

令和 5 年 6 月 29 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08745

研究課題名（和文）開心術後心房細動を予防する革新的な心房局所に対する抗炎症薬剤徐放化システムの構築

研究課題名（英文）Prevention of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery by an innovative inflammatory drug elution system

研究代表者

石井 庸介（Ishii, Yosuke）

日本医科大学・医学部・教授

研究者番号：10307895

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究で以下を調べることにした。心房切開にて炎症を起こした心房筋に対して、局所の抗炎症療法が興奮伝導のバラツキを抑えることができるか、光学マッピングシステムを使用して調べた。抗炎症薬の徐放化を目指して、心房における局所的な抗炎症を期待したが、有効な徐放化が難しかった。電気生理学的、病理組織学的な抗炎症作用の有効性を確認できなかったため、更なる素材の選定と検証が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

POAFの発症に炎症が関与しているとの臨床データやステロイド、コルヒチンなどの全身投与でPOAFが抑制できたとのデータはあるものの、その機序を調べた基礎研究はほとんど無く、局所投与が有効であったとする研究も無い。よって本研究は、基礎研究を根拠として臨床研究を行うことの一助となり、これまでに無い抗炎症薬剤徐放化シートの作製に寄与する重要な基礎研究となると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Atrial inflammation is one of postoperative atrial fibrillation. This study is to evaluate efficacy of local anti-inflammatory therapy. After inflammatory atrium was made, inhomogeneity of atrial conduction was evaluated by an optimal mapping. Because anti-inflammatory drug eluting system was not work well, further study is needed to verify efficacy of local drug eluting anti-inflammatory therapy.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：心房細動 手術後 抗炎症

### 1. 研究開始当初の背景

心臓手術後の心房細動（POAF）は術後の血行動態を不安定化させ、ICU 滞在時間を長くする。このため、POAF を予防することは非常に意義が高い。今までの臨床研究・基礎研究によって、開心術後心房細動の機序が、肺静脈起源の一般的な心房細動とは異なること、心房切開線による局所的な心房の炎症が心房興奮のバラツキを惹起し、POAF の出現に関与していたことが分かった。さらにステロイドの持続大量全身投与が POAF を予防することが分かったものの、心房局所に対する抗炎症療法が POAF の予防に有効かどうかはまだ分かっていない。

### 2. 研究の目的

本研究で以下を調べることにした。（1）心房興奮伝播の評価：心房切開にて炎症を起こした心房筋に対して、局所の抗炎症療法が興奮伝導のバラツキを抑えることができるか、光学マッピングシステムを使用して調べる。（2）病理学的検討：局所抗炎症療法によって心房筋の炎症が抑制されるか調べる。（3）薬剤徐放化に適したバイオマテリアルの選定：種々のバイオマテリアルを使用して、心房局所に貼付する臨床応用を目指した抗炎症薬剤徐放化シートの作製を目指す。

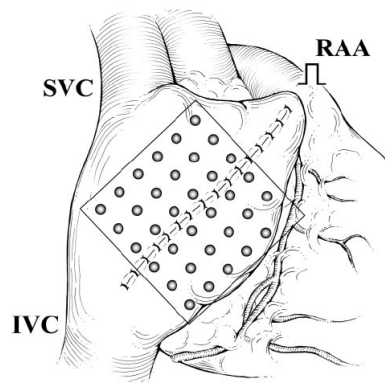
### 3. 研究の方法

POAF は心臓手術直後から出現し、術後 10-20 日ほどで自然に消失すると言われている。我々は臨床研究において、心房細動手術である Maze 手術後においても POAF は一過性に出現したことから、一般的な心房細動の機序と POAF の機序が異なることが分かった（Ishii Y, et al. Atrial tachyarrhythmias following the Maze procedure: Incidence and prognosis. *Circulation*. 2004;110: 164-8）。POAF の発生により術後 ICU 滞在期間、入院期間が長期化することによって医療経済的に財政を逼迫させることも問題となっているため、POAF の予防は重要な課題である。我々は今まで POAF の機序に関して継続して基礎研究・臨床研究を行ってきた。現在までに解明した3点は、①心房切開線による炎症が心房興奮のバラツキを惹起し、POAF の原因となる、②術前後のステロイド持続大量全身投与によって POAF は抑制される、③局所的な心房の炎症が POAF の原因であり、POAF 中にマクロリエンत्रीが心房切開線周囲を旋回していたことである。開心術後に大量ステロイドの持続全身投与は POAF 予防に有効であったものの、臨床では易感染性の観点から術前後の大量ステロイドの使用は躊躇される。以上から、研究課題の核心をなす学術的「問い」は、心房局所に対する抗炎症療法は POAF の予防に対する適切な治療になり得るか？である。心房の局所における徐放化された抗炎症療法が、心房興奮のバラツキを抑制し、POAF を予防することができるかどうかを発生頻度だけでなく電気生理学的に、心房興奮伝播のバラツキを調べることで検証する。POAF の機序を基にしてその予防法を確立することで、これまでに無い抗炎症薬剤徐放化シートを開発する。POAF の電気生理学的機序を基に予防法を研究した論文はほぼ無く、非常に特色のある革新的な研究となると考えられた。

