

学位論文

「非侵襲的電気生理学的特性評価システムによる  
心房細動の検討」

DM10008 及川 淳

北里大学大学院医療系研究科医学専攻博士課程  
臨床医科学群 循環器内科学  
指導教授 阿古 潤哉

## 著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

## 【要旨】

心房細動は臨床的に最も頻度の高い頻脈性不整脈であり、本邦で罹患者数は年々増加し 100 万人に迫っている。特に高齢者ではその頻度も増加し、様々な臨床的症候を引き起こす。最も大きな問題となっている心房細動の合併症である心原性脳塞栓症は、発症者、家族に身体的にも精神的にも様々な面で負担になるとともに、医療経済にも大きな負担を生じている。現在高齢化が進行している本邦において、心房細動の治療は重要なものとなる。心房細動の治療は大きく「レートコントロール」、「リズムコントロール」及び「アップストリーム治療」の 3 つに大別される。レートコントロールは心拍数調節治療、リズムコントロールは心房細動を洞調律に戻す治療、アップストリーム治療は不整脈基盤の形成を抑制する治療法である。また、心房細動は「発作性」、「持続性」、「永続性」と分類され、それぞれの病期によって治療法が異なることが多いにも関わらず、初発の心房細動においてこれらを判別することは難しい。今回私は、以前より当研究室で用いられている、高速フーリエ変換(FFT)解析を用いて算出される細動周期長(FCL)の改良版を用いて研究を行った。

研究Ⅰでは従来用いていた FFT 解析ソフトと、新たに開発した FFT 解析ソフトの相関性を検討した。研究Ⅱではこの解析ソフトを用いて、どのような因子が不整脈基盤形成に関与するのかを検討した。更に研究Ⅲではスコアリングを用いて心房細動の病期分類に関して検討した。

## 研究Ⅰ．従来 FFT 解析ソフトと新規 FFT 解析ソフトの相関性の検討

【背景】高速フーリエ変換(fast fourier transformation : FFT)解析を用いて計測する細動周期長(fibrillation cycle length : FCL)は心房の電気生理学的特性を評価できることが知られている。この方法は非侵襲的かつ反復して不応期短縮の程度や心房細動の不整脈基盤の複雑性を評価することができる。一般的にリモデリングの進行した持続性心房細動では心房細動波が微細になることが知られており、当研究班でこれまでに FFT 解析用の専用心電計（特注品 フクダ電子 東京）で同様の結果を報告してきた。しかし、これまでのシステムでは、専用の 44 秒間の記録を行う必要があり、過去の通常的心電図記録を使用することは不可能であった。そこで今回、新たに約 8 秒間の通常体表面 12 誘導心電図でも細動波解析を行えるように解析アプリケーションを改良した。そこで、従来型の FFT 解析ソフトと新たな FFT 解析ソフトの相関性について検討した。

【方法】対象は北里大学病院循環器内科で施行した従来の FFT 解析(44 秒間)と、同日

に施行した通常の心電図(8 秒間)を用いた FFT 解析、合計 226 回。FCL は体表面 12 誘導心電図の V1 誘導において、加算平均により QRST テンプレートを作成し、QRST 波を subtraction して細動波のみを抽出する。従来型の FFT 解析ソフトであれば、細動波の 44 秒間のデータを 4096ms 毎に 50%の重なりで、新規の FFT 解析ソフトであれば、8 秒間のデータを 2048ms 毎に 50%の重なりでそれぞれ分割して高速フーリエ変換を行う。最大パワーの周波数を求め、それらの逆数の平均をその波形の細動波周期長(FCL)と定義した。2 つの方法で得られた FCL に関して相関性を検討し更に、Bland-Altman plot で評価した。

【結果】2 つの方法で得られた FCL に関して相関性を検討したところ強い相関が得られた( $R=0.89$ 、 $p<0.001$ )。また、Bland-Altman plot で評価を行った結果でも、良好な相関性が認められた(95%信頼区間、 $-0.7804$  to  $2.9539$ )。

【結語】新規 FFT 解析でもこれまでと同様の評価ができる可能性が示唆された。

## 研究Ⅱ. FCL を用いた不整脈基盤形成の抑制に関する検討

【背景】心房細動の不整脈基盤形成は、心房細動それ自身も含んだ様々な病態に伴い進行していると考えられており、この過程は一般的に心房のリモデリングと理解されている。心房リモデリングを抑制する加療はアップストリーム治療と呼ばれており、動物実験においてアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)やスタチンなどでその有効性が示されている。しかし、臨床研究においては一定の見解を得ていない。この理由は明らかではないが、心房細動患者は実験モデルと比較して、心房の構造的変化をきたす因子が多岐にわたっておりかつ、複雑であるからだと考えられる。

【目的】臨床背景(内服状況や基礎疾患など)と細動波特性を比較して、FCL の短縮(リモデリングの進行)に関与する因子などを検討する。心房細動症例の内、当院で初めて心房細動が記録された症例に注目し検討を行った。

【方法】対象は 2009 年から 2011 年の期間に北里大学病院で心房細動が記録された症例のうち、Vaughan-Williams 分類の I, III 群抗不整脈薬内服例、対象期間以前より心房細動が認められている症例を除外した、新規心房細動発症例 446 例を対象とした( $68\pm 10$  歳、男 : 女 = 314 : 152)。これらを FCL の中央値で 2 群に分け、FCL 延長群( $n = 232$ )、FCL 短縮群( $n = 234$ )とした。2 群間において臨床背景に関し比較検討を行った。更に潜在的な交絡因子を調整するため、propensity score を用いて解析を行った。

【結果】平均 FCL は  $165\pm 33$  ms であり、中央値は 158 ms であった。FCL 延長群、FCL 短縮群で検討したところ、年齢( $p < 0.0001$ )、BNP( $p = 0.03$ )、LDL コレステロール( $p = 0.03$ )、高血圧症( $p = 0.04$ )、ARB/アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)( $p = 0.02$ )、

カルシウム拮抗薬( $p = 0.0006$ )、スタチン( $p = 0.03$ )、喫煙( $p = 0.01$ )において有意差を認めた。Propensity score を用いて年齢調整を行い FCL 延長群( $n = 135$ )、FCL 短縮群( $n = 135$ )が得られた。再度この 2 群間に関して検討した結果、BNP( $p = 0.01$ )、ARB/ACEI( $p = 0.02$ )、カルシウム拮抗薬( $p = 0.005$ )、スタチン( $p = 0.002$ )で有意差を認めた。更に、FCL 延長に関する因子に関して多変量解析を行った結果、スタチンが独立した因子として抽出された(オッズ比、3.86 ; 95%信頼区間、1.65 to 9.63 ;  $p = 0.003$ )。また、スタチン内服、非内服患者の 2 群間に関して propensity score を用いて年齢調整をしたのちに比較した結果、スタチン内服患者は非内服患者と比較して有意に FCL の延長を認めた( $p < 0.0001$ )。

【結語】多変量解析においてスタチンの投与は FCL 延長、すなわち心房のリモデリングの抑制に影響を及ぼす独立した因子である可能性が示唆された。

### 研究Ⅲ. スコアリングによる発作性心房細動と非発作性心房細動の臨床病型の判別

【背景】心房細動は一般的に発作性心房細動を経て持続性心房細動、永続性心房細動に至ると考えられている。発作性心房細動と非発作性心房細動(持続性心房細動、永続性心房細動)はリズムコントロール、レートコントロールなどの初期治療が異なる場合が多いにも関わらず、初発心房細動においてその判別は困難である。

