

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08487

研究課題名(和文)超高密度マッピングによる術後心房頻拍の機序解明と治療への応用

研究課題名(英文)Ultra-high resolution mapping of atrial tachycardia

研究代表者

宮崎 晋介(MIYAZAKI, SHINSUKE)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附講座准教授

研究者番号：60787711

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)：超高密度マッピングシステムを用いて心房頻拍のマッピングを行い、以下を解明した。1) 僧帽弁周囲を巡回する心房頻拍を4群に分類し、その機序・適切な治療方法を明らかにした。2) 左房前壁に回路が限局する心房頻拍の機序と治療方法を明らかにした。3) 左房側壁に回路を有する心房頻拍は心外膜側を回路とする頻拍、左房リッジを回路とする頻拍、その他の部位に遅延伝導がある頻拍に分類できることを明らかにした。4) 左房天蓋部を巡回する心房頻拍を4群に分類し、その機序・適切な治療方法を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心房頻拍は規則正しい調律の頻拍で、抗不整脈薬による治療が難しく、症状が強いためカテーテルアブレーション治療の良い適応である。しかし、従来のマッピングシステムではマッピングの精度が低く、正確な回路を同定することは困難であった。また、心内膜のみならず心外膜を回路とする頻拍も報告されており治療が難しいことも知られていた。今回我々は、超高密度マッピングシステムとマーシャル静脈に挿入可能な微小電極を用いることにより、日常臨床で遭遇する頻度の高い心房頻拍の機序と治療方法を確立することに成功した。今後心房頻拍の治療成績の向上が期待される。

研究成果の概要(英文)：We found the following four findings based on the results of the ultra-high resolution mapping of atrial tachycardias. 1) The mechanisms and treatment strategy of peri-mitral atrial tachycardias. 2) The mechanisms and treatment strategy of atrial tachycardias localized in the left atrial anterior wall. 3) The atrial tachycardias related to lateral left atrium were classified into the atrial tachycardias via epicardial connection, atrial tachycardias via left atrial ridge, and the other atrial tachycardias. 4) The mechanisms and treatment strategy of roof dependent atrial tachycardias.

研究分野：カテーテルアブレーション

キーワード：心房頻拍 マッピング カテーテルアブレーション 超高密度マッピング 心外膜

## 1. 研究開始当初の背景

2050年の日本の心房細動有病者は100万人を越えると予想されており、心房細動の合併は脳梗塞・全身性塞栓症・心不全リスクを上昇させ、死亡率を増加させるため、医療経済上、重要な問題である。1998年にボルドー大学のHaissaguerreらが心房細動に対する肺静脈隔離術を報告(NEJM 1998)して以来、この20年間で心房細動に対するカテーテル心筋焼灼術(アブレーション)は飛躍的に進歩・普及した。さらに近年の前向き多施設研究により心房細動アブレーションによる心不全・脳梗塞の減少・生命予後改善効果も報告され、日本ではすでに年間50,000人以上がこの治療を受ける時代となっている。一方、中等度以上の僧帽弁膜症に合併した心房細動に対する治療は、外科的弁修復手術を行った上で、心房細動に対する治療としてメイズ手術が行われる。これは両心房に切開、または線状焼灼を行うことによって心房細動を治療する方法である。

心房細動アブレーション後の20-30%に再発を認めることはよく知られているが、再発の形態には心房細動と心房頻拍があり、後者は薬物抵抗性で再入院となることが多い。また心臓外科術後には術後早期～数年してから心房頻拍による再発を認めることが多く、外科切開線の影響でその機序は複雑であり治療に難渋することが多かった。これら術後心房頻拍症例では、広範な心筋障害による低電位のため従来のマッピングシステムでは機序の全容解明が困難であり、再発や合併症が多かった。また難治例の中には心内膜側からの焼灼では停止しない心房頻拍もあり、心外膜を回路に含むと推測されてきた。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は心房細動アブレーション治療後、および心臓外科手術後に起こる心房頻拍、心外膜側を回路に含む難治性心房頻拍の回路の全容を明らかにし、その至適治療方法を確立することである。これにより術後難治性心房頻拍症の治療成功率が大きく改善し、これに伴う頻脈・心不全による再入院を大幅に減少させることが期待される。

