

令和 5 年 6 月 10 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17142

研究課題名（和文）早期再分極による心房性不整脈基質に関する多面的解析と新たな治療戦略の構築

研究課題名（英文）Analysis of atrial arrhythmia substrate induced by early repolarization and development of new therapeutic strategies

研究代表者

長谷川 祐紀（Hasegawa, Yuki）

新潟大学・医歯学総合病院・特任助教

研究者番号：00870099

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：器質的心疾患のない症候性再発性発作性心房細動に対しカテーテルアブレーション（CA）を受けた322人の患者を、早期再分極所見のある（ERP群：n=63）、なし（非ERP群：n=259）に分けて解析した。ERP群では夜間発症の割合が高く、副交感神経の緊張を反映する心拍変動解析（HRV）の指標（RMSSD、pNN50、HFなど）がERP群で有意に高かった。多変量回帰により、これらの指標はERPと独立して関連していた。ベースラインと比較して、RMSSD、pNN50、HFは、両群ともCA後に有意に減少した。CA後、これらの指標は両群間で差はなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

早期再分極所見をもつ発作性心房細動患者の心房細動発症に、迷走神経緊張が強く関連することが示唆された。今後、臨床成績についても明らかにしていく予定である。同所見をもつ心房細動患者に、自律神経を標的とした治療など、新たな治療戦略構築につながる可能性があり、詳細な機序とともに引き続き検証を重ねる予定である。

研究成果の概要（英文）：We analyzed 322 patients undergoing catheter ablation (CA) for symptomatic recurrent paroxysmal atrial fibrillation without organic heart disease, with (ERP group: n=63) or without (non-ERP group: n=259) early repolarization pattern (ERP). The rate of nocturnal type was significantly higher in the ERP group. HRV indices reflecting parasympathetic tone (e.g., RMSSD, pNN50, HF) were significantly higher in the ERP group. Logistic regression analysis revealed that higher values of these indices were independently associated with ERP. In comparison to baseline, RMSSD, pNN50 and HF significantly decreased after CA in both groups. After CA, these indices did not differ between the two groups.

研究分野：循環器内科

キーワード：心房細動 早期再分極 迷走神経

1. 研究開始当初の背景

早期再分極は、12誘導心電図において、 I , aVF誘導(下壁誘導)と I , aVL, V4-V6誘導(側壁誘導)のうち2誘導以上でJ点上昇とそれに続くST上昇を認める所見である。この所見は健康人の3-11%に認められ、長い間良性と捉えられてきたが、特発性心室細動や心臓突然死と関連があることがいくつも報告され(Haissaguerre M 他 N Engl J Med. 2008 等)、早期再分極症候群と呼ばれる。さらに、早期再分極所見が様々な心疾患の心室性不整脈発症と関連することも報告されており、同所見が心室性不整脈の基盤となっているものと考えられる。我々の研究グループで、心室細動を発症した早期再分極症候群患者のうち、23%に心房細動も合併していたと報告した(Watanabe H 他 Int J Cardiol 2012)。これは一般的な心房細動の有病率と比較して明らかに高率である。さらに我々は、60歳以下で器質的心疾患の存在や肥満、高血圧、糖尿病、甲状腺機能亢進症など心房細動との関連が指摘されている要素をもつ症例を除外した「孤発性心房細動」群では、性年齢を合致させた健常群と比較して、有意に早期再分極の頻度が高いことを報告した(Hasegawa Y 他 Journal of Cardiovascular Electrophysiology 2019)。その後、早期再分極がアブレーション治療後の重大な心房細動再発リスク因子であったことが報告された(Burak Hunuk 他 Ann Noninvasive Electrocardiol 2019)。

一方で、具体的に早期再分極どのような機序で心房細動発症に関与するのか、明らかではない。心房細動に対する治療として、カテーテルアブレーションによる肺静脈隔離術が一般的であるが、早期再分極所見を持つ心房細動症例は、一般的な心房細動とは異なる電気生理学的な特徴を持ち、上述の報告のごとく、同様の治療では不十分である可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では、早期再分極所見をもつ発作性心房細動患者の特徴を明らかにすることを目標とする。カテーテルアブレーション治療予定の症候性再発性の発作性心房細動症例に詳細な問診を行い、種々の非侵襲的検査を行い、結果を早期再分極のある群、ない群で比較することで、早期再分極が心房細動発症にもたらす意義を検討する。また、カテーテルアブレーション治療の効果についても検証する。

