

令和元年6月8日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09439

研究課題名(和文) 非肺静脈/上大静脈起源持続性心房細動に対する新たなup stream治療の構築

研究課題名(英文) Construction of up-stream therapy for persistent atrial fibrillation originated from non-pulmonary vein/superior vena cava

研究代表者

吉賀 康裕 (YOSHIGA, Yasuhiro)

山口大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：00423393

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)：持続性心房細動(AF)に対する肺静脈(PV)と上大静脈(SVC)を標的とした段階的アブレーションでは、PV隔離単独で66%、SVC隔離を加えて74%で洞調律を維持、PV+SVC隔離戦略はPV隔離単独に比し持続性AF再発を抑制し、AF持続時間が再発予測因子であった。左房低電位領域(LVA)は、非発作性AF、高齢、女性、左房容積の大きな症例で認められ、左房壁運動低下と一致しなかった。LVAはPV+SVC標的アブレーション戦略では、発作性AFの初回PV隔離後のみ再発予測因子で、非発作性AFでは予測因子ではなかった。アブレーションに加ええたup-stream治療の遮断薬は、再発抑制効果を示さなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

3年以内の持続時間であれば持続性心房細動の多くの症例で心房基質に対する追加アブレーションなしに洞調律維持が可能であり、アブレーションの早期介入の重要性が示された。心房線維化を示す低電位領域は機能的には大きな影響はなく、また心房細動再発との相関が複数回セッションでは減弱することからアブレーション標的としての意義が低い可能性が示唆され、肺静脈および上大静脈の恒久的隔離の重要性が再確認された。これらの治療は不要な心房基質への追加アブレーションを避け、非薬物療法の安全性に寄与すると考えられる。また、非薬物療法に加ええたup-stream治療の限界も示され、非薬物療法と併用する包括的治療の課題も示された。

研究成果の概要(英文)：Sequential catheter ablation strategy targeting the pulmonary vein (PV) and superior vena cava (SVC) for persistent atrial fibrillation (AF) maintained sinus rhythm in 66% and 74% of patients after PV isolation (PVI) alone and PVI+SV isolation (SVCI) with multiple procedures. PVI+SVCI strategy suppressed persistent AF more strongly compared to PVI alone strategy, and the time from constant AF was independent predictor of AF recurrence. Low voltage areas (LVAs) was observed more often in non-paroxysmal AF, high age, female and bigger left atrium, and did not correlate the left atrial wall motion. LVAs was the independent predictor only after the initial PVI in paroxysmal AF patients. However, LVAs did not predict the AF recurrence in patients with persistent AF after catheter ablation using the PVI+SVCI strategy. Beta blocker as up-stream therapy in addition to catheter ablation did not show the suppression effect for AF recurrence.

研究分野：循環器内科

キーワード：心房細動 カテーテルアブレーション 心房リモデリング 肺静脈隔離術 上大静脈隔離術

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1)心房細動(AF)は、心房拡大や線維化、イオンチャネルの変化等の心房リモデリングにより持続・再発・永続化する。AFに対する非薬物療法であるカテーテルアブレーションにおいて、発作性AFでは肺静脈(PV)隔離術により洞調律維持効果は80%以上であるが、長期持続性AFでは有効性は低いとされ、さらに心房基質に対する線状アブレーションや電位指標アブレーションの付加効果を否定する報告がなされ、非薬物療法の限界が示されていた。また非PV起源として最も多い上大静脈(SVC)に対するSVC隔離は発作性AFに対しては有効性を示すものの、持続性AFに対する有効性は不明であった。

(2)AF持続により心房は電氣的、解剖学的リモデリングが進行するが局所心房筋壁運動の変化を評価する方法や解剖学的リモデリングの実態、また解剖学的リモデリング、機能的特性、電氣的特性間の関連については未解明であった。

(3)心房筋の電氣的、解剖学的リモデリングを標的とした治療法の是非については明らかではなく、また非薬物療法であるカテーテルアブレーションを加えたAF治療戦略におけるリモデリングを標的とした治療の意義についても明らかではなかった。

2. 研究の目的

(1)非PV/SVC起源持続性AFの心房基質について臨床的、解剖学的および心房筋電気生理学的特性の解明を行うために静脈仮説アブレーションであるPVおよびSVCを標的としたカテーテルアブレーション不応性持続性AFの頻度および特徴を明確にする。

