

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 21 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21590904

研究課題名（和文） 房室弁輪部起源心房性頻拍の機序及び頻拍回路の解析

研究課題名（英文） Analysis of the mechanism and the tachycardia circuit of the atrial tachycardia originating from the atrioventricular annulus

研究代表者

山部 浩茂 (YAMABE HIROSHIGE)

熊本大学・医学部附属病院・特任教授

研究者番号：20419641

研究成果の概要（和文）：房室弁輪部を起源とする心房性頻拍のうち、特に房室結節近傍を起源とする頻拍について、その機序と頻拍回路について検討を行った。エントレインメント及び単発期外刺激法を用いた検討の結果、頻拍の機序はリエントリーであり、カルシウムチャンネル依存性の組織をリエントリー回路の必須緩徐伝導路とし、成立していることが示された。また、頻拍回路は房室結節近傍に認めるものの、頻拍回路は Koch 三角外に認めることが示された。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to elucidate the mechanism and the anatomical tachycardia circuit of the verapamil-sensitive atrial tachycardia, originating from the atrioventricular node. Entrainment and single extrastimulation technique, and radiofrequency technique revealed that the mechanism of this atrial tachycardia was due to reentry, which involves the calcium-channel dependent tissue in the reentry circuit. The slow conduction area, which is consisted of the calcium-channel dependent tissue, was shown to be extended outside the Koch's triangle.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2010 年度	600,000	180,000	780,000
2011 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：心房性頻拍・房室弁輪・リエントリー・房室結節

1. 研究開始当初の背景

(1) 従来、房室弁輪部を起源とする Ca チャネル依存性組織を頻拍回路に含む頻拍として、房室結節性リエントリー性頻拍のみが確認されていた。本頻拍は、正常の房室伝導路である fast pathway とは別に三尖弁輪に沿って冠状静脈洞入口部に向かって走行する slow pathway がみとめられ、これらの二つの伝導路内を興奮が旋回し、頻拍を生じるものである。しかし、近年になり、房室結節

性リエントリー性頻拍以外に、房室弁輪部を起源とする Ca チャネル依存性組織を頻拍回路に含む心房性頻拍が存在することが報告されている (Morton JB, et al., J Cardiovasc Electrophysiol 2001; 12:653-659)。

(2) Iesaka らは房室結節近傍から生じる心房性頻拍が、房室結節性リエントリー性頻拍と極めて近似した電気生理学的性質を認めるものの房室結節性リエントリー性頻拍とは異なる疾患単位であることを初めて報告し

た(Iesaka Y, et al., J Cardiovasc Electrophysiol 1997;8:854-864)。この心房性頻拍は、房室結節性リエントリー性頻拍と同様に Ca チャネル依存性組織を頻拍回路に含み、かつ心房期外刺激にて誘発停止が可能であり、頻拍誘発時の期外刺激間隔と刺激後の頻拍出現までの時間が逆相関関係を示すことから、その機序はリエントリーであることが推測されたが、その詳細はいまだ明らかではない。一方でわれわれは、近年、Ca チャネル依存性組織を頻拍回路に含む心房性頻拍が房室結節近傍のみならず、房室弁輪部に沿って分布し存在していることを明らかにした (Yamabe H, et al., Am J Cardiol 2005;95:1425-1430)。われわれは、これらの頻拍のうち、房室結節近傍起源の心房性頻拍と房室結節以外の弁輪部を起源とする心房性頻拍の間で、電気生理学的性質についての比較を行った。その結果、両者はともに心房期外刺激にて誘発停止が可能であり、頻拍誘発時の期外刺激間隔と刺激後の頻拍出現までの時間が逆相関関係を示し、頻拍中に最早期心房興奮部位より単発期外刺激を加えた結果では、期外刺激の **coupling interval** と刺激後の **return cycle** は、房室結節近傍起源の心房性頻拍と房室結節以外の弁輪部を起源とする心房性頻拍ともに、逆相関関係を示し、**Excitable Gap** に差は認められないことが示された。また両者ともに頻拍中に最早期心房興奮部位に頻拍周期より短い周期での高頻度心房刺激を行った結果、**Concealed entrainment** 現象が認められた。さらに房室結節近傍起源の心房性頻拍と房室結節以外の弁輪部を起源とする心房性頻拍はともに Ca チャネルブロッカーであるベラパミルの投与により頻拍の停止が認められた。以上より、房室結節近傍起源の心房性頻拍と房室結節以外の弁輪部を起源とする心房性頻拍は同様の電気生理学的性質を有し、いずれの頻拍も Ca チャネル依存性組織を頻拍回路内に有するリエントリーを機序として存在していることが示された。以上より Ca チャネル依存性組織を頻拍回路内に有する房室弁輪部起源の心房性頻拍は房室結節性リエントリー性頻拍とは異なる独立した新しい疾患単位であることが示唆された。一方で Iwa らは、三次元の心腔内マッピングシステム (CARTO system) を用いた頻拍の解析結果から、Ca チャネル依存性組織を頻拍回路に含む房室結節弁輪部起源の心房性頻拍はいずれも、ある限局した部位を起源とする心房興奮パターンを示すことを報告し、頻拍の機序としてリエントリーは否定できないものの、撃発活動による機序も否定できないと結論しており、いまだその詳細は明らかにされていなかった (Iwa S, et al., Circulation 2002;106:2793-2799)。

