

平成 30 年 5 月 11 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09076

研究課題名(和文) 心電図周波数解析と心内ローターマッピングを用いた新しい心房細動評価と治療法の開発

研究課題名(英文) Evaluation by Frequency Analysis of Surface Electrocardiogram and Rotor Mapping in Left Atrium

研究代表者

因田 恭也 (Yasuya, Inden)

名古屋大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：10359747

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：体表面心電図の心房細動波からDominant Frequency (DF)が得られることが知られている。われわれはアブレーションを行った持続性心房細動患者の予後とDFとの関連を調べた。DFが高いとアブレーション後の再発が多く、DFは心房筋のリモデリングを反映していると考えられた。また心房細動中のrotorを観察すると、左心房前壁および後壁にrotorが多く観察され、これらをablationにて焼灼すると、心房細動が停止する症例が認められた。またその後の洞調律維持も良好であった。心房細動rotorの評価は、アブレーション治療時の焼灼部位決定に有用であった。

研究成果の概要(英文)：Dominant frequency (DF) of atrial fibrillation (AF) reflects atrial electrical activity. We retrospectively investigated 78 patients who underwent catheter ablation due to persistent AF. The high DF of lead aVL and V1 was a predictor of arrhythmia recurrence after persistent AF ablation.

Electrical rotors may be targets in ablations for persistent atrial fibrillation. Unipolar electrograms in left atrium were recorded with using basket catheter, and we analyzed rotational activities by NavX. rotors were recognized in anterior and posterior LA. We performed PV isolation and delivered RF application to the rotors. AF terminated in some patients and more patients maintained sinus rhythm. Rotors could be able to be recognized by use of basket catheter and EnSite system in patients with persistent AF and may be the target of ablation in persistent AF next to PVI.

研究分野：不整脈

キーワード：心房細動 rotor アブレーション

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 現代の社会的背景として高齢化が進み、腎機能障害患者が増加し、高齢者に発症頻度の高い心房細動管理は我々国民の健康、生活レベルを維持するために重要な課題となっている。心房細動患者の問題点は、脳塞栓症の発症率が極めて高く、ひとたび発症するとその患者の生活レベルは極度に低下し、時には死亡に至るものである。また心房細動は様々な心疾患に合併し、心房細動保有患者の予後は、心房細動のない患者に比べ不良であることは、これまでに明らかにされてきているところである。心房細動はもはや common disease でありその治療管理は国民的課題である。そのため心房細動を洞調律化する薬物治療が積極的に行われてきたものの、抗不整脈薬による薬物治療の予後が十分に証明されていなかった。2002年のAFFIRM試験など様々な大規模臨床研究において、心房細動を抗不整脈薬による洞調律化を図ろうが心房細動のまま心拍数コントロールを行おうが予後には差が認められなかった。このことを受けて心房細動治療は、抗不整脈薬に頼らず心拍数管理を行うとの方針とともに、非薬物治療法としてカテーテルアブレーションにより洞調律化が図られるようになってきた。心房細動の洞調律維持を目的とした治療には抗不整脈薬による薬物治療と非薬物治療としてのカテーテルアブレーションが行われている。しかもアブレーションにより洞調律が維持されると、その後の脳梗塞発症率は心房細動のない患者と同等と報告されており、アブレーションの優位性が示されつつあるものの、アブレーション後の洞調律維持率が低いという問題もあり、その恩恵は一部の心房細動症例に限られている。

(2) 心房細動メカニズムは基礎研究により明らかにされつつある。これまでのランダムリエントリー説に加え、スパイラルリエントリー説が想定されている。さらに心房細動発生には肺静脈などから発火する異常興奮の関与が臨床的に証明され、心房細動トリガーを消滅させることを主眼としたアブレーションが現在広く行われている。しかしスパイラルリエントリーによる心房細動維持が想定される心房内興奮現象を臨床現場で十分に確認・証明できていないため、持続性心房細動に対するアブレーション方法も完成されていない。スパイラルリエントリーが機序である心房細動維持には心房筋線維化が深く関与し、心房筋不応期短縮、伝導遅延、伝導ブロックなどが複雑に絡み合いながら渦巻き波が形成されている。その渦巻き中心であるローターが心房筋の中をさまよっている。この現象を臨床の場で証明することにより、ローターやスパイラルが形成・維持できないアブレーション通電方法も確立されるものである。現在、肺静脈隔離のみで停止しない場合の心房細動アブレーションは、心房内に

線状焼灼を加えできるだけ大きく巡回する回路を遮断し、さらに心房細動中のfractionateした電位(CFAE)をターゲットとして心房筋をできるだけ広範囲に通電を繰り返すものであり、そのエンドポイントも明らかでない場合が多い。そこでNarayanらは心房細動中の電位をマッピングし、位相解析により心房細動旋回を証明した。またHaissaguerreらは体表面心電図より心房筋表面の電位を想定し、位相解析により心房細動旋回を同定した。そしてローターへの通電により心房細動治療に成功したと報告した。しかしその詳細は十分に解析されておらず、ローター出現部位、頻度、心房筋性状との関連など、不明な点が多い。

