

令和元年6月18日現在

機関番号：84404

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16032

研究課題名(和文) ブルガダ症候群に対する肺動脈周囲自律神経アブレーションによる新規治療法の開発

研究課題名(英文) Denervation around pulmonary artery for Brugada syndrome

研究代表者

片岡 直也 (Kataoka, Naoya)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医師

研究者番号：10791634

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：ブルガダ症候群に合併した発作性心房細動の患者に対し、肺動脈内部にリング状カテーテルを留置して高頻度電気刺激を行ったが、心室不性不整脈の誘発は見られなかった。またブルガダ症候群においても、心電図波形の変化は見られなかった。同じ右室の病気である不整脈原性右室心筋症とブルガダ症候群の心電図および予後を比較した結果、不整脈原性右室心筋症は運動中に、ブルガダ症候群は安静時に不整脈が多く、心電図は伝導障害、再分極異常ともに不整脈原性右室心筋症の方が悪い指標であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、肺動脈への高頻度電気刺激では、従来から報告されている左房天蓋部付近に存在する心臓自律神経叢(いわゆるGP)への刺激は可能であるが、肺動脈周囲に存在すると言われる自律神経の反応は見られなかった。よってブルガダ症候群の不整脈基質を左右する自律神経は、肺動脈周囲以外であると結論せざるを得ない。

研究成果の概要(英文)：High frequency electrical stimulation was performed by placing a ring catheter inside the pulmonary artery in patients with Brugada syndrome (BrS). However, we could not induce any ventricular arrhythmias, and no change in the electrocardiogram, especially J-ST level, was observed. We also compared electrocardiogram parameters and prognosis between in patients with BrS and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC). Ventricular tachycarrhythmias have occurred during exercise in ARVC; rest in BrS. In electrocardiograms, conduction disorders and repolarization abnormalities were more severe in ARVC than in BrS.

研究分野：内科学(循環器)

キーワード：ブルガダ症候群 自律神経 不整脈原性右室心筋症

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

特発性心室細動とは、明らかな器質的心疾患が無いにも関わらず心室細動を発症し、心臓性突然死に至る原因不明の疾患で、ブルガダ症候群（BrS）が代表格である。BrSは特徴的な心電図変化を呈する事が知られており、特に右側胸部誘導（V1-3誘導）において典型的なST上昇を示す。BrSの発作（心室性不整脈）は、食後や安静時、夜間などの迷走神経緊張が亢進する時間帯に多い事が知られ、自律神経の変動と不整脈の密接な関係が示唆されている。また一方では、右室流出路に異常電位を認める不整脈基質が見られることも報告されている。しかし従来の研究では、

1) 自律神経の変動により不整脈基質がどのように変化し、臨床的不整脈を発症するのか？

2) 右室流出路の自律神経を支配している解剖学的自律神経叢はどこか？

という観点が明らかにされてこなかった。

一方で近年、肺動脈性肺高血圧症の患者を対象に、肺動脈周囲の自律神経を焼灼する事によって肺血管の交感神経緊張を緩和し、予後改善につながる事が報告された。

そこで私は、肺動脈は右室流出路に解剖学的に近接しており、右室流出路を支配している自律神経叢の候補として肺動脈周囲自律神経叢が考えられるのではないかと仮説を立てた。心房周囲の自律神経叢に対しては、高頻度電気刺激（HFS）によって自律神経反応が得られる手法がすでに確立されている事から、その手法を応用して肺動脈周囲の自律神経へ刺激を行う事とした。

2. 研究の目的

本研究では、BrSに対し肺動脈周囲自律神経を修飾する事によって、心室性不整脈の発症を予防する新しい治療法の開発を目的として行った。

3. 研究の方法

1) 心房細動に対し肺動脈隔離術を行う必要がある患者4名（1名：BrSに合併した非弁膜症性心房細動、3名コントロール群：器質的心疾患の無い非弁膜症性発作性心房細動）を対象にした。我々の施設では、非肺静脈起源の心房細動トリガーとなる心房期外収縮（PAC）を採す際、イソプロテレノールによる心拍動の増強によってカテーテルの接触によるPACが出現するのを避けるため、肺動脈内部にリング状カテーテルを入れて左房天蓋部の電位を得る。その手法を応用し、肺動脈内部にリング状カテーテルを挿入し、各電極からHFSを行って不整脈の出現を観察した。

