

## 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 5 月 31 日現在

機関番号：32666  
 研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2009～2011  
 課題番号：21791335  
 研究課題名（和文） 心房細動治療における除神経術：心内膜下自律神経ネットワークの解明  
 研究課題名（英文） Vagal denervation in the surgery for atrial fibrillation:  
 Identification of cardiac autonomic neural network

## 研究代表者

坂本 俊一郎 (SAKAMOTO SHUNICHIRO)  
 日本医科大学・医学部・助教  
 研究者番号：50398872

研究成果の概要（和文）：5心房領域、計35箇所的心臓神経叢(GP)に対して高頻度刺激を加えたところ、房室ブロックを主とする迷走神経反射を誘発する active GP は右肺静脈、左肺静脈、左房天井、下位左房にみとめたが、この中でも右肺静脈に最も多くの分布をみとめた。これら active GP は心外膜面からの焼灼によりほとんどが電気生理学的にも除神経が得られ、心内膜面での焼灼は不要であり、かつ心内膜面での active GP の局在は明らかとならなかった。各 active GP を個々に焼灼しながらその他の迷走神経反射の残存、消失を確認する連続刺激焼灼方法を用いたところ、active GP ネットワークの存在が明らかとなった。このネットワークは房室結節を中心とする副交感神経ネットワークであり、一個体に複数存在する active GP の中でも下位左房の GP が最も優位な dominant GP であることがわかった。又、同一領域内では心房の内側かつ頭側、尾側にネットワークの中樞が局在することが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：High frequency stimulation was applied to 5 anatomical ganglionated plexi (GP) areas, a total of 35 sites to identify the active GP with marked vagal reflex (prolongation of ventricular interval by more than 50%). Active GP was observed in the right pulmonary vein, left pulmonary vein, inferior left atrium and left atrial roof. Right pulmonary vein is the most frequent seen active GP area. Epicardial ablation of active GP provided complete vagal denervation in terms of eliminating electrical activities in the whole atrium and additional endocardial ablation for the remaining network was not required. Sequential pacing and ablation technique identify the epicardial GP network with a dominant active GP. The GP in the inferior left atrium was the most dominant active GP in the atrium. Active GP in the medial-cranial and medial-caudal area was more comparatively dominant than lateral area in the network.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：胸部外科  
 科研費の分科・細目：  
 キーワード：心臓神経叢 心房細動手術

### 1. 研究開始当初の背景

副交感神経の亢進が心房細動の発症と維持に関わっていることが数々の動物実験および報告されてきた。近年、心臓表面に存在する自律神経、心臓神経叢(GP)を焼灼することにより心房細動の治療効果が高まることが期待され、実際に臨床から多くの報告がなされている。臨床における GP の同定は高頻度刺激を加えて迷走神経反射を確認する方法が一般的となりつつあるが、最近の実験報告によるとこれら GP にネットワークの存在が示唆されており、焼灼順番によっては、反射が消失、GP の同定が困難となり、除神経効果が不十分になる可能性も指摘されている。しかしながら、この GP ネットワークの詳細はあきらかとなっておらず、特に心外膜から心内膜面へとおよぶ神経分布に関する報告はない。

### 2. 研究の目的

心房細動治療における GP の局在および電気生理学的特性を調べ、心外膜焼灼では到達しえない心内膜面における神経分布の存在有無を調べる。また、除神経効果を得る点で重要となる焼灼評価方法の確立、さらにこれらによって神経ネットワークの存在を電気生理学的に調べた上で、心房細動手術への応用、特に除神経の点で有効な焼灼方法について調べる。

