

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08726

研究課題名(和文)開心術前後の心拍応答に及ぼす交感神経活性の影響：運動耐用能の改善を目指して

研究課題名(英文)Effect of sympathetic nerve activity on heart rate response before and after open heart surgery

研究代表者

土井 潔(Doi, Kiyoshi)

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：40305579

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：自律神経活性の評価方法として、最近注目されている経皮的耳介迷走神経刺激法という非侵襲的で新しい副交感神経の選択的な刺激法を利用する方法を考案した。この方法では経皮的耳介迷走神経刺激法による刺激を行い、心拍変動解析を用いた評価を行うと、副交感神経活性の指標であるHF成分は安静時に比較して、刺激時には活性化されたが、回復時には刺激停止によって抑制される傾向にあったが有意ではなかった。交感神経活性の指標であるLF/HF比は安静時に比較して、刺激時には抑制され、回復時には刺激停止によって安静時よりも有意に活性化されるリバウンド反応が観察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の自律神経活性の評価として1)123I-MIBI心筋シンチグラフィ、2)心拍変動解析、3)骨格筋支配交感神経活性、4)血中カテコラミン量測定などが用いられてきたが、侵襲が大きい、あるいは再現性に乏しいなどの問題点があった。我々の新しい評価法は、従来用いられてきた心拍変動解析に経皮的耳介迷走神経刺激法という負荷をかけることによって、非常に再現性を高めることが可能となった。この方法によって、自律神経活性の研究がさらに発展すると期待される。

研究成果の概要(英文)：As a method for evaluating autonomic nervous system activity, we developed a method using a new, non-invasive, selective stimulation method of the parasympathetic nervous system called transcutaneous auricular vagus nerve stimulation, which has been the focus of much attention recently. In this method, stimulation by transcutaneous auricular vagus nerve stimulation and evaluation using heart rate variability analysis showed that the HF component, an index of parasympathetic activity, was activated during stimulation compared to resting conditions, but tended to be suppressed by the cessation of stimulation during recovery, although this was not significant. The LF/HF ratio, an index of sympathetic activity, was suppressed during stimulation compared to the resting state, and a rebound response was observed during recovery, in which the LF/HF ratio was significantly more activated by the cessation of stimulation than at rest.

Translated with www.DeepL.com/Translator (free version)

研究分野：心臓血管外科学分野

キーワード：自律神経活性 心拍変動解析 経皮的耳介迷走神経刺激

## 1. 研究開始当初の背景

我々は開心術後の患者において、術前後に心肺運動負荷試験 (cardiopulmonary exercise test: CPX) を行い運動耐用能の評価を行っている。そこで運動耐用能の代表的指標である最高酸素摂取量 (peak  $VO_2$ : 心拍出量を反映する) が術後3ヶ月以上経過してもほとんど改善していない事実に疑問を抱いてきた。開心術後に peak  $VO_2$  が改善しない現象については我々以外にも多数の報告例があるが (Kim 2004, Togna 2013)、その理由を明確にした研究はこれまで無かった。

我々の症例では一回心拍出量を反映するとされる酸素脈の最高値 (peak  $O_2$  pulse) はほとんどの症例で術後に改善しているため、手術によって心臓の前方駆出が増加している事は間違い無い。しかし運動負荷時の最大心拍数は手術後に著明に低下している症例が多かった。

$VO_2 = \text{心拍数} \times \text{一回心拍出量} \times \text{動静脈血酸素含量較差}$  で表示される。健常者の場合、最大運動時の  $VO_2$  は安静時の約4倍に増加するが、これは先に述べた  $VO_2$  の計算式の心拍数が2.2倍、一回心拍出量が1.3倍、動静脈酸素含量較差が1.5倍にそれぞれ増加した結果であるため運動時  $VO_2$  において心拍数増加の関与する割合が最も大きい (Brubaker 2011)。運動時に心拍数が増加する反応 (心拍応答) が開心術後に低下している現象はこれまでも報告されているが (Omiya 2000)、そのメカニズムについての研究はほとんど行われていない。

