

令和 2 年 6 月 19 日現在

機関番号：32661

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K17068

研究課題名(和文)心静止に対するパーカッションペーシングの有効性の証明とその作用機序の解明

研究課題名(英文)Efficacy of precordial percussion pacing assessed in a cardiac standstill microminipig model and elucidation of its mechanism

研究代表者

和田 剛(WADA, Takeshi)

東邦大学・医学部・客員講師

研究者番号：70648170

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：マイクロミニピッグ心静止モデルに対するパーカッションペーシングの影響を胸骨圧迫および電氣的ペーシングの効果と比較した。パーカッションペーシングにより誘発された体血圧と脈圧の持続時間は電氣的ペーシングのそれらに匹敵し、伸展活性化チャネルの開口がその機序に寄与すると考えられた。次に、パーカッションペーシングのベプリジルで誘発した洞徐脈およびQT延長症候群モデルに対する効果を評価した。パーカッションペーシングは誘発電気活動と有効な体血圧を誘発し、致死性心室性不整脈を引き起こさないことが判明した。パーカッションペーシングを臨床現場で活用するためにはさらなる詳細な機序や有効な条件の解明が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

症候性徐脈性不整脈に対する機械的ペーシングはしばしば救急医療の現場においてすぐに治療することが困難な場合があり、簡便ですぐに開始できる心肺蘇生法の開発が求められている。一方で、パーカッションペーシングは心臓振盪のような致死性不整脈を引き起こすリスクが懸念されていた。本研究は、マイクロミニピッグ心静止モデルと薬剤誘発性洞徐脈およびQT延長症候群モデルに対するパーカッションペーシングの有効性と安全性を評価した。今回得られた結果は、パーカッションペーシングが症候性徐脈性不整脈に対する機械的ペーシングとの橋渡しとなるための重要な知見となることが期待できる。

研究成果の概要(英文)：The effects of precordial percussion pacing (PPP) were assessed in cardiac standstill microminipig model, and the results were compared with those obtained by cardiopulmonary resuscitation by standard chest compressions (S-CPR) and ventricular electrical pacing. Systemic pressure during S-CPR, PPP and ventricular electrical pacing were statistically similar. Activation of the non-selective stretch-activated channels may mediate some of the mechanophysiological effects of PPP. Next, the effects of PPP were assessed in bepridil-induced sinus bradycardia and long QT syndrome models. PPP triggered the ventricular electrical activity resulting in the development of aortic pressures. Meanwhile, PPP did not cause any lethal arrhythmias like commotio cordis in spite of the presence of excessive QT-interval prolongation. To better apply these findings to clinical emergency care, further study of PPP to elucidate more detailed mechanism and effective conditions may be warranted.

研究分野：循環器内科学

キーワード：心静止 心肺蘇生法 パーカッションペーシング マイクロミニピッグ 伸展活性化チャネル 薬物誘発性QT延長症候群 Mechanophysiology 虚血再灌流モデル

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。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

パーカッションペーシングとは、心静止時に物理的に胸壁に衝撃を与えることによって心室の自発的収縮を誘発させる手技のことである。AHA ガイドライン 2010 まで心肺蘇生法の一つとして記載されていたが、エビデンスが不十分なために現在心肺蘇生法としてほとんど施行されていない。研究者は、パーカッションペーシングは症候性徐脈性不整脈に対する機械的ペーシングで早期に治療することが困難な場合にすぐに開始できる心肺蘇生法となると考えた。本研究は、マイクロミニピッグ心静止モデルを用いてパーカッションペーシングの心血管系に対する影響を評価した。