(2)心房基質の機能的・電氣的特性の関連および非PV/SVC起源持続性AFの機能的心房基質特性を評価するために、線維化を反映するとされる低電位領域を評価し、さらに心腔内エコーを用いて局所心房筋の機能的・電氣的特性を複合的に解明する。また心房基質が静脈仮説アブレーションの結果に与える影響を検討する。

(3)非PV/SVC起源持続性AFにおける細胞内Ca過負荷を制御する新たなup stream治療の構築を行うため、非PV/SVC起源AFにおける薬物を用いた細胞内Ca過負荷制御による効果を確認する。

3. 研究の方法

(1)持続性AFに対するPVおよびSVCを標的とした非薬物療法

初期80例ではPVを最初の標的とし、再発例に対する再セッションでは再隔離のみを施行し、PV隔離完成が再セッションで確認された場合のみSVCを標的としてSVC隔離を行うPVとSVC隔離の厳格な段階的逐次治療を施行した。引き続き80例に対してはPVおよびSVCを初回アブレーションから隔離し、再発例に対しては再伝導の再隔離のみ施行するPV+SVC隔離ストラテジーを施行した。上記2群におけるPVのみを標的としたストラテジーとPVおよびSVCを標的としたストラテジーにおけるアブレーションの有効性について比較検討した。

(2)心房基質の解剖学的・電氣的・機能的特性の関連およびカテーテルアブレーションへの影響アブレーション時に3Dマッピングシステムを用いて心房筋線維化を反映する低電位領域の存在、分布、臨床的背景との関連を評価、また心腔内エコーによる心房収縮の評価を天蓋部・前壁・中隔・後壁・下壁・側壁の6領域に分け3段階に評価、低電位領域との関係と対比した。またPVとSVCを標的とした治療ストラテジーにおける低電位領域の影響を発作性と非発作性AFとに分け評価した。

(3)細胞内Ca過負荷を制御する新たなup stream治療の構築

PV/SVC隔離不応例における既知のup-stream治療の影響を発作性および非発作性AFにおいて評価した。また静脈仮説アブレーションにおいて細胞内Ca過負荷制御が期待される1遮断薬の影響について検証した。

4. 研究成果

(1)持続性AFに対するPVおよびSVCを標的とした非薬物療法

PVとSVC隔離の厳格な段階的逐次治療の結果、初回PV隔離後、持続性AFは39/70(55.7%)で抑制され、複数回セッションのPV隔離で46/70(65.7%)、SVC隔離を加えて52/70(74.3%)で抑制された。PV隔離不応性持続性AFに対して、初回SVC隔離は6/15(40%)で持続性AFを抑制した。AF持続時間はPV隔離単独治療(ハザード比1.012, 95%信頼区間1.006-1.018; $p < 0.001$)およびPV+SVC隔離治療(ハザード比1.018, 95%信頼区間1.011-1.025, $p < 0.001$)における唯一の独立した再発予測因子であり、ROC曲線から求めたcut-off値はPV隔離単独治療で20カ月、PV+SVC隔離治療で32カ月であった。AF持続時間が3年以上の群と3年未満の群で比較すると3年未満の群で成功率が高く(初回PV隔離62.5% vs 40.9%; $p = 0.107$, PV隔離単独複数回セッション74.5% vs 43.5%; $p = 0.013$, PV+SVC隔離90.9% vs 46.2%; $p < 0.001$)、3年未満の群では複数回セッションにて成績が向上するのに対して、3年以上の群では複数回セッションを加えても成績は向上しなかった。

さらにSVC隔離の持続性AFに対する効果(心房性不整脈および持続性AFの再発の有無)を評価するためにPV隔離単独ストラテジー群とPV+SVC隔離ストラテジー群を比較した。初回セッション後は心房性不整脈(46.3% vs 45.0%, $p = 0.876$)および持続性AF(53.8% vs 66.3%, $p = 0.115$)の抑制率は2群間で差はみられなかった。再発例に対する2回目のセッションではPV隔離群の26/34(76.5%)、PV+SVC隔離群の32/33(97.0%)で再伝導が確認され、再隔離が行われた。複数回セッション後、心房性不整脈の抑制率に有意差はみられなかったが(58.8% vs 72.5%, $p = 0.125$) (Fig. 1A)、持続性AFの抑制率は、PV+SVC隔離ストラテジー群で有意に高かった(68.8%

