

令和 4 年 6 月 15 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：19K08574

研究課題名(和文) 低体温不整脈の発症予知と緊急治療法の構築(冠動脈灌流拍動心筋モデルでの検証)

研究課題名(英文) Electrophysiological characteristics of ventricular arrhythmias developed in hypothermic conditions.

研究代表者

齋藤 修 (Saitoh, Osamu)

新潟大学・医歯学系・講師

研究者番号：40752457

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)：低体温に伴って生じる不整脈基盤の電気生理学的特徴および不整脈の興奮特性を解明するため食用ブタ心臓を用いて基礎実験を行った。

本研究では、心筋温度低下(37、32、28℃)に伴い興奮自動能抑制、伝導遅延、再分極延長、貫壁性再分極不均一性の増大、ペーシング刺激閾値の上昇、心収縮力の低下が観察された。またプログラム刺激では心室不整脈が28℃で最も頻りに誘発された。重度低体温に伴う心室細動は除細動閾値が上昇し、主周波数およびパワー値が低下していた。

重度低体温で生じる心室不整脈はリエントリー性が考えられ、心室細動ではさまざまな波長をもつ興奮波の混在が治療抵抗性の要因である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

雪山遭難、海難事故などで生じる低体温不整脈が治療抵抗性を示す機序を解明するため低体温環境を再現して基礎実験を行った。本研究では食用ブタ心臓モデルを用い、心電図指標および心室不整脈の周波数解析から心筋温度低下に伴って形成される不整脈基盤の電気生理学的特徴、心室不整脈の興奮特性(周波数、パワー値)を明らかにし、低体温で生じる心室細動が治療抵抗性を示す要因を見出した。これらの知見は重症低体温症例の救命と自立性の高い社会復帰の実現、低体温療法の安全性向上に貢献するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：This study was performed to clarify hypothermia arrhythmias' electrophysiological and excitatory characteristics using the porcine heart model.

The main findings of this study were as follows; suppressed automaticity, slowed conduction, prolonged repolarization, more heterogeneous distribution of repolarization, higher pacing stimulus threshold and reduced cardiac contraction were observed as myocardial temperature decreased (37, 32, 28℃). In addition, ventricular arrhythmias were most frequently induced at 28℃ by programmed electrical stimulation. Ventricular fibrillation in advanced hypothermia was accompanied by an increased defibrillation threshold and decreased dominant frequency and power.

These results seemed to be characterized as therapy-resistant ventricular arrhythmias in the advanced hypothermic condition.

研究分野：循環器生理

キーワード：低体温 不整脈

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

我が国はその立地・気候条件から、山・水・雪に関連した不幸な事故が毎年発生しており、山岳遭難、水難事故、除雪作業事故などに起因する偶発的な重度低体温症(28℃以下)では、致死性不整脈(低体温不整脈)を生じる可能性がある。

一方、心肺蘇生に成功した症例などを対象とした体温管理法(32-36℃)は、良好な神経学的転帰に寄与するとして推奨されている。安全な治療法として確立されているが、施行中に不整脈を生じる症例が経験される。

低体温で生じる不整脈は薬物療法・除細動通電に抵抗性であることが知られていることから発生を的確に予知し、効果的な治療を行うことが救命の観点から重要である。

心筋温度低下の進行によって生じる不整脈基盤の成り立ち、発生する不整脈の電気生理学的機序を明らかにすることは、低体温不整脈の予知および効果的な治療法の選択、より安全な体温管理法の施行する上で重要となるが、系統立った研究が十分行われていない。

### 2. 研究の目的

低体温に曝露された心筋組織に生じる心室不整脈発症基盤の電気生理学的特徴および治療介入の効果を明らかにするため、以下についての実験的検証を目的とした。

(1) 3つの目標温度(正常体温:37℃、軽度低体温:32℃、高度低体温:28℃)での、脱分極・再分極パラメータを含む電気生理学的指標と心室不整脈誘発性。

(2) 低体温条件下での治療抵抗性不整脈発生基質の特性の解明と治療介入(除細動エネルギーおよび抗頻拍ペーシング)の効果。

### 3. 研究の方法

近隣の食肉センターで処置直後の食用ブタ心筋を心筋保護液で処置した。実験室に移送後、速やかに右心室切片を作製し、冠動脈から37℃に加温したTyrode液(NaCl = 129.0 mmol/L, KCl = 0.9 mmol/L, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> = 0.9 mmol/L, NaHCO<sub>3</sub> = 20 mmol/L, CaCl<sub>2</sub> = 1.8 mmol/L, MgSO<sub>4</sub> = 0.5 mmol/L and glucose = 5.5 mmol/L, buffered with 95% O<sub>2</sub> and 5% CO<sub>2</sub>, at 37℃)を灌流して再拍動を得た。ペーシング用電極2本を心基部に刺入し、四肢誘導心電図電極を装着した。心筋中央部には貫壁性8極針電極(電極間隔1mm)を15mm間隔で3本刺入し、心収縮に伴う牽引力を検出するセンサーを心尖部に接続した。

