

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08419

研究課題名（和文）心室細動の発症、維持、再発に関する解剖学的基盤を標的とした新たな治療法の開発

研究課題名（英文）Research to develop new therapies targeting the anatomical substrate involved in the onset, maintenance, and recurrence of ventricular fibrillation

研究代表者

飯嶋 賢一（IIJIMA, KENICHI）

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：20625587

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）：右室心筋と左室心筋の接合部（ARVI）におけるWavebreakは心室細動の発生に不可欠である。ARVIに沿ったアブレーションの有効性と安全性を評価することを目的とし非臨床試験を実施した。正常ブタでARVIに沿った線状アブレーションを用いて行った。8頭のブタでは急性期のVF誘導の発生率をアブレーション前後で比較し、4頭では治療後1カ月間飼育した。急性期実験では、VF誘導の発生率は88%から25%に低下した。中期評価では75%でVFは誘発されなかった。以上からARVIに沿った解剖学的線状アブレーションは、合併症を伴わずにVF誘導の発生率を低下させ、有望かつ実行可能な戦略であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義
未だに大きな社会的、医学的課題である心臓突然死の主要な要因である心室細動の治療戦略に新たな選択肢が加えることができる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Since wavebreak at the junction of the right and left ventricular myocardium (ARVI) is essential for the development of ventricular fibrillation (VF), a preclinical study was conducted to evaluate the efficacy and safety of ablation along the ARVI. Linear ablation along ARVI was performed in normal pigs, and 8 pigs and 4 pigs were kept for 1 month after treatment, and the incidence of VF induction in the acute phase was compared before and after ablation. In the acute phase of the experiment, the incidence of VF induction decreased from 88% to 25%. In the mid-term evaluation, VF was not induced in 75% of cases. These results suggest that anatomic linear ablation along the ARVI is a promising and feasible strategy to reduce the incidence of VF induction without complications.

研究分野：循環器内科学

キーワード：心室細動 心臓突然死 カテーテルアブレーション

1. 研究開始当初の背景

心臓突然死は主要な死因の一つであり、わが国においても年間数万件が発生すると推定されている。今後、人口の高齢化とともにさらに増加していくことが予想されている。心臓突然死の大部分は、心室細動に代表される重症心室性不整脈が原因となることが明らかにされている。心室細動に対しては、薬物療法（抗不整脈薬）、非薬物療法（植込み型除細動器（ICD）治療、一部の症例におけるカテーテル治療など）が従来から存在する。しかしながら、従来の抗不整脈薬を用いた薬物療法は必ずしも患者の長期予後を改善しないこと、また現行のカテーテル治療は心室細動への一般的な治療戦略が確立されておらず、対象となる患者がごく一部に限られることから、現時点での心臓突然死予防は ICD 治療を中心として行われている。ICD は患者の心拍を常時観察し、心室細動が発生した際には高電圧の直流通電（電気ショック）により自動的にこれを停止させる装置であり、心室細動を高い確率で停止させることが可能である。過去の大規模臨床試験では、心臓突然死の高危険群と考えられる重症心不全の患者などにおける卓越した予後改善効果が示されている。しかし、ICD 治療には複数の限界もあることが指摘されている。すなわち、(1) ICD が植込まれていても心室細動を停止させるのに必要な通電出力が高く、除細動不成功となる例が存在する、(2) 除細動通電に際して患者は強い疼痛を自覚し、恐怖から多大な精神的苦痛を伴う、(3) 日常生活での制限（自動車運転など）が少なからずある、などの点である。これらの限界のために、ICD 治療に対する患者の満足は決して十分ではなく、むしろ、うつ病や適応障害などの精神疾患を併発することもあるなど、負の側面も少なからず存在する。これらの限界は、ICD 治療が対症療法であり心室細動の発生自体を抑制する効果は持たないという点から生じている。

そのため、心室細動の発生自体を抑制することで、ICD 治療への依存度を低下させた、より安全で低侵襲な次世代の心臓突然死予防戦略の構築の必要性が高まっている。しかしながら、現時点では心室細動の発生自体を抑制することを目的とした治療は、一部の特定の疾患や誘因に基づく心室細動を対象としたもの以外、一般化されたものは確立されていない。