## 3. 研究の方法

心房頻拍回路の同定には頻拍中の心内電位からそのactivationを解析した上で、エントレイメントペーシング法を用いて電気生理学的に回路を同定する必要がある。しかし、術後心房頻拍症例の多くは既存の心筋障害や以前の治療による心筋障害によって電位波高が小さく(低電位)、従来の電極長1.0-4.0mmのマッピングカテーテルによる心房あたり500-1000ポイントの電位解析では不十分であった。近年の研究により、低電位領域では電極が小さく、電極間距離が短いカテーテルを用いた方が正確な局所電位を取得できることが判明している。我々は64極の微小電極(電極サイズ0.9×0.45mm, 電極面積0.4mm<sup>2</sup>)を備えた、多極同時マッピングが可能なバスケット型カテーテルにより心房あたり10000ポイントの電位を取得し、電気生理学的解析を行うことで術後心房頻拍の回路の全容解明を行う。

具体的には全例、心房頻拍中に超高密度activationマッピング(各心房につき10,000ポイント以上)の単極・双極電位を取得することで頻拍回路を推定する。同時に電位波高(voltage mapping)から、心筋障害部位を明らかにする。エントレイメントペーシングを併用して必須緩徐伝導路部位を同定し、同部位への焼灼で頻拍が停止することで診断の精度を確認する。これらにより回路の詳細が明らかになる。また、左房側壁を回路に持つ頻拍はMarshall静脈に細い1.8Frenchの専用カテーテルを挿入しマッピングを行う。Marshall静脈内から直接電位を記録し、電気生理学的検査を行うことで心外膜が回路の一部である頻拍を同定する。

## 4. 研究成果

主に以下の4つの研究成果を得た。

1)僧帽弁周囲を巡回する心房頻拍(以下PMATと略す)について。32のPMATを解析し、これらを過去にカテーテルアブレーション既往のないA群6例、アブレーションで線状焼灼の既往のあるB群10例、アブレーション歴があるが線状焼灼既往のないC群11例、外科術後のD群5例に分類した。A・C群は遅延伝導部位を左房前壁中隔に認め、B群は過去の線状焼灼部位の伝導再開が遅延伝導の原因であった。A群は高齢であり伝導障害の原因は加齢に伴うものと考えられ前壁中隔への線状焼灼で治療に成功、B群は医原性であり遅延伝導部位への通電で治療に成功した。20ヶ月のフォローアップ期間で90.3%の患者は再発を認めなかった。本研究は高密度マッピングによりPMATの機序・適切な治療方法を明らかにした(Heart Rhythm 2021;18:189-198)。

2)左房前壁に回路が局限する心房頻拍(LAAWAT)について。7のLAAWATを詳細に解析し、全例において前壁中隔に低電位領域を認めた。遅延伝導は低電位部位内部のみでなく、正常・低電位部位の境界にも認め、頻拍周期は266ms、回路長は8.7±2.1cm、伝導速度は30.4±3.7cm/sであった。また2つの頻拍は機能的伝導障害が回路の成立に関わっていた。頻拍回路の遮断で全ての頻拍の治療に成功した。14ヶ月のフォローアップ期間で全例再発を認めなかった。本研究はLAAWATの回路の詳細・機序を超高密度マッピングで明らかにした(J Cardiovasc Electrophysiol.

