

機関番号：84404

研究種目：基盤研究 C

研究期間：2008～2010

課題番号：20500404

研究課題名（和文）

心筋梗塞急性期における循環動態のコンピュータ制御による、迷走神経刺激治療法の確立

研究課題名（英文） Development of vagal nerve stimulation therapy by computational management of hemodynamics in acute myocardial infarction

研究代表者

上村 和紀 (UEMURA KAZUNORI)

独立行政法人国立循環器病研究センター 循環動態制御部 室長

研究者番号：10344350

研究成果の概要(和文):急性心筋梗塞にたいする冠動脈再灌流療法の Adjuvant therapy としての迷走神経電気刺激療法の意義を確立する研究を行った。ウサギの心筋虚血再灌流モデルを用い、心筋虚血再灌流急性期に迷走神経刺激することで遠隔期の心室リモデリングを抑制し、心不全発症を抑制しうることを見出した。犬を用い心臓を直接電気刺激することで心筋収縮力改善させることが可能か、迷走神経刺激時の血圧低下などの副作用を抑えることができるかを検討した。先行研究で心筋収縮力を改善しうるとされている電気刺激法はいずれも無効であった。

研究成果の概要（英文）：I investigated clinical significance of vagal nerve stimulation as an adjunct therapy to coronary reperfusion in patients with acute myocardial infarction. Using a rabbit model of myocardial ischemia reperfusion, I disclosed that early short term vagal nerve stimulation in myocardial ischemia reperfusion drastically attenuates cardiac remodeling and prevents cardiac failure in chronic phase. Using dogs, I investigated whether electrical stimulations directly applied to the heart can increase cardiac contractility thereby preventing unwanted side effects such as hypotension seen in vagal nerve stimulation. I disclosed that several methods previously reported failed to increase the contractility constantly in my experimental settings.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
20 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
21 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
22 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学

キーワード：(1) 急性心筋梗塞 (2) 迷走神経 (3) 心室リモデリング

(4) 心不全 (5) 心筋間質蛋白分解酵素 (6) 心筋収縮力 (7) 心臓電気刺激

1. 研究開始当初の背景

急性心筋梗塞の終末像が心不全であり、その

促進因子が、心筋壊死・心臓リモデリングである。内科的・外科的再灌流療法発達により、閉塞冠動脈の再疎通がほぼ得られる現状で

心不全への進展を抑制するためには、何らかの追加的治療(Adjuvant therapy)により心筋虚血再灌流障害を抑制し、遠隔期の心臓リモデリングを抑制しなければならない。心臓リモデリングの進展に心筋組織間質蛋白分解酵素(MMP)の活性化が促進的な役割を果たすが(Cir Res. 2002; 90: 520.)、研究代表者(上村)らは迷走神経(副交感神経)の電気刺激が心筋虚血再灌流の急性期においてMMP活性を抑制することを、ウサギを用いた実験で明らかにしてきた(Am J Physiol Heart Circ Physiol. 293: H2254, 2007.)。またラット心筋梗塞発症後、慢性期に迷走神経を電気刺激することで、心不全進展を軽減し生存率を改善することが研究分担者(鄭)らにより報告されていた(Circulation. 109: 120, 2004.)。以上のことは、心筋梗塞を発症した急性期の患者に、再灌流療法に並行して迷走神経を電気刺激することで、遠隔期の心臓リモデリングを改善し、心不全発症を抑制できる可能性があることを強く示唆していた。しかしながら心筋虚血再灌流時に迷走神経刺激することで実際に遠隔期の心室リモデリングを抑制し、心不全発症を予防しうるか?は明らかではなかった。またもし可能としても迷走神経刺激は心拍数低下・心筋収縮力低下により左心房圧上昇などの血行動態抑制作用がある(Am J Physiol. 273: H534, 1997.)。このため、心筋梗塞急性期に急性心不全を来し、血行動態が不安定な症例への適用は必要かつ最短の期間であることが望ましい。遠隔期の心室リモデリング抑制に有効な、必要最短の迷走神経刺激期間が把握する必要があった。加えて、必要最短期間に迷走神経電気刺激療法を施すにしても、その間患者の血行動態を安定化する、緻密な循環管理が望まれていた。

