

令和元年6月21日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09424

研究課題名(和文) Bipolarアブレーション治療を安全・効果的に臨床導入するための通電指標構築

研究課題名(英文) Establishment of safe and effective indices of bipolar radiofrequency ablation for the treatment of intractable arrhythmias

研究代表者

齋藤 修 (Saitoh, Osamu)

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号：40752457

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：2本のアブレーションカテーテルを用いるBipolar通電法を安全・効果的に臨床応用するために基礎実験を行った。種々の高周波通電モードを柔軟にシミュレーションできるdual-bath実験モデルを構築した。臨床例では、従来実験モデルで推定するよりも大きな焼灼傷が形成されている可能性が考えられた。心筋断裂を来すスチームポップ現象を伴った通電では、インピーダンス変動の最大傾斜(微分極小値)が伴わない通電に比べて大であった。インピーダンス変動積分値は焼灼傷深度と正相関を示した。低出力・長時間通電法は高出力通電法と同等の深部焼灼効果が得られ、スチームポップ現象の発生頻度は減少した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心筋深層部に対する適切な高周波通電は不整脈再発や重篤な合併症の発生リスクを減少することが可能となる。本研究では Bipolar高周波通電法で形成される焼灼傷の特徴、高出力・短時間通電法の特徴、通電中の経時的インピーダンス変動を応用した新しい通電指標の有用性を明らかにした。これらの知見は難治性不整脈例に対するカテーテル治療の安全性と有効性を高めるだけではなく、薬剤や心臓植込み型電気的治療器具などに要する医療費の抑制にも結びつくものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：This study was performed to identify safe and effective use of bipolar radiofrequency (RF) ablation in clinical treatment. The main findings are (1) results of our dual-bath experimental model suggested that RF lesions in human hearts seemed to be larger than that expected from the findings from conventional single-bath experimental models, (2) steam-pop phenomenon was accompanied with a greater impedance decrease as compared to that in absence of steam-pop, (3) lesion depth was well correlated with the integral value of time-dependent decreases in impedance, and (4) as compared to delivering high energy-for a short duration, a longer application time with moderate energy seems to be much safer to create a reasonable lesion depth without steam-pop phenomenon.

研究分野：循環器内科学

キーワード：高周波通電 不整脈 Bipolar ablation

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

突然死の約8割は心室不整脈が原因とされ (Am Heart J. 1989, Bayes et al.) 多くは器質的心疾患 (心筋梗塞、心筋症など) を有する症例に生じる場合が多い。心室不整脈の治療法には内科的治療、植込み型除細動器、高周波カテーテルアブレーション手術があげられる。高周波カテーテルアブレーション手術は原因となる心筋組織の不可逆的障害を生じさせる根治術であるが、心筋深層部を原因とする場合、十分な治療効果が得られない症例が少なからず経験される。

1 本のアブレーションカテーテルと体表面に貼付した対極板の間で高周波通電を行う Unipolar 高周波アブレーション法 (UNIP) では心筋組織の障害をきたす領域に限界があることが知られていたが、心筋組織を2本のアブレーションカテーテルで挟んで高周波通電を行う Bipolar 高周波アブレーション法 (BIP) が考案された。BIP は UNIP に比べ、心筋障害領域がより深部に及ぶことが報告され (PACE. 2010, Sivaganbalan et al.) 難治性心室不整脈患者を対象としたカテーテル治療での有効性が報告されている (Heart Rhythm. 2012, Koruth et al.)。一方で、2本のカテーテルを用いて高周波電流密度を高めるため心筋組織内で大きな変化が生じ、心室壁穿孔などの重篤な合併症を引き起こす危険性が高くなることも十分に考えられる。高周波通電中は組織インピーダンスおよびカテーテル先端温度、心腔内局所電位、血圧などを経時的にモニタリングしながら施行されているが、BIP での安全かつ効果的な指標についての知見は限られている。

2. 研究の目的

BIP を安全かつ効果的に導入することを目指し、以下についての実験的検証を目的とした。

(1) 焼灼部位心筋壁厚・高周波出力・心筋に対するアブレーションカテーテル先端荷重の組み合わせと焼灼傷形成の関係を検証し、高周波通電条件の組み合わせの違いが焼灼効果へ及ぼす影響を明らかにする。

(2) 高周波通電による深部心筋温度の上昇に伴うスチームポップ現象 (Pop) 発生の危険性を高周波通電前に推定する方法および高周波通電中に回避するための安全指標を構築する。

