

深部心筋の不整脈を治療するための
バイポーラー高周波アブレーション法の構築

新潟大学大学院保健学研究科
検査技術科学分野臨床生体情報検査科学領域

B13C502H 齋藤 修

(指導：池主雅臣 教授)

Bipolar Radiofrequency Ablation for the Treatment of Arrhythmia
Originating from Deep Inside of Myocardium

Osamu Saitoh

Division of the Medical Technology, Graduate School of Health Sciences,
Niigata University, Niigata, Japan
(Directed by: Prof. Masaomi Chinushi)

目 次

第 1 章 緒論	1
第 2 章 研究①：通電実験用水槽モデルの構築	3
2.1 緒言	3
2.2 概要	4
2.2.1 高周波カテーテルアブレーション	4
2.2.2 バイポーラー高周波通電法	5
2.2.3 実効電圧 (Root Mean Square Voltage: RMS-V)	5
2.3 方法	5
2.3.1 通電条件	5
2.3.2 高周波通電条件 (テスト通電)	6
2.3.3 実効電圧値の算出	6
2.3.4 生理食塩水・液量の検討	7
2.3.5 生理食塩水・液度の検討	7
2.3.6 統計学的検討	7
2.4 結果	7
2.4.1 生理食塩水・液量	7
2.4.2 生理食塩水・液温	8
2.5 考察	8
2.5.1 生理食塩水・液量の影響	8
2.5.2 生理食塩水・液温の影響	9

2.6 小括	9
--------------	---

第3章 研究②:バイポーラー高周波通電法とユニポーラー高周波通電法の比較

10

3.1 緒言	10
--------------	----

3.2 概要	10
--------------	----

3.2.1 シーケンシャル・ユニポーラー高周波通電法.....	10
---------------------------------	----

3.2.2 バイポーラー高周波通電法	11
--------------------------	----

3.2.3 イリゲーションシステム	11
-------------------------	----

3.2.4 スチームポップ現象	12
-----------------------	----

3.3 対象と方法	12
-----------------	----

3.3.1 左室自由壁心筋切片作成.....	12
------------------------	----

3.3.2 実験環境	13
------------------	----

3.3.3 高周波通電条件	13
---------------------	----

3.3.4 焼灼効果の検討	14
---------------------	----

3.3.5 安全性の検討.....	14
-------------------	----

3.3.6 統計学的検討.....	14
-------------------	----

3.4 結果.....	15
-------------	----

3.4.1 通電背景	15
------------------	----

3.4.2 表面焼灼効果 (BIP-4 vs. SEQ)	15
------------------------------------	----

3.4.3 深部焼灼効果 (BIP-4 vs. SEQ)	15
------------------------------------	----

3.4.4 安全性 (BIP-4 vs. SEQ)	16
---------------------------------	----

3.5 考察.....	16
-------------	----

3.5.1	バイポーラー高周波通電法とシーケンシャル・ユニポーラー高周波通電法	16
3.5.2	貫壁性焼灼傷とスチームポップ現象	17
3.6	小括	18

第4章 研究③：バイポーラー高周波通電法の比較（BIP-4 vs. BIP-8）

.....	19
4.1	緒言	19
4.2	概要	19
4.2.1	大型電極ノン・イリゲーションカテーテル（8 mm チップ）	19
4.3	方法	19
4.3.1	左室自由壁心筋切片の作成	20
4.3.2	実験環境	20
4.3.3	高周波通電条件	20
4.3.4	焼灼効果・安全性の検討	21
4.3.5	統計学的検討	21
4.4	結果	21
4.4.1	通電背景	21
4.4.2	表面焼灼効果（BIP-4 vs. BIP-8）	22
4.4.3	深部焼灼効果（BIP-4 vs. BIP-8）	22
4.4.4	安全性（BIP-4 vs. BIP-8）	23
4.5	考察	23
4.5.1	大型電極ノン・イリゲーションカテーテルとイリゲーションカテー	

テル	23
4.5.2 イリゲーションカテーテルの焼灼効果と安全性	24
4.6 小括	24
第5章 研究④：Dual bath 実験モデルを用いた焼灼効果と安全性の検証	26
5.1 緒言	26
5.2 概要	27
5.2.1 Dual bath 実験モデル	27
5.2.2 カテーテル先端電極接触力（コンタクトフォース）	27
5.3 対象と方法	28
5.3.1 左室自由壁心筋切片の作成	28
5.3.2 実験環境（水槽実験モデル）	28
5.3.3 高周波通電条件	28
5.3.4 焼灼効果・安全性の検討	29
5.3.5 実効電圧値・実効電流値の算出	29
5.3.6 統計学的検討	30
5.4 結果	30
5.4.1 左室心筋切片	30
5.4.2 表面焼灼効果	30
5.4.3 深部焼灼効果	31
5.4.4 電氣的指標	31
5.5 考察	32

5.5.1	Single bath 実験モデルと Dual bath 実験モデル	32
5.5.2	コンタクトフォースと安全性.....	33
5.5.3	Dual bath 実験モデルでのバイポーラー高周波通電法とユニポーラ ー高周波通電法	33
5.6	小括	34
第 6 章	総括	35
	謝辞	37
	参考文献	38
	表図の説明	47

第 1 章 緒論

心臓突然死は症状が出現してから 24 時間以内の予期しない内因死と定義され⁽¹⁾、日本では年間約 5.5 万人と報告されている⁽²⁾。心臓突然死の約 8 割は心室性不整脈が原因⁽³⁾とされており、多くは心筋梗塞や心筋症などの器質的心疾患を有する症例にみられる⁽⁴⁻⁶⁾。心室性不整脈の治療法には薬物療法⁽⁷⁻⁹⁾や植込み型デバイス治療^(10, 11)、高周波カテーテルアブレーション術⁽¹²⁻¹⁴⁾があげられ、これらを組み合わせたハイブリッド療法が行われる^(9, 12, 13, 15)。心室性不整脈が繰り返し発症する重篤な例では植込み型デバイス治療に限界があり、高周波カテーテルアブレーション術が救命のための治療法となり得る⁽¹⁶⁻¹⁸⁾。

高周波カテーテルアブレーション術は不整脈の原因となる心筋組織の不可逆的傷害を生じさせる根治術である^(19, 20)が、形成される焼灼傷は心筋表面のアブレーションカテーテル先端電極が接触した比較的狭い領域に限られる。そのため、心室性不整脈の起源・回路が心筋深部に存在する場合、十分な治療効果を得られない症例が少なからず経験される^(21, 22)。

通常の高周波カテーテルアブレーション術は心腔内に挿入した 1 本のアブレーションカテーテル先端電極と体表面に貼付した対極板間で高周波通電を行うユニポーラー通電法であるが、心筋組織の傷害を来す領域に限界があることが知られており、ユニポーラー通電法を応用したシーケンシャル・ユニポーラー通電法が考案された⁽²³⁾。治療標的部位の心筋を 2 方向（例えば、左心自由壁心内膜面とその対面にあたる心外膜面など）から順次ユニポーラー通電を行う方法で、ユニポーラー通電法に比べると焼灼深度は深くなる。さらに近年では、2 本のアブレーションカテーテルで治療標的部の心筋を挟んで高周波通電を行うバイポーラー高周波通電法も考案された^(23, 24)。バイポーラー高周波通電法はユ

ニポラー通電法に比べて心筋傷害領域がより深部に達すると報告されている^(21, 25, 26)。また、Koruthらは難治性心室性不整脈患者を対象としたカテーテル手術で、この手技の有効性を報告している⁽²⁷⁾。

バイポラー高周波通電法に関する多くの基礎実験では、2本のアブレーションカテーテルが同一の水槽内に配置された条件下で行われている^(21, 27-29)。臨床例では2本のアブレーションカテーテルは異なる心腔（左室内と心嚢腔、心室中隔の左室側と右室側など）に配置され、カテーテルはそれぞれ電氣的に隔離された条件となる^(27, 30)。すなわち、基礎実験と臨床例は通電環境が異なっており、実験で得られた結果をそのまま臨床へ用いることはできないと考えられる。

そこで、研究の初期ステップとして、①通電時のインピーダンスに関する要因を適正化した水槽実験モデルを構築し、②バイポラー高周波通電法とユニポラー高周波通電法の焼灼効果・安全性を検証した。次のステップとして③電氣的条件を臨床に近似した水槽実験モデルへ改良を行い、④焼灼効果に関する因子を適正化した条件で各高周波通電法の焼灼効果・安全性を検証した。なお、本研究は新潟大学動物実験倫理委員会により承認された動物実験計画に沿って実施した（新大研第136-4号）。

第2章 研究①：通電実験用水槽モデルの構築

2.1 緒言

日常臨床で行われている高周波カテーテルアブレーションは心臓内に挿入したカテーテルと体表面（主に背部）に貼付した対極板間で高周波通電を行い、不整脈の発症に関与する心筋組織の焼灼を行う。心臓内のカテーテルと体表面の対極板の間には皮膚・筋肉・骨などの電気抵抗の異なる様々な組織が存在し、直列回路とみなした場合はそれぞれの組織の抵抗値の総和が回路全体のインピーダンスとなる。

これまでの高周波通電に関する多くの基礎実験は、アブレーションカテーテル、心筋、対極板を同一水槽内に配置して行われている^(21, 27-29)。水槽内溶液は食塩水を用いており、塩化ナトリウム濃度によって総和となる組織抵抗を調整して通電実験が行われている（純水の導電率：約 $1 \mu\text{S/cm}$ 、生理食塩水の導電率：約 20mS/cm ）。高周波通電で発生したジュール熱によって組織には不可逆的なタンパク変性が生じるが、各部位で発生する熱量（ ΔQ ）は組織インピーダンス（ R ）、電流強度（ I_e ）および通電時間（ Δt ）に比例する⁽³¹⁾。

$$\Delta Q = R \cdot I_e^2 \cdot \Delta t \quad (\text{Wsec})$$

カテーテル先端電極にかかる電流強度を I とした場合、各部位での電流強度（ I_e ）は電極の電流強度（ I ）に比例し、距離（ d ）の2乗に反比例する（ $I_e = I/d^2$ ）ことから任意の部位で生じる熱量は距離（ d ）の4乗に反比例する。

$$\Delta Q = R \cdot (I^2/d^4) \cdot \Delta t \quad (\text{Wsec})$$

オームの法則から電流値が一定の場合、電圧はインピーダンスに比例する。このことからカテーテル焼灼実験はインピーダンスが実験環境によって生理的範囲を逸脱しない条件で行う必要がある。初期ステップとして、実験に適した

水槽実験モデルを構築するために、通電時のインピーダンスに関与する要因を検証し、実験モデルの適正化を図る研究を行った。

2.2 概要

2.2.1 高周波カテーテルアブレーション

アブレーションとは組織に物理的エネルギーを与えて破壊し、除去する治療法をいう。カテーテルを介した最初の不整脈治療は 1982 年に Gallagher らによって難治性上室性不整脈例に行われ、エネルギー源には直流電流が用いられた⁽³²⁾。直流電流でのアブレーションは全身麻酔が必要で、広範な心筋傷害や合併症のリスクなどが課題とされた。現在では高周波電流⁽³³⁻³⁵⁾、冷凍凝固⁽³⁶⁾などを用いたアブレーション法が開発され、臨床治療に応用されている。

高周波電流を用いたカテーテル治療は 1988 年に Borggreffe らによって報告された⁽³⁵⁾。現在では上室性不整脈や心房細動など多くの症例に適応されるようになり、高い有効性と安全性が報告されている^(37, 38)。高周波電流とは 100kHz～100MHz の高い周波数を有する交流電流と定義される。高周波電流を印加すると組織ではファラデー効果と発熱効果が生じる^(20, 31)。ファラデー効果とは興奮膜の脱分極を生じる現象で、200kHz 以下の周波数で観察されるが、300kHz 以上になると発生しないことが知られている。発熱効果は通電部位の細胞レベルでの電子振動によって高周波エネルギーが熱エネルギー（ジュール熱）に変換される現象を指す。カテーテル電極に接した心筋表面で発生したジュール熱は伝導によって周囲の心筋へ伝搬される⁽³⁹⁾。通常、43℃以上の熱に暴露されると細胞の変性破壊が生じ始め、60℃以上でタンパク質が灰白色に変性して不可逆的障害（熱凝固）に至る。しかし、周波数が高くなるほどエネルギー伝搬に際する電力損失が多くなり、タンパク質変性（焼灼）の深さが浅くなる。これらのこ

とから臨床例での心臓カテーテルアブレーション治療は、一般的に 500kHz 前後の周波数帯域の高周波電流が用いられる⁽³¹⁾。

2.2.2 バイポーラー高周波通電法

近年、心臓内に 2 本のアブレーションカテーテルを挿入し、治療標的部位の心筋をそれぞれの先端電極で挟むように固定して高周波通電を行う治療法が考案され、臨床例への応用が報告された^(23, 24, 27)。この方法は 2 つの活性電極を用いることからバイポーラー高周波通電法と呼ばれ、活性電極が 1 つである通常のユニポーラー通電法よりも熱凝固作用が深部に達すると報告されている^(21, 25, 26)。また、難治性心室性不整脈患者を対象としたカテーテル手術で、この手技の有効性が報告されている⁽²⁷⁾。一方でバイポーラー高周波アブレーション法では、心筋断裂・心室穿孔などの重篤な合併症の危険が高く、使用機材、通電方法、モニタリングシステムなどに課題があることから、現時点では一般的な治療法として臨床例に応用されてはいない。

2.2.3 実効電圧 (Root Mean Square Voltage: RMS-V)

交流電圧は周期的に極性が変化する。実効電圧値は電力が平均値をとる瞬間の電圧値とされ、回路全体にかかる最大電圧値 (V_p) とは異なる。瞬時電圧を時間で積分して平均したものが実効電圧値であり、正弦交流波では V_p を $1/\sqrt{2}$ 倍した値と同等となる。例えば家庭用の商用電圧は 100 V とされるが、これは実効電圧値を示しており、最大電圧値は 141.4V である。

2.3 方法

2.3.1 通電条件

実験水槽の生理食塩水温度を調節するためのサーモヒーターおよび水温モニター、水流ポンプを内部にセットしたプラスチック製実験用水槽（50×20×12 cm）に生理食塩水を用意した。アブレーションカテーテルは先端チップ長 4 mm で、生理食塩水で電極先端を冷却する機能を有するイリゲーションカテーテル Cool Flex（St. Jude Medical（SJM）製）を 2 本用いた。高周波発生装置は IBI-1500T12（SJM 製）を用い、アブレーションカテーテルに生理食塩水を灌流するイリゲーションポンプは Cool Point（SJM 製）を用いた。

2.3.2 高周波通電条件（テスト通電）（図 1）

2 本のイリゲーションカテーテルをそれぞれ高周波発生装置の通電ポートと背部対極板を接続するグラウンドポートに接続した。2 つのカテーテル先端電極を実験水槽の水底部から 3 cm、電極間距離が 5 cm となるよう実験用アームで保持し、先端電極間でのテスト通電を約 2 秒間行って電気指標（インピーダンス、電圧）を測定した。テスト通電とは焼灼術施行直前にインピーダンス値を確認するための通電であり、0.5 W の微弱な高周波電流を用いてインピーダンス値を測定する。この際の高インピーダンスはアブレーションカテーテルの断線や先端電極の心筋に対する過度な圧着を、低インピーダンスは未接着などを示唆する。

2.3.3 実効電圧値の算出

オシロスコープ（WaveAce 1012、Teledyne Lectoy 社製）で測定した通電回路内の peak to peak 電圧値（Vpp）から有効電圧値（RMS-V）を以下のように算出した。

$$\text{RMS-V (V)} = (\text{Vpp} \times 1/2) \times 1/\sqrt{2}$$

2.3.4 生理食塩水・液量の検討

温度調整装置、水温モニター、灌流ポンプを設置したプラスチック製実験用水槽に、生理食塩水の液量を 2,000 mL から 6,000 mL まで 1,000 mL ずつ調整した。2 本のカテーテルの先端電極を水槽内で水底部から 3 cm、かつ電極間距離が 5 cm となるよう実験用アームを用いて固定した。生理食塩水の液温は 37°C とし、テスト通電時のインピーダンス値と V_p を 6 回、それぞれ別日に測定した。

2.3.5 生理食塩水・液度の検討

実験水槽内に生理食塩水 6,000 mL を用意し、液温を 12°C、24°C、37°C と 45°C に温度調整装置を用いてコントロールした。2 本のカテーテル先端電極は水底部から 3 cm、かつ電極間距離が 5 cm となるよう実験用アームを用いて水槽内に固定した。各温度でのテスト通電時のインピーダンス値と V_p を 6 回、それぞれ別日に測定した。

2.3.6 統計学的検討

生理食塩水の温度および水量におけるインピーダンス値、実効電圧値の比較は繰り返しのある分散分析 (Repeated measures ANOVA: MANOVA) で行い、群間比較には最小 2 乗平均差の Tukey の HSD 検定を用いた。各数値は平均値 ± 標準偏差で表記した。統計ソフトは JMP 9.0J (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用い、P 値 ($p < 0.05$) を統計学的有意差ありと判定した。

2.4 結果

2.4.1 生理食塩水・液量

インピーダンス値は 2,000 mL : $74.0 \pm 3.7 \Omega$ 、3,000 mL : $68.2 \pm 1.6 \Omega$ 、4,000 mL : $66.8 \pm 1.8 \Omega$ 、5,000 mL : $64.3 \pm 1.5 \Omega$ 、6,000 mL : $64.0 \pm 2.1 \Omega$ で有意差がみられた (MANOVA $P < 0.0001$) (図 2)。RMS-V は 2,000 mL : $29.4 \pm 1.9V$ 、3,000 mL : $28.5 \pm 1.7V$ 、4,000 mL : $27.7 \pm 2.3V$ 、5,000 mL : $27.1 \pm 2.1V$ 、6,000 mL : $26.8 \pm 2.3V$ で、インピーダンス値と同様に有意差がみられた (MANOVA $P < 0.0001$)。

2.4.2 生理食塩水・液温

インピーダンス値は 12°C : $84.2 \pm 1.7 \Omega$ 、 24°C : $70.8 \pm 0.8 \Omega$ 、 37°C : $64.0 \pm 2.1 \Omega$ 、 45°C : $56.5 \pm 1.2 \Omega$ で有意差がみられた (MANOVA $P < 0.0001$)。RMS-V は 12°C : $30.2 \pm 0.2V$ 、 24°C : $27.5 \pm 0.3V$ 、 37°C : $24.7 \pm 0.1V$ 、 45°C : $23.8 \pm 0.3V$ であった (MANOVA $P < 0.0001$) (図 3)。

2.5 考察

2.5.1 生理食塩水・液量の影響

水槽内の生理食塩水液量が少ないほどインピーダンスは高値を示した。電気抵抗 (R) は $R = \rho \cdot L/S$ (抵抗率 : ρ [Ωm]、長さ : L [m]、面積 : S [m^2]) で表される。すなわち、インピーダンスは導体の長さに比例し、断面積に反比例する。今回、液量が少ない場合にインピーダンスが高値であったのは高周波電流の通り道 (断面積) が狭くなったためと解される。液量の増加に伴ってインピーダンス値は低下するが、液量増加に伴うインピーダンス値の低下幅は徐々に縮小している。4,000 mL ($66.8 \pm 1.8 \Omega$) と 5,000 mL ($64.3 \pm 1.5 \Omega$) では約 2.5Ω の差であったのに対し、5,000 mL と 6,000 mL ($64.0 \pm 2.1 \Omega$) では約 0.3Ω でほぼ差がみられなくなった ($P = 0.9980$)。これらのことから、今回の実験用水槽を用いる場合、生理食塩水の液量は少なくとも 5,000 mL 以上必要であることが示

