

平成 31 年 4 月 1 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09444

研究課題名(和文) 房室弁輪部起源心房性頻拍の機序および至適治療法に関する検討

研究課題名(英文) Analysis of the mechanism and appropriate therapy of atrial tachycardia originating from 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

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)：房室弁輪部起源のCaチャンネル依存性組織を頻拍回路に含む心房性頻拍で、エントレイメント法を用いてリエントリー回路の必須緩除伝導路の入口部を同定し、電位波形を検討した結果、特異的なSlow potentialが認められることを明らかにした。房室結節近傍起源のCaチャンネル依存性組織を頻拍回路に含む心房性頻拍において、必須緩除伝導路の入口部を通電する方が、出口を通電するより有効性および安全性において優れていることを報告した。房室結節近傍起源のCaチャンネル依存性組織を頻拍回路に含む心房性頻拍においては、頻拍の必須緩除伝導路が大動脈無冠尖の直下に位置している症例で無冠尖への通電が有用であることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

房室弁輪部起源のカルシウムチャンネル依存性組織を頻拍の回路内に含む心房性頻拍において、頻拍回路の詳細な解析ならびに有効な通電方について検討を行い、有益な研究結果が得られた。特に房室結節近傍起源の心房頻拍においては従来のリエントリー回路の出口を通電するよりも、入口部を同定し通電を行う新しい方法が安全でより有効性に優れていることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We demonstrated the presence of slow potential at the entrance site of the slow conduction zone of the reentry circuit in verapamil-sensitive atrial tachycardia originating from the atrioventricular annulus. We showed that the radiofrequency catheter ablation targeting the entrance of the slow conduction zone of the reentry circuit is effective and safe compared with the radiofrequency catheter ablation targeting the exit site of the slow conduction zone in the atrial tachycardia originating from the vicinity to the atrioventricular node. We showed that the radiofrequency energy delivery to the aortic non-coronary sinus is effective for the termination of atrial tachycardia originating from the vicinity to the atrioventricular node when the slow conduction zone of the reentry circuit was located just below the aortic non-coronary sinus.

研究分野：循環器病学

キーワード：心房頻拍 Caチャンネル カテーテルアブレーション ベラパミル リエントリー エントレイメント

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

1. 研究開始当初の背景

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脈性不整脈として、二重房室結節性伝導路を介する房室結節性リエントリー性頻拍のみがその存在を確認されてきた。本頻拍は、Koch 三角部に正常の房室伝導路である fast pathway とは別に三尖弁輪部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、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)。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。一方でわれわれは、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)。この研究の結果、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近似した電気生理学的性質を有することが示された。その後われわれは、房室結節近傍起源心房性頻拍の頻拍回路に Koch 三角内の Ca チャネル依存性組織が関与しているかについて検討を行うため、頻拍中に単発期外刺激を最早期興奮部位を含む Koch 三角内 10 点に加え、リセット反応の検討を行った結果、頻拍回路には Koch 三角内の Ca チャネル依存性組織は含まれないことを明らかにし、頻拍が房室結節性リエントリー性頻拍とは異なる頻拍である事を証明した (Yamabe H, et al., Circ Arrhythm Electrophysiol. 2010;3:54-62.)。さらに、房室結節近傍起源の心房性頻拍の機序を明らかにするため、頻拍中に心房内多点よりペーシングを行いマニフェストエントレインメントが認められることを報告し、頻拍の機序がリエントリーであることを証明した (Yamabe H, et al., Heart Rhythm. 2012;9:1475-83.)。また、房室近傍以外の房室弁輪部を起源とする心房性頻拍においても、マニフェストエントレインメントが認められることを報告し、頻拍の機序がリエントリーであることを証明した (Yamabe H, et al., Am J Cardiol. 2014;113:1822-8.)。このように房室弁輪部起源の心房性頻拍はリエントリーを機序として生じていることを明らかにしたが、房室結節近傍を起源とする心房性頻拍と、房室結節近傍以外の房室弁輪部を起源とする心房性頻拍の詳しい差異については明らかではなく、また各々の頻拍回路が機能的に形成されているのか解剖学的に決まったものであるかは明らかではない。

