

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 26 日現在

機関番号：21602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25330339

研究課題名(和文) 植込み型除細動器の最適留置場所及び臨床有効性に関する研究

研究課題名(英文) Study on the optimum implantable cardioverter-defibrillators' implantation sites and clinical effectiveness

研究代表者

朱 欣(ZHU, XIN)

会津大学・コンピュータ理工学部・准教授

研究者番号：70448645

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、臨床実験及びコンピュータシミュレーションを用い、心筋障害を低減し、生命予後を改善するため、ICDの植込み場所、植込み設置、リード種類を検証する。1.臨床実験(腋窩組：30人；前胸部組：40人)及びシミュレーションを用い、従来方法に比べ、腋窩植込み術は除細動効率及び心筋障害程度が優れることを確認した。2.本体の前胸部及び腋窩植込みにおいて、シミュレーション及び臨床実験でもdual coilの除細動効率が高かったが、心筋障害の程度はsingle coilの方が低かった。3.皮下ICDは除細動閾値が通常なICDより高いが、心筋障害はほぼ同じ程度を確認し、皮下ICDの安全性を確かめた。

研究成果の概要(英文)：To reduce myocardial damage caused by implantable cardioverter-defibrillators' (ICD) shocks and improve the prognostics, we studied the implantation site, implantation configurations, and lead types of ICD based on clinical studies and computer simulations. 1. We performed clinical experiences with newly implanting pulse generators in the left axilla (30 cases) and anterior chest (40 cases) and computer simulations, and found the axillary implantations were better than the traditional implantation in the defibrillation efficiency and myocardial damage. 2. For both the left anterior chest and axillary implantations, the dual coil lead corresponds to a higher defibrillation efficiency while the single coil lead less myocardial damage caused by ICD shocks. 3. Although a subcutaneous ICD (S-ICD) has a large defibrillation threshold, myocardial damage caused by shocks from a S-CD is similar to that from a traditional ICD. This proved the safety of S-ICD.

研究分野：生体医工学

キーワード：ICD ventricular fibrillation sudden cardiac death computer simulation S-ICD axillary implantation single coil dual coil

1. 研究開始当初の背景

日本では年間 6・8 万人が心臓突然死により死亡すると推定され、その直接死因の多くは心室性頻脈性不整脈とされている。欧米では、植込み型除細動器(Implantable Cardioverter Defibrillator; ICD)、両心室ペーシング機能付き ICD (CRT-D) は心室性頻脈性不整脈の一次予防、二次予防ともに生命予後を改善することが明らかにされ、唯一で、最も効果的な突然死予防法として位置づけられている。日本では、2001 年に発表された日本循環器学会「不整脈の非薬物治療ガイドライン」で、心臓突然死の二次予防として ICD 適応が認められ、2006 年改訂版では、二次予防であった ICD の適応は、心不全、心機能低下症例の一次予防まで拡大された。更に、2011 年改訂版では ICD、CRT/CRT-D の適応基準は、二次予防と一次予防とに細分化されてクラス分類が明記されている。また、日本循環器学会で公開された 2010 年循環器疾患診療実態調査では、日本における ICD・CRT/CRT-D 療法実施件数は既に年間 8,000 例以上を超えていることが報告されている。

しかし、日本で使用されている ICD、CRT/CRT-D の各機種は、すべて海外メーカーでデザインされ、生産されており、人種間の差異、症例の基礎心疾患構成は考慮されず、更に、ガイドラインはほぼ欧米におけるエビデンスに基づき作成されている。また、ICD、CRT/CRT-D の本体の留置部位に関するエビデンスは一切なく、かつ、種々、アルゴリズムの設定パラメーターに関するエビデンスは未だ多くない。このような状況下で、ICD の不適切、適切作動共に生命予後を悪化させる可能性とその原因として、ICD 作動による心筋障害の関与が強く示唆されている。

