

200913002A

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

国産技術に基づく不整脈治療用衝撃波アブレーションシステムの
開発に関する研究

平成 21 年度 総括研究報告書

研究代表者 下川 宏明

平成 22 年 (2010 年) 4 月

目 次

I. 総括研究報告 国産技術に基づく不整脈治療用衝撃波アブレーションシステムの開発に関する研究 下川 宏明	-----	1
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	7
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	8

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
総括研究報告書

国産技術に基づく不整脈治療用衝撃波アブレーションシステムの開発に
関する研究

研究代表者 下川 宏明 東北大学大学院医学系研究科循環器病態学・教授

研究要旨

心臓病は我が国の死因の中で第2位を占める。また突然死の原因として心臓性急死が9割を占めるとされ、その中でも頻脈性不整脈は虚血性心疾患とともに主要な死因の一つである。この頻脈性不整脈の治療法として急速に拡大し主流となりつつあるのが、心腔内に留置したカテーテル先端から不整脈の原因と考えられる部位に対して電流を流し、原因となる心筋組織を焼灼する高周波カテーテルアブレーションである。現在ほぼあらゆる頻脈性不整脈に応用されるようになってきている。しかし、高周波カテーテルアブレーションには原理的に不可避な2つの大きな問題点がある。1つは深達度に限界があり心筋深層（心外膜側）起源の不整脈が治療できない点、もう1つは心内膜側への通電に伴う血栓塞栓症である。これらの問題点を克服するためには、任意の部位にのみ治療効果を及ぼしうるアブレーションシステムの開発が必要である。我々は、結石破砕に臨床応用されている衝撃波に注目をした。衝撃波は、任意の部位に任意の強度の衝撃を与えることができ、これがアブレーションカテーテルシステムに応用できれば、焦点深度を変えることにより、あらゆる深度の起源の不整脈を治療することが可能となる。さらに、現行の高周波アブレーションと異なり、心内膜側表面ではなく、内部心筋への作用のため従来の方法の主要な合併症である血栓塞栓症を大幅に減らすことが期待される。本研究では、こうした着想に基づき、全く新しい概念による頻脈性不整脈に対する世界初の衝撃波アブレーションの開発を目指している。

我々は、低出力体外衝撃波を慢性心筋虚血に対する血管新生に応用する研究を既に行っており、循環器領域における衝撃波の臨床応用のパイオニアである。本研究では、これまで蓄積された基礎的・臨床的経験を生かし、先端から衝撃波を発生させるアブレーション用カテーテルの開発を目指す。加えて、共同研究者である東北大学流体科学研究所は衝撃波発生・制御に関する研究において世界的にも最先端の技術を要し、既に衝撃波発生機構の小型化に成功している。今後は、これを組み込むカテーテルの開発が進めば、臨床応用の可能性は非常に高いと考えている。

本研究で開発を目指す不整脈治療用の国産の衝撃波アブレーションシステムは、高周波アブレーション治療が無効な患者の治療に有用なだけでなく、現行の高周波アブレーションシステムそのものにとって代わる可能性がある。日本を含む全世界で高周波アブレーションが普及している現状を考えると、その医学的・経済的波及効果は極めて大きいと考えられる。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

安田 聡・東北大学大学院医学系研究科・准教授

伊藤 健太・東北大学大学院医学系研究科・准教授

福田 浩二・東北大学大学院医学系研究科・講師

若山 裕司・東北大学大学院医学系研究科・助教

広瀬 尚徳・東北大学大学院医学系研究科・助教

山口 展寛・東北大学大学院医学系研究科・医員

近藤 正輝・東北大学大学院医学系研究科・大学院

高山 和喜・東北大学流体科学研究所・客員教授

山本 裕朗・東北大学流体科学研究所・リサーチレジデント

A. 研究目的

現代社会問題となっている突然死・急死の原因として心臓性急死が9割を占めると考えられ、その中でも頻脈性不整脈は虚血性心疾患とともに主要な死因の一つである。頻脈性不整脈の治療は従来の薬物療法に加え、非薬物療法として原因となる心筋組織を焼灼する高周波カテーテルアブレーションによる根治術の開発が進んできた。一方、高周波カテーテルアブレーションには原理的に不可避な2つの大きな問題点がある。1つは心筋深層（心外膜側）起源の不整脈が治療できない点、もう1つは心内膜側への通電に伴う血栓・塞栓症である（図1）。これらの問題点を克服するためには、任意の部位にのみ治療効果を及ぼしうるアブレーションシステムの開発が必要である。