心筋状態が安定した後、37℃(正常温度)における心電図パラメータ、心収縮力、不整脈誘発性を検証した。その後、灌流液温度を順次低下させて、心筋目標温度(軽度低体温:32℃、高度低体温:28℃)で20分灌流した後に37℃と同じ評価項目を評価した。心収縮力はストレーンゲージを用いて牽引力を荷重に変換し、37℃を基準に相対値で算出した。なお、本研究は新潟大学動物実験倫理委員会の承認のもとに実施した。

#### (1) 電気生理学的指標

プログラム刺激装置を用いて100拍/分のペーシングを行い、刺激閾値、伝導指標(刺激-QRS時間、QRS幅)、再分極指標(QT時間、有効不応期)を測定した。有効不応期は基本刺激周期600ms(ERP600)と400ms(ERP400)で測定した。また貫壁性針電極から心内膜側、深層部、心外膜側におけるActivation recovery interval(ARI)を算出し、再分極指標および貫壁性再分極不均一性の指標として用いた。

#### (2) 心室不整脈の誘発性と興奮特性

ペーシングを停止して自発心拍を3分間計測して興奮自動能を算出した後に不整脈誘発性を検証した。単発期外刺激法から行き、2連発期外刺激法、連続刺激法(150-250ppm)の順に施行した。不整脈が誘発された場合は、30秒経過したのち不整脈に応じて回復処置を行った。すなわち、心室細動であった場合は10Jから除細動通電を開始して除細動が確認されるまでエネルギーを上昇させた(20、30、50J)。心室頻拍であった場合は頻拍周期より20-60ppm速い抗頻拍ペーシング(ATP)を行い、リズム回復が得られない際は心室細動と同様の手法で頻拍停止を図った。それぞれ心室不整脈が停止に至った手法およびエネルギーを定性・定量評価した。

#### (3) 心室不整脈の興奮特性

誘発された心室不整脈は専用コンピュータシステムにデジタル記録(サンプリング周波数:1kHz)した。生理学的解析ソフトBIOMASを用いてオフラインで連続Wavelet変換(Mother wavelet: Gabor wave)を行い、主周波数(DF)および時間-周波数積分パワー値(ITFP)を算出した。

### 4. 研究成果

#### (1) 研究結果

低体温に伴う電気生理学的指標の変化

心筋温度低下に伴って興奮自動能は抑制され、心電図からみた脱分極指標(刺激-QRS時間、QRS幅)および再分極指標(QT時間、有効不応期、ARI)はいずれも延長した。貫壁性再分

極指標のバラツキ(ARI-d)は温度低下に伴い増大した。またペースング刺激閾値は上昇し、心収縮力の低下がみられた(表1)。

#### 心室不整脈誘発性

プログラム刺激で誘発された心室不整脈(心室頻拍、心室細動)は37の約50%、32で約30%、28では約65%に観察され、体温管理療法の目標温度域での心室不整脈誘発数が最も低かった。心室細動は28で最も頻回にみられた(表2)。

#### 低体温心室不整脈の特徴と治療介入効果

低体温で誘発された心室細動では不整脈停止(除細動)に高エネルギーを要する不整脈がみられ、臨床例と同様に治療抵抗性の傾向を示した。また温度低下に伴って心室不整脈のDFは低下し、ITFPは減弱していた(図1)。

#### (2) 研究総括

低体温で生じる電気生理学的特徴は興奮伝導遅延と不均一な不応期延長であり、不整脈基盤形成に関与していると考えられる。また、重度低体温で生じる心室不整脈はリエントリーが強く疑われ、さまざまな波長の興奮波混在が治療抵抗性の主たる要因である可能性が示唆された。