2. 研究の目的

心筋梗塞急性期において、冠動脈再灌流治療のAdjuvant therapyとしての急性期短期間の迷走神経電気刺激療法の意義を確立する。迷走神経刺激に伴う心筋収縮力低下は、迷走神経刺激を心臓病患者に適用する際の障害になる。迷走神経刺激と同時に心室収縮力を独立して改善させる方法を検討する。

3. 研究の方法

(1)ウサギの左冠動脈を60分間虚血後再灌流する。治療群では冠動脈閉塞直後に右迷走神経の電気刺激(2-5V, 1msec パルス幅, 20Hz)を開始し、再灌流後3日目まで刺激する。心筋梗塞後、24時間の時点での心筋組織におけるMMP活性・炎症性サイトカイン・白血球浸

潤を検討する。第8週まで心機能の推移を経過観察する。

(2)心筋収縮力増強法として、(A)心室心筋を絶対不応期に電気パルス刺激する方法、(B)心室心筋内を走行する交感神経束を電気刺激する方法が先行研究で有効とされていた。これら(A)と(B)の方法を、麻酔下成犬を用い検討する。

4. 研究成果

(1)迷走神経刺激群のウサギ6羽(VS群)は非治療群6羽(MI群)に比較し、再灌流24時間の時点において、心筋MMP-9の活性はVS群で有意に低下していた($p < 0.05$)。心筋組織におけるサイトカイン腫瘍壊死因子・浸潤白血球数はVS群で有意に低下していた($p < 0.05$)。再灌流8週間の時点において、迷走神経刺激群のウサギ10羽(VS群)は非治療群11羽(MI群)に比較し、左心室駆出率(VS: 56 ± 4 , MI: $43 \pm 3\%$, $p < 0.05$)、左心室拡張期径(VS: 15 ± 1 , MI: 19 ± 1 mm, $p < 0.01$)、左心室拡張末期圧(VS: 7 ± 2 , MI: 16 ± 3 mmHg, $p < 0.05$)、左心室重量(VS: 3.0 ± 0.1 , MI: 3.6 ± 0.1 mg/g 体重, $p < 0.01$)において有意な改善を認めた。VS群の摘出左心室の圧容積関係はMI群に比較し、有意に左方移動していた($p < 0.01$)。

以上より迷走神経を、冠虚血再灌流後の3日間電気刺激するだけで心筋梗塞後左心室リモデリングを改善することができることが確かめられ、MMP-9の抑制作用・抗炎症作用がVSの治療効果に貢献していることが確認された。

(2)麻酔下成犬(10頭)を用いた実験で、冠静脈洞に電極カテーテルを留置、右心室心尖部に電極カテーテルを留置し(A)と(B)の方法を行った。(A)の方法では先行研究に従い、心電図R波から30-90msの潜時の後に電圧振幅6ボルトのパルス波を2-10発印加した。しかしながら左心室圧時間微分値最大値は印加前平均3500mmHg/sから印加後2時間で平均2500mmHg/sと逆に低下し有意な心筋収縮力改善を認めなかった。(B)の方法では先行研究に従い冠静脈の側壁枝分岐部付近で電気刺激するもやはり心筋収縮力の改善は認めず、逆に心房性不整脈(心房性期外収縮・心房細動)などの副作用を惹起した。このように従来ある心室電気刺激法で収縮力を改善することは残念ながら不可能であった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計7件)

