

令和 2 年 5 月 18 日現在

機関番号：32665

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K15906

研究課題名(和文) 複雑系解析、深層学習を用いた心房細動の電気生理学的機序の解明

研究課題名(英文) Electrophysiological mechanism of atrial fibrillation

研究代表者

永嶋 孝一 (NAGASHIMA, Koichi)

日本大学・医学部・准教授

研究者番号：90753989

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)：心房細動(AF)中の肺静脈(PV)や左房(LA)の興奮における秩序の有無を、複雑系解析手法を用いてAF中の局所電位を解析した。肺静脈隔離術(PVI)を施行したAF65例に対し、AF下に各PVとLA本体の局所電位を記録し、自己相関関数(ACF)、フラクタル次元(FD)を算出した。PVI後にAFが停止する群(停止群)と、持続群の2群に分類した。停止群は発作性AFの割合が高く、左上下PV電位は周期的なACFである頻度が高かった。つまりPVIでAFが根治する群はPVから秩序的興奮がみられた。また停止群のLA前・後壁のFDは、持続群より低値であり、FDによりLAリモデリングの定量評価が可能と考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

AFが根治する群でのPV電位において、周期的なACFを示す頻度が高かったことから、ACFはAFの原因となっている高頻度興奮部位の特定に有効である可能性がある。PVIによってAFの根治しない患者において、肺静脈以外にも高頻度興奮部位があることが報告されている。そのような患者に対し、高頻度興奮部位の特定にACFは有用となる可能性がある。また、FDによりLAリモデリングの定量評価が可能と考えられる。そのため、PVI後の追加アブレーションの必要性の有無や、抗不整脈による後療法の選択にも有用な可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Atrial fibrillation (AF) mechanism has not been elucidated. We quantified the chaotic characteristics of AF using the local electrograms (EGMs). 65 AF cases underwent pulmonary vein isolation (PVI). The bipolar EGMs during AF of the 4 PVs and 3 sites of the left atrial (LA) body were recorded for 20 seconds before the PVI. AF was no longer sustained in 34 cases (group 1) and still sustained in 31 (group 2, n=31) after PVI. With the EGMs, chaos analyses including autocorrelation function (ACF) plots and the fractal dimension (FD) were performed. Group 1 more frequently showed regular ACF plots in the left superior and inferior PVs than group 2, suggestive of more organized PV activities in group 1. The FD values of LA body were lower in group 1 than group 2, suggesting less chaotic activity of LA body in group 1. The mean FD in 4PVs and LA body were correlated with LA volume. Regular ACF plots might reflect the focal AF driver, and the FD might indicate the LA remodeling.

研究分野：不整脈

キーワード：心房細動 カオス解析 自己相関関数 フラクタル次元

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本邦において高齢化は急速に進行しており、加齢に伴い増加する不整脈である心房細動は 100 万人を超えていると報告されている。心房細動は脳卒中の最大のリスク要因であり、心房細動を治療することは本邦の医療において重要な課題となっている。近年、心房細動に対する非薬物治療法(カテーテルアブレーション)として、肺静脈電氣的隔離術の有効性が確立され、2011 年に改訂された日本循環器学会による不整脈の非薬物治療ガイドラインでは、薬物治療抵抗性の有症候性発作性心房細動に対するアブレーションが class 1 として位置づけられている。これに付随して、様々な電気生理学的検討がなされ、心房細動の機序解明が進んでいる。我々も心外膜脂肪および左房周囲脂肪が心房細動と関連することを報告し(Circ J. 2011;75(11):2559-65)、また左房周囲脂肪と左房内の高頻度興奮領域の分布が一致することから、左房周囲脂肪は炎症性サイトカインの分泌や、脂肪内に存在する心臓周囲の副交感神経節刺激を通して、心房細動の発症に関わっているのではないかと報告している(Circ Arrhythm Electrophysiol. 2012 Aug 1;5(4):676-83)。しかしながら、心房細動を発症・維持する直接的な機序は明らかになっていない。近年、左房内を電氣的に興奮旋回する中心、つまりローターが心房細動を維持するのに重要な役割を担っていると報告されている(J Am Coll Cardiol. 2012 Aug 14;60(7):628-36)。しかしながら、そのローターを指標にしたアブレーションが心房細動を有意に停止させるとまでは至っていない。また高速フーリエ変換によりローター(Dominant frequency 領域)を検出する方法も報告されたが(Heart Rhythm. 2010 Sep;7(9):1255-62)、同部位のアブレーションの効果は疑問視されている。つまり心房細動の維持の機序、電気興奮機序は未だ全く解明されていないのが現状である。

