

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17530

研究課題名（和文）Fontan術後の突然死高リスク患者における電気生理学的特性の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the electrophysiological characteristics in high risk patients for sudden death after Fontan operation

研究代表者

坂本 和生（Sakamoto, Kazuo）

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：80722363

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：成人先天性心疾患（ACHD）の最重症疾患群の1つであるFontan手術後患者の突然死のリスク層別化を行った。ホルター心電図に関する検討では、右心房-肺動脈結合法やLateral tunnel法は心外導管法に比して上室性不整脈の発生率が有意に高かったものの心室性不整脈のそれには差がなかった。Fontan術後患者においても他ACHD患者と同様に上室性不整脈が致死性不整脈・心不全と関連し突然死に影響する可能性が示唆された。今後、本研究成果を踏まえて、心臓カテーテル検査による電気生理学的所見と予後情報を蓄積することでFontan術式と不整脈様式が突然死に与える影響を明らかにすることを目指す。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Fontan患者において、これまでの限られた突然死リスクのみではなく、手術術式と不整脈の種類や出現様式に関する解析から突然死の高リスク因子を検討したことは、成人後の先天性心疾患患者のより良い治療方針決定に貢献できる。また、本研究結果から突然死の病態へ迫ることで長期的な予後を考慮した幼少期からの治療戦略の策定に寄与し得る。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to stratify the risk of sudden death in postoperative Fontan patients, one of the most severe disease groups of adult congenital heart disease (ACHD). I accumulated data on electrophysiological characteristics in patients at high risk for sudden death, which will lead to a better understanding of the pathogenesis of sudden death. According to the analysis of holter ECG, atriopulmonary connection (APC) and lateral tunnel (LT) had a significantly higher incidence of supraventricular arrhythmias compared to the epicardial conduit (EC), however, there was no difference in the incidence of ventricular arrhythmias. This study suggested that the different procedures of Fontan operation may have an impact on sudden death in ACHD patients. Furthermore, the accumulation of electrophysiological findings from cardiac catheterization studies may be useful to elucidate the high risk Fontan patients for sudden death.

研究分野：循環器内科学

キーワード：成人先天性心疾患 Fontan手術 上室性不整脈 心室性不整脈

## 1. 研究開始当初の背景

- (1) 心臓外科手術の進歩により、先天性心疾患患者の多くが成人期まで生存可能になり患者数は劇的に増加している。最重症の単心室症に対する姑息手術である Fontan 手術後の患者も 90%以上が成人となっている。しかし成人後の Fontan 患者の予後は不良であり、その予後改善は社会的なニーズが高い。
- (2) Fontan 患者の生命予後の改善と共に多くの遠隔期合併症が報告されており、そのひとつに突然死がある。最近の報告では死亡原因の 24%が突然死であったとされている。近年の術式の発展や適正な心不全管理によって突然死の減少が期待されたが、突然死の発生頻度は変わっていない。この理由として、突然死を来す致死性不整脈の病態生理に関する理解が不十分であることが挙げられる。
- (3) 突然死の危険因子としては、上室性頻拍の既往、静脈圧高値、右心房-肺動脈結合 (APC) 手術等が報告されているものの、いずれも病歴や血行動態に基づいた解析に留まり、突然死を来す致死性不整脈の病態生理に言及したものはない。観察研究等からの患者背景に基づいたリスク層別化は受動的な側面が強く、2 次予防としてのアプローチとならざるを得ない。そこで、突然死リスクが高いとされる患者において、更なる能動的な評価で突然死の危険性を層別化できれば、1 次予防を目的としたアプローチが可能となる。
- (4) 心疾患を有する一般成人において、心室筋傷害の重症度は突然死の確立された予測因子である。何らかの原因で傷害を受けた心室筋が不整脈基質を形成し、期外収縮や頻拍から致死性不整脈へ移行する。単心室である Fontan 患者は、慢性的に肺血管抵抗が上昇していることが多く、心室にとって過剰な前負荷が生じにくい独特の循環動態を呈する。そのため後天性心疾患の大半を占める左心不全と比較して、心室の電気生理学的特性や心室不整脈の発生様式が異なる可能性がある。近年、傷害心筋の定量評価においては心臓 MRI が頻用されるが、徐脈性不整脈の合併が多い Fontan 患者においては、心外膜電極 (MRI 非対応) を用いたペースメーカー植込み後である場合も多く、心臓 MRI による評価が不能な患者が少なからずいる。一方、最近の心臓電気生理学分野では、3D マッピングシステムの進歩により、電極カテーテルを用いた直接的な局所電位記録により心筋傷害の程度を評価できるようになった。Fontan 患者の単心室においても、心臓カテーテルを用いた電気生理学的検査によりその電気生理学的特性を明らかにし、傷害心筋の定量評価を行うことが可能となった。
- (5) 一般的な成人心疾患において、心停止蘇生後患者や突然死の高リスク患者に対して植込み型除細動器が適応となる。しかし、Fontan 患者においては通常の静脈アプローチが選択できないため治療手段に限界があった。そのような背景の中、最近には皮下植込み型除細動器が実用化され、Fontan 患者での有効性も報告されている (Moore, et al., Circ AE, 2016)。つまり、新たなデバイス普及により治療方法の選択肢が広がったことで、今まで以上に突然死のリスク評価が重要となったと言える。