2021;32:1305-1319.)。

3)左房側壁に心房頻拍(AT)の回路を有する 28 症例を解析した。18AT は後側壁に回路を有し、うち 14AT は僧帽弁輪峡部を巡回、3AT は小さいリエントリー、1AT は巣状 AT であり全例治療に施行し、27 ヶ月で再発を認めなかった。一方 10AT は左房リッジまたはマーシャル束の関与した AT であり、可能な症例ではマーシャル静脈にマッピングカテーテルを挿入し精査を行い、3AT はリッジ関連 AT、3AT はマーシャル束関連 AT、1AT は左上大静脈関連 AT と判明した。いずれも左房とマーシャル束接合部がイスマスであり同部位への通電で治療に成功した。2AT はイスマスはリッジ外で、1AT はリッジ内の小さいリエントリーでありいずれも治療に成功し、12 ヶ月で再発を認めなかった。上記より超高密度マッピングおよびマーシャル静脈の微小電極によるマッピングの有用性を証明した(Miyazaki, et al. J Am Heart Assoc. 2021;10:e022384.)。

4)左房天蓋部を巡回する 22AT を解析した。3AT はアブレーション既往なく、13AT は左房天蓋部アブレーション既往あり、4AT はアブレーション既往はあるが天蓋部焼灼の既往なし、2AT は外科術後であった。平均頻拍周期は 244ms であり、イスマスを 18AT は天蓋部、6AT は前壁、2AT は後壁に認めた。術中にその他 20AT を認め追加治療を要したが、全例において天蓋部ブロックライン作成に成功した。14 ヶ月のフォローで初回治療後 81%、2 回治療後 90.5%は再発を認めなかった。上記より超高密度マッピングによる頻拍回路とイスマスの同定が高い治療成功率に結びつくことを示した(Miyazaki, et al. BMC Cardiovasc Disord. 2022;22:57)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Miyazaki S, Hasegawa K, Yamao K, Ishikawa E, Mukai M, Aoyama D, Nodera M, Yamaguchi J, Shiomi Y, Tama N, Ikeda H, Fukuoka Y, Ishida K, Uzui H, Iesaka Y, Tada H.	4. 巻 18
2. 論文標題 Mapping and ablation of clinical spontaneous perimitral atrial tachycardias using an ultra-high-resolution mapping system	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heart Rhythm	6. 最初と最後の頁 189-198
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.hrthm.2020.09.016.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Miyazaki S, Hasegawa K, Ishikawa E, Mukai M, Aoyama D, Nodera M, Yamaguchi J, Shiomi Y, Tama N, Ikeda H, Fukuoka Y, Ishida K, Uzui H, Tada H.	4. 巻 -
2. 論文標題 The mechanisms of left septal and anterior wall reentrant atrial tachycardias analyzed with ultrahigh resolution mapping: The role of functional block in the circuit	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Cardiovasc Electrophysiol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jce.14983.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Miyazaki S, Hasegawa K, Yamao K, Mukai M, Aoyama D, Sekihara T, Nodera M, Eguchi T, Iesaka Y, Tada H.	4. 巻 10
2. 論文標題 High-Resolution Mapping and Ablation of Atrial Tachycardias Involving the Lateral Left Atrium.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Am Heart Assoc	6. 最初と最後の頁 e022384.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/JAHA.121.022384	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Miyazaki S, Hasegawa K, Yamao K, Ishikawa E, Mukai M, Aoyama D, Nodera M, Yamaguchi J, Shiomi Y, Tama N, Ikeda H, Fukuoka Y, Ishida K, Uzui H, Iesaka Y, Tada H	4. 巻 22
2. 論文標題 Mapping and ablation of left atrial roof-dependent tachycardias using an ultra-high resolution mapping system	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Cardiovasc Disord	6. 最初と最後の頁 57
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12872-022-02505-z.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究 分 担 者	長谷川 奏恵  (HASEGAWA KANAE)  (20770358)	福井大学・学術研究院医学系部門・助教   (13401)	
研究 分 担 者	青山 大雪  (AOYAMA DAISETSU)  (40836805)	福井大学・学術研究院医学系部門・特命助教   (13401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------