【目的】当院に記録されている過去の心電図データを利用し、臨床病型(発作性・持続性)の判別できる症例において FCL とその他の様々な臨床因子を検討し、判別方法を検討した。心房細動症例の内、当院で初めて心房細動が記録された症例に注目し解析を行った。

【方法】対象は 2009 年から 2011 年の期間に北里大学病院で心房細動が記録された症例のうち、Vaughan-Williams 分類の I, III 群抗不整脈薬内服例、対象期間以前より心房細動が認められている症例、その後の経過より発作性か非発作性かの判別が不明な症例、心不全および弁膜症症例を除外した、心房細動症例 203 例を対象とした( $68 \pm 12$  歳、男 : 女 = 144 : 59)。これらの症例を発作性心房細動群( $n = 62$ )、非発作性心房細動群( $n = 141$ )の 2 群に分け、臨床背景に関して比較検討を行った。

【結果】発作性心房細動群、非発作性心房細動群の 2 群間で検討した結果、性別( $p = 0.0026$ )、心拍数( $p < 0.0001$ )、FCL( $p < 0.0001$ )、左房径( $p < 0.0001$ )で有意差を認めた。発作性心房細動の独立した因子を検討するため、多変量解析を行った結果、心拍数(オッズ比、0.9749 ; 95%信頼区間、0.957 to 0.992 ;  $p = 0.003$ )、FCL(オッズ比、0.9892 ; 95%信頼区間、0.977 to 1.000 ;  $p = 0.049$ )、左房径(オッズ比、1.1301 ; 95%信頼区間、1.074 to 1.196 ;  $p < 0.0001$ )の 3 項目に関して独立した予測因子が抽出された。これらの 3 項目に関して ROC 曲線を用いて cut off 値を算出し検討したところ、心拍数 81/min、

FCL166ms、LAD42mm において最も高い感度、特異度が得られた。3つの因子に関してそれぞれを1点とし(即ち心拍数>81/min、FCL>166ms、LAD<42mm で各々1点)、最小0点、最大3点で各々の症例に関してスコアリングを行ったところ、3点の群では84%の症例が発作性心房細動であった。0点の群では発作性心房細動症例は認められなかった。

【結語】初発心房細動症例において、心拍数、FCL、左房径という簡便な指標を評価することで発作性心房細動、非発作性心房細動の判別を高感度で検出することが可能であった。このことは、日常臨床において初めて心房細動を認めた症例に対して初期治療の方針に有用である可能性が示唆された。

#### 【研究Ⅰ、研究Ⅱ、研究Ⅲのまとめと今後の展望】

研究Ⅰでは、体表面12誘導心電図から算出した心房細動周期長の方法に関して、以前よりも簡便でより実臨床応用に利用可能な方法を示すことができた。研究Ⅱでは、スタチンの内服に関して、心房細動発症早期の症例に対してアップストリーム治療の可能性が示唆された。更に研究Ⅲでは、簡便なスコアリングを用いることで、治療法が異なる発作性心房細動と非発作性心房細動の判別をすることが可能であることが示された。

これらの研究はいずれも後ろ向き研究であるが、前向き研究などさらなる検証を重ね、実臨床に結び付けていくことが期待される。

## 目次

	頁
1. 序論 -----	1
2. 研究Ⅰ 従来型および改良型 FFT 解析アプリケーションの相関性の検討	2
2-1. 背景 -----	2
2-2. 方法 -----	2
2-2-1. 対象症例 -----	2
2-2-2. 細動波周期長の計測方法(従来型) -----	2
2-2-3. 細動波周期長の計測方法(改良型) -----	3
2-2-4. 統計解析 -----	3
2-3. 結果 -----	3
2-4. 結語 -----	3
3. 研究Ⅱ FCL を用いた不整脈基盤形成の抑制に関する検討	4
3-1. 背景 -----	4
3-2. 方法 -----	4
3-2-1. 対象症例 -----	4
3-2-2. 細動波解析 -----	5
3-2-3. 群わけと評価項目 -----	5
3-2-4. 統計解析 -----	5
3-3. 結果 -----	5
3-3-1. FCL 延長群と FCL 短縮群の比較 -----	5
3-3-2. プロペンシティスコアを用いての比較 -----	6
3-3-3. 多変量解析 -----	6
3-3-4. スタチン内服の有無での検討 -----	6
3-4. 考察 -----	7
3-4-1. 本研究における新規発症心房細動症例の抽出に関して -----	7
3-4-2. 体表面心電図で得られた FCL の評価について -----	7
3-4-3. スタチンの心房リモデリングの抑制に関する可能性 -----	8
3-4-4. 試験の限界 -----	9
3-5. 結語 -----	9

4. 研究Ⅲ	スコアリングによる発作性心房細動と	
	非発作性心房細動の臨床病型の判別	10
4-1.	背景	10
4-2.	方法	10
4-2-1.	対象症例	10
4-2-2.	細動波解析	11
4-2-3.	群わけと評価項目	11
4-2-4.	統計解析	11
4-3.	結果	11
4-3-1.	単変量解析における発作性心房細動と	
	非発作性心房細動の比較	11
4-3-2.	多変量解析	12
4-3-3.	ROC 曲線	12
4-3-4.	スコアリングを用いての心房細動臨床病型の判別	12
4-4.	考察	12
4-4-1.	本研究における心房細動症例の抽出に関して	13
4-4-2.	スコアリングに用いられた項目に対する検討	13
4-4-3.	臨床病型を判別することの意義に関して	14
4-4-4.	試験の限界	14
4-5.	結語	15
5.	総括	15
6.	引用文献	16
7.	謝辞	20
(8.	図表	21



## 1. 序論

心房細動は臨床上最も頻度が高い頻脈性不整脈である<sup>1)</sup>。心房細動の罹患率は年齢と共に上昇し、米国では 220 万人が心房細動を発症しているとされており、年齢別では 40 歳以上では 2.3%、65 歳以上では 5.9%、80 歳以上では 10%となっており、60 歳を超えると有病率が著しく上昇する<sup>2)</sup>。わが国でも、米国と同様に年齢の上昇と共に罹病率は上昇し、日本人口の 0.56%にあたるおよそ 716,000 人が心房細動に罹患していると推定されている<sup>3)</sup>。心房細動の主要な合併症として心不全や脳梗塞があるが<sup>4)</sup>、これらは発症すると臨床的に重症化し、患者の QOL が著しく損なわれるに留まらず、患者の家族にも大きな負担が強いられ、更には医療経済にも大きな負担となる。そのため、脳梗塞予防のための抗凝固療法と並んで、心房細動における機序の解明と治療法の確立が急務であると考えられる。塞栓症予防を除く心房細動治療は「レートコントロール」、「リズムコントロール」及び「アップストリーム治療」の 3 つに大別される。レートコントロールは薬物を用いて心拍数を調節する治療、リズムコントロールは薬物、除細動器、あるいはカテーテルを用いて心房細動を洞調律に戻しそれを維持する治療、アップストリーム治療は薬物などを用いて不整脈基盤の形成を抑制する方法であり、その臨床背景により選択する治療方法は異なってくる。また、心房細動の臨床病型は「発作性」、「持続性」、「永続性」と分類され、その病期によってもまた、治療法は異なってくる<sup>5)</sup>。我々の研究グループでは、以前より高速フーリエ変換(Fast Fourier Transformation: FFT)を用いて体表面心電図の細動波から算出される細動波周期長(Fibrillation Cycle Length)を用いて心房の電気生理学的特性を評価してきた。私は大学院の研究期間に、その解析アプリケーションを用いた心房細動の研究を行ってきた。研究Ⅰでは従来用いていた FFT 解析アプリケーションの改良を行い、これまで用いてきたアプリケーションとの相関性を検討した。研究Ⅱではこの改良型解析アプリケーションを用いて、不整脈基盤形成に関与する臨床的因子を検討した。更に研究Ⅲでは臨床的パラメータによるスコアリングを構築し、心房細動の病期分類判別に関して検討した。

