

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 23 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592031

研究課題名(和文) 新型SPY-Qシステム心筋血流評価による交感神経刺激心筋保護法の研究

研究課題名(英文) Study of myocardial protection by sympathetic nerve stimulation using a new SPY-Q system myocardial blood flow evaluation

研究代表者

富田 重之(Tomita, Shigeyuki)

金沢大学・大学病院・助教

研究者番号：90334771

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円、(間接経費) 1,260,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は交感神経および、Ganglion Plexusを持続刺激することで、安全な心停止を得ることである。電極間距離3mmのペン型双極刺激デバイス(25-30Hz, 矩形波双極パルス, 出力8V, パルス幅0.4ms)を使用し、Ganglion Plexusを左右同時刺激することで安定した心停止を得た。刺激開始後、速やかに心停止し(30分)、刺激中止後約10分で刺激前の脈、血圧に復した。心停止中、心筋酸素飽和度、心筋血流は低下することなく、本研究から交感神経刺激心停止法は、心筋酸素代謝を低下させることなく、結果心機能障害も低減できる有用な方法であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to obtain safety cardiac arrest by sustained stimulation of bilateral sympathetic nerve and Ganglion Plexus. Using a pen type bipolar stimulation device (25-30 Hz, rectangular bipolar pulse, output 8 V, pulse width 0.4 ms) with distance between electrodes 3 mm, a stable cardiac arrest was obtained during 30 minutes. During stimulation (30 minutes), cardiac arrest was obtained and after stopping stimulation, heart beating was started immediately. Heart rate and systemic blood pressure were recovered to the controlled value in about 10 minutes. During cardiac arrest, myocardial blood flow and myocardial oxygen saturation were not decreased. The new cardiac protection of the sympathetic nerve stimulation resulted in safe and useful methods without decreasing of cardiac dysfunction and myocardial oxygen metabolism.

研究分野：心臓血管外科

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：交感神経刺激 高周波刺激 心筋酸素代謝 心筋保護法 Ganglion Plexus

1. 研究開始当初の背景

近年、心臓手術領域でも創を小さくする低侵襲手術が行われてきている。特に僧帽弁手術、心房中隔欠損 (ASD) 手術では、内視鏡や手術用ロボットを用い、右小開胸によるアプローチ法が術後回復の点、美容の点で優れており、この術式に取り組む施設も増加してきた。しかし、この方法では大動脈遮断、心筋保護駅の灌流、空気抜きが煩雑となり、それによる合併症も懸念される。心室細動 (Vf) で手術を行う方法もあるが、弁形成などの長時間の心停止は不可能であり、Vf 間の心筋酸素消費は非常に大きい (Fundamental Study of Myocardial Protection with terminal warm blood cardioplegia, Tomita S., Juzen Med 106:116-127, 1997)。

また応募者は平成 19 - 20 年度、近赤外分光法とスパイシステムを利用した神経電気刺激心停止法の基礎的研究 (文部省科学研究費・基盤研究 C) を行い、左右上肺静脈近傍の Ganglion Plexus を 25 - 30Hz、双極パルス、出力 8V、パルス幅 0.4ms で刺激すると、心停止が得られ、10 分であれば心酸素代謝に影響を及ぼさず、刺激中止により心拍 (同調律) が再開することを確認した。

これらの研究を踏まえ、交感神経神経刺激による心停止法を、心筋保護効果、心筋酸素代謝 2 面から計測し、その安全性が確立できないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究の最大の目的は上述した現在の手術背景、これまでの研究を踏まえて右側迷走神経、もしくは Ganglion Plexus の高頻度刺激により 30 ~ 60 分の心停止を行い、その間常温酸素化血液の冠灌流で、心筋酸素代謝、心筋血液灌流がどのように変化するかを SPY システムにてリアルタイムに計測することである。また循環動態的に刺激に中止により通常の心拍が再開するか？心機能が低下す

ることなく心停止が得られるか？を探求することである。

3. 研究の方法

- (1) 完全体外循環下に、右上肺静脈、上大静脈接合部 Ganglion Plexus に双曲パルス電気刺激を行い完全心停止とする (30、60 分)。この間冠動脈からの順行性酸素化血液還流により、心筋酸素代謝 (近赤外線分光法)、心筋血流 (SPY システム) がどのように変化するかをリアルタイムで経時的に測定する。
- (2) 30、60 分の電気刺激心停ののち。刺激を停止し、その後心拍の再開、心機能の回復度を測定すると同時に、心拍再開後の心筋酸素代謝、血流も引き続き観察する。本実験は再灌流ではないので再還流障害は生じないと考えられるが、心筋逸脱酵素 (CK-MB、Troponi-T) と IL-1、IL-6、IL-8 のサイトカイン測定により再灌流障害がないかを確認する。
- (3) 学内倫理委員会の承認を得たのち、臨床的にこの方法による心筋保護法が成立するかを確認。