(3) インピーダンス変動を応用した心筋組織変性の深達度を推定する方法を樹立する。

3. 研究の方法

当施設の動物実験倫理委員会の承認を得たのち、食用に処理された直後のブタ心臓を用いて研究を行った。水槽内で高周波通電を行い、形成される焼灼傷の大きさ、貫壁性焼灼の達成度、Pop 発生頻度を比較検討した。実験用水槽は従来の報告で用いられた Single-bath 水槽実験モデル (SB) と独自に考案した Dual-bath 水槽実験モデル (DB) を用いた (図1)。アブレーションカテーテルと心筋、対極板が同一水槽内に配置される SB に比べ、DB はカテーテルと対極板が心筋を介して異なる水槽に配置されるため臨床により近似した環境を再現できる。水槽内には生理食塩水を満たし、水温を 37℃ で保持するためのサーモヒータ、水温モニターおよび心筋切片をセットした。高周波通電条件は臨床不整脈治療の経験をもとに高周波出力 (20-50W)、通電時間 (20-120 秒)、心筋表面に対するカテーテル先端電極荷重 (10-50g) とした。

(1) 水槽実験モデルと焼灼効果: DB と SB を用いて BIP 通電を施行した。2本のイリゲーションカテーテル先端電極は心内膜面と心外膜面に対面となるよう配置した。通電後、焼灼傷の長径と短径および深度をデジタルノギスで計測した。

(2) 効果的なアブレーションモード: DB に心筋切片とアブレーションカテーテルを配置し、以下の3モードで焼灼効果を検証した。すなわち、イリゲーションカテーテル2本での BIP (BIP-4)、イリゲーションカテーテルにより心内膜側と心外膜側から順次 UNIP を行うシーケンシャル・ユニポーラー通電 (SEQ)、イリゲーションカテーテルと 8mm 大型電極ノン・イリゲーションカテーテルによる BIP (BIP-8) である。通電中はカテーテル先端温度コントロール下で行い、経時的インピーダンスおよび温度変化はコンピュータに逐次保存した。

(3) 安全通電の指標: 通電中の経時的インピーダンス変動を単位時間で微分処理し、微分極小値と微分平均値を算出した。またインピーダンス変動-総通電時間の積分値をコンピュータ解析した。

4. 研究成果

(1) 研究結果

Dual bath 水槽実験モデルの有用性: DB は SB に比べて初期インピーダンスが臨床に近似していた。心筋表面の焼灼傷の大きさに差はみられなかったが、DBの方がSBに比べて焼灼傷がより深部に達しており、インピーダンス変化値も大であった。BIP の安全性・有効性を評価する上で、DBは適した実験系であることが示唆され、これまで得られた指標 (数値など) の適用には慎重であることが必要と考えられた。

通電条件による焼灼効果: SEQ の心筋焼灼深度は浅く、BIP-4 と同等の深部焼灼効果を得ることはできなかったが、表面焼灼面積は同等であった。BIP-8 の心筋焼灼深度も BIP-4 に至ら

なかった。貫壁性焼灼傷の達成は BIP-4 で高かったが、同時に Pop も高率に観察された。SEQ では貫壁性焼灼傷および Pop は観察されなかった。また、焼灼深度および Pop 発生頻度は高周波出力と先端電極荷重に準じて増加し、通電標的部位の壁厚が厚くなると Pop 発生リスクは減少する傾向が見られた。

安全指標・焼灼効果判定の通電指標：Pop を伴った通電では生じなかった通電に比べてインピーダンスの変化値、微分極小値とも有意に大であった（図 2）。また、焼灼深度は心内膜側が心外膜側より大であり、心内膜側と心外膜側の焼灼深度を合算した総焼灼深度は時間積分値と正の相関を示した。インピーダンス経時変化を応用した時間微分値と時間積分値は Pop 発生予防と焼灼深度推定に応用可能であると考えられた。