## 2. 研究 I 従来型および改良型 FFT 解析アプリケーションの

### 相関性の検討

#### 2-1. 背景

これまでの報告によれば、FFT 解析を用いて算出される FCL(細動波周期長：Fibrillation Cycle Length)によって心房の電気生理学的特性を評価できることが知られている<sup>6)</sup>。この方法は不応期の短縮や心房細動基盤の複雑さを非侵襲的にかつ繰り返して計測することができ、間接的ではあるが心房のリモデリングに関する重要な情報を与えてくれる<sup>7)</sup>。以前より我々研究グループも、FFT 解析用の専用心電計(特注品 フクダ電子 東京)を用いて様々な検討を行ってきたが、これまでのシステムでは専用の記録計を用いて新たに約 44 秒間の心電図記録を行わなければならなかった。そのため、過去の心房細動記録を解析することが出来ず対象症例が限定され、特に発作性心房細動症例の解析は極めて困難であった。今回、私は新たに通常の体表面 12 誘導心電図(約 8 秒間記録)でも FCL 計測が行えるように解析アプリケーションを改良し、それによって得られるデータと従来型 FFT 解析アプリケーションによるデータとの相関性について検討した。

#### 2-2. 方法

##### 2-2-1. 対象症例

北里大学循環器内科において、心房細動発作が①従来型 FFT 解析用専用心電計(44 秒間記録)と、②通常体表面 12 誘導心電図記録(8 秒間記録)の両方で記録されている 226 例を対象とした。各症例において、各々のアプリケーションで FCL を算出し、その相関を検討した。

##### 2-2-2. 細動周期長の計測方法(従来型)

体表面 12 誘導心電計の V1 誘導から記録された心房細動波形をアナログ/デジ

タル変換し、波形の加算平均により QRST 波形のテンプレートを作成し R 波同期でサブトラクションして、細動波のみを抽出した。細動波の任意の 41 秒間のデータを 4096ms 毎に 50%の重なりで連続的に 20 分割し、各々を周波数解析し、時系列解析における各周波数成分のパワーを算出した。各区間における最大パワーの周波数を求め、その逆数から各区間の FCL を算出した<sup>8)</sup>。

#### 2-2-3. 細動周期長の計測方法(改良型)

解析には当院でデジタルデータ(raw data)が保存されている心電図データの V1 誘導記録を用いた。波形の加算平均により QRST 波形のテンプレートを作成し、R 波同期で QRST 波をサブトラクションして細動波のみを抽出した<sup>8)</sup>。2048ms の区間ごと 50%の重なりで 8 区間の FFT 解析を行い、時系列解析における各周波数成分のパワーを算出した。各区間における最大パワーの周波数を求め、その逆数から各区間の FCL を算出した。各症例の FCL は 8 区間の FCL の平均値として算出した(図 1)。

#### 2-2-4. 統計解析

従来型 FFT 解析と改良型 FFT 解析の 2 種類の解析方法に関して一次相関を検討し、更に Bland-Altman plot を用いて 2 種類の解析方法について評価した。

### 2-3. 結果

従来型 FFT 解析と新規 FFT 解析の相関図を図 2 に示す。改良型アプリケーションによる 8 秒間記録によって解析した FCL はこれまでの 44 秒間記録による FCL と良好な相関が認められた( $R = 0.89$ ,  $p < 0.001$ )。更に、この 2 種類の解析方法に関して Bland-Altman plot を用いて評価した(図 3)。結果、誤差平均は 1.09 であり 90%以上のデータが $\pm 2SD$  以内であった。

### 2-4 結語

従来型 FFT 解析と新たに改良したアプリケーションによって求められるデー

タの相関関係について検討したところ、2種類の解析方法に関して、良好な相関関係を認めた。8秒間記録で算出されるFCLは、これまでの測定とほぼ同様の解析結果が得られることが示された。これにより、以前より蓄積されていた過去の標準体表面12誘導心電図を用いてFCLが評価できる可能性が示唆された。

### 3. 研究Ⅱ．FCLを用いた不整脈基盤形成の抑制に関する検討

#### 3-1. 背景

心房細動の不整脈基盤の形成および進行は、心房細動自身を含んだ様々な要因が関与している<sup>9)</sup>。この過程は心房のリモデリングと理解されており、このリモデリングの進行を抑える加療が「アップストリーム治療」である。心房細動モデルにおいて、アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)やスタチンなどのいくつかの薬物においては、アップストリーム治療としての効果が認められているにも関わらず<sup>10)・13)</sup>、臨床現場においては一定の見解を得ていない<sup>14)・16)</sup>。実験結果と臨床結果の不一致に対する理由は不明確ではあるが、発作性心房細動を含めて臨床現場で認められている心房細動は心房細動モデルと比較して、時間経過に伴い様々な要因が原因となり心房の構造がより複雑に進行しているからだと考えられる。私は、基礎疾患や内服薬を含んだ様々な臨床因子が、心房細動が認められる以前の心房の電気生理学的特性にどのような影響を与えているのかを検討した。今回の検討では、新たに心房細動が認められた症例に対してFCL延長群、FCL短縮群の2群に分け、どのような臨床因子がFCLに影響を与えるかを検討した。

#### 3-2. 方法

##### 3-2-1. 対象症例

2008年から2011年までに北里大学病院ではおよそ83,000件の12誘導心電図データが記録されている。その記録の内、心房細動記録例は1,578件であった。

そのデータの内、先行研究より FCL を延長させることが示されているクラス I、III 抗不整脈薬内服症例<sup>17),18)</sup>、対象期間より以前から心房細動が認められている症例を除いた 466 例を新規発症心房細動症例として抽出した(図 4)。平均年齢は  $69 \pm 12$  歳、152 例が女性であった。111 例が基礎疾患を持たない症例であり、その他は心不全、弁膜症、糖尿病、高血圧症のうちいずれか、あるいは複数個有していた。

### 3-2-2. 細動波解析

2-2-3 の細動波解析と同様の方法により算出した。

### 3-2-3. 群わけと評価項目

466 例を FCL の中央値で 2 群にわけ、それぞれを FCL 延長群および FCL 短縮群とし、2 群間における臨床データを検討した。

その後、FCL 延長群、短縮群の 2 群で比較検討したのちに潜在的な交絡と選択バイアスを避けるためプロペンシティスコアを用いて調整し<sup>19)</sup>、最終的に FCL 延長群 135 例、FCL 短縮群 135 例を用いて再度検討を行った(図 4)。

### 3-2-4. 統計解析

統計解析には JMP9(SAS Japan Inc, Tokyo)を用いた。連続変数に関しては Student *t* 検定あるいは Mann-Whitney *U* 検定を用い、値の表記は平均  $\pm$  標準偏差とした。二分変数に関しては  $\chi^2$  検定を用い、値の表記はパーセンテージとした。*p* 値は 0.05 以下を統計学的有意と判断した。

