

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 1 日現在

機関番号：37111

研究種目：基盤研究(c)

研究期間：2009～2011

課題番号：21590917

研究課題名（和文）星状神経節アブレーションを用いた新しい心不全治療の試み

研究課題名（英文）Sympathetic Denervation Using Stellate Ganglia Ablation as Novel Therapeutic Approach for Cardiac Arrhythmias in Heart Failure

研究代表者

小川正浩(OGAWA MASAHIRO)

福岡大学・医学部・准教授

研究者番号：70341485

研究成果の概要（和文）：心不全における心臓自律神経活動と不整脈の因果関係を明らかにし、交感神経活動亢進が様々な頻脈・徐脈性不整脈の発生維持のみならず、心室再分極の延長とばらつきなど不整脈器質を明らかにした。この結果から、両側交感神経節（胸髄2から4番レベル）をアブレーションにより交感神経遮断したところ、心房・心室の頻脈・徐脈性不整脈が有意に減少し、心不全合併不整脈に対する交感神経遮断の有効性を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：We clarified the causal relationship between the autonomic nervous activity and cardiac arrhythmias in heart failure. Increased sympathetic activity has important role of both the maintenance and occurrence of arrhythmias in heart failure, including atrial brady-tachycardia and prolongation of ventricular repolarization and its dispersion. After sympathetic denervation using sympathetic ganglion ablation on both sides (from second level to fourth levels of thoracic spinal cord) was applied, cardiac arrhythmias in heart failure were significantly reduced. Sympathetic denervation using stellate ganglia ablation may be useful for treatment of cardiac arrhythmias in heart failure.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：心不全・不整脈・自律神経

1. 研究開始当初の背景

本邦では65歳以上の人口が全人口の4分の1に近づきつつある。高齢化に伴い慢性心疾患ことに虚血性、高血圧性および特発性などの慢性心不全の罹患率が上昇している。米国でのコホート疫学調査(Ho KK et al.

Circulation 88: 107, 1993)によると、心不全の予後、5年生存率は約50%であり、重症心不全にいたっては、1年死亡率が40%となっており、その死因において、突然死が約半数を占めていた。本邦においてのコホート観察研究(Tsutsui H et al. Circ J 71:

449-454, 2007)では、加齢とともに罹患率が上昇しており、心不全の増悪による再入院率は1年後で35% (欧米30-50%)と同等に高率であった。従って慢性心不全の病態の解明と効果的・効率的治療法の確立が求められる。心不全の薬物療法においてACE阻害薬 (Jong P et al. Lancet 361: 1843-8, 2003)及びβ-ブロッカー (Packer M et al. New Engl J Med 344: 1651-58, 2001)などの薬が、予後の改善に寄与することが明らかとなり、体液性因子などと共に、神経因子・自律神経に対する介入 (薬理的交感神経遮断) が有効であることが明らかとなった。しかしながら実際の心臓自律神経が実際にどのように活動しているかは明らかではない。従来の自律神経活動記録は、臨床においては、生理学的検査や心電図を用いた心拍変動などによる評価、直接神経活動記録においては末梢筋交感神経の記録にとどまっておき、動物実験においては、自律神経活動を直接記録できるものの、麻酔下での記録であり、自由活動下によるものは不明であった。研究代表者らは (Ogawa M et al. J Am Coll Cardiol. 2007 24;50: 335-343)、開胸手術にて、正常犬に対して、3組のマイクロリード (計6本) が着いた発信機 (それぞれの組の2本のリードを左胸腔内星状神経節、左迷走神経と体表面心電図を記録できるように植え込み、その本体部分が発信機) を皮下に移植し、自由活動下における交感神経 (左星状神経節; SGNA)、左迷走神経 (VNA) と体表面心電図 (ECG) の長時間直接同時記録に成功した。

また正常心機能時の記録のみならず、同時に内頸静脈から植え込んだペースメーカーを高頻度刺激し心不全を作成した後の長期間自律神経心電図同時記録にも成功した。これにより、1. 正常時、心不全時共に交感神経活動は有意な日内変動を有し、迷走神経にはそれが見られないこと、2. 心不全の発生により交感神経・迷走神経活動が共に正常時に比べ有意に増加すること、3. 発作性心房頻拍のほとんどが交感神経迷走神経同時発火により発生すること、4. 心室性不整脈のほとんどが交感神経発火により発生すること、5. 正常時には全く観察されないが、心不全時のみ洞停止 (> 3秒以上) エピソードが出現し、このうちの約60%は交感神経発火による一過性心房性頻脈の停止とそれに引き続く洞停止が誘発されるなどの正常時と心不全時の自律神経活動の違いや不整脈発生時の自律神経活動の特徴が明らかとなった。

