

カーディアックアブレーション術に起因した血栓形成解明に向けた基礎研究 -血液耐熱特性評価実験-

Basic study for the elucidation of the thrombus formation due to the cardiac ablation therapy:
-Evaluation of the heat-resistant characteristics of the Blood-

○青木 洸二¹⁾, 高橋清文²⁾, 井上正樹¹⁾, 金子誠¹⁾, 渡邊宣夫¹⁾

¹⁾芝浦工業大学, ²⁾(株)セント・ジュード・メディカル

Koji AOKI, Masaki INOUE, Makoto KANEKO, and Nobuo WATANABE: Shibaura Institute of Technology,
Kiyofumi TAKAHASHI: St. Jude Medical Japan Co.Ltd.

Abstract: The catheter cardiac ablation therapy is the invasive treatment to the arrhythmia, however it has a risk of thrombosis. In this treatment, the generated resistive heat through the radiofrequency current blocks off the needless part of the electric signal path inside the myocardium. We assumed that the ablation therapy related thrombus event is induced by heating. Therefore, the purpose of this study is to evaluate the heat-resistant characteristics of the hematocrit controlled blood. In the experiment, 0, 20, 40, and 60% of the hematocrit controlled porcine blood was gradually heated from the room temperature, and the observation was performed macroscopically and microscopically. Results commonly showed the clotting appearance as the temperature raised. This suggests the thrombus due to the ablation treatment would be mainly related to the plasma protein coagulation due to the heating. Further study would be necessary to examine the hematocrit dependency of the clotting formation temperature.

Key Words: Cardiac Ablation Therapy, Clots Formation, Plasma Protein

1. 研究背景と本研究目的

カテーテル・カーディアック・アブレーションとは、不整脈の治療法のひとつである。具体的に説明すると、電極カテーテルを不整脈の原因となっている心筋組織内の異常導電回路にもっていき、カテーテル先端チップと背中に貼った対電板との間に 500kHz の高周波を流す。すると、組織に電流が流れ抵抗熱が発生する。そして、チップが接している心筋組織の温度が 60℃程度に上昇し、目的の心筋組織が焼灼され異常導電回路が切断される仕組みである。

この術のメリットとして開胸手術を必要としないため患者の身体的負担が軽く、5 日程度で退院できることが挙げられる。これらの利点があるのに対し、その一方で、この術は、血管、心筋、弁、正常な電気回路の損傷、血栓症、気胸などの合併症のリスクがある。とりわけ血栓については、抗凝固薬療法が行なわれるにも関わらず、血栓が引き起こされる事が報告されている⁽¹⁾。しかしながら、その発生機序は分かっていない。そこで我々は、アブレーション術の際、どのような条件下で血栓が形成するのか解明することを最終目的とし、本研究ではその第一段階として、アブレーション術に起因した血栓は、熱により引き起こされる物であると仮説を立て、血液の耐熱特性を評価する事を目的とした。

2. 血液耐熱特性評価実験# 1

2-1 実験目的# 1

前述の通り、術中血液抗凝固薬を使用しても血栓発生を引き起こす例がある⁽¹⁾。アブレーション術の血栓形成は加熱に依るものと仮説を立て、本研究の目標は血液及び組織の加熱とその評価である。

そこで、実際に血液を加熱するとどのような状態になるのか観察する実験を行なった。具体的には、市販のブタ血液を用いて最小限の流れの中で血液を加熱し、実際に血液が凝塊するのかをマクロ(目視)とミクロ(顕微鏡 OLYMPUS, IX71)の視野両面から評価した。

2-2 実験方法# 1

実験装置の概略を Fig1 に示す。

加熱実験は計 4 回行なった。1 回目は血漿のみ、2~4 回目は各回同一血液のヘマトクリット値(以下 Ht と記述)を調整し、血液と血漿それぞれ 20cc 作り、容器に入れ均一に加熱する。