2. 研究の目的

(1) 房室結節近傍起源の心房性頻拍の頻拍回路に関する検討

これまで我々は、房室結節近傍起源の心房性頻拍の電気的興奮の心房への Exit である頻拍中の最早期心房興奮部位が、正常の房室結節を介する室房伝導時の心房興奮パターンと異なることから、房室結節近傍起源の心房性頻拍の回路形成に正常の房室結節は関与していないことを示唆した。そこで、房室結節近傍起源の心房性頻拍に正常の房室結節が関与しているかどうかを頻拍中に単発期外刺激を Koch 三角内の複数部位に加え、頻拍回路に房室結節伝導路が関与しているかどうかについて検討を行った。

(2) 房室弁輪部起源の心房性頻拍の機序の検討

房室弁輪部起源の心房性頻拍の機序がリエントリーであるかどうかを明らかにするために、心房内多点から頻拍周期より短い間隔で高頻度ペーシングを施行し、エントレイメント現象が認められるかについて検討した。

(3) 房室結節近傍起源の心房性頻拍の頻拍回路の同定

エントレイメントが認められた場合、リエントリー回路の必須緩徐伝導路への入口部の同定をマニフェストエントレイメントの所見を基にカテーテルアブレーションにより同定する。

3. 研究の方法

(1) 房室結節近傍起源の心房性頻拍の頻拍回路に関する検討

房室結節近傍起源の心房性頻拍中に、Koch 三角部の房室結節を含む右心房中隔部 10 点において、心房単発期外刺激を加え、各点でその刺激による resetting response を解析し、頻拍がどの範囲の心房組織を回路内に含むかを検討し、正常の房室結節が頻拍回路に対しどのように関与しているのかを明らかにする。

(2) 房室弁輪部起源の心房性頻拍の機序の検討

房室結節近傍起源心房頻拍中に、EnSite3000 を用いて心房内の non-contact mapping を行い、最早期心房興奮部位の同定を行う。その後、この最早期興奮部位に電極カテーテルを留置し、同部位の心房電位を記録しながら、右心房内の 6 点 (右心耳、高位後中隔、高位前側壁、低位後中隔、低位前側壁、三尖下大静脈間峡部、冠状静脈洞入口部) より頻拍レートより 5 拍/分速いレートで頻回ペーシングを行い、マニフェストエントレイメント現象が観察され、ペーシングにより最早期心房電位が orthodromic に capture

されるかどうかを検討した。

(3) 房室結節近傍起源の心房性頻拍の頻拍回路の同定

房室結節近傍起源心房性頻拍がエンタレインメントされることを確認したのち、リエントリー回路の必須緩徐伝導路の入り口の同定を行った。すなわち、エンタレインメント時に最早期心房電位が orthodromic に capture されたペーシング部位の方向に向かって、最早期心房興奮部位から 2 cm 離れた部位から、高周波通電を開始し、頻拍が停止しない場合、少しずつ最早期心房興奮部位方向へ通電部位を移動し焼灼を行った。

4. 研究成果

(1) 房室結節近傍起源の心房性頻拍の頻拍回路

頻拍中に行った単発期外刺激の結果、房室結節近傍の最早期心房興奮部位以外の Koch 三角内の部位は、頻拍の回路に含まれていないことが示された。また、同時に頻拍がリセットされずに、His 束電位のみリセットされることが示されたことから、房室結節性伝導路は頻拍回路に含まれないことが示された。

