

学位論文の要旨

学位の種類	博士	氏名	飯田康人
学位論文題目 心房高周波カテテルアブレーションに伴う迷走神経機能障害の出現機序に関する実験的研究 北海道医学雑誌 78 巻 平成 15 年 掲載予定 研究目的 高周波カテテルアブレーション (radiofrequency catheter ablation, 以下 RFCA) は、発作性上室性頻拍など頻脈性不整脈の発生源を高周波通電により焼灼して根治するという画期的な治療法であり、頻脈性不整脈治療のスタンダードとなりつつある。本治療法において、ときに合併症として術終了後の不適切洞性頻脈 (inappropriate sinus tachycardia) をみることがある。これは RFCA が洞結節を支配する迷走神経線維を障害することによって生ずると推測され、心筋保護や RFCA 治療の安全性の観点からも不利益な合併症である。しかし、この合併症がはたして 1) いかなる部位の RFCA でも出現する現象か、2) 焼灼エネルギー量の多寡にかかわらず生じる現象か、などについては、安全治療を主目的とする手技の限界もあり、まとまった臨床成績はなく、明確な結論は得られていない。加えて、これらの諸点を明らかにし得るような動物実験の成績もみあたらない。そこで本研究では、これらの点を明確にすべく、イヌの心臓を用い、通電部位および通電エネルギーを一定の条件にコントロールした上で RFCA を施行し、その前後で、心拍変動を指標とした迷走神経障害度を評価、検討した。 対象と方法 実験動物として体重 10Kg 前後の雑種成犬を用いた。α-クロラロースおよびウレタンで静脈麻酔後毎分 15 回 (0.25 Hz) の人工換気を行い、体表面心電図およびホルター心電図電極を装着、各々記録器へ接続した。その後 RFCA カテテル (以下カテテル) を X 線透視下に右房室接合部付近まで挿入し、RFCA 用とした。 麻酔、イヌの呼吸循環動態の安定を確認後、ホルター心電図記録を開始、心拍数 (心電図 RR 間隔)、動脈圧を測定した。迷走神経活動の指標として以下を用いた。1) ホルター心電図記録に基づいた心拍変動の周波数領域の指標であるパワースペクトル解析における高周波成分 (high frequency、以下 HF) (0.15-0.40Hz)、2) 同じく時間領域の指標として、RR 間隔変動係数 (coefficient of variance of R-R intervals、以下 CVRR)、3) 圧受容体反射感受性 (Baroreflex sensitivity、以下 BRS : RR 延長度 ms/血圧上昇度 mmHg) を用いた。一方、交感神経活動の指標として、パワースペクトル解析における低周波成分 (low frequency、以下 LF) (0.04-0.15Hz) と HF の比 (LF/HF) を用いた。ホルター心電図記録開始約 10 分後に、HF、LF、CVRR、BRS を反復測定し、測定値の安定していることを確認後、これを RFCA 前値とした。HF、LF はパワーの自然対数で表示した。 予備実験として、4 頭のイヌで、気道内圧の呼吸周期による変化、硫酸アトロピン静脈内投与、迷走神経遮断による HF の変化を検討した。			

次いで 20 頭のイヌを、RFCA の部位および通電エネルギーの多寡により以下の各群に分けた。すなわち、
A : 後中隔 RFCA 群

発作性上室性頻拍の 1 つの型である房室結節回帰性頻拍の RFCA を模し、カテーテルを心房中隔右側後部（後中隔）へ移動させ、

- 1) 0ws 群 : 高周波を与えない群 (4 頭) (以下 PS 0 ws 群) .
- 2) 1200ws 群 : 20 watt, 60 second (4 頭) (以下 PS 1200 ws 群) .
- 3) 2400ws 群 : 40 watt, 60 second (4 頭) (以下 PS 2400 ws 群) .
- 4) 3600ws 群 : 40 watt, 90 second (4 頭) (以下 PS 3600 ws 群) .

の 4 通りのエネルギー量でカテーテル先端より高周波を与え、その後 10 分、30 分、50 分に動脈圧、心電図 RR 間隔、HF、LF、CVRR、BRS を測定した。

B : 右房室弁輪 RFCA 群 (4 頭)

発作性上室性頻拍のもう 1 つの型である WPW 症候群の RFCA を模し、カテーテルを右房室弁輪へ配置し、3600ws で RFCA を行い (以下 FW 3600ws 群)、その後 10 分、30 分、50 分に動脈圧、心電図 RR 間隔、HF、LF、CVRR、BRS を測定した。

