

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08495

研究課題名(和文)心房細動の周波数解析とローターの停留機序の解明による新たな標的の開発の臨床応用

研究課題名(英文) Development of new targeted substrate for ablation based on dominant frequency and rotor analysis in persistent atrial fibrillation

研究代表者

熊谷 浩司 (KUMAGAI, Koji)

東北医科薬科大学・医学部・教授

研究者番号：30400328

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：持続性心房細動における肺静脈隔離後の左心房内低電位領域の割合は、左房拡大にもかかわらず実際は軽度であった。再発群と非再発群間で、最大高周波数の値に有意差を認めなかった。低電位領域は、中隔、前壁、下壁に多く認めた。心房細動の駆動源である渦巻き型旋回興奮波(ローター)の出現頻度については、持続性心房細動において肺静脈隔離後も多く認めたが、再発・非再発群で有意差を認めなかった。領域の割合は軽度であるが、低電位領域と、その高周波数部位とのoverlap部位が、再発・非再発群で有意差を認めた。心房の傷害心筋・繊維化における高周波数部位が心房細動の駆動源を表すと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

発作性心房細動に対するカテーテルアブレーションの有効性は、すでに確立されているが、持続性心房細動に対しては未だ確立していない。肺静脈隔離後、心房細動基質に対する有効な追加すべき修飾法が明らかでないからである。本研究にて、肺静脈隔離後の低電位領域の割合は軽度であるが、低電位領域と、その高周波数部位とのoverlap部位が至適焼灼部位の候補であった。心房の傷害心筋・繊維化における高周波数部位が心房細動の駆動源を表すと考えられ、アブレーションの新しい標的となるかもしれない。

研究成果の概要(英文)：The proportion of low voltage areas (LVAs) in the left atrium (LA) after pulmonary vein isolation (PVI) in persistent atrial fibrillation (AF) was actually mild despite LA enlargement. There were no significant differences in maximum high dominant frequency values between the recurrent and non-recurrent groups. LVAs were mostly found in the septum, anterior and inferior wall in LA. The frequency of rotors, which were the driving force of AF, was still high even after PVI in persistent AF, but there was no significant difference between the recurrent and non-recurrent groups. Finally, there was a significant difference between both groups in the LVAs and the overlap area between LVAs and high dominant frequency. The high dominant frequency sites in the injured myocardium and fibrosis of the LA may reflect the potential drivers of AF.

研究分野：arrhythmia

キーワード：持続性心房細動 心房内低電位領域 高周波数部位 渦巻き型旋回興奮波 肺静脈隔離

1. 研究開始当初の背景

(1) この研究の一般的な背景

発作性心房細動アブレーションの成績は近年良好であるが、心房リモデリングによる左房および肺静脈の基部の解剖学的構築の変化により、持続性心房細動に対してはその効果にも限界がある。このため、肺静脈隔離に加えて解剖学的線状アブレーションや心房細動基質部位の焼灼の有効性が報告されたが、最近では、持続性心房細動に対して肺静脈隔離に付加される基質修飾アブレーションはどれも効果が乏しいと報告されている。

(2) 私たちのこれまでの研究成果

周波数解析による高周波数部位を同定

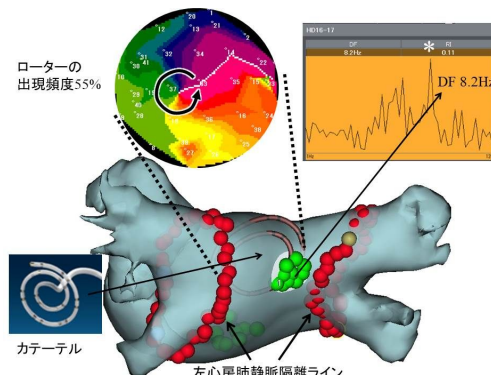
私達不整脈グループは周波数解析により、心房細動の駆動源と考えられる高周波数部位 (high-DF) を同定し焼灼する心筋焼灼術を開発してきた (Kumagai K, et al. JCE.2012, J Cardiol. 2016)。その特徴はテララモードであるため焼灼部位が少なく、術後心房頻拍が非常に少ないことである。次いで、心房細動の再発率は、持続歴 5 年以内の持続性心房細動において少ないが、5 年以上では、心房筋のリモデリングが進行するため有効性が低下する。

高周波数部位は低電位領域に多い

持続性心房細動において、心房内を電位波高マッピングすると、健常心筋より、傷害心筋や繊維化を表す低電位領域に多く高周波数部位 (high-DF) 部が存在し、焼灼により再発が有意に少ないことも本年私たちは報告した (Kumagai K, et al. JCE.2019)。

