

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08859

研究課題名(和文) 無痛性除細動を可能にする導電性繊維電極心臓サポートネット開発

研究課題名(英文) Development of painless ICD system by cardiac conductive fiber net

研究代表者

秋田 利明 (AKITA, TOSHIAKI)

名古屋大学・医学部附属病院・特任教授

研究者番号：30167837

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：慢性心不全犬モデルでは除細動閾値(DFT)が1.2Jと無痛性除細動とされる0.7Jを超えていたため、Low energy antifibrillation pacing (LEAP < 0.1J)で除細動が可能かを検証した。10本のタングステン細線周回電極を心臓ネットに組み込んだ除細動ネットを作成し、豚の心臓に装着し、Vfを誘発した。LEAP (10V, Pulse width 2-5ms, CL 90ms, 10 pulses)による除細動は不確実で3/10の成功率だった。コンピュータシミュレーションを行い、Long QT症候群においてはVfを生じやすいものの、逆にDFTは低下することを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

致死性不整脈に対する直流通電(DCショック)は最も確実に停止させる方法であるが、現在臨床で使用されている植込み型除細動装置では極めて高電圧・高エネルギー通電(800V, 30～70J)を必要とし、心筋傷害作用による心機能の低下や、催不整脈作用による生命予後の悪化、意識下通電時の著しい肉体的・精神的苦痛による外傷性ストレス障害発生が臨床的に大きな問題となっている。本研究で用いた導電性繊維電極付き心臓ネットでは心不全がないQT症候群では0.6J以下、心不全モデルにおいても1.2Jと意識下でも忍容できるレベル除細動が可能であることを示し、不整脈治療に意識下除細動というパラダイムシフトをもたらす。

研究成果の概要(英文)：The defibrillation threshold (DFT) in a canine chronic heart failure model was 1.2 J, which exceeded 0.7 J considered to be painless defibrillation. We tested whether low energy antifibrillation pacing (LEAP < 0.1 J) could be used for defibrillation. A defibrillation net with 10 circumferential electrodes made of tungsten wire was made, attached to the heart of a pig, and Vf was induced. Defibrillation by LEAP (10 V, pulse width 2-5 ms, CL 90 ms, 10 pulses) was uncertain and the success rate was 3/10. Computer simulation confirmed that Vf was more likely to occur in Long QT syndrome, but conversely, DFT was decreased.

研究分野：心臓外科

キーワード：致死的不整脈 電気的除細動 除細動閾値 スパイラルリエントリー Long QT症候群 心不全 高頻度低エネルギー除細動(LEAP) コンピュータシミュレーション

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

心室細動や持続性頻拍 (VF/VT) などの致死性不整脈に対する直流通電 (DC ショック) は最も確実に停止させる方法であるが、現在臨床で使用されている植込み型除細動装置 (Implantable Cardioverter Defibrillator: ICD) では極めて高電圧・高エネルギー通電 (800V, 30~70J) を必要とし、心筋傷害作用による心機能の低下や、催不整脈作用による生命予後の悪化、意識下通電時の著しい肉体的・精神的苦痛による外傷性ストレス障害発生が臨床的に大きな問題となっている。

2. 研究の目的

我々は VF に対して心室に密着するネット状の生体適合性導電性繊維電極を心基部心尖部間に配置し DC ショックを行うと無痛性レベル (<0.7J) で除細動が可能であることを高度なシミュレーション技術および正常心機能の動物実験 (ウサギ、犬) で示してきた。

本研究では、種々の病態モデルにおいても、生体適合性導電性繊維電極を組み込んだ心臓サポートネットにより低電圧・低エネルギー通電で VF/VT の停止が可能かの検証、および本除細動法の理論的根拠の確立とさらなる低エネルギー除細動に向けた技術開発を行う。

3. 研究の方法

- 1) 慢性心不全犬モデルにおける導電性繊維電極心臓サポートネットの除細動閾値評価 (名古屋大学): 高頻度右室ペースング (170bpm, 8週間) にてビーグル犬慢性心不全モデル (4匹) を作成した。全身麻酔下に胸骨正中切開を行い、心臓を露出し、ビーグル犬用に作成したタングステン細線による除細動心臓ネット (上下包囲電極) を心室にかぶせ、メドトロニック社植え込み型除細動装置 (Viva XT) に接続した。乾電池 9V にて心室細動 (Vf) を誘発し、除細動域値を評価した。
- 2) 心臓シミュレーション: 不整脈心臓モデル (Luo & Ruddy model) に心室細動を誘発し、心筋の Ik コンダクタンスを正常の $\times 1.00$ (Default) $\times 0.9$, $\times 0.8$, $\times 0.7$ 倍にして除細動閾値を測定した。50回の Vf DC において 50% の成功率をもって除細動閾値 (DFT) とした。