## 2. 研究の目的

心拍数増加は交感神経の活性化によってなされるが、心不全患者では一回心拍出量の低下を代償するために、交感神経活動が持続的に緊張しカテコラミン受容体の反応性が低下し運動負荷時の心拍応答が低下する変時性応答不全 (chronotropic incompetence) に陥っている場合が多い (Brubaker 2011)。また手術操作そのものが心臓周囲の自律神経に侵襲を加えた結果、術後に心臓の交感神経活性が低下する可能性も報告されている (Momose 2004)。しかしながら開心術後の心拍応答低下と交感神経活性との関係を詳細に検討した研究はこれまで報告されていない。

本研究では心臓の交感神経活性を直接評価する  $^{123}I$ -MIBI 心筋シンチグラフィおよび末梢での交感神経活性を評価するために microneurography で計測する骨格筋の muscle sympathetic nerve activity (MSNA) を組み合わせることにより、交感神経作用のどのレベルが心拍応答の低下に関与しているかを解明する。

さらに本研究の成果によって、

- 1) 心臓周囲の交感神経活性低下が心拍応答低下の主因と判明すれば、心臓周囲の自律神経あるいは心房筋への侵襲の少ない術式の開発に結びつく可能性がある。
- 2) 術前心不全に起因する過剰な交感神経活性のため、受容体の反応性が低下して術前から既に低下していた心拍応答が術後にさらに悪化しているのであれば、外科的介入の時期の再考につながる可能性がある。
- 3) 現在のガイドラインでは開心術後に心拍応答が低下した患者において、リハビリプログラムにおける目標心拍数の明確な指標が無い。交感神経活性測定により安全な指標を提供出来る可能性がある。

### 3. 研究の方法

#### 対象患者

器質的僧帽弁逆流症に対して形成術を施行する患者

#### 検査項目

#### 心拍応答の評価

心肺運動負荷試験のデータから下記の計算式で求めた数値を用いる。

$$\cdot K = (\text{実測最高心拍数} - \text{安静時心拍数}) \div (\text{予測最高心拍数} - \text{安静時心拍数})$$

$$\cdot R = \text{心拍数} \div \text{負荷運動強度}$$

#### 交感神経活性の評価

##### 1) <sup>123</sup>I-MIBI 心筋シンチグラフィ

2) 心拍変動解析: 安静時心電図3分間の解析により低周波数成分(LF成分: 0.04-0.15 Hz) と高周波数成分(HF成分: 0.15-0.40Hz)を求め、交感神経活性を反映するとされるLF/HF比(%)を算出する。

3) 骨格筋支配交感神経活性(muscle sympathetic nerve activity: MSNA): 腓骨神経周囲の筋後交感神経線維に0.2 mm径のタングステン針電極を留置し電気信号を記録する。電気信号を解析し抽出された交感神経活動を示すバースト様波形の分時毎の出現回数を交感神経活性の指標とする

##### 4) 血中カテコラミン量の測定

### 4. 研究成果

MSNAの測定システムを当大学でも構築したが、安定したデータ収集ができていない。腓骨神経へのプローブ刺入はかなりの刺激を伴うため、実際の患者で安定したデータを取ることはかなり難しいのが現状だった。

開心術後の心拍応答に関しては、開心術後の患者およそ24名の術前から術後3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月まで継続的に心肺運動負荷試験を行って解析を行った。いわゆる胸骨正中切開を用いた患者と右開胸小切開(MICS)アプローチを用いた患者で比較すると、MICS群では心肺運動負荷試験の代表的な指標である最大酸素摂取量の回復が有意に早くなっていた(図1)。心拍応答に関しては両群の間に有意な回復の差は無かった。MICS群で回復が早かった理由は、MICS群では手術に伴う筋力低下の度合いが少なかったことによると考えられた。MICSのメリットが美容以外にあることを客観的なデータで証明し、第74回胸部外科学会にて報告した。近く論文化を予定している。

