

令和元年6月26日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09451

研究課題名(和文) 持続性心房細動アブレーションの新しい治療標的部位の空間・周波数的特性の検討

研究課題名(英文) Spatial association between epicardial adipose tissue deposition and external structures contacting the left atrium: importance of electrophysiologic substrates in persistent atrial fibrillation

研究代表者

中原 志朗 (Nakahara, Shiro)

獨協医科大学・医学部・准教授

研究者番号：70383081

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：持続性心房細動の不整脈基質を明らかにするために、心臓周囲脂肪(EAT)、心臓外構造物(CoA)と心房内高周波数領域との空間的・電気生理学的特性を検討した。EATは左房周囲に高頻度に分布し、前・後壁のEATはCoAと近接していた。その容量および心房電位波高は他領域より有意に低値を呈し、心房細動のドライバーと考えられる高周波数領域を呈した。CoAを含む左房低電位領域への焼灼中に26%の症例に心房細動の停止を認め、非停止症例では左房興奮周期の有意な減少を認めた。以上から、CoA領域は高周波数領域を有するEATが高頻度に分布し、低電位領域の形成および心房細動の維持に関与する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心房細動(AF)は不整脈の中でもっとも頻度が高く、その患者数は2010年時点で80万人超と見積もられている。心血管疾患とくに脳卒中の主な原因であり、その有病率が増加することから、先進国における重要な臨床課題である。近年はカテーテル治療が積極的に施行され、発作性AFで70～80%の根治率が期待されるのに対し、持続性AFではわずか50～60%程度と低い。従来施行されている、肺静脈左房接合部への焼灼による肺静脈電気的隔離術のみでは不十分であり、新しい治療法の開発が必要な状況である。本研究は大動脈などの心臓外構造物と心臓周囲脂肪が近接する部位が新しい治療標的となりうる可能性を提唱した。

研究成果の概要(英文)：Epicardial adipose tissue (EAT) and external anatomical structures contacting left atria (CoAs) are known as representative persistent AF (PsAF) substrates, however, the spatial and electrophysiological association between those remains unknown. In 30 PsAF patients, 3D-CT depicting EAT and CoAs, including the aorta and vertebrae was assessed. EAT was frequently observed at the roof, coronary-sinus, and anterior and posterior left atrial regions. Both the anterior and posterior EAT aspects were frequently deposited at edges of CoA regions, and that EAT had significantly lower volume, higher-dominant frequencies, and lower endocardial bipolar voltage than other EAT deposition. After re-induction of AF, catheter ablation including that of low voltage regions neighboring EAT and CoAs, terminated AF in 26% patients. Distinctive deposition patterns of EAT were confirmed at the edge of CoAs. Clustering of EAT and CoAs in specific regions was suggested to be involved with PsAF maintenance.

研究分野：循環器病学

キーワード：臨床不整脈 心房細動 カテーテルアブレーション

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

## 1. 研究開始当初の背景

心房細動は不整脈の中でもっとも頻度が高く、その患者数は 2010 年時点で 80 万人超と見積もられている。心血管疾患とくに脳卒中の主な原因であり、その有病率が増加することから、心房細動は先進国における重要な臨床課題である。

近年ではカテーテルアブレーション治療が積極的に施行され、発作性心房細動で 70～80%、の根治率が期待されるのに対し、持続性心房細動ではわずか 50～60%程度と低い。従来施行されている、肺静脈 左房接合部への焼灼による肺静脈電気的隔離術のみでは不十分であり、新しい治療法の開発が必要な状況である。

## 2. 研究の目的

近年、心臓周囲脂肪および心房内低電位領域が、心房細動の維持および持続する成因に関与すると考えられている。さらに大動脈冠尖部、下行大動脈、椎骨等の直接左心房に接する心臓外構造物が心房細動の維持や左房の局所電氣的リモデリングに関与する基質として報告されている。それらカテーテルアブレーションの術前・術中時に同定し、治療標的とした際の急性期および慢性期の治療効果を検討することは重要である。

本研究の目的は 2 つある。持続性心房細動症例の不整脈基質の空間的・電気生理学的特性を同定すること、同部位を標的としたカテーテルアブレーションの急性効果および慢性期効果を検討することである。