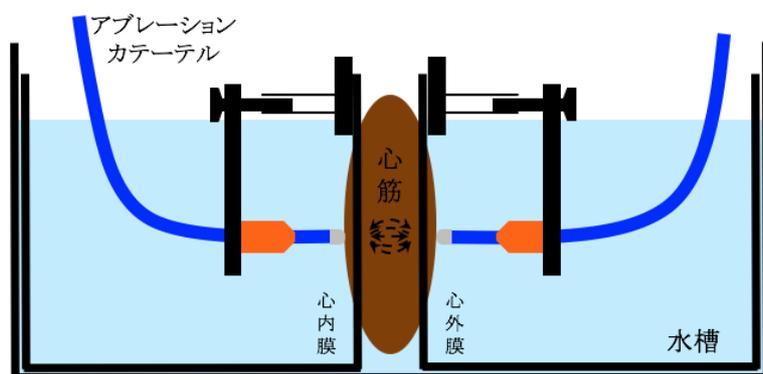
短時間通電の特徴：通電条件は低出力・長時間（L 群：30W-120 秒）と高出力・通常時間（H 群：50W-60 秒）とした。初期および通電終了時のインピーダンス値は両群とも同等であったが、微分平均値は L 群で H 群より低値であり、緩やかな下降線であった。心筋表面の焼灼傷サイズは心内膜面、心外膜面とも両群で差はなく、焼灼深度も同程度であった。Pop は H 群では観察されたが L 群では生じなかった。また貫壁性焼灼は H 群に比べて L 群で多く観察された。低出力・長時間条件での高周波通電法は安全かつ効果的であると思われた。

(2) 研究総括

BIP は UNIP に比べて深部心筋の不整脈起源を焼灼する効果が大きく、組織損傷（Pop など）の発生リスクは高まるが、通電条件（出力、通電時間、コンタクトフォースなど）の適正化を行うことで難治性不整脈例などに対して臨床導入が可能であると思われる。

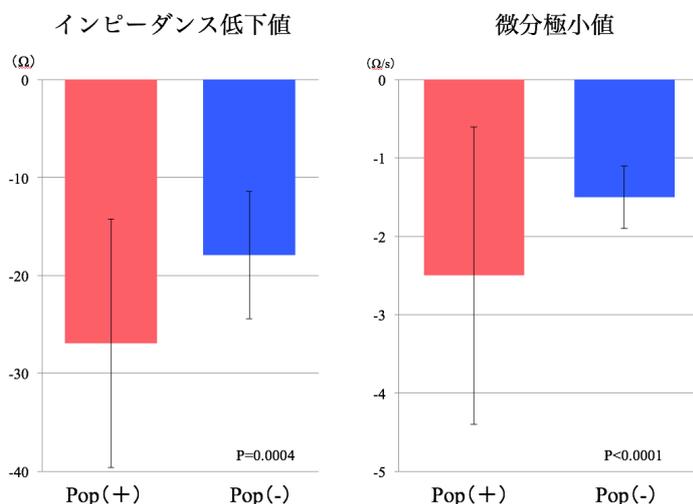
通電中の経時的インピーダンス変動を単位時間で微分して算出される微分極小値および微分平均値は Pop を回避するための安全指標の一つとなり得る可能性が考えられる。また、インピーダンス変動と総通電時間の積分値は焼灼深度を推定する焼灼効果判定の指標として応用できる可能性が考えられる。

図 1：Dual bath 水槽実験モデルを用いたバイポーラー通電法



(説明) 2つの小水槽で保持した心筋に2本のカテーテルを対面となるよう留置し、先端電極間で高周波通電を行う。カテーテルは電氣的に隔離された水槽内に配置されるため、ほぼ全ての高周波エネルギーは標的心筋を介して伝導する。

図 2：スチームポップ現象に伴うインピーダンス指標



(説明) スチームポップ現象 (Pop) を伴った通電では、伴わない通電に比べてインピーダンス低下値、微分極小値が大であった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

1. 齋藤修. 深部心筋より生じる不整脈を治療するためのバイポーラー高周波アブレーション: 焼灼効果と安全性の実験的検証. 新潟医学会雑誌. 2017;131(4): 227-241. 査読有
2. Chinushi M, Saitoh O, Watanabe J, Sugai A, Suzuki K, Hosaka Y, Furushima H. Electrode contact force-controlled bipolar radiofrequency ablation: Different effects on lesion size between dual and single bath preparations. Pacing and Clinical Electrophysiology. 2017;40(3): 223-231. 査読有 doi: 10.1111/pace.12993.
3. Chinushi M, Suzuki K, Saitoh O, Furushima F, Iijima K, Izumi D, Sato A, Sugai M, Iwafuchi M. Electrical stimulation based evaluation for functional modification of renal autonomic nerve activities induced by catheter ablation. Heart Rhythm. 2016;13(8): 1707-15. 査読有 doi: 10.1016/j.hrthm.2016.04.021.
4. 池主雅臣, 鈴木克弥, 齋藤修, 大矢佳奈, 飯嶋賢一, 佐藤光希, 和泉大輔, 古嶋博司. 血圧調整における左右腎交感神経興奮の役割 (実験モデルの神経電気刺激と高周波アブレーション). 心臓. 2016;48(6):608-16. 査読有

