

令和元年6月17日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K13042

研究課題名(和文) 植え込み型除細動器のショック治療において成功率の高い除細動を行うには？

研究課題名(英文) Improve an efficacy of defibrillation therapy by implantable cardioverter defibrillator

研究代表者

近藤 祐介 (Kondo, YUSUKE)

千葉大学・大学院医学研究院・特任助教

研究者番号：90771858

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)：慢性心不全症例は、心室性不整脈のハイリスク群であり、植え込み型除細動器(ICD)が広く使用されている。現在本邦で使用されている全てのICDの初期設定では、ショック治療の通電時間である「パルス幅」は自動設定である「チルト固定設定」であるが、通電時間が長すぎることで除細動効率が低下している可能性がある。本研究においては、急性心不全モデルの豚において、手動にて至適「パルス幅」設定を行うことで除細動閾値を低下させることができるかどうかを検討した。結果、16頭中13頭において、「パルス幅固定設定」が「チルト固定設定」に比して、除細動閾値が低く、より有効な除細動治療を行うことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、本邦で使用されている全てのICDの初期設定である「チルト固定設定」から「パルス幅固定設定」へ変更することで、除細動閾値を低下させることができると期待される。これにより、重症心不全例での心臓突然死の減少に寄与するだけでなく、医療経済的な効果も見込むことができるのが本研究の意義である。また、今後なんらかのパラメータで除細動閾値高値の状態であることが予測できれば、ショック治療の初期設定からプログラミングの調節を検討する必要がある。さらには、「パルス幅固定設定」が次世代のICDの初期設定に大きな影響を与える可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Chronic heart failure patients are at higher risk for ventricular arrhythmias; thus implantable cardioverter defibrillators (ICDs) are widely spread worldwide. Defibrillator threshold in patients with severe heart failure is higher and ICD shock therapy occasionally is not effective in these patients. The waveform tilt (percentage of initial voltage drawn from a capacitor) for defibrillation is a nominal setting of ICDs. Recently, it has been suggested that longer pulse width could induce VF. This study compared defibrillation thresholds for 65/65% tilt waveforms and the fixed pulse width tuned biphasic waveform in 16 pigs with acute heart failure. We evaluated the efficacy of defibrillation therapies of the ICDs. As a result, 13 pigs (82%) had lower delivered energy and voltage for the tuned biphasic waveform than for the 65/65% tilt waveform. In conclusion, fixed pulse width tuned waveforms reduce delivered energy and voltage defibrillation thresholds in pigs with heart failure.

研究分野：医学(循環器内科学)

キーワード：植え込み型除細動器 致死的不整脈 重症心不全 除細動閾値

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

1. 研究開始当初の背景

生活習慣病の欧米化や高齢化などの影響により、本邦においても心不全の罹患率は増加傾向にある。心室性不整脈のハイリスク群である慢性心不全症例において、植え込み型除細動器 (Implantable Cardioverter Defibrillator; ICD) は心臓突然死の予防としてある程度の予後改善を得た。しかし、補助人工心臓の普及などにより、現在は高度左心機能低下を伴った重症心不全症例においても ICD は広く使用されているが、除細動に必要最低量の出力である除細動閾値が高いケースを多く経験する。このような場合、高価である ICD によるショック治療が無効となる場合もあり、医療経済上も問題となっている。

現在本邦で薬事承認されている全ての ICD におけるショック治療の初期設定では、チャージしたエネルギーのうち何%を放出するかを設定する「チルト固定設定」であり (通常は 40 - 65%)、ショックの通電時間を意味する「パルス幅」は自動的に設定される。このため、抵抗値が高い症例においては「パルス幅」が長くなり、必要以上の不要な通電のために不整脈を誘発して結果的に除細動を上昇させる可能性がある。(図 1)つまり、そのような症例に対しては、至適「パルス幅」を設定する「パルス幅固定設定」にて除細動波形のプログラミングを行うことで、除細動閾値を低下させることが可能であると考ええる。(図 2) 除細動閾値を低下させる設定を模索することは、重症心不全症例においては極めて有用で意義深いと考えられ、心不全モデルでの動物実験のデータが待たれる。さらには、除細動閾値の高い症例の予測因子の検討が望まれる。

