

## 論 文 要 旨

Relationship between clinical outcomes and unintentional pulmonary vein isolation during substrate ablation of atrial fibrillation guided solely by complex fractionated atrial electrogram mapping

心房細動に対する CFAE アブレーションの  
肺静脈電位に与える影響と臨床成績

入 来 泰 久

### 【背 景】

心房細動 (AF) に対するカテーテルアブレーション治療が急速に広まりつつある。肺静脈隔離術が発作性 AF に対して広く行われている治療であるが、持続性 AF に対しては十分な成績が得られていない。近年、Nademanee らは心房内異常電位 (CFAE) が AF を維持する上での必須回路 (心房細動の基質) であるとの仮定の下にそれを治療指標としてアブレーションすることによって肺静脈隔離を併用しないにもかかわらず発作性 AF のみならず持続性 AF に対しても高い AF 停止率と、その後の洞調律維持が得られることを報告した。しかし、CFAE 存在部位は肺静脈周辺にも好発しており CFAE を指標としてアブレーションすることにより意図せず肺静脈を隔離し、それが予後に貢献しているのではないかとの疑問も生じる。

### 【目 的】

発作性 AF および持続性 AF に対する CFAE アブレーションで、どの程度の意図しない肺静脈隔離が起こっているのかを明らかにし、併せて CFAE アブレーションによる AF 停止率、洞調律維持率についても検討した。

### 【方 法】

薬剤抵抗性 AF 患者、連続 100 例 (平均年齢  $59 \pm 11$  歳) (発作性 AF 54 例、1 年未満の持続性 AF 35 例、1 年以上の持続性 AF 11 例) に CFAE アブレーションを施行し、CFAE アブレーション前後での肺静脈電位を記録・解析した。肺静脈電位の解析には肺静脈隔離術の既往がある 14 例、アブレーション前に除細動を行っても洞調律が維持できなかった 25 例を除外した。アブレーションについては Nademanee らの報告に若干の修正を加えて次のように行った。洞調律下での肺静脈電位を記録後に AF を誘発し、CARTO マッピングシステムを用いて左房、冠状静脈の electroanatomical map (voltage

map) を作成。その際に CFAE を認める領域に標識タグをつけ、その後の焼灼の指標とした。標識タグを指標にその周辺の焼灼を行った。Nademanee らの報告のとおり標識タグをつけた領域は再度カテテルを持っていくと CFAE をみとめ CFAE が時間的・空間的に安定していることも確認された。また CFAE は領域として存在し焼灼に際しては集中して焼灼が必要となるが多かった。そのようにして、いくつかある CFAE 領域を焼灼すると停止することが多く、停止した部位の周辺を追加で焼灼すると誘発されなくなった。最終的には発作性 AF は誘発されなくなるまで、持続性 AF は停止するまで焼灼し終了した。もし停止しないときには、CFAE の残存部位を際立たせるためにニフェカラントの静注を行い追加焼灼した。それでも停止しない場合には電氣的に除細動を行った。術後は全症例を 1、3、6、12 か月後に外来で 12 誘導心電図、ホルター心電図を記録するとともに、AF の再発を疑わせる症状があった場合にはイベントレコーダーを用いて、再発の有無を確認した。1 年以降も電話により調査を継続し、再発を疑わせる症状があった場合には同様に対処した。

### 【結果】

発作性 AF の 53 例 (98%)、1 年未満の持続性 AF の 28 例 (80%)、1 年以上持続した AF の 6 例 (55%) はアブレーション中に AF が停止した。残りの症例は電氣的除細動で洞調律化した。

左房 - 肺静脈電位を記録できた 61 例 (発作性 AF 42 例、1 年未満の持続性 AF 19 例、1 年以上の持続性 AF 0 例) の肺静脈 215 本のうち CFAE アブレーションによって意図せず電氣的に肺静脈隔離が完成されていたのは 17 本 (8%) で、左房 - 肺静脈電位が 30 msec 以上遅延したのは 28 本 (13%) であった。