## 3-3. 結果

### 3-3-1. FCL 延長群と FCL 短縮群の比較

466 例を中央値で 2 群に分け、FCL 延長群 232 例、FCL 短縮群 234 例とした。FCL の平均値は  $165 \pm 34\text{ms}$ (111-379ms)で中央値は 158ms であった。年齢に関して FCL 延長群は  $71 \pm 12$  歳であったのに対し、FCL 短縮群では  $66 \pm 12$  歳であった( $p < 0.0001$ )。FCL 延長群、FCL 短縮群の 2 群間において、年齢、BNP、LDL コレステロール、高血圧症、喫煙、アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)/

アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)、カルシウム拮抗薬、スタチンで有意差が認められた(表 1,2)。

### 3-3-2. プロペンシティスコアを用いての比較

プロペンシティスコアを用いて、FCL 延長群、FCL 短縮群で平均年齢を完全に一致させた 135 例を抽出した(表 3,4)。平均年齢は 68 歳  $\pm$  11 歳であり、31.9% が女性であった。抗凝固薬は 24% の症例に投与されており、CHADS<sub>2</sub> スコア(心不全、高血圧症、年齢、糖尿病、脳梗塞)の平均は 1.7 点であった。FCL の平均値は FCL 延長群では 186  $\pm$  34ms であり、FCL 短縮群は 143  $\pm$  11ms であった。臨床背景における FCL 延長群と FCL 短縮群の結果に関して表 3,4 に示す。2 群間を比較したところ、性別、心拍数、血圧、心エコー図所見、心不全、高血圧症などの基礎疾患において両群間に有意差を認めなかった。対照的に、ARB/ACEI(50% vs. 14%,  $p = 0.02$ )、カルシウム拮抗薬(40% vs. 23%,  $p = 0.005$ )、スタチン(29% vs. 14%,  $p = 0.002$ )の内服に関して、FCL 延長群は FCL 短縮群に比べて内服例が多かった。また、BNP に関しても、FCL 延長群は FCL 短縮群より高値であった( $p = 0.01$ )。

### 3-3-3. 多変量解析

表 5 にロジスティック回帰分析を用いた多変量解析の結果を示す。因子としては基礎疾患および単変量解析で有意差の認められた、BNP、ARB/ACEI、カルシウム拮抗薬、スタチンを用いた。多変量解析の結果、スタチンのみが FCL 延長を示す独立した因子として抽出された(オッズ比 3.87; 95%CI 1.65 to 9.65;  $p = 0.002$ )。

### 3-3-4. スタチン内服の有無での検討

本研究では Pravastatin(31%)、Atorvastatin(24%)、Pitavastatin(18%)、Rosuvastatin(15%)、Simvastatin(11%)、Fluvastatin(1%)の数種類のスタチンが投与されていた。これらに関して FCL 延長群と FCL 短縮群で比較したところ、スタチンの種類によって差は認められなかった(表 6)。新規発症心房細動患者において多変量解析の結果、スタチンが FCL 延長の独立した因子として抽出されたため、スタチンの内服の有無に関してプロペンシティスコアを用いて年齢を調整し比較した。結果は図 5 に示すように、スタチンを内服している症例は内服し

ていない症例と比較し、有意に FCL の延長を認めた( $p < 0.0001$ )

### 3-4. 考察

本研究では、12 誘導心電図上で記録された新規発症心房細動症例において、体表面心電図から計測される FCL と様々な臨床因子に関して検討したところ、いくつかの知見が明らかとなった。一つ目は、当院に蓄積されている約 83,000 の心電図記録において 466 例の新規発症心房細動について検討した初めての試みであること。二つ目は、新規発症の心房細動患者の FCL の平均値および中央値が 165ms、158ms であったという事実。三つ目は、カルシウム拮抗薬、ARB/ACEI、スタチン内服および BNP 値の因子に関して、FCL 延長群と FCL 短縮群間で単変量解析において有意差が認められたということ、更に多変量解析では、スタチンが FCL 延長における独立した因子として抽出されたこと。最後に、スタチン内服症例は非内服症例と比較して FCL の延長が認められたことがあげられる。

#### 3-4-1. 本研究における新規発症心房細動症例の抽出に関して

本研究では新規発症心房細動症例に焦点をあてて検討した。心房細動の心房リモデリングの概念につき考慮する際、臨床経過が長い心房細動症例は、長期に渡り心房のリモデリングを進行させる因子の影響を受けている。一方臨床経過が短い症例、すなわち新規発症心房細動症例では心房のリモデリングを進行させる因子の影響を受けている期間が短いと考えられる<sup>20)</sup>。基礎疾患や内服薬などの様々な臨床因子は、心房のリモデリングの進行に影響を及ぼしていると考えられるため、今回、新規発症心房細動症例において FCL を含めた様々な因子に関して検討した。新規発症心房細動症例は当院に蓄積されている記録を用いた。大部分の症例に関しては複数回の心電図記録がされているため、慢性心房細動症例及び、対象期間以前より心房細動が認められている症例に関しては除外した。

#### 3-4-2. 体表面心電図で得られた FCL の評価について

いくつかの研究で、体表面心電図より計測された FCL の有用性に関する報告がある。当研究班でも体表面心電図を用いた FCL は、心房細動の電気生理学的特性を非侵襲的にかつ再現性のある評価方法であるという報告をした<sup>21)</sup>。本研

究でもこれまでと同様な心房細動の解析方法を用いて新規発症心房細動症例に関して検討した。FCL は非侵襲的に体表面心電図記録を解析することで求められるが、それは心房の不応期の延長や短縮を反映しているのみならず、リエントリ回路の個数や、複雑さも反映していると考えられている<sup>7),22)</sup>。おおまかではあるが、FCL と心房不応期の間には関係性があると考えられている。つまり、FCL の短縮は心房の電気学的リモデリングの進行のひとつのマーカーと言えるかもしれない。本研究において、FCL の延長はカルシウム拮抗薬、ARB/ACEI、スタチンの内服と関係が認められた。この事実は、これらの内服が心房のリモデリングの進行を抑制している可能性があると考えられる。一方、Yokokawa 等は持続性心房細動に対しアブレーションを施行した高齢症例と心房細動基盤の関係についての報告をした<sup>23)</sup>。その基盤は電位が低いあるいは瘢痕化しているため、心房細動の周波数は低く、12 誘導心電図から導き出される細動波、すなわち FCL は長く本研究とは異なる結果であった。この異なる結果に関してははっきりとした原因は不明であるが、カテーテルアブレーションによって心房細動の基盤が修飾されてしまった事が推察される。

### 3-4-3. スタチンの心房リモデリングの抑制に関する可能性

本研究は年齢調整を行い、新規発症心房細動症例におけるスタチンの内服が FCL 延長の独立した因子であることが示された研究である。年齢は心房細動の進行を促進する主要な危険因子であり<sup>2),3)</sup>、本研究において年齢調整が必要であった。本研究で、スタチンの使用と FCL の延長に関係性が認められたことは、少なくとも新規発症心房細動症例においてはスタチンの使用が FCL の短縮を予防する一つの可能性が示唆されたといえる。

臨床現場において心房細動は、高血圧、酸化ストレス、炎症などの様々な因子によって引き起こされていると考えられる。Chung 等は、心房細動症例は洞調律症例と比較して CRP が高く、また持続性心房細動症例は発作性心房細動症例よりも高いことを報告した<sup>24)</sup>。基礎実験においても、心房細動モデルの心房組織は酸化ストレスの増加や、炎症性マクロファージの浸潤が認められていることを報告している<sup>25),26)</sup>。この結果は心房細動形成基盤の一つに、炎症が関与していることが推察される。