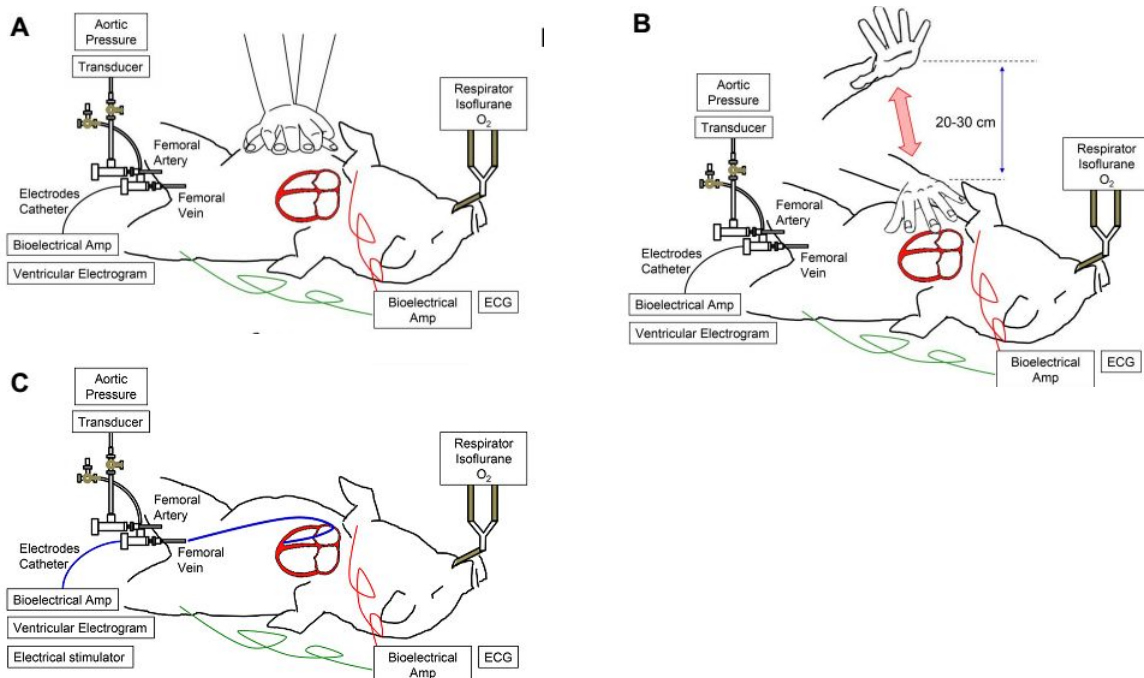
2. 研究の目的

パーカッションペーシングは胸壁の物理的的刺激により心臓の自発的な拍動を誘発すると考えられているが、その詳細な機序は不明であった。研究者は、マイクロミニピッグ心静止モデルを用いてパーカッションペーシングの有効性の証明と機序の解明を目的とした。次に、パーカッションペーシングの安全性を検討した。

3. 研究の方法

(1) パーカッションペーシングの有効性の証明と機序の解明

これまでの先行研究を踏まえて、マイクロミニピッグ心静止モデルを作製し胸骨圧迫法(下図 A)、パーカッションペーシング(下図 B)および電氣的ペーシング法(下図 C)で誘発された体血圧および電気活動を精密に同時に評価し、その心血管系に対する影響を評価した。さらに、進展活性化チャネル阻害薬である amiloride(40, 80 mg/kg)の投与下でパーカッションペーシングによる心室電気活動の誘発率を評価した。



(2) パーカッションペーシングの安全性の検討

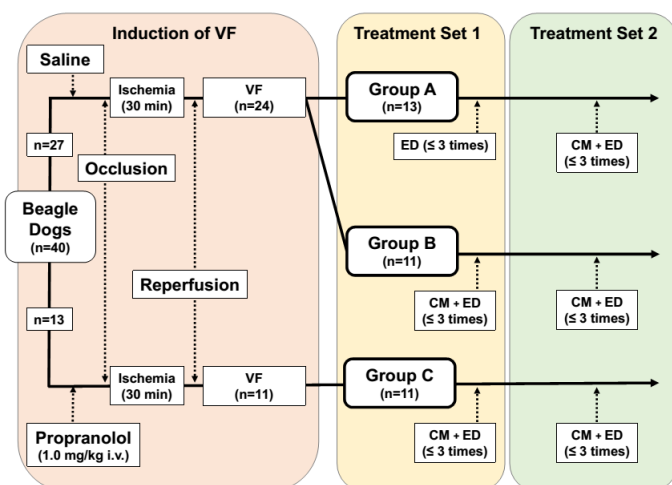
パーカッションペーシングのハロセン麻酔マイクロミニピッグにおけるベプリジルで誘発した洞徐脈およびQT延長症候群モデルに対するパーカッションペーシングの有効性と安全性を評価した。治療用量に相当する0.3 mg/kgとQT延長を誘発する3 mg/kgのベプリジルを累積的に経静脈的に投与しパーカッションペーシングの心室行動態に対する影響を評価した。

