

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 6 月 1 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009 ～ 2011

課題番号：21590891

研究課題名（和文）：難治性心房細動に対するカテーテル治療の評価法および再発予測因子に関する研究

研究課題名（英文）：Evaluation of Efficacy and Long-term Results of Catheter Ablation in Drug-refractory Atrial Fibrillation

研究代表者

伊藤 誠（ITO MAKOTO）

滋賀医科大学・医学部・准教授

研究者番号：70159911

研究成果の概要（和文）：

心房細動(AF)は脳梗塞の原因の3割を占める重要な疾患であるがしばしば薬剤抵抗性である。カテーテルアブレーションはAFの根治療法と期待されているが、再発が多く有効性の評価法も一定ではない。AF症例に対し、携帯型イベント心電計を使ったホームモニタリングを用い、アブレーションの評価を行った。AF捕捉率は従来法で43%、イベント心電図では89.4%と高率でありイベント心電計の有用性が証明された。イベント心電図法によるアブレーション後の洞調律維持率は発作性AF84%、持続性AF74%であったが、従来法では過大評価していた。AF再発に関与する因子を解析した結果、AFのタイプ、器質的疾患、左房拡大、CHADS2-VAScスコアなどが関与していた。この結果、AFのアブレーションは器質的疾患が無い症例に対し発症早期で左房負荷の少ないうちに行い、その後もリスクの良好なコントロールを行うことが有効性を上げることにつながると予想された。

研究成果の概要（英文）：

Treatment of atrial fibrillation (AF) is important arrhythmia for prevention of cerebral infarction and maintenance of QOL. AF is sometimes refractory to antiarrhythmic drugs. Radiofrequency catheter ablation (CA) is a curative method for such AF patients. However, evaluation of AF recurrence after CA is variable among institutions. We utilized home monitoring with patient's activating event ECG recorders (EvR), and compared EvR with conventional methods. EvR was very useful tool for detection of AF, especially asymptomatic AF. Conventional methods underestimated AF recurrence rate than EvR ECGs. Predictors of AF recurrence after CA of AF were AF type, underlying diseases, left atrial size, and CHADS2-VASc score. We conclude that CA for AF is more effective when performed early AF stage, during the periods with less load to the left atrium in low CHADS2-VASc score AF patients without structural heart disease. Risk control of AF is also important after CA in such patients.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2009年度 | 2,200,000 | 660,000 | 2,860,000 |
| 2010年度 | 700,000 | 210,000 | 910,000 |
| 2011年度 | 700,000 | 210,000 | 910,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,600,000 | 1,080,000 | 4,680,000 |

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：心房細動，カテーテルアブレーション，再発，評価法，ホームモニタリング，遺伝子

1. 研究開始当初の背景

心房細動 (AF) は、循環器疾患、特に不整脈のなかでは患者数が最も多い疾患である。頻脈による動悸、息切れ、あるいは心不全などのため救急外来を受診することがしばしばで、日常生活上の支障も大きい。また、AF は脳梗塞の最大の原因疾患とされておりその意味でも重要である。抗不整脈薬に抵抗性の難治性 AF に対する根治療法として、AF のトリガーとなる肺静脈と左心房との電気的接合をカテーテル心筋焼灼術 (アブレーション) により絶つ肺静脈隔離術 (pulmonary vein isolation, PVI) が開発されて臨床的有用性が示されるようになってきた。しかし、PVI 対象症例の選択、治療、方法および治療評価法はまちまちであり、その結果として施設ごとに治療成績も異なる。この一因としては、アブレーション後の再発の評価方法が報告によって異なっているためと考えられ、PVI 治療そのものに関して臨床的に疑義を生じさせている。