スタチンは HMG-CoA 還元酵素阻害薬であり働きとして、コレステロール合成回路中のメバロン酸の合成を阻害するだけではなく、抗炎症作用、抗酸化作用、



抗血栓作用、血管新生作用、内皮改善作用などの多面的効果(pleiotropic effect)が知られている<sup>27)・29)</sup>。心房細動に関しては心房のリモデリング抑制の効果が期待されているが、臨床では心臓手術後の心房細動の抑制<sup>30)</sup>や、心房細動の除細動後の再発の抑制<sup>31)</sup>などの報告しかない。本研究で、スタチンの使用と FCL の延長に係性が認められたことは、少なくとも新規発症心房細動症例においてはスタチンの使用が FCL の短縮を予防する一つの可能性が示唆されたといえる。このことは、心房細動発症以前に心房リモデリングを抑制する「アップストリーム治療」と言えるかもしれない。

#### 3-4-4. 試験の限界

本研究の限界として以下があげられる。一つ目は、今回選択した新規発症心房細動症例は過小評価している可能性がある。臨床現場において「無症候性」の心房細動症例が少なからず存在しているため、そのような症例においては心房細動の罹病期間は同定することができなかった。二つ目は本研究において、FCL 測定は心房細動が記録されている症例に限られるため、発作性心房細動症例などは測定できなかった。三つ目は、本症例は後ろ向き研究であるため、様々な内服に関して無作為に割り付けることはできなかった。最後に、ある程度のサンプリングバイアスや潜在性バイアスが入っていること、などがあげられる。

#### 3-5. 結語

当院に蓄積されている心電図記録を用いて新規発症心房細動症例を抽出し、体表面心電図より FCL を算出し検討した。多変量解析を用いて検討を行った結果、スタチンの内服が FCL 延長の独立した因子であることが示された。もし、FCL 延長が心房のリモデリングの進行を抑制しているマーカーだと解釈すれば、新規発症心房細動症例において、スタチンの内服は心房のリモデリングを予防できることがいえるかもしれない。

## 4. 研究Ⅲ. スコアリングによる発作性心房細動と非発作性心房細動の臨床病型の判別

### 4-1. 背景

心房細動は一般的に発作性心房細動を経て持続性心房細動、永続性心房細動に至ると考えられている。大部分の心房細動は大きな合併症として脳梗塞を発症することが知られており<sup>32)</sup>、抗凝固療法はどの臨床病型においても必須の治療となるが、臨床病型により初期の治療選択は変わってくる。発作性心房細動は治療選択としてリズムコントロールやカテーテルアブレーションを選択することが多くまた、一部の持続性心房細動や永続性心房細動はレートコントロールに主眼において治療を開始することがある。しかし初発心房細動において、それが発作性心房細動であるのか非発作性心房細動(持続性心房細動、永続性心房細動)であるのかを判別することはしばしば困難である。FFT 解析を用いて算出される FCL は心房の電気生理学的特性を評価できることが知られており、一般的にリモデリングの進行した持続性心房細動では、心房細動波が微細になることが知られており、我々も同様の結果を報告してきた<sup>21)</sup>。今回の検討では、初発心房細動症例の内、その後の経過で臨床病型が判明している症例を発作性心房細動群、非発作性心房細動群の 2 群に分け FCL を含んだどのような臨床因子が判別に可能であるかを検討した。

### 4-2. 方法

#### 4-2-1. 対象症例

2008 年から 2011 年までに北里大学病院で記録されている心電図記録約 83,000 件のうち、心房細動記録例は 1,578 件に認められた。心房細動記録のうち、先行研究より FCL を延長させることが示されているクラス I、Ⅲ抗不整脈薬内服症例<sup>17),18)</sup>、対象期間より以前から心房細動が認められている症例、その後の経過より臨床病型が不明であった症例、陳旧性心筋梗塞、心不全、弁膜症症

例を除外した 203 例を抽出した(図 6)。平均年齢は  $68 \pm 12$  歳、59 例が女性であり、平均 FCL 値は  $161 \pm 31$  ms であった。203 例のうち、高血圧症を 128 例(63%)に認めた。ARB/ACEI を 77 例(38%)、β 遮断薬を 50 例(25%)、カルシウム拮抗薬を 62 例(31%)、スタチンを 38 例(19%)が内服していた(表 7)。

#### 4-2-2. 細動波解析

2-2-3 の細動波解析と同様の方法により算出

#### 4-2-3. 群わけと評価項目

203 例は、その後の臨床経過より発作性心房細動群、非発作性心房細動の 2 群に分けた。発作性心房細動は薬物・非薬物療法の有無に関わらず次回記録までに洞調律に復したものとし、それ以外を非発作性心房細動とした。2 群間で臨床背景、心臓超音波検査、血液検査所見、FCL、心拍数などを比較した。

#### 4-2-4. 統計解析

統計解析には JMP9(SAS Japan Inc, Tokyo)を用いた。連続変数に関しては Student  $t$  検定あるいは Mann-Whitney  $U$  検定を用い、値の表記は平均  $\pm$  標準偏差とした。二分変数に関しては  $\chi^2$  検定を用い、値の表記はパーセンテージとした。 $p$  値は 0.05 以下を統計学的有意と判断した。

### 4-3. 結果

#### 4-3-1. 単変量解析における発作性心房細動と非発作性心房細動の比較

203 例のうち 62 例が発作性心房細動群、141 例が非発作性心房細動群に分類された。発作性心房細動群の平均年齢は  $69 \pm 13$  歳、非発作性心房細動群の平均年齢は  $67 \pm 12$  歳であった。全体で 26%の症例に抗凝固薬が投与されており、CHADS<sub>2</sub> スコアは平均 1.4 点であった。2 群間の比較を表 6,7 に示す。患者背景に関しては、性別(男性 56% vs. 77%,  $p = 0.0026$ )、心拍数( $p < 0.0001$ )において 2 群間で有意差を認めた。生理検査所見では体表面 12 誘導心電図より算出した FCL( $p < 0.0001$ )および、心臓超音波検査における左房径( $p < 0.0001$ )で有意差を認めた。血液検査において BNP、腎機能、尿酸、コレステロール、HbA1c、甲

状腺ホルモンに有意差は認められなかった(表 8)。基礎疾患や内服薬に関しても、2 群間で有意差は認められなかった(表 9)。

#### 4-3-2. 多変量解析

表 10 にロジスティック回帰分析を用いた多変量解析の結果を示す。単変量解析で有意差の認められた性別、心拍数、FCL 値、左房径を用いて解析を行った結果、心拍数(オッズ比 0.97; 95%CI 0.957 to 0.992;  $p = 0.003$ )、FCL(オッズ比 0.99; 95%CI 0.977 to 1.000;  $p = 0.049$ )、左房径(オッズ比 1.13; 95%CI 1.07 to 1.19;  $p < 0.0001$ )がそれぞれ独立した発作性心房細動の予測因子となった。

#### 4-3-3. ROC 曲線

図 7 に ROC 曲線を用いての発作性心房細動と持続性心房細動の判別について示す。多変量解析で独立した因子として得られた、心拍数、FCL、左房径について最大の感度、特異度を持つ箇所を Cut off 値とした。心拍数は Cut off  $> 81/\text{min}$  とすることで、感度 81%、特異度 49%、FCL 値は Cut off  $> 166\text{ms}$  とすることで、感度 77%、特異度 60%、左房径は Cut off  $< 42\text{mm}$  とすることで、感度 82%、特異度 53%で各々発作性心房細動の判別が可能であった。

