

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 30 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860562

研究課題名(和文)心房中隔欠損症に合併した心房細動における不整脈基質の解明及び包括的治療戦略の確立

研究課題名(英文)The Clinical Validity of Prior Catheter Ablation for Prevention of Recurrent Atrial Fibrillation after Transcatheter Closure of Atrial Septal Defect

研究代表者

中川 晃志 (NAKAGAWA, Koji)

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：70726132

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：心房中隔欠損症(ASD)カテーテル治療前の発作性/持続性心房細動(AF)に対するカテーテルアブレーション(RFCA)施行の有無で2群に分け、ASDカテーテル治療後のAF再発を比較した。観察期間におけるAFの再発はRFCA群、no-RFCA群でそれぞれ3/35例(9%)、10/17例(59%)であり、RFCA群においてAF再発が有意に少ない結果であった($P<0.001$)。AFを有するASDにおいて、ASD閉鎖前のRFCAがASD閉鎖後のAF抑制に有用であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：In this study, the efficacy of prior Catheter ablation (CA) for prevent of recurrent AF after transcatheter ASD closure were assessed. We evaluated consecutive 52 patients (age, 67 ± 12 years) who complicated with paroxysmal or persistent AF before transcatheter ASD closure. Among them, 35 patients had been undergone CA for AF prior to ASD closure. During the follow-up period after ASD closure, recurrence of AF was observed in 3 of 35 (9%) with CA, contrary in 10 of 17 (59%) without CA ($P<0.001$). Prior CA was an independent favorable parameter for AF free survival ($p<0.01$). Prior CA for AF is a valid therapeutic strategy for reducing the recurrence of AF after transcatheter ASD closure.

研究分野：循環器内科学

キーワード：心房中隔欠損症 心房細動 カテーテルアブレーション

1. 研究開始当初の背景

成人先天性心疾患患者が増加傾向にある中で、合併不整脈に対する知見・治療法の発展が求められている。

(1) 心房中隔欠損症 (atrial septal defect: ASD) は最も頻度の高い成人先天性心疾患であり、成人先天性心疾患の約 40% を占める。そして現在国内に約 10 万人の患者が存在すると推測されている。ASD は心房レベルの左右短絡血流による右心系容量負荷が主病態であり、長期間の右心系負荷により青壮年期以降にはほとんどの症例が心房性不整脈、肺高血圧、心不全を発症するとされる。心房細動 (atrial fibrillation; AF) は一般人口においても加齢に伴い増加することは周知であるが、ASD 患者ではより早期かつ高率に認められる。一般人口の AF 罹患率は Framingham study において 50 代、80 代でそれぞれ 0.5%、9% とされているのに対し、ASD 患者では海外の報告において 50 代で 15%、70 代以降では 60% 以上とされている。また近年の我々の報告において 70 歳以上の ASD 患者の AF 罹患率は約 50% と同様に高率であった (*Nakagawa et al. Catheter Cardiovasc Interv. 2012;80:84-90*)。

(2) 近年、ASD に対しては従来の外科的閉鎖術に代わって小児のみならず成人においても **ASD カテーテル閉鎖術** の有用性と安全性が確立し、より積極的に ASD 閉鎖術を選択することが可能となった。しかしながら ASD 閉鎖単独では明らかな AF の再発抑制効果は認められていない (*Silversides CK et al. Heart 2004;90:1194-1198*)。

(3) 一方、近年 AF に対しては **カテーテルアブレーション** による肺静脈隔離術が確立した治療法となっている。AF 出現のトリガーとなる上室期外収縮の多くが肺静脈起源であることが確認されており (*Haïssaguerre M. N Engl J Med 1998; 339: 659-66*) 肺静脈を電氣的に隔離することで AF の再発を予防するというのがこの治療法のコンセプトである。ASD 患者においては右心系負荷が主病態であることから AF に関わる不整脈基質も右房に存在するとの推察が一般的である。

(4) ASD に合併する AF に対しては、従来外科的 ASD 閉鎖術に加え MAZE 手術を施行するという方法があるが、ASD、AF 共にカテーテル治療が可能となった現在において、未だ十分な知見がないまま適切な治療指針も示されていない。