2. 研究の目的

- (1) 本研究は、コンピュータシミュレーション、動物実験により、ICD の最適留置場所の特定、および、その理論的根拠を検討し、その臨床応用の有効性を検証することを目的としている。
- (2) ところで、新しい発想で、Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillator (SICD) が開発された。SICD は、右心室にリードを挿入せず、縦隔に留置するため、植え込み時に心臓や血管に直接侵襲を与える事なく、且つ、リード抜去をが非侵襲的に可能であり、ICD 植え込み症例が受ける恩恵は多いと思われる。そして、SICD 植え込みの適応は、従来の ICD の植え込み不能症例の他、Pacing を必要としない ICD 植え込み適応症例の多くに拡大すると思われる。しかし、標準の除細動を成功させるのに必要な出力(DFT)は 80J であり、従来の ICD と比較すると 4 倍以上の出力を必要とする。本研究は、SICD 作動時の体内電気伝導様式から、SICD の除細動効果と

心筋障害の程度を検討し、心臓と SICD 本体の植え込み部位、リードの留置の位置関係から、効果的な SICD 植え込み方を検討した。

- (3) ICD のリードは single coil と dual coil の 2 種類があり、除細動閾値を低下させるとの報告により、single coil から Dual coil が用いられて来た。近年、single coil と dual coil では除細動閾値や生命予後に有意差がないとの報告もあり、さらに、Device 感染が発症した場合には、SVC coil の右心房との癒着のため抜去が困難になる可能性もあり、single coil が用いられ場合も多くなっている。このため、Single coil と Dual coil での除細動閾値(DFT)の違い、ICD 本体の植え込み部位による DFT の違い、さらに、ICD 本体の植え込み部位と single coil, Dual coil の関連での DFT と ICD 作動時の心筋障害の程度を検討することにより、低い DFT が得られる方法が得られれば、ICD 患者への、より大きな利益につながる可能性が高いと考えられる。

3. 研究の方法

- (1) 臨床実験：2012 年 9 月から 2014 年 12 月の期間に、新規 ICD または CRT-D 植え込み症例で、同意が得られた連続 30 例を対象とした。ICD の本体と RV ショックリードで左心室を挿み込むように、ICD 本体を左腋窩上部に留置した(4)。図 1 は腋窩植込みの手順を示す。腋窩植込みに使用された機種は Biotronik 社製 2 例、Boston 社製 9 例、Medtronic 社製 5 例、Sorin 社製 5 例、St Jude 社製 9 例で、ICD が 24 例、CRT-D が 6 例であった。更に、同じ期間中に、新規 ICD または CRT-D 植え込みの 40 症例に対し、ICD 本体を左胸部に留置した。左胸部植込みに使用された機種は Biotronik 社製 1 例、Boston Scientific 社製 15 例、Medtronic 社製 11 例、Sorin 社製 4 例、St Jude 社製 9 例で、ICD が 24 例、CRT-D が 16 例であった。すべての症例に対し、5J での心室細動停止の有無を検討した。この検討は東邦大学大橋医療センター倫理委員会承認され、患者に実施内容を詳しく説明した上で紙面上での承諾を受けた上で行われた。
- (2) コンピュータシミュレーション：コンピュータを用いて、ICD リードは右室心尖部に留置して、ICD 本体を、通常の左前胸部(図 2(a))及び左腋窩(図 2(b))に留置し、ICD を作動させた場合の体内での電気伝導様式をシミュレーションし、心筋に流れる電流・電圧を計算した。さらに、それぞれの留置部位での除細動を成功させるのに必要な最小出力エネルギー(defibrillation threshold, DFT)と心筋障害を惹起する電位空間差分の体積率を換

討した(4)。尚、シミュレーションは単相性波形で、リードから本体へ電流が流れる設定で実行した。

- (3) 更に、SICD の植え込み法を用い、SICD 作動時の体内での電気伝導様式を computer シミュレーションした。シミュレーションにより、SICD 作動時に心筋に流れる電流・電位を計測し、それぞれの留置法で、除細動を成功させるのに必要な出力(DFT)を報告された DFT)と比較検討し、computer シミュレーションの有用性を検討した。その上で、作動時の心筋障害の程度を検討した。
- (4) コンピュータシミュレーション上、DFT に関し、single coil と dual coil の比較では DFT は dual coil の方が低く、臨床実験でも dual coil の方が低かった。しかし、シミュレーションの結果により心筋障害の程度は single coil の方が低かった。