2. 研究の目的

房室結節近傍を起源とする心房性頻拍と、房室結節近傍以外の房室弁輪部を起源とする心房性頻拍のリエントリー回路が機能的に形成されているのか解剖学的に決まったものであるかを明らかにするために、エントレインメント手法を用いて解析を行う。また、必須緩徐伝導路の入口部が機能的に構成されたものであるかを単発期外刺激法により解析し、さらに入口部に対する線状高周波通電の有効性についても検討を行う。また、房室結節近傍を起源とする心房性頻拍と、房室結節近傍以外の房室弁輪部を起源とする心房性頻拍のリエントリー回路の差異について、検討を行い、房室弁輪部起源の心房性頻拍の全貌を明らかにする。さらに必須緩徐伝導路の入口部の電位波形を解析し、Ca チャネル依存性組織を反映する特異的電位指標の基準を確立する。

3. 研究の方法

房室結節近傍起源の心房性頻拍とそれ以外の房室弁輪部を起源とする心房性頻拍のリエントリー回路の差異についての検討

これまでわれわれは、房室結節近傍起源の心房性頻拍中に心房内多点よりペーシングを行いマニフェストエントレインメントが認められることを報告し、頻拍の機序がリエントリーであることを証明した (Yamabe H, et al., Heart Rhythm. 2012;9:1475-83.)。また、房室結節近傍以外の房室弁輪部を起源とする心房性頻拍においてもマニフェストエントレインメントが認められることを報告し、頻拍の機序がリエントリーであることを証明した (Yamabe H, et al., Am J Cardiol. 2014;113:1822-8.)。しかしこれらの頻拍のリエントリー回路が機能的に形成されているのか特異的な限局した解剖学的組織により形成されているのかは明らかではない。そこで回路の詳細を明らかにするため、最早期心房興奮部位の電位を記録しながら、心房性頻拍中に心房内の複数部位から頻拍のレートより 5 拍/分速いレートでペーシングを行い、最早期心房興奮部位が orthodromic に補足され、マニフェストエントレインメントが認められる部位を同定する。最早期心房興奮部位は EnSite3000 あるいは EnSite NAVX を使用してマッピングを行い同定する。マニフェストエントレインメントが認められたペーシング部位は、リエントリー回路の必須緩徐伝導路入口部の方向に位置することから、必須緩徐伝導路入口部近傍の複数点において頻拍中に単発期外刺激を加え、リセット反応を解析することにより、必須緩徐伝導路入口部がどのような広がりを持つのかを検討する。単発期外刺激の刺激間隔は頻拍周期から開始

し、10msec ずつ短縮し刺激を繰り返す。頻拍がリセットされた時の刺激間隔および復元周期の解析を行い、最長の刺激間隔と最短の復元周期が得られる頻拍回路に含まれている必須緩徐伝導路入口部の位置を同定する。次に単発期外刺激で必須緩徐伝導路入口部と考えられた部位に対する高周波通電を頻拍中に行い、頻拍回路の必須緩徐伝導路入口部がどのような広がりを持って形成されているのか、どの範囲の通電が必要であるのかについて検討を行い、頻拍回路の全体像を明らかにする。さらにこの方法により明らかにされた頻拍回路を房室結節近傍起源の心房性頻拍と房室結節近傍以外の房室弁輪部を起源とする心房性頻拍と比較し、その差異について検討を行う。すなわち両者における頻拍回路の必須緩徐伝導路の成り立ち、頻拍回路の Exit である最早期心房興奮部位と Entrance である必須緩徐伝導路入口部までの距離、必須緩徐伝導路入口部の解剖学的広がりについて比較検討を行う。