2. 研究の目的

心不全モデル犬を用いて交感神経活動と合併する不整脈の関連特性や不整脈器質に対する影響、また星状 (交感) 神経節アブレーションを用いた交感神経遮断を施行することにより、選択的な心臓交感神経遮断の心不全合併不整脈に対する効果を検討し、心臓自律神経と心不全の不整脈器質との因果関係を明らかにすること。

3. 研究の方法

正常犬に対して、麻酔下左側開胸手術にて、3組のマイクロリード (計6本) が着いた発信機 (それぞれの組の2本のリードを左胸腔内星状神経節、左迷走神経と体表面心電図を記録できるように植え込み、その本体部分 (発信機) を左側胸部皮下に移植し、自由活動下における交感神経 (左星状神経節; SGNA)、左迷走神経 (VNA) と体表面心電図 (ECG) の長時間直接同時記録を施行した。高頻度ペーシング誘発心不全作成前後の記録を用いて、1. 自律神経活動と心室不整脈器質 (心室再分極の評価) の関連を検討した。2. 同様のモデルの心不全犬を用いて左右側開胸にて両側星状 (交感) 神経節 (Th2-4) アブレーションを追加施行し、心拍数、頻脈・徐脈性不整脈と両神経活動量に対する効果を検討した。

4. 研究成果

①正常時 QT 間隔は交感神経活動亢進により有意に短縮する。一方心不全時には QT 間隔は交感神経活動亢進により有意に延長した。つまり、正常時とは異なり、心不全時には交感神経の興奮が QT 間隔 (心室再分極時間) を延長させることが明らかとなった。(図1)

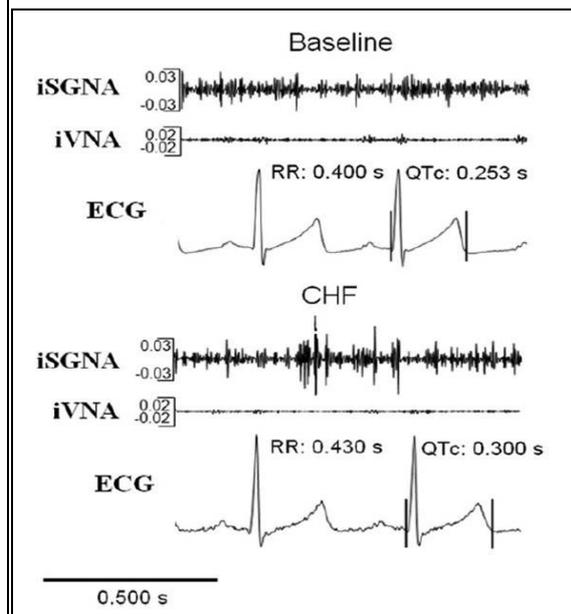


図1

心不全時は正常時に比べ心拍は増加し、その変動は小さく、QT間隔の変動 (ばらつき) は、心不全時は正常時に比し大となった。(図2)

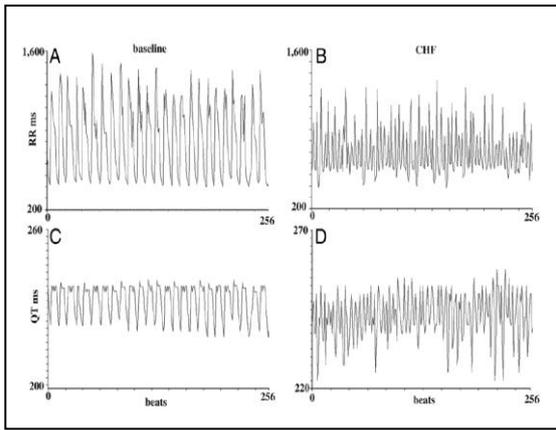


図 2

②正常時や心不全時において、迷走神経活動は常に交感神経の活動下に伴い活性化し、徐拍化に影響していたが、両側交感神経節アブレーションにより心臓に対する直接的交感神経遮断がなされた後は、交感神経活動亢進を伴わない迷走神経の単独活動亢進が観察された(図3)。迷走神経の単独活動亢進のみでは心拍に影響せず、迷走神経は交感神経活性化の下に心拍に影響することが示された。このことは、夜間や安静時に迷走神経優位になる状況で発生する不整脈においても、交感神経遮断は迷走神経の心拍に対する影響を遮断し発生予防する可能性を示唆している。

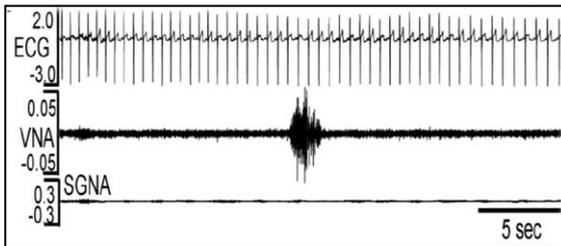


図 3

③両側星状(交感)神経節(胸椎2-4番レベル)をアブレーションしたところ、交感神経活動は、心拍に対する影響はほとんど消失し(図4)、一日の最大心拍数や心拍変動も有意に減少した。