4. 研究成果

- (1) 臨床実験結果：左腋窩群では 30 例中 26 例(86.7%)は 5J (ジュール) で心室細動の停止が得られ、前胸部群では、40 例中 11 例(27.5%)であり、有意に腋窩群で停止が多く認められた ($p < 0.05$: t 検定)。更に、左腋窩植込み群は、有意に除細動閾値を低減させた ($P < 0.05$; 多重ロジスティック回帰分析)。左室駆出率の低下、ボディマス

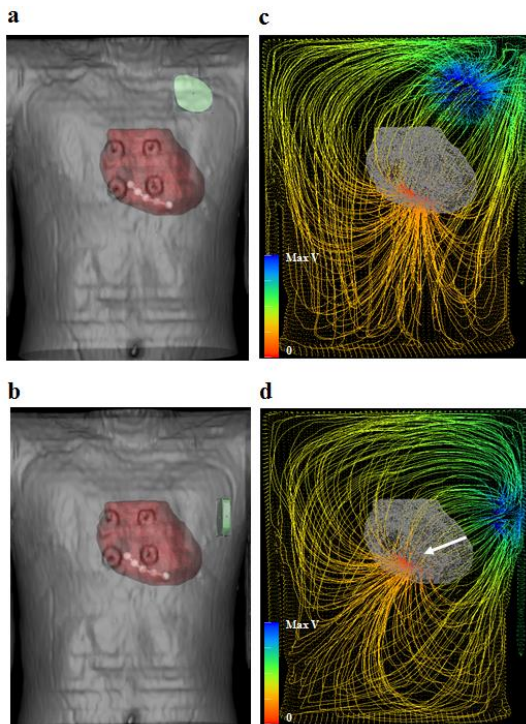


図1 人体モデル：ICD 前胸部植込み(a)及び腋窩植込み(b)に対応する本体、リードの位置を示す。ICD 前胸部植込み(c)及び腋窩植込み(d)において、シミュレーションした電界線。文献(4)の図から改修。

指数の増加、アミオダロンの服用など

は除細動閾値に相関しなかった。

- (2) コンピュータシミュレーションの結果

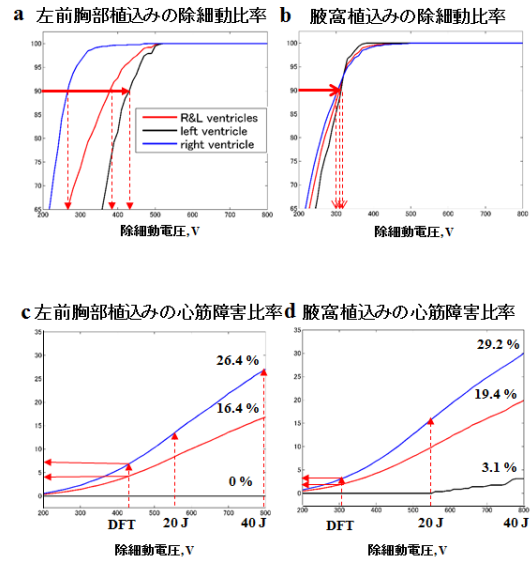


図2 ICD 前胸部植込み(a)及び腋窩植込み(b)において、シミュレーションした除細動電圧・除細動比率のグラフ。ICD 前胸部植込み(c)及び腋窩植込み(d)において、シミュレーションした除細動電圧・心筋障害のグラフ。シミュレーション上で、除細動比率は 90%を超えると、除細動は成功し、局所の電圧差分は 30 V/cm を超えると、心筋障害を起こすと仮定する。赤線、黒線、青線は全心室、左心室、右心室の除細動・心筋障害比率に対応する。文献(4)の図から改修。