唆され、生理食塩水を 6,000 mL 用いることで液量がインピーダンス値に与える影響を少なくすることが可能と考えられた。

2.5.2 生理食塩水・液温の影響

水槽内の生理食塩水液温の低下に伴い、インピーダンス値は上昇していた。今回測定した範囲内では、インピーダンス値と液温は負の相関を示した ($R=-0.98$ 、 $P<0.0001$)。一般に、液体の電気の流れやすさは抵抗率の逆数である導電率で表されるが、25°Cの生理食塩水の導電率は 16.0 mS/cm、40°Cでは 20.8 mS/cm で、液温が低いと導電率も低値であることが知られており⁽⁴⁰⁾、今回の計測結果と合致する。

健常人の体温は一般に 36~37°Cであり、体温の範囲外の生理食塩水液温で実験を行うことはインピーダンス値が大きく外れるため現実的ではない。すなわち、今回の実験系においては生理食塩水の液温はヒトの体温と同等である 37°C前後を維持して高周波アブレーションを行うことが重要であると考えられた。

2.6 小括

高周波通電の焼灼効果に影響を与えるインピーダンスには生理食塩水の①液量と②液温が関係し、実験を進める上では①生理食塩水を十分量（今回の水槽では 6,000 mL 以上）用いて、②生理食塩水の液温は体温と同等の 37°C前後に維持することが重要と考えられた。

第3章 研究②：バイポーラー高周波通電法とユニポーラー高周波通電法の比較

3.1 緒言

心室性不整脈の起源が心筋中層に存在する場合、高周波カテーテルアブレーションで十分な治療効果を得られない症例を経験する。これは心内膜面に留置したカテーテル先端と体表面对極板の間で通電を行うユニポーラー高周波通電法では、焼灼傷が深部組織に達しないためと解される。そこで、治療標的部位の対面となる部位（例えば心嚢腔内の心外膜面や対側心室の中隔など）からユニポーラー高周波通電を順次行う方法が考案された⁽²³⁾。この方法はシーケンシャル・ユニポーラー高周波通電法と呼ばれ、心内膜側からのユニポーラー高周波通電法だけでは焼灼が及ばない心外膜側領域に不整脈の起源・回路が存在する症例などで効果が期待できる^(14, 41)。今回、研究①で構築した水槽実験モデルを用いて、バイポーラー高周波通電法とシーケンシャル・ユニポーラー高周波通電法の焼灼効果と安全性の検証を目的として研究を行った。

3.2 概要

3.2.1 シーケンシャル・ユニポーラー高周波通電法（図 4-A）

シーケンシャル・ユニポーラー高周波通電法は従来のユニポーラー高周波通電法を応用した通電法であり、治療標的部位の心筋を2方向（例えば、左心自由壁心内膜面とその対面にあたる心外膜面など）から順次ユニポーラー高周波通電を行う方法である⁽²³⁾。心筋を2方向から焼灼するため焼灼深度はユニポーラー高周波通電法より大きくなる。

3.2.2 バイポーラー高周波通電法（図 4-B）

心臓内に 2 本のアブレーションカテーテルを挿入し、治療標的部位の心筋をそれぞれの先端電極で挟むように固定して高周波通電を行う治療^(23, 24)であり、心筋中層の病変に対して有効と考えられる^(21, 25, 26)。一方で、高周波電流がユニポーラー通電法に比べて高密度となるためにスチームポップ現象を来し、心筋断裂、心室穿孔などの重篤な合併症の危険が高くなる^(21, 42)。現時点では使用機材、通電方法、モニタリングシステムなどに課題があることから一般的な治療法として臨床応用されてはいない。

3.2.3 イリゲーションシステム

高周波通電によって生じた発熱効果によってアブレーションカテーテル電極と接触している心筋組織の温度は上昇する。70℃でフィブリンが析出し、80℃以上では血栓形成が生じることが知られており^(31, 43)、カテーテル先端と組織間のインピーダンスが上昇するため高周波通電の維持が困難となる。また、塞栓症の発症リスクが高まるため⁽⁴⁴⁾、高周波発生装置はアブレーションカテーテル先端温度を監視して出力を制御している。この場合、心筋深部の温度は熱凝固を生じる 60℃には至らないため治療効果に限界が生じる。

血流速度が速い場合、カテーテルと組織接触面は血流によって冷却され、接触面より深部の温度の方が高くなる。カテーテル先端電極の温度を 50℃程度に保っても深部心筋の温度は 20℃以上高温となることがあり、薄い心筋（心房筋など）では心外膜温度が 80℃に達するため心外膜と接する食道や神経組織が焼灼されて、食道裂孔や神経麻痺などの合併症を来しうる。一方、カテーテル先端周囲の血流速度で遅い場合、カテーテル先端電極は冷却されにくいため組織温度との差は少なく、カテーテル先端温度の上昇、すなわち組織表面温度の上

昇にとどまるため、深部心筋の熱凝固には至らない⁽³¹⁾。イリゲーションシステムは生理食塩液をカテーテル先端から強制的に噴射することで、カテーテル接触部位の心筋表面を冷却し、血栓形成などによる電極接触部位のインピーダンス上昇を抑制しながら高エネルギーの高周波電流を心筋深部へ印加するため熱凝固がより心筋深部へ達する⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾。

3.2.4 スチームポップ現象

イリゲーションシステムはカテーテル先端と組織表面の温度上昇を抑制し、深部心筋の組織温度を上昇させて熱凝固による組織変性を可能とする^(46, 47)。一方、高周波発生装置でのモニタリングは、カテーテル先端および間接的な組織表面の温度であり深部心筋の温度変化のモニタリングはできない。また、フィブリン析出等によるカテーテル先端のインピーダンス上昇を伴わずに深部心筋温度の上昇が発生し得る。深部心筋の温度が沸点に達すると突如、組織はスチームポップ（水蒸気爆発）現象を生じ、心筋繊維を挫滅させて心筋の断裂に至る^(21, 42)。

3.3 対象と方法

3.3.1 左室自由壁心筋切片作成

新潟市食肉センターで食肉用に摘出された直後のブタ心臓を材料として用いた。速やかに左右の冠動脈に心筋保護液（ $\text{Na}^+ = 120.0 \text{ mEq/L}$, $\text{K}^+ = 16.0 \text{ mEq/L}$, $\text{Mg}^{2+} = 32.0 \text{ mEq/L}$, $\text{Ca}^{2+} = 2.4 \text{ mEq/L}$, $\text{HCO}_3^- = 10.0 \text{ mEq/L}$ and $\text{Cl}^- = 160.4 \text{ mEq/L}$, buffered with 95% O_2 and 5% CO_2 ）を注入し、氷冷下にて実験室へ移送した。到着後、左室自由壁を切り出して実験用心筋切片を作成し（47 切片、 $14.6 \pm 2.5 \text{ mm}$ ）、 37°C の生理食塩水を用いて恒温槽で復温した。

3.3.2 実験環境

生理食塩水を 37°C で保持するためのサーモヒーターおよび水温モニター、水流ポンプを内部にセットしたプラスチック製実験用水槽に生理食塩水を用意し、プラスチックレール装置で左室心筋切片を水槽内に留置した (図 5)。アブレーションカテーテルは先端チップ 4 mm で生理食塩水による冷却機能を有する 2 種類のイリゲーションカテーテル (NAVISTAR THERMOCOOL : Biosense Webster 製、Cool Path Duo : SJM 製) を用いた。高周波発生装置は STOCKERT J70 (Biosense Webster 製) と IBI-1500T12 (SJM 製) を使い、アブレーションカテーテルに生理食塩水を灌流するイリゲーションポンプは Cool Flow (Biosense Webster 製) と Cool Point (SJM 製) を用いた。

3.3.3 高周波通電条件

臨床例の不整脈治療を行う際の設定を参考に出力は 30 W または 40 W、通電時間は 60 秒、イリゲーションポンプ流量を 15 mL/分、またカテーテル先端温度上限を 45°C に設定して、インピーダンスとカテーテル先端温度のモニタリング下に高周波通電を行った。心筋を挟んで対面となるよう心内膜側カテーテル (Biosense Webster) と心外膜側カテーテル (SJM) をそれぞれ実験用アームで保持し、心筋表面にソフトに接着するよう留置した。

バイポーラー高周波通電法 (BIP-4) : 心内膜側カテーテルを高周波発生装置の通電ポート、背部対極板を接続するグラウンドポートには心外膜側カテーテルを接続してバイポーラー高周波通電を 60 秒間行った (図 4-B)。

シーケンシャル・ユニポーラー高周波通電法 (SEQ) : 水槽内に対極板 (銅板・10×5 cm) を設置した。2 本のカテーテルはいずれも高周波発生装置の通電

ポートに接続し、グラウンドポートには対極板を接続した。初回通電として心内膜側カテーテルと対極板間のユニポーラー高周波通電を 60 秒間行い、引き続き 2 回目の通電として心外膜側カテーテルと対極板間のユニポーラー高周波通電を 60 秒間行った (図 4-A)。

3.3.4 焼灼効果の検討

高周波通電後、心内膜面および心外膜面に形成された焼灼傷の大きさ (長径、短径) を計測した。引き続き 2 本のカテーテルで挟まれた心筋焼灼部位を病理検査用トリミングナイフで切り出し、心筋断面での焼灼傷深度および心筋壁厚を測定した。計測にはデジタルノギス (モデル 19979、シンワ測定社製) を用いた。高周波通電に伴って生じた熱凝固変性部位は視覚的に灰白色変性を来した部位と定義し、正常心筋に対する辺縁を境界とした。

3.3.5 安全性の検討

視覚的に熱凝固変性が全層に渡っている場合を貫壁性焼灼と判定し、通電中に心筋組織からの爆発音発生および心筋断面での組織挫滅を来している場合にスチームポップ現象ありと判定した。

3.3.6 統計学的検討

数値は平均値±標準偏差で表記した。心筋壁厚、焼灼傷の大きさ (長径、短径、深度) の比較には Student の t 検定または Wilcoxon の検定を標本分布によって適宜使用し、貫壁性焼灼達成数とスチームポップ現象発生数の比較には Fisher の正確検定を適用した。統計ソフトは JMP 9.0J (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用い、P 値 ($P < 0.05$) を統計学的有意差ありと判定した。

3.4 結果

3.4.1 通電背景

各通電モードでの高周波通電施行数、用いた心筋切片壁厚は以下の通りであった。

BIP-4: 通電数 68 回 (30W:34 回、40W:34 回)、壁厚 14.3 ± 2.4 mm

SEQ: 通電数 26 回 (30W:13 回、40W:13 回)、壁厚 15.2 ± 2.7 mm

それぞれの通電回数と心筋壁厚に統計学的な差はみられなかった (通電回数 : $P=1.0000$ 、心筋壁厚 : $P=0.1104$)。

3.4.2 表面焼灼効果 (BIP-4 vs. SEQ) (図 6)

心内膜表面の焼灼傷(長径×短径)はBIP-4の30Wで $5.59 \pm 1.81 \times 4.39 \pm 1.51$ mm、40Wでは $6.19 \pm 1.39 \times 5.22 \pm 1.18$ mm、SEQの30Wでは $4.51 \pm 1.35 \times 3.75 \pm 1.05$ mm、40Wは $5.40 \pm 1.23 \times 4.65 \pm 1.06$ mmで、通電法の違いによる表面焼灼傷の大きさに差はみられなかった(30W長径: $P=0.0659$ 、短径: $P=0.1767$ 、40W長径: $P=0.0901$ 、短径: $P=0.1519$) (図 7)。

心外膜表面ではBIP-4の30Wは $6.40 \pm 1.69 \times 5.22 \pm 1.47$ mm、40Wは $6.79 \pm 1.63 \times 5.72 \pm 1.46$ mm)、SEQの30Wは $5.38 \pm 1.53 \times 4.52 \pm 1.31$ mm、40Wでは $5.95 \pm 1.58 \times 4.90 \pm 1.16$ mm)で、心内膜表面と同様に通電法によって焼灼傷の大きさに差はなかった(30W長径: $P=0.0717$ 、短径: $P=0.1478$ 、40W長径: $P=0.1344$ 、短径: $P=0.0856$) (図 7)。

3.4.3 深部焼灼効果 (BIP-4 vs. SEQ) (図 8)

焼灼傷の深さはBIP-4の30Wでは心内膜が 5.33 ± 1.40 mm、心外膜は 4.86 ± 1.62

mm で、40W の心内膜は 5.80 ± 1.47 mm、心外膜が 4.96 ± 1.34 mm であった。SEQ の 30W では心内膜が 3.38 ± 1.77 mm、心外膜は 2.87 ± 1.20 mm、40W では心内膜が 3.90 ± 1.77 mm、心外膜では 3.08 ± 0.61 mm であった。40W 通電では BIP-4 が SEQ よりやや焼灼深度は深い傾向にあったが、統計学的有意差には至らなかった (30W : 心内膜 : $P=0.1481$ 、心外膜 : $P=0.1017$ 、40W : 心内膜 : $P=0.1564$ 、心外膜 : $P=0.0138$)。心内膜側と心外膜側の焼灼傷の深さを加算した総焼灼深度では BIP-4 が 30W で 9.36 ± 2.09 mm、40W は 10.30 ± 1.78 mm、SEQ は 30W が 5.53 ± 1.84 mm、40W は 6.98 ± 2.01 mm となり、BIP-4 の深達度は SEQ に比して有意に大であった (30W : $P=0.0216$ 、40W : $P=0.0362$) (図 9)。

3.4.4 安全性 (BIP-4 vs. SEQ)

貫壁性焼灼傷 : 30W、40W とともに BIP-4 にのみ観察され、SEQ ではみられなかった。BIP-4 での発生頻度は 30W (11/34 通電、32.4%) と 40W (12/34 通電、35.3%) で同等であった ($P=1.0000$) (表 1、図 10-A)。

スチームポップ現象 : 30W、40W とともに BIP-4 のみで生じ、SEQ ではみられなかった。BIP-4 の 30W では 2/34 通電 (5.9%)、40W の 5/34 通電 (14.7%) に観察され、2つのエネルギーで発生頻度に差はみられなかった ($P=0.4275$) (表 1、図 10-B)。なお、心筋壁厚はスチームポップ現象を来した心筋切片は、スチームポップ現象を生じなかった心筋切片よりも薄かった (12.2 ± 1.6 vs. 15.5 ± 2.4 mm、 $P=0.0149$)。

3.5 考察

3.5.1 バイポーラー高周波通電法とシーケンシャル・ユニポーラー高周波通電法

バイポーラー高周波通電法では 2 本のアブレーションカテーテル先端電極間で高周波電流が流れるため、双方のカテーテル先端電極周囲の電流密度が高くなり、心内膜面と心外膜面で中心に向かう形状で熱凝固（焼灼傷）が形成される。一方で、シーケンシャル・ユニポーラー高周波通電法は心内膜面と心外膜面から順次ユニポーラー高周波通電を行うため電流密度は先端電極付近にみられるのみで対極板に向けて拡散する。この 2 つの通電法を比較するとバイポーラー高周波通電法では 2 本のカテーテル先端電極間に高周波電流が集中するためユニポーラー高周波通電法に比べて心筋内での高周波電流密度は高い⁽²⁵⁾。

今回の検討においてもバイポーラー高周波通電法でシーケンシャル・ユニポーラー高周波通電法よりも深い焼灼傷が形成されており、従来の研究報告^(21, 25, 26)と合致している。また 40W 通電での焼灼傷が 30W 通電よりも深度に至っており、通電エネルギーに焼灼深度が依存していること⁽⁴⁹⁾も確認できた。しかし、バイポーラー高周波通電法とシーケンシャル・ユニポーラー高周波通電法での心筋表面の焼灼傷サイズ（長径・短径）には差がみられなかった。これは心筋表面に接する電極面積が 2 つの通電法で同一であることを反映していると考えられる。

3.5.2 貫壁性焼灼傷とスチームポップ現象

貫壁性に焼灼傷を形成することができれば心筋のどの層に不整脈起源や回路が存在しても高周波カテーテルアブレーション術で治療できる可能性がある。今回の研究で貫壁性焼灼傷を形成したのは 2 本のイリゲーションカテーテルを用いたバイポーラー高周波通電法であった。本研究において心室裂孔の原因となるスチームポップ現象は 2 本のイリゲーションカテーテルを用いたバイポーラー高周波通電法で観察されており、重篤な合併症に至る危険性が高いことを

示唆している。スチームポップ現象を回避するための安全指標の構築は今後の検討課題である。

3.6 小括

バイポーラー高周波通電法はユニポーラー高周波通電法より焼灼傷は深部へ達し、貫壁性焼灼はより高率に生じるが同時にスチームポップ現象の発生リスクも増大した。安全なカテーテルアブレーション術施行のためにはバイポーラー高周波通電法の安全指標の構築が必要である。

第4章 研究③：バイポーラー高周波通電法の比較（BIP-4 vs. BIP-8）

4.1 緒言

臨床の不整脈治療で2本のイリゲーションカテーテルを同時に使用することは、イリゲーションポンプが2台必要となることから一般的でない。高周波アブレーションに用いられるカテーテルは生理食塩水を能動的にカテーテル先端から強制噴射して電極を冷却するイリゲーションカテーテルのほか、能動的な先端電極の冷却機能を有さないノン・イリゲーションカテーテルがある。

標準的な先端チップ長4mmのノン・イリゲーションカテーテルは先端電極周囲の血液による受動的な冷却効果のみでは十分に冷却されず、高周波発生装置の温度コントロール機能下では低出力にとどまる場合がある。一方、先端チップ長8mmの大型チップカテーテルは標準チップカテーテルよりも電極の表面積が大きいため先端電極部の冷却効果が増えて先端電極の温度上昇が抑制され、標準チップカテーテルよりも高いエネルギーを出力でき、大きな焼灼傷を形成することが可能である^(50,51)。

4.2 概要

4.2.1 大型電極ノン・イリゲーションカテーテル（8mmチップ）

2本のイリゲーションカテーテルを用いるバイポーラー高周波通電法のうち1本のカテーテルをイリゲーションポンプ不要の8mm大型電極ノン・イリゲーションカテーテルで代用可能か、すなわち、イリゲーションカテーテルを2本用いたバイポーラー高周波通電法と同様の焼灼効果が得られるか検証する。

4.3 方法

4.3.1 左室自由壁心筋切片の作成

新潟市食肉センターで食肉用に摘出された直後のブタ心臓を材料として用いた (46 切片、 14.5 ± 2.3 mm)。第 3 章と同様に心筋保護液を冠動脈から注入し、氷冷下にて実験室まで移送後、切り出した左室自由壁を 37°C の生理食塩水で復温した。

4.3.2 実験環境

第 3 章と同様に生理食塩水を 6,000 mL 用意したプラスチック製実験用水槽内にサーモヒーターおよび水温モニター、水流ポンプをセットし、プラスチックレール装置で左室心筋切片を保持した。

アブレーションカテーテルは第 3 章で用いた先端チップ長 4 mm のイリゲーションカテーテル (NAVISTAR THERMOCOOL : Biosense Webster 製、Cool Path Duo : SJM 製) 2 種類と大型 8 mm 電極を先端に装着したノン・イリゲーションカテーテル (Dual-8 : SJM 製) の計 3 種類を用いた。高周波発生装置は STOCKERT J70 (Biosense Webster 製) を用い、イリゲーションポンプは Cool Flow (Biosense Webster 製) と Cool Point (SJM 製) を用いた。

4.3.3 高周波通電条件

出力は 30W または 40W、通電時間は 60 秒、イリゲーションポンプ流量を 15 mL/分に設定した。心内膜側にイリゲーションカテーテル (Biosense Webster 製) を留置し、心筋を挟んで対面となるよう心外膜側にもう 1 本のイリゲーションカテーテル (SJM 製) または大型電極ノン・イリゲーションカテーテル (SJM 製) を留置した。いずれのカテーテルも実験用アームで用いてセットした。心内膜側カテーテルを通電ポート、心外膜側カテーテルをグラウンドポートに接

続し、本検討では以下の2つの組み合わせでバイポーラー高周波通電を行った。

① BIP-4 : 4 mm イリゲーションカテーテル (心内膜側) - 4 mm イリゲーションカテーテル (心外膜側)

