

令和 4 年 5 月 10 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08512

研究課題名(和文) 心筋深部より生じる心室不整脈の高周波通電法(冠灌流拍動心DualBathモデル)

研究課題名(英文) Radiofrequency ablation of ventricular arrhythmias arising from deep myocardium (coronary perfused beating hearts in the dual-bath experimental setting)

研究代表者

池主 雅臣 (Chinushi, Masaomi)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：40303151

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：冠動脈灌流によって拍動収縮する食用豚心筋切片モデルを用いて、心筋興奮(局所電位、興奮閾値)・工学電気指標(電流・電圧・インピーダンス)・超音波画像をモニターしながら高周波通電できる実験系を構築した。焼灼効率を向上には以下が有効と考えられた。Bipolar法を用いて通電を行う、一定通電時間を負荷して伝導加熱効果を活用する。イリゲーションカテーテルを用いた短時間通電は表層心筋が興奮回する可能性がある。安全性を担保する項目は以下であった。スチームポップを避けるために薄い心筋部位(<14mm)にはBipolar法での高出力負荷を避ける。通電中の総インピーダンス低下を20-25 ohmに留める。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医用工学の進歩によって不整脈起源の局在を視覚同定することが可能となったが、心筋表層起源とは異なり、深部心筋起源を安定焼灼する治療技術の開発は大きく遅れている。しかし心臓突然死の主要原因である重症心室不整脈(心室細動・心室頻拍)は深部心筋起源の場合が多く、現在も難治症例を多く経験する。今回の課題は臨床例の高周波アブレーション治療を模倣した実験環境を構築して行い、心筋焼灼に関わる複数因子を網羅的に設定して有効性と安全性に優れた通電条件を検証した。深部起源の重症不整脈の治療は、救命、自立した社会復帰、医療経済などの複数観点から重要かつ有益で、医療現場と地域社会の要求に合致した成果と考えている。

研究成果の概要(英文)：Using an experimental model of porcine myocardium that beat and contract with coronary perfusion, we constructed an experimental system in which radiofrequency ablation can be performed while monitoring myocardial excitation (local potential, excitation threshold and electrocardiogram), delivering electrical parameters (current, voltage, and impedance), and ultrasound imaging information.

The following approaches were considered effective in improving ablation efficiency; (1) use of the Bipolar ablation method, and (2) appropriately long application time for maximizing the conduction heating effect. Short-time application using irrigation catheter may restore the excitation of superficial myocardium. Important items to ensure safety were as follows; (1) avoid high power energy delivered by Bipolar ablation method for thin myocardial areas to prevent steam-pop, and (2) limit total impedance drop during ablation within 20-25 ohm

研究分野：循環器内科

キーワード：高周波アブレーション 不整脈

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 心室不整脈が繰り返す重症例では、植込み型除細動器治療に限界があり、薬物療法の効果も十分ではないため、高周波カテーテルアブレーションが救命の切り札となる。しかし心筋深部から生じる心室不整脈に対する高周波カテーテルアブレーションの効果はなお限定的である。

(2) 深部心筋を焼灼するための通電モードの工夫(Bipolar モード、Sequential モード、Simultaneous モード)が提唱されているが、過剰通電でスチームポップが生じると心筋断裂による致命的合併症が生じる。

(3) 深部心筋に安定した焼灼傷を形成するための通電方法、スチームポップを回避するための安全指標の構築が、重症心室不整脈症例の救命・自立した社会復帰のために急がれる背景があった。

### 2. 研究の目的

(1) 臨床治療に準じた通電実験環境を構築する。すなわち、通電エネルギーは水槽溶液へ過剰短絡することなく、標的心筋に適切に照射される。拍動収縮する心筋切片モデルで、通電焼灼傷を心筋興奮(局所電位、興奮閾値、興奮伝搬)・工学電気指標(電流・電圧・インピーダンス)と共に検証できる。

(2) 主要3項目(出力・通電時間・カテーテル接触圧)の可変因子を適正化することで、深部心筋焼灼に適した通電モードの構築を行う。

(3) 高周波通電中の指標(インピーダンス、回路電流・電圧、心筋内温度、標的心筋壁厚)を用いて、高周波アブレーションの重篤合併症であるスチームポップを回避する安全指標の構築を行う。