果：ICD 作動時の体内電流伝導路のシミュレーションでは、どの部位に ICD 本体を留置した場合でも、電場の力線は肺と脊椎を避けるように伝導していた。また、心臓への収束部位は心臓の下面からが主であり、前面下部で直接右室から RV coil の留置部位に収束する伝導と、後面下部で左室を通り右室の RV coil の留置部位に収束する伝導が認められた(図 1(c)(d))。左前胸部に本体を留置した場合の電流伝導様式は、電場の力線は主に、ICD 本体から上方と下方に向かう電場の力線に二分されていた。上方に向かう電流伝導は本体から左上方向に向かい胸部背面に到達し、大きく左右に分かれて胸部背面全体を迂回していた。その後、心臓後面下部から心臓に到達する伝導と、大きく腹部背面足方まで下降して腹部前面に伝導し、心臓前面下部から心臓に到達する伝導が認められた。下方に向かう電流伝導は 本体より下方へ縦隔前方を伝導し心臓前面下部から心臓に到達していた(図 1(c))。左腋窩に本体を留置した場合の電流伝導様式は、ICD 本体から上昇、下降、及び、胸部前面、背面

を横断する電場の力線に三分されていた。上昇、下降する伝導様式は、ICD 本体が前胸部に比べ、下方背側(腋窩上部)に位置しているだけ、この変化に応じて変化していたが、前胸部留置の場合とほぼ同様の伝導様式を呈していた。前胸部留置の場合と大きく異なるのは、胸部前面、背面を横断する電流伝導で、前胸部を横断する伝導は心臓前面下部から心臓に到達し、背面を横断する伝導は心臓後面下部から心臓に到達し、背面を横断する伝導のほうが胸部前面を横断する伝導より、より密に存在していた。そのため、左前胸部と腋窩留置での、心臓へ到達する電流伝導様式の差は、腋窩留置のほうが、心臓下部後面より心臓に達する伝導が多く認められることであった。(図 1(d))

除細動が成功する必要な最小出力エネルギー(DFT)を各 ICD 本体の留置部位で検討すると、前胸部留置の場合は 380V で 9.4J、腋窩留置の場合には 310V で 6.2J に相当し、左腋窩が最も低い除細動閾値を示した(図 2(a)(b))。

一方、心筋障害体積率は、それぞれ、右室、左室、及び、全ての心室の DFT で検討すると、前胸部で 4.22%(左室 0%,右室 6.78%), 左腋窩で 2.02%(左室 0%,右室 3.40%)、腋窩部留置法が最も心筋障害が抑制される可能性が示唆された(図 3(c)(d))。この心筋傷害部位は、ショックコイルの留置部位周辺で右室心尖部に局限されていた。

ICD の本体を前胸部より左腋窩上部に留置した場合に、心室性頻拍性不整脈の除細動に効果的な伝導様式が得られ、除細動効果が高くなることが示唆された。その結果、除細動に必要なとされる出力は低くなり、出力を前胸部に留置する場合より低く設定することが出来、ICD 作動による心筋障害が抑制できる可能性が高いと考えられた。また、ICD 本体を左腋窩に留置することは、心筋障害抑制の他、除細動閾値の高い症例にも有用である可能性があると考えられた。

- (3) そして、SICD 除細動に対し、作動時の電気伝導様式をシミュレーションし、DFT を想定する方法は、臨床上的の結果に近似した値を示し、今後、臨床応用が可能であると考えられた。SICD は従来の ICD と比較して、DFT は高いが、心筋障害の程度は少なかった。また、リードを胸骨右縁に留置することで、DFT と低下させ、且つ、右心系の心筋障害を抑制できる可能が示唆され、推奨されている胸骨左縁に固執することなく、胸骨右縁も選択肢の一つであると考えられた。また、本体は水平面で心臓底部周辺に留置した方が、除細

動効果が高まり、横隔膜より下部に留置した場合には除細動効果が悪化する可能性が示唆された。

- (4) 心機能低下及び DFT が中レベル患者に対し、心筋障害が低いため、single-coil リードを使用したほうがよいと考え、DFT が高い患者に対し、DFT が低い dual-coil リードを使用すべきである。