② BIP-8 : 4 mm イリゲーションカテーテル (心内膜側) - 8 mm ノン・イリゲーションカテーテル (心外膜側)

4.3.4 焼灼効果・安全性の検討

高周波通電後、心内膜面および心外膜面に形成された焼灼傷の長径と短径を計測し、引き続き心筋焼灼部位を病理検査用トリミングナイフで切り出して焼灼傷深度および心筋壁厚を測定した。計測はデジタルノギス (モデル 19979、シンワ測定社製) を用いて第3章と同様に行った。また、貫壁性焼灼傷とスチームポップ現象も第3章と同様に定義し、判定した。

4.3.5 統計学的検討

数値は平均値±標準偏差で表記した。心筋壁厚、焼灼傷の大きさ (長径、短径、深度) の比較には Student の t 検定または Wilcoxon の検定を標本分布に合わせて適宜使用し、貫壁性焼灼達成数とスチームポップ現象発生数の比較には Fisher の正確検定を適用した。統計ソフトは JMP 9.0J (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用い、P 値 ($p < 0.05$) を統計学的有意差ありと判定した。

4.4 結果

4.4.1 通電背景

各通電モードでの高周波通電施行数、用いた心筋切片壁厚は以下の通りであった。

BIP-4: 通電数 68 回 (30W:34 回、40W:34 回)、壁厚 14.3 ± 2.4 mm

BIP-8 : 通電数 28 回 (30W:11 回、40W:17 回)、壁厚 15.1 ± 1.9 mm

それぞれの通電回数と心筋壁厚に統計学的な差はみられなかった (通電回数 : $P=0.3755$ 、心筋壁厚 : $P=0.1089$)。

4.4.2 表面焼灼効果 (BIP-4 vs. BIP-8)

心内膜表面の焼灼傷 (長径×短径) は BIP-4 (30W) で $5.59 \pm 1.81 \times 4.39 \pm 1.51$ mm、BIP-8 (30W) では $5.46 \pm 1.69 \times 4.44 \pm 1.04$ mm であった。BIP-4 (40W) では $6.19 \pm 1.39 \times 5.22 \pm 1.18$ mm、BIP-8 (40W) は $5.95 \pm 1.43 \times 4.92 \pm 1.03$ mm であり、通電法の違いによる表面焼灼傷の大きさに差はみられなかった (30W 長径 : $P=0.8645$ 、短径 : $P=0.9346$ 、40W 長径 : $P=0.6235$ 、短径 : $P=0.4463$)。

心外膜表面では BIP-4 (30W) は $6.40 \pm 1.69 \times 5.22 \pm 1.47$ mm、BIP-8 (30W) は $8.34 \pm 2.14 \times 4.76 \pm 0.93$ mm であった。BIP-4 (40W) は $6.79 \pm 1.63 \times 5.72 \pm 1.46$ mm、BIP-8 (40W) では $8.64 \pm 2.37 \times 4.82 \pm 0.94$ mm で、30W・40W とともに心外膜の長径は BIP-8 が BIP-4 より大であったが、短径に差はなかった (30W 長径 : $P=0.0138$ 、短径 : $P=0.4304$ 、40W 長径 : $P=0.0073$ 、短径 : $P=0.0580$) (図 11)。

4.4.3 深部焼灼効果 (BIP-4 vs. BIP-8)

焼灼傷の深さは BIP-4 (30W) では心内膜が 5.33 ± 1.40 mm、心外膜は 4.86 ± 1.62 mm で、BIP-8 (30W) では心内膜が 3.76 ± 1.48 mm、心外膜は 2.55 ± 1.11 mm であった。BIP-4 (40W) の心内膜は 5.80 ± 1.47 mm、心外膜が 4.96 ± 1.34 mm で、BIP-8 (40W) では心内膜が 4.41 ± 1.41 mm、心外膜では 3.13 ± 1.19 mm であった。30W、40W とともに心外膜側の焼灼深度が BIP-4 で BIP-8 より深い傾向を示したが、心内膜側では差がみられなかった。(30W : 心内膜 : $P=0.0769$ 、心外膜 : $P=0.0291$ 、

40W：心内膜：P=0.1123、心外膜：P=0.0160）（図 12）。

心内膜側と心外膜側の焼灼傷の深さを加算した総焼灼深度では BIP-4（30W）で 9.36 ± 2.09 mm、BIP-8（30W）が 5.98 ± 2.09 mm であり、BIP-4（40W）は 10.30 ± 1.78 mm、BIP-8（40W）は 7.54 ± 2.25 mm となり、BIP-4 の総焼灼深度は BIP-8 に比して有意に大であった（30W：P=0.0412、40W：P=0.0376）（図 13）。

4.4.4 安全性（BIP-4 vs. BIP-8）

貫壁性焼灼傷は BIP-4 では 30W の 11/34 通電（32.4%）、40W の 12/34 通電（35.3%）に観察された。BIP-8 の 30W では観察されず（0/11 通電）、40W で 1/17 通電（5.9%）観察された。スチームポップ現象を伴った通電は BIP-4 の 30W では 2/34 通電（5.9%）、40W の 5/34 通電（14.7%）に観察されたが、BIP-8 では 30W（0/11 通電）、40W（0/17 通電）ともにみられなかった（表 2）。

4.5 考察

4.5.1 大型電極ノン・イリゲーションカテーテルとイリゲーションカテーテル

先端チップ長 8 mm の大型電極ノン・イリゲーションカテーテルは電極表面積が大きく、先端電極のクーリング効果が大きいため高エネルギーの高周波電流を出力可能となり、大型の焼灼傷を形成できる。イリゲーションカテーテルは前述の通り、心筋深部の焼灼傷形成が可能である。

今回の検討では 2 本のイリゲーションカテーテルを用いるバイポーラー高周波通電（BIP-4）と心内膜側にイリゲーションカテーテル、心外膜側に大型電極ノン・イリゲーションカテーテルを用いるバイポーラー高周波通電（BIP-8）で同等の焼灼効果が得られるか注目したが、BIP-8 の焼灼傷深度は BIP-4 に及ばな

かった。これはノン・イリゲーションカテーテル先端電極の冷却が受動的であるためと思われる。特に、心外膜側での BIP-4 の焼灼深度が BIP-8 に比べて有意に深いことから心筋深部に対する大きな焼灼効果は能動的に先端電極を冷却しながら通電を行うイリゲーションカテーテルが有する特徴と思われる。

心外膜面の表面焼灼傷長径は BIP-8 で BIP-4 より有意に大であったが、これはカテーテル先端チップサイズによるものと考えられ、心内膜表面の焼灼傷サイズ(長径・短径)と心内膜側焼灼深度は BIP-4 と BIP-8 で差がないことから BIP-8 での心内膜側の焼灼傷形成に及ぼす影響は限定的であったと考えられる。

4.5.2 イリゲーションカテーテルの焼灼効果と安全性

高周波電流によって生じたジュール熱は熱伝導によって伝播される。心内膜と心外膜のカテーテル接触部位で生じた熱は心筋の中心へそれぞれ伝播されて貫壁性焼灼傷が形成される^(31,39)。今回の検討での貫壁性焼灼は BIP-8 (40W) で 1/17 通電 (5.9%) に観察され、BIP-4 (40W) の 12/34 通電 (35.3%) に比べて有意に少なかった ($P=0.0384$)。BIP-8 で 8 mm チップの大型電極を用いた心外膜側の焼灼深度が BIP-4 と比べて深部に及んでいないことを反映した結果と考えられる。その一方で、スチームポップ現象は BIP-8 では 30W、40W とともに観察されなかった。これらのことより、イリゲーションカテーテルの心筋深部組織に対する熱凝固変性の波及効果はノン・イリゲーションカテーテルに比べて高いことが確認された。

4.6 小括

イリゲーションカテーテルと大型電極のノン・イリゲーションカテーテルを用いたバイポーラー高周波通電法は 2 本のイリゲーションカテーテルを用いた

バイポーラー高周波通電法に比べて深い焼灼傷形成には至らなかった。表面焼灼傷サイズは同等であることから心筋深部に対する焼灼効果はイリゲーションカテーテルが有する特徴と思われる。

第5章 研究④：Dual bath 実験モデルを用いた焼灼効果と安全性の検証

5.1 緒言

バイポーラー高周波通電法は2つの電極で心筋を挟み、活性電極を2つ使用して通電を行う方法で^(23, 24)、臨床例では2本のカテーテルはそれぞれ異なる心腔（左室自由壁心内膜側とその対面となる心外膜側など）に配置される。バイポーラー高周波通電法に関する多くの基礎実験では、同一の水槽内に2本のアブレーションカテーテルを配置して行われており^(21, 27-29)、臨床例の条件と異なっている。2本のカテーテルを同じ水槽内に配置して通電した場合、高周波電流の一部は心筋組織に比べて抵抗の低い心筋周囲の生理食塩水を介して伝導していることが想定され、出力されたすべてのエネルギーが心筋アブレーションに消費されないと考えられる。そのため基礎実験で得られた指標等をそのまま臨床例へ応用することはできない。

安定した焼灼傷を形成するためにはカテーテル先端電極を治療標的部位の心筋表面へ適度に圧着させることが重要となる^(52, 53)。心筋表面に対するカテーテル先端荷重を連続的に定量評価可能な技術は2012年に臨床導入された。カテーテル先端電極の心筋表面に対する荷重はグラム数で表され、コンタクトフォースと呼ばれる。安定した焼灼効果を得るため、表示グラム数が至適範囲となるようアブレーションカテーテルのコンタクトフォースを調整し、高周波通電が行われる⁽⁵⁴⁾。

そこで、実際の臨床治療により近似した実験環境を再現するため、独自に①Dual bath 水槽実験モデルと②コンタクトフォース調整装置をそれぞれ考案・作製した。Dual bath 水槽実験モデルでは2本のアブレーションカテーテルを電氣的に隔離された2つの水槽内に配置可能で、ほぼすべての高周波エネルギーが

標的心筋を介して伝わるよう設計されている。

Dual bath 実験モデルと従来の Single bath 実験モデルでの焼灼効果・安全性を比較するため、焼灼効果に影響を与える因子のうち①高周波出力、②通電時間、③コンタクトフォースが同じ条件となるよう設定し、検証を行った。

5.2 概要

5.2.1 Dual bath 実験モデル

Dual bath 実験モデルは臨床例のカテーテル高周波アブレーション治療を模倣するために開発した。2つのプラスチック製小水槽（24×18×12 cm）で心筋切片を挟んで保持する。水槽内にはそれぞれ生理食塩水を用意し、異なる心腔を再現する。心筋を保持する面には小窓を設けてあるが、2つの小水槽に入った生理食塩水は電氣的に隔離され、心筋を介して高周波エネルギーが伝わるため、通電エネルギーのほぼ全てが標的心筋を介して伝導する。（図 14-A、C）。

5.2.2 カテーテル先端電極接触力（コンタクトフォース）

心筋表面に対するカテーテルの圧着の程度は心筋焼灼効果に影響を与える因子として報告されている⁽⁵³⁾。過度な圧着は心筋穿孔など重篤な合併症を来す恐れがあり⁽⁵⁵⁾、圧着が不十分であった場合は十分な治療効果を得にくいとされることから⁽⁵⁶⁾、安定した焼灼傷を形成するためにはカテーテル先端電極を治療標的部位の心筋表面へ適度に圧着させることが重要となる⁽⁵²⁻⁵⁴⁾。

今回、センサーの伸縮に伴う歪みで生じた電気抵抗の変化から電圧値に変換するストレインゲージを応用し、コンタクトフォースを定量化するための調整装置を作製した。

5.3 対象と方法

5.3.1 左室自由壁心筋切片の作成

第 3 章と同様に新潟市食肉センターで食肉用に摘出された直後のブタ心臓を材料として用いた。心筋保護液を冠動脈から注入し、氷冷下にて実験室まで移送後、切り出した心筋切片 (n=6) を 37°C の生理食塩水で復温した。

5.3.2 実験環境 (水槽実験モデル)

Single bath 実験モデル (SB) : 水槽内の生理食塩水を 37°C で維持するためのサーモヒーターおよび水温モニター、水流ポンプを内部にセットしたプラスチック製実験用水槽 (50×20×12 cm) に生理食塩水 6,000mL 用意し、プラスチックレール装置を用いて心筋切片を水槽内に保持した。

Dual bath 実験モデル (DB) : 一辺に小窓を開けた 2 つの実験用の小水槽 (24×18×12 cm) で心筋切片を挟んで保持した。小水槽はこれまで使用した水槽の約半分の大きさである。それぞれの小水槽には生理食塩水を 37°C で維持するためのサーモヒーターおよび水温モニター、水流ポンプを内部にセットした。また、心筋切片の温度低下を防ぐため小水槽周囲の大水槽 (50×20×12 cm) にも生理食塩水を満たしサーモヒーターで保温した。小水槽には生理食塩水を 3,000 mL ずつ (計 6,000 mL) 用意した。

5.3.3 高周波通電条件

バイポーラー高周波通電法 (BIP) : アブレーションカテーテル先端電極の心内膜面、心外膜面に対するコンタクトフォースは接触力調整装置 (YO technica 製) を用いてそれぞれ 20g に調整した。使用した装置 (2 本のイリゲーションカテーテル、高周波発生装置、イリゲーションポンプ) と配置は第 2 章と同様

とした。

高周波出力は50W、通電時間を60秒とし、イリゲーションポンプ流量は15 mL/分、カテーテル先端温度上限を45°Cに設定して、インピーダンスとカテーテル先端温度のモニタリング下にバイポーラー高周波通電を行った。

ユニポーラー高周波通電法 (UNIP)：心内膜側の小水槽内でコンタクトフォースが20 gとなるようイリゲーションカテーテル (SJM 製) をセットした。もう一方の小水槽内には対極板 (銅板・10×5 cm) を設置し、高周波発生装置のグラウンドポートに接続した。イリゲーションポンプは15 mL/分とし、高周波出力50W、60秒間のユニポーラー高周波通電を行った。

本検討では、水槽実験モデルと組み合わせて以下の3つの条件で高周波通電を行った (図14)。

- ① バイポーラー高周波通電法 + Dual bath 実験モデル (BIP-DB) (n=30)
- ② バイポーラー高周波通電法 + Single bath 実験モデル (BIP-SB) (n=30)
- ③ ユニポーラー高周波通電法 + Dual bath 実験モデル (UNIP-DB) (n=30)

5.3.4 焼灼効果・安全性の検討

高周波通電後、形成された焼灼傷の長径と短径 (BIP：心内膜面および心外膜面、UNIP：心内膜面) を計測した。つぎに心筋焼灼部位を病理検査用トリミングナイフで切り出して焼灼傷深度および心筋壁厚を測定した。計測はデジタルノギス (モデル19979、シンワ測定社製) を用いて第3章と同様に行った。また、貫壁性焼灼傷とスチームポップ現象も第3章と同様に定義し、判定した。

5.3.5 実効電圧値・実効電流値の算出

通電中に回路全体にかかる peak to peak 電圧値 (Vpp) をオシロスコープ

(WaveAce 1012、Teledyne Lectroy 社製) を用いて計測した。また、高周波発生装置を介して通電中のインピーダンス値を連続的にコンピュータ保存し、オフラインで実効電圧値 (RMS-V) と実効電流値 (RMS-C) を下記により算出した。

$$\text{RMS-V (V)} = (\text{Vpp} \times 1/2) \times 1/\sqrt{2}$$

$$\text{RMS-C (mA)} = 1,000 \times \text{RMS-V} / \text{インピーダンス}$$

5.3.6 統計学的検討

数値は平均値±標準偏差で表記した。通電モードによる電氣的指標 (初期インピーダンス値、実効電圧値、実効電流値)、心筋壁厚および心内膜側の焼灼傷 (長径、短径および深度) の比較は分散分析 (ANOVA) で行い、群間比較には Scheffe の方法を用いた。心外膜側の焼灼傷の比較は Student の t 検定を用い、バイポーラー通電法での心内膜側と心外膜側の焼灼深度の比較には対応のある t 検定を適用した。

統計ソフトは JMP 9.0J (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) または SPSS 14.0 (SPSS Institute Inc., Chicago, IL, USA) を用い、P 値 ($p < 0.05$) を統計学的有意差ありと判定した。

5.4 結果

5.4.1 左室心筋切片

BIP-DB、BIP-SB、UNIP-DB の心筋壁厚はそれぞれ 18.0 ± 2.1 mm、 17.9 ± 2.1 mm、 17.7 ± 2.2 mm と差がなかった (ANOVA $P=0.8396$)。

5.4.2 表面焼灼効果

心内膜面の焼灼傷の大きさは BIP-DB で $5.29 \pm 0.47 \times 4.77 \pm 0.45$ mm、BIP-SB

では $5.29 \pm 0.66 \times 4.68 \pm 0.63$ mm、UNIP-DB が $5.11 \pm 0.61 \times 4.54 \pm 0.45$ mm で長径と短径とも差がみられなかった（長径：ANOVA $P=0.414$ 、短径：ANOVA $P=0.225$ ）。心外膜面の焼灼傷は BIP-DB で $5.27 \pm 0.67 \times 4.71 \pm 0.56$ mm、BIP-SB では $5.37 \pm 0.91 \times 4.83 \pm 0.73$ mm と同等であった（長径： $P=0.653$ 、短径： $P=0.480$ ）（図 15）。

5.4.3 深部焼灼効果

心内膜側の焼灼傷深度は BIP-DB が 5.60 ± 0.56 mm と最も深く、ついで BIP-SB が 4.71 ± 0.64 mm、UNIP-DB は 4.24 ± 0.58 mm であった（ANOVA $P<0.001$ ）。心外膜側の深度は BIP-DB が 5.01 ± 0.61 mm と BIP-SB の 3.98 ± 0.69 mm に比べて大であった（ $P<0.001$ ）（図 16）。また、BIP-DB と BIP-SB では心内膜側の焼灼深度が心外膜側よりも深部に及んでいた（BIP-DB： $P<0.001$ 、BIP-SB： $P<0.001$ ）。

貫壁性焼灼傷に至った通電とスチームポップスチームポップ現象を伴った通電はいずれの通電法でも観察されなかった。

5.4.4 電氣的指標

初期インピーダンスは BIP-DB が $110.5 \pm 7.2 \Omega$ と最も高く、ついで BIP-SB で $92.0 \pm 5.6 \Omega$ 、UNIP-DB が $84.9 \pm 4.7 \Omega$ であった（ANOVA $P<0.001$ ）（図 17）。通電に伴うインピーダンスの低下値は BIP-DB は $-16.3 \pm 5.2 \Omega$ 、BIP-SB で $-12.2 \pm 3.8 \Omega$ 、UNIP-DB では $-10.1 \pm 2.0 \Omega$ で BIP-DB が最も低下しており、ついで BIP-SB、UNIP-DB であった（ANOVA $P<0.001$ ）。

RMS-V は BIP-DB が 75.7 ± 2.5 V、BIP-SB は 68.0 ± 2.1 V、UNIP-DB は 66.8 ± 2.0 V で、BIP-DB が最も高く、ついで BIP-SB、UNIP-DB と続いた（ANOVA $P<0.001$ ）。RMS-C は BIP-DB が 738.8 ± 25.5 mA と最も低値で、BIP-SB で 807.5 ± 23.0 mA、UNIP-DB は 829.7 ± 23.4 mA で最も高値であった（ANOVA $P<0.001$ ）