1. Uemura K, Kawada T, Sunagawa K, Sugimachi M. Peak systolic mitral annulus velocity reflects the status of ventricular-arterial coupling - theoretical and experimental analyses. J Am Soc Echocardiogr. 査読有 24; 2011: 582-91.
2. Uemura K, Zheng C, Li M, Kawada T, Sugimachi M. Early short-term vagal nerve stimulation attenuates cardiac remodeling after reperfused myocardial infarction. J Card Fail. 査読有 16; 2010:689-99.
3. Uemura K, Sunagawa K, Sugimachi M. Computationally managed bradycardia improved cardiac energetics while restoring normal hemodynamics in heart failure. Ann Biomed Eng. 査読有 37; 2009: 82-93.
4. 上村和紀, 李梅花, 砂川賢二, 杉町勝. 心筋梗塞に伴う急性心不全および慢性心不全に対する医工学的アプローチ. 循環器病研究の進歩. 査読無 31, 2010, 61-67.
5. 上村和紀, 杉町勝, 砂川賢二. 急性心不全におけるコンピュータ制御による包括的な循環管理. 医学のあゆみ. 査読無 232: 564-569, 2010.
6. 上村和紀, 杉町勝, 砂川賢二. 急性左心不全の血行動態を自動的に管理する世界初の治療システム開発の試み. 臨床医のための循環器診療. 査読無 12: 51-53, 2010.
7. 上村和紀, 杉町勝, 砂川賢二. 心臓機能と循環の統合的理解の進歩-コンピュータ制御が可能になった血行動態と心臓エネルギー代謝-. 循環制御. 査読無30: 149-156, 2009(2010年発行).

[学会発表] (計7件)

1. 上村和紀, 他. Early short-term vagal nerve stimulation improves left ventricular function and attenuates myocardial structural remodeling after reperfused myocardial infarction 第73回日本循環器学会総会・学術集会 2009年3月 大阪
2. 上村和紀, 他. 除細動器・心臓再同期装置に組み込み可能な、心拍出量モニターシステム第48回日本生体医工学会大会 2009年4月 東京
3. 上村和紀, 他. 迷走神経を、3日間電気刺激するだけで冠再灌流された心筋梗塞後

の心臓リモデリングを改善できる第48回日本生体医工学会大会 2009年4月 東京

4. 上村和紀, 他. Peak systolic mitral annulus velocity depends on status of ventriculo-arterial coupling 第74回日本循環器学会総会・学術集会 2010年3月 大阪
5. 上村和紀, 他. Continuous monitoring of cardiac output by pressure and doppler velocity profiles of easily accessible peripheral artery 第49回日本生体医工学会大会 2010年6月 大阪
6. 上村和紀, 他. Peak systolic mitral annulus velocity depends on status of ventriculo-arterial coupling 欧州心臓病学会2010 2010年9月 スtockホルム スウェーデン
7. 上村和紀, 他. Relationship between Pulse Wave Velocity and the Aortic Input Impedance parameters 第75回日本循環器学会総会・学術集会 2011年3月 横浜 (開催予定であったが、東日本大震災により中止となった。)

[産業財産権]

○取得状況 (計3件)

名称：心室容積連続自動測定装置
 発明者：砂川 賢二、上村 和紀
 権利者：独立行政法人 宇宙航空研究開発機構、独立行政法人国立循環器病研究センター
 種類：特許
 番号：登録番号 4189551.
 取得年月日：2008年9月26日
 国内外の別：国内

名称：心疾患治療システム。
 発明者：上村和紀，神谷厚範，杉町 勝，砂川賢二。
 権利者：財団法人ヒューマンサイエンス振興財団
 種類：特許
 番号と取得年月日：2010年4月22日 中華人民共和国国際特許登録査定。2009年11月27日ロシア国際特許登録 登録番号 2373960.
 国内外の別：国外 (国内出願は審査中)

名称：心臓酸素消費量自動最小化システムおよびこれを用いた心疾患治療システム。
 発明者：杉町 勝，上村和紀，神谷厚範，砂川賢二。

権利者：財団法人ヒューマンサイエンス振興
財団、株式会社フジキン
種類：特許
番号：登録番号 4581050.
取得年月日：2010年9月10日
国内外の別：国内

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上村 和紀 (UEMURA KAZUNORI)
独立行政法人国立循環器病研究センター
循環動態制御部・室長
研究者番号：10344350

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

鄭 燦 (ZHENG CAN)
高知大学・医学部 循環制御学講座 助教
研究者番号：50443495