#### 4-3-4. スコアリングを用いての心房細動臨床病型の判別

今回抽出された 203 例に対し、ROC 曲線で得られた Cut off 値を用いて発作性心房細動のスコアリングを行った(最小 0 点、最大 3 点)。ポイントごとの症例割合を図 8 に示す。発作性心房細動で 3 点の症例は 84%、反対に 0 点の群に発作性心房細動症例は認められなかった。更に、それぞれのポイントを発作性心房細動判別の Cut off として感度、特異度を算出した結果、スコア 2 点以上を Cut off とした際に感度 68%、特異度 77%で発作性心房細動の判別が可能であった(図 9)。

### 4-4. 考察

本研究では、12 誘導心電図上で記録された新規発症心房細動症例において、体表面心電図から測定される FCL と様々な臨床因子を用いて心房細動の臨床病型に関して検討したところ、いくつかの知見が明らかとなった。一つ目は、当院に

蓄積されている約 83,000 の心電図記録において 203 例の新規発症心房細動について検討した初めての試みであること。二つ目は、新規発症の心房細動患者であれ、その後、洞調律には復帰せず持続性心房細動の経過をたどる症例が少なからず存在すること。三つ目は、多変量解析にて発作性心房細動の判別には心拍数、FCL、左房径が各々独立した因子であったこと。最後に、比較的一般的な診療で得られる因子で発作性心房細動と非発作性心房細動の判別が可能であったことがあげられる。

#### 4-4-1. 本研究における心房細動症例抽出に関して

本研究では新規発症心房細動症例に焦点をあてて検討した。外来診療の上で、初めて認められた心房細動症例に対してどのような治療選択をするかは重要なことと考えられる。器質的心疾患を持つ症例は、そうでない症例と比較し、より高度に電氣的、構造的リモデリングが進行していると考えられるため、今回の検討では、器質的心疾患のない心房細動症例を対象に検討したため、陳旧性心筋梗塞、心不全、弁膜症症例は除外した。特に心不全に関しては、心機能の低下と共に左室拡張末期圧が上昇し、心房への進展刺激が加わり心房細動のリモデリングが増悪することが予想されまた、弁膜症においても左房の圧、容量負荷が加わることにより増悪をきたす<sup>33)</sup>。

#### 4-4-2. スコアリングに用いられた項目に対する検討

今回の研究では、多変量解析において心拍数、FCL 値、左房径が発作性心房細動の独立した因子として抽出されたため、それらをスコアリングの項目として挙げた。左房から発せられた興奮電位は房室結節を経て心室に伝えられ、心拍数として認められる。Corino 等の報告では、心拍数は房室結節への高頻度刺激や自律神経と関連があると報告している<sup>34)35)</sup>。これにより、初期の心房細動は心拍数が速く、時間が経つにつれて心拍数が低下すると考えられる。また、心房細動が長期に持続すると、心房筋の肥大や心房の線維化、gap junction の変化などが生じる<sup>36)</sup>。心エコー所見で認められた左房径の拡大は、これらを反映している所見と考えられる。更に、FCL は心房の不応期の延長や短縮、更にはリエントリー回路の複雑さ個数を反映していると考えられている<sup>7)22)</sup>。これは、高頻度興奮による細胞内 Ca イオンの蓄積と膜 Ca 電流の減少、これに起因する活動電位時間の短縮、そして不応期の短縮をみていると考えられており、すなわち電氣的リモ

デリングを反映していると推察される<sup>37)</sup>。頻脈が持続するとチャンネル自体の down regulation が生じ、また Na 電流の減少による伝導速度の低下も加わり、興奮波長はさらに短縮、すなわち FCL が短縮することが考えられる<sup>36)</sup>。

#### 4-4-3. 臨床病型を判別することの意義に関して

心房細動治療におけるリズムコントロール、レートコントロールの治療選択に関して、大規模臨床試験の AFFIRM 試験や J-RHYTHM 試験においてこれらの治療方法に関しては生命予後には有意差がないことが示された<sup>38)39)</sup>。しかし、AFFIRM 試験のサブ解析で示された結果によると、レートコントロールに割り付けられた 35% の症例は洞調律が維持されていたことや、抗不整脈薬の投与は死亡リスクを 49% 増加させる一方で、洞調律の維持は死亡リスクを 53% 減少させていたと報告されている<sup>40)</sup>。このことは、本来洞調律に戻る可能性の低い症例に抗不整脈薬を投与された結果として不利益な合併症が生じた可能性があり、一方で適切なすなわち、洞調律に回復可能な症例を適切に選択し、その症例に抗不整脈薬を投与することができれば生命予後の改善が見込まれることが示唆される。また、Meytal 等の報告によると、レートコントロール群、リズムコントロール群において、CHADS<sub>2</sub> スコアをプロペンシティスコアで調整した結果、CHADS<sub>2</sub> スコア 1 点以上では、リズムコントロール群はレートコントロール群と比較して有意差を持って脳梗塞の発症が低かったと報告している<sup>41)</sup>。このように、適切な症例を見極め、リズムコントロールをすることは必要な治療と考えられる。

#### 4-4-4. 試験の限界

本研究の限界として以下があげられる。一つ目は、今回選択した新規発症心房細動症例は過小評価している可能性がある。臨床現場において「無症候性」の心房細動症例が少なからず存在しているため、そのような症例においては心房細動の罹病期間は同定することができなかった。二つ目は本研究において、FCL 測定は心房細動が記録されている症例に限られるため、発作性心房細動症例などは測定できなかった。三つ目は、本症例は後ろ向き研究であるため、抗不整脈薬などの積極的な介入とそうではない症例のばらつきがあること。最後に、ある程度のサンプリングバイアスや潜在性バイアスが入っていること、などがあげられる。

#### 4-5. 結語

当院に蓄積されている心電図記録を用いて新規発症心房細動症例を抽出し、体表面心電図より FCL を算出し検討した。多変量解析を用いて検討を行った結果、心拍数、FCL 値、左房径が発作性心房細動の独立した因子として抽出された。これらの因子を用いてスコアリングをすることで、初めて心房細動が認められた症例に対して、臨床病型を判別することが可能であると考えられた。

### 5. 総括

研究Ⅰでは、体表面 12 誘導心電図から算出した心房細動周期長(FCL)に対して、以前用いられた解析方法と、新たに開発された解析方法で差がないことが示された。研究Ⅱでは、FCL と臨床背景を検討した結果、スタチン内服が心房のリモデリングを予防できる可能性が示唆され、今後のアップストリーム治療につきひとつの方向性が示された。研究Ⅲでは、心拍数、FCL 値、左房径が、発作性心房細動の判別可能な因子として抽出され、これらをスコアリングすることで、臨床病型の判別が可能であることが示唆された。いずれの検討も今後の心房細動の新たな治療戦略が立てられる可能性を示唆している。しかし、今回検討した症例の条件は特別であったことより、他の条件の症例にもこれを応用できるか否かの検討は、さらに別の方法で企画された研究で実証されなければならない。更に、今回認められた結果は、基礎研究により分子レベルでの証明をすることで確実なものとなると考えられるため、今回臨床データで明らかにされた事実を実験レベルでの検討が必要である。

## 6. 引用文献

- 1) Nattel S, Opie LH. Controversies in atrial fibrillation. *Lancet* 2006; 367: 262-72.
- 2) Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation *N Engl J Med*. 2002; 347: 1825-33.
- 3) Inoue H, Fujiki A, Origasa H, Ogawa S, Okumura K, Kubota I, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol* 2009; 137: 102-7.
- 4) Suzuki S, Yamashita T, Ohtsuka T, Ohtsuka T, Sagara K, Uejima T, et al. Prevalence and prognosis of patients with atrial fibrillation in Japan: a prospective cohort of Shinken Database. *Circ J* 2008; 72: 914-20.
- 5) Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114: e257-354.
- 6) Husser D, Stridh M, Sornmol L, Olsson SB, Bollmann A. Frequency analysis of atrial fibrillation from the surface electrocardiogram. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2004; 4: 122-36.
- 7) Neuberger HR, Schotten U, Blaauw Y, Vollmann D, Eijsbouts S, van Hunnik A, et al. Chronic atrial dilation, electrical remodeling, and atrial fibrillation in the goat. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 644-53.
- 8) Fujiki A, Sakabe M, Nishida K, Mizumaki K, Inoue H. Role of fibrillation cycle length in spontaneous and drug-induced termination of human atrial fibrillation. *Circ J* 2003; 67: 391-5.
- 9) Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats.