(図 18)。

5.5 考察

5.5.1 Single bath 実験モデルと Dual bath 実験モデル

Dual bath 実験モデルでは 2 つの小水槽は電氣的に隔離されているため、ほぼ全ての通電エネルギーが心筋を介して対側のカテーテル電極に伝わる。一方、Single bath 実験モデルは 2 本のアブレーションカテーテルと心筋切片が同一の水槽内に配置されている。37°C における筋組織の導電率が約 1 mS/cm であるのに対して、生理食塩水の導電率は約 20 mS/cm であることから^(40, 57)、高周波電流の一部は抵抗の低い周囲の生理食塩水を介して対側のカテーテル先端電極へ伝導する可能性がある。これは「心筋切片」抵抗と「生理食塩水」抵抗の 2 つの抵抗を有する並列回路とみなすことができ、Single bath 実験モデルで計測したインピーダンスは合成インピーダンスとなる。このために Single bath 実験モデルの初期インピーダンスが Dual bath 実験モデルに比べて低値であったと思われる。Dual bath 実験モデルの初期インピーダンスは Single bath 実験モデルに比べて約 20 Ω 高く、臨床での初期インピーダンス値 (概ね 100~120 Ω) に近いことから Dual bath 実験モデルは臨床例に近似した実験モデルであることが示唆される。

今回の検討では、焼灼傷は心内膜側および心外膜側ともに BIP-DB が BIP-SB に比べて深部に達していた。RMS-V は BIP-SB に比べて BIP-DB で高値であり、Dual bath 実験モデルではほぼすべての通電エネルギーが焼灼傷形成に消費された結果を反映したものと考えられる。すなわち Single bath 実験モデルを用いたバイポーラー高周波通電実験では、形成される焼灼深度が過少評価されており、焼灼効果に関する指標をそのまま臨床例に用いることは注意を要すると言える。今後、臨床例に近似した実験モデルを用いたデータの蓄積が重要と考える。

一方で、心筋表面焼灼傷の大きさ（長径と短径）は心内膜面および心外膜面ともにほぼ同等であった。BIP-SB で心筋焼灼に消費されるエネルギーが BIP-DB に比べて少ない場合、BIP-SB の表面焼灼傷は小型となることが考えられるが、差がみられない原因の解明には至らなかった。

5.5.2 コンタクトフォースと安全性

今回の検討では BIP-DB、BIP-SB および UNIP-DB のいずれの通電法でも貫壁性焼灼傷とスチームポップ現象は観察されなかった。研究②では 30W および 40W のバイポーラー高周波通電法（コンタクトフォース未調整）で貫壁性焼灼傷とスチームポップ現象が観察された。通電モードによる焼灼効果の相違を明らかにするため高出力（50W）を用いたが、貫壁性焼灼傷とスチームポップ現象が観察されなかったのはコンタクトフォースを 20 g に調整したことが関与していると考えられ、焼灼効果に影響する因子としてコンタクトフォースがあげられていること^(53, 58)と合致する。

コンタクトフォースと焼灼効果・安全性の関連は今後の検討課題であるが、コンタクトフォースが安全な高周波通電に有用である可能性が示唆されたと考ええる。

5.5.3 Dual bath 実験モデルでのバイポーラー高周波通電法とユニポーラー高周波通電法

バイポーラー高周波通電法はユニポーラー高周波通電法に比べて焼灼傷が深部に達することを研究②で確認したが、Dual bath 実験モデルで同様の焼灼効果が得られるか注目した。その結果、今回の検討でも BIP-DB の心内膜側焼灼深度が UNIP-DB に比べて有意に深く、同様の結果であったことから深部心筋組織に

対する熱凝固変性をもたらす効果はバイポーラー高周波通電法の持つ特徴と考えられた。

5.6 小括

Dual bath 実験モデルは臨床に近似した環境を再現しており、バイポーラー高周波通電法での焼灼効果、安全性の評価に適した実験モデルである可能性が示唆された。

Single bath 実験モデルで得られた焼灼効果・安全性の指標（数値）をそのままバイポーラー高周波通電法に用いることはできず、Dual bath 実験モデルを用いた新たな電氣的指標の構築が必要と思われる。また、コンタクトフォースが安全かつ効果的なカテーテルアブレーション治療に寄与し得る可能性が示唆された。

第 6 章 総括

本研究は新しい高周波カテーテルアブレーション法であるバイポーラー高周波通電法を構築するため、①水槽実験モデルの構築と臨床に近似した実験モデルへの改良、②バイポーラー高周波通電法とユニポーラー高周波通電法の焼灼効果・安全性の検証を行い、次の結果を得た。

バイポーラー高周波通電法：バイポーラー高周波通電法はユニポーラー高周波通電法に比べて焼灼傷は心筋深部へ達しており、心筋表面の焼灼傷の大きさ（長径・短径）には差がないことから、心筋深部への焼灼効果に優れた通電法といえる。またノン・イリゲーションカテーテルに比べてイリゲーションカテーテルは深部焼灼が可能であるためイリゲーションカテーテルを用いたバイポーラー高周波通電法では貫壁性焼灼を高率に生じるが、同時にスチームポップ現象の発生リスクも増大する。

Dual bath 実験モデル：独自に考案した Dual bath 実験モデルはバイポーラー高周波通電法での焼灼効果・安全性の評価に適した実験モデルであることを明らかにした。Dual bath 実験モデルを用いた高周波通電では Single bath 実験モデルに比べて焼灼傷が深部に達していたことから、Single bath 実験モデルで得られた焼灼効果・安全性の指標（数値）をそのままバイポーラー高周波通電に用いることには慎重でなくてはならない。

今後の課題

研究②ではスチームポップ現象と心筋壁厚との関連が示唆されたが、スチームポップ現象の発生条件と予測因子の構築には至っていない。安全かつ十分な治療効果を得るためには、高周波通電によって形成される焼灼傷の深度を推定

する指標の確立も重要である。

今後は通電中のインピーダンス経時的変化などに着目してスチームポップ現象および焼灼傷深度との関連を検討し、バイポーラー高周波アブレーション法を安全効果的に臨床応用するための、汎用性ある通電指標の構築を目指したい。

謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究の御指導及び論文の御校閲を賜りました新潟大学医学部保健学科 池主雅臣教授をはじめ、ご指導いただきました藤原直士先生、実験に協力して下さった大学院生、学部学生ならびに新潟医療生協木戸病院の鈴木克弥技師、関係者の皆様に深謝いたします。

参考文献

1. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. Chapter 24. In Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 5th Edition. Edited by E. Braunwald, vol 2. W.B. Saunders Co 1999.
2. Kitamura T, Iwami T, Kawamura T, Nagao K, Tanaka H, Hiraide A. Nationwide public-access defibrillation in Japan. N Engl J Med. 2010;362(11):994-1004.
3. Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. Am Heart J. 1989;117(1):151-9.
4. Myerburg RJ. Implantable cardioverter-defibrillators after myocardial infarction. N Engl J Med. 2008;359(21):2245-53.
5. de Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ, Tasseron S, Vermeulen JT, de Jonge N, et al. Slow conduction in the infarcted human heart. 'Zigzag' course of activation. Circulation. 1993;88(3):915-26.
6. Stevenson WG, Khan H, Sager P, Saxon LA, Middlekauff HR, Natterson PD, et al. Identification of reentry circuit sites during catheter mapping and radiofrequency ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction. Circulation. 1993;88(4 Pt 1):1647-70.
7. Izumi D, Chinushi M, Watanabe H, Washizuka T, Okamura K, Komura S, et al. Bepridil for drug-refractory ventricular tachyarrhythmias. Intern Med. 2007;46(3):119-24.
8. Dorian P, Cass D, Schwartz B, Cooper R, Gelaznikas R, Barr A. Amiodarone

as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;346(12):884-90.

9. 不整脈薬物治療に関するガイドライン（2009年改訂版）.
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_kodama_h.pdf.

10. Moss AJ ZW, Hall WJ, et al., for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med.* 1997;337(22):1576-83.

11. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002;346(12):877-83.

12. 不整脈の非薬物治療ガイドライン（2011年改訂版）.
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_okumura_h.pdf.

13. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2006;114(10):e385-484.

14. Soejima K, Stevenson WG, Sapp JL, Selwyn AP, Couper G, Epstein LM.

Endocardial and epicardial radiofrequency ablation of ventricular tachycardia associated with dilated cardiomyopathy: the importance of low-voltage scars. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(10):1834-42.

15. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015;36(41):2793-867.

16. Soejima K, Suzuki M, Maisel WH, Brunckhorst CB, Delacretaz E, Blier L, et al. Catheter ablation in patients with multiple and unstable ventricular tachycardias after myocardial infarction: short ablation lines guided by reentry circuit isthmuses and sinus rhythm mapping. *Circulation.* 2001;104(6):664-9.

17. Carbucicchio C, Santamaria M, Trevisi N, Maccabelli G, Giraldi F, Fassini G, et al. Catheter ablation for the treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillators: short- and long-term outcomes in a prospective single-center study. *Circulation.* 2008;117(4):462-9.

18. Kozeluhova M, Peichl P, Cihak R, Wichterle D, Vancura V, Bytesnik J, et al. Catheter ablation of electrical storm in patients with structural heart disease. *Europace.* 2011;13(1):109-13.

19. Nath S, DiMarco JP, Haines DE. Basic aspects of radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1994;5(10):863-76.

20. 渡部徹也. 焼灼エネルギーについて. 小室一成,奥山裕司編集. カテー

テルアブレーションの真髄. 中外医学社 2010. p.46-52.

21. Nagashima K, Watanabe I, Okumura Y, Ohkubo K, Kofune M, Ohya T, et al. Lesion formation by ventricular septal ablation with irrigated electrodes: comparison of bipolar and sequential unipolar ablation. *Circ J*. 2011;75(3):565-70.
22. Teh AW, Reddy VY, Koruth JS, Miller MA, Choudry S, D'Avila A, et al. Bipolar radiofrequency catheter ablation for refractory ventricular outflow tract arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(10):1093-9.
23. Sivagangabalan G, Pouliopoulos J, Huang K, Barry MA, Lu J, Thomas SP, et al. Simultaneous biventricular noncontact mapping and ablation of septal ventricular tachycardia in a chronic ovine infarct model. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(4):441-9.
24. Merino JL, Peinado R, Ramirez L, Echeverria I, Sobrino JA. Ablation of idiopathic ventricular tachycardia by bipolar radiofrequency current application between the left aortic sinus and the left ventricle. *Europace*. 2000;2(4):350-4.
25. Sivagangabalan G, Barry MA, Huang K, Lu J, Pouliopoulos J, Thomas SP, et al. Bipolar ablation of the interventricular septum is more efficient at creating a transmural line than sequential unipolar ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010;33(1):16-26.
26. Piers SR, Dyrda K, Tao Q, Zeppenfeld K. Bipolar ablation of ventricular tachycardia in a patient after atrial switch operation for dextro-transposition of the great arteries. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(2):e38-40.
27. Koruth JS, Dukkipati S, Miller MA, Neuzil P, d'Avila A, Reddy VY. Bipolar irrigated radiofrequency ablation: a therapeutic option for refractory intramural atrial and ventricular tachycardia circuits. *Heart Rhythm*. 2012;9(12):1932-41.

28. Ikeda A, Nakagawa H, Lambert H, Shah DC, Fonck E, Yulzari A, et al. Relationship between catheter contact force and radiofrequency lesion size and incidence of steam pop in the beating canine heart: electrogram amplitude, impedance, and electrode temperature are poor predictors of electrode-tissue contact force and lesion size. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(6):1174-80.
29. Nguyen DT, Tzou WS, Brunquell M, Zipse M, Schuller JL, Zheng L, et al. Clinical and biophysical evaluation of variable bipolar configurations during radiofrequency ablation for treatment of ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2016;13(11):2161-71.
30. Gizurarson S, Spears D, Sivagangabalan G, Farid T, Ha AC, Masse S, et al. Bipolar ablation for deep intra-myocardial circuits: human ex vivo development and in vivo experience. *Europace.* 2014;16(11):1684-8.
31. 佐竹修太郎. アブレーションの原理. 相澤義房, 奥村謙編集. カテーテルアブレーション -基本から最新治療まで- 第二版, メジカルビュー社 2010. p.17-23.
32. Gallagher JJ, Svenson RH, Kasell JH, German LD, Bardy GH, Broughton A, et al. Catheter technique for closed-chest ablation of the atrioventricular conduction system. *N Engl J Med.* 1982;306(4):194-200.
33. Nath S, Lynch C, 3rd, Wayne JG, Haines DE. Cellular electrophysiological effects of hyperthermia on isolated guinea pig papillary muscle. Implications for catheter ablation. *Circulation.* 1993;88(4 Pt 1):1826-31.
34. Haines DE, Verow AF. Observations on electrode-tissue interface temperature and effect on electrical impedance during radiofrequency ablation of ventricular myocardium. *Circulation.* 1990;82(3):1034-8.

35. Borggrefe M, Budde T, Podczeck A, Breithardt G. High frequency alternating current ablation of an accessory pathway in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1987;10(3):576-82.
36. Avitall B, Urboniene D, Rozmus G, Lafontaine D, Helms R, Urbonas A. New cryotechnology for electrical isolation of the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14(3):281-6.
37. Jackman WM, Beckman KJ, McClelland JH, Wang X, Friday KJ, Roman CA, et al. Treatment of supraventricular tachycardia due to atrioventricular nodal reentry, by radiofrequency catheter ablation of slow-pathway conduction. *N Engl J Med.* 1992;327(5):313-8.
38. Calkins H, Yong P, Miller JM, Olshansky B, Carlson M, Saul JP, et al. Catheter ablation of accessory pathways, atrioventricular nodal reentrant tachycardia, and the atrioventricular junction: final results of a prospective, multicenter clinical trial. The Atakr Multicenter Investigators Group. *Circulation.* 1999;99(2):262-70.
39. Haines DE. The biophysics of radiofrequency catheter ablation in the heart: the importance of temperature monitoring. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1993;16(3 Pt 2):586-91.
40. 末永智一他. 電解質. 電気化学会編集. 電気化学便覧 (第 6 版), 丸善出版 2013. p.99-139.
41. Nagashima K, Watanabe I, Okumura Y, Sonoda K, Kofune M, Mano H, et al. Epicardial Ablation With Irrigated Electrodes. *Circ J.* 2012;76(2):322-7.
42. Seiler J, Roberts-Thomson KC, Raymond JM, Vest J, Delacretaz E, Stevenson WG. Steam pops during irrigated radiofrequency ablation: feasibility of impedance monitoring for prevention. *Heart Rhythm.* 2008;5(10):1411-6.

43. Matsudaira K, Nakagawa H, Wittkampf FH, Yamanashi WS, Imai S, Pitha JV, et al. High incidence of thrombus formation without impedance rise during radiofrequency ablation using electrode temperature control. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003;26(5):1227-37.
44. Thakur RK, Klein GJ, Yee R, Zardini M. Embolic complications after radiofrequency catheter ablation. *Am J Cardiol.* 1994;74(3):278-9.
45. Soejima K, Delacretaz E, Suzuki M, Brunckhorst CB, Maisel WH, Friedman PL, et al. Saline-cooled versus standard radiofrequency catheter ablation for infarct-related ventricular tachycardias. *Circulation.* 2001;103(14):1858-62.
46. Tanner H, Hindricks G, Volkmer M, Furniss S, Kuhlkamp V, Lacroix D, et al. Catheter ablation of recurrent scar-related ventricular tachycardia using electroanatomical mapping and irrigated ablation technology: results of the prospective multicenter Euro-VT-study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21(1):47-53.
47. Yamane T, Jais P, Shah DC, Hocini M, Peng JT, Deisenhofer I, et al. Efficacy and safety of an irrigated-tip catheter for the ablation of accessory pathways resistant to conventional radiofrequency ablation. *Circulation.* 2000;102(21):2565-8.
48. d'Avila A, Houghtaling C, Gutierrez P, Vragovic O, Ruskin JN, Josephson ME, et al. Catheter ablation of ventricular epicardial tissue: a comparison of standard and cooled-tip radiofrequency energy. *Circulation.* 2004;109(19):2363-9.
49. Wittkampf FH, Hauer RN, Robles de Medina EO. Control of radiofrequency lesion size by power regulation. *Circulation.* 1989;80(4):962-8.
50. Langberg JJ, Gallagher M, Strickberger SA, Amirana O. Temperature-guided radiofrequency catheter ablation with very large distal electrodes. *Circulation.* 1993;88(1):245-9.

51. Otomo K, Yamanashi WS, Tondo C, Antz M, Bussey J, Pitha JV, et al. Why a large tip electrode makes a deeper radiofrequency lesion: effects of increase in electrode cooling and electrode-tissue interface area. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1998;9(1):47-54.
52. Kimura M, Sasaki S, Owada S, Horiuchi D, Sasaki K, Itoh T, et al. Comparison of lesion formation between contact force-guided and non-guided circumferential pulmonary vein isolation: a prospective, randomized study. *Heart Rhythm.* 2014;11(6):984-91.
53. Yokoyama K, Nakagawa H, Shah DC, Lambert H, Leo G, Aeby N, et al. Novel contact force sensor incorporated in irrigated radiofrequency ablation catheter predicts lesion size and incidence of steam pop and thrombus. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008;1(5):354-62.
54. Reddy VY, Shah D, Kautzner J, Schmidt B, Saoudi N, Herrera C, et al. The relationship between contact force and clinical outcome during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in the TOCCATA study. *Heart Rhythm.* 2012;9(11):1789-95.
55. Perna F, Heist EK, Danik SB, Barrett CD, Ruskin JN, Mansour M. Assessment of catheter tip contact force resulting in cardiac perforation in swine atria using force sensing technology. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4(2):218-24.
56. le Polain de Waroux JB, Weerasooriya R, Anvardeen K, Barbraud C, Marchandise S, De Meester C, et al. Low contact force and force-time integral predict early recovery and dormant conduction revealed by adenosine after pulmonary vein isolation. *Europace.* 2015;17(6):877-83.
57. 村林俊. 生体の電気的特性. 臨床工学士のための生体物性: コロナ社

2012. p.24-42.

58. Yokoyama K, Nakagawa H, Wittkampf FH, Pitha JV, Lazzara R, Jackman WM. Comparison of electrode cooling between internal and open irrigation in radiofrequency ablation lesion depth and incidence of thrombus and steam pop. *Circulation*. 2006;113(1):11-9.