(3) 体表面心電図の心房細動波のFFT解析より得られるDominant Frequency (DF)は、心房筋局所の興奮を反映し、ローター旋回の頻度も推測され、スパイラルリエントリーとの関連も示唆されている。

## 2. 研究の目的

(1) 本研究では、心房細動特性の一つである体表面心電図心房細動波のDFが心房内DFとどの様に相関しているかを検討する。同時に体表面DFと心内DFの分布を検討し心内で生じていることが心表面心電図で評価できることを明らかにする。心房細動中の細動波の解析により、心房細動ローターの数、好発部位、などを実臨床で観察、確認する。さらにローター発生・消滅がもたらされる要因を調べ、いかなるアブレーション通電がこのスパイラル波を停止・発生抑制できるかを検討する。さらに心内膜側に留置した多極電極により心房細動中のマッピングを行いスパイラルリエントリー中心であるローターを同定する。さらに最適の焼灼部位、焼灼ラインを同定し、より統一化され簡便で成功率のいいアブレーション法を確立する。

(2) ローターと関連が深いと考えられる体表面心電図心房細動波DFが心房細動の重症度判定の一助となりうるかを検討する。12誘導心電図のいかなる誘導がより鋭敏に心内DFと相関し、さらにアブレーション治療後の再発の有無を評価可能かどうかを検討する。

## 3. 研究の方法

(1) 対象は心房細動アブレーションのためカテーテル治療を行う患者である。心電図を全て、500Hzのサンプリングでサーバーに記録する。心房細動心電図をプレートマッチングによるQRST波サブトラクションし、得られた心房細動波を周波数解析し、Dominant Frequency (DF)、DF amplitudeなどを算出する。心電図誘導ごとのDF解析を行い、心内電位から得られたDFとの相関を検討する。

(2) 心房細動アブレーションを行った後、その臨床経過を追い、再発の有無をチェックする。心房細動再発と体表面心電図 DF との関連を心電図誘導ごとに検討する。

(3) カテーテルアブレーションを行う患者においては、左心房、右心房内の心房細動中の電位収集を行う。左心房内に 64 極バスケットカテーテルを留置し、心房内各所の心房細動中の電位 EnSite システムを用いて同時記録する。心房電位を単極誘導にてその興奮伝播を解析する。興奮時間は minimal  $dV/dt$  を用いた。本解析の手法により心房細動中に認められる連続電位や微小電位のために解析困難であった心房細動興奮伝播を詳細に検討可能となった。このマッピングにより、ローターを確認し、その発生部位、発生頻度を検討する。

(4) 心房細動に対するアブレーションを行う。肺静脈隔離は現在のアブレーション方法として必須である。そのため、まず通電前にバスケットカテーテル電位記録を行い、肺静脈隔離を行った後に再度バスケットカテーテル電位記録を行う。次いで、ローター部位を参考に通電部位を決定し、その停止効果を検討する。

#### 4. 研究成果

(1) 持続性心房細動のアブレーションを行った患者 78 人の解析を行った。体表面心電図 DF と心内 DF を比較した。右心房心筋の DF は右心房側壁電位より算出、左心房心筋電位は左心耳電位より算出した。体表面心電図 DF と右心房および左心房の心内電位との相関を検討すると、右心房電位とは体表面 V1 誘導心電図 DF と、左心房電位とは体表面 aVL 誘導との相関が最も高かった。体表面心電図 V1 誘導は右心房心表面に最も近く、また体表面 aVL 誘導は左心房に近いものと判断される。これらの誘導の DF が心表面 DF を反映していることより、心房細動中の心房筋興奮頻度を推測可能であり、心房細動病態を把握する一助となる。

(2) 心房細動アブレーション後の経過で、50 人は洞調律を維持し、28 人で心房細動再発を認めた。心房細動再発を示した患者の体表面心電図 aVL 誘導の DF は  $7.2 \pm 0.7$  Hz、再発のなかった患者では  $6.5 \pm 0.9$  Hz であり、再発患者で有意差をもって高い DF を示した ( $p = 0.001$ )。また体表面心電図 V1 誘導 DF は心房細動再発患者で  $7.3 \pm 0.8$  Hz、再発しなかった患者では  $6.9 \pm 0.7$  Hz と、再発患者で高い DF を示した ( $p = 0.008$ )。また体表面心電図 aVL 誘導 DF 値 6.8 Hz をカットオフ値とすると、感度 78%、特異度 66% で再発患者を予想できた。また体表面心電図 V1 誘導 DF 値 7.0 Hz をカットオフ値とすると、感度 74%、特異度 62% で再発患者を予想でき