2. 研究の目的

- (1) AF 再発の評価方法の確立：アブレーションによる AF 治療前、および後定期受診時の症状、12 誘導心電図、ホルター心電図などの従来指標と比べ、イベント心電計を利用した長期ホームモニタリングの有用性を証明する。更に、携帯心電計を含めた心電図による詳細な AF の検出を行うことにより、PVI 治療の有効性を再評価する。
- (2) AF 再発予測因子：BNP 等の神経体液性因子をアブレーション治療前、後で経時的に計測し、AF 再発 (すなわち難治化) に関係するか否かを検討する。
- (3) 遺伝的関与：AF 発生に関係する遺伝的要

因について検討することにより、これらの関与する症例があるか検討する。

(4) AF リスク層別化と予防的治療の試み：

(2) (3) で検出された AF 難治化因子リスクを有する群とそうでない群にリスク層別化を行い、prospective に経過を追って AF 再発因子の臨床的意義を明らかにする。更に高リスク症例には AF 発生する前から積極的に治療を開始し、早期予防の可能性を証明する。

3. 研究の方法

- (1) 研究対象は、薬剤抵抗性の有症状の発作性、持続性 (一部慢性) 心房細動である。
- (2) AF の持続時間による分類 (定義)：今回の研究対象とする AF については、治療前に 12 誘導心電図、ホルター心電図に加えて携帯型イベント心電計も利用し以下のように分類する。携帯型イベント心電計は原則として 14 日間連日記録 (毎日朝・昼・夕各 1 回計 3 回および自覚症状出現時に記録、1 回の記録時間は 30 秒~3 分間) する。AF 患者には症状記録手帳を渡して、心電図記録したときの症状の有無などを記録させる。AF の程度は治療成績や再発率に大きな影響を与える。このため、心電図記録から AF を 1 週間以内に自然停止する発作性心房細動 (paroxysmal AF, PAF)、AF 停止に電気的除細動を必要とする持続性 AF (persistent AF, PersAF)、電気的除細動でも停止しない永続性 AF (permanent AF) に分類して各々のパターンにおいて分けて検討する。PVI 治療前および直後 1 ヶ月以内、3 ヶ月、6 ヶ月で 12 誘導心電図、ホルター心電図およびイベント心電図記録を用いて AF 再発の評価を行う。

- (3) 心房細動関連因子の測定：心房細動に影響する諸因子，すなわち病歴の聴取，服薬状況，身体所見，血圧測定などは研究代表者，研究分担者が行う．心エコーによる左室機能，左房サイズの計測およびBNP等の神経体液性因子の採血・測定を行う．アブレーション前および後の定期的フォローアップを行う．AF再発の最終判断はPVI治療後6ヶ月をもって判定する．再発例では原則として再アブレーションを行う．術前・術後に計測した各測定指標および下記の遺伝子解析結果も併せて再発に関与する因子につき解析し，PAF，PersAF，permanent AFの別にも検討する．
- (4) カテーテルアブレーションによるPVI治療後，AFの再発の経過を有無につき，上記の手法を用いて評価し，AF再出現の経過からAF再発率を算出する．また，従来の自覚症状，12誘導，ホルター心電図を標準とした評価法と今回我々の行った携帯型イベント心電計を利用した長期間のホームモニタリング評価法とを比較検討する．今回の評価法を用い，AFに対するカテーテルアブレーション治療成績（6ヶ月後）を求める．AF再発予測因子を有する群とそうでない群で層別化してprospectiveに症例の経過を追跡し，先に示した再発予測因子が実際の症例でも当てはまっているかを臨床的に検証する．

4. 研究成果

- (1) 研究対象症例：平成19年4月23日から平成23年12月21日までにイリゲーションカテーテルを用いて肺静脈隔離法アブレーション(PVI)を行った症例の内訳は，発作性心房細動 (PAF) 101例，持続性心房細動 (PersAF) 44例(慢性AF10