表図の説明

表 1： BIP-4 と SEQ での貫壁性焼灼傷とスチームポップ現象の比較

貫壁性焼灼傷は BIP-4 の 30W : 11/34 通電 (32.4%)、40W : 12/34 (35.3%) にみられ、SEQ では 30W : 0/13、40W : 0/13 で観察されなかった。

スチームポップ現象は BIP-4 の 30W : 2/34 通電 (5.9%)、40W : 5/34 (14.7%) で発生し、SEQ では 30W (0/13)、40W (0/13) とともに生じた通電はなかった。

表 2： BIP-4 と BIP-8 の貫壁性焼灼傷とスチームポップ現象の比較

貫壁性焼灼傷は BIP-4 の 30W で 11/34 通電 (32.4%)、40W の 12/34 通電 (35.3%) に生じ、BIP-8 では 40W で 1/17 通電 (5.9%) で観察されたが、30W では 0/11 通電であった。

スチームポップ現象は BIP-4 の 30W で 2/34 通電 (5.9%)、40W の 5/34 (14.7%) で発生したが、BIP-8 では 30W (0/11)、40W (0/17) とともに観察されなかった。

図 1： 実験環境 (研究①)

2 本のアブレーションカテーテルを水底部から 3 cm、カテーテル電極間距離が 5 cm となるよう実験用アームで保持した。1 本のカテーテルは高周波発生装置の通電ポートに接続し、もう一方は体表面対極板を接続するグラウンドポートに接続した。テスト通電 (0.5W) を 2 秒間行った。

図 2： 生理食塩水液の液量とインピーダンス

生理食塩水の液量増加に伴ってインピーダンスは低下した。5,000 mL と 6,000 mL ではインピーダンスがほぼ同等であった。

図 3 : 生理食塩水の液温とインピーダンス

測定した範囲内 (12°C~45°C) では液温とインピーダンスは負の相関を示した (R=-0.98、P<0.0001)。

図 4 : バイポーラー高周波通電法とシーケンシャル・ユニポーラー通電法の概要

A. シーケンシャル・ユニポーラー高周波通電法 : 2本のイリゲーションカテーテルを対面となるよう心内膜側および心外膜側の表面にそれぞれのカテーテル先端を実験用アームで保持しながら圧着させた。水槽内には対極板 (銅板・10×5 cm) を留置した。2本のカテーテルはそれぞれ高周波発生装置の通電ポートに接続し、グラウンドポートには対極板を接続した。初回通電での高周波電流は心内膜側のカテーテル電極と対極板間で流れ、2回目の通電では心外膜側のカテーテル電極と対極板間で高周波電流が流れる。

B. バイポーラー高周波通電法 : 2本のカテーテル電極を対面となるように心筋を挟み、心内膜側イリゲーションカテーテルを高周波発生装置の通電ポート、グラウンドポートには心外膜側のイリゲーションカテーテルを接続した。高周波電流は2本のカテーテル電極間を流れる。

図 5 : 実験環境 (研究②)

保温用ヒーターを設置した水槽内に生理食塩水を満たし、プラスチックレール装置を用いて心筋を留置した。カテーテルは実験用アームで保持し、先端電極を心筋表面にソフトに接着させた。

図 6: 高周波通電により形成された心筋表面焼灼傷の比較 (BIP-4 vs. SEQ)

BIP-4、SEQ 通電により形成された焼灼傷の画像の一例を示す。いずれも 40W で 60 秒間通電を行った。心筋表面に形成された焼灼傷の大きさはほぼ同等であった。図中の点は境界を示す。

図 7 : 心筋表面の焼灼傷サイズ (長径・短径) の比較

BIP-4 と SEQ で表面焼灼傷の大きさ (長径・短径) に差はなかった。

図 8 : 高周波通電により形成された焼灼深度の比較 (BIP-4 vs. SEQ)

BIP-4、SEQ 通電により形成された焼灼傷の画像の一例を示す。いずれも 40W で 60 秒間通電を行った。焼灼傷深度は BIP-4 が SEQ に比べて大であった。図中の点は境界を示す。

図 9 : 総焼灼深度の比較 (BIP-4 vs. SEQ)

心内膜側と心外膜側の焼灼深度を加算した総焼灼深度は BIP-4 が SEQ に比べて 30W、40W とともに有意に大であった。

図 10：貫壁性焼灼傷およびスチームポップ現象の心筋断面像

A. 貫壁性焼灼に達した心筋断面像（40W・BIP-4）：灰白色に変性した熱凝固部位が心外膜側から心内膜側まで全層に及んでいる。

B. スチームポップ現象を来した心筋断面像（40W・BIP-4）：心筋深部の組織温度が沸点まで上昇して発生した水蒸気爆発によって心筋線維が挫滅・断裂し、空洞化を来している。

図 11：表面焼灼効果の比較（BIP-4 vs. BIP-8）

心外膜面の長径は BIP-8 が BIP-4 に比べて有意に大であったが、心外膜面の短径と心内膜面の表面焼灼傷の長径・短径は BIP-4 と BIP-8 で差はなかった。

図 12：心内膜側と心外膜側の焼灼深度の比較（BIP-4 vs. BIP-8）

心外膜側では BIP-4 の焼灼深度は BIP-8 に比べて有意に大であったが、心内膜側の焼灼深度は BIP-4 と BIP-8 で統計学的有意差には至らなかった。

図 13：総焼灼深度の比較（BIP-4 vs. SEQ）

心内膜側と心外膜側の焼灼深度を加算した総焼灼深度では BIP-4 が BIP-8 に比

べて有意に大であった。

図 14 : 通電条件の概要 (研究⑤)

A. バイポーラー高周波通電法 + Dual bath 実験モデル (BIP-DB) : 1 辺に小窓を設けた 2 つのプラスチック製小水槽で心筋切片を挟んで保持し、2 本のカテーテルを心内膜面と心外膜面にそれぞれ対面となるようセットした。コンタクトフォースは 20 g に調整した。心内膜側のカテーテルを高周波発生装置の通電ポートに接続し、心外膜側のカテーテルは体表対極板を接続するグラウンドポートに接続した。2 つの小水槽は電氣的に隔離されている。

B. バイポーラー高周波通電法 + Single bath 実験モデル (BIP-SB) : プラスチックレール装置を用いて心筋切片を保持した。2 本のカテーテルを BIP-DB と同様に設置し、高周波発生装置に接続した。コンタクトフォースは 20 g に調整した。2 本のカテーテルと心筋切片は同一の水槽内にある。

C. ユニポーラー高周波通電法 + Dual bath 実験モデル (UNIP-DB) : プラスチックレール装置で心筋切片を保持した。心内膜側の小水槽にイリゲーションカテーテルを設置し、コンタクトフォースが 20 g となるよう心内膜面にセットした。もう一方の小水槽には対極板を留置した。

図 15 : 表面焼灼傷の比較

心内膜面 : BIP-DB、BIP-SB および UNIP-DB の焼灼傷 (長径・短径) に差はなかった。

心外膜面 : BIP-DB、BIP-SB の焼灼傷 (長径・短径) に差はなかった。

図 16：焼灼深度の比較

心内膜側：BIP-DB の焼灼深度が最も深く、続いて BIP-SB、UNIP-DB の順であった ($P<0.001$ by ANOVA)。

心外膜側：BIP-DB の焼灼深度は BIP-SB より有意に大であった ($P<0.001$)。

また、バイポーラー高周波通電法では心内膜側の焼灼深度が心外膜側に比べて深部に及んでいた (BIP-DB: $P<0.001$ 、BIP-SB: $P<0.001$)。

図 17：初期インピーダンスの比較

初期インピーダンスは BIP-DB が $110.5 \pm 7.2 \Omega$ と最も高く、ついで BIP-SB が $92.0 \pm 5.6 \Omega$ 、UNIP-DB では $84.9 \pm 4.7 \Omega$ であった (ANOVA $P<0.001$)。

図 18：実効電圧値と実効電流値

実効電圧値：BIP-DB が $75.7 \pm 2.5 \text{ V}$ と最も高く、BIP-SB は $68.0 \pm 2.1 \text{ V}$ 、UNIP-DB は $66.8 \pm 2.0 \text{ V}$ と続いた (ANOVA $P<0.001$)。

実効電流値：BIP-DB が $738.8 \pm 25.5 \text{ mA}$ と最も低値で、BIP-SB で $807.5 \pm 23.0 \text{ mA}$ 、UNIP-DB は $829.7 \pm 23.4 \text{ mA}$ で最も高値であった (ANOVA $P<0.001$)。

表1 BIP-4とSEQでの貫壁性焼灼傷とスチームポップ現象の比較

	BIP-4	SEQ	P値
30W			
貫壁性焼灼	11/34 (32.4%)*	0/13	0.0215
スチームポップ現象	2/34 (5.9%)**	0/13	1.000
40W			
貫壁性焼灼	12/34 (35.3%)*	0/13	0.0209
スチームポップ現象	5/34 (14.7%)**	0/13	0.3027

*: p=1.000, **: p=0.4275

表2 BIP-4とBIP-8の貫壁性焼灼傷とスチームポップ現象の比較

	BIP-4	BIP-8	P値
30W			
貫壁性焼灼	11/34 (32.4%)*	0/11	0.0425
スチームポップ現象	2/34 (5.9%)**	0/11	1.000
40W			
貫壁性焼灼	12/34 (35.3%)*	1/17 (5.9%)	0.0384
スチームポップ現象	5/34 (14.7%)**	0/17	0.1555

*: p=1.000, **: p=0.4275

高周波発生装置

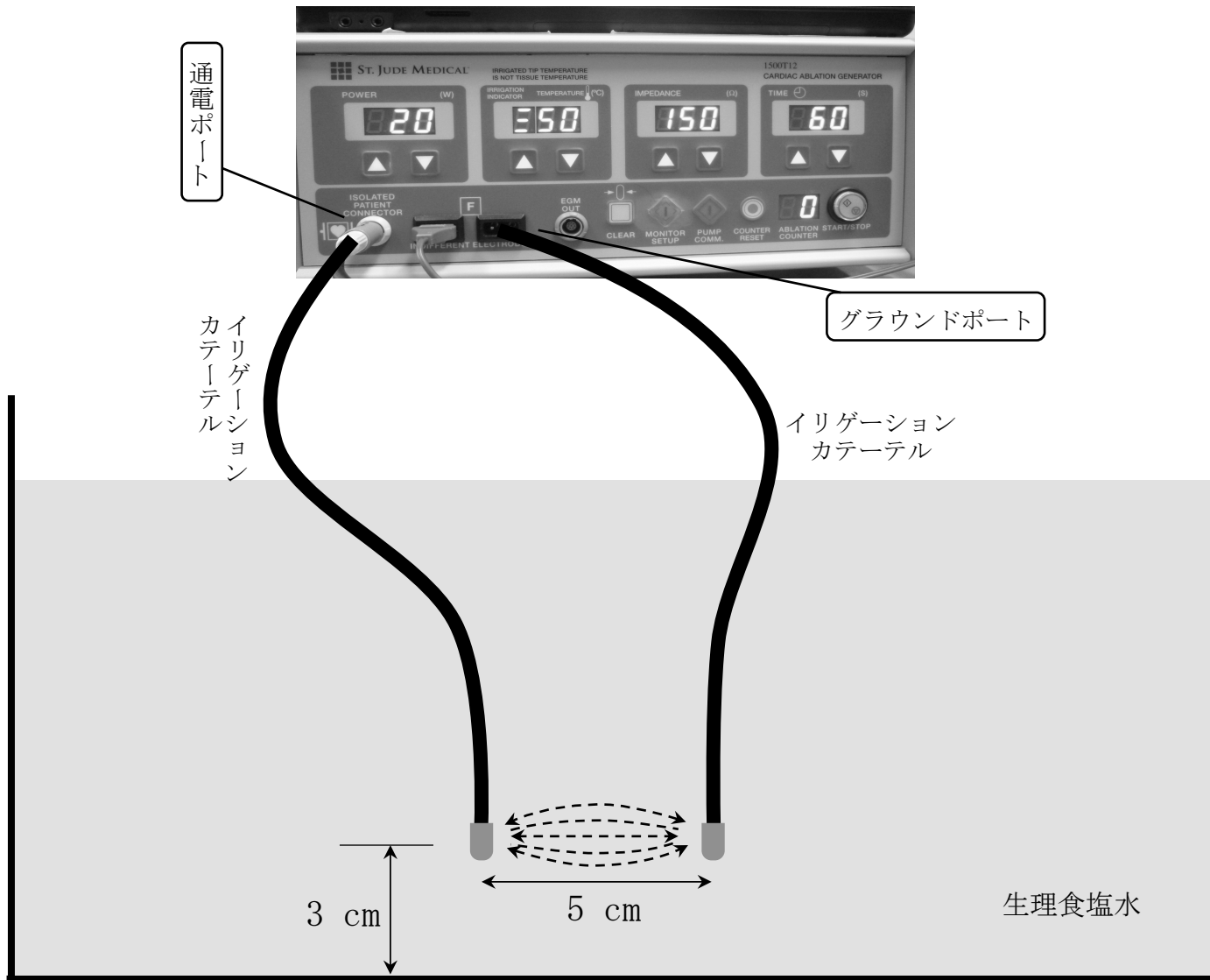


図1 実験環境 (研究①)