4. 研究成果

交感神経刺激方法は、パイロットスタディで得られた刺激は、右側のみの刺激では、刺激と同時に心停止が得られるものの、10 分程度で自然心拍が再開し、その後いったん刺激を中止すると、再度刺激しても心停止を誘発できないことも判明した。

そこで刺激装置を 2 台使用し、左右を同時に刺激 (上記条件) することで 30 分にわたる心停止を得ることができた。

測定結果

30 分心停止モデル (6 頭) において、下記 2 項目は心停止と同時に速やかにプラトーに達し、心停止時は一定の値を維持した。

(1) 心筋酸素飽和度

| | |
|-----------------|---------|
| コントロール (心拍動時) | 82 ± 7% |
| 心停止時 (刺激時) | 90 ± 4% |
| 心拍再開時 | 82 ± 9% |

P<0.05 の有意差を持って、心停止時の心筋酸素飽和度が高かった。

(2) 心筋血流 (コントロール 100%)

| | |
|-----------------|----------|
| コントロール (心拍動時) | 100% |
| 心停止時 (刺激時) | 88 ± 12% |
| 心拍再開時 | 102 ± 9% |

以上の 2 計測項目より、刺激心停止時には心筋血流は人工心肺送血流量に依存し、心拍動時に比べ低下することが分かった。一方で刺激心停止時の心筋酸素飽和度は、心拍動の電氣的静止状態から、心筋酸素代謝が減るため高くなることが判明した。これは Vf 下で心筋酸素飽和度が 60% 以下に低下する事実を踏まえると、心筋代謝の面からは心筋保護に有用な心停止法であることが推察された。

また刺激中止後、心拍は速やかに再開し、心筋酸素飽和度、心筋血流とも術前コントロール値に、速やかに復帰した。

(3) 循環動態

HR

| | |
|-----------------|--------------|
| コントロール (心拍動時) | 87 ± 20bpm |
| 心停止時 (刺激時) | 0 ± 0bpm |
| 心拍再開 5 分後 | 108 ± 24 bpm |
| 心拍再開 10 分後 | 101 ± 26 bpm |
| 心拍再開 15 分後 | 97 ± 24 bpm |
| 心拍再開 20 分後 | 92 ± 28 bpm |

BP (収縮期)

| | |
|-----------------|--------------|
| コントロール (心拍動時) | 86 ± 20mmHg |
| 心停止時 (刺激時) | 68 ± 24 mmHg |
| 心拍再開 5 分後 | 70 ± 25mmHg |
| 心拍再開 10 分後 | 76 ± 26 mmHg |
| 心拍再開 15 分後 | 84 ± 26 mmHg |
| 心拍再開 20 分後 | 87 ± 27 mmHg |

HR は刺激により速やかに心停止となり、刺激中止後、ただちに心拍動再開。心拍再開 5 分後にはコントロール値より有意に速い値を示したが、徐々に低下し 15 分後には有意差を持たない値に復帰した。

一方、収縮期血圧 (BP) は刺激心停止中はコントロール値より有意に低下した。刺激中止後、10 分にて有意差を持たない値へ復帰した。血行動態からは、30 分の心停止であれば、刺激中止後 15 分で速やかに、術前コントロール値と同等の値に復帰することが明らかとなった。

(4) 心筋逸脱酵素

CKMB

| | |
|-----------------|-------------|
| コントロール (心拍動時) | 11 ± 8 IU/L |
| 心拍再開 30 分後 | 12 ± 7 IU/L |

Troponin T

| | |
|------------|---------------------|
| コントロール | 0.012 ± 0.004 ng/mL |
| 心拍再開 30 分後 | 0.018 ± 0.011ng/mL |

心筋逸脱酵素はコントロールに比べ、心拍再開後 30 分で有意な上昇は認めず、心筋障害は少なかったことが判明した。

臨床実験においては、動物実験数が少ないこと、最終的に 60 分の安全な心停止実験が確立できなかったことから、倫理委員会提出を断念したため、研究を遂行することができなかった。

以上の本研究から交感神経刺激心停止法は、30 分の心停止であれば、心筋血流は、拍動時に比べ低下するが、心筋酸素代謝を低下させることがなく、その結果心機能障害も非常に低減できる有用な方法であり、さらなる心停止時間の延長を行うことができれば、臨床応用も可能な方法と考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

富田重之

急性心筋梗塞後心室中隔穿孔に対する一側心室アプローチによる double patch + infarct exclusion 法

日本冠疾患学会雑誌, 査読有, 2014
<http://dx.doi.org/10.7793/jcoron.20.13-00019> on Web

富田重之

冠血行再建術における内科, 外科の連携 日本冠疾患学会雑誌 Vol. 18, No. 2, 2012
137-140, 査読有

6. 研究組織

(1)研究代表者

富田 重之 (TOMITA, Shigeyuki)

金沢大学・大学病院・助教

研究者番号: 90334771

(2)研究分担者

渡邊 剛 (WATANABE, Go)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号: 60242492