(5) この点に着目し、ASD カテーテル治療前に発作性または持続性 AF に対するカテーテルアブレーションを受けた群 (16 例) と受けていない群 (17 例) において ASD カテーテル閉鎖術後の AF 再発を比較する臨床研究を行い、前者において有意に AF の再発が少ないことを *Heart Rhythm 2012* にて oral presentation (*Nakagawa K et al.*) での報告を行った。つまりこの研究では右心系負荷を主病態とする ASD においてもカテーテルアブレーションによる肺静脈/左心房の電氣的修飾が有用である可能性が示された。

2. 研究の目的

心房中隔欠損症 (ASD) において青壮年期以降の心房細動 (AF) の合併は非常に高率である。近年、ASD に対するカテーテル閉鎖術、AF に対するカテーテルアブレーション (肺静脈隔離術) が確立しているが、右心系負荷を主病態とする ASD に合併した AF に対しては左房の電氣的修飾である PVI が有効な治療となり得るかどうかは不明である。

1) ASD 患者に合併した発作性・持続性 AF の主たる不整脈基質を電氣生理学的に解明すること。

2) ASD 患者に合併した発作性・持続性 AF に対して PVI の有用性を検証し、新たな治療指針を示すことを本研究の目的とする。

3. 研究の方法

当院での ASD カテーテル閉鎖術を前提に受診した発作性または持続性 AF 合併 ASD 患者において、疾患および研究に関する十分な理解が得られかつ同意を得た場合にのみ、ASD カテーテル閉鎖術に先行して AF に対するカテーテルアブレーションおよび電氣生理学的検査を施行する。AF に対するカテーテルアブレーションに同意が得られなかった患者においては、同意を得た上で後述 2) における観察研究の比較群とする。

(1) AF を合併した ASD 患者における左右心房筋の電氣的傷害の評価および AF のトリガーとなる上室期外収縮の起源の同定
電氣生理学的検査ではまずカテーテル電極を用いて左右心房を個別に mapping し、CARTO[®] system 上に voltage map を記録する。CARTO[®] system ではカテーテル電極による心内電位記録と磁気を利用して得られるカテーテル電極の解剖学的位置を同時にコンピューター処理することで、電氣的情報を伴った心臓 3D 画像をコンピューターディスプレイに描出することが可能であり、本研究に有用性が高い。さらに低電位領域の分布や定量的評価を CARTO[®] システム付

属のソフトを用いて解析する。続いて isoproterenol や心房頻回刺激、心房期外刺激などを用いて心房細動を誘発し、そのトリガーとなった上室期外収縮の起源について、心内各部位(右房、上大静脈、冠静脈、左右肺静脈)に配置した電極カテーテルにて同時記録した電位の早期性を基に検討を行なう。これらの検討結果を基に ASD に合併した AF の電気生理学的な特徴(左右心房筋の電氣的傷害の評価および AF のトリガーとなる上室期外収縮の起源の同定)について総合的な検討を加える。

(2) ASD に合併した発作性・持続性 AF に対するカテーテルアブレーションと ASD カテーテル閉鎖術によるハイブリッド治療の AF 再発抑制に関する有用性の検討

AF に対するカテーテルアブレーションは上述(1)の後に同日施行する。アブレーション法としては拡大肺静脈隔離術とし左房内への更なる修飾的アブレーションは原則施行しないこととする。また術後に抗不整脈薬は投与しないことを原則とする。術後は1回/月程度の外来フォローを行ない、3ヶ月以上 AF の再発を認めなかった場合は ASD カテーテル閉鎖術を施行する(ハイブリッド治療群)。一方、3ヶ月以内に AF 再発を認めた場合はカテーテルアブレーションの再セッションを行なう。ASD カテーテル閉鎖術は国内唯一使用可能である Amplatzer® septal occluder を使用し施行する。ASD カテーテル閉鎖術後は AF 再発の有無に関して前向き観察研究を行なう。術後1、3、6、12ヶ月に血液検査、心臓超音波検査、胸部レントゲン、心電図検査を行なうことは、ASD カテーテル閉鎖術後の検査として義務づけられている。加えて、動悸などの自覚症状があった場合などは12誘導心電図、ホルター心電図、携帯型心電図を用いて AF 再発の評価をする。ASD カテーテル閉鎖術前の AF に対するカテーテルアブレーションに同意されず観察研究への参加のみ同意が得られた患者群は比較対照群として同様に前向きに検討していく。

