

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10225

研究課題名(和文)ダブルポテンシャル法を応用した低侵襲心房細動手術の確立

研究課題名(英文)Minimally Invasive Surgery for Atrial Fibrillation Using the Double-Potential Mapping Method

研究代表者

新田 隆(Nitta, Takashi)

日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授

研究者番号：40256954

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：心拍動下心外膜アブレーションにおける高周波アブレーションデバイスと凍結凝固アブレーションデバイスの比較により以下のことが明らかとなった。凍結凝固では完全な全層性壊死巣を作製するにはより時間がかかる。凍結凝固は弁輪部や冠静脈洞など凍結範囲が比較的狭い部位に適している。心房自由壁における比較的長い線状凍結においては、全長にわたる壊死巣の確認が必要となる。心房自由壁の線状凍結では、心房内腔からの凍結では心外膜面でのiceballの目視確認が可能であるが、心外膜面からの凍結では内膜面の目視が困難であるだけでなく心房内腔の血液による加温効果により不完全な凍結巣が作製される。

研究成果の概要(英文)：An experimental comparison between the radiofrequency ablation and cryothermia with respect to transmural and continuous linear ablation has demonstrated that cryothermia requires a longer time to create transmural necrosis compared to radiofrequency ablation, cryothermia is suitable for a limited area, such as atrioventricular valve annuli or the coronary sinus, confirmation of intramural necrosis is essential in the linear cryothermia of the atrial free wall, and observation only from epicardium may not be sufficient because endocardium may not be fully-ablated because of radiator effect of warm blood.

研究分野：不整脈外科

キーワード：心房細動 外科治療 伝導ブロック 凍結凝固 高周波焼灼

## 1. 研究開始当初の背景

心房細動は脳梗塞などの重篤な合併症を伴う難治性の不整脈である。器質的心疾患を伴わない孤立性心房に対してはカテーターアブレーションが広く行われており、発作性心房細動に対しては良好な治療成績が得られているものの、持続性心房細動、特に永続性心房細動に対する治療成績は不良である(Pappone C, et al. Rev Esp Cardiol. 2012;65:560-9)。一方、心房細動に対する標準外科手術であるメイズ手術の孤立性心房に対する治療成績は良好であるが(Weimar T, et al. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2012;5:8-14)、メイズ手術は胸骨正中切開と体外循環心停止下に行う手術であり、これらに関連する手術のリスクは無視できない。

胸骨正中切開を避けて胸腔鏡下に、かつ体外循環を使用せずに心拍動下に行う低侵襲心房細動手術の試みは広く行われているが(La Meir M, et al. Europace. 2013;15:170-82)、以下の様な未解決の諸問題があり、確立された術式とは言い難い。

- 1) 個々の患者で心房細動の機序が異なるため、至適焼灼ライン(lesion set)が明らかでない。
- 2) 伝導ブロックの検証がすべての焼灼ラインで可能ではないため、どこに不完全焼灼があるかが不明。
- 3) 心房心外膜の線状焼灼では貫壁性連続性壊死巣の作製が困難。

これらの諸問題の解決に向けて、我々は過去 10 年間に亘って各種の基礎研究と臨床研究を行ってきた。ヒトの心房細動に対して多極電極を用いたマッピングによる電気生理学的機序の解析(Nitta T, et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004;127:770-8、Nitta T, et al. Ann

Thorac Surg. 2013;96: 1266-72)とマッピング所見に基づいた至適術式の選択(Nitta T, et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;129:291-9)などにより個々の患者の電気生理学的所見に基づいたマップガイド手術を確立した。肺静脈隔離の検証に加え、冠静脈洞と房室弁輪部に作製される伝導ブロックの検証(Ishii Y, et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008;136:998-1004)。さらにはダブルポテンシャル・マッピング法を用いた心房自由壁伝導ブロックラインの検証(Nitta T, et al. Innovations. 2012;7:429-434)により、術中にすべての伝導ブロックの検証が可能となった。

残る課題は心房自由壁に対する貫壁性連続性壊死巣の作製と伝導ブロックラインの検証にある。本研究では、心拍動下心外膜焼灼においても貫壁性連続性の線状壊死巣の作製が可能で、焼灼と同時にダブルポテンシャル・マッピング法を応用して伝導ブロックラインの検証が可能で、高周波アブレーションデバイスを開発する。その結果、上述したマップガイド手術と組み合わせることにより、個々の患者で至適 lesion set を定めたのち、心拍動下に各ブロックラインを作製し、さらにそれらの伝導ブロックを検証することが可能な、低侵襲かつ電気生理学的に合理的な心房細動手術が確立される。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、アブレーションデバイスとマッピング電極を組み合わせ、線状アブレーションと同時あるいは直後に伝導ブロック作製の成否を確認できるデバイスの可能性につき検討することである。伝導ブロックの確認にはダブルポテンシャル法を応用する。