### 3. 研究の方法

(1) 近隣する食肉センターで処置直後の食用豚心臓を購入して、冠動脈に心筋保護液を注入した。冷蔵管理で1時間以内に実験室に移送して心筋標本を作製し、Tyrode 液(37℃)を灌流して自己心拍の再開を得た。ペーシング電極と記録電極を装着してDual bathモデルに固定した。Bipolar モードは心内膜側と心外膜側の2本のイリゲーション型アブレーションカテーテル間で通電を行った。Unipolar モード、Sequential モード、Simultaneous モードは、Dual bathの各チャンバーに留置するアブレーションカテーテル(イリゲーション型またはノンイリゲーション型)と対極板間で通電を行った(図A)。アブレーションカテーテルの接触荷重は独自開発したコンタクトゲージを用いて任意調節した。

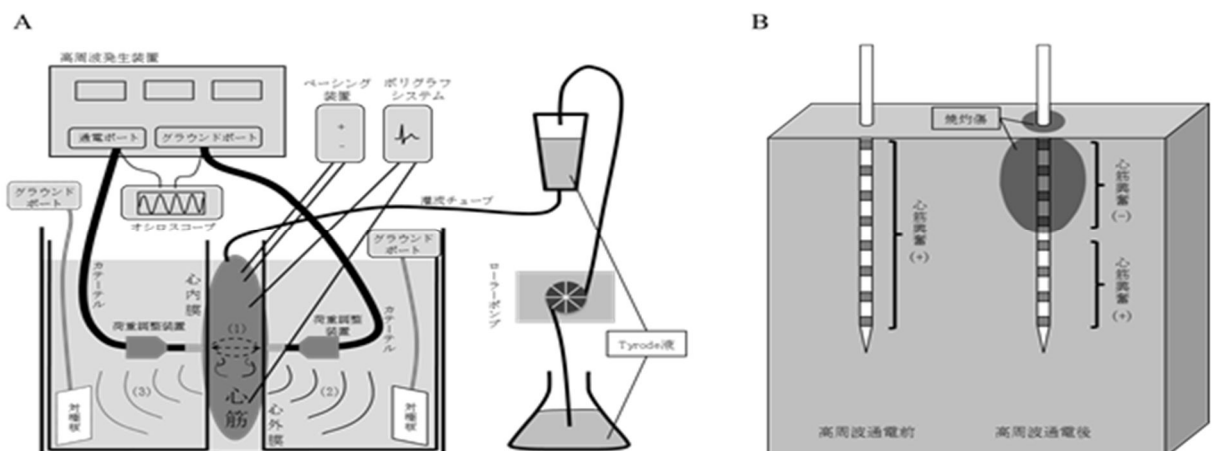
(2) 通電回路にはオシロスコープを組み込み、通電中の電圧・電流・抵抗・温度を継続的にモニターする事ができるように設定した。心電図電極・カテーテル電極・多極針電極から得られる電位情報は、ポリグラフ表示と共に解析コンピュータに取り込んだ。多極針電極で心表面から深層にかけて局所電位高と刺激閾値を測定した(図B)。通電直後と40分後の測定で心筋興奮に対する効果を評価した。通電中の心筋断面変化はビデオカメラに記録して、焼灼傷の形成過程・スチームポップの発症機転を解析した。焼灼傷の大きさ(表面と深度)形状は、電子キャリパーとデジタルカメラで評価した。課題は所属施設の動物実験倫理委員会の承認の基に施行した。

### 4. 研究成果

(1) 臨床例の高周波アブレーションを模倣した実験系を構築した。従来から用いられてきた実験系(Single bathモデル)はアブレーションカテーテルと標的心筋が同一水槽内に配置されるため、高周波電流の一部は心筋を介することなく溶液内を短絡伝導する。臨床例の治療では2つの電極(アブレーションカテーテルと対極板、または2本のアブレーションカテーテル)は隔てた部位(心腔内と皮膚、左心室と右心室など)に留置されるため、高周波電流の大半は標的心筋を貫通する。申請者は、アブレーションカテーテルと心筋が異なる水槽に配置されるDual bathモデルを独自開発した。Dual bathモデルはSingle bathモデルよりも心筋に負荷される電圧が高く、焼灼傷は深部に達した。自発興奮と収縮が停止している摘出心筋を用いる実験系も従来法の問題点であった。すなわち従来法では不整脈治療に重要な心筋興奮(伝導・興奮閾値など)を評価することができなかった。申請者は冠動脈灌流で自発興奮を再開させた心筋をDual bathモデルに導入する方法で、心筋興奮と組織構造に対する高周波通電効果を同時評価できる実験系を構築した。