(3) 代替モデルの作製するための予備実験

マイクロミニピッグの房室結節をカテーテルアブレーション法で焼灼することで心静止モデルを確立したが、このモデルは心肺蘇生手技の中止により実験動物が死亡する。パーカッションペーシングの機序を詳細に解明するために、遮断薬である propranolol の投与下でのパーカッションペーシングの影響を検討していた。近年、動物愛護の「3Rの原則(Replacement, Reduction, Refinement)」に基づく使用動物数の削減のために、代替モデルを作製するための予備実験を行った。その1つとして、左前下行枝を虚血再灌流することで誘発した心室細動犬モデルにおける心肺蘇生に対する遮断薬の影響を評価した。

ビーグル犬を生理的食塩水投与群(グループA+B)とプロプラノロール前投与群(グループC)に分けた。それぞれのグループに開胸下で左前下行枝の近位部を30分間閉塞した後に再灌流することで心室細動を誘発し、生理的食塩水投与群をランダムに除細動群(electrical

defibrillation: ED) (グループ A) と開胸心臓マッサージ群(cardiac massage: CM) + 除細動群 (グループ B) に分けた。グループ A と C 群は開胸心臓マッサージ群を 2 分間行ったのちに、除細動を行った。心肺蘇生法を 3 回行った後に蘇生しなかった場合には、開胸心臓マッサージ群 + 除細動群を 3 回行った後、各グループの蘇生率を比較した。



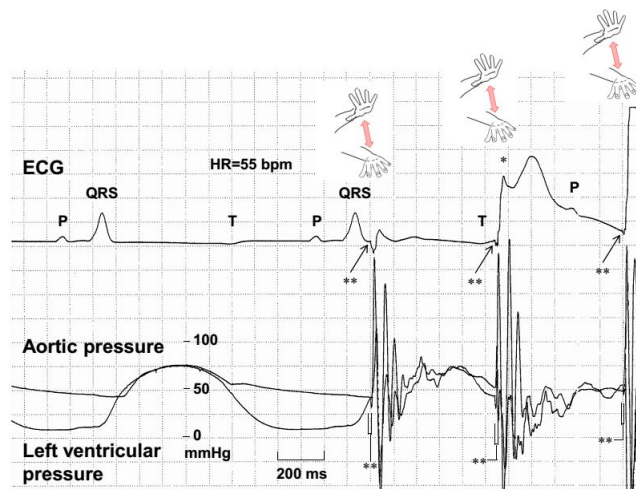
4. 研究成果

(1) パーカッションペーシングの有効性と機序

マイクロミニピッグ心静止モデルに対する各蘇生手技の心血管系に対する影響を評価した。胸骨圧迫法、パーカッションペーシングおよび電氣的ペーシング法により発生した収縮期および拡張期血圧の間に有意差を認めなかったが、脈圧の持続時間はパーカッションペーシング=電氣的ペーシング法>>胸骨圧迫法の順であった。次に誘発電気活動の発生機序の解明するために、進展活性化チャネル阻害薬である amiloride の投与下で心室電気活動の誘発率を評価した。Amiloride は用量依存性にパーカッションペーシングによる心室電気活動の誘発率を減少した。以上より、パーカッションペーシングによる心静止や症候性徐脈患者に対する治療効果は電氣的ペーシングに匹敵し、伸展活性化チャネルの開口がその心室電気活動の誘発に寄与すると考えられた。より詳細な機序を解明するためには、進展活性化チャネルを阻害する候補化合物の投与下での影響を評価する必要がある。

