

ギー除細動法の基盤技術は、突然死予防効果のより高いICDの開発につながる。また、脱分極閾値以下の低エネルギー除細動が可能となればエネルギーチャージの必要がなくなり、診断後直ちに治療を開始することによって失神を起こす前にVFを停止できる可能性がある。また、ショックによる痛みも解消されるため、患者が全く気づかないうちにVF治療を行うICDの開発につながる。

## B. 研究方法

### B-1. 低エネルギー反復通電による除細動法に関する理論的研究

本研究では、心筋の活動電位モデルとしてLuo-Rudy Iモデルを使用した。Luo-Rudy Iモデルは、単純化されたモデルであるが、変数が少なく計算負荷が少ないため古くから多くのシミュレーション研究に用いられており、興奮伝播の動態に関する基礎研究には適している。興奮伝播のシミュレーションを行うために、Luo-Rudy Iモデルを用いて100×100ユニット(2cm×2cmに相当)からなる2次元媒質を構築した。媒質を一部覆うように幅25ユニット長さ100ユニットの刺激用電極を設定し、陰極電極の端に心電図記録用の電極を設定した。

クロスフィールド刺激法によって媒質中央に反時計回りに回旋するspiral waveを誘発した。spiral waveは媒質中央に安定して定在し、平均周期は130msecであった。

spiral wave誘発後1500msec後より刺激電極から反復する低エネルギー通電を行い、spiral waveの停止を試みた。反復刺激法には、定常反復刺激と心電図トリガによるfeedback反復刺激の2種類の刺激方法を用い、刺激タイミングをそれぞれ0msec(0)～130msec(2 $\pi$ )の間で10.83msec( $\pi/6$ )づつ遅延させた刺激を行った。刺激パルス幅は10msecに固定し、刺激電圧は刺激閾値の1/8から刺激閾値までの8段階の強度の刺激を行った。

### B-2. 低エネルギー反復通電による除細動法に関する実験的研究

日本白ウサギ(体重2-2.5kg)の心臓をネンブタール麻酔下に摘出し、大動脈より逆行性にTyrode's液にてランゲンドルフ灌流を行った。摘出心臓全体をTyrode's液を満たした灌流槽に入れ、心尖部および心基部から心臓を挟むように通電用電極(4cm×4cm)を設置した。心尖部付に設置した双極電極から局所心電図を記録し、灌流槽の両側に置いた電極から疑似心電図を記録した。摘出心が安定した後、膜電位感受性色素(di-4-ANEPPS)を加えたTyrode's液で10分間灌流した。青色発光ダイオードを用いた励起光(波長480nm)を照射、摘出心からの蛍光はダイクロイック・ミラーで分岐させた後、各々独立して中心波長540nmと中心波長660nmのバンドパス・フィルタを通過させ、イメージ・インテンシファイアで増幅した後にCMOS(256×256 pixels)センサに入力した。モーショントラッキングと二波長比の計測によるモーションアーチファクトの除去法を用いることにより、撮影中も心筋収縮を抑制せずに、フレームレート500fpsで光学的膜電位記録を行った。

電気刺激装置とアイソレータを用いて通電用電極からパルス幅20msで120/minの定電流ペーシングを行い、刺激閾値を決定した。通電用電極を用いて刺激閾値の2倍の電流で60Hz(パルス幅20ms)の高頻度ペーシングを3秒間行い、心室細動を誘発した。心室細動が誘発されなかった場合には、心室細動が誘発されるまで3秒間の通電を繰り返し行った。心室細動を誘発後、反復する低エネルギー通電による心室細動の停止を試みた。反復刺激法には、定常反復刺激と心電図トリガによるfeedback反復刺激の2種類の刺激方法を用いた。

(倫理面への配慮)

動物実験は、「動物の保護及び管理に関する法律」（昭和48年10月1日法律第105号）、及びこの法律を受けた「実験動物の飼育及び保管等に関する基準」（昭和55年3月27日総理府告示第6号）に基づき、国立循環器病センター研究所の動物委員会で承認された方法で行った。適切な麻酔剤を用い動物の苦痛の軽減に努めた。

### B-3. オーバードライブ・ペーシングによる除細動法に関する理論的研究

リエントリー性不整脈の興奮周期よりも短い時間間隔で心臓の1点を低電流刺激することにより不整脈を停止する手法（オーバードライブペーシング法）が考案されているが、本法も実際の応用にあたっては、有効な成績を残すことができていない。その理由としては、

- (1) 不整脈の興奮間隔に相当する時間帯内に確実に刺激を加えることが難しい
- (2) 不整脈停止に有効な刺激部位が不明である
- (3) 厚みのある媒質の場合、深部における除細動プロセスを検証できない

という時間的・空間的問題が解決されていないことが挙げられる。

本研究では、これらの問題の解決方法の指針を得るため、コンピュータ・シミュレーションによってオーバードライブ・ペーシングによる除細動効果に影響を及ぼす要因を検討した。

FitzHugh-Nagumo(FHN)神経モデルを用いて個々の心筋の電氣的ダイナミクスを記述した。この FHN モデルを二次元および三次元の格子状に整列し、隣接する細胞間に電氣的カップリングを設定した。クロスフィールド刺激法によって spiral wave を誘発し、媒質中の1点または複数点からオーバードライブ・ペーシングを行った。心筋の結合強度や異方性を変化させるとともに、異なった方法

により複数点からのペーシング方法を行い、これらが除細動効果に及ぼす影響を検討した。

## C. 研究結果

### C-1. 低エネルギー反復通電による除細動法に関する理論的研究

反復低エネルギー通電に対して、spiral wave の挙動は次の3種類の応答を示した。①反復低エネルギー刺激により spiral wave の核は媒質境界に向かって徐々に移動し、最終的に核が媒質境界に衝突して spiral wave は停止する。②反復低エネルギー刺激により spiral wave の核は meandering を起こすが媒質境界まで移動することなく、spiral wave は持続する。③反復低エネルギー刺激により spiral wave は分裂し、複数の spiral wave が持続して存在する。

刺激周期 130msec の定常反復刺激に対しては、spiral wave が停止することは稀で、多くの刺激条件で spiral wave は分裂するか、持続するかのどちらかであった（図C-1a）。

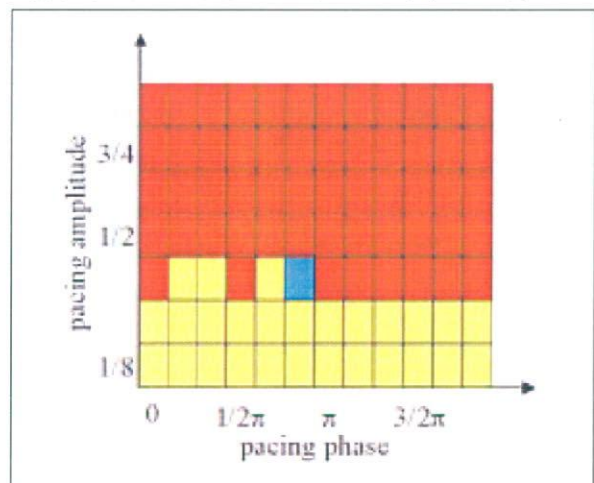


図 C-1a 定常反復刺激に対する spiral wave の応答。刺激条件は縦軸：刺激閾値で正規化した刺激強度、横軸：刺激タイミングの遅れ。水色領域：spiral wave 停止。黄色領域：spiral wave 持続。赤色領域：spiral wave 分裂。

心電図トリガによる feedback 反復刺激を行った場合、spiral wave が停止する刺激条件

が広がった (図 C-1b)。

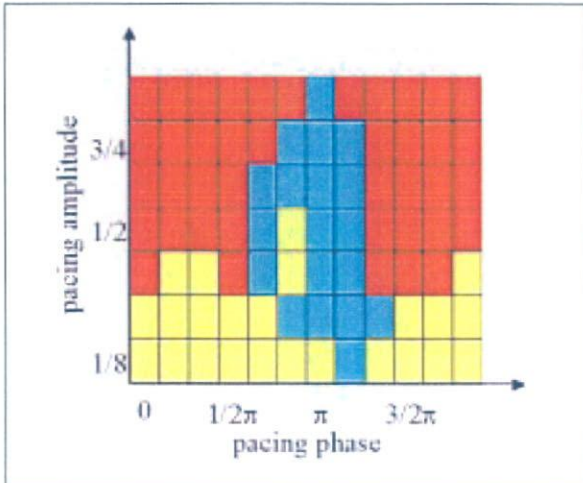


図 C-1b 心電図トリガによる feedback 反復刺激に対する spiral wave の応答。刺激条件は縦軸：刺激閾値で正規化した刺激強度、横軸：刺激タイミングの遅れ。水色領域：spiral wave 停止。黄色領域：spiral wave 持続。赤色領域：spiral wave 分裂。