実験終了後、剖検により焼灼巣を測定し、その体積を群間で比較した。また焼灼巣の体積と HF 成分変化比との相関を求めた。

同一群内の時系列データの比較には対応のある t 検定、群間の比較は一元配置分散分析を用いた。焼灼巣体積と HF 成分変化比との相関については Pearson の相関係数を用いた。いずれも危険率 5%未満を有意とした。

成績

予備実験群では、HF 成分は呼吸回数 (毎分 15 回) (0.25 Hz) においてピークを示し、硫酸アトロピン静注により消失し、15 分後に回復した。また右および左頸部迷走神経幹の順次離断により HF 成分は著明減少、次いで消失した。以上より、呼吸を毎分 15 回 (0.25 Hz) に管理した本実験系における HF は呼吸性不整脈に相当し、迷走神経活動の強度を表す指標として妥当であると考えられた。

RFCA 施行により、動脈圧は有意な変動を示さなかったが、心電図 RR 間隔は PS3600ws 群においてのみ RFCA 前の 582 ± 210 ms から 10 分後の 454 ± 134 ms と有意 ($p < 0.05$) に短縮していた。

HF 成分は、RFCA 10 分後において、後中隔 RFCA 群である PS 0 ws 群 (無焼灼群) 6.35 ± 1.80 、PS 1200 ws 群 4.52 ± 1.72 、PS 2400 ws 群 4.48 ± 1.27 となり、通電エネルギー量の増大に伴い HF 成分の低下は増強し、PS 3600 ws 群のそれは、 3.76 ± 2.10 となり、同群の RFCA 前値 (6.21 ± 1.79) や、右房室弁輪部 RFCA 群である FW 3600 ws 群 (6.77 ± 1.01) を含む他群の 10 分値のいずれと比較しても有意な ($p < 0.05$) 低値を示した。RFCA 施行 50 分後に PS 3600 ws 群の HF 成分はわずかに回復傾向 (4.17 ± 2.74) を示したが低値を持続していた。なお FW 3600 ws の RFCA 後 10 分値 (6.77 ± 1.01) は同群の RFCA 前 (7.08 ± 0.96) および PS 0 ws 群の 10 分値 (6.35 ± 1.80) と有意な差を認めなかった。

LF/HF、CVRR と BRS は各群とも RFCA 前後で有意な変動を示さず各群間の差異も検出されなかった。

焼灼巣の体積は、後中隔 RFCA 群の中では PS 3600 ws 群が最大 (148 ± 41.3 mm³) で、同群の他のいずれのエネルギー量における体積よりも有意 ($p < 0.01$) に大であったが、右房室弁輪部 RFCA 群である

FW3600ws 群との間には有意な差は認められなかった。また後中隔 RFCA 群においては、焼灼巣体積と RFCA10 分後の HF 成分変化比との間に有意な負の相関($r=-0.60$, $p<0.05$)が認められた。

考案

本研究の結果、房室結節回帰性頻拍の RFCA を模した後中隔領域の RFCA では焼灼エネルギー量および焼灼心筋量依存性の迷走神経機能低下が発現することが示された。迷走神経機能低下を端的に示す現象として心拍数の上昇 (RR 間隔の短縮) があげられるが、本研究では、PS3600ws 群においてこれが認められ、さらにホルター心電図記録におけるパワースペクトル解析の HF 成分の最も大きな低下として確認された。洞結節への迷走神経支配経路は、節前線維が右肺静脈に近接した右心房脂肪体内の迷走神経節でシナプスを換え、同部から節後線維が心房中隔近傍を経由し洞結節へ至ると説明されている。ただし、節後線維の分布経路の詳細はなお明らかではない。本研究において焼灼を行った後中隔領域にこの経路の少なくとも一部が含まれていた可能性がきわめて高く、このため同領域の RFCA により迷走神経機能低下が出現したものと推定される。一方 WPW 症候群の RFCA を模した右房室弁輪の RFCA では、エネルギー量・焼灼心筋量が後中隔領域の RFCA と同程度の大きさであったにもかかわらず、迷走神経機能低下は検出されなかった。この成績は右房室弁輪部には迷走神経節後線維の経路が含まれていないか、同部に同経路が近接していないことを示唆する。

本研究は RFCA に伴う迷走神経障害と RFCA の部位特異性・通電エネルギー量依存性を詳細に検討した最初の研究である。イヌを用いた実験的研究であり、結果をヒトにそのまま適用するには制約があるが、少なくとも、ヒトの房室結節回帰性頻拍の RFCA においても通電エネルギー量依存性に迷走神経障害が生じ、不適切洞性頻脈が発現し得ること、ならびに WPW 症候群における RFCA ではこのような迷走神経機能障害の生ずる可能性の低いことを明らかにしたことの臨床的意義は大きいと思われる。