(2) 興奮再伝導を生じない安定焼灼を得るための通電モードの構築を行った。心筋深部を焼灼する方法として以下が有効であった。Bipolar モードは Sequential モード、Simultaneous モード、Unipolar モードに比べて深く心筋焼灼を行うことができ、これは心筋内の電流分布がより密になる事によると考えられた。ノンイリゲーションカテーテルでは、カテーテル先端温度の過剰上昇を防ぐ安全機構によって高出力通電を行う事が出来ないが、カテーテル内を生理食塩水で還流するイリゲーションカテーテルを用いることで高出力通電を行うことが出来るようになった。このため深部心筋焼灼効果はノンイリゲーションカテーテルよりもイリゲーションカテーテルで優れていた。しかしイリゲーションカテーテルでは表層下の心筋に過剰温度上昇が生じる可能性があり注意を要する。厚い心室筋(17 - 18 mm)に貫壁性焼灼傷を作成する効果について、通電時間とカテーテル接触荷重がどのように関わるかについて検証した。Bipolar モードを用いた 50W 通電を、通電時間 60 秒 + カテーテル接触荷重 20 g の A 法と通電時間 120 秒 + カテーテル接触荷重 30 g の B 法で比較した。貫壁性心筋焼灼は A 法では 17-25%に留まったが、B 法では 95%以上で達成された。同一出力設定にあっても、通電時間の延長またはカテーテル接触荷重の調整によって心筋深部を焼灼できることが示されたが、同時に合併症のリスクが高くなる事も示された。イリゲーションカテーテルを用いた高出力短時間通電法の焼灼効果について、Unipolar モードを用いて検証した。出力 40W + カテーテル接触荷重 10 g の条件で、通電時間 15 秒の C 法と通電時間 40 秒の D 法で比較を行った。この検討では焼灼傷サイズの肉眼的評価に加えて、刺激興奮閾値の評価も行った。通電直後では C 法と D 法の双方において心筋表層から深部にかけての心筋興奮が消失したが、40 分経過後に再評価を行うと D 法で焼灼した心筋は表層の心筋興奮が消失した状態を維持できていたが、C 法で焼灼した心筋では表層心筋の再興奮が観察された。この現象はイリゲーション還流による表層心筋の不十分加熱が原因と考えられ、イリゲーションカテーテルで安定した心筋焼灼を得るためには、高周波電磁波による加熱効果とイリゲーション還流液による冷却効果のバランスを考慮する必要があることが示された。