(3) データの蓄積に伴い、ASD に合併した AF の電気生理学的な特徴(左右心房筋の電氣的傷害の評価および AF のトリガーとなる上室期外収縮の起源の同定)について総合的な検討を加える。解析が進めば学会あるいは論文での報告を随時行なう。

(4) 対象患者数の増加およびフォロー期間の長期化に伴い、ASD 閉鎖前に AF カテーテルアブレーションを施行した群としない群で ASD 閉鎖術後の AF 再発に関する比較を行い、ASD に合併した AF に対するカテーテルアブレーションの有用性を示

すべく、臨床的背景の相違なども加えて検討する。そして ASD に合併した AF に対するカテーテルアブレーションが有用と考えられる患者の層別化を試みる。比較対照群となる AF に対するカテーテルアブレーションを施行しなかった患者について十分な数が得られなかった場合は、代替として当院で AF カテーテルアブレーションを行なった非 ASD 患者を対象としての比較検討も可能である。

4. 研究成果

【心房中隔欠損症に合併した心房細動における不整脈基質の解明および再発抑制を目的としたカテーテルアブレーションの有用性】

上記研究において計52名を対象とした。心房中隔欠損症(ASD)のカテーテル治療前に発作性または持続性心房細動(AF)に対するカテーテルアブレーション(RFCA)が施行された群(RFCA群, 35例, 平均年齢 60 ± 12 才)と受けていない群(no-RFCA群, 17例, 平均年齢 67 ± 12 才)においてASDカテーテル閉鎖術後のAF再発を比較した。平均観察期間はRFCA群, no-RFCA群でそれぞれ 27 ± 25 ヶ月、 37 ± 21 ヶ月(統計学的有意差なし)であった。観察期間におけるAFの再発はRFCA群, no-RFCA群でそれぞれ3例(9%)、10例(59%)であり、有意にRFCA群においてASDカテーテル閉鎖術後のAF再発が少ない結果であった($P < 0.001$)。ASDにおいてもRFCAがAF抑制に有用である可能性が示唆された。

またサブスタディとしてASD患者におけるAFのRFCA前後での欠損孔の最大径の変化について研究を行った(対象は連続13例)。AFに対するRFCA前後のASDは経食道心エコーを用いて評価した。結果は、RFCA後の平均観察期間は 5.0 ± 1.4 ヶ月においてASDの最大径は、RFCA前 21.6 ± 6.6 mm に対し、RFCA後 19.2 ± 5.1 mmと有意に縮小していた($p < 0.01$)。欠損孔の縮小はASDカテーテル閉鎖術を施行する上で手技上有利となりうる事象でありAFに対するRFCAの臨床的有用性がさらに示唆される結果であった。

これらの研究については現在論文執筆中である。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

1. K Nakagawa, S Nagase, T Akagi, Y Takaya, M Kubo, H Oe, N Nishii, K Nakamura, H Morita, H Ito, Shrinkage of defect size after the catheter ablation for

atrial fibrillation in patients with unclosed atrial septal defect, European Society of Cardiology (ESC) 2015, ロンドン(イギリス), 2015 年 8 月 31 日

2. K Nakagawa, S Nagase, T Akagi, Y Kijima, T Wada, K Nakamura, H Morita, H Ito, The clinical validity of prior radiofrequency catheter ablation for prevention of recurrent atrial fibrillation after transcatheter closure of atrial septal defect, ESC CONGRESS 2014, バルセロナ(スペイン), 2014 年 8 月 30 日

〔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：

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中川 晃志 (NAKAGAWA, Koji)
岡山大学・大学病院・助教
研究者番号：70726132