

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10623

研究課題名(和文) 三次元(3D)マッピングと細動波(f波)周波数解析を用いた心房細動手術法の開発

研究課題名(英文) Establishment of atrial fibrillation surgery indicated by 3D mapping system and frequency analysis of fibrillation waves.

研究代表者

深原 一晃(FUKAHARA, Kazuaki)

富山大学・学術研究部医学系・准教授

研究者番号：40343181

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では術前に三次元(3D)マッピングシステムを用いて心房内でcomplex fractionated atrial electrograms (CAFE)を描出し、それに心房細動の細動波(f波)の周波数解析を組み合わせ、心房細動の起源となる標的と基質を想定した。その結果、心房内でのCAFE部位とf波周波数解析による興奮周期(周波数の早い部位)に同一性を認め、同部位が心房細動のtriggerあるいはrotorとして関与していることが判明した。得られたデータを基に個々の症例に応じて電氣的隔離および冷凍凝固による焼灼の至適部位を検討し、心房機能を温存したより合理的な心房細動手術法を構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

学術的意義として、術前のEPS(心臓電気生理学的検査)によるCAFEとf波周波数解析を組み合わせることで心房細動の起源と基質を見出し、それを手術術式に反映させることにより心筋焼灼の範囲を限定することができ、洞調律化の成績のみならず、より有効な心房収縮による心機能の改善を図ることが可能となった。社会的意義としてはメイズ手術に代表される現在のような画一的な手術手技ではなく、患者さんの病態に応じた方法を用いるオーダーメイド手術が可能となり、リスクの軽減と治療効果の向上、さらに医療コストの軽減につながると考えられた。

研究成果の概要(英文)：To investigate the individual mechanisms of chronic atrial fibrillation (AF) and reduce ablation lines for the surgical treatment of AF, we performed AF surgery guided by preoperative complex fractionated atrial electrogram (CAFE) mapping using a 3-dimensional (3D) mapping system and the frequency analysis of fibrillation waves.

As a result, we observed the similarity of the CAFE site and f-wave frequency analysis, and it would become clear that the site was involving as trigger or rotor of an atrial fibrillation. Mid-term results suggest that CAFE mapping and the frequency analysis of fibrillation waves guided atrial fibrillation surgery is feasible and effective. The fibrillation cycle length was closely related to CAFE site and CAFE site ablation might be effective to maintain sinus rhythm and favorable atrial function.

研究分野：心臓血管外科学

キーワード：心房細動 周波数解析 マッピング 手術

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

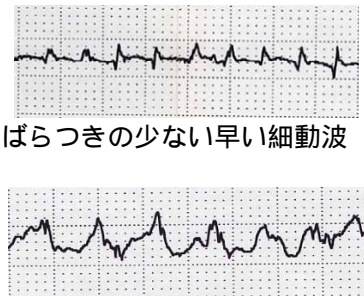
心房細動は臨床において最も多くみられる不整脈で、脳塞栓の発症率は洞調律に比べ7倍高く年間の発症率は3-4%、生涯発症危険率は約40%と報告されており、社会の高齢化に伴い罹患率が上昇し、医療経済を圧迫する原因となり、その治療法の確立は社会的な重要課題である。

近年、心房細動に対する薬物療法やカテーテルアブレーションによる治療が急速に進歩したが、慢性心房細動に対するこれらの有効性は低く、手術が根治性に関しては最も効果の高い治療法である。しかし、メイズ手術に代表される現在の心房細動手術は手術手技が画一的で侵襲も大きく、症例によって有効性が異なる。これは各症例で心房の電気的リモデリングにより解剖学的構築が変化しているからで、心房細動手術には1) 心房細動機序に応じたより合理的な手術、2) それによる手術の低侵襲化、3) より有効な心房収縮による心機能の改善が求められている。

我々は心房細動の外科治療の研究を一貫して行ってきており、術中マッピングあるいはホルター心電図にて細動波(f波)周波数解析を行い、ガイド下心房細動手術の開発に取り組み、その成果を報告してきた。(平成22年度 科学研究費 基盤研究C、平成25年度 科学研究費 基盤研究C。) (Fukahara K, Nagura S, Doi T, Yoshimura N. Frequency analysis of fibrillation waves for the surgical treatment of atrial fibrillation. ISMICS Annual Scientific Meeting, Berlin, 2015)

この手法は心房細動においては、心房内の細動波の時間的・空間的特異性が存在し、f波の周波数解析により反復性興奮の発生部位を特定することが可能で、それをガイドに心房細動手術の切開線、焼灼の部位を決定し、より有効な手術法を行うものである。(図1、図2)