2. 研究の目的

心室細動は心室内の興奮伝導が極めて複雑化し、無秩序となった状態であり、有効な心収縮は消失し、心停止と同様の血行動態を呈する。心室細動の発生、維持、再発に際しては、心室内の興奮伝導様式が複雑化していく過程が重要であるとされている。この過程を光学マッピング法などの手法を用いて解析すると、心室細動のきっかけとなる心室性期外収縮などの興奮波面は一つであり、これが順次心室内全体に比較的均一に伝導するが、期外収縮が高頻度に繰り返し出現すると、興奮波面の一部が伝導ブロックを来し、これをきっかけとして、二つの新たな興奮波面に分裂する現象が観察される。この現象は「Wavebreak」と呼ばれており、Wavebreak が心室内で繰り返し起こることで、心室内の興奮伝導様式の複雑化を生じ、心室細動の発症に至ると考えられている。また、心室細動中には Wavebreak により生じた複数の興奮波面が存在するが、これらの興奮波面は通常短時間で消失する。すなわち、心室細動中も常に Wavebreak による新たな興奮波面の形成が行われていないと、心室細動は維持されない。さらに、現時点で心室細動に対する唯一の治療である電氣的除細動が不成功に終わる際にも Wavebreak は関与している。電氣的除細動不成功の過程を光学マッピング法などで観察すると、十分な出力の電氣的除細動では通常、多くの場合で一旦心室細動は停止している。しかし、正常調律に復す前に数拍の心室性期外収縮（post shock activation）が出現することが多く、post shock activation が Wavebreak を来し複数の興奮波面が形成されることで心室細動が再発する（応募者ら、アメリカ心臓協会年次総会、2017 年で報告）。このように Wavebreak は心室細動の発症、維持、再発（除細動不成功）いずれにも重要な役割を果たしている。

我々と共同研究者（Dr. Jack M. Rogers、米国アラバマ大学バーミングハム校）のこれまでの基礎研究（動物実験）では、左右心室および心室中隔の接合部（室間溝）において、Wavebreak が高頻度で発生することが明らかとなった（図 1. Rogers JM ら、Cardiovascular Research (2012) 93, 272-

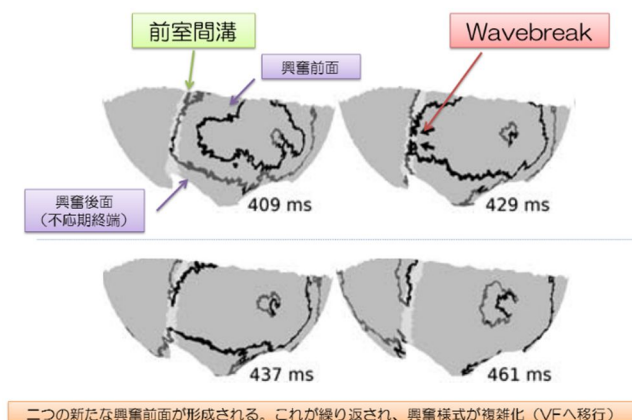


図 1. 室間溝における Wavebreak

279)。本研究は「室間溝における Wavebreak を阻止することを目的とした治療介入(カテーテル治療)を行うことで、心室細動の発症抑制や、心室細動に対する除細動効率の改善に繋がるか否か」を明らかにし、新たな心臓突然死の治療法を確立することを目指して研究を開始した。

3. 研究の方法

心室内興奮伝導における局所伝導ブロックによる波面の断片化は「Wavebreak」と呼ばれ、心室細動(VF)の開始と持続に不可欠である。先行研究では、右室心筋と左室心筋の接合部の内、特にその前方(ARVI)が Wavebreak の好発部位であることが示されている。我々は、新しいVFアブレーション戦略として、ARVIに沿った高周波アブレーションの有効性と安全性を評価することを目的として、ブタを用いた非臨床試験を実施した。正常ブタ(n=12)において、ARVIに沿った線状アブレーションを臨床診療で既に使用されているイリゲーション型アブレーションカテーテルを用いて行った。8頭のブタでは心臓を露出させ、心外膜表面に直接アブレーションを行った。電気刺激によるVF誘導の発生率をアブレーション前後で比較した。残りの4頭のブタでは、従来の心外膜アプローチ法により同様の治療を行い、中期的な効果と合併症を評価するために1ヵ月間飼育した後、心室細動の誘発性を検討した。

