

## 学 位 論 文 の 要 旨

学 位 の 種 類	博 士	氏 名	鎌 田 晋 輔
<p>学 位 論 文 題 目</p> <p>An Experimental Study on the Site Dependency and Mechanism of Vagal Denervation Following Radiofrequency Catheter Ablation for Supraventricular Arrhythmias Including Atrial Fibrillation (心房細動を含む上室性頻脈性不整脈に対するカテーテルアブレーションに伴う迷走神経障害の 部位による相違および機序に関する研究)</p> <p>共 著 者 名</p> <p>川村祐一郎、飯田康人、佐藤伸之、長谷部直幸</p> <p>INTERNATIONAL HEART JOURNAL Vol. 49. No4. 493～506頁</p> <p>平成20年9月</p> <p>研 究 目 的</p> <p>経皮的カテーテル心筋焼灼術(以下アブレーション)は、発作性上室性頻拍、心室頻拍などに対する根治療法としてすでに確立された治療法である。近年、人口の高齢化とともに年々発生頻度が増加している心房細動の約80%が、左右いずれか、ないしは双方の肺静脈を起源とすることが解明されてきたため、左心房内肺静脈入口部およびその周囲にアブレーションを加えることにより根治をはかる「肺静脈アブレーション」が注目され、発展してきている。しかしながら、肺静脈アブレーションの有効性・安全性には未知の点が多く、基礎研究の蓄積が必要である。</p> <p>一方、従来より、アブレーション症例の一部に、術後合併症として心拍数100/分を超える「不適切な」洞性頻脈(inappropriate sinus tachycardia: IAST)が合併することが知られている<sup>1)</sup>。共著者の飯田<sup>2)</sup>は、イヌ心を用い、IASTが発作性上室性頻拍発生部位である右心房後中隔近傍のアブレーションに特有の現象であることを明らかにし、その原因が心房中隔後面に位置する局所迷走神経節を含む脂肪体(Fat pad)の焼灼による洞結節支配迷走神経障害であると推定した。左心房側に焼灼を加える肺静脈アブレーションの場合、このFat padは右側肺静脈入口部に最も近い(Right pulmonary vein fat padとも呼称される所以)ため、この部のアブレーションにおいても洞結節支配迷走神経障害が出現する可能性があるが、これを明らかにした研究は見当たらない。また、焼灼による障害が洞結節支配迷走神経系全体に及ぶのか、部分的障害に止まるのかも明確ではない。</p> <p>本研究は、1) 肺静脈アブレーションは迷走神経障害を引き起こすか、2) その程度は左右肺静脈など焼灼部位によって異なるか、3) 焼灼による洞結節支配迷走神経系障害の範囲はどの程度か、を明らかにすることを目的とした。</p>			

## 材 料 ・ 方 法

体重12～15Kgの雑種成犬28頭を $\alpha$ -クロラロース50-80mg/kg静脈注射にて麻酔、15回/分の人工換気を行った。四肢に心電図モニター用電極を装着した。迷走神経刺激用に右頸部迷走神経幹を露出し、中枢神経を介した反射による現象を防止するため切断、遠位断端を電気刺激用に確保した。次に胸骨正中開胸切開および心膜開窓術を行い、右心房を挙上、Fat Padを露出した。左右の心耳を確保、切開しカテーテルを左右肺静脈入口部へ到達ならしめるものとした。さらに右大腿静脈を確保、右心房後中隔へのアプローチ用とした。

## 実 験 プ ロ ト コ ル

### I. 焼灼部位による迷走神経障害の程度の差に関する検討

6Fアブレーションカテーテル(0sypka社Cerablante645)を、X線透視下で目的部位に到達させ、焼灼を行った。焼灼はパルスジェネレーター(0sypka社HAT300)による500Khzの高周波を用い、すべての部位で、40ワット、90分、1回の通電とした。21頭の動物に以下の異なった3つの部位で焼灼を行った。

右肺静脈入口部付近(右肺静脈アブレーションを模す):RPV群(7頭)

左肺静脈入口部付近(左肺静脈アブレーションを模す):LPV群(7頭)

右房後中隔(発作性上室性頻拍アブレーションを模す):PS群(7頭)