〔学会発表〕(計 21 件)

1. Osamu Saitoh, Ayaka Oikawa, Ayari Sugai, Hirotaka Sugiura, Akiko Sanada, Shinsuke Okada, Hiroshi Furushima, Masaomi Chinushi. Characteristics of the Lesions Created by Short-duration RF Application: Moderate-lesion on the Endocardial Surface and Dense-lesion Just below. 第 83 回日本循環器学会学術集会. 2019/3/31 (Yokohama)
2. 齋藤修, 及川綾花, 菅井綾里, 渡辺順也, 鈴木克弥, 古嶋博司, 池主雅臣. 交感神経興奮による心電図変化と心室不整脈 (実験モデルでの検討). 第 83 回日本循環器学会学術集会. 2019/3/30 (Yokohama)
3. 及川綾花, 齋藤修, 菅井綾里, 古嶋博司, 池主雅臣. 急速な高カリウム血症補正が心筋興奮性と心電図指標に与える効果 (実験モデルを用いた検証). 第 83 回日本循環器学会学術集会. 2019/3/30 (Yokohama)
4. Masaomi Chinushi, Hiroshi Furushima, Osamu Saitoh, Takashi Noda, Takashi Nitta, Yoshifusa Aizawa, Tohru Ohe, Takashi Kurita. Efficacy of Anti-tachycardia Pacing for Very Fast Ventricular Arrhythmias from Sub-analysis of NIPPON-storm Study. 第 83 回日本循環器学会学術集会. 2019/3/29 (Yokohama)
5. Hiroshi Furushima, Masaomi Chinushi, Osamu Saitoh, Takashi Noda, Takashi Nitta, Yoshifusa Aizawa, Tohru Ohe, Takashi Kurita. Underlying Heart Diseases and Patients' Characteristics Related Circadian Variation of Ventricular Arrhythmias' Onset: Sub-analysis from NIPPON-storm Study. 第 83 回日本循環器学会学術集会. 2019/3/29 (Yokohama)
6. Osamu Saitoh, Ayari Sugai, Junya Watanabe, Ayaka Oikawa, Hiroshi Furushima, Masaomi Chinushi. Proximal renal artery catheter ablation for the treatment of ventricular arrhythmia associated with enhanced sympathetic nerve activity. The 11th. Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. 2018/10/20 (Taipei, Taiwan)
7. Ayari Sugai, Osamu Saitoh, Junya Watanabe, Ayaka Oikawa, Hiroshi Furushima, Masaomi Chinushi. Ventricular arrhythmias developed in association with enhanced cardio-sympathetic activity; therapeutic results of Bepridil and its effects on autonomic nerve activity. The 11th. Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. 2018/10/20 (Taipei, Taiwan)
8. Ayari Sugai, Osamu Saitoh, Junya Watanabe, Ayaka Oikawa, Hiroshi Furushima, Masaomi Chinushi. Cooling temperature-dependent changes in the inducibility and therapeutic responses for ventricular arrhythmias in porcine myocardium. 第 65 回日本不整脈心電学会学術大会. 2018/7/13 (東京)
9. Osamu Saitoh, Junya Watanabe, Ayari Sugai, Hiroshi Furushima, Masaomi Chinushi. Electrophysiological Characteristics of the Therapy-resistant Ventricular Arrhythmias (VA): Developed in Hypothermic Condition. 第 82 回日本循環器学会学術集会. 2018/3/25 (Osaka)
10. Junya Watanabe, Osamu Saitoh, Ayari Sugai, Hiroshi Furushima, Masaomi Chinushi. Cooling Temperature Dependent Change in Myocardial Conduction and Repolarization; Biphasic Effects on Ventricular Arrhythmias. 第 82 回日本循環器学会学術集会. 2018/3/25 (Osaka)
11. Masaomi Chinushi, Osamu Saitoh, Junya Watanabe, Ayari Sugai, Hiroshi Furushima. Renal Sympathetic Nerve as a Therapeutic Target for Ventricular Arrhythmia; Electrical Nerve Stimulation and Radiofrequency Ablation in an Experimental Model. 第 82 回日本循環器学会学術集会. 2018/3/23 (Osaka)
12. Osamu Saitoh, Junya Watanabe, Ayari Sugai, Mika Sugai, Mitsuya Iwafuchi, Masaomi

