

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：32666
研究種目：若手研究
研究期間：2018～2020
課題番号：18K15865
研究課題名(和文) 持続性心房細動のトリガーとカテーテルアブレーション：電氣的除細動による層別化

研究課題名(英文) Prognostic Significance of Immediate Arrhythmia Recurrences after Intracardiac Cardioversion in Patients Subsequently Undergoing Persistent Atrial Fibrillation Ablation

研究代表者
藤本 雄飛 (FUJIMOTO, YUHI)
日本医科大学・医学部・助教

研究者番号：80809393
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：持続性心房細動のアブレーション治療において、電氣的除細動を行った直後に心房細動再発をすること(Immediate recurrence of atrial fibrillation; IRAF)があり、この臨床的意義を明らかにすることを目的とした。合計313例を登録し前向き観察研究を行った。IRAFは62例(20%)に認め、IRAF群では非IRAF群より左房容積係数、右房面積が小さかった他、背景に差は認めなかった。初回治療後では左房容積係数(ハザード比1.02)が、また2回目の治療を含む最終治療後ではIRAF(ハザード比0.35)、右房面積(ハザード比1.09)が不整脈再発の予測因子だった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

持続性心房細動に対するアブレーション治療において、治療前に電氣的除細動を行い、心房細動治療において有効とされる肺静脈隔離術への反応が良好である例とそうでない例を層別化できる可能性がある。電氣的除細動後にただちに心房細動が再発する例のアブレーション治療成績は、そうでない例と比較し最終再発が少ない結果だった。これは確立された治療法である肺静脈隔離術が有効な、肺静脈内からの期外収縮が心房細動に関与している例を簡便に見つけ出す有用な方法であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the study was to examine a role of immediate recurrences of atrial fibrillation (IRAF) in predicting arrhythmia recurrences after the catheter ablation. Total 313 consecutive patients were enrolled. IRAF was observed in 62 patients(20%). The patients with IRAF were smaller left atrial volume index (LAVI) and right atrial area than those without. Multivariate analysis revealed LAVI was the predictor of the recurrence of arrhythmia (Hazard ratio {HR} 1.02) after the initial ablation session. The presence of IRAF and right atrial area were the predictors of the recurrence after the final ablation session(HR 0.35 and 1.09, respectively).

研究分野：循環器内科

キーワード：心房細動 カテーテルアブレーション

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心房細動患者に対して、カテーテルアブレーション治療は広く受け入れられている治療法である。心房細動の機序は引き金(トリガー)となる期外収縮と、持続に関連する不整脈基質(サブストレート)に分けて考えられる。Haissaguerreらは、約90%の例において肺静脈内から生じる期外収縮がトリガーとなり心房細動が引き起こされ、肺静脈を左房から電氣的に隔離することで発作性心房細動を根治させうることを報告し(Haissaguerre et al. *Circulation*, 2000; 102: 2463-2465)、カテーテルアブレーションにおける肺静脈隔離術は現在確立された治療法となっている。

一方で持続性心房細動患者におけるカテーテルアブレーションは、発作性心房細動に対する成績と比較し、治療後の洞調律維持率は下がる。そのため肺静脈隔離術に加えて、サブストレートに対する治療も追加し行われるケースが多い。代表的には線状焼灼や複雑電位(CFAE)焼灼治療があげられるが、これらを追加しても治療成績の改善は明確でなく(Vema et al. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1812-1822) 1回の治療では約半数で不整脈が再発してしまう。持続性心房細動患者に対して、肺静脈隔離術以外の確立された治療方法はいまだ明確でない。医療経済の観点、患者負担の点においても持続性心房細動患者における治療効果をあらかじめ見極めることはとても重要である。

2. 研究の目的

持続性心房細動において、カテーテル治療時に電氣的除細動を行うケースは多い。その際、除細動を行い洞調律に復するも、瞬く間に心房細動が再発する例(Immediate recurrence of atrial fibrillation: IRAF)が散見される。そういったIRAF例で心房細動となるトリガーの多くは肺静脈内の期外収縮である例が多く、その点に着目した。発作性心房細動と同様に肺静脈内起源の期外収縮であれば、肺静脈と左房の電氣的伝導を絶つこと(肺静脈隔離術)は非常に有効であると考えられる。

心房細動において電氣的除細動直後にすぐ心房細動化してしまうケースは一見すると治療成績の悪い印象をもつが、そうでない例と比較し、実はアブレーション治療成績がいいのではないかと仮説を立て、治療後の長期治療成績を調べることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 本研究は前向き観察研究として計画された。持続性心房細動に対するカテーテルアブレーション治療を目的として当院に入院した患者を対象とし、18歳以下、すでにカテーテル治療歴のあるもの、研究参加の同意のとれないもの、当該施設でフォローアップ出来ないものは除外した。同意の得られた持続性心房細動患者における初回カテーテルアブレーション治療時に、両側肺静脈内に20極カテーテルを留置し、焼灼前にまず心内より電氣的除細動を行い(心内で10-20-30Jの順に停止しない際は除細動を行う)、直後の心房細動再発の有無を評価した。IRAFは以前の報告に倣い、除細動が成功し、いったん心房細動が停止したものの90秒以内に再発する例と定義した。カテーテルアブレーション施行入院時にNT-pro BNP、血清Cr値を含む採血項目、経胸壁心電図検査、12誘導心電図を行った。治療前1か月以内に経胸壁心臓超音波検査を施行した。