本研究で開発を目指す衝撃波アブレーションシステムは、現行の高周波カテーテル治療では難治性とされる心外膜側に起源を

持つ頻脈性不整脈（主に心室頻拍）の根治に大きな期待がかかる（図2）。心臓性突然死の重要な原因の一つと考えられる器質的心疾患（拡張型心筋症・心筋梗塞後など）を有する心室性頻拍は、心外膜側に不整脈起源を持つことが多いとされている。これらの心室頻拍コントロール目的の抗不整脈薬療法は、その陰性変力作用により、逆に患者の予後を悪化させる可能性もある。本治療システムにて薬物を使用せず頻脈性不整脈のコントロールが可能となれば、不整脈治療に革新的な進歩をもたらすことが期待される。また、現行のカテーテル治療の合併症である血栓塞栓症を減少させ、より安全性が高い治療であることが確認されれば、更に薬物療法からカテーテル治療へ移行する症例が増え、市場が拡大するとともに国民生活の向上に大きく貢献することが期待される。

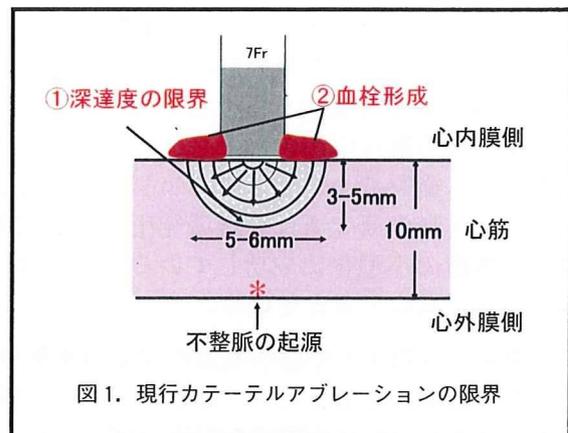


図1. 現行カテーテルアブレーションの限界

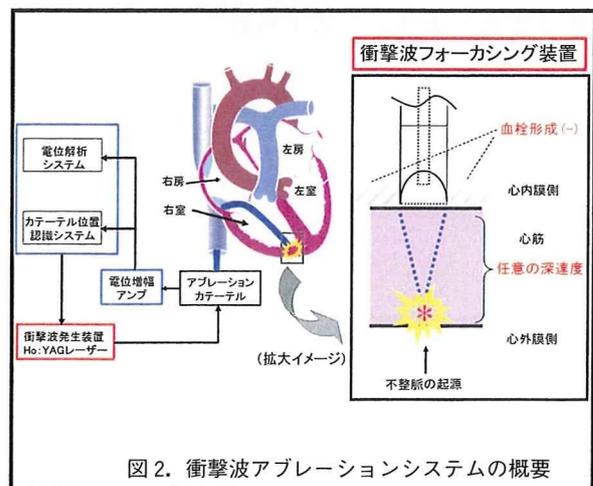
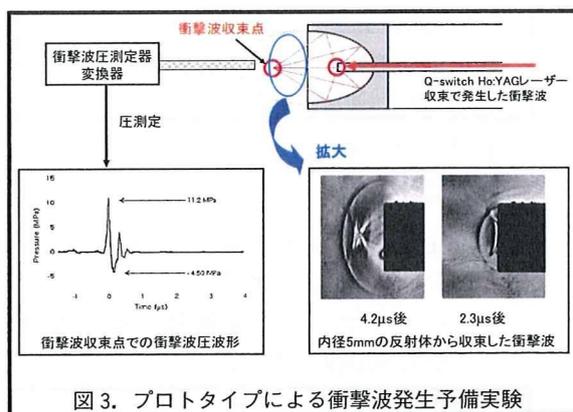


図2. 衝撃波アブレーションシステムの概要

B. 研究方法

(1) 衝撃波アブレーションシステムの工学的基礎研究開発

- 1) カテーテル先端から発生する衝撃波の発生と収束する距離に関する研究 (図3)
現行の高周波アブレーションシステムの深達度は心内膜側から 5mm の深さである。我々はより深層の 5-10mm の部位への、衝撃波の発生と収束を目標とする。