### C-2. 低エネルギー反復通電による除細動法に関する実験的研究

一定周期の低エネルギー一定常反復通電によって心室細動が停止することはなかった (図 C-2a)。

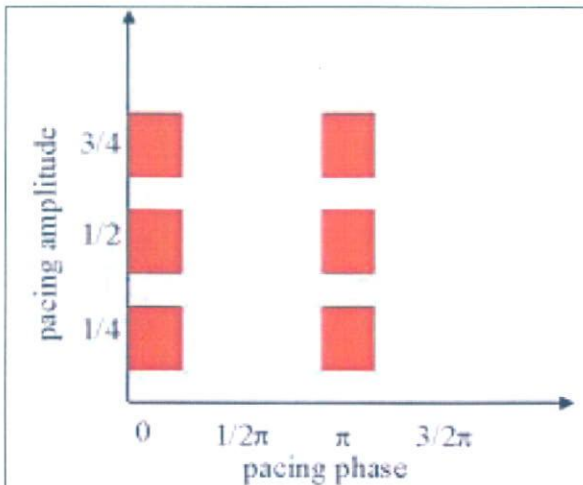


図 C-2a 一定常反復刺激に対する心室細動の応答 (動物実験)。刺激条件は縦軸：刺激閾値で正規化した刺激強度、横軸：刺激タイミングの遅れ。赤色領域：心室細動持続。

心電図トリガによる feedback 反復刺激を

行っても心室細動は停止しなかった (図 C-2b)。

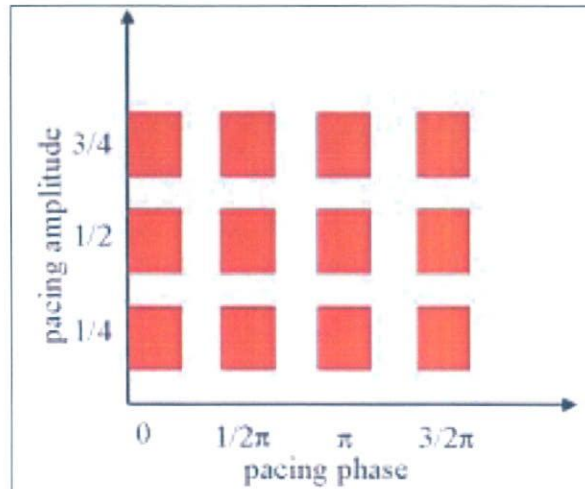


図 C-2b 心電図トリガによる feedback 反復刺激に対する心室細動の応答 (動物実験)。刺激条件は縦軸：刺激閾値で正規化した刺激強度、横軸：刺激タイミングの遅れ。赤色領域：心室細動持続。

### C-3. オーバードライブ・ペーシングによる除細動法に関する理論的研究

1点からのペーシングでは、平均伝導係数 (心筋結合強度) が同じであれば、3次元的レイヤー数が多いモデルの方が旋回波停止に要する時間が長かった (【伝導係数 0.5】1層：17.0 ± 10.0 (s), 3層：23.9 ± 9.1 (s), N.S., 【伝導係数 1.0】1層：6.2 ± 4.5 (s), 3層：8.8 ± 5.2 (s), P<0.05)。また、伝導係数が高いモデルのほうが、旋回波を有意に短い時間で停止した (【1層モデル】伝導係数 1.0：6.2 ± 4.5 (s) vs 伝導係数 0.5：17.0 ± 10.0 (s), P<0.05, 【3層モデル】伝導係数 1.0：18.1 ± 20.8 (s) vs 伝導係数 0.5：44.0 ± 11.9 (s), P<0.01)。また、伝導係数を不均一にした場合、4試行中3試行で不整脈は5秒以内に停止せず、1例のみ 1.68秒で停止した (図 C-3)。

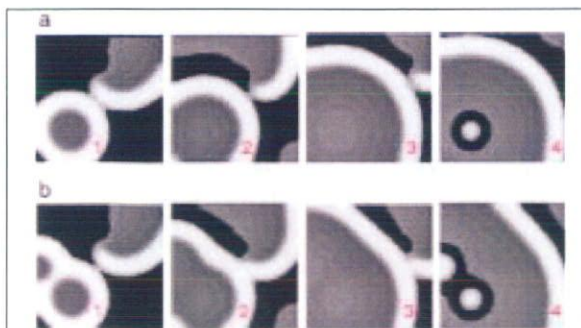


図 C-3 オーバードライブ・ペーシングによる  
旋回波の消失

a: 1点ペーシング, b: 2点ペーシング。赤字は  
刺激回数。

複数点からのオーバードライブ・ペーシングでは、旋回波の停止までの時間は短縮する場合と延長する場合があった。ペーシング部位の直下の素子が不応期を脱して発火可能であれば刺激するというアルゴリズムに従って各点を自律的に動作させた場合、旋回波を停止させることはできなかった。心表面の刺激点直下が一つでも閾値を脱して発火可能であれば、他の点の発火可能性を問わず、すべての点が同時に直下を刺激した場合も、旋回波を停止させることはできなかった。1点の直下が発火可能である時にすべての点を刺激した場合、短時間で旋回波を停止することができた。

#### D. 考察

理論研究では、適切なタイミングで微弱な刺激を繰り返すことにより、心筋の特性を持つ2次元興奮媒質においても Resonant Drift 現象によって渦巻き様興奮波をコントロールできる可能性が示され、刺激タイミングの決定に媒質中の1点から得られる興奮波の情報を利用することによって、停止をもたらす刺激条件を飛躍的に拡大することができると明らかとなった。

しかしながら、動物実験による研究では、三次元的な構造をもつ心臓では、媒質中の1

点から得られる興奮波の情報を刺激タイミングの決定に利用しても Resonant Drift 現象を有効に発生させることはできず、心室細動を停止させることは困難であった。シミュレーションによる検討と動物実験結果の解離の原因の一つは、シミュレーション研究が均質な二次元媒質を対象としていたのに対し、動物実験で扱った心臓が不均質な三次元構造を持ったことにあると推測される。

今後、不均一な3次元媒質でも Resonant Drift 現象をおこせる方法を検討する必要がある。一方、本研究の結果から、非常に菲薄化した心筋に発生する1つの spiral wave が原因となる心室細動であれば、刺激閾値以下の微弱な feedback 反復刺激によって除細動できる可能性があると考えられた。

オーバードライブ・ペーシングについても、均質な媒質であれば効率的に除細動できることが示されたが、心臓の不均一性が除細動効果を大きく減弱させることが予測された。しかしながら、複数点からのペーシングや薬剤により伝導係数を変化させることによって除細動を行うことが可能である可能性がある。今後、これらの検討を行う予定である。

#### E. 結論

理論的検討によって、低エネルギー反復刺激やオーバードライブ・ペーシングによって従来の除細動方法と比較して除細動エネルギーを大幅に低減できる可能性が示された。しかしながら、三次元的に不均一性を持つ生体の心臓ではこれらの方法による除細動効果は大幅に減弱すると考えられた。今後、生体の心臓でもこれらの方法の除細動効果を保つ手法の開発が必要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

各年度の分担研究報告書に記載したとおり

#### H. 知的所有権の取得状況

各年度の分担研究報告書に記載したとおり

植込み型突然死防止装置の開発

神経刺激による致死性不整脈の予防的治療法の開発（分担課題名）

分担研究者 川田 徹（国立循環器病センター研究所 室長）

研究要旨：

交感神経活動の異常亢進や迷走神経活動の低下は、心不全の増悪因子と考えられている。これまでに電氣的な迷走神経刺激が心筋梗塞後の心不全を改善させることが判明した。このような電氣的な上流治療のメカニズムを明らかにするために、迷走神経遠心路だけを電気刺激したときに、虚血部における心筋障害の程度が緩和されるかどうかを検討し、更に心臓ペーシングの有無の影響を調べた。その結果、迷走神経遠心路の電気刺激は、急性期には主に徐脈作用を介して虚血部心筋でのミオグロビン漏出を抑制することが判明した。また、前年度は迷走神経終末からのアセチルコリン放出がL型Ca<sup>2+</sup>チャンネルに依存しないことを明らかにしたが、生体内では心筋側のL型Ca<sup>2+</sup>チャンネルとの相互作用で迷走神経の心臓作用が変化する可能性がある。そこで、L型Ca<sup>2+</sup>チャンネルの阻害が迷走神経による心拍数調節に及ぼす影響を検討したところ、L型Ca<sup>2+</sup>チャンネルの阻害は迷走神経刺激に対する徐脈作用を抑制することが明らかになった。

A. 研究目的

本研究の目的は、従来の植え込み型除細動器（ICD）を超える突然死防止効果を持つ装置の開発に向けて、神経刺激による致死性不整脈の予防的治療法を開発することである。これは神経刺激によって心不全の病態の進行を抑制し、より上流で致死性不整脈の発生を防止しようとするものである。

心不全に伴う致死性不整脈の発生には、交感神経活動の異常亢進や迷走神経活動の低下など、自律神経系のバランスの崩れが関与していると考えられる。しかし、治療薬としては交感神経系を対象としたβ遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬が用いられるのみで、積極的に迷走神経系に介入することによって、心不

全の病態を治療する試みはなかった。そこで、本研究では迷走神経系に直接的に介入することによって心不全を治療する装置を開発しようとしている。これまでに、私たちは迷走神経の直接電気刺激が、ラットにおける急性心筋梗塞や慢性心不全の生存率を大幅に改善することを報告した。しかしながら、心不全慢性期に開始した迷走神経刺激治療が有効かどうかや、迷走神経刺激治療の作用機序については特定されていない。

そこで、本研究ではラット心不全慢性期に実施した迷走神経刺激が不整脈発生に及ぼす影響を調べ、上流治療の有効性を検証した。次に、上流治療のメカニズムを明らかにするために、迷走神経終末から放出されたアセチルコリンの分解を阻害することによって、心筋梗塞後心臓リモデリングの抑制が可能かど