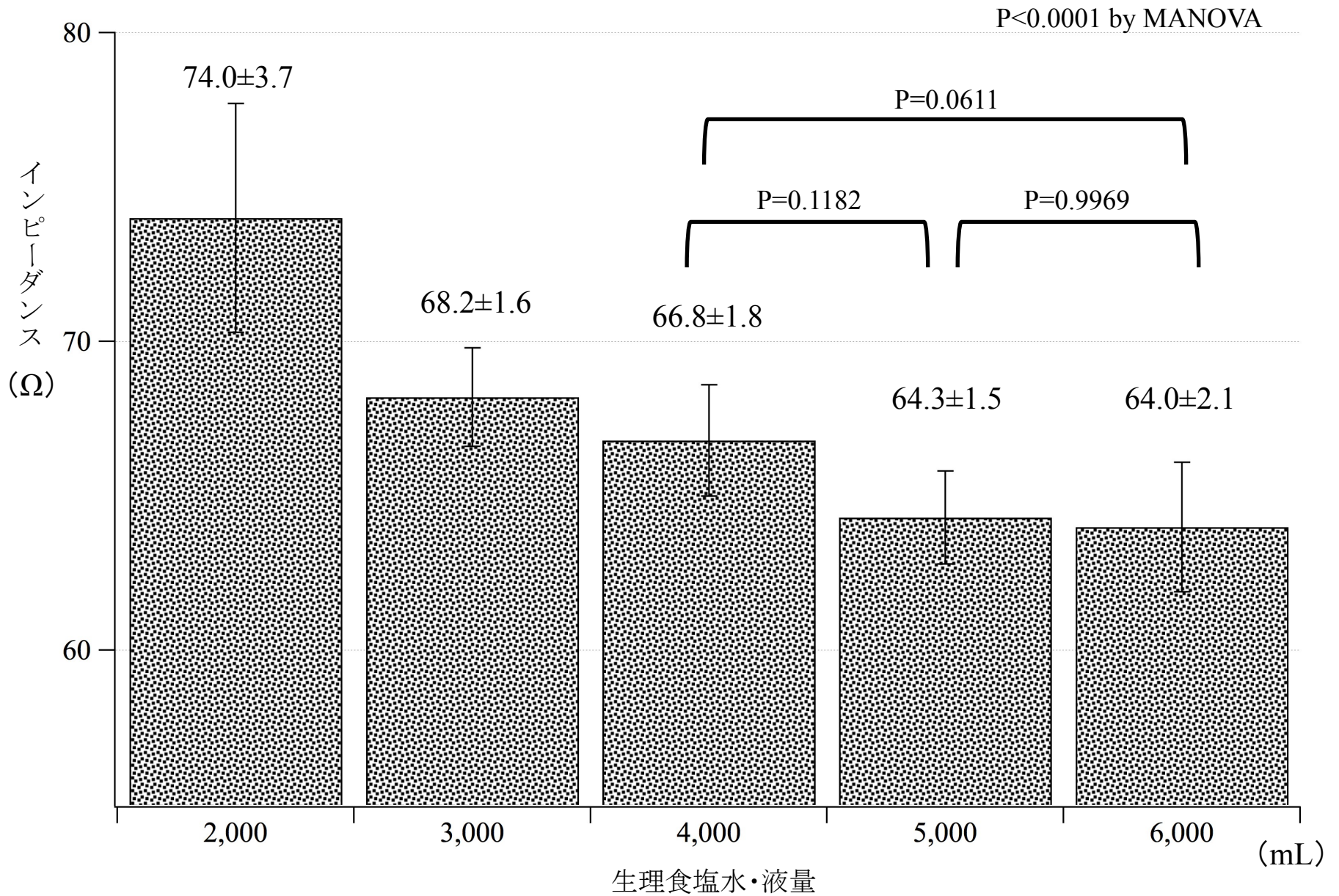


図2 生理食塩水液の液量とインピーダンス

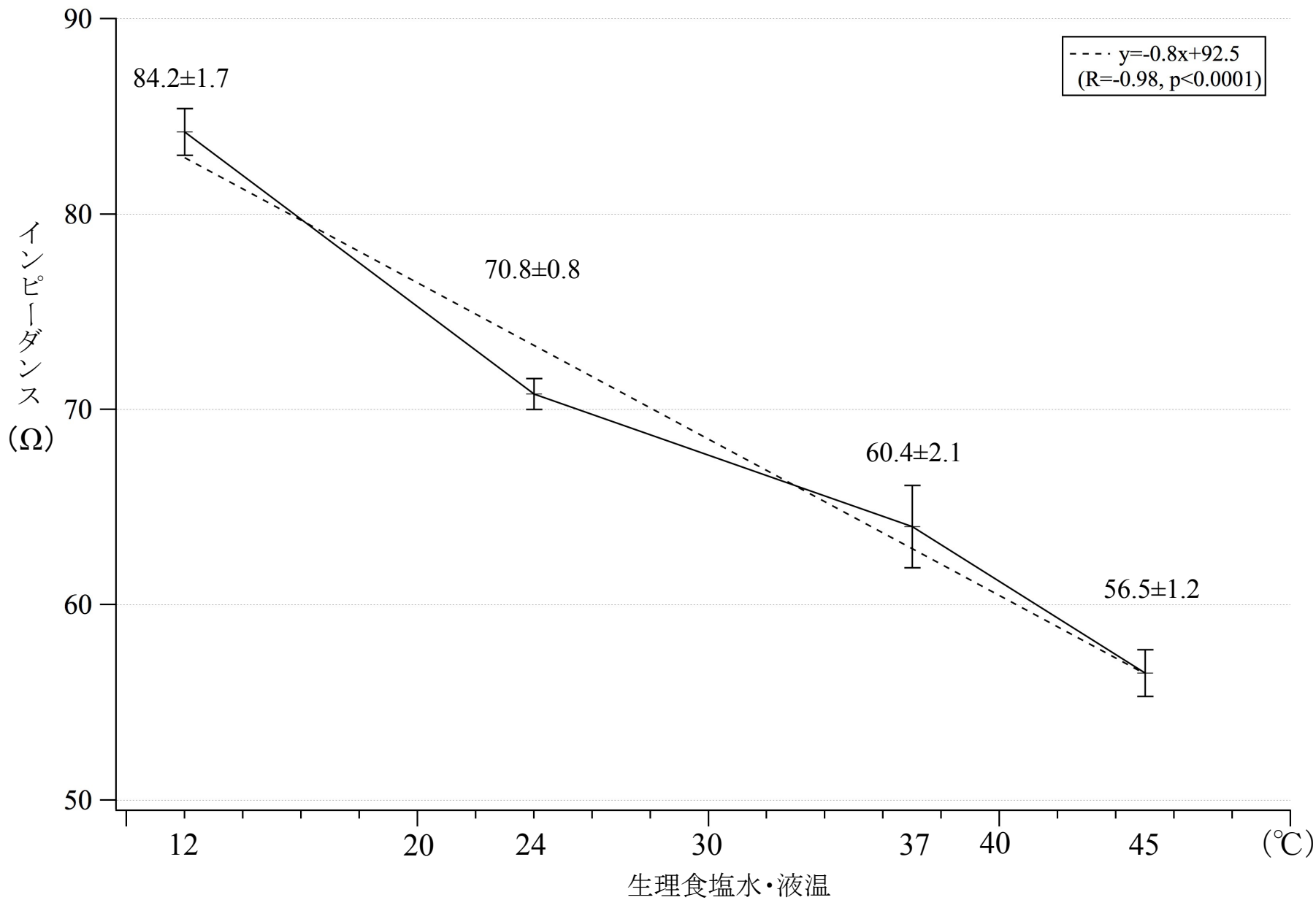


図3 生理食塩水の液温とインピーダンス

A. シーケンシャル・ユニポーラー 高周波通電法

B. バイポーラー 高周波通電法

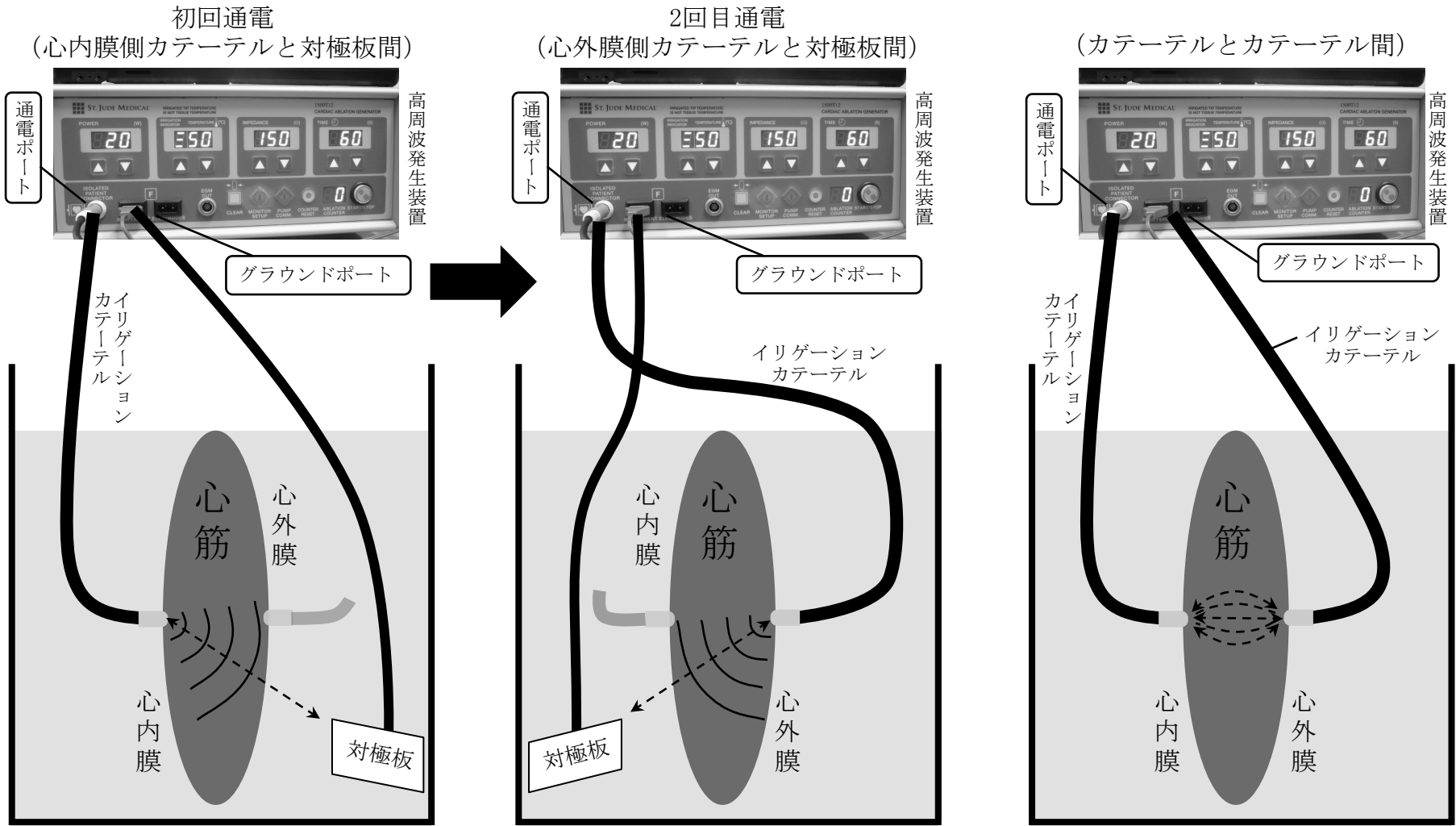


図4 バイポーラー高周波通電法とシーケンシャル・ユニポーラー高周波通電法の概要

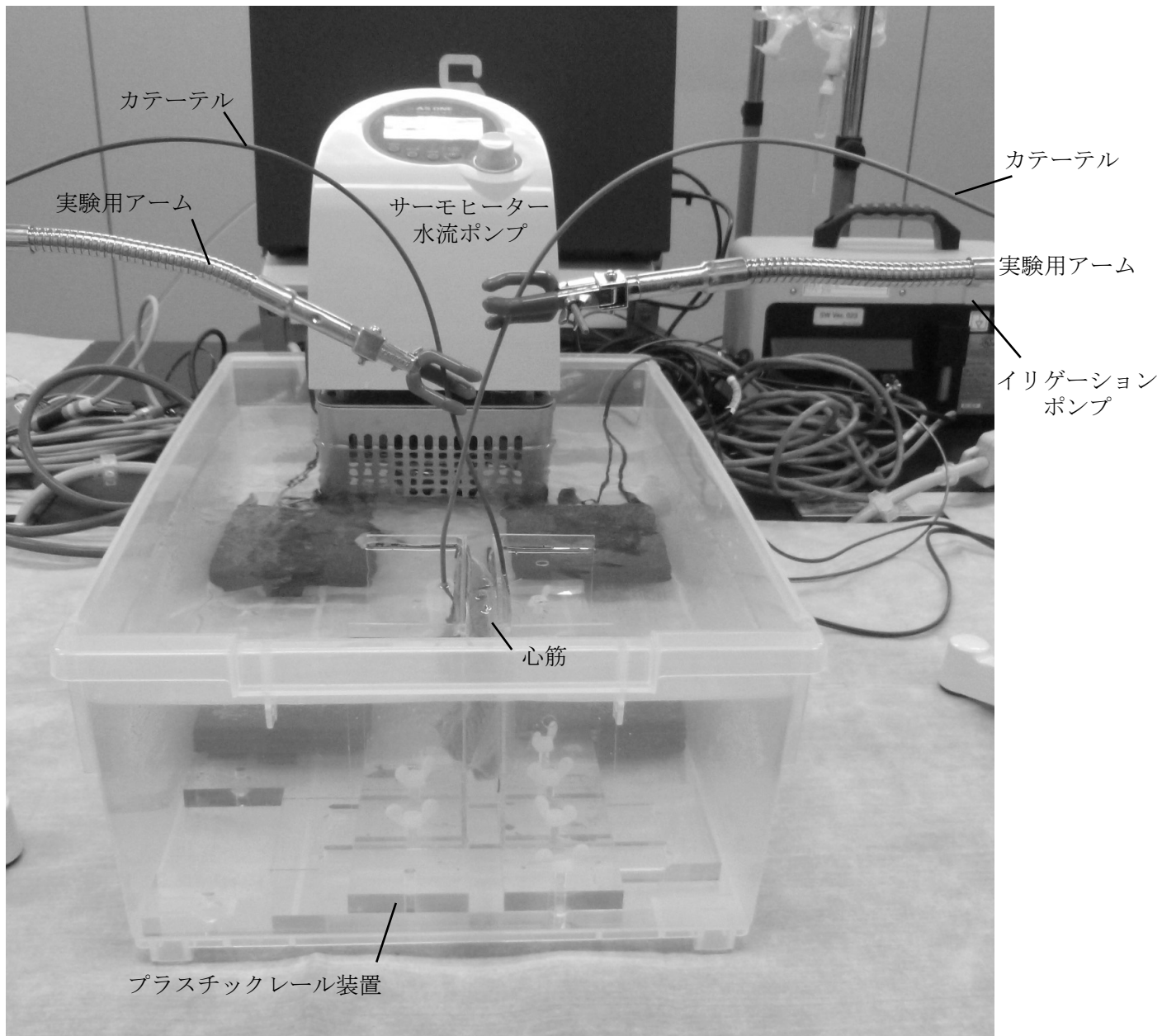
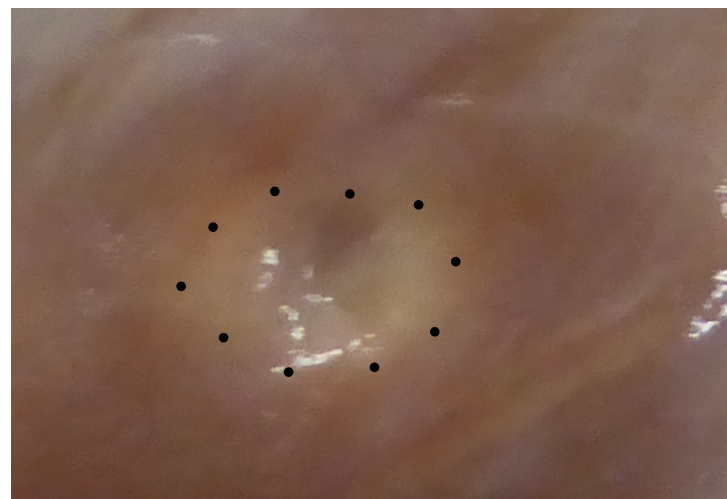
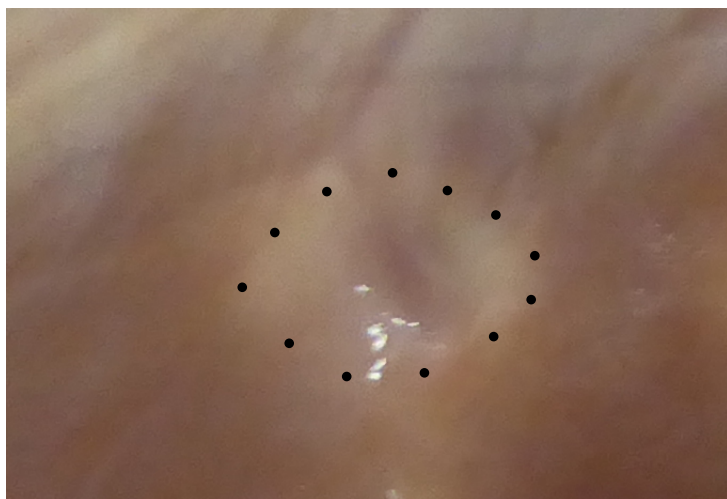


図5 実験環境(研究②)

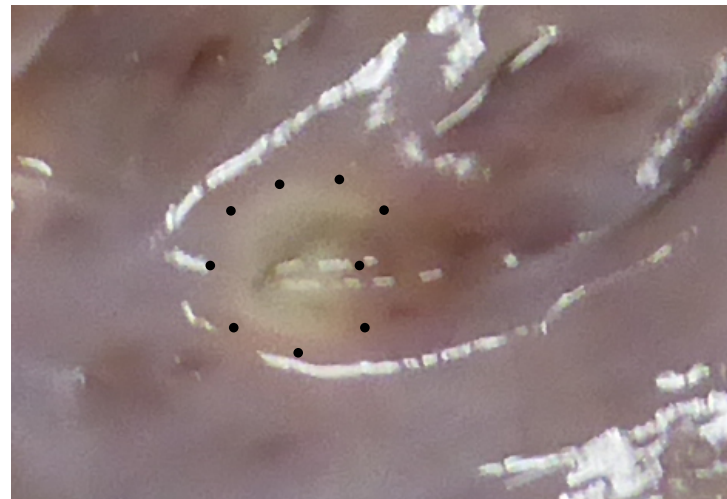
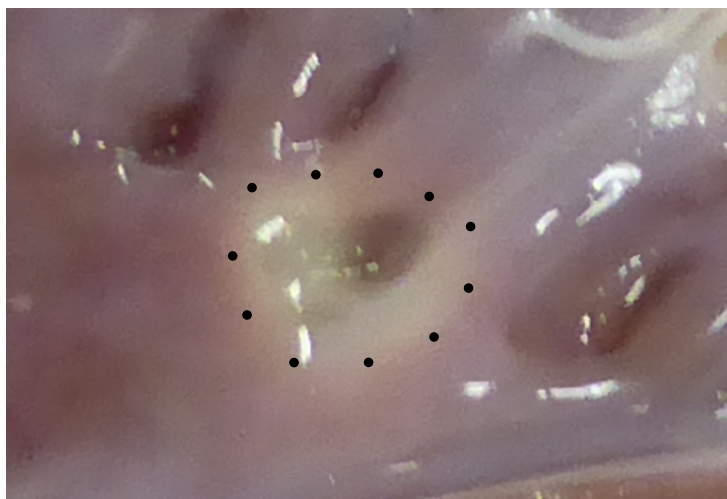
BIP-4

SEQ

心外膜面



心内膜面



	BIP-4	SEQ
心外膜面, (mm)	7.7×6.3	6.2×5.2
心内膜面, (mm)	5.7×4.5	4.1×3.8

図6 高周波通電により形成された心筋表面焼灼傷の比較

▨ : BIP-4
 ▩ : SEQ

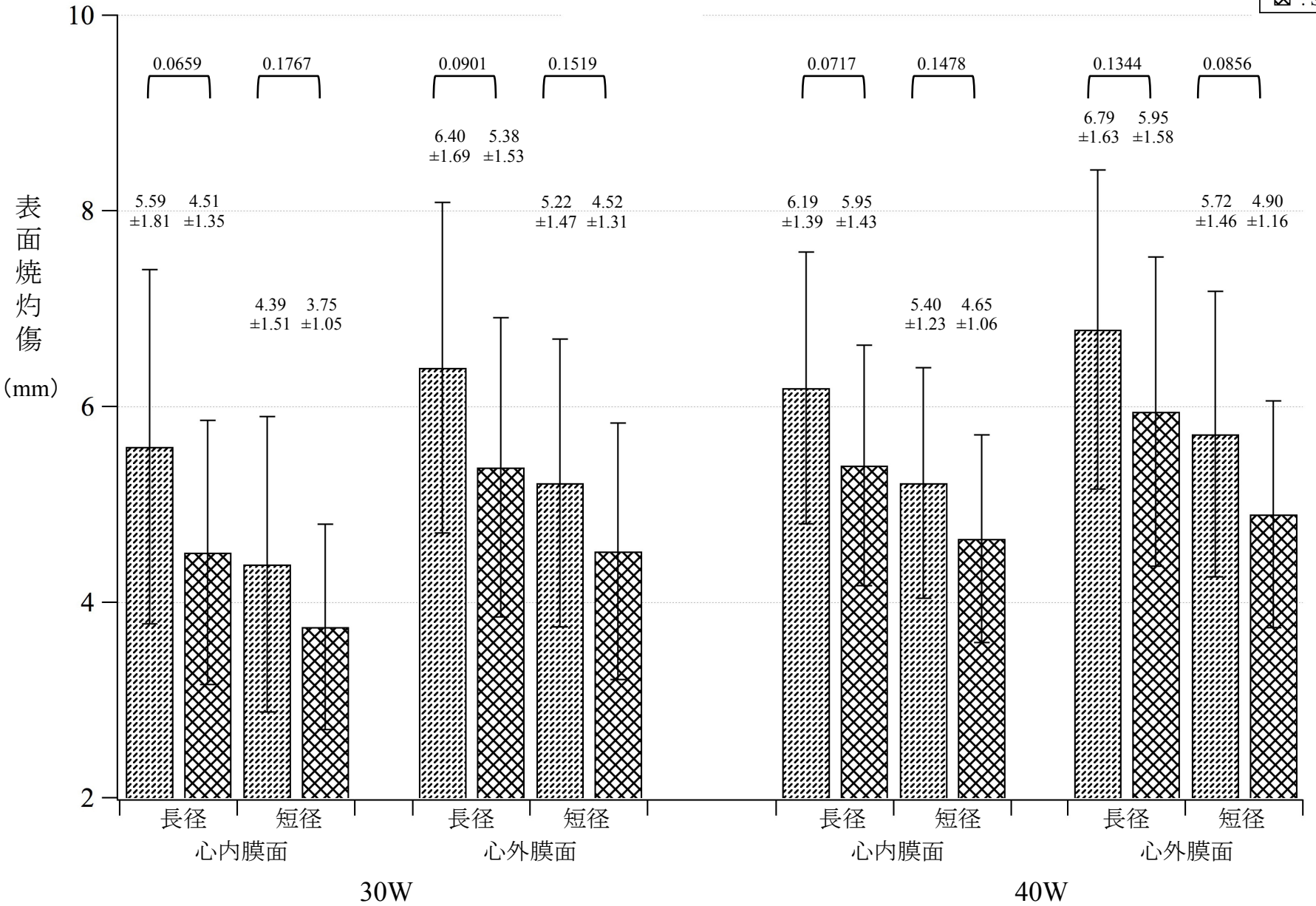
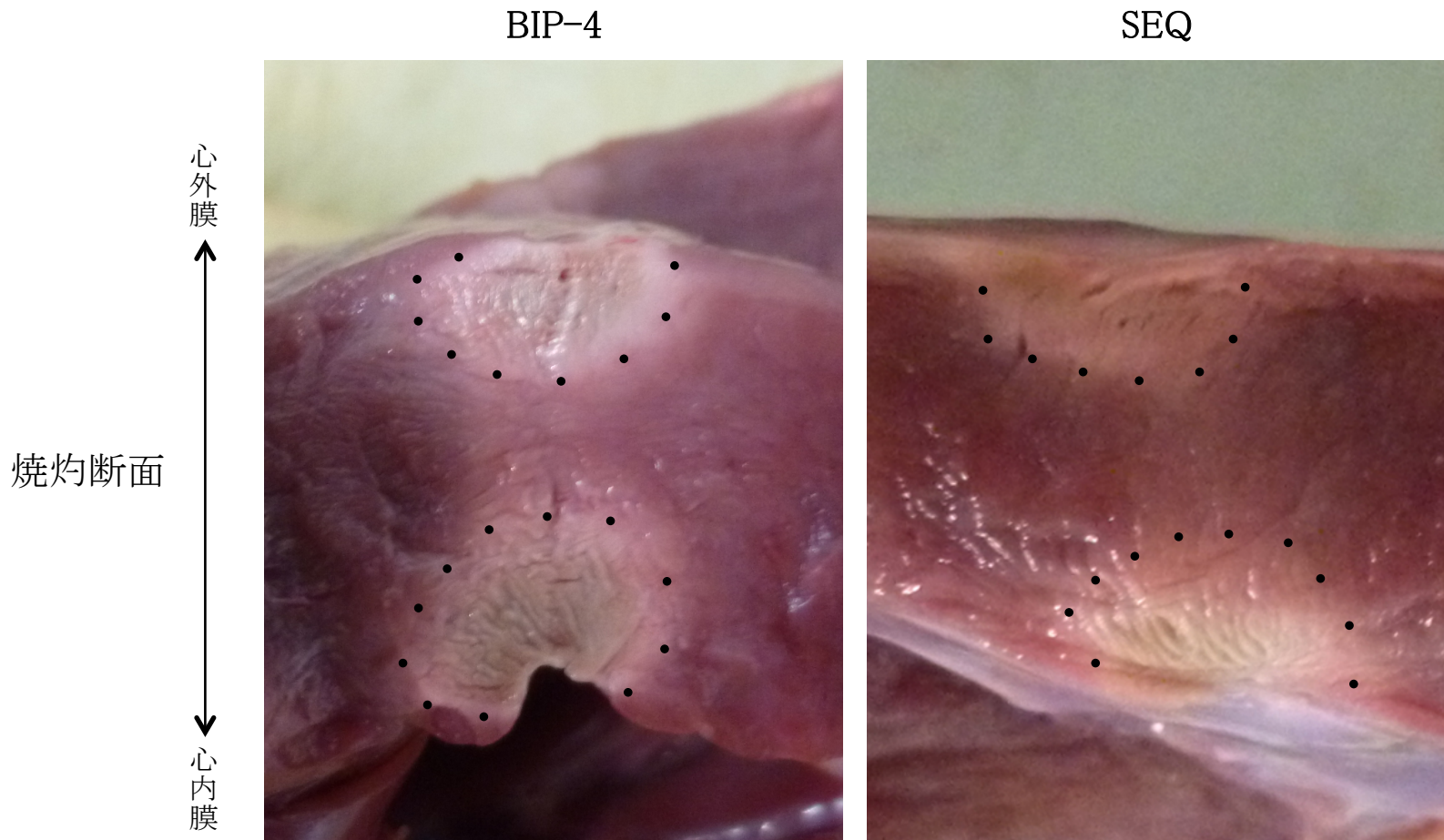


図7 心筋表面の焼灼傷サイズ(長径・短径)の比較



	BIP-4	SEQ
焼灼深度 心外膜側, (mm)	4.6	3.3
心内膜側, (mm)	5.6	4.2
総焼灼深度 (心内膜側+心外膜側), (mm)	10.2	7.5