顕微鏡観察は、5℃ずつ、もしくは目視で変化がわかる時のみ実行する。また、血液はそのままでは顕微鏡観察できないため、PBS 溶液を用い 200 倍に希釈する。

加熱中は放置していると血液が血漿と血球成分に分離してしまうため、ガラス棒で攪拌した。

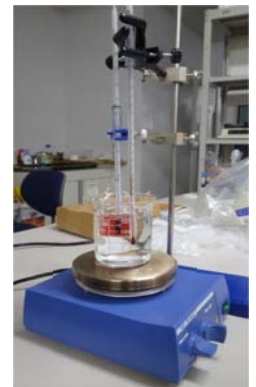
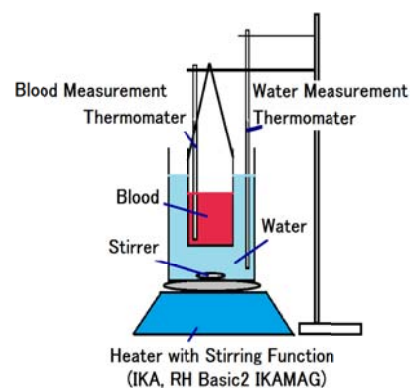


Fig1 View of Experiment

2-3 実験結果# 1

それぞれの Ht において、或る温度になると濁りや粘りが検出された。変化が目視又は顕微鏡で最初に検出された血液温度を凝塊出現温度(T_1 ℃)とした実験結果を Table1 に示す。また、各 Ht と凝塊形成温度を取り上げた結果を Fig2 に示す。 T_1 ℃のとき、血漿は白色固体を形成、血液は両数値とも凝塊を形成したが、凝塊出現温度は Ht により異なった。

Table1 Result of 1st Experiment; Ht:Hematocrit, T_0 :Initial temperature, T_1 : Clotting appearance temperature

Blood #	Ht[%]	T_0 [°C]	T_1 [°C]
Blood 1	0(Plasma)	22.0	48.5
Blood 2	0(Plasma)	22.0	51.0
Blood 2	47	24.0	50.0
Blood 3	0(Plasma)	24.0	51.0
Blood 3	42	26.0	55.0
Blood 4	0(Plasma)	26.0	50.3
Blood 4	20	24.0	55.0
Blood 4	40	26.0	58.0

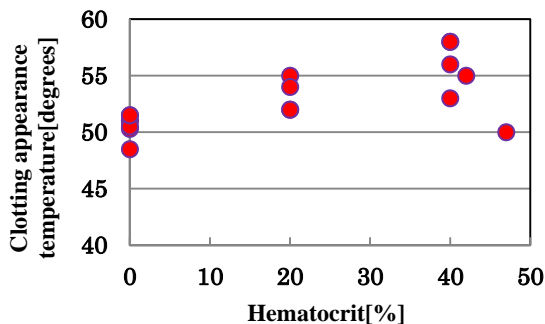


Fig2 Result of 1st Experiment:
Clotting appearance temperature versus Hematocrit

2-4 実験考察 # 1

Ht0%の血漿においても凝塊が形成されたことから、白色固体は血漿タンパクが関係しているといえる。

血液よりも血漿の方が、低温で凝塊する。

また、Htが高いほど凝塊温度が高くなった。つまり、血液中の赤血球の数が多いほど凝塊を形成しにくくなる。過去の研究より、Htが増加すると電気抵抗も増加する⁽²⁾ことがわかっている。従って、Htが異なると温度に対して反応に違いが出ると考えられる。

3. 血液耐熱特性評価実験 # 2

3-1 実験目的 # 2

実験 # 1の結果を踏まえて、Htに依り凝塊出現温度に規則性が見られるか検証するため、評価するHtを0, 20, 40, 60に広げて同様の実験を行なった。また、血液に依る固体差を無くすため同一の血液を使用した。さらに、同じHtで凝塊変性温度にどの程度のばらつきが生じるのか観察するため、各Htにおいて3回ずつ評価実験を行なった。

3-2 実験方法 # 2

装置と実験の流れは実験 # 1と同一である。

血液は原液がHt=40のものを使用したため、Ht=20とHt=60については血漿を調整して使用した。

3-3 実験結果 # 2

実験 # 1同様、実験結果をTable2に示す。また、Aveは各Htの平均凝塊形成温度であり、平均温度は高い方からHtが40, 60, 20, 0の順となった。

さらに、各Htと凝塊形成温度を取り上げた結果をFig3, 凝塊形成温度の平均及びばらつきをFig4に示す。ばらつきは、Ht=0が1.5°C, Ht=20が2.0°C, Ht=40が5.0°C, Ht=60が2.0°Cとなり、Ht=40が最も大きかった。