うかを調べた。また、迷走神経刺激で虚血部心筋の心筋障害が緩和されるかどうかを調べるために、心臓微量透析法を用いて心筋からのミオグロビン漏出を測定した。最後に、迷走神経刺激治療と他の薬物療法の併用を考慮して、アンジオテンシンⅡやL型Ca<sup>2+</sup>チャネル阻害薬と迷走神経系との相互作用を検討した。

## B. 研究方法

### B-1. 心不全慢性期の迷走神経刺激治療に関する研究

#### B-1-1. 不整脈発生の自然経過

ハロセン麻酔下の雄性SDラットを用いて、開胸下に左冠動脈を結紮し、心筋梗塞を作成した。不整脈発生の自然経過を追跡するために、心筋梗塞作成1週間後に再び麻酔下の手術を行い、心電図発信機を植え込んで、心電図を遠隔的に連続記録した。

#### B-1-2. 上流治療（迷走神経刺激治療）

心不全ラットを3ヶ月飼育した後、麻酔下手術で右迷走神経に刺激電極を植え込み、遠隔的に迷走神経刺激ができるようにした。覚醒下に迷走神経刺激を行い、不整脈の発生頻度がどのように変わるかを検討した。

#### B-1-3. 心拍変動解析

遠隔測定した心電図を1kHzでサンプリングして外部コンピュータに記録した。ラット心電図解析用のソフトウェアを作成し、上室性または心室性期外収縮を半自動的に検出できるようにした。高速フーリエ変換を用いて、心電図のR-R間隔のスペクトルを計算した。

### B-2. アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の投与研究

#### B-2-1. 実験プロトコール

ハロセン麻酔下の雄性SDラットの左冠動脈を閉塞して心筋梗塞を作成した。心筋梗塞作

成1週間後には血圧テレメトリ装置を植え込み、非治療群とアセチルコリンエステラーゼ阻害薬（塩酸ドネペジル）投与群で6週間経過を観察した。

#### B-2-2. 血行動態

治療開始から6日目までの平均血圧および平均心拍数をテレメトリ記録した。6週間の経過観察後、麻酔下に左心室と右心房にカテーテルを挿入して、左室圧と右房圧を測定した。また、上行大動脈に血流プローブを装着して、心拍出量を測定した。

#### B-2-3. 血液生化学検査

治療開始3週目と6週目に血液検査を行い、BNP、AVP、浸透圧、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、ノルアドレナリン、アドレナリンの値を測定した。

#### B-2-4. 組織検査

6週目に血行動態を測定した後、ラットを深麻酔で安楽死させ、両心室を切り出して重量を測定した。次に、両心室を心尖部から心基部に向かって輪切りにし、心筋梗塞のサイズを測定するとともに組織検査を行った。

### B-3. 迷走神経刺激が虚血部心筋からのミオグロビン漏出に及ぼす影響の研究

#### B-3-1. 実験プロトコール

ペントバルビタール麻酔下のネコを用いて、左心室前壁に心臓微量透析用のプローブを刺入した。左冠動脈前下行枝を結紮し、心筋梗塞を作成した。迷走神経切除群、迷走神経刺激群、フォスファチジルイノシトール3キナーゼ（PI3K）阻害+迷走神経刺激群、心臓ペーシング+迷走神経刺激群で、心筋間質におけるミオグロビンの漏出がどのように違うかを検討した。

#### B-3-2. 心臓微量透析法

透析プローブは孔径300ÅのEvafluxを半透膜部分（長さ8mm）として、その両側にポリエチレンチューブを接続して作成した。左

室心筋に刺入した透析プローブの一端からリング液を灌流させ、回収液中のミオグロビン濃度を免疫化学的に測定した。

#### B-4. 迷走神経終末からのアセチルコリン放出メカニズムに関する研究

##### B-4-1. 実験プロトコール

ペントバルビタール麻酔下のネコを用いて、左心室前壁に心臓微量透析用のプローブを刺入した。透析液中にL型Ca<sup>2+</sup>チャネル阻害薬（ベラパミル）、N型Ca<sup>2+</sup>チャネル阻害薬（ $\omega$ コノトキシンG6A）、P/Q型Ca<sup>2+</sup>チャネル阻害薬（ $\omega$ コノトキシンM7C）、Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>交換体阻害薬（KB-R7943）、イノシトール3リン酸受容体阻害薬（xestospongine C）、非選択的陽イオンチャネル阻害薬（gadolinium）を投与して、迷走神経刺激に対する心筋間質アセチルコリン濃度の変化を検討した。同様に、心筋虚血時のアセチルコリン濃度の変化を検討した。

##### B-4-2. 心臓微量透析法

透析プローブはカットオフ分子量50,000のPAN-1200を半透膜部分（長さ13mm）として、その両側にポリエチレンチューブを接続して作成した。左室心筋に刺入した透析プローブの一端からリング液を灌流させ、回収液中のアセチルコリンを高速液クロマトグラフィーで測定した。

#### B-5. アンジオテンシンIIがアセチルコリン放出に及ぼす影響に関する研究

##### B-5-1. 実験プロトコール

ペントバルビタール麻酔下のネコを用いて、左心室前壁に心臓微量透析用のプローブを刺入した。アンジオテンシンIIを10または100  $\mu$ g/kg/hで静脈投与したときの迷走神経刺激に対する心筋間質アセチルコリン濃度の変化を検討した。次に、静脈内または透析液中にアンジオテンシンIIタイプ1阻害剤を投与し

た状態で実験を繰り返して、迷走神経刺激に対するアセチルコリンの放出がどのように変わるかを検討した。

##### B-5-2. 心臓微量透析法

心臓微量透析法はB-4-2に同じ。

#### B-6. L型Ca<sup>2+</sup>チャネル阻害が迷走神経性の心拍数調節に及ぼす影響に関する研究

##### B-6-1. 実験プロトコール

ペントバルビタール麻酔下のウサギを用いて、右迷走神経を階段状およびランダムに電気刺激して、心拍数の応答を記録した。次に、L型Ca<sup>2+</sup>チャネル阻害薬（ベラパミル）を投与して、迷走神経刺激に対する心拍数の応答がどのように変化するかを検討した。

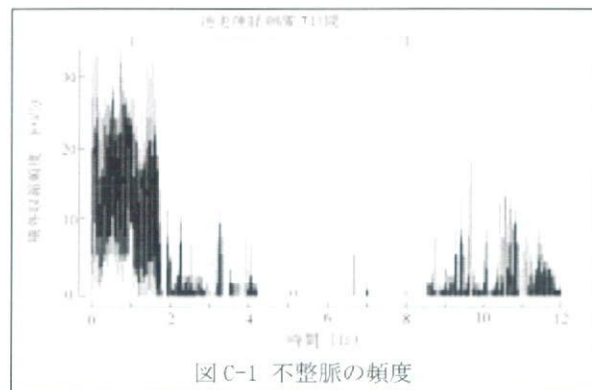
##### B-6-2. データ解析

ランダムな迷走神経刺激に対する心拍数応答の記録をフーリエ変換して、入出力のクロススペクトル（S<sub>YX</sub>）および入力のパワースペクトル（S<sub>XX</sub>）を計算した。S<sub>YX</sub>をS<sub>XX</sub>で除することにより、迷走神経刺激から心拍数応答までの伝達関数を推定した。伝達関数をゲインと位相に分けて図示し、L型Ca<sup>2+</sup>チャネル阻害の影響を評価した。

#### 研究結果

##### C-1. 心不全慢性期の迷走神経刺激治療に関する研究

治療開始1~2日目から上室性または心室性





不整脈の発生頻度が急激に減少し、刺激期間中はこれらの不整脈の抑制が持続した。刺激停止後、不整脈の発生頻度は徐々に増加したが、刺激前よりも少ない状態が1~2週間持続した(図C-1)。

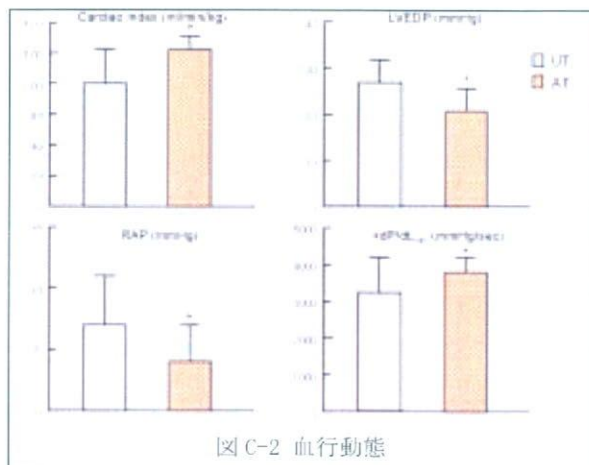
心拍変動スペクトル解析の結果、慢性心不全では心拍変動の高周波成分(呼吸性変動)が消失するが、迷走神経刺激治療によって高周波成分が回復することが判明した。

### C-2. アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の投与研究

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤を投与した結果、非治療群(UT)に比べて治療群(AT)において心拍出量は有意に増大し、左室拡張末期圧と右心房圧は有意に低下し、左室圧微分最大値は有意に改善した(図C-2)。