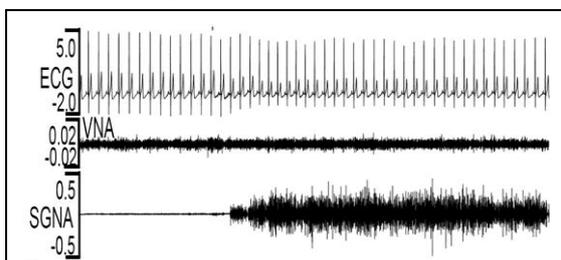


図 4

また心不全モデル犬に見られた心房頻拍は消失($P < 0.0001$)のみならず洞停止のエピソードは有意に減少した。また星状(交感)神経節アブレーションにより交感神経($P < 0.0001$)・迷走神経($P < 0.0001$)の活動量は有意に減少した。以上より、心不全に合併する不整脈に対する星状(交感)神経節ア

ブレーションによる直接的な心臓交感神経遮断の有効性が示された。

この結果は、心不全に対する薬理的交感神経遮断の有用性の機序をも説明する観察であり、心不全の症状や予後を改善させる新たな治療となる可能性が示された。

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 Swaminathan PD, Purohit A, Soni S, Voigt N, Singh MV, Glukhov AV, Gao Z, He BJ, Luczak ED, Joiner ML, Kutschke W, Yang J, Donahue JK, Weiss RM, Grumbach IM, Ogawa M, Chen PS, Efimov I, Dobrev D, Mohler PJ, Hund TJ, Anderson ME. Oxidized CaMKII causes cardiac sinus node dysfunction in mice. **J Clin Invest.** 査読あり 121(8):3277-88, 2011

② 小川正浩 自由行動下心臓自律神経活動と心電図の長期間直接同時記録:心不全合併不整脈における星状神経節アブレーションを用いた心臓交感神経遮断治療, **心電図**, 査読無しVol. 31, No. 4 P 394-400, 2011

③ Ogawa M, Tan AY, Song J, Kobayashi K, Fishbein MC, Lin SF, Chen LS, Chen PS. Cryoablation of stellate ganglia and atrial arrhythmia in ambulatory dogs with pacing-induced heart failure. **Heart Rhythm.** 査読あり 6(12):1772-9. 2009

④ Piccirillo G, Magri D, Ogawa M, Song J, Chong VJ, Han S, Joung B, Choi EK, Hwang S, Chen LS, Lin SF, Chen PS. Autonomic nervous system activity measured directly and QT interval variability in normal and pacing-induced tachycardia heart failure dogs. **J Am Coll Cardiol.** 査読あり 25:54(9):840-50. 2009

⑤ Ogawa M, Zhou S, Tan AY, Fishbein MC, Lin SF, Chen LS, Chen PS. What have we learned about the contribution of autonomic nervous system to human arrhythmia? **Heart Rhythm.** 査読あり 6(8 suppl): S8-11. 2009

⑥ Piccirillo G, Ogawa M, Song J, Chong VJ, Joung B, Han S, Magri D, Chen LS, Lin SF, Chen PS. Power spectral analysis of heart rate variability and autonomic nervous system activity measured directly in healthy dogs and dogs with tachycardia-induced heart failure. **Heart Rhythm.** 査読あり 6(4):546-52. 2009

[学会発表](計2件)

① Ogawa M, Saku K, Chen PS (Plenary session) Sympathetic Denervation Using Stellate Ganglia Ablation as Novel Therapeutic Approach for Cardiac

Arrhythmias in Heart Failure. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2012. 3. 17, Fukuoka

② 小川正浩, 朔啓二郎, Chen, Peng-Sheng (学術諮問委員会提言シンポジウム) 星状神経節アブレーションによる新しい心不全治療の試み, 第 27 回日本心電学会学術集会 2010. 10. 8 大分

[図書] (計 1 件)

① 小川正浩 自由行動下心臓自律神経活動と心電図の長期間直接同時記録：心不全合併不整脈における星状神経節アブレーションを用いた心臓交感神経遮断治療，循環器薬物治療実践シリーズX 心不全に伴う不整脈の治療戦略，編集/日本心電学会学術諮問委員会 株式会社ライフメディコム P97-105 2011

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小川 正浩 (OGAWA MASAHIRO)
福岡大学・医学部・准教授
研究者番号：70341485

(2) 研究分担者

朔 啓二郎 (SAKU KEIJIRO)
福岡大学・医学部・教授
研究者番号：40183371