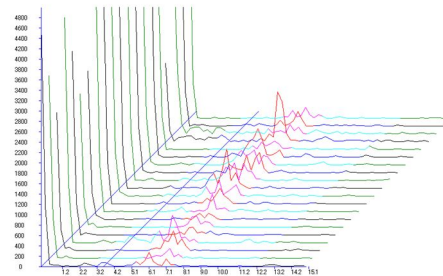
図1 心房細動の細動波の違い



ばらつきが少ない早い細動波

ばらつきが少ない遅い細動波

図2 体表面からのf波周波数解析

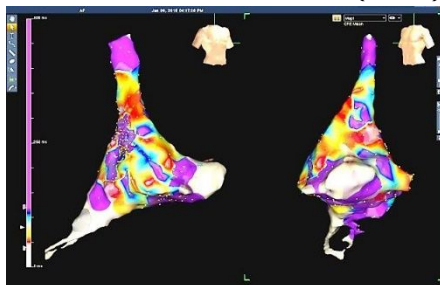


現在まで心表面からの電位および24時間ホルター心電図によるf波周波数解析を行い、その解析結果の集積から、心房切開、電気的隔離線の至適部位を検討し、新しい知見と手術成績向上の一定の効果を得た。

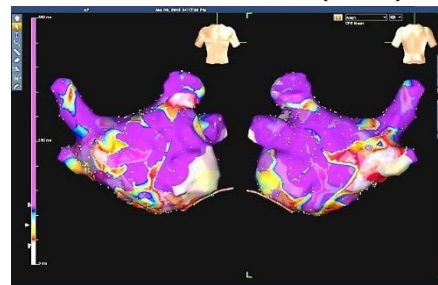
しかし病態の異なる様々な心房細動の起源と基質を見出すためには心房内全体でより詳細な電位採取が必要であることが分かり、正確な電位採取と解析の改良を進めていたところ、最近になり3次元マッピングシステムであるEnSite NavX (St. Jude Medical社)で採取した心内電位を周波数解析に用いることが可能であることを予備研究で見出した。

今回、この3次元マッピングシステムで心房内にて記録される連続的で周期の短い分裂した電位(Complex fractionated atrial electrograms; CFAE)を描出し(図3)、これに同時に採取した心内電位のf波周波数解析を組み合わせることで、より正確に心房細動の起源と基質を捉え、これを基に新しいガイド下手術を構築するとの着想に至った。

図3 3DによるCFAEマッピング(右房)



3DによるCFAEマッピング(左房)



2. 研究の目的

本研究の目的は心房細動の外科治療成績向上のために、術前に三次元(3D)マッピングシステムを用いて心房内で記録される連続的で周期の短い分裂した電位(complex fractionated atrial electrograms; CAFE)を描出し、それに心房細動の細動波(f波)の周波数解析を組み合わせ

せることにより、心房細動の起源となる標的と基質を想定し、機序に応じた合理的な心房細動手術法を構築することである。具体的な目標は以下の3点とした。

1) 心房細動症例にて心房内で記録される心房内で記録される連続的で周期の短い分裂した電位 (CFAE) を三次元的に描出し、同時に採取された心内電位の周波数解析を行い、CFAE と周波数解析の結果を 3D で同一表示し、データを統合して関連性を明らかにする。

2) その関連性から心房細動の反復興奮部位と基質を特定し、それに応じた手術手技、治療戦略を構成する。

3) 手術の安全性を確認した後に臨床応用し、症例の背景因子、病態との関連性を含め、その早期および中期成績を調査し報告する

3. 研究の方法

心房細動症例にて術前に EPS(心臓電気生理学的検査)にて心内電位を採取し、心房内で記録される連続的で周期の短い分裂した電位 (Complex fractionated atrial electrograms; CFAE) を三次元的に描出し、さらに採取された心内電位の周波数解析を行い、CFAE と周波数解析の関連性を判定する。その解析結果の集積から、個々の症例において心房切開、電気的隔離線の至適部位を検討し、より合理的な心房細動手術法を構築する。

(1) 3D マッピングシステムを用いた CFAE マッピングの作成

術前に EPS(心臓電気生理学的検査)にて心内電位を採取し、3D マッピングシステム ((Ensite NavX, St. Jude Medical 社) を用いて、心房内で記録される連続的で周期の短い分裂した電位 (Complex fractionated atrial electrograms; CFAE) を三次元的に描出し、3D 構築する。