アセチルコリンエステラーゼの阻害によって心不全の重症度の指標である血中BNPは有意に低下し、飲水行動と関係する血中AVPも有意に低下した。また、交感神経活動の指標である血中ノルアドレナリンおよびアドレナリンも有意に低下した。

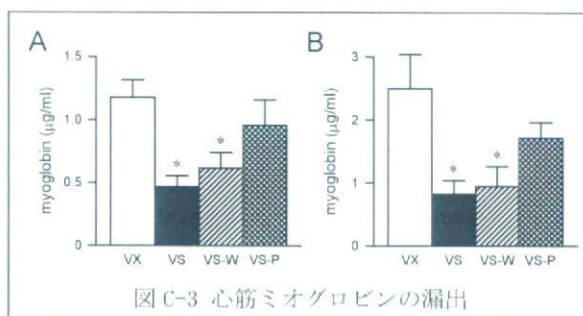
心筋梗塞のサイズは対照群と治療群で差がなかったが、治療6週間目の心重量は非治療群 $3.06 \pm 0.25$  g/kgに対して治療群では $2.73 \pm 0.15$  g/kgと有意に低下し、心臓リモデリングが抑制された。



図C-2 血行動態

### C-3. 迷走神経刺激が虚血部心筋からのミオグロビン漏出に及ぼす影響の研究

迷走神経刺激群(VS)では迷走神経切断群(VX)に比べて、60分間の虚血中および再灌流中の心筋からのミオグロビン漏出は有意に低下した。この効果はフォスファチジルイノシトール3キナーゼの阻害剤であるウォルトマンニンを投与しても消失しなかったが(VS-W)、心臓ペーシングを行うと(VS-P)、迷走神経刺激によるミオグロビン漏出の抑制はみられなくなった(図C-3)。

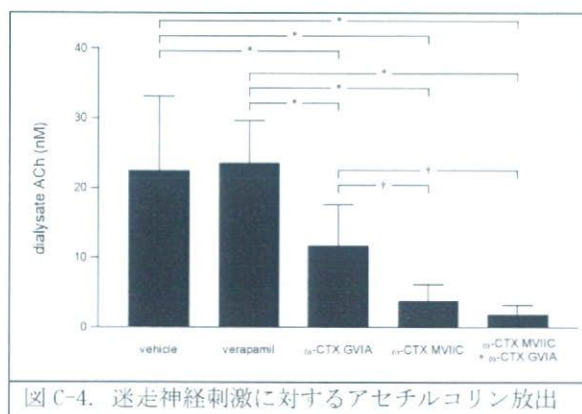


図C-3 心筋ミオグロビンの漏出

### C-4. 迷走神経終末からのアセチルコリン放出メカニズムに関する研究

迷走神経の電気刺激に対するアセチルコリン放出は、L型Ca<sup>2+</sup>チャネルの阻害では抑制されず、N型またはP/Q型Ca<sup>2+</sup>チャネルの阻害で抑制された(図C-4)。

これに対して、虚血部心筋において放出されるアセチルコリンはL型、N型、P/Q型のいずれのCa<sup>2+</sup>チャネルの阻害でも抑制されず、非選択的陽イオンチャネルの阻害薬でのみ抑制された。

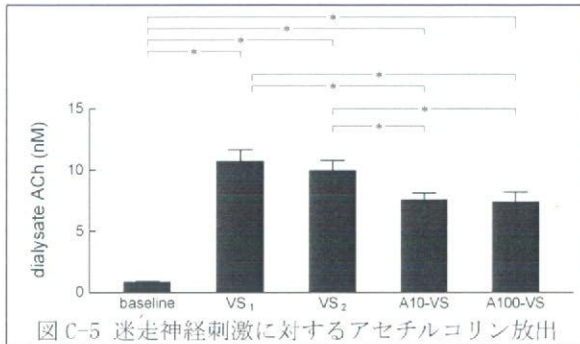


図C-4. 迷走神経刺激に対するアセチルコリン放出

### C-5. アンジオテンシンⅡがアセチルコリン放出に及ぼす影響に関する研究

図 C-5 に示すように、アンジオテンシンⅡ を  $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  または  $100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  で静脈投与すると、投与前 2 回の迷走神経刺激 ( $\text{VS}_1$  および  $\text{VS}_2$ ) に比べて左室心筋におけるアセチルコリン放出が有意に抑制された (A10-VS および A100-VS)。

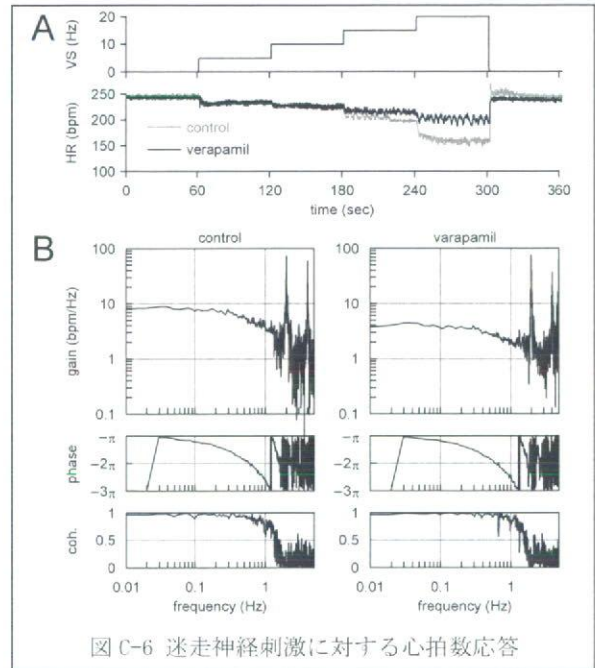
この抑制はアンジオテンシンⅡ タイプ 1 受容体阻害薬 (ロサルタン) を静脈投与することでみられなくなった。一方、ロサルタンを心臓微量透析の灌流液中に投与した場合は、アンジオテンシンⅡ の静脈投与によるアセチルコリン放出の抑制は存続した。



### C-6. L 型 $\text{Ca}^{2+}$ チャンネル阻害が迷走神経性の心拍数調節に及ぼす影響に関する研究

L 型  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネル阻害薬の一つであるベラパミル  $0.1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{h}$  を前投与することによって、迷走神経の階段状刺激に対する心拍数応答は減弱した。このとき、迷走神経刺激前の心拍数には変化がみられなかった (図 C-6. A)。

ランダム刺激のデータをもとに、入出力のクロススペクトルを入力のパワースペクトルで除して伝達関数を計算した。ベラパミルは伝達関数の応答ゲインを低下させたが、位相差にはあまり影響を与えなかった (図 C-6. B)。



## D. 考察

### D-1. 心不全慢性期の迷走神経刺激治療に関する研究

これまでに迷走神経刺激が急性心筋虚血で誘発された致死的不整脈を抑制することはよく知られている。しかしながら、心不全の慢性期に頻発する不整脈と迷走神経活動との関係は不明であった。本実験ではラット心不全モデルにおいて、慢性期に頸部迷走神経を間欠的に電気刺激すると、上室性または心室性の期外収縮が抑制されることが判明した。迷走神経刺激治療の詳細なメカニズムは不明であるが、迷走神経刺激によって心臓の電気生理的な安定性が向上すること、心拍数の低下によって心臓の酸素消費が減ることなどが考えられる。

本研究では、心不全症状がある程度進行した慢性期にもかかわらず、迷走神経刺激による上流治療が、期外収縮に対する強力な抑制作用を持つことを実証した。この結果は、迷走神経刺激による上流治療が心筋梗塞急性期だけでなく、より遅い時期にも治療効果があることを示唆しており、今後の臨床応用が期待される。

## D-2. アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の投与研究

迷走神経は求心路と遠心路を含むために、果たして迷走神経の求心路作用と遠心路作用のどちらが治療メカニズムであるのか明確な結論は得られていない。迷走神経遠心路の電気刺激は、最終的には神経-効果器接合部におけるアセチルコリン濃度の上昇として心臓に作用することが考えられる。そこで本研究では、迷走神経の電気刺激の代わりに、アセチルコリンの分解を阻害することによって神経-効果器接合部におけるアセチルコリン濃度を高めることが、心筋梗塞後心臓リモデリングに対して治療効果を発揮するかどうかを検討した。

その結果、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬投与群 (AT) と非治療群 (UT) において心筋梗塞サイズには有意差がないにも関わらず、AT 群では心室重量が減少し、左室機能が改善することが明らかとなった。したがって、アセチルコリンエステラーゼ阻害による迷走神経遠心路の作用増強によって、心臓リモデリングが抑制され、心筋梗塞後の心機能が改善したと言える。これまで迷走神経刺激による上流治療が、迷走神経遠心路の作用か求心路の作用か明確な結論は得られていなかったが、本研究の結果、少なくとも迷走神経遠心路の作用だけでも心不全の治療効果があることが判明した。

## D-3. 迷走神経刺激が虚血部心筋からのミオグロビン漏出に及ぼす影響の研究

研究 D-1 で示したように、迷走神経刺激は抗不整脈作用を有する。しかし、迷走神経刺激の治療効果として、虚血心筋そのものに対する保護効果も考えられる。たとえば、冠動脈閉塞前にアセチルコリンを投与しておくことで心筋障害が軽減されること、フォスファチジルイノシトール 3 キナーゼ (PI3K) がその経路で重要な役割を果たしていることが報告さ