- 2) 心筋細胞損傷に最適な圧力波形の研究
我々は現段階で衝撃波フォーカシング装置の小型化に成功しており、今後治療応用可能な衝撃波の強度を追求する。
- 3) 先端部の機能性と熱設計研究
衝撃波焦点距離を可変化する装置の開発に加え、衝撃波発生時の熱発生の組織への影響を検討する。
- 4) 小動物実験での確認研究
大型動物の in vivo 実験の前に、小動物における衝撃波の深層への影響を確認する。

(2) 衝撃波アブレーションシステムの実用化研究開発

- 1) カテーテル先端の衝撃波発生機構細径化
カテーテル先端の先端部を半球楕円体にし、YAG レーザーから発生した衝撃波を高率よく、目標の焦点に収束させるための機構を開発する。
- 2) カテーテル曲げ機構の開発
カテーテル先端を心腔内で任意の場所に設置するための曲げ機構を開発する。開

発されたフォーカシング装置を持つ衝撃波カテーテル装置の操作性を高めるため、衝撃波発生機構の細径化に取り組む。またカテーテルに個体内での位置決め機構の開発・診断機能の併設を試みる。

- 3) 電位診断機能・位置検出機構の併設
現行の高周波カテーテルアブレーションシステムは、すでに不整脈起源を電位的に同定しうる。またその任意の場所を 3次元マップに描出し、治療用カテーテルをその部位に誘導することが可能となっている。今回我々は、先端部へ心筋興奮の電位を検出する電位診断機構の開発、発生した衝撃波が確実に不整脈起源に到達可能とするために、衝撃波が目標部へ垂直に向かうように、先端部の心筋表面に対して垂直に接していることを確認する位置確認機構を開発する。

(3) 衝撃波アブレーションの臨床的基礎研究

- 1) 先進医工学研究による心筋細胞損傷実験の評価
工学的基礎研究における心筋細胞損傷実験に関して組織学的手法を用い、衝撃波の深達度・損傷の程度を評価する。
- 2) 工業的に設計されたカテーテルの操作性・位置決め技術の臨床的検証
カテーテルの操作性の検証・電位・抵抗によるカテーテルの位置決め装置を検証する。
- 3) 実用カテーテルの組織標本における衝撃波の強度・深達度の検証
ラット組織標本を用い、可視下にカテーテルを組織に密着させた状態で衝撃波を発生し、その組織標本から衝撃波の強度・深達度を検証する。
- 4) 実用カテーテルの大型標本(ブタ)における機能性・効果の検証
透視下でのカテーテルの操作性の確認を行う。また組織との密着性・カテ先端の方向性を電位・抵抗を確認し、位置決め装置の有効性を評価する。衝撃波を

発生し、その組織標本より深達度・強度を確認する。

(倫理面への配慮)

動物実験では、動物愛護に十分配慮し、東北大学動物実験審査委員会の審査を受けて行う。

C. 研究結果

(1) 衝撃波発生法の最適化と収束法研究について

- ① アブレーションシステムからの非球面形状のファイバー先端から球状衝撃波の成長を確認した(図4)。
- ② 衝撃波反射特性の実験では設計焦点距離2.0mmに対し+0.5mmで33%減少し(図5)、平面分布は0.5mm平方以下を示した(図6)。