(2) パーカッションペーシングの安全性

ハロセン麻酔マイクロミニピッグに治療用量に相当する 0.3 mg/kg と QT 延長を誘発する 3 mg/kg のベプリジルを累積的に経静脈的に投与しパーカッションペーシングの心行動態に対する影響を評価した。パーカッションペーシングは洞徐脈と同等の体血圧を誘発した。さらに、薬剤誘発性 QT 延長症候群モデルにおいてパーカッションペーシング心臓振盪のような致死性不整脈を引き起こさなかった。以上より、パーカッションペーシングは心電図、侵襲的血圧測定などのモニタリングが利用できる場合、臨床的に重要なペーシング療法への架け橋として役立つ可能性が考えられた。パーカッションペーシングを臨床に応用するためには、さらなる有効な条件や安全性の検討が必要である。



(3) 心肺蘇生成功率に対する 遮断薬の影響

心室細動誘発後の最初の心肺蘇生法での蘇生成功率は、グループ A で 82%、グループ

Bで82%、グループCで8%であった。2回目の心肺蘇生法後の蘇生成功率は、グループAで100%、グループBで82%、グループCで62%であった。さらに、再灌流前と蘇生5分後における心室性不整脈を比較した。再灌流前と蘇生5分後におけるLown分類IV以上の心室性不整脈の数はグループAおよびBでわずかに減少したが、グループCでは再灌流前の期間と比較して蘇生後5分後において著しく増加した。以上から、電氣的除細動の前の心臓マッサージは心室細動の患者において急速な除細動よりも良好な結果が得られると考えられた。また遮断薬の存在は、蘇生後の血行動態と心室性不整脈が悪化する可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Wada Takeshi, Hagiwara-Nagasawa Mihoko, Yoshihara Katsunori, Nakazato Yuji, Lurie Keith G., Sugiyama Atsushi	4. 巻 82
2. 論文標題 Knocking the Chest as a “Bridge to Pacemaker”: Treatment of Bradyasystole by Percussion Pacing Reply	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 2446 ~ 2447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-0765	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Wada Takeshi, Ando Kentaro, Naito Atsuhiko T., Nakamura Yuji, Goto Ai, Chiba Koki, Lubna Nur Jaharat, Cao Xin, Hagiwara-Nagasawa Mihoko, Izumi-Nakaseko Hiroko, Nakazato Yuji, Sugiyama Atsushi	4. 巻 82
2. 論文標題 Sunitinib does not acutely alter left ventricular systolic function, but induces diastolic dysfunction	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Chemotherapy and Pharmacology	6. 最初と最後の頁 65 ~ 75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00280-018-3593-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Goto Ai, Sakamoto Kengo, Hagiwara-Nagasawa Mihoko, Kambayashi Ryuichi, Chiba Koki, Nunoi Yoshio, Izumi-Nakaseko Hiroko, Matsumoto Akio, Sugiyama Atsushi	4. 巻 142
2. 論文標題 Utilization of the chronic atrioventricular block cynomolgus monkey as an in?vivo model to evaluate drug interaction-associated torsade de pointes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 172 ~ 175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2019.12.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Nunoi Yoshio, Hagiwara-Nagasawa Mihoko, Kambayashi Ryuichi, Goto Ai, Chiba Koki, Wada Takeshi, Izumi-Nakaseko Hiroko, Matsumoto Akio, Watanabe Yoshinori, Sugiyama Atsushi	4. 巻 143
2. 論文標題 Characterization of microminipig as a laboratory animal for pharmacological study by analyzing bepridil-induced cardiovascular responses	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 56 ~ 59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2020.01.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Takeshi Wada, Mihoko Hagiwara-Nagasawa, Atsuhiko T. Naito, Yuji Nakazato and Atsushi Sugiyama
2. 発表標題 Impact of β -blocker pretreatment on the success rate of cardiopulmonary resuscitation.
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 和田 剛
2. 発表標題 心静止モデルにおけるパーカッションペーシングの有効性の証明とその機序の解明
3. 学会等名 順天堂大学浦安病院 第23回ハートセンターフォーラム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 1. 杉山篤, 和田剛, 長澤 (萩原) 美帆子, 神林隆一, 後藤愛, 千葉浩輝, 布井啓雄, 中瀬古 (泉) 寛子
2. 発表標題 心肺蘇生成功率に対する 遮断薬の影響
3. 学会等名 第4回J-ISCN年次学術集会 (国際心血管薬物療法学会日本部会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考