4. 研究成果

急性期の実験では、VF誘導の発生率は7/8(88%)から2/8(25%)に有意に減少した。急性合併症は観察されなかった。代表的な治療前後のVFの誘発試験の結果を図2に示す。治療前は心室細動のきっかけとしての頻回電気刺激を心室に加えるとVFが誘発され持続したが、治療後は電気刺激を加えてもVFには至らず、正常調律が維持された。

中期評価では、処置後1ヶ月間、特段の合併症なく生存し、1ヵ月後の検討では4頭中3頭(75%)でVFは誘発されなかった。

以上の結果からARVIに沿った解剖学的線状アブレーションが、重大な合併症を伴わずにVF誘導の発生率を低下させることが明らかとなり、VFアブレーションの有望かつ実行可能な戦略であることが示唆された。これらの結果について、日本循環器学会学術総会(2021年)や第40回国際心臓研究学会におけるシンポジウム(2023年)などで公表した。

現在、ヒトにおける当該治療の有効性と安全性を明らかにし、新たな臨床治療の確立を目指した臨床試験(医師主導治験)の準備を進めており、近日中に開始できる状況となっている。

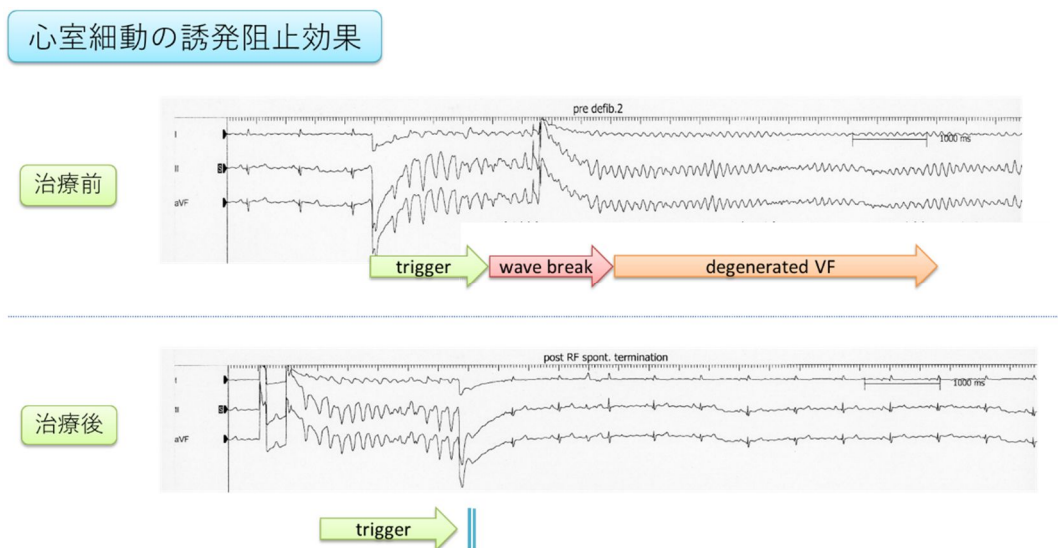


図2. 非臨床試験の結果(典型例)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 飯嶋賢一	4. 巻 46
2. 論文標題 心室細動に関する基礎知識	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 救急医学	6. 最初と最後の頁 394-400
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 Kenichi Iijima, Hanyu Zhang, Matthew T Strachan, Jian Huang, Gregory P Walcott, Jack M Rogers	4. 巻 21
2. 論文標題 Right ventricular insertion promotes reinitiation of ventricular fibrillation in defibrillation failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heart Rhythm	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） 10.1016/j.hrthm.2021.01.022.	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 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Kenichi Iijima, Daisuke Izumi, Yuki Hasegawa, Naomasa Suzuki, Takahiro Hakamata, Yasuhiro Ikami, Sou Otuki, Nobue Yagihara, Tohru Minamino
2. 発表標題 A Proof of Concept Study of a Novel Anatomical Ablation Strategy for Ventricular Fibrillation.
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会（国際学会）
4. 発表年 2020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	和泉 大輔 (IZUMI DAISUKE) (30529699)	新潟大学・医歯学系・助教 (13101)	

6. 研究組織（つづき）

	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	八木原 伸江 (YAGIHARA NOBUE) (70750347)	新潟大学・医歯学総合病院・特任助教 (13101)	
研究分担者	南野 徹 (MINAMINO TOHRU) (90328063)	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