3. 研究の方法

(1) 研究対象：症候性再発性の発作性心房細動に対してカテーテルアブレーションを受けた連続362人を対象とした。器質的心疾患を有する患者、心電図でBrugada型心電図、束枝ブロック、心室内伝導遅延、左室肥大、QT延長のある患者を除外し、合計322名の患者を解析対象とした。これらの患者をアブレーション前の時点で早期再分極パターンを持つ患者(ERPグループ：n=63)と、早期再分極パターンを持たない患者(非ERPグループ：n=259)に分類した。

(2) 臨床データ：年齢、性別、肥満度、併存疾患、血液検査、心エコー検査に関するデータを収集した。全患者に症状が出やすい時間帯を尋ね、日中型、夜間型、混合型の3つのカテゴリーに分類した。日中型は午前7時から午後5時までの日中のみ発生する心房細動、夜間型は午後5時から午前7時までの夜間のみ発生する心房細動、混合型は日中と夜間の両方に発生する心房細動と定義した。

(3) 心電図解析：抗不整脈薬非投与時の洞調律時の心電図を全対象者で評価した。早期再分極パターンは、連続する2本以上のリードにおいて、等電点より0.1mV以上高いQRS末端のスラーまたはノッチである正のJ波の存在と定義した。

(4) 心拍変動解析(HRV)：自律神経活動の評価のため、心拍変動解析を用いた。夜間(23:00-07:00)のHRV指標について、入院中のアブレーション前後で評価した。すべての記録は、抗不整脈薬非投与で行った。SDNN、RMSSD、pNN50、HF(0.15-0.45Hz)、LF(0.04-0.15Hz)、LF/HF比を求めた。

(5) カテーテルアブレーション：アブレーション処置の前にすべての抗不整脈薬を中止した。全例に高周波アブレーション(RFA)またはクライオバルーンアブレーション(CBA)による拡大肺静脈隔離を実施した。

4. 研究成果

(1) ベースラインの特徴：ERPを有する患者は、ERPを有しない患者よりも若かった(年齢中央値59歳 vs 66歳； $P = 0.01$)。夜間型の割合は、ERPありの患者(41%)がERPなしの患者(16%)より高く($P < 0.01$)。昼間型の割合は、ERPありの患者(14%)がERPなしの患者(51%)より低かった($P < 0.01$)。その他の臨床的特徴に顕著な差はなかった。心電図解析では、ERPを有する患者(中央値、56bpm)では、ERPを有しない患者(中央値、62bpm)よりも心拍数が低かったが($P < 0.01$)、他のパラメータには有意差は認められなかった。

(2) 夜間心拍数およびHRV指標の違い

カテーテルアブレーション治療前の段階で、ERP 群の夜間心拍数は非 ERP 群より低く ($P < 0.01$)、SDNN ($P = 0.02$)、RMSSD ($P < 0.01$)、pNN50 ($P < 0.01$)、HF ($P < 0.01$) は ERP 群で非 ERP 群より有意に高くなった。発症時間による分類の妥当性を確認するため、非 ERP 群の昼行性タイプと夜行性タイプで CA 前の夜間 HRV 指標を比較したところ、SDNN ($P = 0.02$)、RMSSD ($P = 0.01$)、pNN50 ($P = 0.02$)、HF ($P = 0.01$)、LF ($P = 0.03$) は夜型が昼型より有意に高かった。多変量解析において、年齢、性別、BMI、合併症の有無、心拍数を調整した後、ERP とこれらの HRV 指標との間に有意な関連があることがわかった。

(3) カテーテルアブレーション後の心拍数、夜間 HRV : カテーテルアブレーション治療後、ベースラインと比較して、両群とも CA 後は夜間心拍数が有意に増加し、RMSSD、pNN50、HF が有意に減少した (いずれも $p < 0.01$)。CA 後のこれらの指標には、両群間で有意差は消失した。

ERP をもつ発作性心房細動患者の心房細動発症に、迷走神経緊張が強く関連することが示唆された。今後、臨床成績についても明らかにしていく予定である。ERP をもつ心房細動患者に、自律神経を標的とした治療が奏功する可能性があり、今後検証を重ねる予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 長谷川 祐紀
2. 発表標題 Early repolarization in patients with paroxysmal atrial fibrillation is associated with nocturnal symptoms and vagal tone
3. 学会等名 第68回日本不整脈心電学会
4. 発表年 2022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
---------	---------