リエントリー回路の必須緩徐伝導路入口部における電位波形の解析

われわれは、房室結節近傍起源心房性頻拍の頻拍回路に Koch 三角内の Ca チャンネル依存性組織が関与しているかを明らかにするため、頻拍中に単発期外刺激を最早期興奮部位を含む Koch 三角内 10 点に加え、リセット反応の検討を行った結果、頻拍回路には Koch 三角内の Ca チャンネル依存性組織は含まれないことを明らかにし、頻拍が房室結節性リエントリー性頻拍とは異なる頻拍である事を証明した (Yamabe H, et al. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3:54-62.)。しかし両者ともに Ca チャンネル依存性の組織が頻拍のリエントリー回路における必須緩徐伝導路を形成しており、電気生理学的に近似した旋回路を基盤として頻拍が成立している。頻拍の停止のためにはこの必須緩徐伝導路に対する通電が必要であるが、必須緩徐伝導路の同定は現行のマッピングシステムでは困難である。これは Ca チャンネル依存性の組織における頻拍中の興奮伝播が Conventional なフィルター設定では感知できないことによる。房室結節性リエントリー性頻拍においても同様に slow pathway を伝導する興奮波は検知できないため、あらかじめ解剖学的な Slow pathway の三尖弁輪中隔尖での走行を想定して通電する解剖学的ステップアップアプローチにより治療が行われている。一方、Haissaguerre らは Slow pathway を反映する Slow potential をターゲットとすることにより有効な高周波通電が行えることを報告した (Haissaguerre et al. *Circulation.* 1992 Jun;85(6):2162-75.)。彼らは洞調律時に三尖弁輪中隔尖で認められる、dull な電位が、Slow pathway を反映しており、Slow potential と命名し房室結節性リエントリー性頻拍における Slow pathway アブレーションの有用な電位指標であることを示した。われわれも、三尖弁輪中隔尖でヒス束部位と、冠状静脈洞入口部の中間の部位で心房電位と心室電位の間に記録される Slow potential が Slow pathway 焼灼に有用な指標であることを報告した (Yamabe H et al. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1998;21:2631-40.)。一方の房室弁輪部起源の心房性頻拍においては Ca チャンネル依存性組織で形成されている必須緩徐伝導路の入口部を反映する電位が存在するかについては未だ検討されることがない。そこで、今回の研究においては、エントレインメント手法および単発期外刺激法による解析により同定された必須緩徐伝導路の入口部における電位波形を詳細に検討し、房室結節性リエントリー性頻拍で認められるような、Ca チャンネル依存性組織で形成されている必須緩徐伝導路の入口部を反映する電位が認められるかについて検討を行う。現在までに、房室弁輪部起源の心房性頻拍の必須緩徐伝導路の入口部を同定しえるためには心房内多点でペーシングを行いエントレインメントが得られる部位を同定した後に Stepwise に高周波通電を行う方法しかないが、必須緩徐伝導路の入口部を反映する特異的な電位波形が見つかりその特徴が明らかとなれば、治療に際しきわめて有効な指標になりえるものと考えられる。

4. 研究成果

房室弁輪部を起源とする Ca チャンネル依存性組織を頻拍回路に含む心房性頻拍の頻拍回路と必須緩徐伝導路を反映する Slow potential についての検討

房室弁輪部を起源とする Ca チャンネル依存性組織を頻拍回路に含む心房性頻拍 40 例(房室結節近傍起源心房頻拍 18 例および房室結節近傍以外の弁輪部を起源とする心房性頻拍 22 例)において検討を行なった。頻拍中に心房内多点より頻拍周期より 5 拍/分速いレートでペーシングを行った結果、全例で最早期心房興奮部位が orthodromic に捕捉され、マニフェストエントレインメントが認められた。頻拍回路における必須緩徐伝導路の入口部を同定するため高周波通電を最早期心房興奮部位から、エントレインメントが認められたペーシング部位に向かって 2cm 離れた部位から頻拍中に通電を行い、無効であった場合徐々に最早期心房興奮部位に向かって近づけながら通電を行った。その結果、全例で最早期心房興奮部位の近位部において頻拍の停止が得られ、必須緩徐伝導路の入口部が可能であった。最早期心房興奮部位から必須緩徐伝導路の入口部までの距離は 9.5 ± 2.3 mm (7-17 mm)であった。成功通電部位である必須緩徐伝導路の入口部での心房電位は最早期心房興奮部位の心房電位より 12.9 ± 5.7 msec 遅く出現していた。成功通電時の通電開始から停止までの時間は 3.0 ± 1.0 sec であり、通電開始後直ちに頻拍の停止が得られた。房室結節近傍起源心房頻拍例と房室結節近傍以外の弁輪部を起源とする心房性頻拍において、両群で頻拍周期 (437.5 ± 92.1 vs. 426.3 ± 75.7 msec, $p=0.6714$) 最早期心房興奮部位から必須緩徐伝導路の入口部までの距離 (9.1 ± 2.5 vs. 9.8 ± 2.1 mm, $p=0.3372$) に差は認められなかった。洞調律時の成功通電部位と非成功通電部位の電位波形を比較すると、心房電位波高 (0.407 ± 0.281 vs. 0.487 ± 0.447 mV, $p=0.1989$) および心房電位幅 (37.0 ± 9.2 vs. 38.9 ± 8.0 msec, $p=0.1773$) には両群で差が認められなかった。成功通電部位では洞調律時に