### 3. 研究の方法

体外循環を確立した後、GP を有する計 35 箇所を解剖部位(図 1)へと高頻度刺激(1.5ms, 20Hz, 10V)を加え、迷走神経反射の出現する active GP の部位を調べた。それぞれの active GP は反射部位で確実に焼灼した後、さらに再度 2 倍の出力で刺激を行い反射消失を確認、消失するまで焼灼を繰り返した。この際、心房壁の局所に確実にあてることができるペン型の高周波焼灼デバイスを用い、焼灼プローブを動かすことなく刺激、焼灼を連続して行える連続刺激焼灼法を施行した。刺激中、焼灼前後での心房壁、肺静脈周囲の電位(心外膜、心内膜面)を記録した後、Active GP 焼灼の効果(電位波形解析、心房細動周期解析)を調べ、神経分布および除神経効果を調べるとともに、active GP 焼灼方

法(焼灼順番)による除神経効果の点からネットワークを同定した。また心房細動治療における有効な GP 焼灼方法を検討した。

図 1

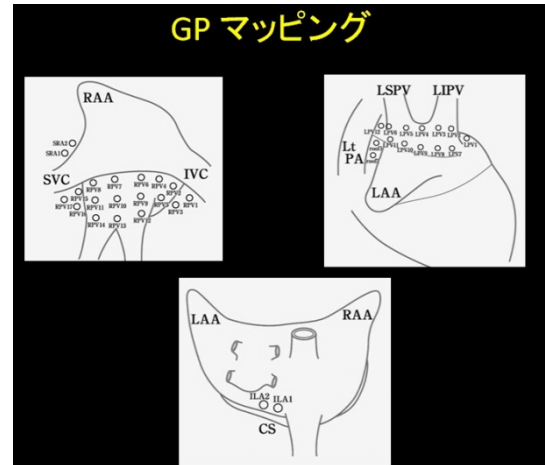


図 2

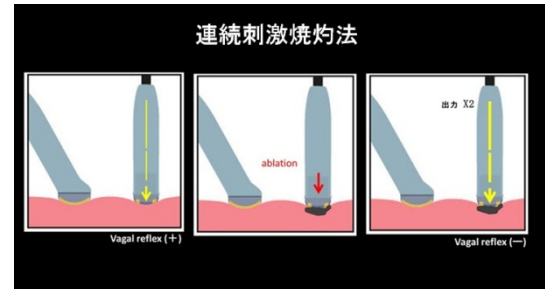
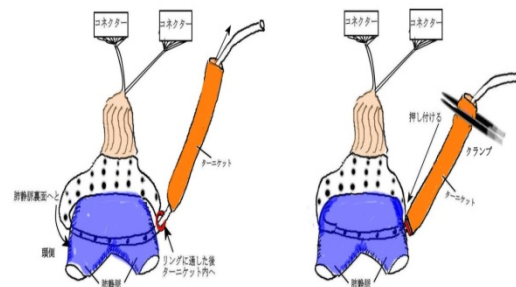


図 3



#### 4. 研究成果

Active GP の局在:Active GP は右肺静脈(RPV)、左肺静脈(LPV)、下位左房 (ILA)、左房天井にみつめられた。この中でも右肺静脈(頭側、尾側)に最も多くみつめられた。左肺静脈はほとんどが頭側に存在した。下位左房での active GP は1か所のみであったが、頻度としては最も多かった。城大静脈—大動脈間の GP には active GP はみつめなかった。

心房細動周期:肺静脈における心房細動中の心房電位のマッピングにおいて GP 焼灼前後にともなう心房細動周期の変化は明らかとならなかった。

心内膜面の神経分布および除神経効果:心内膜面での神経作用は心外膜面の active GP 焼灼により達成され、心内膜面へと追加焼灼が必要とされる独自の解剖学的分布の存在は明らかとならなかった。

Active GP ネットワーク: GP への連続刺激焼灼法の確立により、各 active GP 焼灼の及ぼす除神経効果の相違から房室結節を中心とする active GP ネットワークの存在が明らかとなった。同一の心房領域においてネットワークの中核が外側よりも内側に位置することが示唆された。心房全域での GP 間では下位左房の active GP が最も優位な GP(dominant GP)となり、この部を最初に焼灼すると、その他 active GP での反射が消失し、active GP の同定が不完全、かつ除神経効果がマスクされる可能性がある。(図4、図5)

