

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462133

研究課題名(和文)ホルター心電図による細動波(f波)周波数解析を指標とした心房細動手術の構築

研究課題名(英文) Establishment of atrial fibrillation surgery indicated by frequency analysis of fibrillation waves using holter ECG.

研究代表者

深原 一晃 (Fukahara, Kazuaki)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・准教授

研究者番号：40343181

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では術前のホルター心電図から得られた心房細動(AF)の細動波(f波)の周波数を継続的に解析することにより、AFの起源となる標的と基質を想定、これをガイドとして機序に応じたAF手術法を構築することを目指し、12誘導および高感度サンプリングホルター心電図からf波周波数解析を行い、個々の症例において心房切開、電気的隔離線の至適部位を検討した。しかしホルター心電図による周波数解析ではAFの標的と基質を見出すことは困難な状況であったため、正確な電位採取と解析の改良を進め、3次元マッピングシステムで採取した心内電位を周波数解析に用いること発案し、これをAF手術に応用する方法を見出した。

研究成果の概要(英文)：To investigate the mechanisms of chronic atrial fibrillation (AF) and reduce ablation lines for the surgical treatment of AF, we performed the frequency analysis of fibrillation waves using holter electrograms. Electrical potentials of fibrillation waves in the body surface were directly collected with 24 hours and high-sensitivity holter electrograms. Atrial electrograms filtered between 0.5 Hz and 60 Hz were recorded for 20 seconds and four-second segments of each electrograms were subjected to fast Fourier transform analysis to calculate the fibrillation cycle length (FCL). From the data of the FCL, we decided the ablation lines at AF surgery. However it was difficult to identify the targets and substrates of the AF. Accordingly we tried to investigate the method to detect accurate fibrillation waves and found three dimensional (3D) mapping systems could be used to detect frequency analysis of fibrillation waves. This method may be helpful for the surgical treatment of AF.

研究分野：不整脈外科学

キーワード：心臓大血管外科学 心房細動 周波数解析 ホルター心電図

1. 研究開始当初の背景

心房細動は臨床において最も多く経験される不整脈で、脳塞栓の発症率は洞調律に比べ7倍高く年間の発症率は3-4%、生涯発症危険率は約40%と報告されており、社会の高齢化に伴い罹患率が上昇し、循環動態の悪化や血栓塞栓症の危険性を助長するだけでなく、医療経済を圧迫する原因となり、その治療法の確立は社会的な重要課題である。

近年、心房細動に対する抗不整脈薬、抗凝固薬による薬物療法やカテーテルアブレーションによる治療が急速に進歩したが、慢性心房細動に対するこれらの有効性は低く、根治性に関しては手術が最も効果の高い治療法である。しかし、メイズ手術に代表される現在の心房細動手術は手術手技が画一的で侵襲も大きく、症例によって有効性が異なっている。これは各症例で心房のリモデリングにより解剖学的構築が変化しているからで、心房細動手術には心房細動機序に応じたより合理的な手術とそれによる手術の低侵襲化が求められている。

我々は心房細動の外科治療の研究を一貫して行なってきた。平成22年度から術中マッピングにてf波周波数解析を行い、ガイド下心房細動手術の開発に取り組んできた。(平成22年度 科学研究費基盤研究C、代表 深原一晃『細動波(f波)周波数解析によるガイド下心房細動手術の開発』)

これは左右心房間に細動波の時間空間的特異性が存在するため、f波の周波数解析により反復性興奮の発生部位を特定することが可能で、それをガイドに心房細動手術の切開線、焼灼の部位を決定し、より有効な手術法を行うものである。この3年間にデータを蓄積し、心表面からの電位採取によるf波周波数解析は一定の効果は

あったが、1)全身麻酔による鎮静下では心房細動の周期が遅くなることが判明し、それによるガイド下手術では十分な効果を得ることができなかったことと、2)手術のデータの集積および解析は時間と労力を要し、手術時間の延長を余儀なくされ、広く臨床応用するには限界があるという問題点が明らかとなった。