2) 後述のごとく上記肺動脈へのHFSで想定した変化が得られなかったため、BrSと同様に右室の病気でありながら、BrSとは異なって特に運動時（交感神経緊張時）に致死的不整脈の出現が多いとされる不整脈原性右室心筋症（ARVC）と心電図および予後比較を行い、両疾患間の違いを明らかにした。

4. 研究成果

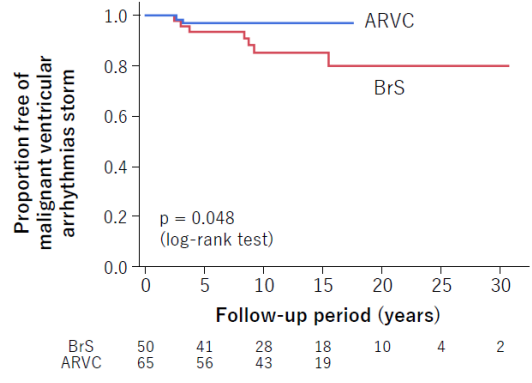
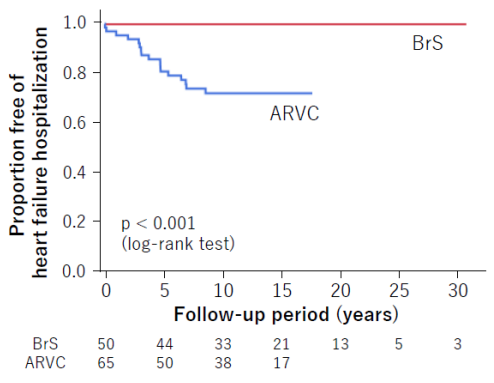
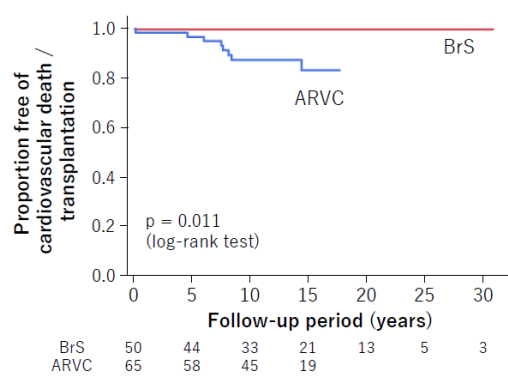
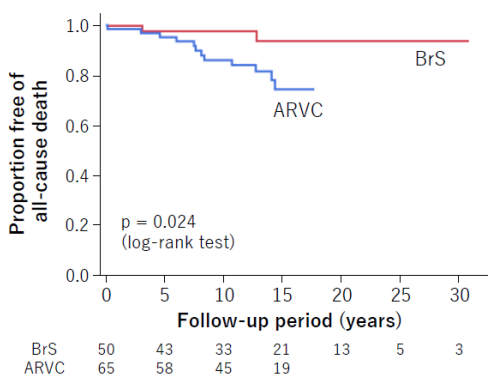
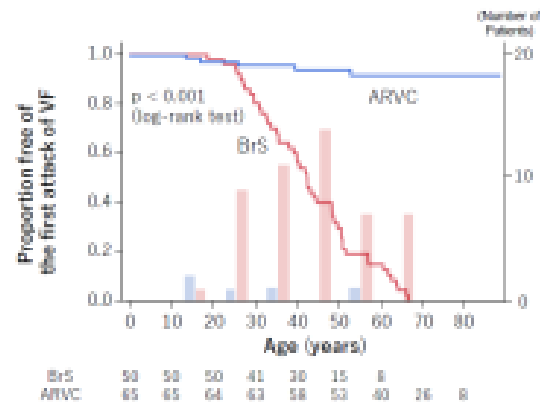
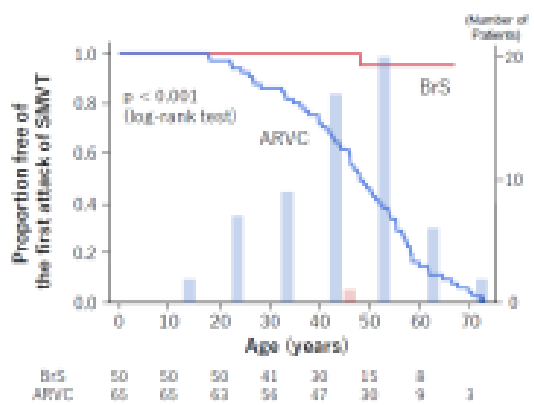
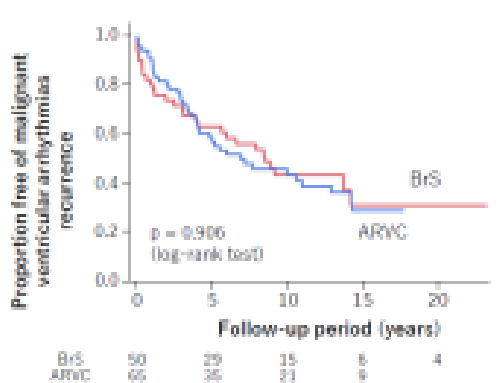
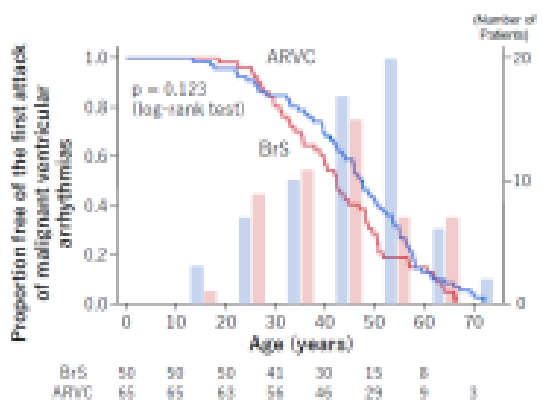
1) ブルガダ症候群1名とコントロール群1名において、それぞれ右肺動脈の床側（左房天蓋部側）でR-R間隔の延長や動脈圧の一過性低下といった迷走神経反射が見られたが、それらは解剖学的に、従来から報告されている左肺静脈上前方に存在する自律神経叢への刺激である可能性が高かった。なお対象全員において、HFSによって明らかに誘発されたと思われる心室性不整脈の出現は認めなかった。またブルガダ症候群においてHFS直後の十二誘導心電図を評価したが、J-STの上昇やcoved type ST上昇の増悪は見られなかった。