例を含む)，計145例であった．

- (2) AF出現の評価方法(携帯型イベント心電計の有用性について)：PAF群においてAF捕捉率は，症状，12誘導ECG，Holter心電図による従来法では43%であったのに対し，携帯型イベント心電計を用いたホームモニタリングでは89.4%と2倍高率であった．PersAFでは両者とも捕捉率100%で差は無かった．アブレーション前，イベント心電図では有症状時のうち実際AFであったのは56%に過ぎず，洞調律や期外収縮も44%を占めていた．また無症状記録中AFは26%に達していた．従って，症状，12誘導心電図，Holter心電図だけでAF評価法の信頼性は低く，イベント心電計を用いたホームモニタリングも併用しより信頼性の高いAF評価を行うべきである．
- (3) 肺静脈隔離アブレーション(PVI)後のAF再発率：アブレーション6ヶ月後の洞調律維持率(非再発率)，再発率はPAF群で各々80.2%，19.8%であり，PersAF群では各々69.8%，31.8%であった．このうち器質的疾患を有する13例を除外すると，アブレーション6ヶ月後の洞調律維持率(非再発率)はPAF群，PersAF群で各々83.9%，74.4%と良好な治療成績であった．
- (4) 心房細動関連因子の測定：アブレーション後のAF再発に関連する因子の検討を行った．再発群，非再発群との間で，年齢，左室径，左室駆出率，左室心筋量，BNPには差は認めなかった．PAFにおいて，再発群では非再発群に比べ，収縮期血圧，拡張期血圧，平均血圧とも4-7mmHg高かったが有意差はなかった．しかし，左房短軸径(38 vs 41mm)，左房長軸径(51 vs 55mm)，左房容量(22 vs 29ml)が大で

あった(非再発群 vs 再発群)。しかし、PersAF ではこれらの指標に差は認めなかった。一方、病歴期間には PAF 群で再発群、非再発群との間で差は無かったが、PersAF では長い傾向を認めた。一方 CHADS_s スコア、CHADS₂-VASc スコアは PAF では非再発群に比べ再発群では高かった (CHADS₂ 0.7 vs 1.05 p=0.11, CHADS₂-VASc 1.28 vs 1.95 p=0.028) が PersAF では差が無かった (CHADS₂ 0.67 vs 0.77, CHADS₂-VASc 1.00 vs 1.08, p=ns)。この理由として、PersAF のアブレーション症例が少なく経過観察期間も短かった可能性が考えられた。

- (5) AF 再発に関与するその他の因子: 器質的疾患を有する 13 例ではアブレーションによる AF 根治率は 23% (3 例/13 例) と少なく、心臓手術後、拡張型心筋症、虚血性心疾患、腎疾患合併例では AF アブレーションの有効性が低いことが示された。
- (6) 対象症例中に Brugada 型心電図異常、家族性 AF が各 1 例あったが遺伝子変異は同定出来なかった。いずれもアブレーション後 AF の再発を認めなかったが、その他の遺伝子検索は今後とも継続する必要がある。
- (7) AF のリスク層別化: 治療症例の多かった PAF を対象として検討した。アブレーション 6 ヶ月で AF 再発は、CHADS₂-VASc スコア 3 点以上の症例 17 例中 7 例 (41.2%) に比べて、CHADS₂-VASc スコア 1 点以下では AF 再発は 59 例中 9 例 (15%) と有意 (p=0.038) に低く、CHADS₂-VASc スコアが高いほど AF 再発率が高かった。このことから PAF アブレーション後の再発リスク評価に CHADS₂-VASc スコアは有用である可能性が示された。

- (8) 今後の展望: 今回の全研究期間が 3 年間で短く、AF アブレーションの治療評価を行うための症例数の集積ならびに長期経過を追うには期間的に不十分であった。心房細動は生活習慣病の要素も持つため、心房細動アブレーション症例については今後とも引き続き長期間の経過観察を行う必要がある。

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 10 件)