そこでより安全で効果的に解析を行うための方法として、ホルター心電図の解析プログラムを改良することにより、細動波周波数解析が可能となることに着目した。これは12誘導ホルター心電図に加え、高感度サンプリングホルター心電図にて日内変動を含めた細動波解析を行うことによりf波の時間空間的特異性を見出すものである。

2. 研究の目的

本研究の目的は、心房細動の外科治療に際して、術前にホルター心電図から得られた心房細動の細動波(f波)の周波数を継時的に解析することにより、心房細動の起源となる標的と基質を想定し、これをガイドとして機序に応じた合理的な心房細動手術法を構築することである。

3. 研究の方法

(1) 12誘導ホルター心電図からの細動波(f波)周波数解析

体表面12誘導ホルター心電図(設備品)から解析プログラムシステムを一部改良して、24時間のf波周波数解析を行ない、データベース化する。

方法はQRS波をサブトラクションしf波のみをホルター心電図から採取し(30秒間)、それを5秒ごとに6分割し高速フーリエ変換(FFT解析)し、各区間の最大周波数を求め、その平均周波数から興奮周期(FF、速さ)を算出する。時間的不均一性(ばらつき)指標として6区間の標準偏差(SD)、変動係数(CV)を求め、この

解析をそれぞれ胸部誘導で広く行い(空間的特異性)を調べる。

胸部誘導ごとに採取、解析したそのf波の中で、興奮周期の早い部分、遅い部分、不均一性の多い部位、少ない部位を判定する。さらに24時間のモニターにて、副交感神経が優位な就寝中や朝方、および交感神経が優位な日中など日内変動の影響を評価し、心房細動のタイプ分けを行う。

(2) 高感度サンプリングホルター心電図からの細動波(f波)周波数解析

周期の速い部分、ばらつきが多い部分をターゲットとし、高感度サンプリングホルターにてより詳細に電位測定を行い、心房細動の基質およびトリガーとなっている部位を同定する。その結果をガイド下に心房細動手術を行いその効果を判定する。

さらに3Dマッピングシステムを応用し、複合細分化心房電位図(complex fractionated atrial electrograms, CFAE)と周波数解析との関連を調査し、局所のfractionated電位をターゲットとしたピンポイントの焼灼により心房細動の除細動、洞調律化が可能か判定する。

(3) データの集積と解析

上記で示した解析を行い、得られたデータを集積し、心房細動の背景因子(罹病期間、左房径、基礎疾患の種類など)との関連性の有無を検討する。

(4) ガイド下心房細動手術の施行

周波数解析にて得られたデータをもとに個々の症例に対し、心房細動の発生、維持の機序を想定し、それに応じた心房筋の切開、縫合および焼灼等の外科治療介入を行なう。

(5) 術後早期成績による手術方法の安全性、妥当性の検討

手術早期の除細動率、洞調律維持の効果、心房頻拍などの他の種類の不整脈の合併、ペースメーカー装着率等の成績から、f波解析によるガイド下手術手技の安全性、

妥当性を検討する。

(6) 中期遠隔期手術成績の検討

f波解析によるガイド下手術手技の根治率(洞調律復帰率)を調査し、根治例においては抗不整脈薬が必要か、左房収縮の状態、心機能を評価し、手術の有効性を検討する。一方、不成功例ではf波の周波数解析を追加し、術前との変化を調査し、どの部位がトリガーになっているか、あるいは基質が残存しているかを詳細に検討し、手術適応の限界点を見出す。

(7) 遠隔期の催不整脈性の検討

心電図モニター、ホルター心電図を用い、手術の遠隔期の不整脈の有無、特に心房頻拍の併発の危険性、メカニズムを電気生理学的に調べ、可能であればカテーテルアブレーションを追加し、心房細動に対する総合的な治療戦略を構築する。