Table2 Result of 2nd Experiment:
Ht: Hematocrit, T₀: Initial temperature,
T₁: Clotting appearance temperature

Blood #	Ht[%]	T ₀ [°C]	T ₁ [°C]	Averaged T ₁ [°C]
Blood 5	0 (Plasma)	25	50.5	51.3
Blood 5	0 (Plasma)	25	51.5	
Blood 5	0 (Plasma)	24	52	
Blood 5	20	24	54	52.6
Blood 5	20	24	52	
Blood 5	20	25	52	
Blood 5	40	23	58	55.6
Blood 5	40	24	56	
Blood 5	40	23	53	
Blood 5	60	23	53	53.6
Blood 5	60	26	53	
Blood 5	60	26	55	

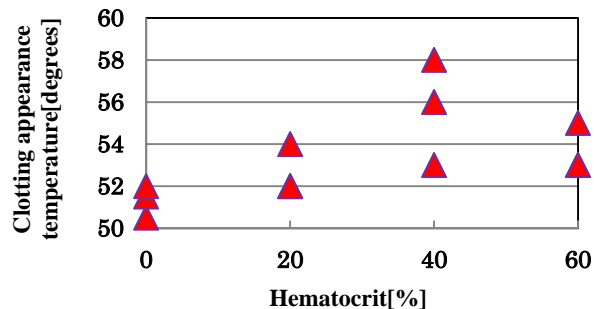


Fig3 2nd Experiment:
Clotting appearance temperature versus Hematocrit

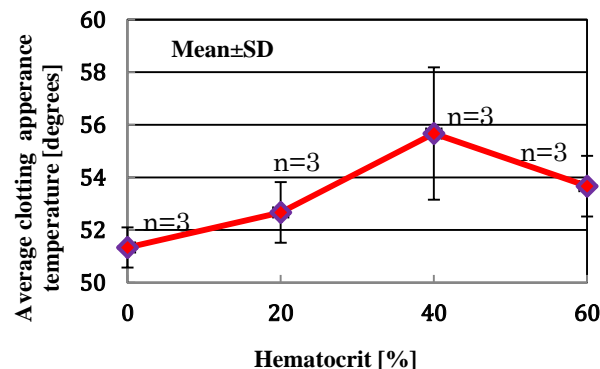


Fig4 2nd Experiment
Averaged clotting appearance temperature as a function of Hematocrit

3-4 実験考察

Fig3, Fig4より、Htが高い方が凝塊変性温度は上がる傾向があるが、Ht=40が例外となった。このことについて、Ht=40はばらつきが大きかったため平均温度が上がってしまったと考えられる。また、Ht=60は調整して作った段階からすでに粘り気があり、加熱とともに血液表面上に薄い膜のようなものができた。加熱中ガラス棒を用いて攪拌したが、Ht=40よりも低温で凝塊形成したのはこの薄い膜が影響を及ぼした可能性もある。さらに、本実験では計測していないが、加熱時間と凝塊形成温度の関係についても可能性が無いとは言いきれない。単純にヒーターの操作は全ての実験を通して同様に行なっているが、Htが異なることで温度上昇のしやすさなどは観察していない。

4. 結論

アブレーション時の血栓発生機序を解明するため、アブレーションに起因した血栓は熱に起因すると仮定し、本研究では血液を加熱し、各温度における凝塊形成を評価した。その結果、ヘマトクリット値(Ht)によらず共通して温度上昇に伴い凝塊形成が見られた。実験結果より、アブレーションに起因した血液凝固は、熱による血漿タンパク凝固が大きく関係している可能性が示唆された。加えて、Htが血中の凝塊形成に関係する可能性が示唆されたが、検証には更なる反復実験が必要である。本研究では、加熱時間を考慮せず、温度と凝塊形成との関連性を流れが最小限かつ血液をゆっくりと加熱し評価した。将来的には、心筋アブレーション術を模擬した物理環境を再現可能にする事をめざす。

参考文献

- (1)FRED H.M. WITTKAMPF, Ph.D.* and HIROSHI NAKAGAWA, M.D., Ph.D.†, RF Catheter Ablation: Lessons on Lesions, p.1285-p.1297, 2006 .
(2)V.V.Zvyagintsev, MEASUREMENT OF BLOOD RESISTIVITY, Biomedical Engineering, Research, Design, and Technology, Vol.16 Number 5, p.163-165, 1983.