

平成 30 年 5 月 29 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26350497

研究課題名(和文) 心臓における交感神経刺激受容体に対するカテーテル焼灼の影響

研究課題名(英文) Effect of catheter ablation on sympathetic nerve activity in atrial fibrillation

研究代表者

村井 久純 (MURAI, Hisayoshi)

金沢大学・医学系・助教

研究者番号：80456417

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：心臓における交感神経刺激受容体焼灼の効果を検討するために心房細動におけるアブレーション前後での筋交感神経活動の評価を行った。心不全において、左心房内の焼灼をおこなうことにより慢性期の交感神経活動の低下がみられていた。このことは求心性の交感神経活動が低下し、結果として遠心性の交感神経活動である筋交感神経活動が低下したと考えられる。過剰な交感神経活動の亢進は心機能の低下につながるため、心房内の受容体焼灼は、心房細動を抑えるだけでなく有効な治療と考えられる。この結果は、心房細動のアブレーションが、付加的に交感神経活動の低下作用ももたらし心不全に対して効果的に働いている可能性が示唆される。

研究成果の概要(英文)：In this project, I examined the effect of catheter ablation on muscle sympathetic nerve activity in patient with atrial fibrillation. Also I compared these effect between the patient with and without heart failure. Catheter ablation reduced muscle sympathetic nerve activity in the patient with heart failure, however, it did not change in the patient with out heart failure. Our result showed that efferent sympathetic nerve activity assessed by muscle sympathetic nerve activity is reduced by the reduction in augmented afferent sympatho-stimulating receptor in left atrium in heart failure patient. it is likely that afferent sympatho-stimulating might not be augmented in the patient without heart failure. these results indicate that catheter ablation in atrial fibrillation in heart failure might exert an additional effect on the reduction in sympathetic nerve activity, which contribute to the improvement in mortality.

研究分野：循環器内科

キーワード：心不全 交感神経活動

1. 研究開始当初の背景

心不全の予後は NYHA III で一年生存率 10-30%、NYHA IV になると 50%と予後不良であり、心不全に対する治療は、近年発展して入るが、十分であるとは言い難い。慢性心不全における交感神経活動の亢進は、病態の進行に中心的な役割をはたしている。高血圧患者に対する腎交感神経アブレーションが、近年、欧米を中心に行われている。我々は、心房内容量負荷による単一筋交感神経活動の記録を世界で初めて成功し、心不全における交感神経活動の亢進が、心房内の求心性交感神経刺激受容体を介していることを明らかにした。このことは、心不全における心臓内の求心性交感神経活動の亢進が、新たな治療のターゲットになりうる可能性を示唆していた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ヒトにおける求心性心臓交感神経受容体の局在同定を試みるとともに、心臓内アブレーションにて交感神経活動を抑制できるかを評価し、心不全治療に応用できる可能性を検討することである。

3. 研究の方法

(1) 先行研究として、容量負荷に対する心不全の交感神経応答を健常者と比較することとした。+7mmHg の下半身陽圧負荷を用いて容量負荷を行った。遠心性交感神経活動の評価としては、筋交感神経活動で行う。腓骨神経に先端直径 2 μm のタングステン微小電極を刺入し、交感神経活動電位を評価する方法である。この方法は低侵襲であり、今も交感神経活動評価のゴールドスタンダードとされる検査法である。従来は、交感神経活動の総量とし評価していたが、我々は負荷反応により交感神経線維の 1 本 1 本の発火頻度が観察できる single-unit MSNA 評価も可能である。これにより、心房内の刺激負荷時に発火頻度が上昇する交感神経刺激受容体の局在が可能と考えられる。

(2) また、筋交感神経活動評価のみでは、慢性期の交感神経活動評価には限界があるつまり、長期の交感神経活動を評価するうえで筋交感神経活動のみでは、全身の交感神経活動の評価は可能であるが、局所における交感神経活動の評価が必要となってくる。そこで、交感神経活動の他の評価法の開発として、腎局所の交感神経活動に着目することとして高血圧患者にて腎 MIBG 筋交感神経活動との関連を評価した。

(3) 本研究には、アブレーションの標的となる心房内の求心性心臓交感神経受容体の局在同定をすることが必要となってくる。

現在、心臓アブレーションは、治療抵抗性の発作性心房細動で承認されており、まず、心不全のない発作性心房細動患者において検討する。アブレーションの際には、まず、左房内マッピングを行っている。その際に、心房内の伸展または電氣的刺激負荷による、遠心性交感神経活動の反応を観察することで、心房内の求心性交感神経刺激受容体のマッピングが可能と考えられる。我々は、単一金交感神経活動評価を用い心房内の刺激負荷時に発火頻度が上昇する交感神経刺激受容体の局在が可能かを評価することとした。心房内マッピングの位置情報および筋交感神経活動の発火様式を同時記録し観察をすることにより、求心性心臓交感神経刺激路のマッピングが施行可能であると思われる。