表1: 電気生理学的特徴

Table I. Electrical Parameters at the Three Measurement Temperatures

	37 °C	32 °C	28 °C	Temperature differences ANOVA	37 °C versus 32 °C	37 °C versus 28 °C	32 °C versus 28 °C
Spontaneous beats (bpm)	75 ± 17	56 ± 18	48 ± 22	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.004
St-QRS interval (ms)	31 ± 9	40 ± 11	47 ± 13	< 0.001	0.001	< 0.001	0.001
QRS width (ms)	70 ± 21	86 ± 23	106 ± 28	< 0.001	0.001	< 0.001	< 0.001
QT interval (ms)	330 ± 34	390 ± 35	419 ± 33	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.009
ERP600 (ms)	235 ± 26	317 ± 23	360 ± 29	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
ERP400 (ms)	214 ± 16	274 ± 15	310 ± 14	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Pacing threshold (V)	0.68 ± 0.24	0.93 ± 0.35	1.25 ± 0.59	< 0.001	0.007	0.003	0.007
Myocardial contraction (%)	100	85 ± 11	82 ± 17	0.001	0.001	0.006	0.391

Values are mean ± SD. St-QRS interval indicates interval from stimulus to QRS onset; ERP600 and ERP400, effective refractory interval measured at the basic pacing cycle length of 600 and 400 ms, respectively; and ANOVA, analysis of variance.

(説明) 心筋温度低下に伴って興奮自動能(Spontaneous beat)と心収縮力(Myocardial contraction)は低下し、興奮伝導指標(St-QRS interval、QRS width)と再分極指標(QT interval、ERP600、ERP400)は延長した。また、ペースング刺激閾値(Pacing threshold)は上昇した。

表2: 誘発された心室不整脈

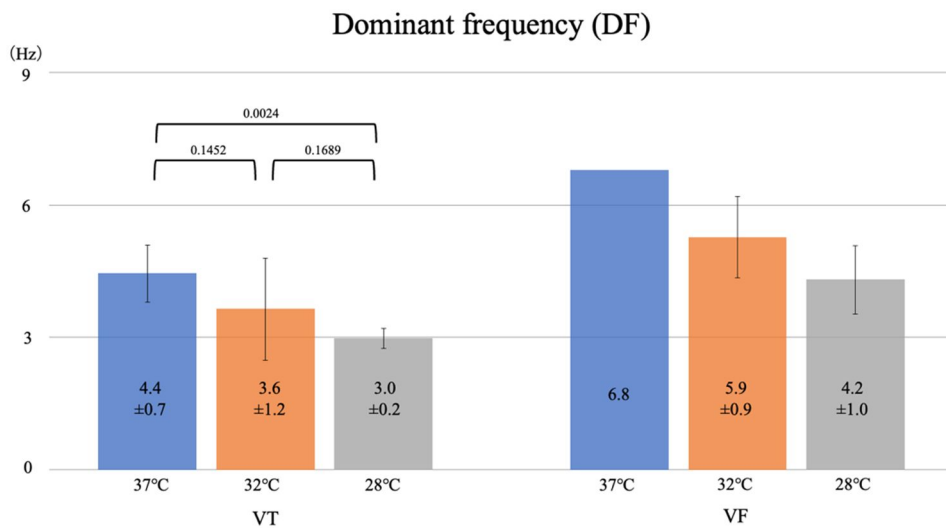
Table III. Inducibility of Ventricular Arrhythmias and Final Intervention for Termination

Experimental No.	37 °C	32 °C	28 °C
1	VT (DC: 10 J)		
2			VF (DC: 50 J)
3			VF (DC: 30 J)
4	VT (ATP)	VT (ATP)	VF (DC: 20 J)
5			
6			
7	VF (DC: 20 J)		VF (DC: 10 J)
8	VT (DC: 20 J)	VT (DC: 10 J)	VT (DC: 20 J)
9			VF (DC: 20 J)
10		VF (DC: 20 J)	
11	VT (ATP)		VT (DC: 10 J)

Final intervention for termination of the arrhythmias is shown in the closed parenthesis. ATP indicates anti-tachycardia pacing; and DC, direct current shock.