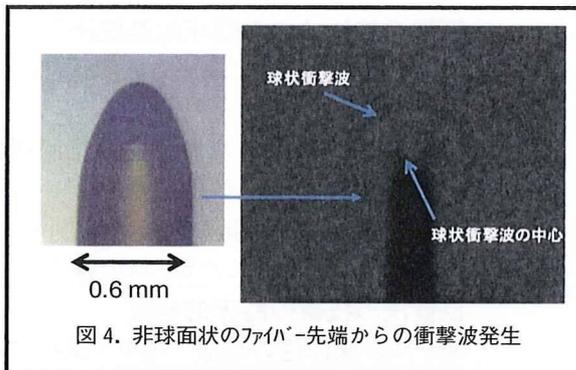


図4. 非球面状のファイバー先端からの衝撃波発生

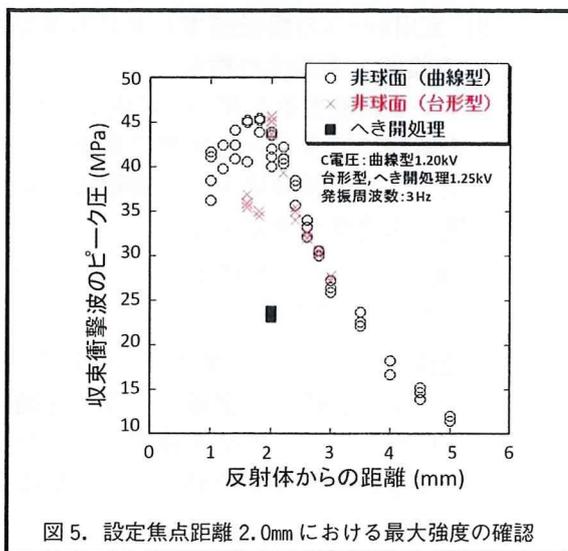


図5. 設定焦点距離 2.0mm における最大強度の確認

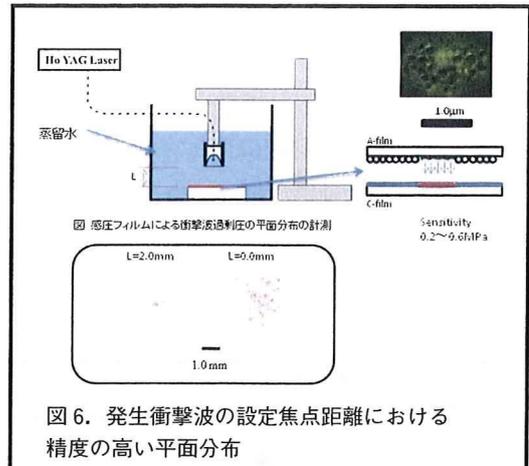


図6. 発生衝撃波の設定焦点距離における精度の高い平面分布

③ レーザー出力とファイバーの耐久性の確認

従来の非球面形状から先端部を切り落とした台形型に変更したところ、ファイバー先端部の寿命が5秒から300秒にまで向上した(図7)。



図7. ファイバー形状による耐久性の向上

(2) アブレーションシステム実用化研究

① カテーテル基本構造設計完了

- ・ カテーテルチューブの設計の終了(図8)。
- ・ 反射器の設計・加工: カテーテル組み込み可能な外形4.0mmの反射器の作成(図9)。
- ・ 反射器を被う遮蔽膜の加工: 厚さ0.1mmの遮蔽膜の作成(図10)。

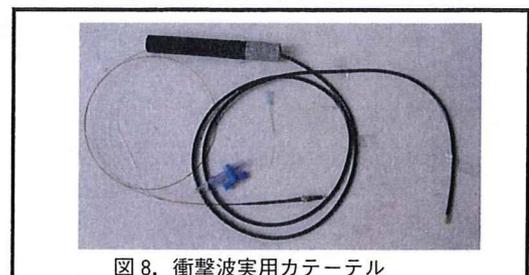


図8. 衝撃波実用カテーテル



図 9. 外径 4.0mm の反射器外観(左)とその内部表面(右)

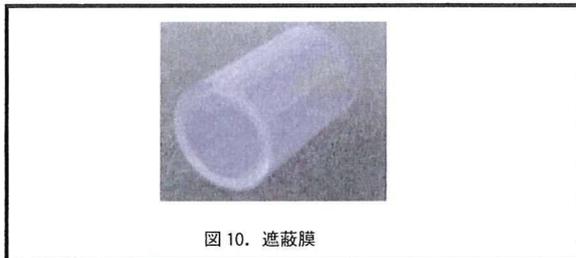


図 10. 遮蔽膜

② 曲げ機構の開発

手元操作で曲げ角度 10 度を確保し、in vivo 実験での応用を可能とした(図 11)。

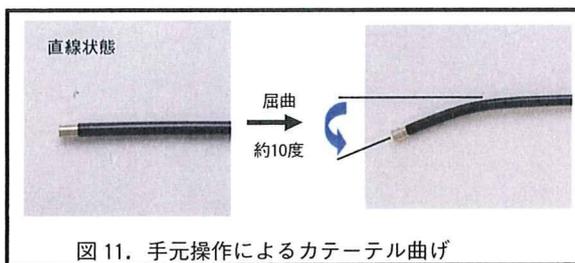


図 11. 手元操作によるカテーテル曲げ

(3) 臨床的基礎研究開発 (筋肉組織損傷の閾値評価)