結論として、肺動脈からのHFSでは心室性不整脈の誘発は不能であり、ブルガダ症候群の不整脈基質を変動させることも難しいと想定された。

2) 上述のように肺動脈へのHFSでは想定したような自律神経反応や不整脈誘発が得られなかったことから、同じく右室の病気でありながら、不整脈誘発に関与する自律神経が対照的なARVCと臨床データを比較し、それぞれの疾患の特徴を明らかにした。BrS 50名、ARVC 65名を対象に診断年齢、これまでに発症した不整脈の種類、不整脈発症の様式（時間、何をしている最中に発症したか？等）、心電図、心臓超音波検査、心不全への以降有無といったデータを経時的にカルテ情報から取得した。結果、BrSの心電図においてARVCの診断基準（rTFC）の中で再分極異常を満たすのは、初診時2.0%、follow upで2.6%であった。脱分極異常は、初診時6.0%、follow up 12.8%であった。BrSは平均12年の観察中、一人もARVCの診断基準を満たす者はいなかった。カプランマイヤー曲線では、不整脈の発症年齢はBrSとARVCで有意差は無かった。また不整脈の再発にも有意差は無かったが、単形性持続性心室頻拍は明らかにARVCで多く、心室細動はBrSで多かった（次頁図）。またARVCでは運動中の不整脈発症が多く、一方でBrSでは安静時や夜間の不整脈出現が多かった。

結語：肺動脈に対する高頻度電気刺激では、心室性不整脈の誘発やブルガダ症候群の心電

図を変化させる事は出来なかった。またブルガダ症候群は、およそ10年間にわたる follow up においても不整脈原性右室心筋症へ診断が移行した症例は1例も存在しなかった。不整脈は、不整脈原性右室心筋症が運動中に多かったのに対し、ブルガダ症候群は安静時や夜間に多く出現していた。不整脈の初発年齢や再発傾向は同じであったが、ブルガダ症候群は心室細動が多く、不整脈原性右室心筋症は心室頻拍が多かった。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 1 件）

Kataoka N, Nagase S, Kamakura T, Nakajima K, Wada M, Yamagata K, Ishibashi K, Inoue Y, Miyamoto K, Noda T, Aiba T, Izumi C, Noguchi T, Yasuda S, Kamakura S, Kusano K. Clinical Differences in Japanese Patients Between Brugada Syndrome and Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy with Long-term Follow-up. The American Journal of Cardiology. 2019 in Press.

〔学会発表〕（計 0 件）

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

無し

6. 研究組織

(1) 研究分担者

無し

(2) 研究協力者

無し

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。