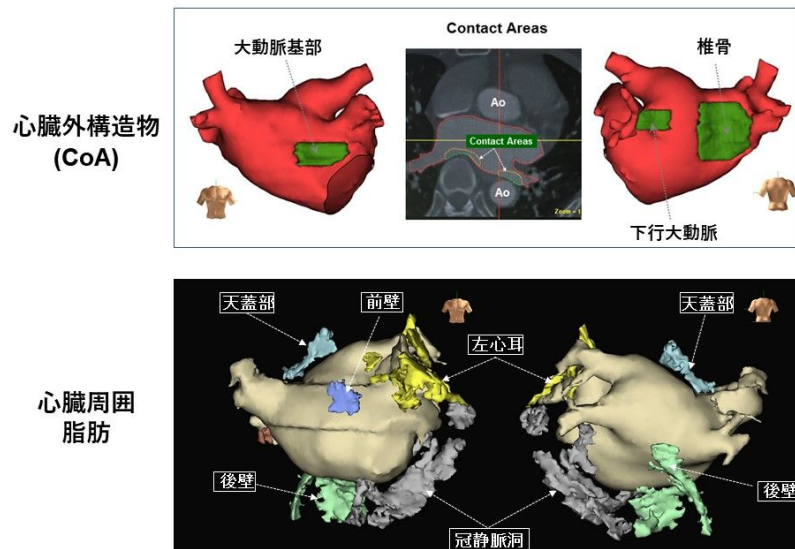
## 3. 研究の方法

### (1) 心臓 CT による心臓周囲脂肪の抽出と心臓外部からの接着部位の同定

経皮的な心筋焼灼術を行った 60 例の持続性心房細動患者が対象。術前に左房造影 CT を施行し、左房に近接する心臓周囲脂肪を抽出 (図 1 下段) 次に左房の形態と左房への圧迫が疑われる部位を特定、左房 3D 画像内で作成し contact area (CoA) と定義した (図 1 上段)。CoA は大動脈弁基部、椎骨、下行大動脈によるものに分類した。

図 1

左心房に近接する心臓外構造物 (CoA) と心臓周囲脂肪



### (2) 術中評価

#### 左心房内低電位領域解析

Brockenbrough アプローチによる左心房へのアクセス確保後、体外式除細動を施行した。3D マッピングシステムを用い、洞調律下に左心房の低電位領域を解析・定量化した。0.5mV 以下を心房内低電位領域と設定し、左房内総面積の 10%以上を低電位領域あり群と定義した。

#### 心房内周波数解析

低電位領域解析後に心房頻回刺激にて心房細動を誘発し、左心房内に多極カテーテルを用いて周波数解析を施行する。他の心房記録部位 (冠静脈洞および左心耳) より 20%以上早い high-DF sites と同定し、マップ上に記録した。

### カテーテルアブレーション手技

2015年に報告された STAR AF II 試験で、持続性心房細動症例に対する心房内線状焼灼法や electrogram ガイドの追加アブレーションの効果が前向きに検討され、期待に反して追加焼灼の効果がなかったことが示された。また 2015 年より臨床使用可能となったクライオバルーンやホットバルーン等の新しいテクノロジーの台頭で、アブレーション手技を取り巻く環境が大きく変化した。そういった背景もあり、多点焼灼をコンセプトとした本プロトコルに参加できうる症例が予定より低下した。

一方、左房内低電位領域を標的とした持続性心房細動症例に対するアブレーションの臨床的有用性の報告がなされてきた背景もあり、患者不利益を避けるため、焼灼の対象を低電位領域あり群の低電位領域を指標に通電を施行した。通電前後に冠静脈洞内より記録された冠静脈洞内の心房電位(左房全体の興奮を反映する)を周波数解析し、その経時的变化および心房細動の停止様式を検討した。

### (3) 術後評価

術後 1 カ月、3 カ月、6 カ月、12 カ月時に、72 時間ホルター心電図とイベントレコーダーを用いて心房細動の再発の有無を調べる。再発は 30 秒以上持続する心房性不整脈と定義した。