2. 研究の目的

本研究では、次の 4 つの研究により持続性心房細動において高周波数部位 (high-DF) 部でのローターの機序を解明する (右図)。さらに、心房内低電位領域における傷害心筋・繊維化とローターの停留機序を解明し、持続性心房細動の新たな治療法の開発へ臨床的応用を目指す。



(1) 高周波数部位 (high-DF) 部でのローターの出現頻度とその機序

(2) 心房内低電位領域の正確な評価

(3) 遅延ガドリニウム造影 MRI と剖検組織標本による心房の傷害心筋・繊維化の解析

(4) 心房の傷害心筋・繊維化におけるローターの停留機序の解明

3. 研究の方法

(1) 高周波数部位 (high-DF) 部でのローターの出現頻度とその機序

私たちは周波数解析により、ローターの出現頻度が高いと予想される高周波数部位 (high-DF) 部を同定し焼灼する心筋焼灼術を開発してきた。本研究では、オンライン・リアルタイム不整脈映像化システムを使用し、心房細動中の高周波数部位 (high-DF) 部のローターの出現頻度を解析し有意な high-DF 部を選択する。

(2) 心房内低電位領域の正確な評価

心房細動の持続には、低電位領域が大きく関与していることが分かってきたが、左心房における電位マッピングでは、必ずしも異常心筋を表しているかどうかは不明である。一般的なマッピングカテーテルでは、電位方向に対する電極の位置関係や、カテーテルの接触圧に左右されるからである。本研究では、電位方向に非依存性であるマッピングカテーテルにて心房内低電位領域を正確に評価する。

(3) 造影 MRI と剖検組織標本による心房の傷害心筋・繊維化の同定

本研究では、遅延ガドリニウム造影 MRI と剖検組織標本により心房の障害心筋や繊維化を同定し、マッピングによって得られた心房内低電位領域の分布との相違を解明する。

(4) 心房の傷害心筋・繊維化におけるローターの停留機序の解明

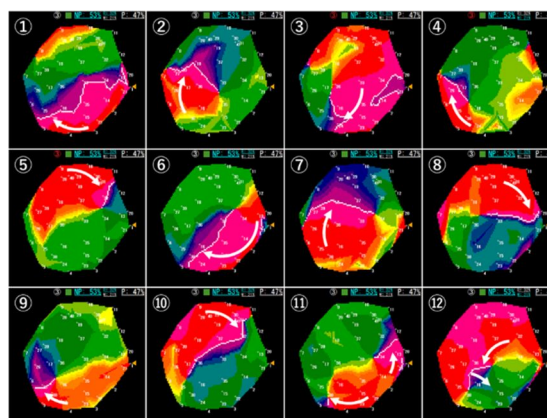
遅延ガドリニウム造影 MRI とオンライン・リアルタイム不整脈映像化システムを使用し、心房の

傷害心筋・繊維化とローターの停留機序を解明する。

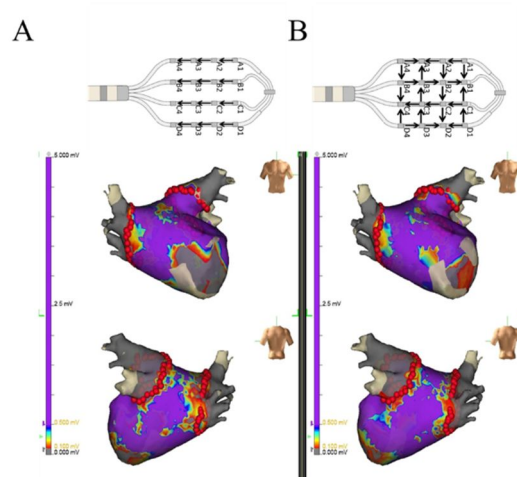
4. 研究成果

(1) 最近では、心房細動の駆動源である渦巻き型巡回興奮波(ローター)が注目されており、オンライン・リアルタイム不整脈映像化システムによりローターの動きの可視化が可能となった。右図では、ローターが3回転していることがわかる。同部位の最大高周波数の値は、7.2Hzであった。

しかし、心房細動再発群と非再発群間で、最大高周波数の値と、渦巻き型巡回興奮波の出現頻度に有意差を認めなかった。渦巻き型巡回興奮波の出現頻度については、持続性心房細動において肺静脈隔離後も多く認めるが、再発・非再発群で有意差を認めなかった。マッピング領域が広いいため、精度が低くなった可能性がある。