Circulation 1995; 92: 1954-68.

- 10) Kumagai K, Nakashime H, Urata H, Gondo N, Arakawa K, Saku K. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2197-204.
- 11) Nakashima H, Kumagai K, Urata H, Gondo N, Ideishi M, Arakawa K. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 101: 2612-7.
- 12) Shiroshita-Takeshita A, Brundel BJ, Burstein B, Leung TK, Mitamura H, Ogawa S, et al. Effects of simvastatin on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with congestive heart failure. *Cardiovasc Res* 2007; 74: 75-84.
- 13) Kumagai K, Nakasima H, Saku K. The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model. *Cardiovasc Res* 2004; 62: 105-11.
- 14) Patti G, Chello M, Candura D, Pasceri V, D'Ambrosio A, Covino E, et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation* 2006; 114: 1455-61.
- 15) Schneider MP, Hua TA, Bohm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2299-307.
- 16) Liu T, Li L, Korantzopoulos P, Liu E, Li G. Statin use and development of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies. *Int J Cardiol* 2008; 126: 160-70.
- 17) Fujiki A, Nakagawa H, Sakabe M, Sakurai K, Nishida K, Mizumaki K, et al. Spectral characteristics of human atrial fibrillation waves of the right atrial free wall with respect to the duration of atrial fibrillation and effect of class I antiarrhythmic drugs. *Jpn Circ J* 2001; 65: 1047-1051.
- 18) Niwano S, Sasaki T, Kurokawa S, Kiryu M, Fukaya H, Hatakeyama Y, et al. Predicting the efficacy of antiarrhythmic agents for interrupting persistent atrial fibrillation according to spectral analysis of the fibrillation waves on the

surface ECG. *Circ J* 2009; 73: 1210-1218.

- 19) Newgard CD, Hedges JR, Arthur M, Mullins RJ. Advanced statistics: the propensity score: a method for estimating treatment effect in observational research. *Acad Emerg Med* 2004; 11: 953-961.
- 20) Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002; 415: 219-26.
- 21) Sasaki T, Niwano S, Sasaki S, Imaki R, Yuge M, Hirasawa S, et al. Long-term follow-up of changes in fibrillation waves in patients with persistent atrial fibrillation: Spectral analysis of surface ECG. *Circ J* 2006; 70: 169-73.
- 22) Watanabe I, Okumura Y, Nagashima K, Ohkubo K, Ashino S, Kofune M, et al. Electrical remodeling in fibrillating canine atrium: action potential alternans during rapid atrial pacing and late phase 3 early afterdepolarization after cessation of rapid atrial pacing. *Int Heart J* 2010; 51: 354-8.
- 23) Yokokawa M, Latchamsetty R, Giid E, Crawford T, Jonqnaranqsin K, Pelosi F Jr, et al. The impact of age on the atrial substrate: insights from patients with a low scar burden undergoing catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *JICE* 2012; 34(3): 287-294
- 24) Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Cames CA, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104: 2886-91.
- 25) Geo G, Dudley SC Jr. Redox regulation. NF-kappaB, and atrial fibrillation. *Antioxid Redox Signal* 2009; 11: 2265-77.
- 26) Shiroshita-Takeshita A, Schram G, Lavoie J, Nattel S. Effect of simvastatin and antioxidant vitamins on atrial fibrillation promotion by atrial-tachycardia remodeling in dogs. *Circulation* 2004; 110: 2313-2319.
- 27) Sacks FM. High-intensity statin treatment for coronary heart disease. *JAMA* 2004; 291: 1132-4.
- 28) Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; 344: 1959-1965.

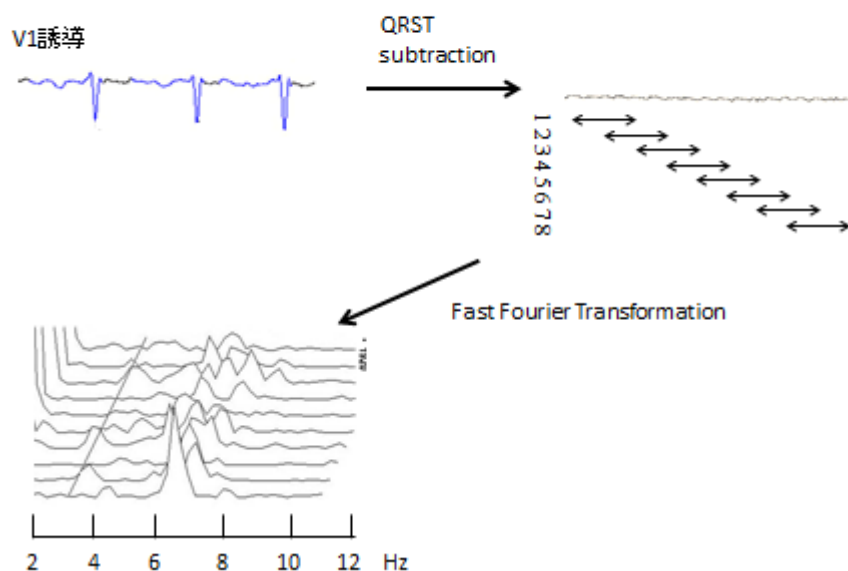
- 29)Shishehbor MH, Brennan ML, Aviles RJ, Fu X, Penn MS, Sprecher DL, et al. Statins promote potent systemic antioxidant effects through specific inflammatory pathways. *Circulation* 2003; 108: 426-31.
- 30)Ji Q, Mei Y, Wang X, Sun Y, Feng J, Cai J, et al. Effect of preoperative atorvastatin therapy on atrial fibrillation following off-pump coronary artery bypass grafting. *Circ J* 2009; 73: 2244-2249.
- 31)Ozaydin M, Varol E, Aslan SM, Kucuktepe Z, Dogan A, Ozturk M, et al. Effect of atorvastatin on the recurrence rates of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1490-3.
- 32)Brian F. Gage, MD, MSc; Carl van Walraven, MD, FRCPC, MSc; Lesly Pearce, MS; Robert G. Hart, MD; Peter J. Koudstaal, MD; B.S.P. Boode, MD; Palle Petersen, MD, PhD. Selecting Patients With Atrial Fibrillation for Anticoagulation: Stroke Risk Stratification in Patients Taking Aspirin. *Circulation* 2004; 110: 2287-92.
- 33)Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol.* 2003; 91: 2-8.
- 34)Toivonen L, Kadish A, Kou W, Morady F. Determinants of the ventricular rate during atrial fibrillation. *J Am coll cardiol.* 1990; 16: 1194-2000.
- 35)Corino VD, Sandberg F, Mainardi LT, Sornmo L. An atrioventricular node model for analysis of the ventricular response during atrial fibrillation. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2011; 58: 3386-95.
- 36)Nattel S, Danshi Li. Ionic remodeling in the heart. Pathophysiological significance and new therapeutic opportunities for atrial fibrillation. *Circ Res* 2000; 87: 440-447.
- 37)Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 230-246.
- 38)Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002; 347: 1825-33.
- 39)Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, et al. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study. *Circ J.* 2009; 73: 242-8.