2. 研究の目的

左房内電位を観察しても一見無秩序な興奮様相を示している。そこで我々は、複雑系解析や深層学習(ディープラーニング)やニューラルネットワークを用いた解析の手法により独創的に AF の発症・維持を解明し、従来と全く違った治療法を開発する。

3. 研究の方法

日本大学医学部附属板橋病院においてカテーテルアブレーションを行う心房細動患者 65 人に対し、本研究を施行する。通常のアブレーションの通り、抗不整脈薬を内服している場合、半減期の 5 倍以上の期間、アブレーション前に休薬する。電気生理学的検査およびアブレーションは以下の通りで行う。

- (1)デクスメトミジンによる静脈麻酔下に右内頸静脈から 6Fr シース、右大腿静脈に 8.5Fr と 8Fr のロングシース、左大腿静脈に 10Fr シース、左大腿動脈に 4Fr シースを挿入する。
- (2)心内エコーを用い、Brockenbrough 法でカテーテルを左房に留置する。
- (3)洞調律下で Ensite NavX precision (St. Jude Medical)もしくは CARTO3 (Biosense Webster) の 3 次元マッピングシステム、および多極マッピングカテーテル(A Focuss II, St. Jude Medical もしくは Pentaray, Biosense Webster)を使用し、左房の 3 次元 geometry を作成する。同時に電位情報を加えた 3 次元マップ(Voltage map)も作成する。なお、持続性心房細動症例は、心内に留置したカテーテルから除細動を行い、洞調律に復帰させる。
- (4)心房細動を誘発し、再度心房細動下で Voltage map を作成。その際に心房中隔、左房前壁、後壁、天蓋部、底部および各肺静脈内で各 10 秒間電位を記録する。
- (5)高周波、クライオバルーンもしくはホットバルーンで肺静脈隔離し、隔離後に再度心房細動を誘発する。誘発しても持続しない症例はそこで手技を終了とする。心房細動が持続した症例は、隔離前に電位を記録した各部位に再度カテーテルを配置し、各 10 秒間電位を記録する。
- (6)手技終了後、記録した各部位の電位を CSV ファイルで出力する。Mathematica (Wolfram)および複雑系解析プログラム(TAOS 研究所)を用いて各点の電位記録を解析し、フーリエ変換解析、フラクタル次元解析、自己相関関数や同時に記録した違ったポイントとの相互相関関数の算出を行う。また、深層学習(ディープラーニング)やニューラルネットワークも行い、心房細動の興奮機序を解明する。また、肺静脈隔離後に心房細動が持続する症例と停止する症例とを分け、その興奮機序の違いを解明する。さらに、持続した症例は上記と同様の方法で、肺静脈隔離後の心房細動の興奮機序を解明し、肺静脈隔離が心房に対して与えた効果を評価する。

4. 研究成果

PVI を施行した AF65 例(67 ± 10 歳、発作性 39 例)に対し、AF 下に各 PV と LA 前/後壁、左心耳の局所電位を 20 秒間記録し、自己相関関数(ACF)、フラクタル次元(FD)を算出した。ACF では、局所電位を時間 t だけ徐々にずらし、もとの波形との相似性を評価する。波形に規則性があると ACF も周期性を示し、カオスやランダムであると 0 へと収束する。FD は整数でなく次元が高値であるほど、カオス性が高いことを示す。

PVI 後の誘発で、すぐに AF が停止する群(停止群)と、持続群の 2 群に分類した。停止群は発作性 AF の割合が高かった(76% vs 24%, $P=0.005$)。停止群の左上 PV では持続群に比較し、周期的な ACF である頻度が高かった(図 1 左上[LSPV]: 32% vs 10%, $P=0.04$, 左下[LIPV]: 21% vs 0%, $P=0.01$)。つまり PVI により AF が根治する群は PV から秩序的興奮がみられ、持続群では見

られないことが示唆された。また停止群の LA 前・後壁の FD は、持続群より低値であった(前: 2.7 ± 0.3 vs 2.9 ± 0.5 , $P=0.04$, 後: 2.7 ± 0.4 vs 2.9 ± 0.4 , $P=0.02$)。また、全症例において 4PV の平均 FD 値 ($r=0.35$, $P=0.005$) と、LA 本体の平均 FD 値 ($r=0.25$, $P=0.04$) は、心エコー図での LA 容積と相関した(図 2)。このことから FD により LA リモデリングの定量評価が可能と考えられる。また、持続群でも PVI 前後で、LA 本体の周期的な ACF に変化した部位も存在し(前壁: 6% 35%, $P=0.01$, 左心耳: 3% 35%, $P=0.003$)、PVI 後の LA への追加焼灼の新たな可能性が示唆された。