(2) 電位方向に依存性であるマッピングカテテル(A)と、電位方向に非依存性であるマッピングカテテル(B)を比較すると、持続性心房細動における肺静脈隔離後の左心房内低電位領域の割合は、A:20.5%, B: 14.3%であった(右図)。電位方向に非依存性であるマッピングカテテルで測定すると、正しい心房内低電位領域は、約97%の患者で、20%以下であり、左房拡大にもかかわらず実際は軽度であった。低電位領域は、左房の中隔、前壁、下壁に多く認められた。



(3) 遅延ガドリニウム造影 MRI による心房の傷害心筋・繊維化の解析については、左房筋が薄いためその描出が難しく、正確な部位の同定が難しいことが判明した。

(4) 心房細動再発の左房低電位領域のカットオフ値が3.3%と低いが、低電位領域とその高周波数部位との overlap 部位が、心房細動再発・非再発群で有意差を認めた。心房の傷害心筋・繊維化における高周波数部位が心房細動の駆動源を表すと考えられる。

(5) 持続性心房細動に対するカテテルアブレーションにおいて、高周波数部位が、至適焼灼部位の候補であり、周波数解析を用いた心房細動基質の同定が予後の改善効果を向上できるかどうか、周波数解析を行い、高周波数部位焼灼群と高周波数部位非焼灼群を無作為に2群に割り付けし、有効性と安全性を多施設共同研究にて現在進行中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kumagai Koji	4. 巻 33
2. 論文標題 The electrophysiological characteristics of the initiation of atrial fibrillation from the pulmonary veins	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 638 ~ 640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jce.15376	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 Kumagai Koji, Sato Tsukasa, Kurose Yuki, Sumiyoshi Takenori, Hasegawa Kaoru, Sekiguchi Yuko, Yambe Minoru, Komaru Tatsuya	4. 巻 38
2. 論文標題 Predictors of recurrence of atrial tachyarrhythmias after pulmonary vein isolation by functional and structural mapping of nonparoxysmal atrial fibrillation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Arrhythmia	6. 最初と最後の頁 86 ~ 96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/joa3.12670	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9件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 佐藤 司、熊谷浩司
2. 発表標題 基質的心疾患を認めない心室頻拍に対して心外膜アプローチによる高周波アブレーションが奏功した1例
3. 学会等名 カテーテルアブレーション関連秋季大会2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野田一樹、熊谷浩司
2. 発表標題 伝導回路の一部が心筋層内に推定され、入力部位に対してクライオアブレーションの線状焼灼が奏功した進行性不整脈源性右室心筋症心室頻拍の1例
3. 学会等名 カテーテルアブレーション関連秋季大会2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黒瀬裕樹、熊谷浩司
2. 発表標題 軽度低電位領域部位にExTRa Mappingで認めた前壁のrotor高頻度部位がリモデリングの初期を反映し、1年後に心房頻拍として認めた1例
3. 学会等名 カテーテルアブレーション関連秋季大会2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野田一樹、熊谷浩司
2. 発表標題 持続性心房細動に対する肺静脈隔離後に左房前壁を旋回する心房頻拍が誘発され、緩徐伝導路を含む前壁ラインの焼灼が奏功した1例
3. 学会等名 カテーテルアブレーション関連秋季大会2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 熊谷浩司
2. 発表標題 Predictors of Recurrence of Atrial Tachyarrhythmias after Pulmonary Vein Isolation by Functional and Structural Mapping of Non-paroxysmal Atrial Fibrillation
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 熊谷浩司
2. 発表標題 Relationship between rotors/dominant frequencies and low-voltage areas after pulmonary vein isolation in non-paroxysmal atrial fibrillation using a bi-directional high-density mapping catheter
3. 学会等名 第67回日本不整脈心電学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 熊谷浩司
2. 発表標題 Relationship Between Rotors/dominant-frequencies and Low-voltage Areas Using a Bi-directional High-density Mapping Catheter after Pulmonary Vein Isolation in Non-paroxysmal Atrial Fibrillation
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 熊谷浩司
2. 発表標題 Relationship Between Rotors/dominant-frequencies and Low-voltage Areas Using a Bi-directional High-density Mapping Catheter after Pulmonary Vein Isolation in Non-paroxysmal Atrial Fibrillation
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 熊谷浩司
2. 発表標題 Impact of a bi-directional high-density mapping catheter on low-voltage area based ablation after pulmonary vein isolation in non-paroxysmal atrial fibrillation
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020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
---------	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------