<引用文献>

- ① 日本循環器学会：不整脈の非薬物治療ガイドライン (2011 年改訂版)
- ② 日本循環器学会：心臓突然死の予知と予防法のガイドライン (2010 年改訂版)
- ③ Valerio LG Jr, Balakrishnan S, Fiszman ML, et al. Development of cardiac safety translational tools for QT prolongation and torsade de pointes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2013 Jul;9(7):801-15.
- ④ Noro M, Zhu X, Enomoto Y, et al. Decreased Defibrillation Thresholds and Minimized Myocardial Damage by Implanting Implantable Cardioverter-defibrillators in the Left Axilla, *Circ J.* 2016 Apr;80(4):878-886.
- ⑤ Noro M, Zhu X, Enomoto Y, et al. Efficacy and Myocardial Injury with Subcutaneous Implantable Cardioverter Defibrillators -A Computer Simulation Study on the Defibrillation Shock Conduction-, *Circ J.* 2016 Apr;80(1):85-92.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

- ① Mahito Noro, Xin Zhu, 他、Decreased defibrillation thresholds and minimized myocardial damage by implanting implantable cardioverter-defibrillators in the left axilla, *Circulation Journal*, 査読有、Vol. 4, No. 80, 2016, pp. 878—886
DOI: 10.1253/circj. CJ-15-1258
- ② Mahito Noro, Xin Zhu, 他、Efficacy and Myocardial Injury with Subcutaneous Implantable Cardioverter Defibrillators -A Computer Simulation Study on the Defibrillation Shock Conduction-, *Circulation Journal*, 査読有、Vol. 1, No. 80, 2016, pp. 85—92
DOI: 10.1253/circj. CJ-15-0883
- ③ Xin Zhu, Mahito Noro, Recent Progress in ICD Programming and Configurations for Reducing Inappropriate Therapy and Mortality, *Circulation Journal*, 査