衝撃波アブレーションシステムからの衝撃波圧 300 気圧、焦点距離 0mm ではラット大腿筋、心筋の表面上の損傷は認められなかったが(図 12)、衝撃波圧力 500 気圧まで改良したところ (衝撃波の焦点距離 2.0mm)、衝撃波照射後の表面は明かな損傷を認めなかったが、組織標本では、焦点距離 1-2mm 付近に組織損傷を認める (出血) (図 13)。

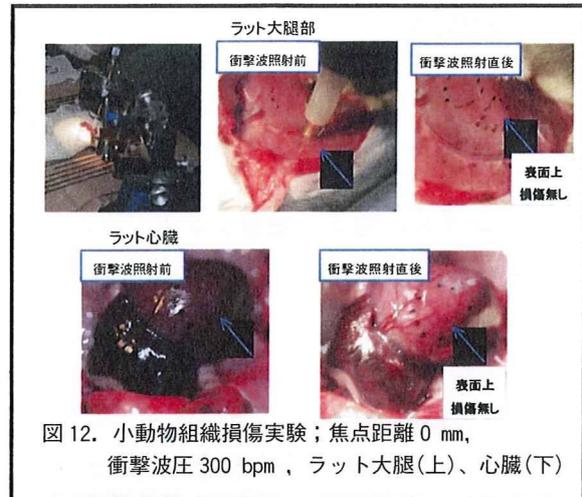


図 12. 小動物組織損傷実験; 焦点距離 0 mm, 衝撃波圧 300 bpm, ラット大腿(上)、心臓(下)

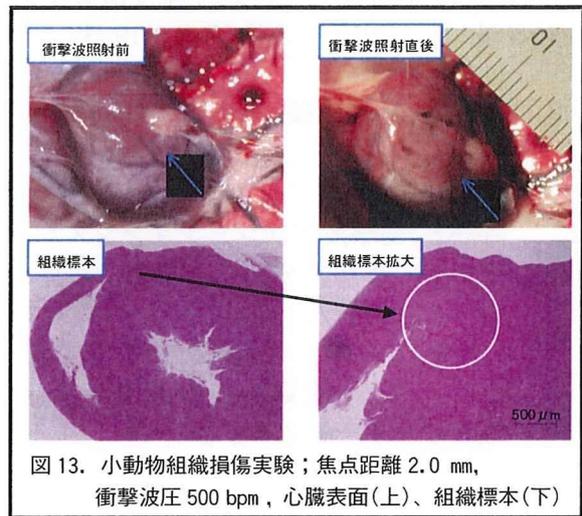


図 13. 小動物組織損傷実験; 焦点距離 2.0 mm, 衝撃波圧 500 bpm, 心臓表面(上)、組織標本(下)

E. 結論

不整脈治療用衝撃波アブレーションシステムは、任意の点に衝撃波を収束させることが可能であり、あらゆる深度の起源をもつ不整脈に対して有効な治療法となりうる。今後、現在までの成果を元に in vivo 実験へ進み、臨床応用につなげていく。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

- 論文発表
なし

2. 学会発表

(国内発表)

- ① Qスイッチ Ho:YAG レーザーによる水中衝撃波の発生と小型回転楕円体を用いた衝撃波収束法、山本 裕朗, 高山 和喜, 下川 宏明(高速度イメージングとフォトリクスに関する総合シンポジウム 2009 (2009年12月10日~12日))

②水中衝撃波フォーカシングと生体損傷に関する研究：Qスイッチ Ho:YAG レーザーを利用した衝撃波アブレーションカテーテルの開発、山本裕朗、高山和喜、近藤正輝、福田浩二、下川宏明 (平成21年度衝撃波シンポジウム、2010年3月17日~19日)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