## 2. 研究の目的

- (1) Fontan 患者に対して心臓カテーテルを用いた電気生理学的検査を行うことで、突然死の高リスク患者における電気生理学的特性 (不整脈基質を含む) を明らかにし、Fontan 患者における能動的な突然死リスク評価法を確立する。
- (2) 突然死と電気生理学的特徴に関する基礎データを蓄積し、突然死の病態解明および既知のリスク因子と組み合わせた長期的な突然死予測モデルの構築や新たな治療戦略の開発を行う。

## 3. 研究の方法

- (1) まず当院の成人先天性心疾患外来に通院中の Fontan 手術後の患者において、電子カルテから年齢、性別、身長、体重、心疾患診断名、心疾患の手術歴、既往歴、内服薬といった基礎情報の取得を行う。さらに自覚症状の問診と、これまでに施行した非侵襲的な検査の解析を行う。具体的には、12 誘導心電図での調律・心拍数・波形、ホルター心電図での総拍数・上室性不整脈の有無・心室性不整脈の有無、心臓 MRI での体心室駆出率と不整脈基質とな

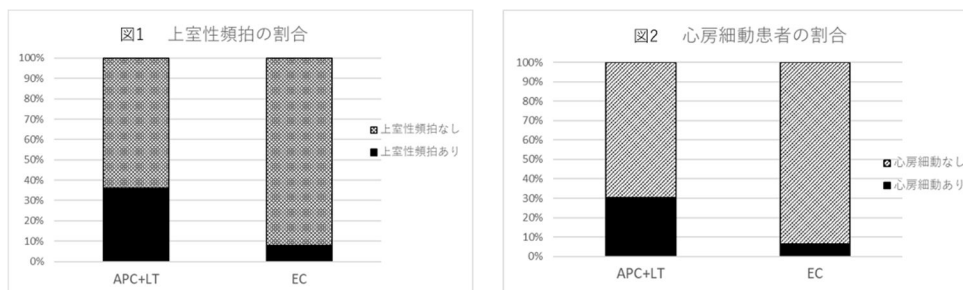
りうる遅延造影があるかどうかを解析し、患者背景に基づいたリスク層別化を行う。

- (2) 血行動態評価が必要等の何らかの理由で心臓カテーテル検査を行う患者について、心臓電気生理検査を行う。電気生理検査用の電極カテーテルを挿入し心房-His 束-心室間の伝導を確認後、心尖部および心室流出路にてプログラム刺激(心室期外刺激、頻回刺激)を行い、心室頻拍の誘発性を確認する。また、頻拍誘発時の血行動態の変化も記録する。さらに、3Dマッピングシステムを用いて局所電位波高のマップを作製し、傷害心筋の定量化および潜在的な不整脈回路の同定を行う。
- (3) Fontan 患者において臨床背景と電気生理学的特性の関係性を明らかにする。突然死の危険因子として過去に報告されている、上室性頻拍の既往・静脈圧高値・APC 手術のいずれかを有する患者での電気生理学的特性の違いを検証する。