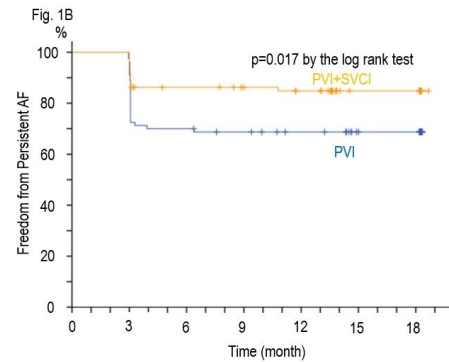
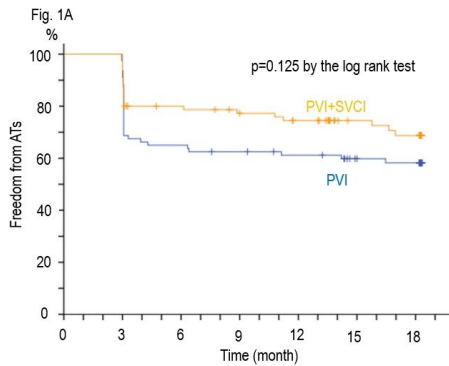
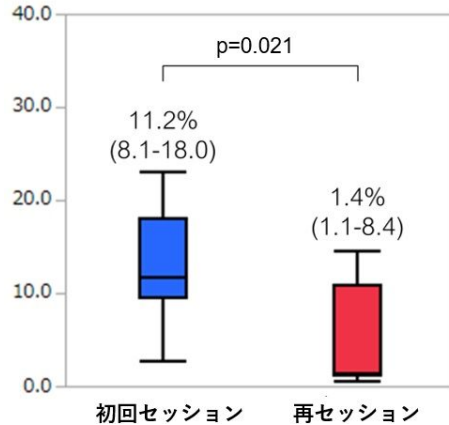


Fig. 2



vs 85.0%, $p=0.017$) (Fig.1B)。多変量解析の結果、心房性不整脈の再発に対しては AF 持続時間(ハザード比 1.011, 95%信頼区間 1.003-1.019, $p=0.004$)、持続性 AF の再発に対しては AF 持続時間(ハザード比 1.014, 95%信頼区間 1.005-1.022, $p=0.001$)および SVC 隔離追加の有無(ハザード比 0.502, 95%信頼区間 0.233-0.923, $p=0.029$)が独立した再発予測因子であった。

(2)心房基質の解剖学的・電氣的・機能的特性の関連およびカテーテルアブレーションへの影響

発作性 AF ($n=103$)および非発作性 AF ($n=103$)の低電位領域を 3D マッピングシステムで評価した。総低電位領域は発作性 AF に比し非発作性 AF で大きく ($25.8 \pm 20.1\%$ vs $5.1 \pm 7.9\%$, $p<0.001$)、天蓋部、前壁、中隔、後壁でより低電位領域が存在していた。また非発作性 AF、年齢、女性、左房容積は独立した低電位領域の予測因子であった。心腔内エコーによる左房壁運動は側壁、天蓋部、下壁、中隔で最も大きく、後壁では壁運動がみられなかった。低電位領域と壁運動は必ずしも一致せず、左房壁運動は周囲臓器等の影響を強く受けていることが示唆された。PV および SVC 隔離を中心とした静脈仮説アブレーションにおける低電位領域の影響を検討したところ、発作性 AF では初回セッション後の心房性不整脈の再発率は低電位領域を認めた群で認めない群に比して高い傾向を示したが ($15/42=36\%$ vs $14/88=16\%$, $p=0.013$)、複数回セッション後では 2 群間に有意な差はみられなかった ($6/42=14\%$ vs $5/88=6\%$, $p=0.104$)。一方、非発作性 AF では低電位領域を認めた群と認めない群で、初回セッション後 ($41/76=54\%$ vs $12/31=39\%$, $p=0.160$)および複数回セッション後 ($20/76=26\%$ vs $6/31=19\%$, $p=0.445$)の再発率に有意差はみられなかった。また再発の発症様式毎に初回セッションと再セッション時の低電位領域の変化を比較すると発作性 AF から発作性 AF 例 (4.1% to 4.2% , $p=0.155$)、発作性 AF から非発作性 AF (8.6% to 14.1% , $p=0.686$)、非発作性 AF から非発作性 AF (15.8% to 12.4% , $p=0.428$)では低電位領域に変化はみられなかったが、非発作性 AF から発作性 AF へと変化した場合、低電位領域が減少していることが確認された (11.2% to 1.4% , $p=0.021$) (Fig.2)。