各々の群で、アブレーション前および後10分に、電気刺激装置(Sanei社Medelec)を用い、右頸部迷走神経幹遠位断端に1.0～2.0mA、パルス幅0.1～2.0msec、10～20Hzの刺激を与え、洞停止を誘発した(頸部迷走神経幹電気刺激:ESCV)。出現した洞停止時間(刺激後の心電図上の最大PP間隔)から、基本PP間隔を減じたものをPP interval increase (PPI)とし、迷走神経強度の指標とした。またアブレーション前後のPPIの比(後PPI/前PPI $\times$ 100:%PPI)をアブレーションによる迷走神経障害の指標とし、3群間で比較した。

### II. 迷走神経障害の部位に関する検討

次に、アブレーションによる迷走神経障害の部位を鑑別するため、新たな7頭の動物でESCVおよびFat pad電気刺激(ESFP)の二つの刺激により洞停止を誘発し、プロトコルI. 1)RPV群と同様のアブレーション後、10分で再度二つの刺激を行った。さらに、節遮断薬ヘキサメトニウム(C6)をFat pad内全体に注入(C6はインドシアニングリーンに溶解し、注入範囲を可視化させた)後、10分にて再度二つの刺激を行った。アブレーション後およびC6注入後のPPIおよび%PPIを二つの刺激間で比較した。

## 成 績

### I. 焼灼部位による迷走神経障害の程度の差

基本PP間隔およびアブレーション前のPPIには3群間で差はなかったが、アブレーション後のPPIはRPV群で著明に減少、PS群でも軽度だが有意に減少していた。しかしLPV群では変化はなかった。%PPIはRPV群33.5 $\pm$ 4.6%、PS群63.0 $\pm$ 3.8%、LPV群101.6 $\pm$ 6.3%であり、LPV群に対しRPV群、PS群とも $p<0.01$ 、RPV群、PS群間 $p<0.05$ と有意差がみられた。

## II. 迷走神経障害の部位

基本PP間隔およびアブレーション前のPPIには二つの刺激間で差はなかった。アブレーション後のPPIはESFPにおいて有意に短く、%PPIはESCV :  $35.4 \pm 4.3\%$ 、ESFP :  $28.9 \pm 3.4\%$  ( $p < 0.05$ )であったが、ESFPにても完全に消失はしていなかった。C6注入後のPPIはESFPではほぼ完全に消失したが、ESCVでは残存していた(%PPI : ESCV :  $9.3 \pm 3.6\%$ 、ESFP :  $3 \pm 4\%$ 、 $p < 0.05$ )。

### 考 案

本研究のプロトコルIにおいて、我々は初めて洞結節支配迷走神経障害の部位による差、すなわち右肺静脈アブレーションにおいて最も障害が強いことを明らかにした。右肺静脈はFat padのまさに近傍にあたるため、ここでの焼灼は顕著な迷走神経障害を生み出す可能性がある一方、左肺静脈はFat padとは距離を隔てており、すくなくともこの部位に関連した神経障害は出現しにくいと考えられる。以上の推定は合理的だが、これを実証した研究はこれまでになかった。

次に、迷走神経節を含むFat pad近傍にある右肺静脈のアブレーションでは迷走神経節前・節後線維いずれをも障害される可能性が考えられたが、本研究のプロトコルIIにおいて、頸部迷走神経幹のみならずFat padの直接電気刺激にても顕著な迷走神経障害、すなわち洞周期延長の抑制が確認されたことから、右肺静脈アブレーションにおける主な神経障害部位は節後線維であると考えられた。しかしながら、この焼灼にても洞周期延長が残存していたことは、この障害が部分障害であることを示唆する。今回選択したアブレーションのエネルギー強度は臨床強度に準じており、この強度で心内膜側からアプローチした焼灼では節後線維主体かつ部分的な障害にとどまる可能性が強いという点を明らかにしたことは意義深い。なお、C6でFat Pad内迷走神経節を完全に遮断した後のESCVにて洞周期延長がわずかながら残存していたことは、Fat Padに関連しない洞結節支配迷走神経経路が存在することを示唆し、今後心房細動アブレーションを進展させていく上で無視せざるべき情報が与えられたものと考ええる。