れている。

実際に迷走神経刺激を行ったところ、虚血部におけるミオグロビンの漏出が有意に抑制され、迷走神経刺激には抗不整脈作用だけでなく虚血部心筋の保護作用があることが確認された。しかし、この保護作用はPI3Kを阻害しても存続することから、アセチルコリンの前投与によるプレコンディショニング作用とは別の作用であることが推察された。また、心臓ペーシングを行うと、迷走神経刺激による虚血部心筋からのミオグロビン漏出の抑制がみられなくなることから、迷走神経刺激の急性効果には徐脈が大きな役割を果たしていると考えられた。

## D-4. 迷走神経終末からのアセチルコリン放出メカニズムに関する研究

迷走神経遠心路の電気刺激は、最終的には神経-効果器接合部におけるアセチルコリン濃度の上昇として心臓に作用することが考えられる。これまで、交感神経終末におけるノルアドレナリン放出についてはN型Ca<sup>2+</sup>チャネルが主たる役割を果たすことが知られていたが、迷走神経終末からのアセチルコリン放出については一致した見解が無かった。本研究では迷走神経刺激に対するアセチルコリンの放出に、N型及びP/Q型のCa<sup>2+</sup>チャネルが関与することを明らかにした。

また、虚血によって生じる局所のアセチルコリン放出はL型、N型、P/Q型のいずれのCa<sup>2+</sup>チャネルにも依存しなかった。再灌流時の心筋障害の助長に関与すると考えられているNa<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>交換体を阻害しても、細胞内Ca<sup>2+</sup>放出に関与すると考えられているIP<sub>3</sub>受容体を阻害しても、虚血によるアセチルコリン放出が抑制されることはなかった。そして、非選択的陽イオンチャネルの阻害剤であるガドリニウムによって抑制された。ガドリニウムは陽イオン選択性の伸張受容体阻害剤としても知られており、虚血部心筋における病的な心筋

の引き伸ばしが、虚血部におけるアセチルコリン放出に関与している可能性が示唆された。

#### D-5. アンジオテンシンⅡがアセチルコリン放出に及ぼす影響に関する研究

心不全において交感神経系の活性化とともに上昇する血中アンジオテンシンⅡが迷走神経刺激に対する心筋間質アセチルコリン放出に及ぼす影響を調べた。その結果、アンジオテンシンⅡはタイプ1受容体を介して、迷走神経刺激に対するアセチルコリン放出を抑制することが判明した。透析灌流液中にアンジオテンシンⅡタイプ1受容体拮抗薬を投与した場合は、アンジオテンシンⅡによるアセチルコリン放出の抑制効果が阻害されなかったことから、アンジオテンシンⅡの作用部位として、迷走神経終末よりも迷走神経節の可能性が高いことが示唆された。本研究結果をもとに考えると、アンジオテンシンⅡ拮抗薬の投与は迷走神経終末からのアセチルコリン放出を改善させ、迷走神経刺激治療に対して協調的に作用する可能性が示唆された。

#### D-6. L型Ca<sup>2+</sup>チャネル阻害が迷走神経性の心拍数調節に及ぼす影響に関する研究

研究D-4の結果から、L型Ca<sup>2+</sup>チャネルは迷走神経終末からのアセチルコリン放出には関与していないことが明らかになったが、生体内ではL型Ca<sup>2+</sup>チャネル阻害が心筋側の応答特性を変化させて、迷走神経刺激の心臓作用に影響を与える可能性がある。

そこで、L型Ca<sup>2+</sup>チャネルの投与前後で迷走神経刺激に対する心拍数応答がどのように変化するかを調べた結果、L型Ca<sup>2+</sup>チャネルの阻害によって迷走神経刺激に対する心拍数応答が抑制されることが明らかとなった。このことは、迷走神経刺激に対するアセチルコリン放出が直接的にL型Ca<sup>2+</sup>チャネルに依存していなくても、L型Ca<sup>2+</sup>チャネルの阻害によって迷走神経の心臓作用が減弱する可能性を示唆

する。したがって、L型Ca<sup>2+</sup>チャネル阻害薬は迷走神経刺激治療の効果を低減させてしまう可能性がある。

#### E. 結論

迷走神経刺激は心不全慢性期に開始しても強力な抗不整脈作用を持つことが明らかとなった。抗不整脈作用は致死的不整脈の防止だけでなく、血行動態を改善させ心機能を回復させる可能性がある。実際に心不全慢性期の迷走神経刺激で心機能が回復するかどうかは今後の研究で明らかにしていく必要がある。

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の投与実験の結果から、迷走神経終末におけるアセチルコリン濃度の増加が治療メカニズムの一つであることが確認された。しかしながら、その治療効果は迷走神経の電気刺激に比べると弱いことから、迷走神経刺激を薬物治療で代替するにはさらなる治療薬の研究が必要である。

迷走神経刺激による上流治療のメカニズムを解明するために、心臓ペースングが迷走神経刺激による虚血部心筋からのミオグロビン漏出の抑制に与える影響を調べた。その結果、心臓ペースングを行うと、迷走神経刺激による虚血部心筋からのミオグロビン漏出の抑制がみられなくなったことから、急性心筋虚血に対する迷走神経刺激の心臓保護効果には徐脈が大きな役割を果たしていることが示唆された。

迷走神経刺激に対するアセチルコリン放出はN型またはP/Q型のCa<sup>2+</sup>チャネル阻害薬で抑制されたが、心筋虚血に対するアセチルコリン放出はL型、N型、P/Q型のいずれのCa<sup>2+</sup>チャネル阻害でも抑制されなかった。このことは虚血部心筋におけるアセチルコリンの非開口分泌を示唆しており、虚血部心筋は迷走神経刺激が無くとも自己治癒機転の一つとしてアセチルコリン放出を起こしている可能性が示唆された。虚血部におけるアセチルコリ

ン放出は虚血境界領域では低いと想定されることから、迷走神経刺激の治療メカニズムとしては、虚血境界領域への作用が重要であると考えられる。

アンジオテンシンⅡが迷走神経刺激に対する心筋間質アセチルコリン放出に及ぼす影響を調べた実験では、アンジオテンシンⅡによってアセチルコリン放出が抑制されることが明らかとなり、心不全などで観察される迷走神経活動の減弱のメカニズムの一つとして、迷走神経終末におけるアセチルコリン放出の抑制があることが示唆された。

迷走神経終末からのアセチルコリン放出に直接関係しないL型Ca<sup>2+</sup>チャネルの阻害によっても迷走神経刺激に対する心拍数応答は抑制されたことから、L型Ca<sup>2+</sup>チャネル阻害薬が迷走神経刺激治療の効果を低減する可能性が示唆された。

以上の研究結果は、心不全に対する電気的な上流治療のメカニズムの解明や、迷走神経刺激治療と薬物治療の併用療法の確立に役立つものと考えられる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

各年度の分担研究報告書に記載したとおり

## H. 知的所有権の取得状況

各年度の分担研究報告書に記載したとおり

植込み型突然死防止装置の開発

神経刺激による不整脈の予防的治療法の開発

分担研究者 宍戸 稔聡（国立循環器病センター研究所 室長）

研究要旨：

本研究課題では、従前の植込み型除細動器（ICD）を超える次世代 ICD の開発を行っている。本分担研究では、付加機能として迷走神経刺激に着目し、心不全に対する迷走神経刺激の効果を明確にするため、大型実験動物において左冠動脈塞栓術による心筋梗塞後の心不全モデルを作成し、右迷走神経の電気刺激を行い、その効果の評価を行った。24 例中心筋梗塞後 48 時間以内に死亡したものが非刺激群で 8/16 例あったが、刺激群では死亡例がなかった。亜急性期においても非刺激群では 2/8 例の突然死を認めたが、刺激群では、亜急性期には刺激をしていないにもかかわらず死亡例がなかった。慢性期に死亡したものは非刺激群で 1/6 例、刺激群で 1/8 例であった。6 ヶ月後の心機能評価では、今回のモデルは拡張不全主体の心不全例が多かった。また、迷走神経刺激群の 2 例においては、著明な僧帽弁逆流が認められた。僧帽弁逆流症例を除いた検討では、有意差はなかったが刺激群において収縮能・拡張能ともに維持される傾向にあり、迷走神経刺激による左室リモデリングの抑制が示唆された。

A. 研究目的

1980 年に心筋梗塞後などの低心機能患者に対して頻脈性不整脈による突然死の一次予防として、植込み型除細動器（ICD）が開発された。これは既に発生した致死性不整脈を停止させることによって突然死を予防するというものである。そこで、積極的に心不全の病態を改善する目的で、1996 年には重症心不全症例に多く見られる心室同期障害を改善することにより心臓のポンプ機能を回復するという観点から、両心室ペースメーカーを用いた心臓再同期療法（CRT）が登場し、さらに 2000 年には、CRT に ICD 機能を付加した CRT-D が臨床に導入された。しかしながら、CRT 植込み症例の約 30%は心機能の改善が見られなかったり、もとより重症心不全症例の約半数が CRT の適応とならない QRS 正常

幅の症例であるところから、これらの症例に対して心周期の絶対不応期に心室に電気刺激を加えることにより心収縮能を改善させる Cardiac Contractility Modulation (CCM) 療法が、最近臨床例で検討がなされている。このように、重症心不全の治療法として、薬物治療とは異なった新しい電子デバイスを用いた非薬物治療法が次々に臨床導入され脚光を浴びてきている。