図4

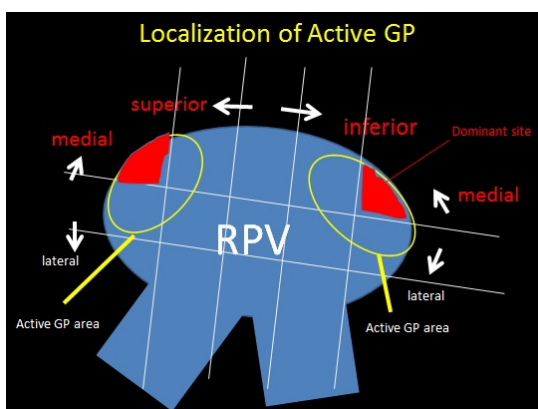
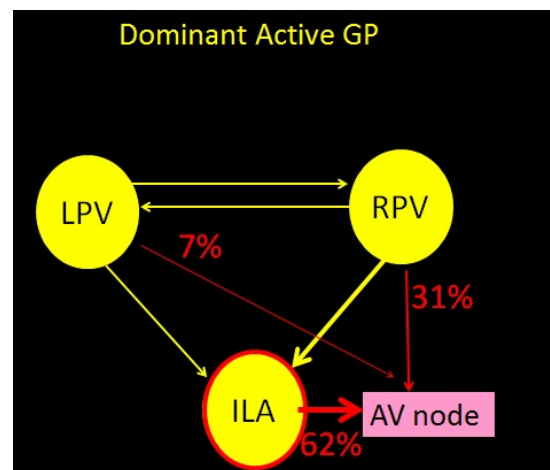


図5



本研究で得られた成果として重要な点は2点あり、一つは多くの心臓神経叢 (GP) の中で active GP の局在が明らかとなったこと。これによって高頻度刺激を行うべき解剖部位がより明確となる。またこの焼灼方法に関して心内膜面へのアプローチは不要であり、心外膜からの焼灼のみで除神経効果がえられることがわかったことである。もう一つの意義として、active GP にもネットワークが存在することがわかり、特に下位左房 (ILA) の重要性が明らかとされたことである。ILA に active GP が明らかとなった場合、この部の焼灼を一番最後とし、その他焼灼を優先しなければならない。また、この際もネットワークの末梢である外側から焼灼を行い、本研究で使用した連続刺激焼灼法により除神経効果を確認することが必要である。

この2点に関する実験的情報は今後、心房細動の外科治療における GP 焼灼方法を標準化しうる点で重要な意義があると考えられる。

#### 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0件)

〔学会発表〕（計 4 件）

- ① 坂本 俊一郎,他  
心房細動手術における心臓神経叢（GP）  
ネットワーク同定と除神経効果について  
の検討  
第42回日本心臓血管外科学会総会  
(2012年4月20日)秋田
- ② 坂本 俊一郎,他  
Ablation of the Ganglionated Plexi  
(GP) combined with the Radial Proc  
edure using Sequential Pacing and  
Ablation Technique: Clinical Experie  
nce and Outcomes at Short - and  
Mid-term Follow-up.  
第64回 日本胸部外科学会定期学術集会  
(2011年10月21日)名古屋
- ③ 坂本 俊一郎,他  
Short- and Mid-term Outcome of Co  
mbined Ganglionated Plexi (GP) Abl  
ation and Radial Procedure for the  
Treatment of Atrial Fibrillation.  
4th Asia Pacific Heart Rhythm Socie  
ty Scientific session (2011年9月20日)  
福岡
- ④ 坂本 俊一郎  
心臓神経叢(GP:Ganglionated Plexi)ア  
ブレーション  
第 25 回不整脈外科研究会 (2011 年 2  
月 23 日) 東京

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：

取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

坂本 俊一郎 (SAKAMOTO SHUNICHIRO)  
日本医科大学・医学部・助教  
研究者番号：50398872

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：