40例全例で心房電位のあとに Slow potential が認められたが非成功通電部位では12例のみにしか認められなかった ($P < 0.0001$)。洞調律時の成功通電部位における Slow potential の電位波高 (0.110 ± 0.049 vs. 0.025 ± 0.046 mV, $p < 0.0001$) と電位幅 (38.8 ± 13.4 vs. 8.1 ± 13.2 msec, $p < 0.0001$) は非成功通電部位に比し有意に大きかった。最早期心房興奮部位から通電部位までの距離は成功通電部位が非成功通電部位に比し有意に短かった (9.5 ± 2.3 vs. 15.1 ± 3.4 mm, $p < 0.0001$)。Slow potential の洞調律時の電位波高 (0.094 ± 0.047 vs. 0.163 ± 0.175 mV, $p = 0.1126$) と電位幅 (39.4 ± 15.2 vs. 35.9 ± 16.1 msec) は房室結節近傍起源心房頻拍例と房室結節近傍以外の弁輪部を起源とする心房性頻拍において差は認められなかった。また、Slow potential の頻拍時の電位波高 (0.086 ± 0.037 vs. 0.089 ± 0.046 mV, $p = 0.8519$) と電位幅 (45.7 ± 14.2 vs. 49.5 ± 14.1 msec, $p = 0.4038$) にも房室結節近傍起源心房頻拍例と房室結節近傍以外の弁輪部を起源とする心房性頻拍において差は認められなかった。Slow potential の頻拍時の電位波高は、洞調律時に比し有意に減高していた (0.088 ± 0.042 vs. 0.110 ± 0.049 mV, $p < 0.001$)。また Slow potential の頻拍時の電位幅は、洞調律時に比し有意に延長していた (47.8 ± 14.1 vs. 38.8 ± 13.4 msec, $p < 0.0001$)。以上の所見から房室結節近傍起源心房頻拍例と房室結節近傍以外の弁輪部を起源とする心房性頻拍は共にリエントリーを機序として頻拍回路が形成されており頻拍回路の大きさも近似して存在していることが示唆された。また、これらの頻拍回路の必須緩徐伝導路の入口部に Ca-channel 依存性組織を反映すると考えられる Slow potential が記録されることが示された。

房室結節近傍起源心房性頻拍に対する必須緩徐伝導路の出口あるいは入口部を標的としたカテーテルアブレーションの効果における効果の差異に関する検討

房室結節近傍起源心房性頻拍はリエントリー回路の必須緩徐伝導路の有するリエントリー性頻拍である。頻拍の根治のための通電法として必須緩徐伝導路の出口である頻拍中の最早期心房興奮部位を標的とする方法と必須緩徐伝導路の入口部を同定して通電する方法があるが、それぞれの異なる通電法により、得られる効果の差異について検討を行なった。37例の房室結節近傍起源心房性頻拍において、必須緩徐伝導路の出口である頻拍中の最早期心房興奮部位を標的として通電した16例 (Exit-Group) と必須緩徐伝導路の入口部を同定して通電を行った21例 (Entrance-Group) で通電による効果と合併症のリスクについて検討した。初回に認められた頻拍 (AT1) の停止は両群共に全例で得られたが、通電による頻拍停止後に最早期心房興奮部位が別の部位に移動した異なる頻拍 (AT2) の出現は Exit-Group で Entrance-Group に比べ有意に多く認められた (8/16例: 50.0% vs 3/21例: 14.3%, $p = 0.0185$)。また通電中に認められた一過性の房室伝導障害は Exit-Group で Entrance-Group に比べ有意に多く認められた (5/16例: 31.3% vs 0/21例: 0%, $p < 0.01$)。AT1における成功通電部位からヒス束電位記録部位までの距離は Exit-Group で Entrance-Group に比べ有意に短かく (7.9 ± 2.4 vs 13.4 ± 3.1 mm, $p < 0.0001$)。Exit-Group の通電部位が Entrance-Group に比べ、よりヒス束電位記録部位に近接して位置していた。AT2は両群共に最早期心房興奮部位に対する通電により根治が得られた。これらの結果から房室結節近傍起源心房性頻拍に対する必須緩徐伝導路の入口に対する通電のほうが出口を標的として通電する方法に比べより安全で、有効性が高いことが示された。