### 結 論

迷走神経障害は右肺静脈アブレーションにおいて最も強く誘発され、右心房後中隔アブレーションがこれに次ぎ、左肺静脈アブレーションではほとんど出現しない。迷走神経障害の主体はFat padに関連した部分的節後線維障害であると考えられるが、この部位とは別の洞結節支配神経経路の存在も推定された。

### 引 用 文 献

- 1) Ehlert FA, Goldberger JJ, Brooks R et al. Persistent inappropriate sinus tachycardia after radiofrequency current catheter modification of the atrioventricular node. Am J Cardiol 1992, 69:1092-5
- 2) 飯田康人. 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様式に関する実験的研究. 北海道医誌 2003, 78:229-38,
- 3) Razavi M, Zhang S, Yang D, et al. Effect of pulmonary vein ablation on regional atrial vagal innervation and vulnerability to atrial fibrillation in dogs. J Cardiovasc

Electrophysiol 2005; 16: 879-84.

参 考 論 文

- 1) Yuichirou Kawamura et al. Characteristics of Intracardiac Potential at Successful Ablation Sites in Concealed Wolf-Parkinson-White Syndrome. Angiology 1999. Vol.50, No.8, 665-670.
- 2) 鎌田晋輔. 放射線照射による肺動脈漏斗部狭窄症の1例 呼吸と循環 1995 43, No9, 941-944

## 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	鎌田 晋輔
<p>審査委員長 柏 柳 誠</p> <p>審査委員 笹 島 唯 博</p> <p>審査委員 川 村 祐一郎</p> <p>審査委員 長谷部 直 幸</p>			
<p>学 位 論 文 題 目</p> <p><b>An experimental study on the site dependency and mechanism of vagal denervation following radiofrequency catheter ablation for supraventricular arrhythmias including atrial fibrillation</b></p> <p>(心房細動を含む上室性頻脈性不整脈に対するカテーテルアブレーションに伴う迷走神経障害の部位による相違および機序に関する研究)</p>			
<p>経皮的カテーテル心筋焼灼術(アブレーション)は、発作性上室性頻拍や心室頻拍などに対する根治療法としてすでに確立されている。心房細動の約 80%は、左右いずれか、ないしは双方の肺静脈を起源とするため、左心房内肺静脈入口部およびその周囲にアブレーションを加えることにより根治をはかる「肺静脈アブレーション」が発展してきている。しかしながら、肺静脈アブレーションの有効性・安全性には未知の点が多い。</p> <p>例えば、アブレーション症例の一部に、心拍数が 100/分を超える「不適切な」洞性頻脈が合併することが知られている。イヌの心臓では、洞性頻脈が発作性上室性頻拍発生部位である右心房後中隔近傍のアブレーションにより生ずることが示されている。この原因は、心房中隔後面</p>			

に位置する局所迷走神経節を含む脂肪体 (Fat pad) の焼灼による洞結節支配迷走神経障害であると推定されている。本研究では、この Fat pad に最も近い左心房側の肺静脈アブレーションが、洞結節支配迷走神経障害を引き起こすか否かをイヌを用いて検討した。

頸部迷走神経幹を電気刺激すると、洞停止が誘発される。洞停止時間は、右肺静脈アブレーションにより顕著に減少した。後中隔アブレーションでも減少が見られたが右肺静脈アブレーションよりも軽度だった。左肺静脈アブレーションでは減少が見られなかった。これらの結果は、洞結節支配迷走神経障害はアブレーションの部位により差があることを示した。右肺静脈アブレーションのようにアブレーションの部位が Fat pad の近傍にあたる場合は顕著な迷走神経障害が生じ、左肺静脈アブレーションのように Fat pad とは遠位に当たる場合は神経障害が出現しにくいためと考えられた。また、ヘキサメトニウムで Fat Pad 内迷走神経節を完全に遮断した後に頸部迷走神経幹を電気刺激すると、洞周期延長が残存していた。この結果は、Fat Pad に関連しない洞結節支配迷走神経経路が存在することを示唆した。本研究は、アブレーションによる不適切洞性頻脈を惹起するメカニズムを明らかにした。さらに、アブレーションを行うときの留意点を明らかにしたことは大変重要な知見である。

論文内容と関連領域についての各審査委員による試問に対しても適切な回答が得られ、提出者はこの領域において十分な知識を有することが示された。

以上の審査結果から、本審査委員会は、本論文が博士 (医学) の学位に値するものであると判定した。