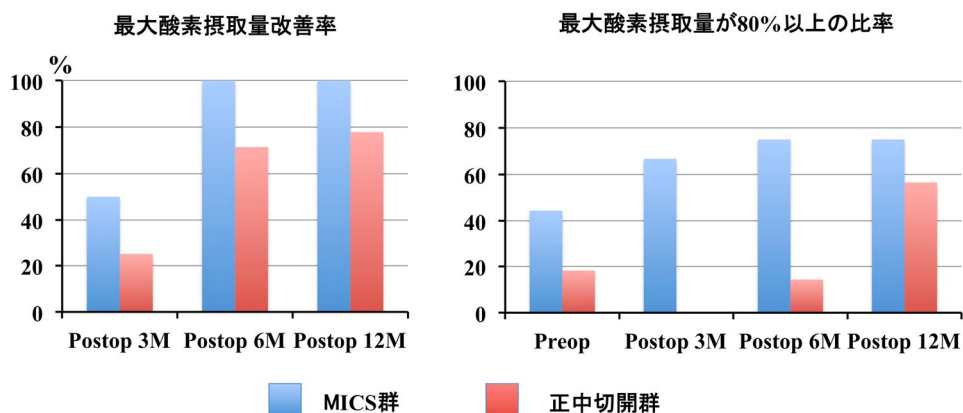


図1: 開心術後の運動耐容能の推移

心拍変動解析に関しては安静時の解析ではデータのばらつきが大きかったため、最近注目されている経皮的耳介迷走神経刺激法という非侵襲的で新しい副交感神経の選択的な刺激を負荷としてかけると、より心拍変動解析の変化が顕著になるためこれを新しい評価法として採用した。

経皮的耳介迷走神経刺激法による刺激を行い、心拍変動解析を用いた評価を行うと、副交感神経活性の指標である HF 成分は安静時に比較して、刺激時には活性化されたが、回復時には刺激停止によって抑制される傾向にあったが有意ではなかった。交感神経活性の指標である LF/HF 比は安静時に比較して、刺激時には抑制され、回復時には刺激停止によって安静時よりも有意に活性化されるリバウンド反応が観察された(図2)。この現象について第35回ウインターセミナーにて報告した。

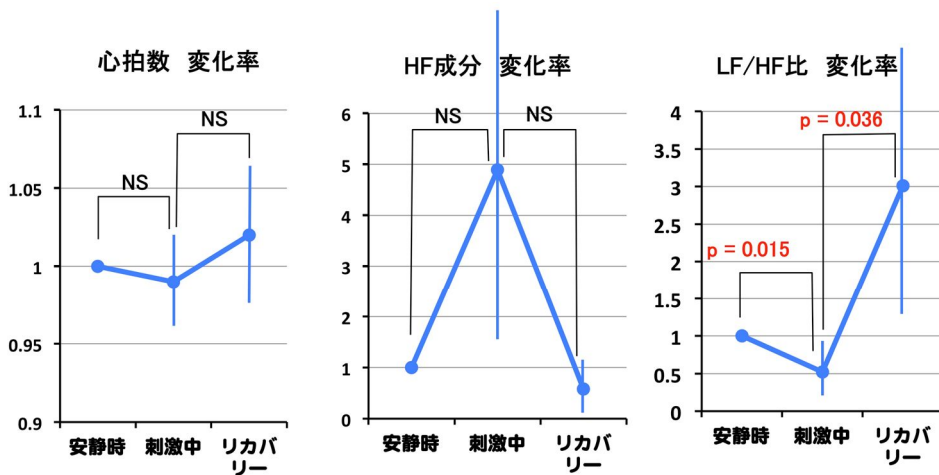


図2: taVNSによる心臓自律神経活性の変化

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Kiyoshi Doi
2. 発表標題 Hemodynamic assessment after aortic valve sparing using exercise stress echocardiography
3. 学会等名 第51回心臓血管外科学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kiyoshi Doi
2. 発表標題 Better improvement in exercise capacity after MICS
3. 学会等名 第74回胸部外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 土井 潔
2. 発表標題 経皮的耳介迷走神経刺激装置を用いた心臓自律神経活性への効果
3. 学会等名 第35回心臓血管外科ウインターセミナー
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------