(2) 採取された心内電位を用いた f 波周波数解析の施行

同じ EPS で得られた心内電位から f 波周波数解析を行う。方法は f 波のみを左右心房内から一定時間採取、それを高速フーリエ変換 (FFT 解析) し、各区間の最大周波数を求め、その平均周波数から興奮周期 (FF、速さ) を算出する。時間的不均一性 (ばらつき) 指標として 6 区間の標準偏差 (SD)、変動係数 (CV) を求め、この解析をそれぞれ心房内全体で行い (空間的特異性) を調べる。

(3) 周波数解析結果の三次元表示 (3D) へのコンバージョン

周波数解析結果を 3D 構築するために独自の解析プログラムソフト作成し、CFAE マッピングで得られたデータと併せて三次元表示する。

(4) CFAE マッピングと f 波周波数解析のデータの統合と関連性の検討

CFAE マッピングの CFAE 部位と周波数解析で得られた細動波の周期の速い部分、ばらつきが多い部分を統合して、蓄積されたデータからその関連性を検討し、心房細動の発生、維持の機序を想定する。

(5) 得られたデータをからのガイド下心房細動手術の施行

十分に安全性を検討した後に心房細動の発生、維持の機序に応じた、心房筋の切開、縫合および焼灼等の外科的介入を行う。この際、局所の fractionated 電位をターゲットとしたピンポイントの焼灼を追加する。

(6) 術後早期成績による手術方法の安全性、妥当性の検証

手術早期の除細動率、洞調律維持の効果、心房頻拍などほかの不整脈の合併、ペースメーカー装着率等の成績から、ガイド下手術手技の安全性、妥当性を検討する。

(7) 中期遠隔期手術成績による手術方法の有効性、手術適応の限界点の検証

ガイド下手術の根治率 (洞調律復帰率) を調査し、根治例においては抗不整脈薬が必要、左房収縮の状態、心機能を評価し、手術の有効性を検討する。一方、不成功例では解析を追加し、術前との変化を調査し、どの部位がトリガーになっているか、あるいは基質が残存しているかを詳細に検討し、手術適応の限界点を見出す。

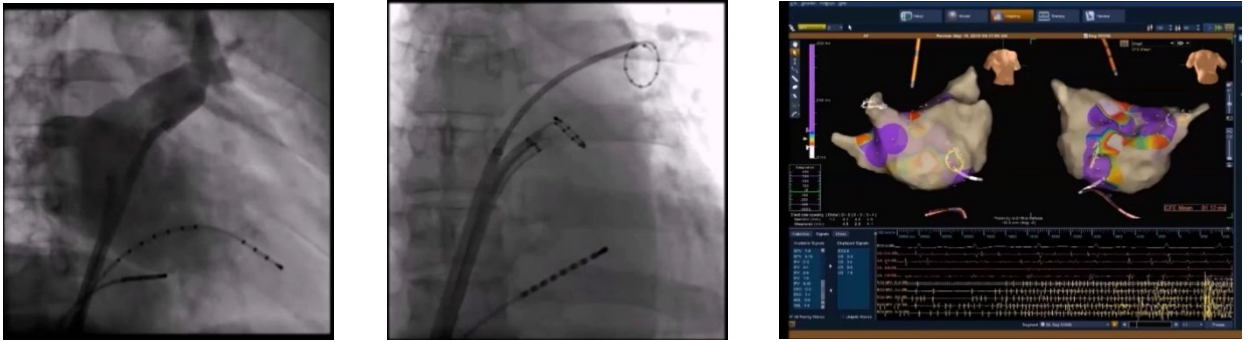
(8) 遠隔期の催不整脈性の検証、総合的治療戦略の構築

心電図モニター、ホルター心電図を用い、手術の遠隔期の不整脈の有無、特に心房頻拍の併発の危険性、メカニズムを電気生理学的に調べ、心房頻拍を合併した場合はカテーテルアブレーションを追加し、心房細動に対する総合的な治療戦略を構築する。

4. 研究成果

平成 28 年度は僧帽弁閉鎖不全症に合併した慢性心房細動 6 症例、平成 29 年度は 4 症例に術前に EPS を施行し、CFAE の描出を行い、右房に 1-3 (平均 2.5 ± 0.8) カ所、左房に 2-4 (平均 2.4 ± 0.7) カ所に CFAE site を認めた。検査時間は平均 53.1 ± 22.2 分で、CFAE 部位を右房側はカテーテルアブレーションにより焼灼し、左房側は手術の際に冷凍凝固 (二酸化炭素、2 分間) を行った。手術時間は平均 249 ± 31.2 分、心房細動手術に要した時間は 25.7 ± 5.6 分であった。(図 4) 平均追跡期間 11.7 ± 8.5 か月で対象となった症例はすべて術後洞調律に復し、早期の成績からは効果が認められた。(一例のみ心房細動となったが、術後 3 か月で洞調律に復した。