1. Kimura H, Ito M, et al. Carvedilol, a non-selective β -with α 1-blocker is effective in long QT syndrome type 2. *Journal of Arrhythmia* 27 324-331 2011 査読有
2. Miyamoto A, Ito M, et al. Risk determinants in individuals with a spontaneous type 1 Brugada ECG. *Circulation Journal* 75 844-851 2011 査読有
3. Miyamoto A, Ito M, et al. Risk determinants in individuals with a spontaneous type 1 Brugada ECG. (in press) *Circulation Journal* 22 350 2011 査読有
4. Hayashi H, Ito M, et al. Prevalence and QT interval of early repolarization in a hospital-based population. *Journal of Arrhythmia* 26 127-133 2010 査読有
5. Ishida K, Ito M, et al. P-wave and the development of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 7 289-294 2009 査読有
6. Kawamura M, Ozawa T, Yao T, Ashihara T, Itoh H, Ito M, et al. Dynamic change in ST-segment and spontaneous occurrence of ventricular fibrillation in brugada syndrome with a novel nonsense mutation in the SCN5A Gene during long-term follow-up *Circulation Journal* 73(3) 584-588 2009 査読有
7. Itoh H, Nakazawa Y, Yao T, Ashihara T, Ito M, et al. Latent genetic backgrounds and molecular pathogenesis in drug-induced long QT syndrome. *Circulation Journal* 2(5) 511-523 2009 査読有
8. Yamashita T, Ito M, et al, J-BAF Investigators. Dose-response effects

- of bepridil in patients with persistent atrial fibrillation monitored with transtelephonic electrocardiograms: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study (J-BAF Study). *Circulation Journal* 73 1020-1027 2009 査読有
9. Nakazawa Y, Ashihara T, Ito M, et al. Endothelin-1 as a predictor of atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm* 6(6) 723-730 2009 査読有
 10. Itoh H, Ashihara T, Nakazawa Y, Yao T, Ito M, et al. A novel KCNH2 mutation as a modifier for short QT interval. *International Journal of Cardiology* 137(1) 83-85 2009 査読有
- [学会発表] (計 25 件)
1. Kimura H, Ito M, et al. Phenotype variability in patients carrying KCNJ2 mutations. ESC Congress 2011 2011.8.28 Paris, France
 2. 伊藤 誠 携帯型イベント心電計を活用した日常診療. 第28回日本心電学会学術集会 ランチョンセミナー. 2011.09.21. 福岡市
 3. Ashihara T, Ito M, et al. Mechanisms of complex fractionated electrogram-targeted ablation in a model for chronic atrial fibrillation. Mini-Symposium. APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会. 2011.09.18-22. 福岡市.
 4. Ozawa T, Ito M, et al. Ventricular fibrillation triggered during radiofrequency energy delivery for verapamil-sensitive idiopathic left ventricular tachycardia. Mini-Symposium. APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会. 2011.09.18-22. 福岡市
 5. Nakazawa Y, Ito M, et al. Importance of long-term follow-up after pulmonary vein isolation: A study using event-ECG monitors. Mini-Symposium APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会. 2011.09.18-22. 福岡市
 6. Ozawa T, Ito M, et al. Site-specific arrhythmogenesis in structurally normal heart of non-brugada patients with ventricular arrhythmias originating from ventricular outflow tract. Mini-Symposium. APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会. 2011.09.18-22. 福岡市
 7. Kawamura M, Ito M, et al. Mutations of the cardiac ryanodine Receptor (RyR2) gene in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会. 福岡市
 8. Itoh H, Ito M, et al. Latent genetic backgrounds and molecular pathogenesis in acquired long QT syndrome with distinct arrhythmic triggers. AHA Scientific Sessions 2010. 2010.11.14-17. Chicago Illinois U. S. A
 9. Nakazawa Y, Ito M, et al. Influence of pulmonary vein isolation on heart rate : A clinical study using event-ECG monitors. APHRS2010/APAFS2010. 2010.10.28-30 Jeju Island Korea.
 10. 伊藤 誠, et al. Irrigated ablation system による左房後壁の電位波高低下は安全な焼灼の指標となるか? 第27回日本心電学会学術集会. 2010.10.08-09. 大分 iichiko 総合文化センター
 11. 伊藤 誠. 携帯型イベント心電計を活用した日常診療. 第27回日本心電学会学術集会. 2010.10.08-09. 大分 iichiko 総合文化センター
 12. Miyamoto A, Ito M, et al. P pulmonale and atrial fibrillation. ISHR2010. 2010.05.13-16. Kyoto International Conference Center
 13. Ito M. What is the Best Index of Successful Ablation in Each Radiofrequency Point Using Irrigation Catheter for Pulmonary Vein Isolation? 第74回日本循環器学会総会・学術集会. 2010.03.05-07. 京都市
 14. 八尾武憲, 伊藤 誠, et al. J 波を伴う突発性心室細動におけるデバイス治療の工夫と有効性 日本不整脈学会. 第2回植え込みデバイス関連冬季大会. 2010.02.20-21. 東京都
 15. 宮本 証, 伊藤 誠, et al. 12 誘導心電図による予後研究. 第20回京滋奈良ハートリズム研究会. 2010.2.13. 京都市
 16. 伊藤 誠. Irrigation catheter を用いた肺静脈隔離術における食道温測定の意義. 第20回京滋奈良ハートリズム研究会. 2010.2.13. 京都市
 17. 八尾武憲, 伊藤 誠, et al. Early Repolarization に関連した特発性心室細動の検討. 第25回心電情報処理ワークショップ. 2009.10.17-18 有馬市
 18. 伊藤英樹, 伊藤 誠, et al. 冠動脈洞