具体的には、

- 1) 心拍動下心外膜焼灼においても貫壁性連続性の線状壊死巣の作製が可能なアブレーションデバイスの開発。なお、焼灼と同時に伝導ブロックラインの検証が可能となるよう、デバイスの両側に多極電極を1列ずつ配置する。
- 2) 焼灼と同時に伝導ブロックラインの検証が可能となるよう、ダブル・ポテンシャル・マッピング法を応用したソフトウェアの開発と伝導ブロックライン検証システムの確立。  
を目的とした。

### 3．研究の方法

まず、貫壁性連続性の線状壊死巣の作製が可能なアブレーションデバイスの検討を行った。具体的には、高周波アブレーションデバイスと凍結凝固アブレーションデバイスを比較検討した。摘出ブタ心を用いて高周波双極アブレーションデバイスあるいは凍結凝固を用いたアブレーションデバイスを用いて心房壁に線状焼灼を行い、線状の伝導ブロックを作製し、両エネルギーを比較検討した。アブレーションする心房壁は、肉柱の多い右心房側壁と肉柱の少ない左心房、さらに厚いパッサマン束を対象とし、壊死巣の深達度と貫壁性は病理組織学的に検証した。

本研究では、アブレーションデバイスの外側に電位記録用の電極を配列させたデバイスのデザインを目的としたが、アブレーションによる壊死巣の幅と配列される電極の位置関係によって記録される心房電位の波高や波形に影響がある。アブレーションデバイスにおける至適電極位置を検討した。

雑種成犬を対象とし、全身麻酔と気管内挿管を行い、胸骨正中切開にて心臓を露出

する。アブレーションデバイスを用いて心拍動下に心房自由壁に線状凍結を行い、安楽死の後、壊死巣の深達度と壊死巣の幅を病理組織学的に検証した。

### 4．研究成果

心拍動下心外膜アブレーションにおける高周波アブレーションデバイスと凍結凝固アブレーションデバイスの比較により以下のことが明らかとなった。

(1) 凍結凝固では完全な全層性壊死巣を作製するには高周波焼灼よりも時間がかかる。

(2) 操作性の点からは、凍結凝固は弁輪部や冠静脈洞など凍結範囲が比較的狭い部位に適している。

(3) 心房自由壁における比較的長い線状凍結においては、全長にわたる壊死巣の確認が必要となる。高周波焼灼では通電中の組織の電気抵抗の変化から全層性壊死の作製を推測していたが、凍結凝固では凍結プローブ付着部位と対側での凍結塊(iceball)の目視確認により全層性壊死が保証され、これは病理学的検討でも確認されている。

(4) 心房自由壁の線状焼灼では、心房内腔からの凍結では心外膜面での iceball の目視確認が可能であるが、心外膜面からの凍結では内膜面の目視が困難であるだけでなく心房内腔の血液による加温効果により不完全な凍結巣が作製される。線状凍結においては凍結巣の幅が必ずしも均一にならない。凍結プローブと組織との接着度により作製される凍結巣の幅と深達度が異なる。

以上の結果から、線状凍結巣の幅が10-20mmであることを鑑みると、double potential の解析により全層性壊死を電気生理学的に証明するには、10mm以上の電

極間距離を持った双極電極が必要であると  
考えられた。

今後の検討課題として、以下の点が挙げら  
れた。

- 1) 壊死巣から十分に離れた部位でも  
double potential の解析に適した正常  
電位が記録されるか。
- 2) 凍結壊死巣と正常心筋との境界では低  
電位や分裂電位が記録されるため  
double potential の解析結果に影響を  
及ぼす可能性。

#### 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 8 件 )

1. Nitta T. Is it about time to forget about  
intravascular lead? J Thorac Cardiovasc  
Surg. 2018;155:1509-10.
2. Ad N, Damiano RJJr, Badhwar V, Calkins  
H, La Meir M, Nitta T, Doll N, Holmes SD,  
Weinstejn AA, Gillinov M. Expert  
Consensus Guidelines: Examining Surgical  
Ablation for Atrial Fibrillation. J Thorac  
Cardiovasc Surg. 2017;153:1330-54.
3. Yokoshiki H, Shimizu A, Mitsushashi T,  
Furushima H, Sekiguchi Y, Manaka T,  
Nishii N, Ueyama T, Morita N, Okamura H,  
Nitta T, Hirao K, Okumura K for the  
Members of the Implantable  
Cardioverter-Defibrillator (ICD) Committee  
of the Japanese Heart Rhythm Society.  
Survival and Heart Failure Hospitalization  
in Patients with Cardiac Resynchronization  
Therapy With or Without a Defibrillator for  
Primary Prevention in Japan - Analysis of  
the Japan Cardiac Device Treatment  
Registry Database - Circ J.  
2017;81:1798-1806.
4. Nitta T, Ishii Y, Fujii M, Miyagi Y,  
Sakamoto S, Hiromoto A, Imura H.  
Restoration of sinus rhythm and atrial  
transport function after the maze procedure:  
U lesion set versus box lesion set. J Thorac  
Cardiovasc Surg. 2016;151;1062-9.
5. Nitta T, Ishii Y, Fujii M, Miyagi Y,  
Sakamoto S, Hiromoto A, Imura H.  
Restoration of sinus rhythm and atrial  
transport function after the maze procedure:  
U lesion set versus box lesion set. J Thorac  
Cardiovasc Surg. 2016;151(4):1062-9.
6. Sakamoto S, Shibata M, Murata H, Nitta T.

