも有意に同時間は短縮していた。この術直後に見られる POAF 群での心房伝導時間短縮はむしろ術前の POAF 群の同時間の延長によるものと捉えられる。こうした所見は手術の影響によって心臓に起こった伝導系の変化によって POAF が起こることを示しているのではなく、術前から POAF になり易い患者がいることを意味していると考えられた。今回の研究で見られた POAF では、それが出現したのは 2 病日以降であるが、POAF 発生時周辺での心房における伝導状況・電気的活動の違いは認められなかった。即ち、POAF の発生機序にアプローチするのは困難であった。

(5) 本研究の学術的成果とインパクト

これまで数多くの POAF の研究が報告されてきたが、POAF に対するマグネシウム値の影響や、電気生理学的所見からのアプローチは殆どなかった。今回の研究では初めてこの 2 つを含んだ研究結果を得ることができた。過去の報告をみても POAF は 24 時間以降に発生

することが多く、その理由は不明であった。今回のマグネシウム値の術後変化はこの理由を説明する可能性があるものと期待される。

計 5 点での心房電位連続記録では心房内伝導速度に術後有意な変化はなかったものの、左右心房の解剖学的頂点である心房中隔上 Bachmann 束でのペーシングから左右心房 4 点への伝導をみると、POAF 群では術前有意にその速度は遅延していた。これまでの研究でも POAF 患者は術前から全身性炎症所見の高値、CT で心臓周囲脂肪が多い、心房筋細胞内での MPTP の開放があるなどの所見を呈し、素因に問題があると考えられてきた。そうした中、今回の研究では初めてそうした素因が電気生理学的にも証明したことになる。今回の研究では機序解明を主目的に挙げたがそこへのアプローチは十分とは言えず、今後の研究が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----