特許名：衝撃波アブレーションシステム、
発明者：下川 宏明、 高山 和喜、
嶋 實出願人：(株)ハイレックスコーポレーション、出願日：平成19年9月6日「登録済」、出願番号：特願2007-2231214

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
山本 裕朗	QスイッチHo:YAGレーザーによる水中衝撃波の発生と小型回転楕円体を用いた衝撃波収束法	平成 21 年度 衝撃波シン ポジウム講 演論文集		P. 387-390	2009年

Q スイッチ Ho:YAG レーザーによる水中衝撃波の発生と小型回転楕円体を用いた衝撃波収束法

○山本 裕朗 (財団法人 医療機器センター)
高山 和喜、下川 宏明 (東北大学)

An experimental study on focusing of underwater micro shock waves induced by Q-switched Ho : YAG laser

Hiroaki YAMAMOTO (JAAME)

Kazuyoshi TAKAYAMA (Institute of Fluid Science, Tohoku University)

Hiroaki SHIMOKAWA (Department of Cardiovascular Medicine Tohoku University Hospital)

キーワード : イメージコンバーターカメラ, Q スイッチ Ho:YAG レーザー, 水中衝撃波収束
Keywords: IMACON, Q-switched Ho : YAG laser, underwater shock focusing

Paper reports a quantitative study of focusing of underwater micro-shock waves induced by direct irradiation of pulse laser beam. Energy source was a Q-switched Ho : YAG laser (2100nm, 100ns).

The laser beam was focused and transmitted through an optical fiber. The laser interaction with water produced micro plasma, which drove spherical shock wave in water and followed by formation of a vapor cavity. By shaping the optical fiber's surface to a hyperboloidal contour, an effective laser focusing and stronger underwater shock waves were achieved than that of flat end. The micro shock waves were generated at the inner focus of the ellipsoidal small reflector, reflected shock waves were focused at the outer focus point. The whole sequence of the shock wave generation and propagation were visualized by time-resolved high speed shadowgraph method. The overpressures of reflected shock waves along major axes of the ellipsoidal small reflector were measured by using piezoelectric needle probe. The micro shock waves produced by this method have potential to be applied for shock induced tissue damage for a treatment of arrhythmia.

1. はじめに

これまで、頻脈性不整脈に対する非薬物療法として高周波アブレーション治療が採用され、広く普及している。しかし、治療部位を電極により焼灼するため、深部の不整脈源の治療が困難なことと、発生する熱により重篤な血栓閉塞症という問題点がある。

これらの問題点を克服するために、われわれは東北大学循環器内科教室と共同で、比較的深部の限局した位置に衝撃波を収束させ、心筋組織を壊死させる、衝撃波アブレーション法 [1] の開発に取り組んでいる。

水中衝撃波収束により、限局した空間に瞬間的に高圧を発生させ、尿路・腎臓結石を破碎除去する体外結石破碎術 (Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy ESWL) が確立されているが[2]、これをカテーテルに組み込み可能なサイズまで小型化した。すなわち、Q スイッチ Ho:YAG レーザーの出力光

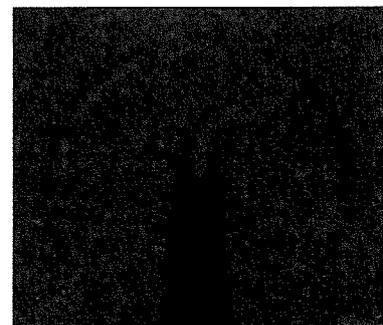


Figure 1. Underwater spherical shock wave generated at the tip of lensed optical fiber of 0.6 mm diameter.

をレンズドファイバーを通して水中にフォーカスさせ、発生した水中衝撃波 (Fig. 1) を直径 4mm の半切り回転楕円体形状の反射体で収束させた。

本研究は詳細な基礎データの取得を目的に、圧力測定と影写真法での可視化結果を取りまとめた。

2. 実験方法

2.1. 実験光学系

本研究で用いた実験光学系を Fig. 2 に示す。

衝撃波は影写真光学系で可視化し、時系列画像を高速度カメラ (IMACON 200, DRS 社) で、コマ間隔 300ns、露光時間 50ns、解像度 1360×1024 ピクセルで PC 上に記録した。同時に PVDF ニードルハイドロフォン (Müller 社、立ち上がり時間: 50ns, 受圧部直径: <0.5mm) で圧力履歴の測定を行った。