なお、本研究では、交感神経活動の指標とされる LF/HF には有意な変動はみられず、RFCA の交感神経活動に対する影響を示唆する所見は得られなかった。

結論

本研究の結果、RFCA に伴う迷走神経障害は後中隔焼灼に特異的に認められ、その程度は通電エネルギーおよび焼灼体積依存性に大となることが初めて明らかとなった。この成績は、臨床における発作性上室性頻拍に対する RFCA 施行時の安全性を確保する上できわめて重要な知見と考えられた。

引用文献

- 1 Kocovic DZ, et al: Alterations of heart rate and of heart rate variability after radiofrequency catheter ablation of supraventricular tachycardia. Delineation of parasympathetic pathways in the human heart. *Circulation* **88** (1993): 1671-1681.
- 2 Kawamura Y, et al: Effect of radiofrequency catheter ablation on autonomic tone in patients with common atrial flutter: Difference depending on the site of ablation. *J Cardiol* **36** (2000): 103-111.
- 3 Olsovsky MR, et al: Selective slow pathway ablation does not alter enhancement of vagal tone on sinus and atrioventricular nodal function. *Am J Cardiol* **78** (1996): 1289-1292.

参考論文

- 1 Kawamura Y, et al: Characteristic of intracardiac potentials at successful ablation sites in concealed Wolff-Parkinson-White syndrome. *Angiology* **50** (1999): 665-670.
- 2 Yoshida A, et al: A case of chronic tuberculous pyothorax associated malignant lymphoma. *Kekkaku* **71** (1996): 415-421.

学位論文の審査結果の要旨

報 告 番 号	第 号		
学 位 の 種 類	博士 (医学)	氏 名	飯田 康人
審査委員長 菊 池 健次郎 ㊞ 審査委員 郷 一 知 ㊞ 審査委員 奥 村 利 勝 ㊞			
学 位 論 文 題 目 心房高周波カテーテルアブレーションに伴う迷走神経機能障害の出現機序に関する 実験的研究			
高周波 Catheter ablation (以下 Catheter ablation : CA) は、発作性上室性頻拍など頻脈性不整脈の発作源を高周波通電により焼灼し、根治させる治療法で実施可能施設は限られるが、頻脈性不整脈治療に広く適用されつつある。本治療において、ときに術終了後の不適切洞性頻脈をみることがあり、心筋保護や CA 治療の安全性の観点から不利益な合併症と考えられる。そしてこの合併症の成因や機序として洞結節を支配する迷走神経線維の障害が推測されているが、その詳細は明らかではない。 そこで論文提出らは、この不適切洞性頻脈が1) いかなる部位の CA でも出現し得るのか?、2) 焼灼エネルギー量の多寡にかかわらず生ずるのか?、を明らかにすべく、以下の実験を行った。実験動脈として雑種成犬を用い、静脈麻酔後毎分 15 回 (0.25Hz) の人工換気下、体表面心電図、ホルター心電図を装着、ablation 用カテーテルを X 線透視下に右房室接合部付近まで挿入した。CA は臨床上的発作性上室性頻拍の 1 つである①房室結節回帰性頻拍時の ablation 部位である心房中隔右側後部 (後中隔) と②他の上室頻拍である WPW 症候群の ablation 部位である右房室弁輪部の焼灼を、4 通りのエネルギー量により行った。実験条件の適切性は予備実験により確認された。実験の結果、CA により動脈圧、交感神経活動の指標とされる心拍変動のパワースペクトル解析上の低周波成分 (LF) と高周波成分 (HF) の比、LF/HF 比や圧受容体感受性 (心電図 RR 間隔延長度/血圧上昇度の			

比) はいずれも、どの CA においても有意な変動を示さなかった。一方、不適切洞性頻脈は、後中隔の最大通電エネルギー3600ws ablation 時においてのみ出現すること、同時に、迷走神経活動の指標であるパワースペクトル解析の HF 成分も後中隔 ablation 時にのみ低下し、この HF 成分の低下は通電エネルギー量依存性であること、加えてこの際の HF 成分の低下度は病理組織学的検討による焼灼巣体積と有意に負に相関することが初めて示された。

これらの成績から論文提出者は、CA に伴う不適切洞性頻脈は①迷走神経障害に起因すること、②そしてこれは後中隔の焼灼に特異的に生じ、③かつ、通常エネルギー量および焼灼体積依存性であると述べている。

本論文の結果は、臨床における上室性頻拍症の CA 治療上の安全性を確保する上で重要な知見を与えるもので、この領域の研究の発展に貢献するものと考えられる。

なお、審査委員による論文提出者に対する論文内容、関連領域に対する試問に対し、適切かつ明解な解答が得られ学力も十分と考えられた。

以上より、本審査委員会は、本論文は学位（医学博士）に値すると判定した。