一方、我々はそれとは全く異なる発想で、心不全の病態においては、交感神経活動の異常亢進と迷走神経活動の低下に関連した自律神経系の悪循環が存在しており、この悪循環を断ち切るという観点から、積極的に生体の調節系に介入し、異常化した調節系を是正するという治療戦略（バイオニック治療）を提唱してきた。具体的には、広範囲心筋梗塞後

の重症心不全ラットに対して、慢性期に 6 週間のみ迷走神経を刺激することにより、心臓リモデリングが抑制され (図 A-1 上段)、その生存率が劇的に向上することを明らかにした (図 A-1 中段)。さらに臨床では心不全治療に標準的に用いられている  $\beta$  遮断薬投与下においても、迷走神経刺激を追加することにより、心筋梗塞後心不全の生存率が更に改善することから (図 A-1 下段)、単純な交感神経活動抑制効果のみでないことを明らかにしてきている。この迷走神経刺激による生存率の改善の程度はこれまで知られている種々の薬物療法や ICD 療法よりも、ラットにおいては大きいことが期待されている。

本分担研究の目的は、従前の ICD を超えるために付加する機能として迷走神経刺激が妥当であるか、基礎的検討を行うことにある。具体的には、①実験動物用長期迷走神経刺激システムの開発、②大型実験動物における臨床例に近く安定した陳旧性心筋梗塞モデルの作成、③大型疾患モデル動物における迷走神経長期刺激の有用性の検討を行った。

## B. 研究方法

### B-1. 植込型迷走神経刺激システムの開発

体重 20kg~25kg の HB 犬 (北山ラベス社) で、チアミラールナトリウムにて麻酔導入後、イソフルレン吸入麻酔下にて実験を行った。頸部正中切開にて、右迷走神経を露出し、試作したイヌ用迷走神経刺激電極を装着した (図 B-1a)。迷走神経刺激システムは、Medtronic 社製 ITREL3 と先の電極とを接続したもので (図 B-1b)、電極間インピーダンスの測定後電気刺激が可能であることを確認し、本体を頸部皮下、肩甲間部皮下、腹直筋膜下のいずれかの場所に植込んだ。術後 2 週間は刺激を中止した状態で経過を観察し、その後、最適な刺激パターン (刺激頻度: 2~10Hz、刺激強度: 1~10V、パルス幅: 210~450  $\mu$ s)

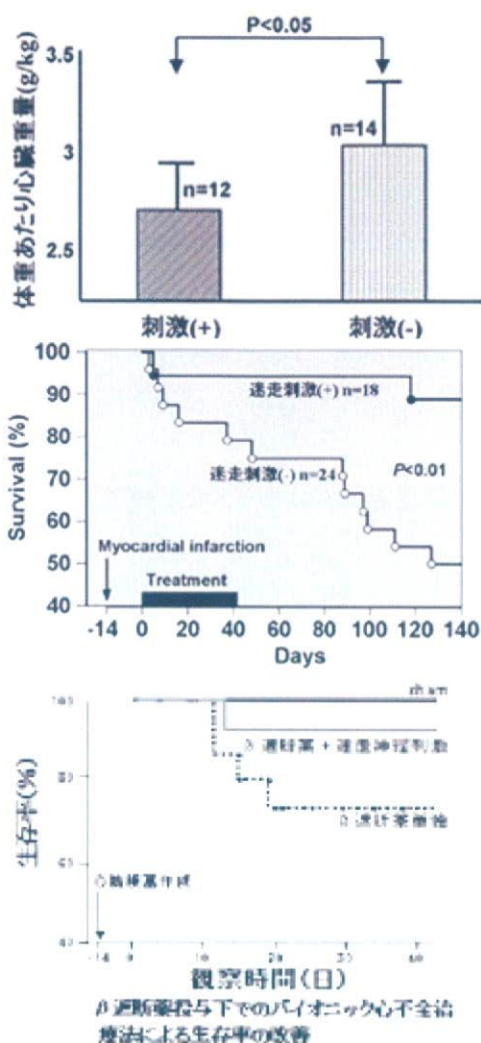


図 A-1. 迷走神経刺激療法による心不全ラットの長期予後の改善

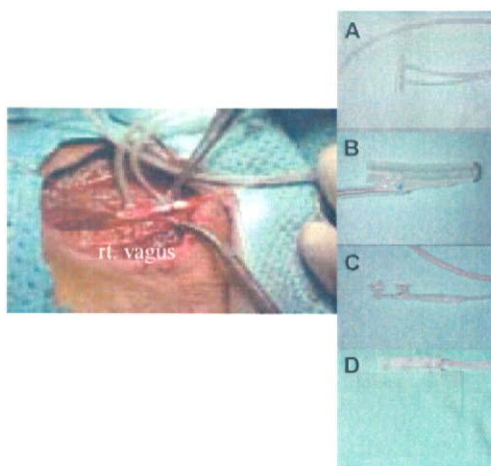


図 B-1a. 試作した神経刺激電極 (A~D)

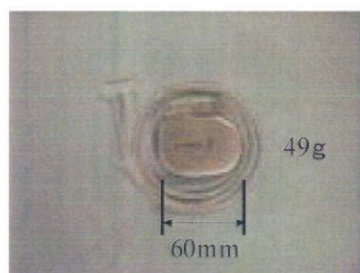


図 B-1b. 迷走神経刺激システム

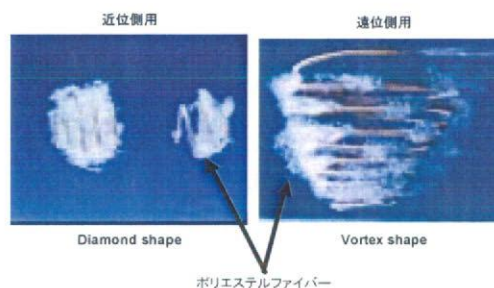


図 B-2. 塞栓術用プラチナコイル

を確認し、定期的に刺激の安定性を評価した。

## B-2. 冠動脈塞栓術によるイヌ心筋梗塞モデルの作成

体重 20kg～25kg の HB 犬(北山ラベス社)で、チアミラールナトリウムにて麻酔導入後、イソフルレン吸入麻酔下にて実験を行った。右鼠径部より大腿動脈を露出し、6 Fr のシースを挿入、AM.75 または JL3 冠動脈用ガイディングカテーテル (Boston Scientific 社) を用い、冠動脈造影を施行した。次に PTCA 用ガイドワイヤー (Guidant 社) を左冠動脈前下行枝 (LAD) あるいは左冠動脈回旋枝 (LCX) 内に留置し、マクロカテーテルを冠動脈末梢まで挿入した。大きな側副血行路が出現することを阻止するため、冠動脈末梢分枝に径 2～3mm の脳動脈瘤塞栓術用プラチナコイル (Boston Scientific 社、図 B-2 右) を留置した。末梢分枝に数個コイルを留置した後、心筋梗塞を作成するため、マイクロカテーテルを中枢側 (LAD #6 または LCX #13) まで引き抜いて、少量のゼラチンスポンジをマイクロカテーテルより注入し、冠動脈内の易血栓性を高めた後、2～4mm 径のコイル図 (B-2 左) を冠動脈 LAD #6 または LCX #13 内に留置し冠動脈を塞栓した。閉塞後 10 分で再度確認造影を施行し、標的冠動脈に血流がないことを確認後、大腿動脈を修復し終了した。心筋梗塞後の不整脈予防のため、塞栓術施行前にアミオダロン 100mg 静注及び心

筋梗塞作成後に塩酸リドカイン (1～4mg/kg/hr) の持続点滴を 24 時間行った。また、術後疼痛緩和目的にて、塩酸ケタミン 5～10 mg/kg/hr を術後 24 時間持続点滴した。

## B-3. 心筋梗塞後心不全モデルを用いた迷走神経刺激による心機能への影響の評価

長期迷走神経刺激のためのプロトコールの全体像を図 B-3 に示す。体重 18 kg～25 kg の HB 犬 (北山ラベス社) を用い、チアミラールナトリウムにて麻酔導入後、イソフルレン吸入麻酔下にて実験を行った。B-1 に示した方法で、腹直筋膜下に刺激装置本体を植込み、電極リードを皮下トンネルに通して先の刺激装置と接続した。電極間インピーダンスの測定後、電気刺激が可能なことを確認し、最適な刺激パターン (刺激頻度：2～10Hz、刺激強度：1～10V、パルス幅：210～450  $\mu$ s) を確認した。なお、迷走神経非刺激群 (Gr. I) では同様に心筋梗塞作成 2 週前に sham 手術を行った。

植込み術後 2 週後の心筋梗塞作成前に、超音波断層法およびドブラ法にて左室機能の評価を行い、心臓カテーテル検査にて左室圧の測定を行った。その後、電極間インピーダンスの測定後、電気刺激が可能なことを確認し、心拍数が 10～15bpm 低下する強度の最適な刺激パターン (刺激頻度：2～10Hz、刺激強度：1～10V、パルス幅：210～450  $\mu$ s) を決定した。その後、B-1 に準じて心筋梗塞を作