4. 研究成果

R3年度: ビーグル犬心不全モデルにおける最小除細動エネルギーは 0.6J、除細動域値 (75% 成功率) は 1.2J, 3J, 0.8J, 1.2J だった (図1)。正常心機能のビーグル犬では 0.6J だったので、不全心では除細動域値 (Defibrillation Threshold: DFT) は約 2 倍上昇した。他の除細動電極システムを用いた実験 (J. Am Coll Cardiol EP 2017; 3: 747; 8211; 55) においても不全心では DFT は正常心の 2 倍程度上昇することが報告されており、同様の結果だった。

除細動放電の前に高頻拍ペースングによる除細動を試みたが、4匹中 1 回除細動に成功したのみで、Janardhan, らの提唱する LEAP (J. Am Coll Cardiol 2012; 60: 239; 38211; 8) は追認できなかった。予定していた ENSITE、Array catheter を用いた Spiral re-entry 評価実験は、同力テールが販売中止となり行えなかった。

心臓ネット電極の植え込み時電極間インピーダンスは平均 35.9 オームであり、通常の植え込み型除細動システム以上の導電性を有しており、目標値をクリアしていた。

		正常心モデル					不全心モデル				
Dog No.		1	2	3	4	5	6	7	8	9	
	Ep-ICD	最小除細動エネルギー (J)	0.4	0.1	0.4	0.6	0.1	0.6	0.6	0.6	0.8
		除細動閾値(J)	0.8	0.6	0.6	0.6	0.6	1.2	3	1.2	1.2
除細動パドル		除細動閾値(J)		5	2						
		最小除細動エネルギー (J)		2	2						
	臨床ICD	最小除細動エネルギー (J)					30				

図 1 . 除細動閾値評価動物実験

R4年度：名古屋大学医学部動物実験施設の改修終了が遅れ、予定を変更してふくしま医療機器開発支援センターでの豚を用いた実験を行なった。LEAP (<0.1J)で除細動が可能かを検証した。Biologic社 SP-300を用いてLEAPによる除細動を試みたが3/10の成功率だった。致死的不整脈に関するコンピュータシミュレーションを行い、Long QT症候群においてはVfを生じやすいものの、逆に除細動閾値は低下することを確認した (UT-Heart研究所)。

R5年度：R4年度に行ったビーグル犬の実験結果 (心電図) を用いて心室細動の周波数解析を行った。用いた解析ソフトはLabChart 7。Vf持続とともにVf周波数は高くなり、複数の周波数が発現し、除細動閾値が上がることを確認した。その結果をもとに2023年日本心臓血管外科学会で発表し、最優秀演題を受賞した。さらに2023年American Heart Associationでも発表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 秋田利明、秋田翔、六鹿雅登
2. 発表標題 致死的不整脈に対する導電性繊維電極付き心臓ネットによる意識下除細動治療の試み
3. 学会等名 日本心臓血管外科学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 秋田利明
2. 発表標題 心臓ネットによる重症心不全と致死的不整脈の治療
3. 学会等名 日本不整脈学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Toshiaki Akita, Sho Akita, Junichi Okada, Toshiaki Hisada
2. 発表標題 Ultra-low Energy Defibrillation with Epicardial Implantable Cardioverter Defibrillator Net System With Electric Conductive Fibers in Canine Heart diseased models
3. 学会等名 American Heart Association, Scientific Meeting（国際学会）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Toshiaki Akita, Hirohisa Oda, Noriko Usami, Kensaku Mori	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 398
3. 書名 Multidisciplinary computational anatomy. MCA analysis for the change in the cardiac fiber orientation under congestive heart failure	

〔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	久田 俊明 (Hisada Toshiaki) (40126149)	株式会社UT-Heart研究所・研究開発部・代表取締役 会長 (92661)	
研究分担者	成田 裕司 (Narita Yuuji) (60378221)	名古屋大学・医学系研究科・准教授 (13901)	
研究分担者	辻 幸臣 (Tsuji Yukio mi) (60432217)	名古屋大学・医学系研究科・特任准教授 (13901)	
研究分担者	岡田 純一 (Okada Junichi) (60648103)	株式会社UT-Heart研究所・研究開発部・取締役 (92661)	

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
---------	---------