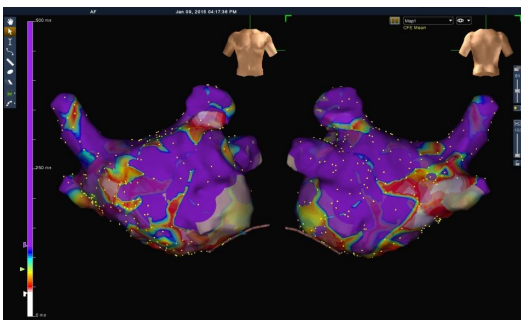
(8) 他の術式との比較検討

心表面マッピングによる心房細動手術での手術成績と比較し、ホルター心電図によるガイド下心房細動手術の特徴、さらなる改良点を検討する。

4. 研究成果

(1) まず12誘導ホルター心電図および高感度サンプリングホルター心電図からf波周波数解析を行い、その解析結果の集積から、個々の症例において心房切開、電氣的隔離線の至適部位を検討した。その結果、一般的に用いられているホルター心電図の解析では、右房からの電位による周波数解析は可能であったが、左房を起源とする細動波を的確に捉えることができず、手術部位の決定にまでは至らなかった。そこで臨床で用いられているホルター心電図に加え、高感度サンプリングホルター心電図による周波数解析を追加したが、同様に細動波により心房細動起源となる標的と基質を見出すことは困難な状況であった。

(2) 病態の異なる様々な心房細動の起源と基質を見出したためには心房内全体でより詳細な電位採取が必要であることが判明し、正確な電位採取と解析の改良を進めていたところ、3次元マッピングシステムで採取した心内電位を周波数解析に用いることが可能であることを見出した。そこで心房細動手術の術前にEPS(心臓電気生理学的検査)にて経カテーテル的に心内電位を採取し、同時に心房細動の電気的基質を反映し、維持に関与していると推測されるようになった心房内で記録される連続的で周期の短い分裂した電位(Complex fractionated atrial electrograms; CFAE)を三次元的に描出し、f波周波数解析と組み合わせ、標的部位を術中に追加焼灼した。(下図) 現在まで慢性心房細動症例4例で施行し、全例洞調律に復したが、今後、心房細動手術の根治性が高めることが可能か、より有効な心房収縮を得ることができると判定していく予定である。



3D マッピングによるCFAEの抽出

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計1件)

- ① 深原 一晃、名倉 里織、小尾 勇人、山下 昭雄、芳村 直樹
Network Attached Storage によるハート・チームの構築
胸部外科、査読有、67巻、2014、1134-1138

〔学会発表〕(計3件)

- ① 深原 一晃、名倉 里織、酒井 麻里、

芳村 直樹

Complex fractionated atrial electrograms (CFAE) mapping を指標とした心房細動手術
第46回 日本心臓血管外科学会学術総会
2016年2月15日~17日、京都

Kazuaki Fukahara, Saori Nagura, Toshio Doi, Naoki Yoshimura

Frequency Analysis of Fibrillation Waves for the Surgical Treatment of Atrial Fibrillation.

ISMICS Annual Scientific Meeting 2015
2015年6月3日~6日、Berlin, Germany

深原 一晃、名倉 里織、小尾 勇人、黒田 太陽、芳村 直樹

高齢者における心房細動手術の意義 - 適応と術式選択は若年者と同じで良いか -

第67回 日本胸部外科学会学術集会
2014年9月30日~10月3日、福岡

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.u-toyama.ac.jp/surg1/research.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

深原 一晃 (FUKAHARA, Kazuaki)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・准教授

研究者番号：40343181

(2) 研究分担者

芳村 直樹 (YOSHIMURA, Naoki)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・教授

研究者番号：20401804

名倉 里織 (NAGURA, Saori)

富山大学・附属病院・助教

研究者番号：90401843