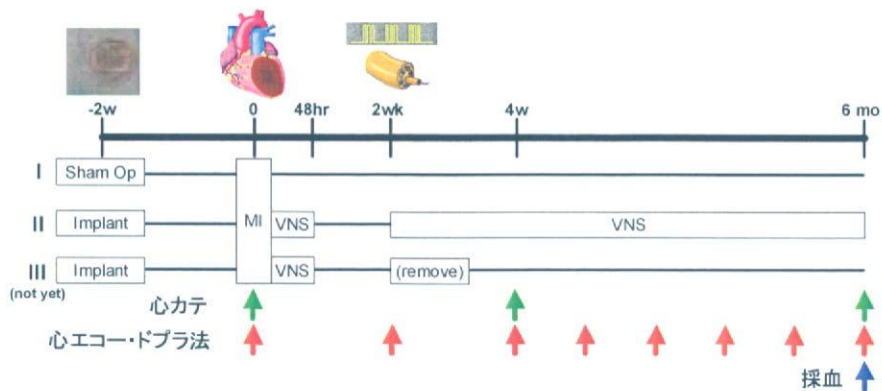


図 B-3. プロトコール

(VNS: 迷走神経刺激)

成した。なお、B-1 の結果より心筋梗塞領域は、第 1 中隔枝分岐後の LAD 領域とした。

迷走神経非刺激群(Gr. I)では、心筋梗塞作成後は上述の疼痛緩和療法及び不整脈予防治療の保存的治療を行った。一方、迷走神経刺激群 (Gr. II) においては、心筋梗塞作成後 48 時間、急性期迷走神経刺激を行った。刺激強度は先に決定した強度で行い、刺激パターンは、1 分間に 10 秒間のみ刺激を行う間歇刺激とした。なお、本分担研究課題では、心筋梗塞作成 48 時間後の刺激の中断から再び刺激を再開する 2 週間までの期間を亜急性期と定義した。

心筋梗塞作成後 2 週（これ以降を心筋梗塞慢性期と定義）に、チアミラルナトリウム鎮静下において刺激電極インピーダンスを測定後、再度、最適刺激強度（心拍数が 10～15bpm 低下する強度）を調整し、急性期と同様に 1 分間に 10 秒間のみ刺激を行う慢性期迷走神経間歇刺激を開始し、6 ヶ月後まで観察した。なお、プロトコール上では、急性期のみ迷走神経刺激を行う Gr. III を行い 3 群間での比較検討を行う予定であったが、研究期間内に実施できなかった。

超音波断層法（左室径、左室壁厚等）およびドブラ法（僧帽弁流入血流波形等）による左室機能の経過観察は、心筋梗塞作成前、心

筋梗塞作成後 2 週（このときに断層心エコー図で梗塞巣を判定する）、1 ヶ月後、以後月に一度の間隔で評価した。その際、迷走神経刺激群では、電極インピーダンス測定と、最適刺激強度を計測し刺激パラメタの調整を行った。

観血的検査法（冠動脈造影、左室造影、左室圧測定）による経過観察は、心筋梗塞作成前、心筋梗塞作成 1 ヶ月後と 6 ヶ月後に施行した。

また、心不全の重症度に関連する指標として血中 BNP と、交感神経活動の指標として血中ノルエピネフリンと血中エピネフリン測定のための採血を心筋梗塞後 6 ヶ月に行った。

## C. 研究結果

### C-1. 植込型迷走神経刺激システム

20 例に迷走神経刺激システムを植込んだ。20 例中 9 例は、術後早期（2 週間から 1 ヶ月以内）に電極リードの断線もしくは刺激装置植込み部の感染により刺激を継続することができなくなり、刺激装置を除去した。特に、電極リードの断線（図 C-1a）は頸部植込み例や肩甲間部例に多く発生し、腹直筋膜下植込み例では認められなかった。また 1 例では電極自体によると思われる神経損傷（図 C-1b）

で早期から刺激ができなくなり、刺激装置を取り除いた。図 B1-a の D に示したカフ型シリコンラップ付き電極が最も断線が少なく、かつ電流のリークも小さかったのでこれを最終試作品として採用し、最終的に植込み部位は腹直筋膜下と決定した。断線等のトラブルが発生しなかった例においては、図 C-1c に示すように植込み刺激強度の検討を行い、長期安定刺激ができることを確認した (図 C-1d)。

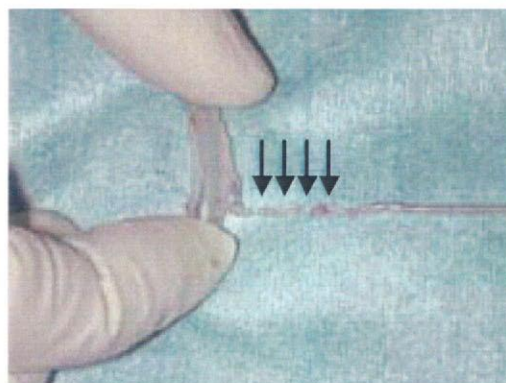


図 C-1a. リード断線例

### C-2. 心筋梗塞モデル

長期間にわたり迷走神経刺激実験を行う上で LAD と LCX のどちらを塞栓した方が適しているかを検討した。連続 6 例における検討では、LCX モデルの方が心筋梗塞巣を明らかに大きくすることができるが 48 時間以内の急性期死亡が 3 例中 2 例と高く、一方 LAD モデルでは、梗塞巣が LCX モデルに比し小さいものの、急性期死亡が無く (0/3)、安定して心筋梗塞モデルを作成できることがわかった。以上より、本研究課題では、LAD 塞栓による心筋梗塞モデルを用いることとした。

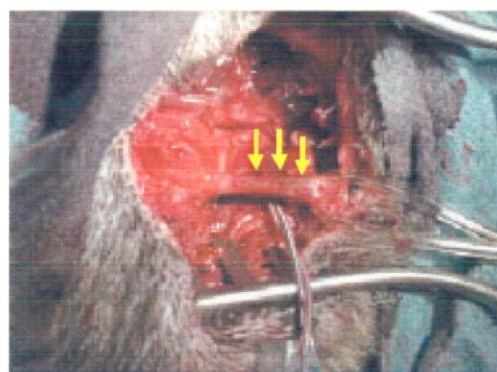


図 C-1b. 神経損傷の一例

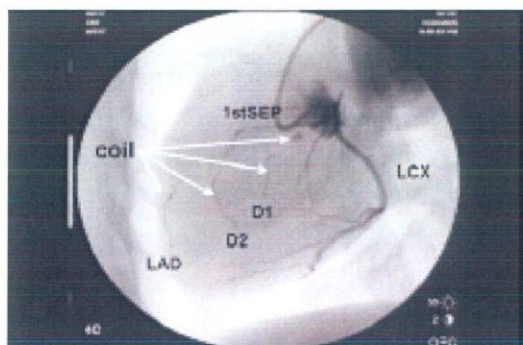


図 B-1a. 左室前壁梗塞モデル

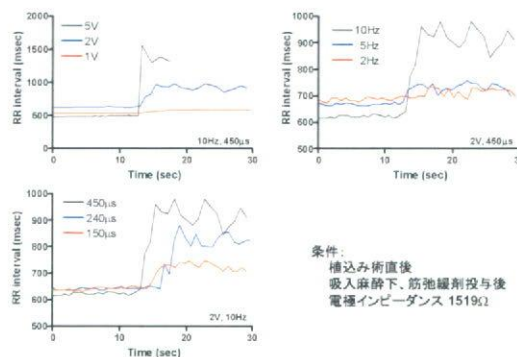


図 C-1c. 最適刺激強度設定の一例

### C-3. 術後転帰 (図 C-3a)

連続 24 例に対して LAD 塞栓術を施行した。Gr. I (非刺激群) の 16 例中 8 例が心筋梗塞作成後 48 時間以内の急性期に突然死した。一方、迷走神経刺激を行った Gr II の 8 例では、急性期間歇刺激中に死亡例は無かった。また、

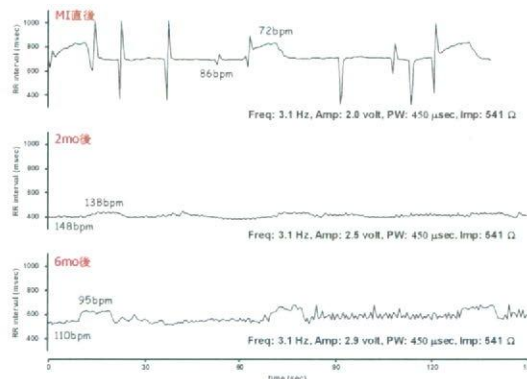


図 C-1d. 長期迷走神経刺激の一例

Gr. I 及び II のいずれも迷走神経刺激を行っていない術後 48 時間から 2 週後までの亜急性期では、Gr. I で 2 例突然死したが、Gr. II では死亡例はなかった。2 週以降の慢性期では、Gr. I で 1 例が心筋梗塞作成後 2 ヶ月目に突然死し、Gr. II では 1 例が心筋梗塞作成後 1 ヶ月での全身麻酔導入時に突然死した。この麻酔導入時の死亡例では、心筋梗塞サイズは左室周長(乳頭筋レベル)の最大で約 30% であり、前乳頭筋にも出血性梗塞巣が認められ、また死亡直前のカラードプラでは著明な僧帽弁逆流が認められたところから(図 C-3b)、心不全に関連した死亡と考えられた。