#### 4. 研究成果

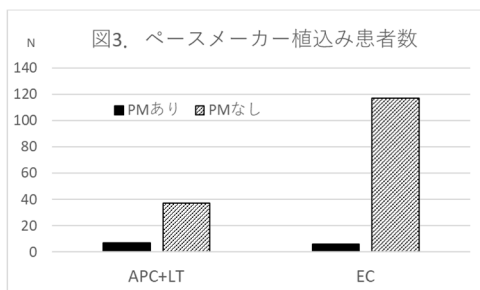
- (1) 当院成人先天性心疾患外来に通院中もしくは通院歴のある Fontan 患者を対象に解析を行った。セカンドオピニオンのため当院で検査を施行していない患者や病歴の詳細が不明な患者などを除外した 187 名のうち 8 名が経過中に死亡しており、8 名中 3 名は突然死であった。
- (2) Fontan 手術の術式の違い  
主な Fontan 手術である Atriopulmonary connection (APC)、Lateral tunnel (LT)、extracardiac (EC) total cavopulmonary connection において、上室性頻拍、期外収縮、新規デバイス植え込みの発生率を解析した。APC、LT、EC はそれぞれ 6 名(3.2%)、41 名(21.9%)、140 名(74.9%)であった。APC および LT は初期の術式であり現在は EC が主流となっていることから、APC+LT と EC の 2 群間で解析を行った。

心房細動・心房頻拍や発作性上室性頻拍も含めた上室性頻拍の発生割合は、APC+LT 群で EC 群に比べ有意に高かった(36.2% vs 8.0%,  $p < 0.01$ ) (図 1)。さらに、心房細動についても、APC+LT 群で EC 群に比べて有意に多く出現していた(30.4% vs 6.3%,  $p < 0.01$ ) (図 2)。



心房期外収縮は APC+LT 群で有意に多くみられたが(3.0% vs 0.2%,  $p < 0.05$ )、心室期外収縮は APC+LT 群と EC 群に差はなかった。

新規永久ペースメーカー植え込み症例は、APC+LT 群で有意に多かった(15.9% vs 4.9%,  $p < 0.05$ )。EC 群では、QT 延長による torsades de points のため植え込み型除細動器を要した症例を 1 例認めた。



- (3) 今後の展開  
最終的な目標である、心臓カテーテルを用いた電気生理学的検査による突然死のリスク評

価は検証できていないが、世界的に Fontan 手術後の不整脈イベントの発生率を分析した研究はごくわずかである中、APC や LT の Fontan 手術では心房期外収縮の頻度が多く将来的な上室性頻拍につながることを示した点においては、一定の研究成果が得られたと考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Kazuo Sakamoto, Susumu Takase, Yasushi Mukai, Shunsuke Kawai, Kazuhiro Nagaoka, Shujiro Inoue, Daisuke Yakabe, Takahiro Watanabe, Akiko Chishaki, Hiroyuki Tsutsui |
| 2. 発表標題<br>The impact of stepwise intervention of catheter ablation and transcatheter closure for atrial septal defect patients complicated with atrial fibrillation          |
| 3. 学会等名<br>APHRS2019 12th Asioa Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>坂本和生, 向井靖, 高瀬進, 長岡和宏, 河合俊輔, 矢加部大輔, 井上修二郎, 渡邊高德, 坂本一郎, 石北綾子, 梅本真太郎, 樽木晶子, 筒井裕之 |
| 2. 発表標題<br>心房中隔欠損症に合併した心房細動に対するカテーテルアブレーションの心負荷軽減効果                                      |
| 3. 学会等名<br>第22回日本成人先天性心疾患学会  |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>長山友美, 坂本和生, 高瀬進, 坂本一郎, 西崎晶子, 柿野貴盛, 横山弘毅, 渡部僚, 筒井裕之                          |
| 2. 発表標題<br>Arrhythmias in complicated congenital heart diseases after Fontan operation |
| 3. 学会等名<br>第69回日本不整脈心電学会学術大会   |
| 4. 発表年<br>2023年  |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

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

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|