3. 実験結果

可視化した結果を Fig. 3 に示す。レーザー光照射により光ファイバー先端で発生した球状衝撃波が、反射体の開口端から放出され、その後 0.8μs 遅れて、反射体内壁で反射した衝撃波が収束する様子が見られる。

圧力測定の結果、回転楕円体形状の反射体の第 2 焦点を中心に直径 1mm 程度の範囲で 40MPa 以上の衝撃波過剰圧が得られた (Fig. 4)。

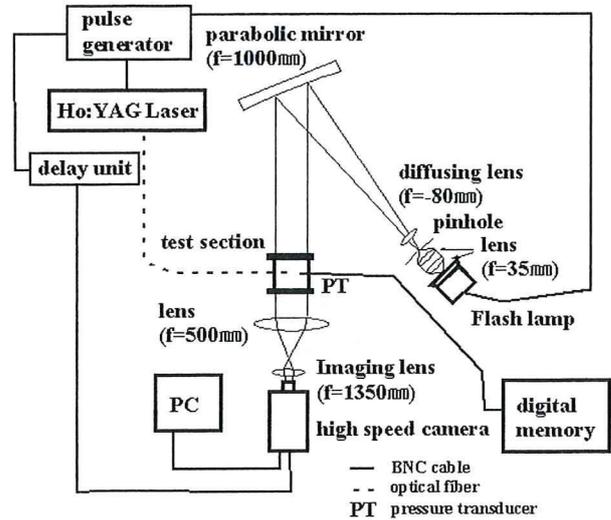


Figure 2. Experimental setup.

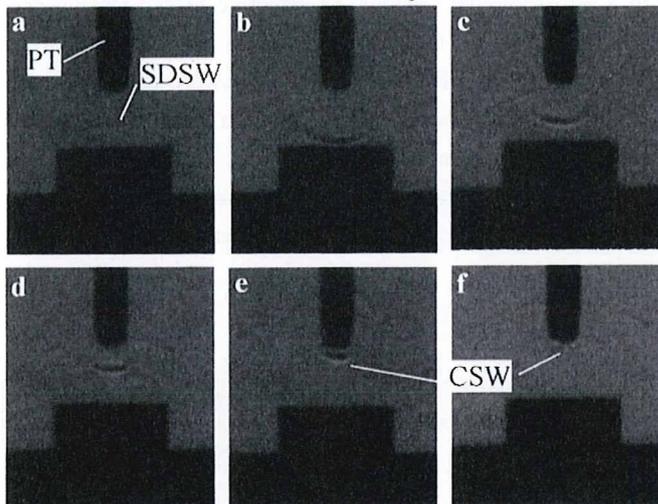


Figure 3. Time-resolved high-speed shadowgraph visualization of shock focusing, after laser irradiation: (a) 2.0μs; (b) 2.35μs; (c) 2.7μs; (d) 3.05μs; (e) 3.4μs; (f) 3.75μs. SDSW, spherical diverging shock wave; CSW, converging shock wave; PT, pressure transducer..

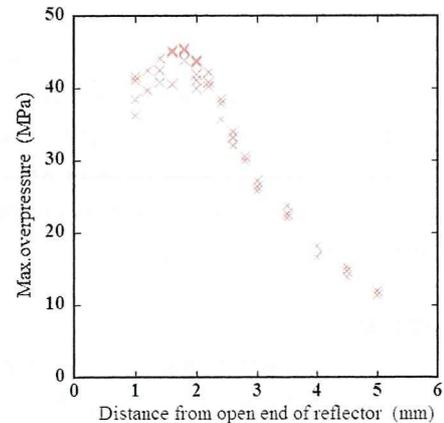


Figure 4. Max. overpressure along maior axes of the ellipsoidal reflector.

参考文献

- [1] Takahiro Nishida et al., Extracorporeal Cardiac Shock Wave Therapy Markedly Ameliorates Ischemia-Induced Myocardial Dysfunction in Pigs in Vivo, *Circulation*. **110**, pp. 3055-3061 (2004).
- [2] 高山和喜, 水中衝撃波フォーカシングによる非観血的結石破碎について, *日本機械学会誌*, **90**, pp.571-576 (1987).