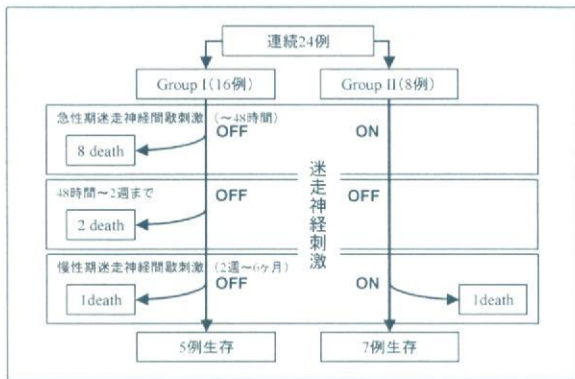


図 C-3a. 術後転帰

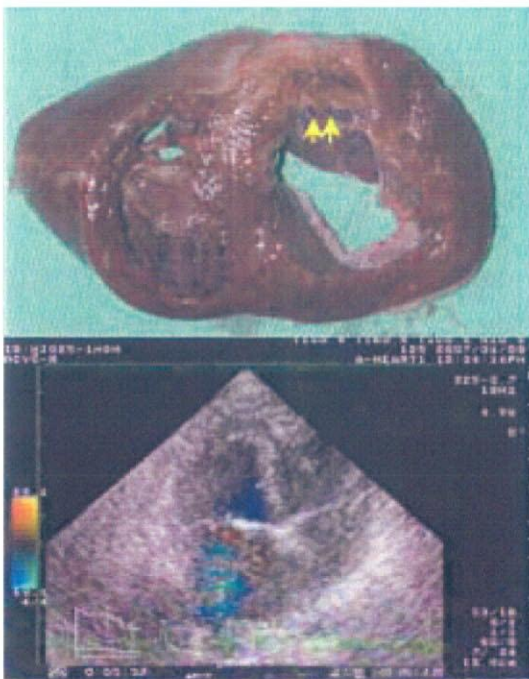


図 C-3b. 心筋梗塞後 1 ヶ月での死亡例

上段: 出血性梗塞を認める(矢印)、下段: 同時期のカラードプラで著明な僧帽弁逆流を認める

また、塞栓術直後に持続性心室頻拍 (VT) を発症した一例に対して迷走神経刺激を開始したところ、速やかに VT が停止し、その後 VT の再発を認めなかったところから、急性期においても迷走神経刺激が有効であることが示唆された (図 C-3c)。

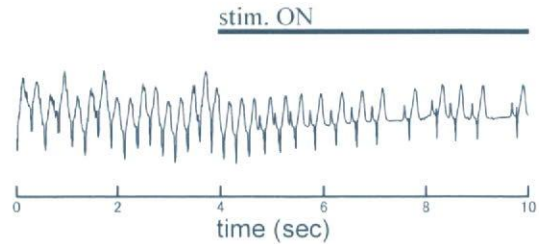


図 C-3c. 心室頻拍停止の一例

#### C-4. 心臓超音波検査

非刺激群の典型例を図 C-4a に示す。心エコー図上、全例において心尖部領域を中心とした前壁領域に無収縮領域を認め、心筋梗塞が作成できたことが確認できたが、無収縮領域の大きさには若干のばらつきが認められた。

図 C-4b に断層心エコー図所見の経時的変化を示す。左室拡張末期径 (LVDD) は両群間に有意差はなかったが、非刺激群で梗塞前  $42.6 \pm 4.4$ 、2 週後  $41.4 \pm 4.0$ 、1 ヶ月後  $43.4 \pm 7.8$ 、6 ヶ月後  $47.3 \pm 7.1$  (mm) と増加傾向にあったが、迷走神経刺激群では、梗塞前 39.5

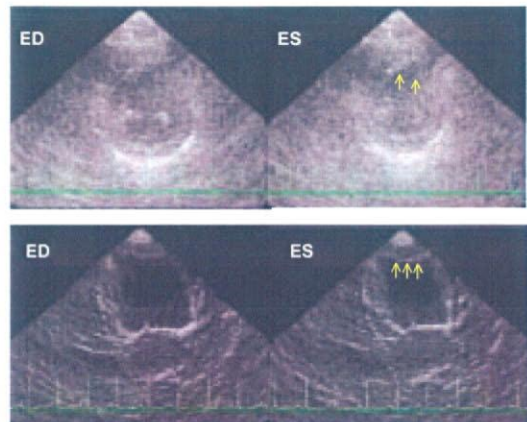


図 C-4a. 心筋梗塞後 6 ヶ月の心エコー図

前壁から心尖部にかけての領域に無収縮領域を認める(矢印)。上段: 短軸像、下段: 心尖部二腔像、ED: 拡張末期、ES: 収縮末期

±6.8 (除 MR:38.0±6.7)、2 週後 36.8±7.8 (除 MR:34.8±8.6)、1 ヶ月後 39.9±5.4 (除 MR:38.9±6.3)、6 ヶ月後 40.5±5.2 (除 MR:38.1±3.6) (mm) と大きな変化は認められなかった。左室短縮率 (FS) は両群間に有意差はなかったが、非刺激群で梗塞前 0.218±0.044、2 週後 0.202±0.033、1 ヶ月後 0.162±0.011、6 ヶ月後 0.128±0.072 と低下傾向にあったが、迷走神経刺激群では、梗塞前 0.267±0.055 (除 MR:0.274±0.066)、2 週後 0.173±0.022 (除 MR:0.172±0.027)、1 ヶ月後 0.174±0.031 (除 MR:0.160±0.019)、6 ヶ月後 0.180±0.084 (除 MR:0.168±0.097) と心筋梗塞後 2 週以降に大きな変化は認められなかった。左室前壁 (冠動脈閉塞部近傍) の収縮期壁厚増加率は両群間に有意差はなかったが、非刺激群で梗塞前 147±19、2 週後 114±31、1 ヶ月後 117±15、6 ヶ月後 100±9 (%) と低下傾向にあったが、迷走神経刺激群では、梗塞前 154±12 (除 MR:110±6)、2 週後 112±10 (除 MR:110±7)、1 ヶ月後 112±10 (除 MR:109±6)、6 ヶ月後 117±20 (除 MR:121±11) (%) と慢性期に改善傾向が認められた。

ドプラ法による拡張期左室流入血流の E/A 比の変化を図 C-4c に示す。両群間に有意差はなかったが、非刺激群で梗塞前 1.43±0.29、2 週後 1.31±0.22、1 ヶ月後 0.99±0.13、6 ヶ月後 1.01±0.29 と低下傾向にあったが、迷走神経刺激群では、梗塞前 1.34±0.10 (除 MR:1.33±0.13)、2 週後 1.11±0.08 (除 MR:1.14±0.07)、1 ヶ月後 1.08±0.09 (除 MR:1.09±0.11)、6 ヶ月後 1.31±0.27 (除 MR:1.34±0.32、p=0.08 vs. Gr. I) と非 MR 例において慢性期に改善傾向が認められた。

### C-5. 左室カテーテル検査

6 ヶ月後の左室造影では、非刺激群では僧帽弁逆流症例は認められなかったが、迷走神経刺激群の生存 7 例中 2 例で Sellers 2° ~ 3° の僧帽弁逆流 (MR) を認めた。

図 C-5 上段に左室拡張末期圧 (LVEDP) の経過を示す。両群間で有意差はなかったが、非刺激群で梗塞前 8.2±3.3、1 ヶ月後 14.9±

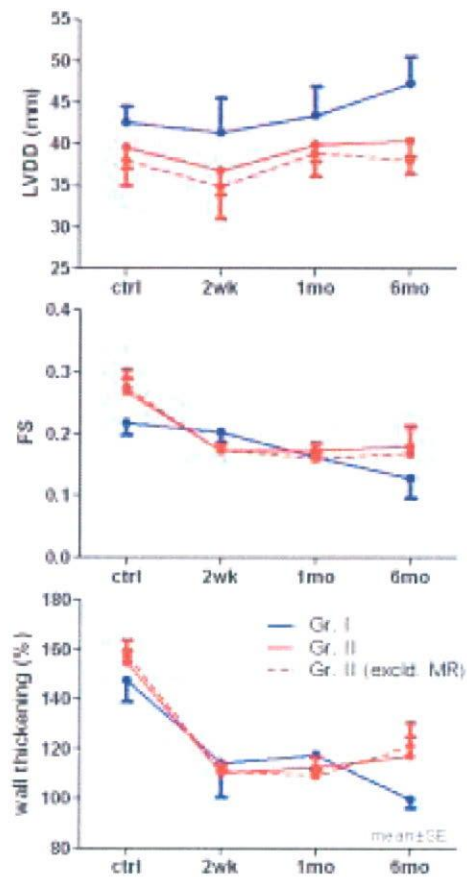


図 C-4b. 断層心エコー図所見の変化

上段:左室拡張末期径、中段:左室短縮率、下段:収縮期壁厚増加率

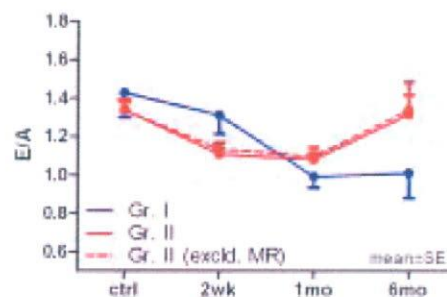


図 C-4c. 左室流入血流波形の変化