Ca チャネル依存性組織を頻拍回路に含む房室結節近傍起源心房頻拍における Non-coronary cusp の治療標的としての意義

近年、房室結節近傍起源心房頻拍のアブレーション治療における至適通電部位として大動脈無冠尖の有用性が報告されているが、同部位における通電は必ずしも有効ではない。このため大動脈無冠尖の治療標的としての意義を明らかにするため、12例の房室結節近傍起源心房頻拍において、リエントリー回路と大動脈無冠尖の位置関係について検討を行なった。まず頻拍のリエントリー回路における必須緩徐伝導路の解剖学的位置を明らかにするために、頻拍中に心房内多点より頻拍周期より5拍/分速いレートでペーシングを行い、最早期心房興奮部位が orthodromic に捕捉され、マニフェストエントレインメントが認められるペーシング部位を同定し、必須緩徐伝導路の認められる方向を明らかにした。次に頻拍中にまず大動脈無冠尖において通電を行い頻拍停止が得られるか検証し、必須緩徐伝導路の位置との関連について検討した。5例において、高位後中隔からのペーシングによりエントレインメントが認められ、他の7例においては高位前側壁、低位前側壁あるいは右心耳からエントレインメントが認められた。高位後中隔からのペーシングによりエントレインメントが認められた5例では大動脈無冠尖での通電により4例で頻拍停止が得られ、1例では一過性の頻拍停止が得られた。高位前側壁、低位前側壁あるいは右心耳からエントレインメントが認められた7例ではいずれも大動脈無冠尖での通電は無効であり、必須緩徐伝導路があると考えられる最早期心房興奮部位から後側壁あるいは側壁方向での通電により頻拍の停止が得られた。これらより高位後中隔からのペーシングによりエントレインメントが認められた症例では、必須緩徐伝導路が最早期心房興奮部位の後方に位置しているため、大動脈無冠尖での通電が有効であったと考えられ、他の高位前側壁、低位前側壁あるいは右心耳からエントレインメントが認められた症例では大動脈無冠尖の直下に必須緩徐伝導路が位置していないため通電が向こうであることが明らかとなった。以上より房室結節近傍起源心房頻拍でのアブレーションでは大動脈無冠尖の直下に必須緩徐伝導路がある症例で有効であることが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

山部浩茂、金澤尚徳、伊藤美和、金子祥三、金丸侑右、木山 卓也、辻田賢一、Slow Potential at the Entrance of the Slow Conduction Zone in the Reentry Circuit of a Verapamil-Sensitive Atrial Tachycardia Originating From the Atrioventricular Annulus、J Am Heart Assoc、査読有、7 巻、2018、pii: e009223. doi: 10.1161/JAHA.118.009223.

〔学会発表〕(計 2 件)

山部浩茂、金澤尚徳、伊藤美和、金子祥三、金丸侑右、木山 卓也、辻田賢一、Catheter Ablation of Verapamil-Sensitive Atrial Tachycardia Originating From the Vicinity to the Atrioventricular Node: Comparison of Acute Procedural Outcome Between Patients Targeting the Entrance and Those Targeting the Exit Site of the Tachycardia Circuit、91th American Heart Association Scientific Sessions、2018 年 11 月 10-12 日、シカゴ、米国

山部浩茂、金澤尚徳、伊藤美和、金子祥三、金丸侑右、木山 卓也、辻田賢一、Comparison of Ablation Outcome between Patients Targeting Entrance and Exit of Circuit in Verapamil-sensitive Atrial Tachycardia Originating from Atrioventricular-Node Vicinity、第 83 回日本循環器学会学術集会、2019 年 3 月 29 日-31 日、横浜

〔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：

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：

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

山部浩茂 (YAMABE, Hiroshige)

研究者番号：20419641

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号 (8 桁)：

(2)研究協力者
研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

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。