図8 高周波通電により形成された焼灼深度の比較

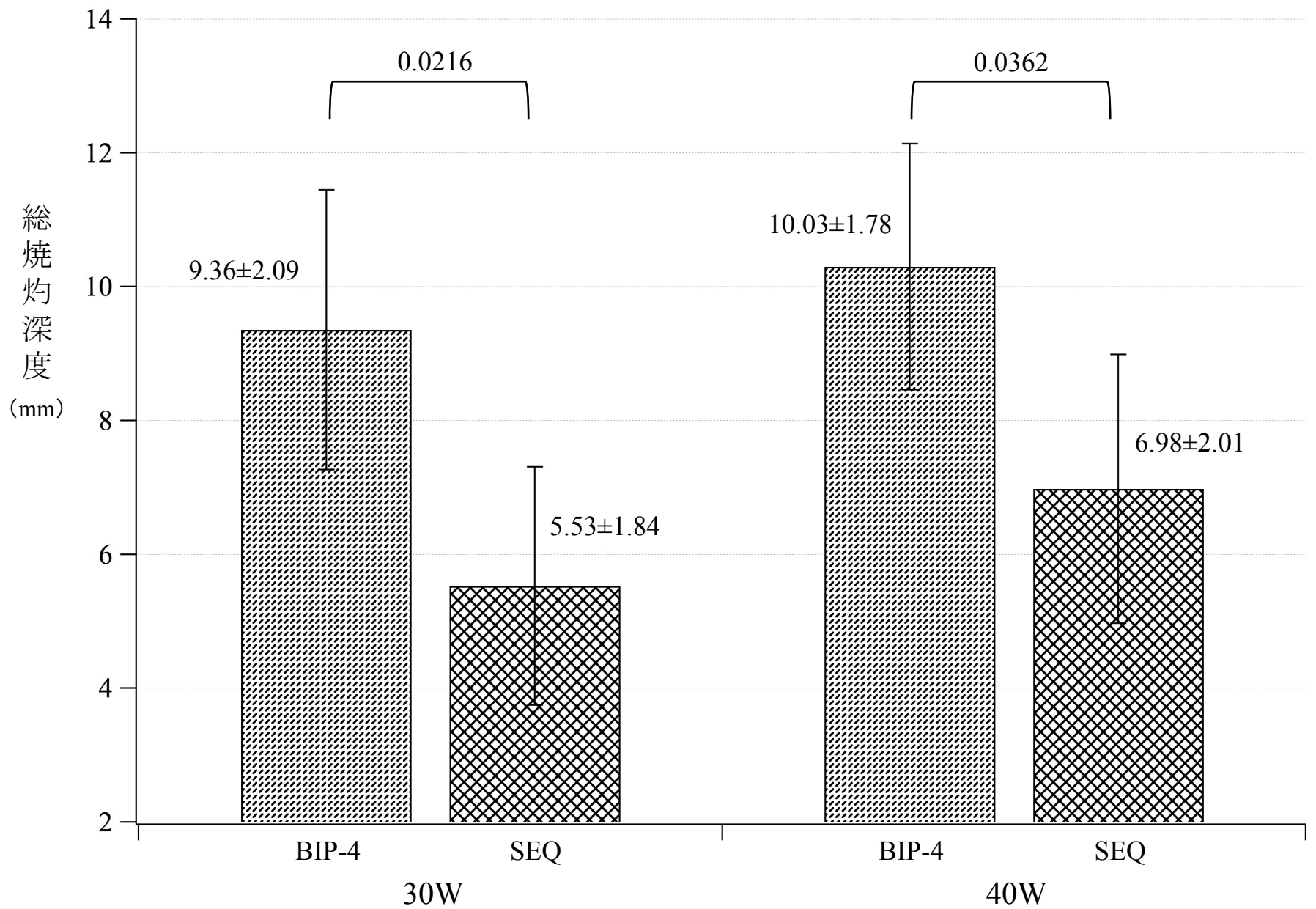
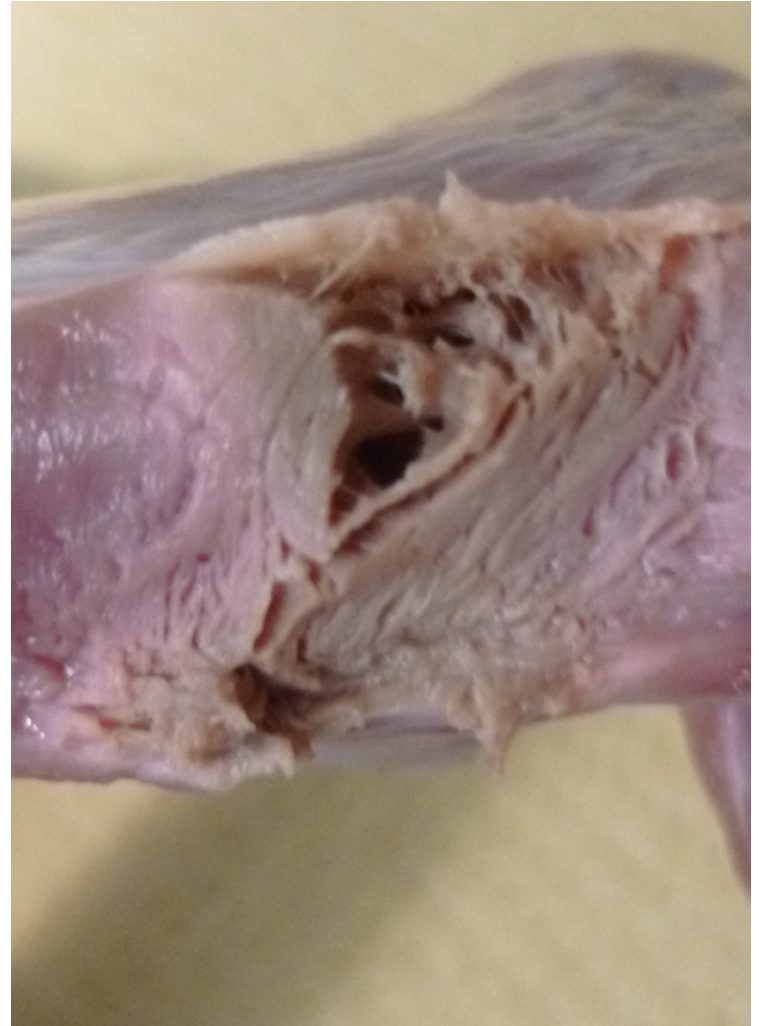


図9 総焼灼深度の比較

A. 貫壁性焼灼傷



B. スチームポップ現象



心外膜 ↑
↓ 心内膜

図10 貫壁性焼灼傷およびスチームポップ現象の心筋断面像

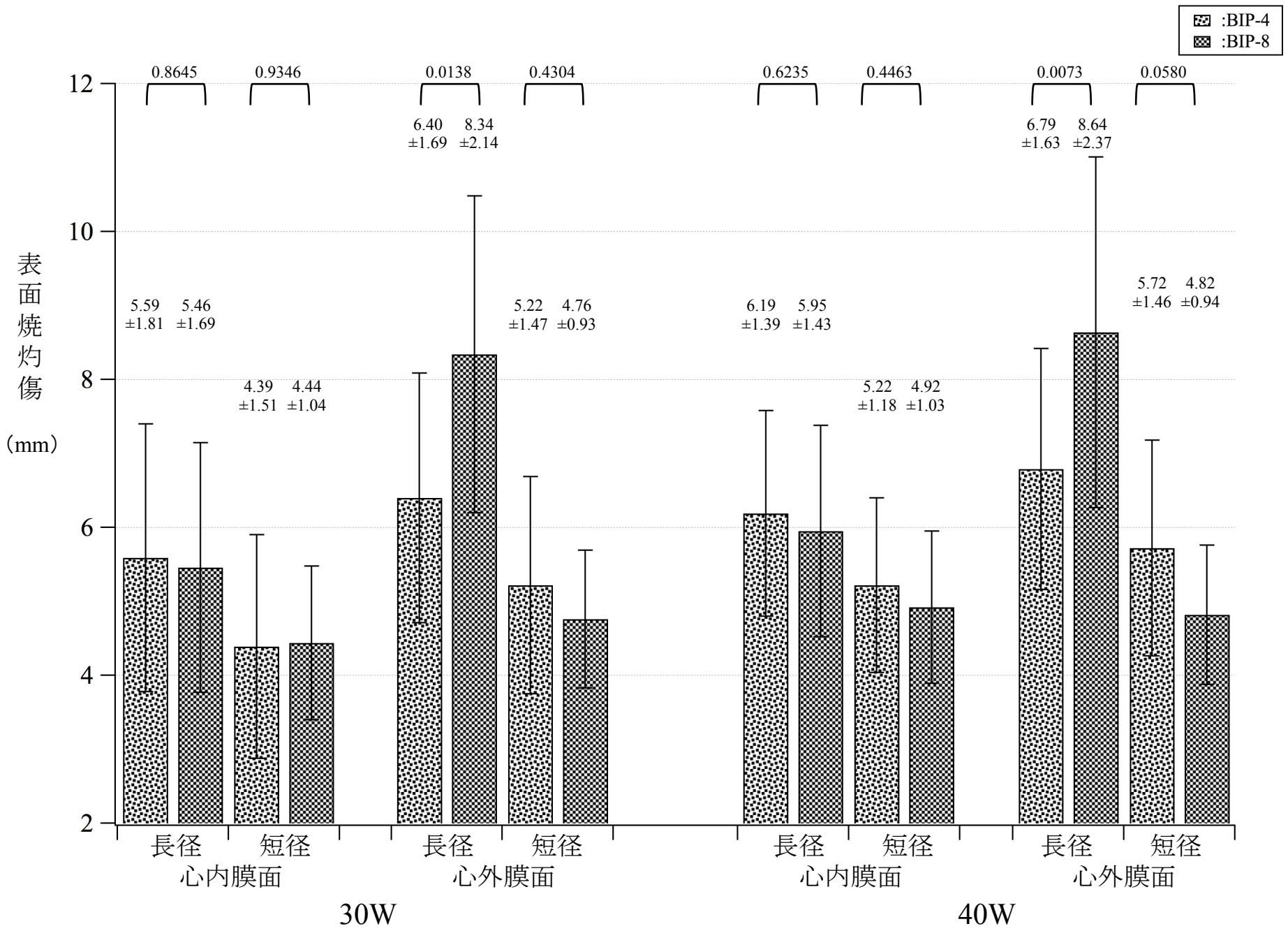


図11 表面焼灼効果の比較

:BIP-4
 :BIP-8

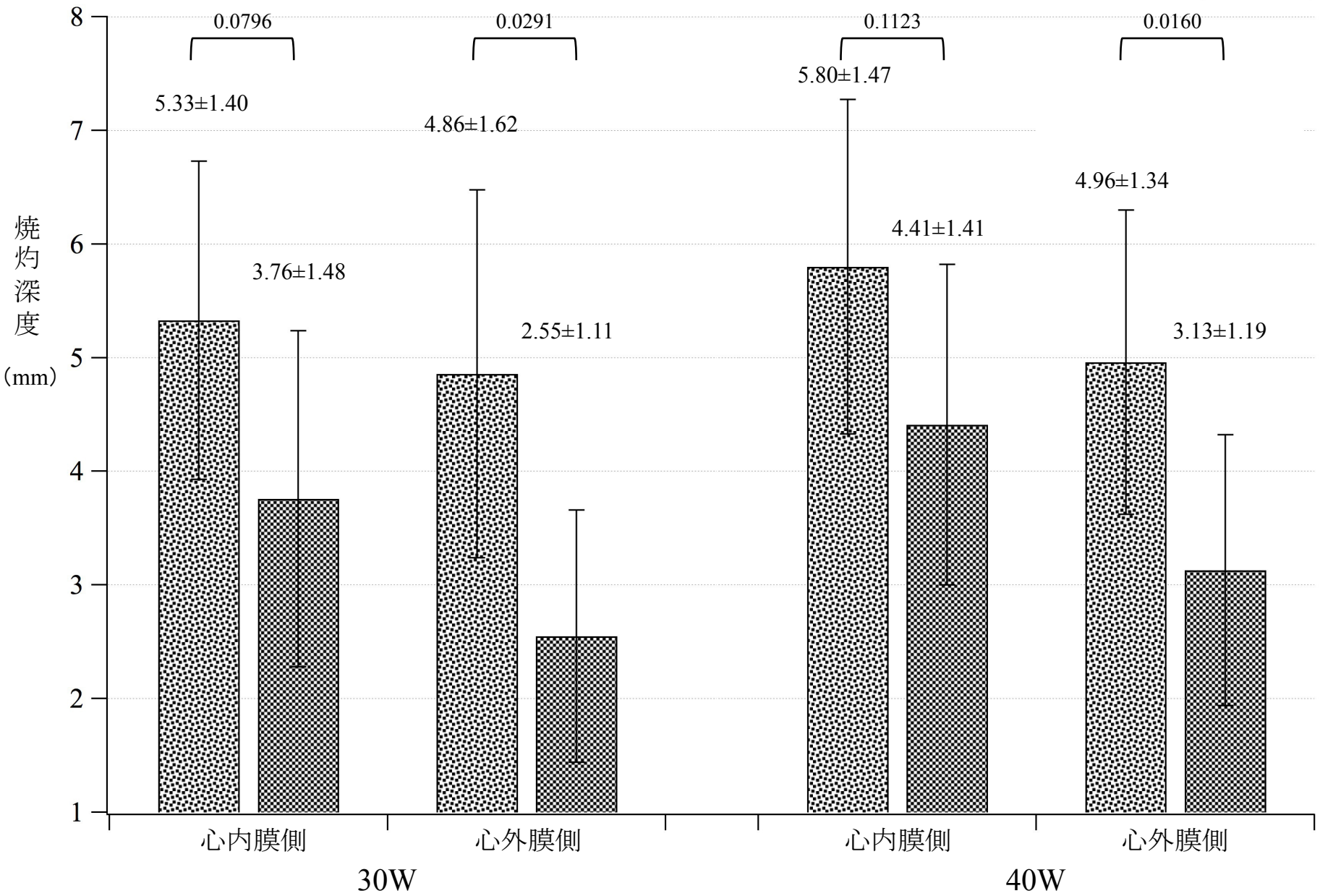


図12 心内膜側と心外膜側の焼灼深度の比較

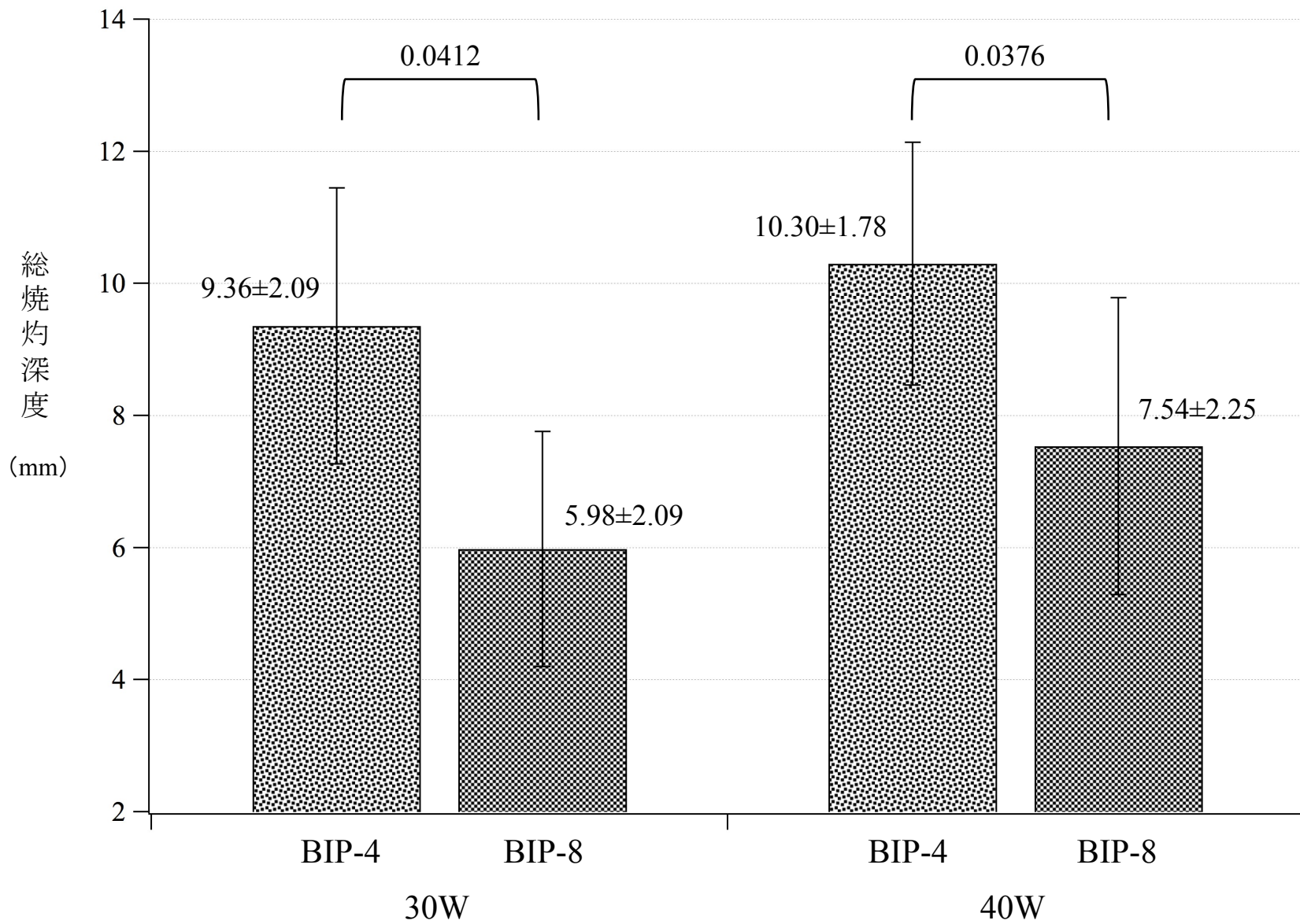
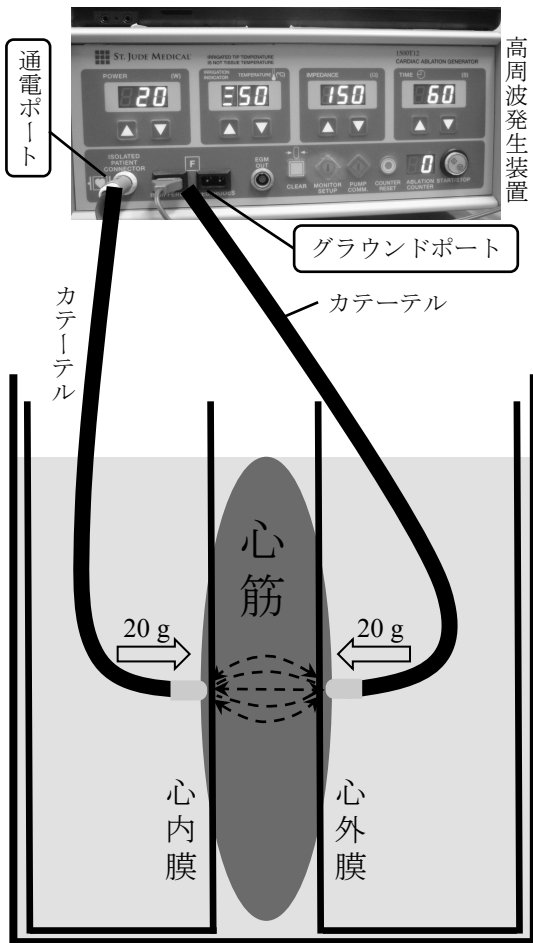
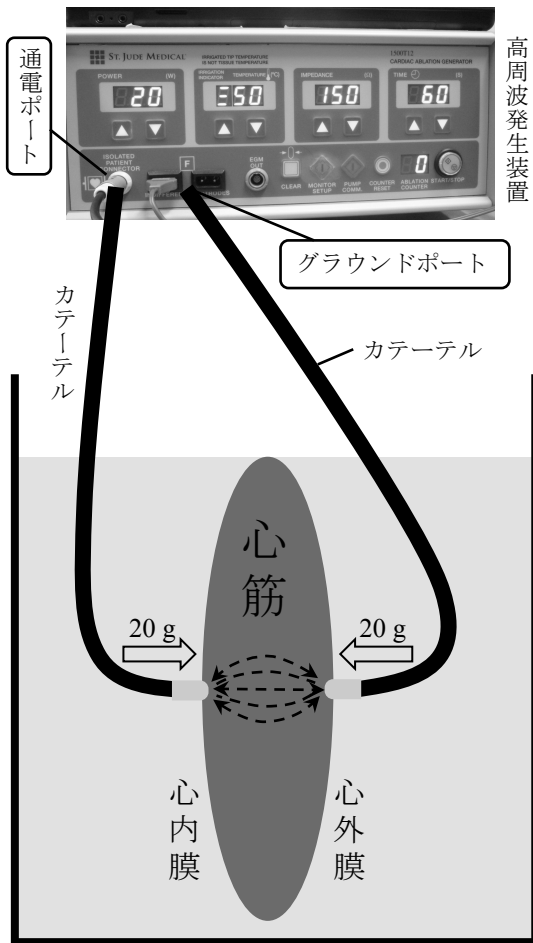