CFAE アブレーションが少なくとも 1 本以上の肺静脈に影響を与えた症例は 26 例 (43%) (発作性 AF 17 例 (40%)、1 年未満の持続性 AF 9 例 (47%)) であった。全肺静脈に影響を与えた症例はなかった。

12 か月以上の経過観察 (平均  $23 \pm 5$  か月) で、1 回のみのアブレーションでの成績は、発作性 AF 35 例 (65%)、1 年未満の持続性 AF 19 例 (54%)、1 年以上の持続性 AF 5 例 (45%) で洞調律維持できていた。それぞれの群で抗不整脈薬を使用していたのは 4 例 (11%)、7 例 (37%)、3 例 (60%) であった。

CFAE アブレーションにより肺静脈に影響を与えた症例で、予後改善が認められたか解析したが、1 本以上の肺静脈に影響を与えた例においても、抗不整脈薬使用も含めて洞調律維持できたのは、発作性 AF 12 例 (71%)、1 年未満の持続性 AF 5 例 (56%) であり、統計学的に差は認めなかった ( $p=0.17$ ; 発作性 AF,  $p=0.78$ ; 1 年未満の持続性 AF)。

### 【結論】

CFAE アブレーションは肺静脈を隔離することなく心房細動を停止させ洞調律を維持することが示された。

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 156号	学位申請者	入来 泰久
審査委員	主査	川平 和美	学位 博士(医学)
	副査	井本 浩	副査 亀山 正樹
	副査	竹中 俊宏	副査 新村 英士

Relationship between clinical outcomes and unintentional pulmonary vein isolation during substrate ablation of atrial fibrillation guided solely by complex fractionated atrial electrogram mapping

(心房細動に対するCFAEアブレーションの肺静脈電位に与える影響と臨床成績)

心房細動は、有病率が加齢とともに増えること、生命予後が心房細動を有する群が心房細動を有さない群より悪いことが報告されている。治療についてはリズムコントロールとレートコントロールとでは生命予後に差がないこと、リズムコントロールが治療の忍容性が優れていること、抗不整脈薬の使用は予後を悪くし、洞調律維持と抗血栓療法が予後を改善していることが報告されている。カテーテルアブレーションは抗不整脈薬に頼らず、洞調律を維持する治療として進歩してきた。

発作性心房細動に有効なカテーテルアブレーションとして肺静脈隔離術が行われているが、発作性および持続性心房細動にも有効な方法として Complex Fractionated Atrial Electrogram (CFAE) に対するアブレーション (CFAE アブレーション) がある。しかし、CFAE 存在部位は肺静脈周囲にも好発しており、CFAE に対するアブレーションが意図せず肺静脈電位を隔離して洞調律維持に関与しているのではとの指摘がある。そこで学位申請者らは、薬剤抵抗性心房細動100例を対象にCFAEアブレーションを行い、CFAEアブレーションの前後で肺静脈電位を記録して、肺静脈電位への影響と、それが長期の洞調律維持に影響しているかを定期的に追跡して検討した。

その結果、本研究では以下の知見が明らかにされた。

- 1) CFAE アブレーション中に心房細動の停止が得られたのは発作性心房細動の98%、持続性心房細動の80%、長期持続性心房細動の55%だった。
- 2) CFAE アブレーションの長期洞調律維持率 (平均23±5ヶ月) は発作性心房細動で65%、持続性心房細動で54%、長期持続性心房細動で45%であった。
- 3) 肺静脈電位の記録が得られた61例の215本の肺静脈のうち、意図せずに電氣的に肺静脈隔離が完成していたのは17本(8%)、肺静脈電位の遅延があったのは28本(13%)、すべての肺静脈に影響のあったのは0例だった。
- 4) 1本以上の肺静脈に影響を受けた26例と影響のなかった35例の間で、長期洞調律維持率には発作性も持続性も有意な差を認めなかった。