以下の3つを行うことにした。

#### A) 光学マッピングシステムを使用した心房興奮伝播の評価

炎症を起こした心房筋に対して、局所の抗炎症療法が興奮伝導のバラツキを抑えることができるかどうかを調べる。抗炎症薬剤はステロイド（Methylprednisolone）、または好中球エラストラーゼ阻害剤（Sivelestat Sodium Hydrate）を使用した。

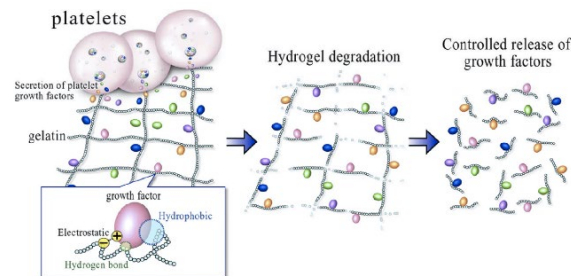


## B) 病理学的検討

心房における炎症所見を調べ、局所抗炎症療法の効果を病理学的に検証した。ヘマトキシリン-エオジン染色にて好中球の浸潤の程度を調べ、組織中の好中球エラスターゼを測定し、心房に炎症が及んでいることを調べた。

## C) 薬剤徐放化に適したバイオマテリアルの選定

POAF は臨床において術後 10-20 日まで出現しているため、術後早期薬剤放出と共に 20 日間ほど掛けて徐々に薬剤が放出される 2 段階の薬剤放出を確立する必要がある。基剤に関して、申請者らは今までに血管再生医療において、Gelatin hydrogel を使用して血管新生に対する薬物徐放化システムを研究してきた (Kurita, Ishii, et al. *Ann Thorac Surg.* 2011)。



## 4. 研究成果

以下の 3 つを行い、結果を得た。

### A) 光学マッピングシステムを使用した心房興奮伝播の評価

効果的な薬剤徐放化システムの構築に難渋した。薬剤徐放の基材の選定が難しく、効果的なタイミングを得ることが難しかった。

雑種成犬の心房を切開・縫合して心房炎症モデルを作成した。人工心肺を用いずに心房に切開を置き、心房に対する炎症を起こした。これにより、手術後の心房細動が出現することを確認。高頻度ペーシングにて心房細動を誘発することができた。光学マッピングシステム (Brainvision 社製 MiCAM02-CMOS) によって、術後 5 日目に心房興奮伝播を評価した。炎症をおこした心房の興奮は不均一であり興奮伝導速度と不応期のバラツキがあった。

B) 病理学的検討

心房切開線の周囲に炎症細胞の侵入を認めた。

C) 薬剤徐放化に適したバイオマテリアルの選定

POAF の発症を抑制するために基材を試しながら徐放化を目指してきた。術後10－20日間の抗炎症薬の保持は非常に難しく、2－3日がピークで4－5日間の薬剤保持に留まった。局所的な抗炎症作用を得ることは難しかった。

コロナ禍における研究体制の維持、特に感染拡大、重症患者の増加時期におけるカンファレンス体制の維持、研究の実施など困難を極めた。

抗炎症薬の徐放化を目指して、心房における局所的な抗炎症を期待したが、有効な徐放化が難しかった。電気生理学的、病理組織学的な抗炎症作用の有効性を確認できなかったため、更なる素材の選定と検証が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	丸山 光紀  (Maruyama Mitsuki)  (30333123)	日本医科大学・医学部・准教授   (32666)	
研究分担者	工藤 光洋  (Kudo Mitsuhiro)  (20256978)	日本医科大学・医学部・講師   (32666)	
研究分担者	宮城 泰雄  (Miyagi Yasuo)  (00350116)	日本医科大学・医学部・講師   (32666)	
研究分担者	中澤 靖元  (Nakazawa Yasumoto)  (20456255)	東京農工大学・工学(系)研究科(研究院)・教授   (12605)	
研究分担者	新田 隆  (Nitta Takashi)  (40256954)	日本医科大学・大学院医学研究科・研究生   (32666)	

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
---------	---------