- 読有、Vol. 5、No. 13、2015、pp. 9—16
DOI: 10.13494/j.npe.20150030
- ④ Mahito Noro、Xin Zhu、et al. Left axillary pacemaker generator implantation with a direct puncture of the left axillary vein、Pacing and Clinical Electrophysiology、査読有、Vol. 38、No. 1、2015、pp. 35—41
DOI: 10.1111/pace.12500
- ⑤ Mahito Noro、Xin Zhu、et al. Evaluation of defibrillation safety and shock reduction in ICD patients with increased time to detection: The randomized SANKS study、Journal of Arrhythmia、査読有、Vol. 31、No. 2、2015、pp. 94—100
DOI: 10.1016/j.joa.2014.08.003
- ⑥ Wenfeng Shen、Zhaokai Luo、Daming Wei、Weimin Xu、Xin Zhu、Load-prediction scheduling algorithm for computer simulation of electrocardiogram in hybrid environments、Journal of Systems and Software、査読有、Vol. 102、2015、pp. 182—191
DOI: doi:10.1016/j.jss.2015.01.015
- ⑦ 野呂真人、朱欣、他、植込み型除細動器作動時の伝導様式に基づく、出力抑制による心筋障害抑制の検討、心臓、査読有、Vol. 45、No. Suppl3、2015、pp. 202—210
- [学会発表] (計 19 件)
- ① 朱欣、ふくしま発新技術説明会、東京、2016年2月26日
- ② 浅見雅子、野呂真人、朱欣、他、効果的な Subcutaneous Implantable Cardioverter Defibrillator (SICD) のリード及び本体の留置部位の検討、第8回植込みデバイス関連冬季大会、北九州、2016年2月5-7日
- ③ 中村啓二郎、野呂真人、朱欣、他、心筋障害程度の検証から植込み型除細動器 (ICD) における Single coil lead と Dual coil lead の有用性の検討、第8回植込みデバイス関連冬季大会、北九州、2016年2月5-7日
- ④ Hashimoto H、Noro M、Zhu X、et al. Study of defibrillation threshold and myocardial injury in the different ICD implantation site with Single coil and dual coil、第30回日本不整脈学会学術大会／第32回日本心電学会学術集会合同学術大会、京都、2015年7月28-31日
- ⑤ Takahito Takagi、Mahito Noro、Xin Zhu、et al. Study of impact on myocardial injury and device at the time of direct current shock in device implanted patients using computer simulation、第30回日本不整脈学会学術大会／第32回日本心電学会学術集会合同学術大会、京都、2015年7月28-31日
- ⑥ 榎本善成、野呂真人、朱欣、他、Subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator (SICD) と従来の植込み型除細動器の除細動効果と心筋障害の検討—電気伝導様式のコンピュータシミュレーションを用いて—、第35回日本ホルターノンインベンシブ心電学研究会、東京、2015年6月13日
- ⑦ 佐原尚彦、野呂真人、朱欣、他、Subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator (SICD) の有用性の検討、第7回植込みデバイス関連冬季大会、東京、2015年2月19-21日
- ⑧ Hikari Hashimoto、Mahito Noro、Xin Zhu、et al. Decrease defibrillation thresholds and minimize myocardial damage by implanting cardioverter-defibrillators in the left axilla、Cardio Rhythm 2015、香港、2015年1月30日-2月1日
- ⑨ Takahito Takagi、Mahito Noro、Xin Zhu、et al. Study on the defibrillation efficiency and myocardial damage of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillators、Cardio Rhythm 2015、香港、2015年1月30日-2月1日
- ⑩ Xin Zhu、Mahito Noro、et al. Computer simulation of defibrillation using subcutaneous implantable cardioverter-defibrillators、IEEE iCAST 2014、フランス パリ、2014年10月29-31日
- ⑪ 朱欣、野呂真人、他、Study on the computer simulation of cardiac defibrillation using subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator、第30回心電情報処理ワークショップ、熱海、2014年10月26日
- ⑫ Mahito Noro、Xin Zhu、et al. Evaluation of the late safety and efficacy of left axillary pacemaker generator implantations with a direct puncture of the left axillary vein、CARDIOSTIM 2014、フランスナイス、2014年6月18日
- ⑬ Mahito Noro、Xin Zhu、et al. 除細動器の基礎的理論と実際、第6回植込みデバイス関連冬季大会、広島、2014年2月21-23日
- ⑭ Mahito Noro、他、Examination for the myocardial protection by output inhibition based on the electrical conduction style and implantation site of ICD. 第17回日本心不全学会学術集会、大宮、2013年11月28-30日
- ⑮ Mahito Noro、Xin Zhu、et al. 植込み型除細動器 (ICD) 作動伝導様式に基づいた、ショックによる心筋障害の抑制を目的として ICD 本体留置部位とリードの選択の検討、第61回心臓病学会学術集会、熊本、

2013年9月20-22日

- ⑩ Mahito Noro, Xin Zhu, et al. How and where to implant the device depending on case, The 28th Annual Meeting of The Japanese Heart Rhythm Society、東京、2013年7月4-6日
- ⑪ Mahito Noro, Xin Zhu, et al. Examination for the myocardial protection by output inhibition based on the electrical conduction style and implantation site of generator of implantable cardioverter defibrillators (ICD) at the shock of ICD, The 28th Annual Meeting of The Japanese Heart Rhythm Society、東京、2013年7月4-6日
- ⑫ 野呂真人、Device 植込み患者の周術期の管理、第34回日本循環制御医学総会、2013年6月7日
- ⑬ 野呂真人、当院での Device (Pacemaker, ICD, CRT-D) 植込み、Pacemaker-機能, QOL, 美容的関連から、植込み型除細動器(ICD)の問題点の考察、第3回 Tokyo CIEDs Meeting、2013年4月18日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称：

発明者：朱 欣、野呂真人

権利者：公立大学法人会津大学

種類：特許

番号：特許願 2015-217618

出願年月日：平成 27 年 11 月 5 日

国内外の別：国内

○取得状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

朱 欣 (ZHU, Xin)

会津大学・コンピュータ理工学部・上級准教授

研究者番号：70448645

(2) 研究分担者

野呂 真人 (NORO, Mahito)

東邦大学・医学部・准教授

研究者番号：10366495