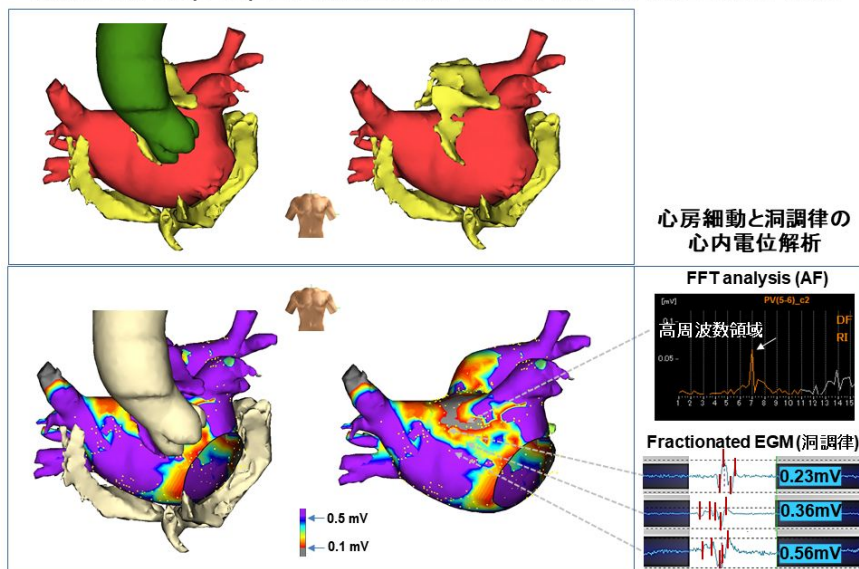
## 4. 研究成果

### (1) 術前および術中評価

60 例の持続性心房細動症例を検討した。洞調律下に左心房内マッピングでは、計 38 例(63%) に有意な低電位領域(左房内総面積の 10%以上)を認めた。38 例中心臓周囲脂肪は、左房天蓋部(35/38:92%)、前壁(30/38:79%)、後壁(17/38:45%)に高頻度に分布していた。また前壁(27/30 90%)および後壁(13/17:76%)の心臓周囲脂肪は CoA と空間的に近接し(図 2 上段)他の EAT 領域よりその容量(2.1 vs. 8.8ml,  $P < 0.01$ ) および心房電位波高(0.69 vs. 2.42mV,  $P < 0.01$ )は有意に低値を呈した(図 1 下段および図 2 下段)。さらに心房細動のドライバーと考えられている高周波数を有する high-DF sites ( $6.6 \pm 0.5$  Hz)は、前後壁の CoA およびそれと隣接する心臓周囲脂肪に近接して存在する傾向があった。

図 2

心臓外構造物(CoA)と心臓周囲脂肪、左房内低電位領域の空間的近接性

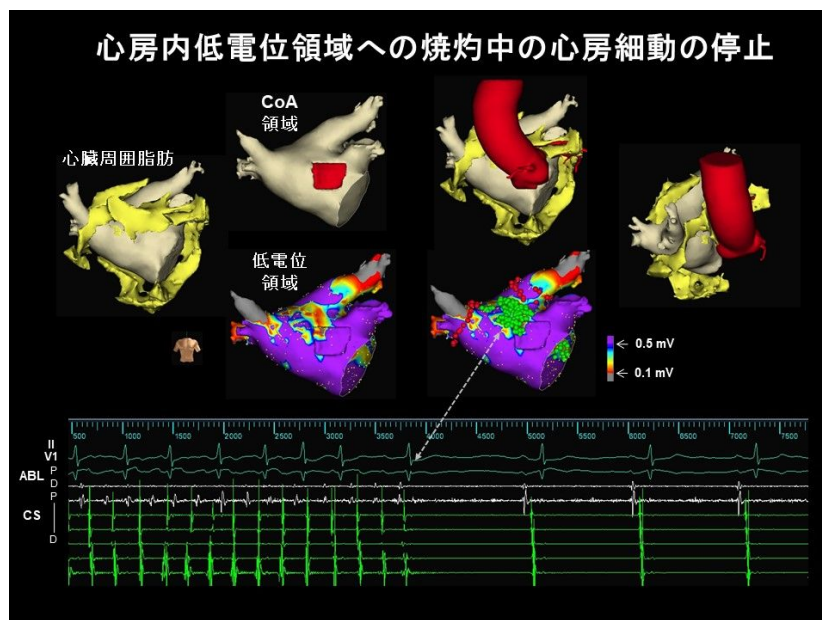


### (2) カテーテルアブレーションによる急性効果

カテーテルアブレーションによる通電は全例にまず肺静脈隔離術を施行、その後 CoA 領域を含む左房内低電位領域へ追加焼灼を施行した。当初は高周波領域を標的とした point by point による通電を予定していた。しかしながら、先述したように、持続性心房細動に対するカテーテル治

療のストラテジーの大きな変遷があった。そのため我々は患者利益を最優先し、左房内低電位領域を有する症例にのみ、高周波領域を含む低電位領域を標的に追加通電を施行した。肺静脈隔離中は心房細動の停止は認めなかったが、前後壁を含む低電位領域への追加焼灼中に26%(10例)に心房細動の停止を認め(図3)た。心房細動の非停止症例群では、左房全体の興奮を反映する冠静脈洞電位周波数の有意な減少(6.0 vs. 5.4Hz,  $P < 0.001$ )を認めた。