(説明) 心室不整脈(心室頻拍:VT、心室細動:VF)は37の約50%、32で約30%、28では約65%で誘発された。VFは28で最も誘発され、一部の不整脈では調律回復に高エネルギーを要した。

図 1：低温不整脈の主周波数



(説明) 誘発された心室不整脈の主周波数 (DF) は心室頻拍 (VT) と心室細動 (VF) のいずれも温度低下に伴って低下した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6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 Osamu, Watanabe Junya, Sugai Ayari, Oikawa Ayaka, Sugai Mika, Chinushi Masaomi	4. 巻 61
2. 論文標題 Bepriidil Inhibits Premature Ventricular Complexes Induced by Cardio-Sympathetic Nerve Stimulation in a Canine Experimental Model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 338 ~ 346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.19-494	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 Masaomi, Furushima Hiroshi, Saitoh Osamu, Noda Takashi, Nitta Takashi, Aizawa Yoshifusa, Ohe Tohru, Kurita Takashi	4. 巻 43
2. 論文標題 Patient by patient basis anti tachycardia pacing for fast ventricular tachycardia with structural heart diseases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pacing and Clinical Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 983 ~ 991
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pace.13980	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 Saitoh Osamu, Watanabe Junya, Oikawa Ayaka, Sugai Ayari, Furushima Hiroshi, Chinushi Masaomi	4. 巻 60
2. 論文標題 Therapy-Resistant Ventricular Arrhythmias Developed More Often in Advanced Than in Therapeutic Mild Hypothermic Condition	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 1161 ~ 1167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.18-711	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 Masaomi, Saitoh Osamu, Sugai Ayari, Oikawa Ayaka, Watanabe Junya, Furushima Hiroshi	4. 巻 17
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 Masaomi, Saitoh Osamu, Furushima Hiroshi, Aizawa Yoshifusa, Noda Takashi, Nitta Takashi, Ohe Tohru, Kurita Takashi	4. 巻 37
2. 論文標題 Anti tachycardia pacing for non fast and fast ventricular tachycardias in individual Japanese patients: From Nippon storm study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Arrhythmia	6. 最初と最後の頁 1038 ~ 1045
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/joa3.12572	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 Masaomi, Saitoh Osamu	4. 巻 15
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 Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 -
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10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Osamu Saitoh, Ayaka Oikawa, Ayari Sugai, Akiko Sanada, Shinsuke Okada, Hiroataka Sugiura, Hiroshi Furushima, Masaomi Chinushi
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 The 84th. Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Osamu Saitoh, Ayaka Oikawa, Ayari Sugai, Junya Watanabe, Hiroshi Furushima, Masaomi Chinushi
2. 発表標題 Therapeutic Effects of Bepridil and Verapamil for Premature Ventricular Complexes Induced During the Enhancement of Cardio-sympathetic Nerve Activity
3. 学会等名 The 84th. Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Osamu Saitoh, Ayaka Oikawa, Ayari Sugai, Masaomi Chinushi
2. 発表標題 Impedance monitoring for predicting steam-pop: an experimental study of bipolar (BIP) radiofrequency (RF) ablation using a dual-bath preparation
3. 学会等名 The 85th. Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Osamu Saitoh, Ayaka Oikawa, Ayari Sugai, Masaomi Chinushi
2. 発表標題 Steam-pop-induced surface or extensive myocardial disruption during bipolar radiofrequency catheter ablation
3. 学会等名 The 85th. Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤修, 及川綾花, 菅井綾里, 古嶋博司, 池主雅臣
2. 発表標題 高周波カテーテルアブレーション(短時間通電による焼灼傷の特徴)
3. 学会等名 第39回 日本ホルター・ノンインベシブ心電学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ayari Sugai, Osamu Saitoh, Ayaka Oikawa, Junya Watanabe, Hiroshi Furushima, Masaomi Chinushi
2. 発表標題 Balanced and unbalanced augmentation of sympathetic nerve activity and its correlation to specific ECG features in cardiovascular diseases
3. 学会等名 12th. Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Osamu Saitoh, Ayaka Oikawa, Ayari Sugai, Masaomi Chinushi
2. 発表標題 Intra-cardiac echocardiogram-guided radiofrequency catheter ablation for more safe and effective outcomes: Observations from an experimental study
3. 学会等名 Annual meeting of the Japanese Heart Rhythm Society 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Osamu Saitoh, Takumi Kasai, Kyogo Fuse, Hiroshi Furushima, Masaomi Chinushi
2. 発表標題 Impedance Decrement Represents Intramyocardial Temperature (IT) rather than Myocardial Degeneration in Bipolar Radiofrequency (RF) Ablation
3. 学会等名 The 86th. Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masaomi Chinushi, Osamu Saitoh, Kyogo Fuse, Takumi Kasai, Hiroshi Furushima
2. 発表標題 Difference in the Myocardial Excitation Recovery between Shorter and Nominal Time Radiofrequency (RF) Application
3. 学会等名 The 86th. Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年 2022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	池主 雅臣  (Chinushi Masaomi)  (40303151)	新潟大学・医歯学系・教授    (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
---------	---------