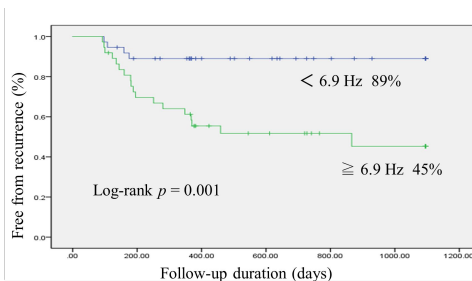


図1 aVL の DF と心房細動再発

た。さらに体表面心電図 aVL 誘導 DF が 6.9 Hz 以上であれば心房細動再発率は 55%、6.9 Hz 未満であると 11%であった ( $p = 0.001$ ) (図 1)。また、体表面心電図 V1 誘導 DF が 7.1 Hz 以上であれば心房細動再発率は 51%、7.1 Hz 未満であると 11%であった ( $p = 0.003$ )。持続性心房細動において、体表面 DF が高いとアブレーション後の心房細動再発が多いことが示された。体表面 DF は心房筋電気的リモデリングを反映していると予想されるが、さらに心房筋構造的リモデリングも反映しているかもしれない。すなわち DF が高いとより心房筋ダメージが進行しており、アブレーション治癒率が低下すると予想される。アブレーション前に効果を予想できれば、アブレーション適応患者の選別にも役立つものと考えられる。

(3) アブレーションを行った持続性心房細動患者 24 人に対し、バスケットカテーテルを用いたローターマッピングを行った。患者の年齢  $62 \pm 11$  歳、男性 21 人、左心房径  $42.9 \pm 6.6$  mm であった。ローターマッピング解析はアブレーション前と肺静脈隔離後に行った。アブレーション前に合計 1230 心房周期、肺静脈隔離後に合計 750 心房周期において観察した (図 2、3)。ローターは合計 467 個認められ、一人当たり 19.5 個であった。ローターの発生部位は、中隔から天井までを含む前面に 43.5% と最も多く、後壁 19.7%、肺静脈 14.1%、下壁 12.4%、左心耳 10.3% であった。次いで肺静脈隔離後にローターは合計 223 個 (22 人) 認められ、一人当たり 10.1 個であった。肺静脈隔離後のローター観察部位は、前面 50.1%、後壁 28.3%、肺静脈

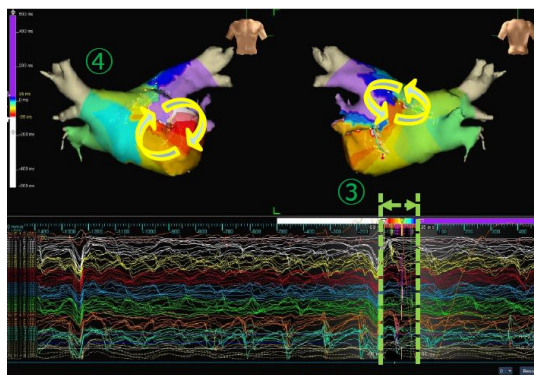


図2 左心房に認められたローター

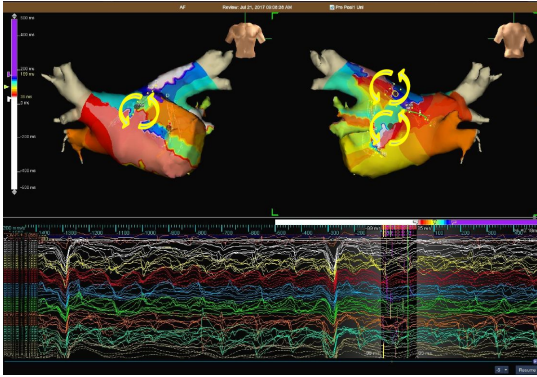


図3 左心房に認められたローター

0%、下壁 11.7%、左心耳 9.4%であった。肺静脈隔離によりローターの数は減少し、肺静脈前庭部がローター維持に一部かかわっていたと推測された。肺静脈隔離前、隔離後とも、ローターは中隔に多く認められ、次いで後壁に認められた。

(4) アブレーション戦略として、肺静脈隔離の次にエンドポイントのはっきりしているのは後壁隔離(box isolation)であるが、後壁にも多くローターが認められていたことより、後壁隔離を追加した。次いで、ローターの多い前壁をローター部位が含まれるように右肺静脈隔離ラインから左心耳前側の僧帽弁輪部まで線状焼灼した。この時完全なブロックができるほどには通電しなかった。通電中に7人で心房細動が停止し洞調律に服した。その中で中隔通電中に3人が停止した。ほかの患者では電氣的除細動を行い洞調律に復した。術後20人中12人では3か月から2年間の経過で洞調律を維持している。ローター部位を観察することにより、有効なアブレーション通電方法が可能となることが示された。持続性心房細動に対するアブレーション戦略として、まず肺静脈隔離、後壁隔離を行い、次いでローター部位を参考に中隔を通電することが有用と考えられた。さらに左心耳にもローターが認められる症例があり、同部位への通電も効果あるかもしれない。