図4 術前のCFAEマッピング

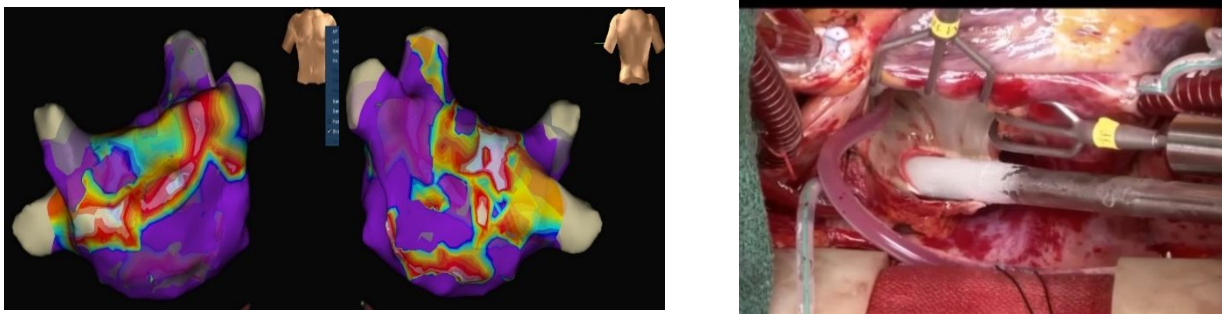


CFAE マッピングに基づいた心房細動手術は順調に件数を重ね、すべての症例で有害事象なく、洞調律への復帰を果たして、その早期成績は満足できるものであった。CFAE をターゲットとした心房細動手術は、臨床的に効果が高いことが判明したが、より有効な心房収縮を得るために焼灼範囲を減少させることにより、同じく洞調律を維持できるか、侵襲を減らすことができるか等について今後の臨床的課題となるため、これを基に平成29年度はさらに症例を追加し、CFAE マッピングを参考に一般的な Maze 手術の電氣的隔離線を減らして、CFAE をターゲットとして冷凍凝固を行い、その成績を検討したところ、その早期成績は一般的な Maze 手術と同等であることが判明した。

また、得られた心内電位から f 波周波数解析を行い、解析器機の設定を調節して検討したところ、周期の早い部位と CFAE 部位近似しており、その関係性が強く示唆され、心房内での CFAE 部位と f 波周波数解析による興奮周期(周波数の早い部位)に同一性を認め、同部位が心房細動の trigger あるいは rotor として関与が判明した。

得られたデータを基に個々の症例に応じて電氣的隔離および冷凍凝固による焼灼の至適部位を検討し、心房機能を温存したより合理的な心房細動手術法を構築した。得られたデータを基に個々の症例に応じて電氣的隔離および冷凍凝固による焼灼の至適部位を検討し、心房機能を温存したより合理的な心房細動手術法を構築した。(図5)

図5 CAFE マッピングと周波数解析を基にターゲットとした冷凍凝固(CFAE マッピングおよび術中写真)



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 深原一晃、酒井麻里、横山茂樹、土居寿男、芳村直樹	4. 巻 70
2. 論文標題 Complex Fractionated Atrial Electrogram (CFAE) マッピングを指標とした心房細動手術の早期成績	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 胸部外科	6. 最初と最後の頁 323-328
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Fukahara K, Yokoyama S, Nagura S, Doi T, Yoshimura N.
2. 発表標題 Atrial Fibrillation Surgery Guided by Complex Fractionated Atrial Electrogram and Frequency Analysis of Fibrillation Waves.
3. 学会等名 68th the European Society of CardioVascular and Endovascular Surgery (ESCVS) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fukahara K, Doi T, Yokoyama S, Sakai M, Yoshimura N.
2. 発表標題 Early Results of Complex Fractionated Atrial Electrogram Mapping-Guided Atrial Fibrillation Surgery.
3. 学会等名 16th Annual Scientific Meeting of International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 深原一晃、土居寿男、横山茂樹、酒井麻里、芳村 直樹
2. 発表標題 CFAEマッピングを指標とした心房細動手術の早期成績
3. 学会等名 第47回日本心臓血管外科学会学術総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

富山大学 学術研究部医学系 外科学（呼吸・循環・総合外科）講座ホームページ
<http://www.med.u-toyama.ac.jp/surg1/index.html>

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	芳村 直樹 (YOSHIMURA Naoki) (20401804)	富山大学・学術研究部医学系・教授 (13201)	
研究分担者	土居 寿男 (DOI Toshio) (80361963)	富山大学・学術研究部医学系・講師 (13201)	