(3) Bipolar 通電中のスチームポップを回避する安全指標を構築した。高周波通電は、心筋自体から生じる熱(抵抗加熱)と過熱された周囲心筋からの熱伝導(伝導加熱)で凝固壊死を誘導する。イリゲーションカテーテル接触面の心筋は血流とイリゲーション灌流液から冷却が得られるが、心筋深部は冷却効果が得られにくく、組織温度が沸点を超えるとスチームポップが発生して心筋破裂等の重大合併症が生じる。スチームポップ発症と深部心筋焼灼効果は対峙する関係にある。すなわち深部心筋焼灼を追及して高出力長時間通電を行うとスチームポップのリスクが高くなり、スチームポップを避けるために低出力短時間通電を選択すると心筋深部を焼灼する事は出来ない。今回の研究で Bipolar モードを用いた 50W 通電を、通電時間 60 秒 + カテーテル接触荷重 20 g の A 法で行った際のスチームポップ発症率は 15%前後であったのに対し、通電時間 120 秒 + カテーテル接触荷重 30 g の B 法でのスチームポップは 50%前後に達した。Unipolar モードの研究ではスチームポップが生じる通電はインピーダンス低下が大きいとされるが、Bipolar モードで同様の指標を用いることが出来るか、またそのカットオフ値を如何に設定すべきか明確にされていない。今回の研究では Bipolar モードのインピーダンス低下は Unipolar モードに比して大きく、かつ速い事を観察した。Bipolar モードでは通電中の総インピーダンス低下を 20 - 25 ohm に留める事が重要であった。同様に総インピーダンス変化率(-22.5%以内)、最小インピーダンス値に制限を加える事もスチームポップ予防に有用であると考えられた。また Bipolar モードを用いる場合は、標的心筋に一定の厚さ(14 mm 以上)があることを確認してから施行する事が安全面からは重要であることが示された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Saitoh O, Oikawa A, Sugai A, Chinushi M.	4. 巻 Dec;31(12)
2. 論文標題 Impedance decrement indexes for avoiding steam-pop during bipolar radiofrequency ablation: An experimental study using a dual-bath preparation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Cardiovasc Electrophysiol .	6. 最初と最後の頁 3302-3310
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jce.14764.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Chinushi M, Saitoh O, Sugai A, Oikawa A, Watanabe J, Furushima H	4. 巻 Jan; 17(1)
2. 論文標題 Enhanced arrhythmogenic potential induced by renal autonomic nerve stimulation: Role of renal artery catheter ablation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heart Rhythm	6. 最初と最後の頁 133-141
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.hrthm.2019.07.029.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Chinushi M, Saitoh O.	4. 巻 Jan;15(1)
2. 論文標題 Excitation Recovery on the Surface Myocardium After Shorter but Not Nominal Time Radiofrequency Application Using an Open Irrigation Catheter	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circ Arrhythm Electrophysiol	6. 最初と最後の頁 e010392
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/CIRCEP.121.010392.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 齋藤 修、及川 綾花、菅井 綾里、池主 雅臣
2. 発表標題 Steam-pop induced Central or Surface Myocardial Disruption during Bipolar Radiofrequency Catheter Ablation
3. 学会等名 第85回日本循環器学会総会（2021/3/26-28）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤 修、及川 綾花、菅井 綾里、池主 雅臣
2. 発表標題 Impedance Monitoring for Predicting Steam-pop: An Experimental Study of Bipolar Radiofrequency Ablation Using a Dual-bath Preparation
3. 学会等名 第85回日本循環器学会総会 (2021/3/26-28)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Saitoh O, Chinushi M
2. 発表標題 Lesion Characteristics Created by Short- and Nominal-time of RF Application: Requirement of Appropriate Application Time for Stable Lesions
3. 学会等名 第84回日本循環器学会総会 (2020/7/30-8/2)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Saitoh O, Kasai T, Fuse K, Furushim H, Chinushi M
2. 発表標題 Impedance decrement represents intramyocardial temperature (IT) and myocardial degeneration in bipolar radiofrequency (RF) ablation
3. 学会等名 第86回日本循環器学会総会 (2022/3/11-13)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Chinushi M, Saitoh O, Kasai T, Fuse K, Furushim H
2. 発表標題 Difference in the Myocardial Excitation Recovery between Shorter and Nominal Time Radiofrequency Application
3. 学会等名 第86回日本循環器学会総会 (2022/3/11-13)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 笠井琢充、齋藤修、布施亨伍、橋本海弥、上村準人、林尋、横山悠里、畠山杏子、佐藤佳歩、池主雅臣
2. 発表標題 インピーダンスモニタリングから推定する至適心筋焼灼温度
3. 学会等名 第2回日本不整脈心電学会 関東甲信越支部地方会 (2022/1/15)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 布施亨伍、笠井琢充、齋藤修、橋本海弥、上村準人、林尋、横山悠里、畠山杏子、佐藤佳歩、池主雅臣
2. 発表標題 通電時間とカテーテルコンタクトの効果
3. 学会等名 第86回日本循環器学会総会 (2022/3/11-13)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齋藤修、笠井琢充、布施亨伍、及川綾花、池主雅臣
2. 発表標題 バイポーラ高周波通電におけるインピーダンスモニタリング。心筋内温度とスチームポップ回避
3. 学会等名 2021年日本不整脈心電図学会総会 (2021/9/24)
4. 発表年 2021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
研究分担者	齋藤 修  (Saitoh Osamu)  (40752457)	新潟大学・医歯学系・講師    (13101)	

#### 7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------