図 1

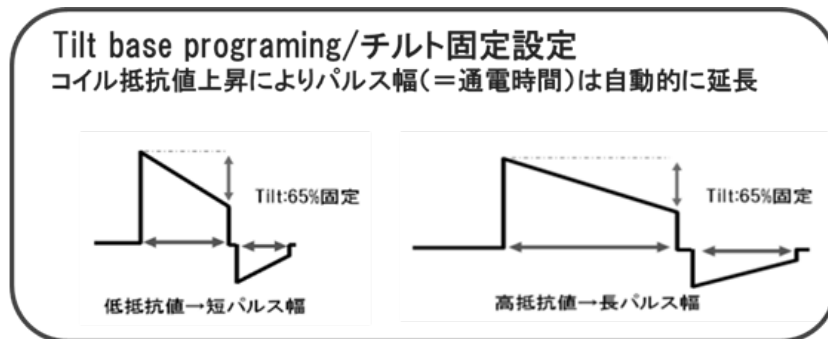
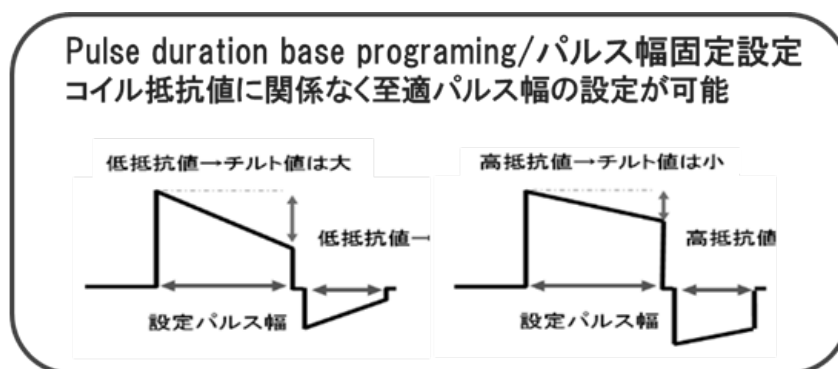


図 2



2. 研究の目的

本研究の目的は、除細動閾値が高い症例において、手動にて至適「パルス幅」設定を行うことで除細動閾値を低下させ、より有効な除細動治療を行うことができるかどうかを検討することである。

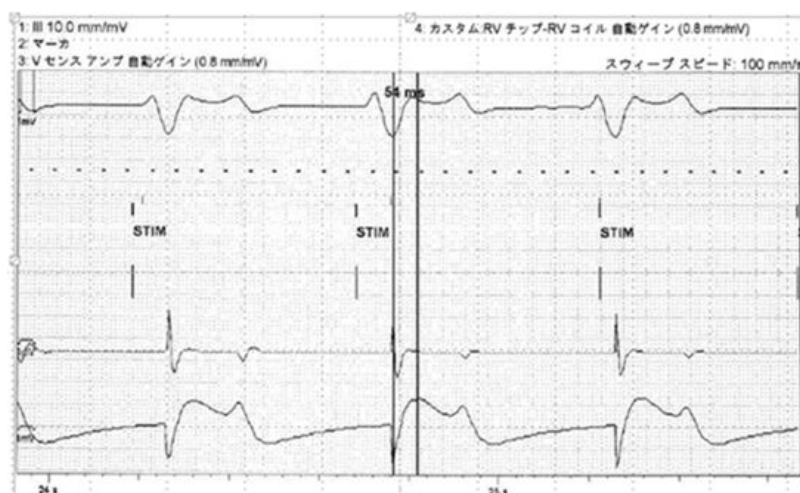
3. 研究の方法

本研究では、10 匹の急性心筋梗塞による心不全モデルの豚において、手動にて至適「パルス幅」設定を行うことで除細動閾値を低下させ、より有効な除細動治療を行うことができるかどうかを検討した。さらに、右心室に留置してあるショックリードからペーシングを行い、心筋反応速度とリード抵抗値を測定する。これらの電気的パラメータが除細動閾値と相関があるかを検