(3) 細胞内 Ca 過負荷を制御する新たな up stream 治療の構築

山口大学医学部附属病院で AF アブレーションを施行した 469 例(発作性 AF325 例、非発作性 AF144 例)を対象に up-stream 治療(レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 RAAS 阻害薬、遮断薬、スタチン製剤)の影響を検討した。発作性 AF に対する初回アブレーション後、平均観察期間 24.9 カ月で 325 例中 207 例(63.7%)が洞調律を維持していた。非発作性 AF では平均観察期間 17.3 カ月で 144 例中 62 例(43.1%)が洞調律を維持していた。発作性 AF では平均 1.3 回、非発作性 AF では 1.5 回のアブレーションを施行し、最終アブレーション後、発作性 AF では平均観察期間 29.1 カ月で 325 例中 272 例(83.7%)、非発作性 AF では平均観察期間 20.7 カ月で 144 例中 92 例(63.9%)が洞調律を維持していた。最終アブレーション後の独立した再発予測因子は、発作性 AF で罹患期間、非発作性 AF で年齢と AF 持続期間のみであり、RAAS 阻害薬、遮断薬、スタチン製剤のいずれも再発抑制効果を示さなかった。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 3 件)

1. Yoshiga Y, Shimizu A, Ueyama T, Ono M, Fukuda M, Fumimoto T, Ishiguchi H, Omuro T, Kobayashi S, Yano M. Strict sequential catheter ablation strategy targeting the pulmonary veins and superior vena cava for persistent atrial fibrillation. J Cardiol, 査読あり, 72 巻, 2018, 128-134. doi:10.1016/j.jjcc.2018.01.004
2. Ueyama T, Shimizu A, Yoshiga Y, Ono M, Fumimoto T, Yano M. Macroreentrant form of an adenosine 5'-triphosphate-sensitive atrial tachycardia arising from the vicinity of the atrioventricular node involving the tricuspid and mitral annuli as its reentrant circuit. HeartRhythm Case Rep. 査読あり, 3 巻, 2017, 289-293. doi:10.1016/j.hrcr.2017.03.001

3. Yoshiga Y, Shimizu A, Ueyama T, Ono M, Fumimoto T, Ishiguchi H, Yano M. Successful cryoballoon pulmonary vein isolation in a patient with situs inversus and dextrocardia. Journal of Arrhythmia, 査読あり, 32 巻, 2016, 493-495.
doi:10.1016/j.joa.2016.03.005

[学会発表](計 14 件)