。心房細動患者においてアブレーション前後での交感神経活動に対する急性効果を評価するとともに、マッピングで、交感神経刺激路を焼灼したものは、急性期のみでなく慢性期(6ヶ月)の効果も含め特に慎重に検討する。

対象として、まずは、器質的心疾患の無い発作性心房細動患者を対象とする。症例が蓄積されてきた段階で、心機能の低下した症例におけるアブレーションの効果も検討することとした。

4. 研究成果

(1) 心不全における容量負荷時の交感神経反応

心不全患者および健常者における下半身陽圧負荷を用いて交感神経活動の変化を観察した。+7mmHg の下半身陽圧負荷を用いて右心房内の容量を 2-3mmHg 上昇させたところ、健常者では、筋交感神経活動の低下がみられるのに対して心臓においては、増加反応が見られた。単一交感神経活動の評価を行ったところ、容量負荷に対して興奮性の交感神経活動が心不全には多くみられた。このことは、心房内の交感神経刺激受容体が心不全においては、より多くみられていることが示唆された(Circulation. 2015 Feb 3;131(5):459-68.)

(2) 筋交感神経活動と腎 MIBG との関係
高血圧患者において(N=24) 筋交感神経活動を、腎 123I-MIBG の両方を評価することで両者に関連がみられるか評価したところ、両者に有意な相関関係がみられた。このことは、腎 123I-MIBG が腎局所の交感神経機能を判明している可能性を示唆された。また、高血圧における腎交感神経活動の亢進が非侵襲的に評価でき病態評価に有用であると考えられた(J Nucl Cardiol. 2017 Apr;24(2):363-371.)

(3) 交感神経刺激受容体に対するカテーテル焼灼の影響

心臓における交感神経刺激受容体焼灼の効

果を検討するために心房細動患者におけるアブレーション前後での筋交感神経活動の評価を行った。これまでに、心臓機能に異常のない発作性心房細動患者にて12例(平均年齢 58 ± 12 歳)、心機能低下(左室駆出率 $< 35\%$)の発作性心房細動例8例(平均年齢 62 ± 14 歳)までの症例を登録した。まず、心機能正常群においては、アブレーション治療前後において、心拍数の上昇を認めしたが、血圧、心機能、BNPおよびMSNA (32 ± 9 vs 34 ± 11 bursts/min)の改善は見られなかった。しかしながら、心機能低下群においては、心拍数、血圧に変化は見られなかったが、心機能、BNPおよびMSNA (58 ± 15 vs 45 ± 12 bursts/min)の改善傾向が見られた。

また、MSNAの詳細な評価としてsingle-unit MSNAにても評価したところ、心機能定価例においては、single-unit MSNAも低下傾向が見られていた。また、圧受容体感受性評価を行ったところ、両群とも明らかな変化は見られなかった。

これらのことは、心不全においては、心臓内の交感神経刺激受容体の焼灼により求心性の交感神経活動が低下し、結果として遠心性の交感神経活動である筋交感神経活動が低下したと考えられる。過剰な交感神経活動の亢進は心機能の低下につながるため、心房内の受容体焼灼は、心房細動を抑えるだけでなく有効な治療と考えられる。

現在、心不全患者における心房細動アブレーションが予後改善に効果的であるという結果が大規模試験して証明された。我々の結果は、心房細動のアブレーションが、心房細動をただ焼灼するだけでなく、付加的に交感神経活動の低下作用ももたらし心不全に対して効果的に働いていることを証明していると思われる。

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 11 件)

1. Takamura M, Murai H**, Okabe Y, Okuyama Y, Hamaoka T, Mukai Y, Tokuhisa H, Inoue O, Takashima S, Kato T, Matsuo S, Usui S, Furusho H, Kaneko S. Significant association between renal ¹²³I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy and muscle sympathetic nerve activity in patients with hypertension. J Nucl Cardiol. 査読あり, 2017 Apr;24(2):363-371.
2. Murai H**, Kaneko S, Takamura M. Single Fiber Analysis of Muscle Sympathetic Nerve Activity. Clinical Assessment of the Autonomic Nervous System 査読あり, 93-105. DOI