CFAEアブレーションによって発作性心房細動のみならず持続性心房細動においても、アブレーション中に心房細動の停止を高率に得ることができ、長期追跡結果においても、良好な洞調律維持が示された。CFAEアブレーションは、肺静脈の電位に影響を与えることは少なく、肺静脈隔離術とは異なる機序の治療法と考えられ、その有用性が示された。今後、長期成績をより向上させるために、CFAEアブレーションと肺静脈隔離術の両方を行うなど、更なる治療法の追求が必要な分野である。

本研究はCFAEアブレーションの肺静脈電位に与える影響を検討し、肺静脈を電氣的に隔離していたのはわずか8%で、影響を受けた例での洞調律維持率が有意に高くはなかった。CFAEアブレーションは肺静脈を隔離することなく心房細動を停止させ、洞調律を維持することを示した点で非常に興味深い。よって、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

## 最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 156 号	学位申請者	入来 泰久
審査委員	主査	川平 和美	学位 博士 (医学)
	副査	井本 浩	副査 亀山 正樹
	副査	竹中 俊宏	副査 新村 英士

主査および副査の5名は、平成23年11月21日、学位申請者 入来 泰久 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 発作性、持続性、長期持続性の心房細動のメカニズムに違いがあるのか。

(回答) 発作性の場合には肺静脈周囲からのトリガーおよび不整脈基質が多いと報告がある一方で、持続性、長期持続性では心房内にトリガーおよび不整脈基質が増えてくることが報告されている。

質問2) 肺静脈が心房細動の起源となるのはなぜか。

(回答) 肺静脈の発生は末梢と左房側とは別で、発生の過程において肺静脈の入口部から数 cm のところまでは心房筋がスリーブ状に入り込んでくるので自動能を持ちやすいためとされている。

質問3) 本研究での肺静脈の隔離について説明せよ。肺静脈が215本で400本より少ないが、何故か。

(回答) 肺静脈電位を検討した症例では、評価し得た215本の肺静脈のうち8%の肺静脈が隔離されていたが、全肺静脈が隔離された症例はなく、肺静脈隔離術がなされた症例は1例もなかった。肺静脈が215本となった理由は、肺静脈隔離術の既往がある例およびアブレーション前に洞調律が維持できずに肺静脈電位が記録できなかった計39例を除外し、上下肺静脈が共通管となっており、4本とならずに3本となった29症が存在したためである。

質問4) CFAE (complex fractionated atrial electrogram) は何を表しているのか。

(回答) CFAE は障害された心房筋での電導遅延障害を意味しており、病変部で形成された multiple micro-reentry が表現されていると考えられる。心臓神経節も CFAE の成因の一つとされており、心臓神経節に対するアブレーションもある。

質問5) CFAE アブレーションマップのピンクと赤の標識タグは何を意味しているのか。

(回答) ピンク標識タグはマップ作成中に CFAE を認めた部位のなかで焼灼しなかった標識タグで、最初の CFAE のおおよその位置を示している。赤の標識タグはマップ作成後、CFAE を認め焼灼を行ったポイントを示している。

質問6) CFAE の焼灼の数と成績の関係はどうか。

(回答) CFAE の焼灼数は症例により異なり、必要な数だけ焼灼している。発作性の場合には、誘発されなくなれば、そこで終了としている。持続性の場合には、かなり焼灼をしなければ止まらないことが多く、持続性以上は心房細動停止で終了とした。術時間が長ければ合併症が増えることが報告されているため、心房細動停止後の再誘発は、risk - benefit を重視して行わなかった。

質問7) Table 4 で CFAE アブレーションの長期洞調律維持率が47%で低く見えるのはなぜか。

(回答) 本研究では平均23か月と他の研究よりも長期間の追跡しているためと考えている。

質問 8) 手技時間、焼灼時間、透視時間の記載にどのような意味があるのか。アブレーション回数は記載しないのか。

(回答) 十分な焼灼を行っているのか、術者の技量が示されることになる。アブレーションの 1ヶ所の焼灼時間は施設間で異なるため、アブレーションの回数ではなく、焼灼時間を焼灼の量の評価として記載している。