開口以上を合併した防湿回帰性頻拍にカテーテル・アブレーションを施行し根治しえた1例. 第21回カテーテル・アブレーション委員会公開研究会. 2009.10.16-8.さいたま市

19. 伊藤 誠. ARBと不整脈. REGSSION SUMMIT in 滋賀 Metabolic&CV. REGSSION SUMMIT in 滋賀 Metabolic&CV 2009.9.26 大津市
20. 吉井理一郎, 伊藤 誠, et al. 多量の心嚢水を認めた好酸球性心筋炎の1例. 第189回日本内科学会近畿地方会. 2009.9.26 大阪市
21. 中澤優子, 伊藤 誠, et al. 肺静脈隔離術後の心房細動再発予測におけるエンドセリン1の有用性. 第7回滋賀呼吸循環器フォーラム. 2009.08.29 大津市
22. 八尾武憲, 伊藤 誠, et al. At-Home AED: ICD植込みが困難な患者に対する代替法としてのAED利用について. 第24回日本不整脈学会学術大会 第26回日本心電学会学術集会合同学術集会. 2009.7.2-4 京都市
23. 城日加里, 伊藤 誠, et al. 多種類の上室頻拍を合併した心臓手術後の一例. 第26回日本心電学会学術集会合同学術集会. 2009.7.2-4 京都市
24. 中澤優子, 伊藤 誠, et al. 肺静脈隔離術後の心房細動再発検出における携帯型心電計の有用性. 第29回日本ホルター・ノンインベシブ心電学研究会 (JASHNE 2009) 2009.6.4-6 横浜市
25. 芦原貴司, 伊藤 誠, et al. 心房細動に対するベプリジルの適正使用について. 第25回滋賀不整脈カンファレンス. 2009.4.18 滋賀県

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:

番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]

ホームページ等

http://www.shiga-med.ac.jp/~hqmed1/shiga_image/top.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 誠 (ITO MAKOTO)
滋賀医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 70159911

(2) 研究分担者

芦原 貴司 (ASHIHARA TAKASHI)
滋賀医科大学・医学部・助教
研究者番号: 80396259

研究分担者

伊藤 英樹 (ITOH HIDEKI)
滋賀医科大学・医学部・助教
研究者番号: 30402738

研究分担者

小澤 友哉 (OZAWA TOMOYA)
滋賀医科大学・医学部・助教
研究者番号: 20584395

研究分担者

中澤 優子 (NAKAZAWA YUKO)
滋賀医科大学・医学部・助教
研究者番号: 90564914

研究分担者

八尾 武憲 (YAO TAKENORI)
滋賀医科大学・医学部・医員
研究者番号: 90402726