1. Takuya Omuro, Yasuhiro Yoshiga, Hironori Ishiguchi, Makoto Ono, Takahiro Mito, Masakazu Fukuda, Takeshi Ueyama, Akihiko Shimizu, Masafumi Yano, The utility and limitation of low voltage zones as a predictor in long-term outcome of trigger-based atrial fibrillation ablation, 第 83 回日本循環器学会学術集会, 2019 年
2. Yasuhiro Yoshiga, Makoto Ono, Takahiro Mito, Masakazu Fukuda, Takuya Omuro, Shigeki Kobayashi, Masafumi Yano, Superior Vena Cava Isolation in addition to Pulmonary Vein Isolation Improves Outcome after Catheter Ablation of Non-paroxysmal Atrial Fibrillation, 第 83 回日本循環器学会学術集会, 2019 年
3. Takuya Omuro, Yasuhiro Yoshiga, Akihiko Shimizu, Makoto Ono, Takahiro Mito, Masakazu Fukuda, Takeshi Ueyama, Masafumi Yano, The impact of left atrial low voltage zone in trigger-based catheter ablation for atrial fibrillation without structural heart disease, 11th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, 2018 年
4. Yasuhiro Yoshiga, Akihiko Shimizu, Takeshi Ueyama, Makoto Ono, Masakazu Fukuda, Hironori Ishiguchi, Masafumi Yano, Impact of Empiric Isolation of Superior Vena Cava in Addition to Pulmonary Vein Isolation on the Outcome of Persistent Atrial Fibrillation Ablation, 65 回日本不整脈心電学会学術大会, 2018 年
5. Takuya Omuro, Yasuhiro Yoshiga, Akihiko Shimizu, Takeshi Ueyama, Makoto Ono, Hironori Ishiguchi, Masafumi Yano, Impacts of antiarrhythmic drugs on the left atrial low voltage zones in atrial fibrillation patients without structural heart disease, 第 65 回日本不整脈心電学会学術大会, 2018 年
6. Yasuhiro Yoshiga, Akihiko Shimizu, Takeshi Ueyama, Makoto Ono, Hironori Ishiguchi, Masafumi Yano, The Correlation between asymptomatic excessive transmural injury after pulmonary vein isolation and bonus freeze protocol using the second-generation 28mm cryoballoon for paroxysmal atrial fibrillation, EHRA-Cardiostim Scientific Session, 2017 年
7. Takuya Omuro, Yasuhiro Yoshiga, Akihiko Shimizu, Takeshi Ueyama, Makoto Ono, Hironori Ishiguchi, Masafumi Yano, The distribution and predictors of left atrial low voltage zone in patients with atrial fibrillation, European Society of Cardiology Congress, 2017 年
8. Yasuhiro Yoshiga, Takeshi Ueyama, Akihiko Shimizu, Makoto Ono, Hironori Ishiguchi, Takuya Omuro, Masafumi Yano, An Impact on the Pulmonary Vein Myocardium Sleeve Injury after Pulmonary Vein Isolation Using a 28-mm Second Generation Cryoballoon, 10th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, 2017 年
9. 吉賀康裕, 清水昭彦, 大野 誠, 福田昌和, 石口博智, 小室拓也, 矢野雅文、STAR AF II 試験対象持続性心房細動患者における上大静脈隔離術の肺静脈隔離術に対する追加効果、第 65 回日本心臓病学会学術集会、2017 年
10. Takuya Omuro, Yasuhiro Yoshiga, Akihiko Shimizu, Makoto Ono, Fukuda Masakazu, Hironori Ishiguchi, Masafumi Yano, The correlation between left atrial low voltage zone and left atrial appendage flow velocity in patients with atrial fibrillation, 第 82 回日本循環器学会学術集会, 2017 年
11. Yasuhiro Yoshiga, Akihiko Shimizu, Takeshi Ueyama, Makoto Ono, Tomoko Fumimoto, Hironori Ishiguchi, Masafumi Yano, Strict sequential catheter ablation strategy targeting pulmonary vein and superior vena cava for persistent atrial fibrillation, 10th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, 2016 年
12. 吉賀 康裕, 清水 昭彦, 上山 剛, 大野 誠, 文本 朋子, 石口 博智, 矢野 雅文、持続性心房細動に対する肺静脈隔離術単独治療ストラテジーの有効性と限界を知る、第 64 回日本心臓病学会学術集会、2016 年
13. Yasuhiro Yoshiga, Takeshi Ueyama, Makoto Ono, Tomoko Fumimoto, Hironori Ishiguchi, Masafumi Yano, Appropriate patients and timing of substrate modification for persistent atrial fibrillation: Lesson from strict trigger-based sequential strategy targeting pulmonary vein and superior vena cava, 第 63 回日本不整脈心電学会学術大会, 2016 年
14. 小室 拓也, 吉賀 康裕, 上山 剛, 大野 誠, 文本 朋子, 石口 博智, 清水 昭彦, 矢野 雅文、発作性心房細動症例における心腔内エコーによる左房壁運動評価と心内電位波高の比較、第 63 回日本不整脈心電学会学術大会、2016 年

[図書](計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：小室 拓也

ローマ字氏名：OMURO, Takuya

所属研究機関名：山口大学

部局名：大学院医学系研究科

職名：助教

研究者番号（8桁）：00760787

研究分担者氏名：小林 茂樹

ローマ字氏名：KOBAYASHI, Shigeki

所属研究機関名：山口大学

部局名：大学院医学系研究科

職名：准教授

研究者番号（8桁）：90397993

研究分担者氏名：上山 剛（削除：2017年3月21日）

ローマ字氏名：UEYAMA, Takeshi

所属研究機関名：山口大学

部局名：大学院医学系研究科

職名：講師

研究者番号（8桁）：60380010

研究分担者氏名：清水 昭彦（削除：2018年3月22日）

ローマ字氏名：SHIMIZU, Akihiko

所属研究機関名：山口大学

部局名：大学院医学系研究科

職名：教授

研究者番号（8桁）：70263762

(2)研究協力者

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。