質問 9) Table 4 の Verma らの PAF と Persistent/permanent の age、procedure/fluoroscopic time、RF time が同じなのはどういうことか。

(回答) age、procedure/fluoroscopic time、RF time については PAF と Persistent/permanent をまとめて論文記載されており分けられなかったため、同じ数値を記載した。

質問 10) 肺静脈の隔離の定義を説明しなさい。PVI (pulmonary vein isolation) と APVI (antral pulmonary vein isolation) の違い、ならびに APVI のメリットは何か。

(回答) 心房細動の起源となるトリガーの有無にかかわらず、左房から肺静脈へ電氣的刺激伝導がない状態かつ肺静脈内のトリガーから発生した電気が左房内に伝導しない状態が肺静脈の隔離である。肺静脈隔離術とはすべての肺静脈を隔離する術式となる。PVI では肺静脈の入口部よりやや左房側で隔離するが、APVI では隔離ラインがより大きく前庭部を含めて隔離する。APVI は後壁側の CFAE も含めて隔離できる点が優れている。

質問 11) CFAE アブレーションの良い長期治療成績が肺静脈への影響によるものではないのであれば、CFAE アブレーションと肺静脈隔離術を組み合わせると成績がさらに上がる可能性が考えられる。本研究にて肺静脈に影響があった症例となかった症例では治療成績に有意差がなかったとあるが、それはどう考えるか。

(回答) CFAE アブレーションを行って少なくとも 1本の肺静脈に影響があった群とまったく影響がなかった群で比較しており、すべての肺静脈に影響を与えた症例はなく、長期成績に有意差がなかったと考えている。

質問 12) CFAE アブレーションを行うことで、肺静脈由来の心房細動に対しても効果があったと考えてよいのか。

(回答) 不整脈基質をなくすことで心房細動が持続できなくなり起こらなくなると考えられる。

質問 13) CFAE アブレーションの成績が施設間で違う理由は何か。CFAE は移動するのか。焼灼部位に順番があるのか。

(回答) 最初は誰もが CFAE と分かるような電位が、焼灼を繰り返すうちに organize した fraction の CFAE へと変わり認識が難しくなる。また、CFAE は空間的、時間的に安定しているが、複数の reentry が互いに影響しているため、焼灼を繰り返すうちに焼灼していない CFAE が消えるという bystander CFAE の報告がある。焼灼しなければならない部位に順番はないが、最終的に焼灼すべき箇所はすべて焼灼する必要がある。

質問 14) 基礎心疾患を有する心房細動 (AF) と孤発性 AF における発作性、持続性、長期持続性の割合はどうか。CFAE の部位・数や長期成績は基礎疾患を有する AF と孤発例の AF とで差があるのか。

(回答) 今回は基礎疾患の有無での検討は行っていない。孤発性心房細動例の方が良い治療成績であった印象を持っていたが、孤発性心房細動と基礎疾患を有する心房細動の間で CFAE の部位・数、長期成績に有意差を認めなかった。

質問 15) 慢性的な心房負荷のかかる肥大型心筋症や拡張型心筋症では心房細動が再発しやすく、治療効果が低いと考えられるが、再発した場合には再度 CFAE アブレーションを行うのか。CFAE アブレーションを繰り返すことで atrial standstill を作ることはないのか。

(回答) 再発した場合には再度 CFAE を認める部位を焼灼することが可能で、心房細動を停止に導くことができると考えている。CFAE アブレーションは異常電位を認める異常心筋に対するアブレーションと考えており、正常心筋に対しては影響を与えないと考えている。初めから正常心筋の残存が少ない症例ではアブレーションそのものが困難と考える。したがって、atrial standstill を作る治療ではないと考えている。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。