##### 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 7件)

Yanagisawa S, Inden Y, Fujii A, Ando M, Funabiki J, Murase Y, Takenaka M, Otake N, Ikai Y, Sakamoto Y, Shibata R, Murohara T. Renal function and risk of stroke and bleeding in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation: Comparison between uninterrupted direct oral anticoagulants and warfarin administration. *Heart Rhythm*. 2018

Mar;15(3):348-354. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.10.033. 査読有

Yanagisawa S, Inden Y, Fujii A, Kamikubo Y, Kanzaki Y, Ando M, Funabiki J, Murase Y, Takenaka M, Otake N, Ikai Y, Sakamoto Y, Shibata R, Murohara T. Assessment of autonomic nervous system modulation after novel catheter ablation techniques for atrial fibrillation using multiple short-term electrocardiogram recordings. *J Interv Card Electrophysiol*. 2018 Jan;51(1):35-44. doi: 10.1007/s10840-017-0295-x. 査読有

Yanagisawa S, Inden Y, Mizutani Y, Fujii A, Kamikubo Y, Kanzaki Y, Ando M, Funabiki J, Murase Y, Takenaka M, Otake N, Hattori T, Shibata R, Murohara T. Vagal response in cryoballoon ablation of atrial fibrillation and autonomic nervous system: Utility of epicardial adipose tissue location. *J Arrhythm*. 2017 Aug;33(4):275-282. doi: 10.1016/j.joa.2017.03.001. 査読有

Yanagisawa S, Inden Y, Kato H, Fujii A, Mizutani Y, Ito T, Kamikubo Y, Kanzaki Y, Ando M, Hirai M, Shibata R, Murohara T. Impaired renal function is associated with recurrence after cryoballoon catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: A potential effect of non-pulmonary vein foci. *J Cardiol*. 2017 Jan;69(1):3-10. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.07.008. 査読有

Kanzaki Y, Inden Y, Ando M, Kamikubo Y, Ito T, Mizutani Y, Kato H, Fujii A, Yanagisawa S, Hirai M, Murohara T. An ECG Index of P-Wave Force Predicts the Recurrence of Atrial Fibrillation after Pulmonary Vein Isolation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016 Nov;39(11):1191-1197. doi: 10.1111/pace.12956. 査読有

Yanagisawa S, Inden Y, Kato H, Fujii A, Mizutani Y, Ito T, Kamikubo Y, Kanzaki Y, Ando M, Hirai M, Shibata R, Murohara T. Effect and Significance of Early Reablation for the Treatment of Early Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation. *Am J Cardiol*. 2016 Sep 15;118(6):833-841. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.06.045. 査読有



Yanagisawa S, Inden Y, Kato H, Miyoshi A, Mizutani Y, Ito T, Kamikubo Y, Kanzaki Y, Hirai M, Murohara T. Elevated Red Blood Cell Distribution Width Predicts Recurrence After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Patients With Heart Failure - Comparison With Non-Heart Failure Patients. *Circ J.* 2016;80(3):627-38. doi: 10.1253/circj.CJ-15-1152. 査読有

〔学会発表〕(計 2件)

村瀬 陽介、因田 恭也、柳澤 哲、室原 豊明 他、Frequency Analysis of Surface Electrocardiogram in Patients with Persistent Atrial Fibrillation Can Predict Arrhythmia Recurrence after Catheter Ablation、第 82 回日本循環器学会学術集会、2018 年  
上久保 陽介、因田 恭也、柳澤 哲、室原 豊明 他、持続性心房細動例におけるバスケットカテーテルを用いた左房 phase analysis、日本循環器学会第 148 回東海・第 133 回北陸合同地方会、2016 年

〔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

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

因田 恭也 (INDEN, Yasuya)  
名古屋大学・医学系研究科・准教授  
研究者番号：10359747

(2)研究分担者

室原 豊明 (MUROHARA, Toyoaki)  
名古屋大学・医学系研究科・教授  
研究者番号：90299503

吉田 直樹 (YOSHIDA, Naoki)  
名古屋大学・医学系研究科・寄附講座助教  
研究者番号：80612762

山崎 正俊 (YAMAZAKI, Masatoshi)  
名古屋大学・環境医学研究所・特任助教  
研究者番号：30627328

柳澤 哲 (YANAGISAWA, Satoshi)  
名古屋大学・医学系研究科・寄附講座助教  
研究者番号：30768578

(3)連携研究者

( )

研究者番号：

(4)研究協力者

( )