図13 総焼灼深度の比較

A. バイポーラー高周波通電法
+ Dual bath実験モデル
(BIP-DB)



B. バイポーラー高周波通電法
+ Single bath実験モデル
(BIP-SB)



C. ユニポーラー高周波通電法
+ Dual bath実験モデル
(UNIP-DB)

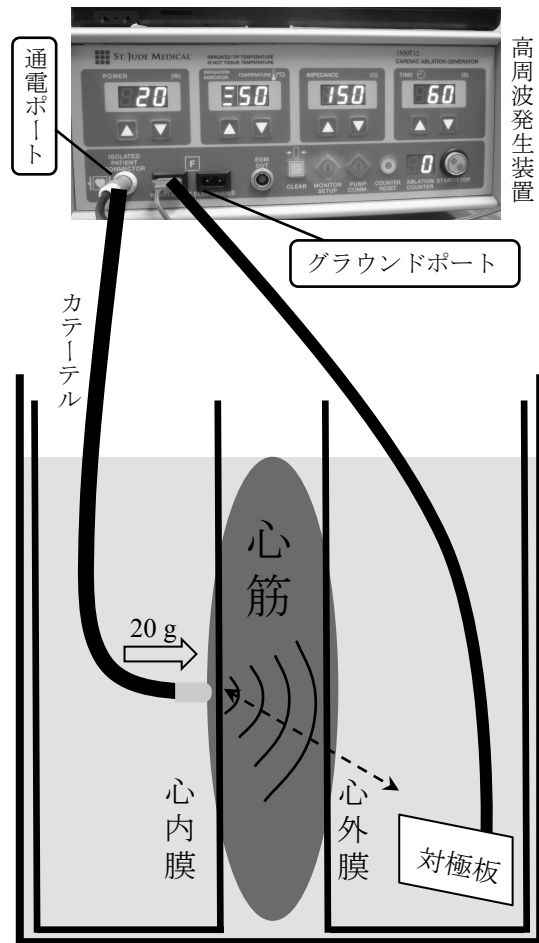


図14 通電条件の概要 (研究⑤)

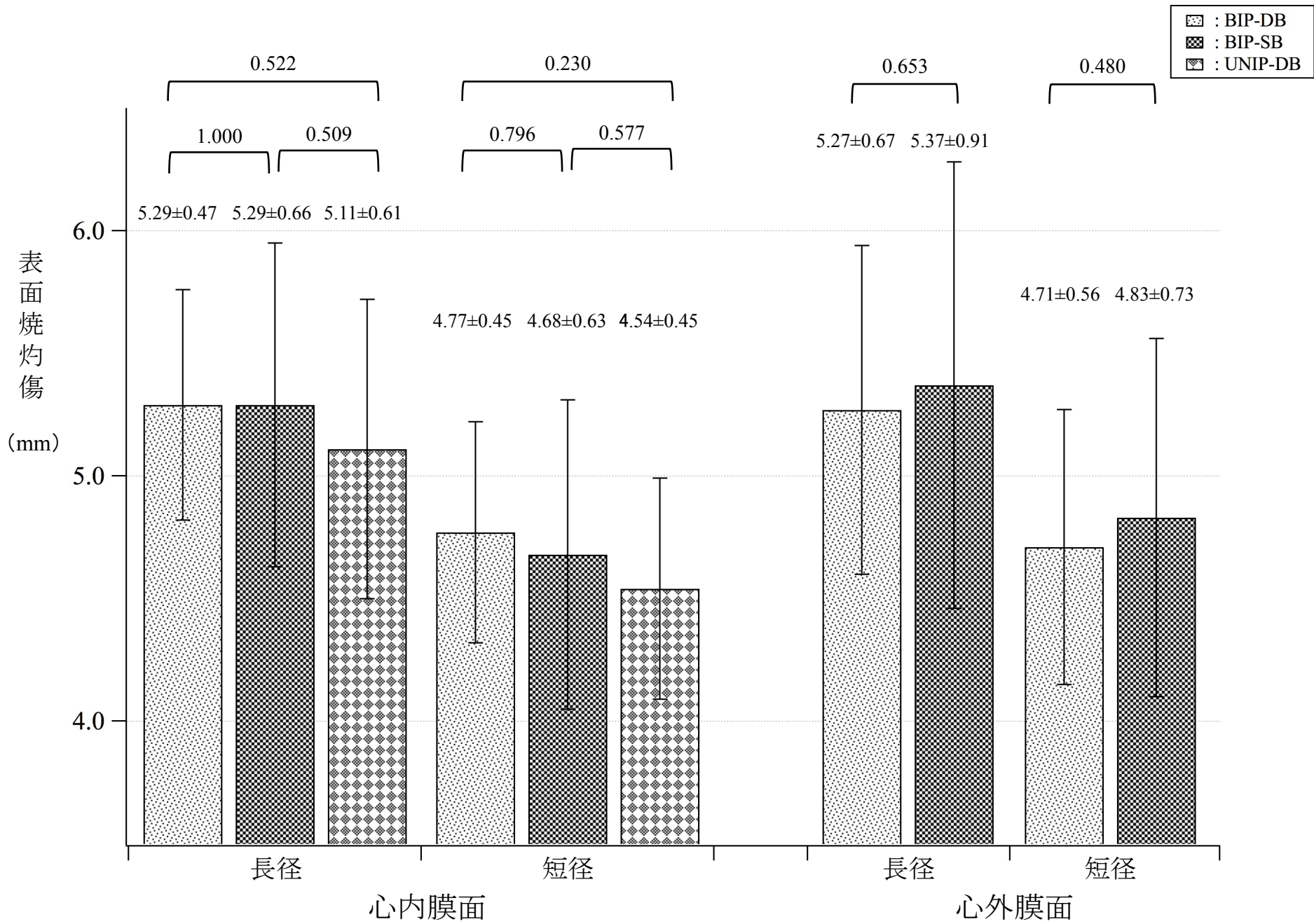


図15 表面焼灼傷の比較

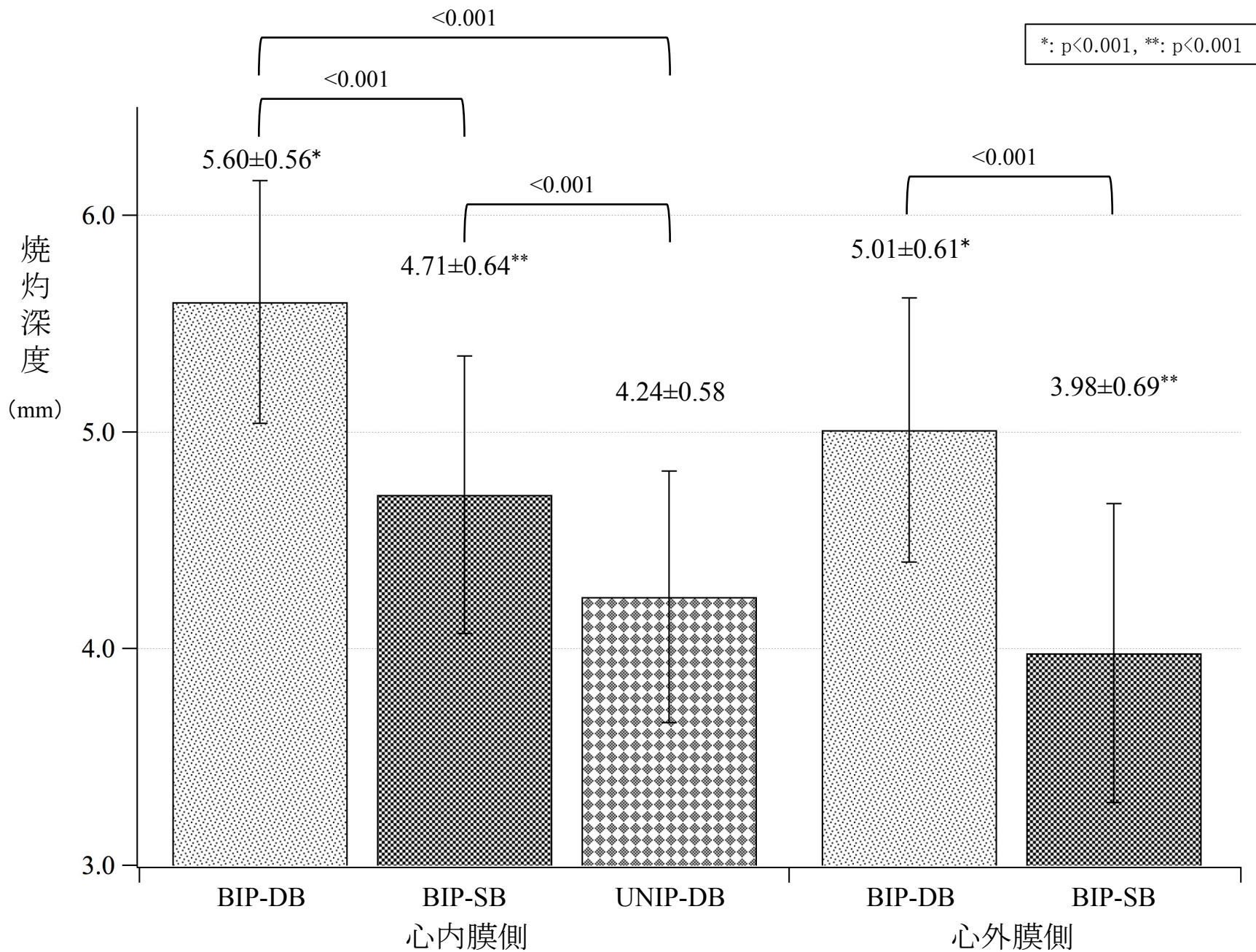


図16 焼灼深度の比較

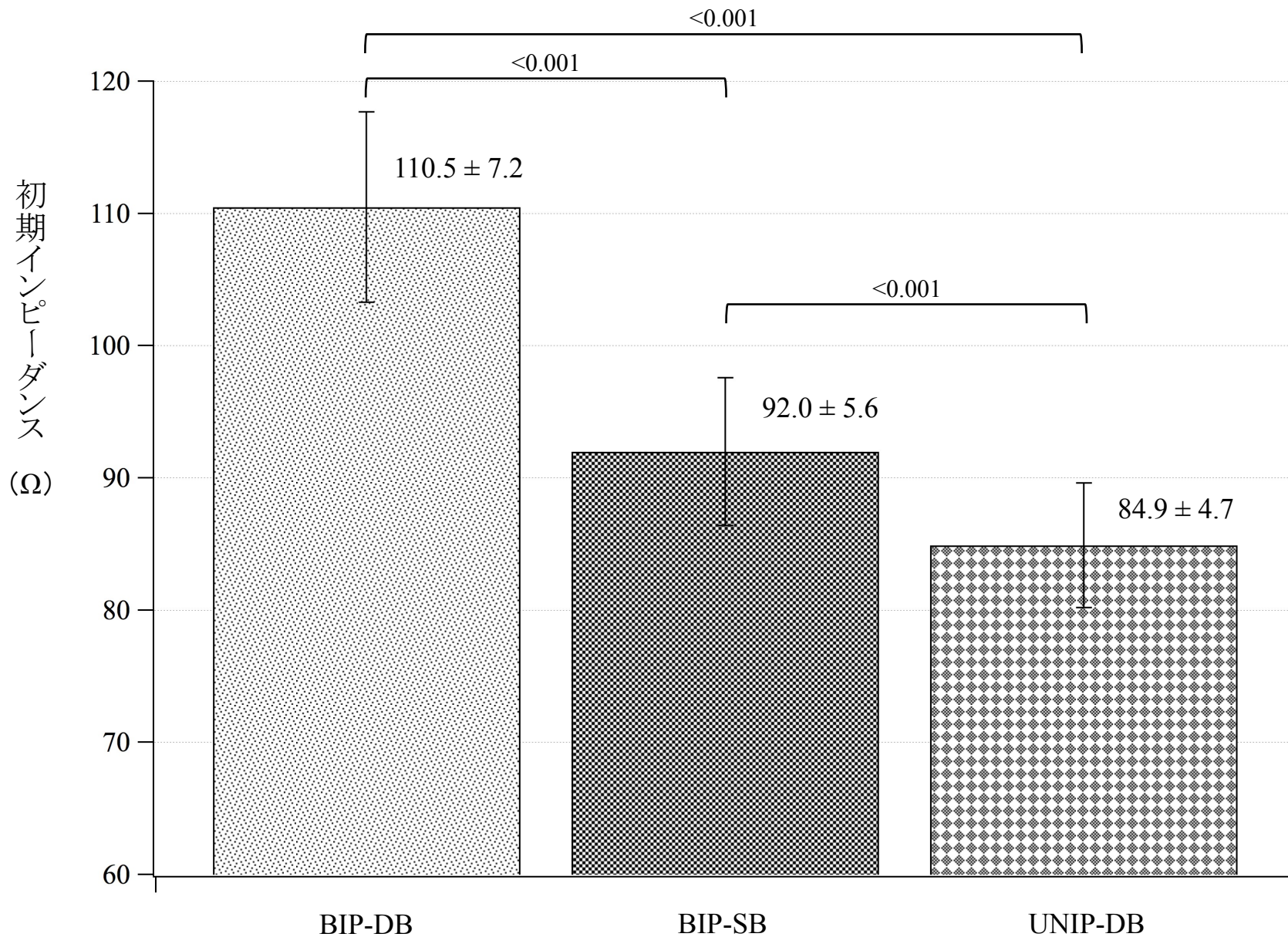
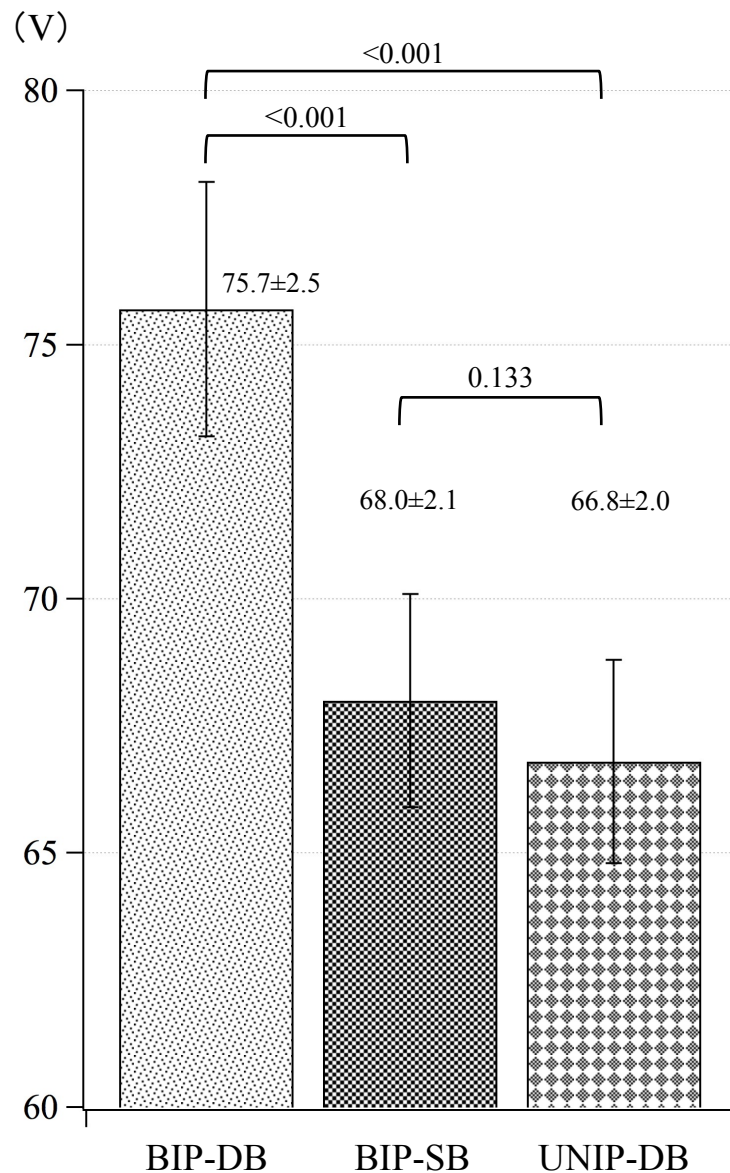


図17 初期インピーダンスの比較

A. 実効電圧値 (RMS-V)



B. 実効電流値 (RMS-C)

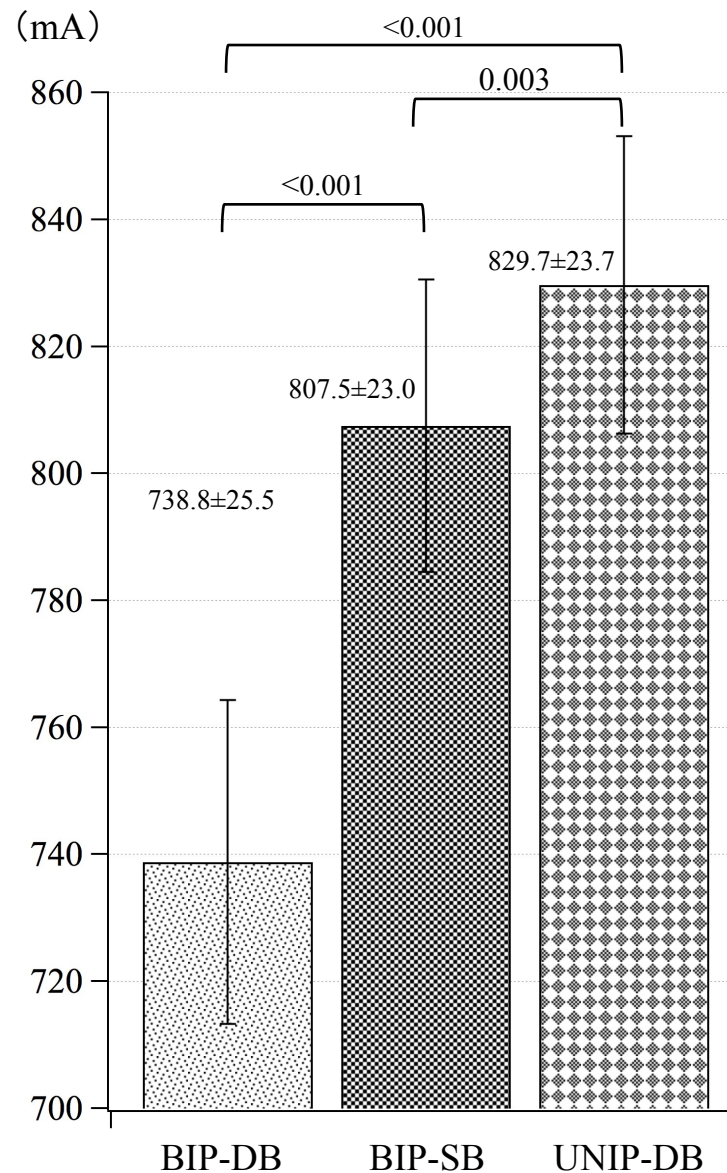


図18 実効電圧値と実効電流値