- Chinushi. Electrical nerve stimulation (ENS) guided renal autonomic nerve ablation (Comparison of ENS-induced responses between at the onsite and remote distal sites of ablation). The 10th. Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. 2017/9/16 (Yokohama)
13. Junya Watanabe, Osamu Saitoh, Ayari Sugai, Masaomi Chinushi. Dose-dependent effects of Bepridil for the treatment of ventricular arrhythmias associated with enhanced cardio-sympathetic activity. The 10th. Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. 2017/9/15 (Yokohama)
 14. Osamu Saitoh, Junya Watanabe, Ayari Sugai, Katsuya Suzuki, Yukio Hosaka, Hiroshi Furushima, Masaomi Chinushi. Bipolar ablation using longer delivering time vs. higher energy: Gentle impedance decrement better for avoiding complications while obtaining similar lesion. 第 81 回日本循環器学会学術集会. 2017/3/19 (Kanazawa)
 15. 渡辺順也、齋藤修、菅井綾里、鈴木克弥、藤原直士、古嶋博司、池主雅臣. 低温負荷による不整脈基盤の誘導（低温療法模倣モデルを用いた検討）. 第 81 回日本循環器学会学術集会. 2017/3/19 (Kanazawa)
 16. Masaomi Chinushi, Osamu Saitoh, Junya Watanabe, Ayari Sugai, Katsuya Suzuki, Kenichi, Iijima, Akinori Sato, Daisuke Izumi, Hiroshi Furushima. Bepridil has a therapeutic effect for cardio-sympathetic activity-induced ventricular arrhythmia without affecting the baseline autonomic balance while preserving the hemodynamic responses by sympathetic stimulation. 第 81 回日本循環器学会学術集会. 2017/3/17 (Kanazawa)
 17. Masaomi Chinushi, Osamu Saitoh, Junya Watanabe, Ayari Sugai, Mika Sugai, Mitsuya Iwafuchi, Katsuya Suzuki, Kenichi, Iijima, Akinori Sato, Daisuke Izumi, Hiroshi Furushima. Arrhythmogenesis in enhanced renal autonomic nerve activity and therapeutic option of the proximal renal artery ablation for life-threatening ventricular arrhythmias. 第 81 回日本循環器学会学術集会. 2017/3/17 (Kanazawa)
 18. Osamu Saitoh, Junya Watanabe, Ayari Sugai, Katsuya Suzuki, Minoru Tagawa, Hiroshi Furushima, Masaomi Chinushi. Establishment of additional electrical parameters for safely and effectively performing bipolar radiofrequency ablation. Observations from an experimental study. The 9th. Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. 2016/10/14 (Seoul, Korea)
 19. Osamu Saitoh, Katsuya Suzuki, Kana Oya, Ayari Sugai, Junya Watanabe, Akiko Okuda, Hiroshi Furushima, Masaomi Chinushi. Different depth effects of bipolar catheter ablation between the endocardial and epicardial myocardium. Experimental study using contact-force controlled single and dual bath arrangements. 第 63 回日本不整脈心電学会学術大会 2016/7/17 (Sapporo)
 20. Masaomi Chinushi, Osamu Saitoh, Katsuya Suzuki, Ayari Sugai, Junya Watanabe, Kenichi Iijima, Akinori Sato, Daisuke Izumi, Hiroshi Furushima. Cervical Sympathetic Nerve (CSN) and Renal Autonomic Nerve (RAN) interventions and supplemental effects of Bepridil for the treatment of ventricular arrhythmias. 第 63 回日本不整脈心電学会学術大会 2016/7/15 (Sapporo)
 21. 齋藤修、渡辺順也、菅井綾里、鈴木克弥、古嶋博司、池主雅臣. Bipolar 高周波アブレーション治療を安全効果的に行う電気指標の構築. 第 36 回日本ホルター・ノンインベシブ心電学研究会. 2016/6/11 (大宮)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：

種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：池主 雅臣

ローマ字氏名：CHINUSHI, Masaomi

所属研究機関名：新潟大学

部局名：医歯学系

職名：教授

研究者番号（8桁）：40303151

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。