図3



### (3) 術後評価

72時間ホルター解析では、18カ月で63%(24例)に非再発を確認した。近年の持続性心房細動の初回アブレーション後の非再発率は40-60%程度と報告されており、今回の臨床研究は十分な臨床的アウトカムを達成できたと考えられた。

今回我々は持続性心房細動アブレーションの新しい治療標的の空間・周波数的特性の検討をおこなった。左房内低電位領域は新たな治療標的部として近年注目され、いくつかの報告がなされてきた。本研究では術前の造影CTにより左心房への外部からの解剖学的接着範囲を推測しえた。また接着範囲(CoAと定義)は左心房内の低電位領域と強い関連性があり、低電位領域の形成に関与している可能性が示唆された。低電位領域形成のメカニズムは圧迫によるアポトーシスと繊維化、伸展活性化チャネル(stretch activated channel)が考えられ、心房内の伝導遅延や伝導変化をきたすと考えられた。一方、心臓周囲脂肪は左房局所の炎症との関与が指摘されている。局所炎症により障害を受けた心房内膜が異常興奮を呈し、異常心房局所電位や心房細動のドライバーと関連が指摘される高頻度心房興奮部位との関連が報告されている。当研究が示したように、心臓周囲脂肪とCoAが心臓外領域で空間的に近接し、さらに心臓内の低電位かつ高周波数領域の形成に関連することを見出した報告はこれまでなく、興味深い所見と考えられる。左房特定の領域で記録される低電位領域へのアブレーションは、心房細動の停止および徐拍化を引き起こし、新しい治療標的部としての可能性を示唆した。しかしながら今回の臨床研究における結果は、低電位領域が持続性心房細動の維持に関連することを支持する付加的情報にすぎず、また登録症例数が少ないことから、更なる検討を必要とする。繰り返すが、持続性心房細動症例に対するアブレーション治療に大きな変遷があり、通常のカテーテルによる肺静脈前庭部以外の追加焼灼の有効性が否定されてきた。今後、通電方法はバルーンテクノロジーを用いた治療法へと切り替え、症例を重ねて検討していく必要があると考える。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計3件)

Hori Y, Nakahara S, Nishiyama N, Fukuda R, Ukaji T, Sato H, Koshikawa Y, Inami S, Ishikawa T, Kobayashi S, Sakai Y, Taguchi I. Impact of low-voltage zones on the left atrial anterior wall

on the reduction in the left atrial appendage flow velocity in persistent atrial fibrillation patients. J Interv Card Electrophysiol. 2019 Mar 18. doi: 10.1007/s10840-019-00532-z. 査読有

Nakahara S, Hori Y, Nishiyama N, Okumura Y, Fukuda R, Kobayashi S, Komatsu T, Sakai Y, Taguchi I. Influence of the left atrial contact areas on fixed low-voltage zones during atrial fibrillation and sinus rhythm in persistent atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2017 Nov;28(11):1259-1268 査読有

Nakahara S, Yamaguchi T, Hori Y, Anjo N, Hayashi A, Kobayashi S, Komatsu T, Sakai Y, Fukui A, Tsuchiya T, Taguchi I. Spatial Relation Between Left Atrial Anatomical Contact Areas and Circular Activation in Persistent Atrial Fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2016 May;27(5):515-23 査読有

〔学会発表〕(計 3 件)

Nakahara S, Hori Y, Fukuda R, Taguchi I. Quantification of the Ablation Zone Demarcated by Pre-and-Postprocedural Ultra-high-resolution 3-Dimensional Mapping in Patients with Atrial Fibrillation Using a Radiofrequency Hot-Balloon System. Heart Rhythm Scientific Sessions 2018, Boston.

中原志朗、福田怜子、堀 裕一、西山直希、小松孝昭、小林さゆき、酒井良彦、田口 功  
持続性心房細動アブレーション症例における心外膜脂肪と心臓外構造物の空間的・電気生理学的特性の検討 第 65 回日本心臓病学会学術集会 2017 年 10 月 1 日、大阪

Nakahara S, Hori Y, Okumura Y, Anjo N, Nakamura H, Komatsu T, Kobayashi S, Sakai Y, Taguchi I. Spatial association between epicardial adipose tissue deposition and external structures contacting the left atrium: Importance of electrophysiologic substrates in persistent atrial fibrillation. The 81st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2017 年 3 月

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 0 件)

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：田口 功

ローマ字氏名： Taguchi Isao

所属研究機関名：獨協医科大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号(8桁)：80316570

研究分担者氏名：小松 孝昭

ローマ字氏名： Komatsu Takaaki

所属研究機関名：獨協医科大学

部局名：医学部

職名：講師

研究者番号(8桁)：10597537