Intraoperative cardiac mapping in the  
treatment of an infant congenital fibroma.  
Ann Thorac Surg. 2015 Mar;99(3):1064-6.

7. Soejima K, Nogami A, Sekiguchi Y,  
Harada T, Satomi K, Hirose T, Ueda A,  
Miwa Y, Sato T, Nishio S, Shirai Y,  
Kowase S, Murakoshi N, Kunugi S,  
Murata H, Nitta T, Aonuma K,  
Yoshino H. Epicardial catheter  
ablation of ventricular tachycardia in  
no entry left ventricle: mechanical  
aortic and mitral valves. Circ  
Arrhythm Electrophysiol.  
2015;8:381-9.
8. Tanoue M, Sakamoto S, Miyauchi Y, Usuda  
J, Nitta T. Treatment of  
Wolff-Parkinson-White Syndrome with  
Thoracoscopic Surgery. Ann Thorac Surg.  
2015;100:e11-3.

[ 学会発表 ] ( 計 16 件 )

1. Nitta T. Insights from Electrophysiological  
Findings of Atrial Tachycardia after Maze  
Procedure. European Association for  
Cardio-Thoracic Surg (2017)
2. Nitta T. Why do we need atrial mapping.  
AMICS2017: Minimally Invasive Cardiac  
Surgery and Surgical Arrhythmology (2017)
3. Nitta T. Map-Guided Ablation of  
Non-Ischemic VT. AATS Surgical  
Treatment of Arrhythmias and Rhythm  
Disorders (2017).
4. Nitta T. Surgical VT ablation for  
non-ischemic VT. APHRS Summit 2017  
(Shanghai) 2017.4.
5. Nitta T. Surgical VT ablation. Heart  
Rhythm 2017 (Chicago, IL) 2017.5.
6. Nitta T. Intraoperative mapping of AF. The  
Korean Arrhythmia Surgery Network  
(Seoul, South Korea) 2017.7
7. Nitta T. Role of surgery for ventricular  
arrhythmias. APHRS Summit 2016  
(Singapore) 2016.4.
8. Nitta T. Mechanism and Prevention of  
Atrial Tachycardia after the Maze Procedure.  
Ninth APHRS (Seoul, South Korea)  
2016.10.
9. Shibata M, Kurita J, Miyagi Y, Nitta T.  
Enhanced Sternal Healing via Effect of  
Controlled Release and Spatial Retention of  
Platelet-Rich Plasma Impregnated in  
Biodegradable Gelatin Hydrogel.  
Eighty-ninth Scientific Sessions of The  
American Heart Association (AHA) (New  
Orleans, LA) 2016.11.
10. Nitta T, Sakamoto S, Miyagi Y, Kawase Y,  
Morishima M, Aoyama J, Shibata M, Ishii Y,  
Takahashi K, Hayashi H, Murata H,  
Shimizu W. Surgery for LV Summit VT.

Eighty-ninth Scientific Sessions of The American Heart Association (AHA) (New Orleans, LA) 2016.11.

11. Nitta T. AF surgery, who should you sent to the OR. APHRS Summit 2015 (Bangkok, Thailand) 2015.4.
12. Nitta T., Ishii Y., Fujii M., Miyagi Y., Sakamoto S., Hiramoto A., Imura H. Restoration of Sinus Rhythm and Atrial Transport Function after the Maze Procedure: Box-lesion versus U-lesion Set. Ninety-fifth American Association for Thoracic Surgery (Seattle, WA) 2015.4.
13. Hiramoto A., Sakamoto S., Ishii Y., Morota T., Nitta T. Optimal lesion set for atrial fibrillation with aortic valve disease. Ninety-fifth American Association for Thoracic Surgery (Seattle, WA) 2015.4.
14. Nitta T. New Insight in Mapping and Ablation of AF: Surgical Mapping and Ablation of AF. Thirty-sixth Heart Rhythm Society (Boston, MA) 2015.5.
15. Nitta T. Surgical VT Ablation in Non-ischemic Cardiomyopathy: Why, When and How. Eighth APHRS (Melbourne, AU) 2015.11.
16. Nitta T. Restoration of SR and LA Transport Function: Box-lesion vs. U-lesion set. Eighth APHRS (Melbourne, AU) 2015.11.

〔図書〕(計 1 件)

1. Nitta T., Sakamoto S. Intraoperative Mapping During Surgical Ablation Procedures; Interventional Cardiac Electrophysiology - A Multidisciplinary Approach, Minneapolis, MN: Cardiotext Publishing. (2015)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

新田 隆 (NITTA, Takashi)

日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授

研究者番号：40256954

(2)研究分担者

石井 庸介 (ISHII, Yosuke)

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10307895

坂本 俊一郎 (SAKAMOTO, Shun-ichiro)

日本医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：50398872

宮城 泰雄 (MIYAGI, Yasuo)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：00350116

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

なし