AF が根治する群での PV 電位において、周期的な ACF を示す頻度が高かったことから、ACF は AF の原因となっている高頻度興奮部位の特定に有効である可能性がある。PVI によって AF の根治しない患者において、肺静脈以外にも高頻度興奮部位があることが報告されている。そのような患者に対し、高頻度興奮部位の特定に ACF は有用となる可能性がある。また、FD により LA リモデリングの定量評価が可能と考えられる。そのため、PVI 後の追加アブレーションの必要性の有無や、抗不整脈による後療法を選択にも有用な可能性がある。

第 83 回日本循環器学会で口述報告し、現在論文を作成中である。

図 1 発作性心房細動(PAF: 肺静脈隔離[PVI]後に AF は停止した)症例と持続性心房細動(PEF: PVI 後に AF は持続した)における、自己相関関数(ACF)とフラクタル次元(FD) LSPV: 左上肺静脈、LIPV: 左下肺静脈、RSPV: 右上肺静脈、RIPV: 右下肺静脈、LA: 左房、posterior: 後壁、

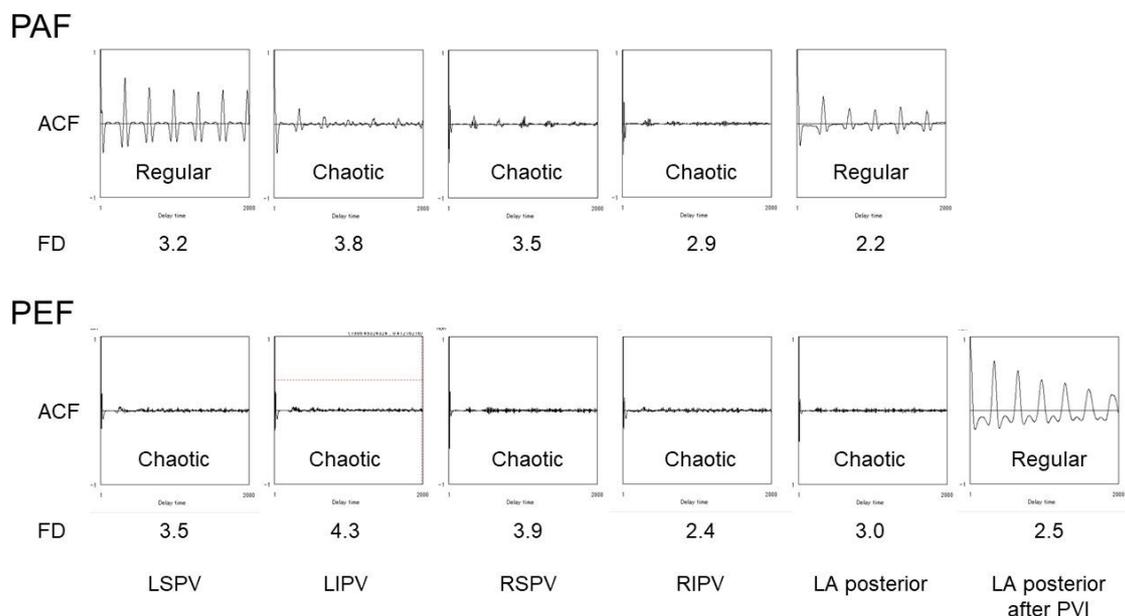
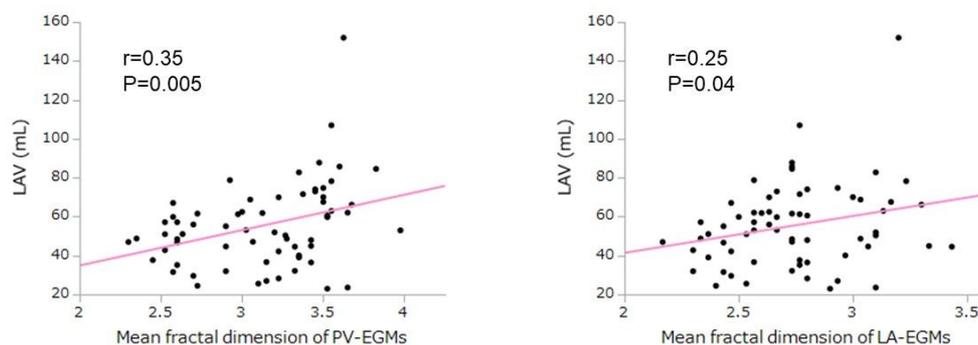


図 2 4 肺静脈(PV)のおよび左房本体(LA)のフラクタル次元数(FD)と、左房容積(LAV)の相関



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 永嶋孝一
2. 発表標題 The Computation of Atrial Fibrillation Chaos Characteristics Based on Local Electrograms of Pulmonary Veins
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----