(2) カテーテルアブレーション治療は、電氣的除細動後の再発有無にかかわらず全例両側肺静脈隔離術を行い、両方向性ブロックをエンドポイントとした。その後術者の判断により、左房後壁の隔離や僧帽弁輪峡部の線状焼灼を行った。

(3) 術後入院中は退院まで 24 時間モニター装着 (DS-7680W, Fukuda Denshi) をし、退院後は全例携帯心電計(OMRON HCG-801, Omron Healthcare)を貸し出し、少なくとも 1 日 2 回 (朝と夕) 30 秒ずつ記録、また有症状時には適宜記録を行い再発有無の評価を行った。アブレーション治療後 2 週間後、1 か月後から半年後まで毎月、また半年後から 1 年後までは 2 か月ごとに定期受診をし、受診ごとに 12 誘導心電図を、また半年後、1 年後には 24 時間ホルター心電図検査を行い不整脈再発有無の評価を行った。治療後 3 か月以内は blanking period とし、3 か月を越えて 30 秒以上持続する心房性不整脈を認めた例を再発と定義した。再発例において、同意の得られた症例は 2 回目のカテーテルアブレーション治療を行うこととした。

(4) 統計解析

連続変数およびカテゴリー変数の解析にはそれぞれ Student t 検定、Fisher の正確確率検定が用いられた。IRAF 群と非 IRAF 群の心房性不整脈再発までの期間は Kaplan-Meier 曲線で表し Log-rank 検定で比較した。また Cox 比例ハザードモデルでも解析し再発に関する因子のハザード比を求めた。全ての統計解析は両側検定で行われ、P 値<0.05 を有意とした。

4 . 研究成果

(1) 除外基準を除いた連続 330 例 (平均 66 ± 10 歳、男性 240 例 [73%]) が登録された。そのうち 17 例が心内 30J で除細動を行うも心房細動の停止が得られなかった (非停止例)。残りの 313 例のうち、62 例 (20%) が IRAF を認めた。その後両側肺静脈隔離を施行し全例成功した。

(2) IRAF 群と非 IRAF 群において、年齢、性別、BMI、並存疾患 (心不全、高血圧、糖尿病、脳梗塞、脂質異常症)、血清 NT-proBNP 値、CCr 値に 2 群間で差は認めなかった。エコーパラメータでは、IRAF 例では非 IRAF 例に比べ左房容積係数が小さく (52 ± 15 対 59 ± 17 ml/min, $P=0.003$)、また右房面積も小さかった (19 ± 4 対 20 ± 5 cm², $P=0.02$)。左室拡張末期径、収縮末期径、左室駆出率に差は認めなかった。

(3) 平均 763 ± 400 日のフォローアップ期間中、初回治療後 IRAF 群で 24 例、非 IRAF 群で 116 例 (39%対 46%, log-rank $P=0.33$)再発を認めた。2 回目のアブレーション治療を含めた、最終治療後の再発は IRAF 群で 5 例、非 IRAF 群で 62 例 (8%対 25%, log-rank $P=0.003$)だった。

(4) 多変量解析の結果から、左房容積係数が初回治療後の再発予測因子だった (ハザード比 1.02; 95%信頼区間 1.01-1.03)。最終的な再発は、IRAF (ハザード比 0.35; 95%信頼区間 0.14-0.89)、右房面積 (ハザード比 1.09; 95%信頼区間 1.03-1.15)が予測因子だった。

(5) 以上から、持続性心房細動アブレーション治療後の最終的な再発予測因子として、IRAF 出現例は予後良好な因子であることが示唆された。

その他、左房容積係数が初回アブレーション治療後の再発予測、また右房容積が 2 回目の治療を含めた最終治療後の再発予測因子となることが推察された。

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 1件）

1. 著者名 Yuhi Fujimoto	4. 巻 17
2. 論文標題 Significance of fragmented QRS complexes for predicting new-onset atrial fibrillation after cavo-tricuspid isthmus dependent atrial flutter ablation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heart Rhythm	6. 最初と最後の頁 1493-1499
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.hrthm.2020.04.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 1件/うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Yuhi Fujimoto
2. 発表標題 Electrical Reconnections after Pulmonary Vein Isolation With or Without Contact-force Guided Catheters: Comparison of the Proficiency of Atrial Fibrillation Ablation
3. 学会等名 European Society of Cardiology Annual Congress（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuhi Fujimoto
2. 発表標題 The prediction of new-onset atrial fibrillation after cavo-tricuspid isthmus dependent atrial flutter ablation
3. 学会等名 Heart Rhythm Society Scientific Session（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuhi Fujimoto
2. 発表標題 Comparison of Atrial Fibrillation in the Young versus that in the Elderly.
3. 学会等名 Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Sessio（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuhi Fujimoto
2. 発表標題 Prediction of Very Late Recurrence of Atrial Arrhythmias after an Initial Atrial Fibrillation Ablation.
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Session (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masato Hachisuka
2. 発表標題 Perioperative Coronary Artery Spasms in Patients with Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation Under Deep Sedation.
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Session (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------