討し、除細動閾値高値の予測因子を解析した。具体的な研究計画の進め方として、以下の手順にて行った。

- (1) 豚の冠動脈を開胸下に結紮し、急性心筋梗塞による心不全モデルを作成する。
- (2) その後、経静脈的に右心室の心筋心内膜側に ICD のショックリード(DURATA™ 7120Q dual coil(Abbott™ 社製))を留置し、ICD のジェネレーター(Unify™ 3235-40Q(Abbott 社製))と接合する。そして、左胸部皮下にポケットを作成して ICD を植え込む。
- (3) ICD の心室リードよりペーシングを行い、右室心筋の心筋反応時間を求める。500ms. 間隔で心室連続刺激を行い、心内心電図上で脱分極時の第 0 相から第 1 相の peak to peak の長さを測定して心筋反応時間を求める。(図 3) また、リード抵抗値など、各種電気的パラメータを測定する。リードの極性は、右心室コイル 右室チップとした。
- (4) 過去の報告(Kroll M, et al. J Interv Card Electrophysiol. 2007; 18: 247-63.)をもとに至適「パルス幅」を決定する。
- (5) ICD より直流通電を行い、心室頻拍を誘発し、工場出荷時の初期設定である「チルト固定設定(65/65%)」にて除細動閾値テストを行う。
- (6) 次に(5)と同じ同様の方法で、今度は「パルス幅固定設定」にて除細動閾値テストを行う。
- (7) 「チルト固定設定」と「パルス幅固定設定」のどちらの除細動閾値が低く、より有効な除細動治療を行うことができるかを検討する。
- (8) 心筋反応時間や各種電気的パラメータが除細動閾値と相関があるかを解析し、「パルス幅固定設定」が有用となる心筋の予測因子が存在するかを検討する。

図 3



4 . 研究成果

結果：16 頭の豚に対して、除細動閾値試験を行った。結果は、表 1 の通りである。16 頭中 13 頭において、「パルス幅固定設定」が「チルト固定設定」に比して、除細動閾値が低く、より有効な除細動治療を行うことができた。2 頭は、どちらの設定においても ICD において除細動ができず、体外式除細動器を使用して除細動を行った。1 頭は、「チルト固定設定」が「パルス幅固定設定」に比して、除細動閾値が低かった。この結果より、豚の急性心不全モデルにおいては、概して「パルス幅固定設定」の方が効率の良い除細動ができることが示唆された。故に、「パルス幅固定設定」が有用となる心筋の予測因子は認めなかった。

表 1

番号(体重(kg))	電気的パラメータ	パルス幅固定設定	チルト固定設定
豚 1 (58.2)	出力(J)	19.5	36
	出力(V)	650	845
	パルス幅 (ms)	5.0/3.0	7.5/7.5

	心筋反応時間 (ms)	63	
	リード抵抗値()	68	
豚 2 (41.0)	出力(J)	24.5	30
	出力(V)	750	771
	パルス幅 (ms)	4.5/3.0	7.5/7.5
	心筋反応時間 (ms)	74	
	リード抵抗値()	57	
豚 3 (56.3)	出力(J)	360(体外式除細動)	360(体外式除細動)
	出力(V)	1500(推定)	1500(推定)
	パルス幅 (ms)	4.0/3.0	7.0/7.0
	心筋反応時間 (ms)	45	
	リード抵抗値()	49	
豚 4 (45.7)	出力(J)	10	36
	出力(V)	500	845
	パルス幅 (ms)	4.5/2.0	7.5/7.5
	心筋反応時間 (ms)	22	
	リード抵抗値()	82	
豚 5 (41.3)	出力(J)	11.5	25
	出力(V)	500	704
	パルス幅 (ms)	4.5/3.0	7.6/7.6
	心筋反応時間 (ms)	54	
	リード抵抗値()	62	
豚 6 (40.9)	出力(J)	19.7	30
	出力(V)	650	771
	パルス幅 (ms)	4.5/3.0	7.0/7.0
	心筋反応時間 (ms)	48	
	リード抵抗値()	59	
豚 7 (39.5)	出力(J)	34.6	360(体外式除細動)
	出力(V)	890	1500(推定)
	パルス幅 (ms)	4.0/3.0	7.0/7.0
	心筋反応時間 (ms)	36	
	リード抵抗値()	64	
豚 8 (43.5)	出力(J)	360(体外式除細動)	360(体外式除細動)
	出力(V)	1500(推定)	1500(推定)
	パルス幅 (ms)	4.0/2.0	7.6/7.6
	心筋反応時間 (ms)	36	
	リード抵抗値()	75	
豚 9 (47.4)	出力(J)	24.4	30
	出力(V)	750	771
	パルス幅 (ms)	4.0/3.0	7.0/7.0