(2) 房室結節近傍起源の心房性頻拍の機序

全例で、マニフェストエンタレインメント現象が観察され、頻拍中の最早期心房電位は orthodromic に capture されることが示された。以上より頻拍の機序はリエントリーであり、リエントリー回路の Exit である最早期心房興奮部位と必須緩徐伝導路の入口部は解剖学的に異なる場所に位置することが示唆された。マニフェストエンタレインメントは右心耳、高位後中隔、高位前側壁からのペーシングにより認められたが、他の低位後中隔、低位前側壁、三尖下大静脈間峡部、冠状静脈洞入口部からのペーシングでは認められず、必須緩徐伝導路は Koch 三角外に向かって存在することが示唆された。

(3) 房室結節近傍起源の心房性頻拍の頻拍回路の同定

頻拍中に、マニフェストエンタレインメントが認められたペーシング部位に向かって最早期心房興奮部位から 2 cm 離れた部位から、高周波通電を開始した結果、最早期心房興奮部位から 10.1 ± 2.8 mm (7 to 19 mm) 離れた部位の高周波通電により頻拍の停止が認められた。成功通電部位の頻拍中の心房電位は最早期心房興奮部位の電位より 16.4 ± 6.5 msec 遅れて記録されていた。また、成功通電部位の頻拍中の心房電位は His 束電位記録部位の心房電位より遅れて出現していた。

また、His 束電位記録部位から成功通電部位までの距離は His 束電位記録部位から最早期心房興奮部位までの距離より有意に長い

ことが示され (12.4 ± 2.9 vs. 6.4 ± 1.9 mm, $p < 0.0001$)、必須緩徐伝導路の入り口である成功通電部位は、最早期心房興奮部位に対し His 束電位記録部位よりも遠位に位置していることが示された。すなわち、従来の頻拍に対する通電法である、最早期心房興奮部位に対する通電よりも、必須緩徐伝導路の入り口への通電が房室結節への傷害を避けえるより安全な通電法であることが示唆された。

本研究により、房室弁輪部起源心房性頻拍の一つである房室結節近傍起源の心房性頻拍の機序とリエントリー回路の解剖学的位置が初めて明らかにされ、臨床心臓電気生理学上、重要な貢献を行ったと考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

① 山部浩茂、奥村謙、森久健二、古山准二郎、金澤尚徳、星山禎、小川久雄、Heart Rhythm、査読あり、2012、Epub ahead of print

② 山部浩茂、田中靖章、森久健二、上村孝史、榎本耕治、河野宏明、小川久雄、Circ Arrhythm Electrophysiol、査読あり、3 巻、2010、54-62

[学会発表] (計 2 件)

① 山部浩茂、森久健二、古山准二郎、金澤尚徳、星山禎、小川久雄、Analysis of the Mechanisms of Verapamil-sensitive Atrial Tachycardia Originating from the Vicinity of the Atrioventricular Node: Demonstration of Manifest Entrainment. 第 75 回 日本循環器学会総会・学術集会、2011. 8. 3、パシフィコ横浜 (横浜)

② 山部浩茂、森久健二、榎本耕治、金澤尚徳、小川久雄、Demonstration of Manifest Entrainment in Verapamil-sensitive Atrial Tachycardia Originating from the Vicinity of the Atrioventricular Node: Consideration into the Mechanism and Anatomy of Tachycardia Circuit. American Heart Association Scientific Sessions 2010、2010. 11. 14、シカゴ、イリノイ州、米国

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山部 浩茂 (YAMABE HIROSHIGE)
熊本大学・医学部附属病院・特任教授
研究者番号：20419641

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

小川 久雄 (OGAWA HISAO)
熊本大学・生命科学研究部・教授
研究者番号：50177135

奥村 謙 (OKUMURA KEN)
弘前大学・医学研究科・教授
研究者番号：20185549

(4)研究協力者

古山 准二郎 (KOYAMA JUNJIRO)
熊本大学・医学部附属病院・特任准教授
研究者番号：なし

森久 健二 (MORIHISA KENJI)
熊本大学・医学部附属病院・特任助教
研究者番号：なし

金澤 尚徳 (KANAZAWA HISANORI)
熊本大学・生命科学研究部・大学院生
研究者番号：なし

星山 禎 (HOSHIYAMA TADASHI)
熊本大学・生命科学研究部・大学院生
研究者番号：なし