10.1007/978-4-431-56012-8

3. Hamaoka T, Murai H**, Kaneko S, Usui S, Okabe Y, Tokuhisa H, Kato T, Furusho H, Sugiyama Y, Nakatsumi Y, Takata S, Takamura M. Single-Unit Muscle Sympathetic Nerve Activity Reflects Sleep Apnea Severity, Especially in Severe Obstructive Sleep Apnea Patients. Front Physiol. 査読あり, 2016 Mar 2;7:66.
4. Taylor KS, Kucyi A, Millar PJ, Murai H, Kimmerly DS, Morris BL Rn, Bradley TD, Floras JS. Association between Resting State Brain Functional Connectivity and Muscle Sympathetic Burst Incidence. J Neurophysiol. 査読あり, 2016 Feb 1;115(2):662-73.
5. Murai H**, Okuyama Y, Sakata Y, Kaneko S, Hamaoka T, Okabe Y, Usui S, Furusho H, Takamura M. Different responses of arterial blood pressure to electrical stimulation of the renal artery in patients with resistant hypertension. Int J Cardiol. 査読あり, 2015 Apr 24;190:296-298.
6. O'Donnell E, Goodman JM, Mak S, Murai H, Morris BL, Floras JS, Harvey PJ. Discordant orthostatic reflex Renin-Angiotensin and sympathoneural responses in premenopausal exercising-hypoestrogenic women. Hypertension. 査読あり, 2015 May;65(5):1089-95
7. Millar PJ, Murai H*, Floras JS. Paradoxical muscle sympathetic reflex activation in human heart failure. Circulation. 2015 Feb 3;131(5):459-68
8. Notarius CF, Millar PJ, Murai H, Morris BL, Marzolini S, Oh P, Floras JS. Divergent muscle sympathetic responses to dynamic leg exercise in heart failure and age-matched healthy subjects. J Physiol. 査読あり, 2015 Feb 1;593(3):715-22.
9. Inomata J, Murai H**, Kaneko S, Hamaoka T, Ikeda T, Kobayashi D, Usui S, Furusho H, Sugiyama Y, Takata S, Takamura M. Differential effects of amlodipine and azelnidipine on sympathetic nerve activity in patients with primary hypertension.

J Hypertens. 査読あり, 2014 Sep;32(9):1898-904.

10. Notarius CF, Millar PJ, Murai H, Morris BL, Floras JS.

Inverse relationship between muscle sympathetic activity during exercise and peak oxygen uptake in subjects with and without heart failure.

J Am Coll Cardiol. 査読あり, 2014 Feb 18;63(6):605-6.

11. Millar PJ, Murai H*, Morris BL, Floras JS.

Microneurographic evidence in healthy middle-aged humans for a sympathoexcitatory reflex activated by atrial pressure.

Am J Physiol Heart Circ Physiol. 査読あり, 2013;305(6):H931-8.

〔学会発表〕(計 7 件)

1. 村井 久純

MSNA を用いた RDN の効果判、Alliance for Revolution and Interventional Cardiology Advancement (シンポジウム).2017,11,23 福岡

2. 村井 久純

Significance of assessment of sympathetic nerve activity in the patient with hypertension. 第 40 回日本高血圧学会 (シンポジウム) 2017,10,22 愛媛 (松山)

3. 村井 久純

睡眠呼吸障害の筋交感神経活動 (muscle sympathetic nerve activity) に及ぼす影響 日本睡眠学会第 42 回定期学術集会 (シンポジウム)

2017,6,9

横浜

4. 村井 久純

Sleep-disordered breathing and its influence on sympathetic nerve activity 第 81 回日本循環器学会総会 (シンポジウム)

2017,3,18

金沢

5. 村井 久純

Assessment of Renal Sympathetic Nerve Activity to Improve Conventional Renal Denervation in Resistant Hypertension. 第 81 回日本循環器学会総会 (シンポジウム)

2017,3,18

金沢

6. 村井 久純

RDN デバイスが、苦戦している理由は?

Japan Endovascular Treatment Conference (シンポジウム)

2015,2,22

大阪

6. 村井 久純

腎デナベーションにおける筋交感神経活動評価の意義 Alliance for Revolution and Interventional Cardiology Advancement (シンポジウム)

2014,11,22

福岡

7. 村井 久純

無呼吸時における交感神経活動の評価

The 31st Live demonstration in KOKURA (シンポジウム)

2014,6,7

福岡

〔図書〕(計 1 件)

Murai H** Kaneko S, Takamura M.

Single Fiber Analysis of Muscle Sympathetic Nerve Activity.

Clinical Assessment of the Autonomic Nervous System 93-105. DOI

10.1007/978-4-431-56012-8

6. 研究組織

(1)研究代表者

村井 久純 (MURAI Hisayoshi)

金沢大学・医学系・助教

研究者番号: 80456417