	心筋反応時間 (ms)	27	
	リード抵抗値()	62	
豚 10 (48.3)	出力(J)	29	30
	出力(V)	800	821
	パルス幅 (ms)	4.5/3.0	7.5/7.5
	心筋反応時間 (ms)	51	
	リード抵抗値()	62	
豚 11 (40.2)	出力(J)	22.2	30
	出力(V)	700	821
	パルス幅 (ms)	4.5/3.0	7.0/7.0
	心筋反応時間 (ms)	74	
	リード抵抗値()	57	
豚 12 (45.2)	出力(J)	30.1	27.5
	出力(V)	800	738
	パルス幅 (ms)	4.0/3.0	7.5/7.5
	心筋反応時間 (ms)	51	
	リード抵抗値()	62	
豚 13 (47.9)	出力(J)	24.5	30
	出力(V)	750	771
	パルス幅 (ms)	4.0/3.0	7.5/7.5
	心筋反応時間 (ms)	74	
	リード抵抗値()	57	
豚 14 (46.1)	出力(J)	21	27.5
	出力(V)	700	738
	パルス幅 (ms)	5.0/3.0	7.0/7.0
	心筋反応時間 (ms)	60	
	リード抵抗値()	70	
豚 15 (54.3)	出力(J)	20.7	27.5
	出力(V)	700	738
	パルス幅 (ms)	4.5/3.0	7.5/7.5
	心筋反応時間 (ms)	51	
	リード抵抗値()	69	
豚 16 (46.5)	出力(J)	40	360(体外式除細動)
	出力(V)	890	1500(推定)
	パルス幅 (ms)	5.0/3.0	7.5/7.5
	心筋反応時間 (ms)	63	
	リード抵抗値()	65	

重症心不全症例を治療する際に、ICD の設定の管理は心臓突然死を予防する上で極めて重要である。本研究では、本邦で使用されている全ての ICD の初期設定である「チルト固定設定」から「パルス幅固定設定」へ変更することで、除細動閾値を低下させることができると期待

される。重症心不全などの除細動閾値高値の症例においては、「パルス幅固定設定」を行うことが、非常に有用なオプションとなる可能性がある。これにより、重症心不全例での心臓突然死の減少に寄与するだけでなく、医療経済的な効果も見込むことができる可能性がある。

本研究では、全例において至適パルス幅を見つけ「パルス幅固定設定」にすることで、パルス幅を短縮させることができた。研究実施前の仮説の通り、「チルト固定設定」ではショック治療の通電時間である「パルス幅」は自動設定であるが、通電時間が長すぎることで除細動効率が低下している可能性があることを示唆していると考ええる。さらに、慢性心不全モデルの症例にて、上記の結果を検証する必要がある。そこで、除細動閾値が高い状態である陳旧性心筋梗塞による慢性心不全症例において、手動にて至適「パルス幅」設定を行うことで除細動閾値を低下させ、より有効な除細動治療を行うことができるかどうかを今後検討する必要がある。また、なんらかのパラメータで除細動閾値高値の状態であることが予測できれば、ショック治療の初期設定からプログラミングの調節を検討する必要がある。さらには、「パルス幅固定設定」が次世代の ICD の初期設定に大きな影響を与える可能性がある。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計2件)

1 . Kondo Y, Kobayashi Y. Fixed Pulse Width Tuned Waveforms Reduce Delivered Energy And Voltage Defibrillation Thresholds In Pigs With Heart Failure. Heart Rhythm Society 39th Annual Scientific Session, Boston (US-MA), 2018.

2 . Kondo Y, Ueda M, Nakano M, Ishimura M, Miyazawa K, Nakano M, Kobayashi Y. Fixed Pulse Width Tuned Waveforms Reduce Delivered Energy and Voltage Defibrillation Thresholds in Pigs with Heart Failure. 第80回日本循環器学会総会学術集会, 2016

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：ヨーク・オー・シュワブ教授(ボン大学, ドイツ)

ローマ字氏名：Prof. Joerg O. Schwab (University of Bonn, Germany)

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。