- 40) Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, et al. Circulation. 2004; 109: 1509-1513.
- 41) Meytal Avgil Tsadok, PhD; Cynthia A. Jackevicius, PharmD, MSc; Vidal Essebag, MD, PhD; Mark J. Eisenberg, MD, MPH; Elham Rahme, PhD; Karin H. Humphries, DSc; et al. Rhythm Versus Rate Control Therapy and Subsequent Stroke or Transient Ischemic Attack in Patients With Atrial Fibrillation. Circulation. 2012; 126: 2680-268.

## 7. 謝辞

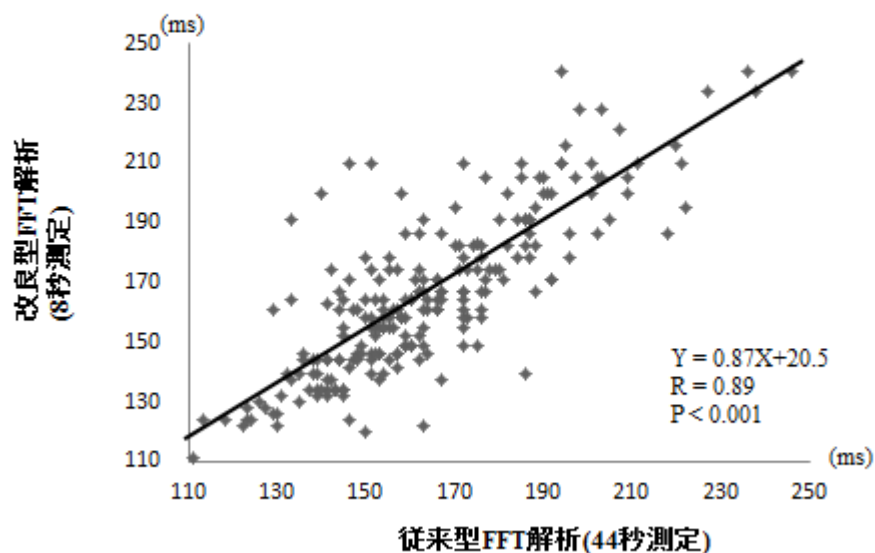
稿を終えるにあたり、本研究において御指導をいただきました、本学循環器内科学阿古潤哉教授、庭野慎一診療教授、玉川大学教育学部教育学科庭野裕恵教授に厚く御礼申し上げます。

(図1)細動波周波数解析



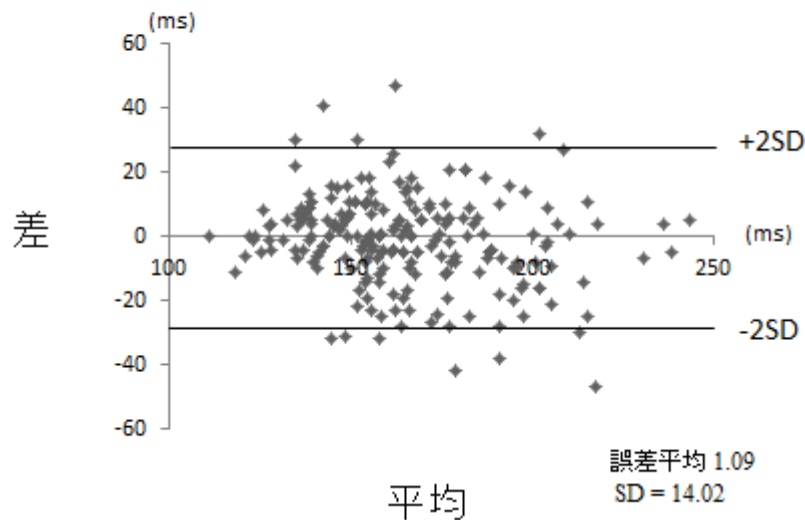
体表面 12 誘導の V1 誘導を用いて解析を行った(本文参照)。

(図2)従来の方法で計測したFCL値と新規の方法で計測したFCLの比較



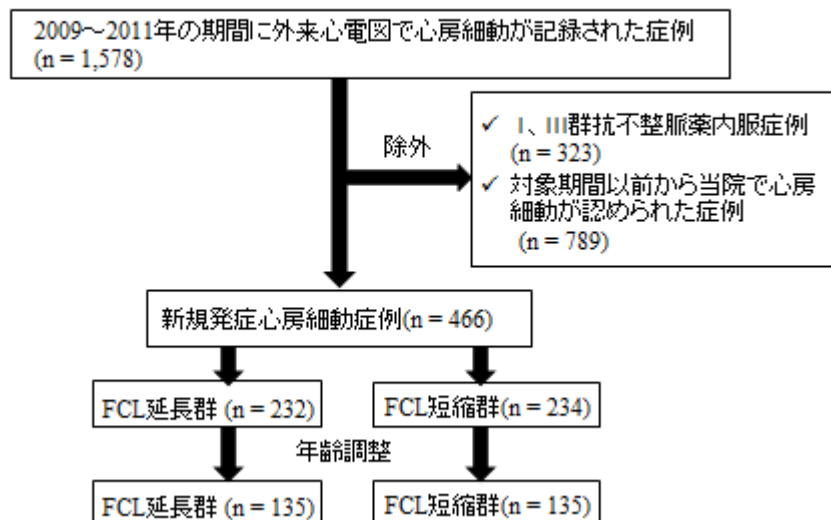
従来の方法で計測した FFT 解析(44 秒測定)と、同日同時刻に計測した通常 12 誘導心電図(8 秒測定)を用いた新規の方法で計測した FFT 解析の相関図(226 点)。相関係数  $R = 0.89$  と強い相関を認めた。

(図3)Bland-Altman plot



従来の方法で計測した FFT 解析(44 秒測定)と、通常 12 誘導心電図(8 秒測定)を用いた新規の方法で測定した FFT 解析の比較。差=従来法(ms)－新規法(ms)、平均=(従来法(ms)－新規法(ms))/2。差の平均は 1.09 であり測定値の大小に関わらず、90%以上で  $\pm 2SD$  以内のばらつきであった。

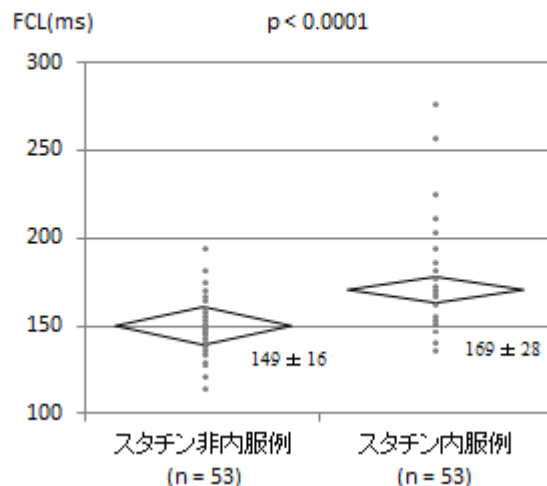
(図4)対象症例



2008 年から 2011 年の期間に心房細動が 12 誘導心電図で認められた症例を抽出し、以下の 2 つに該当する例は除外した。① I 群、III群抗不整脈薬内服症例、②2008 年以前より発作性あるいは持続性心房細動が認められている症例。残った 466 例を FCL 値の中

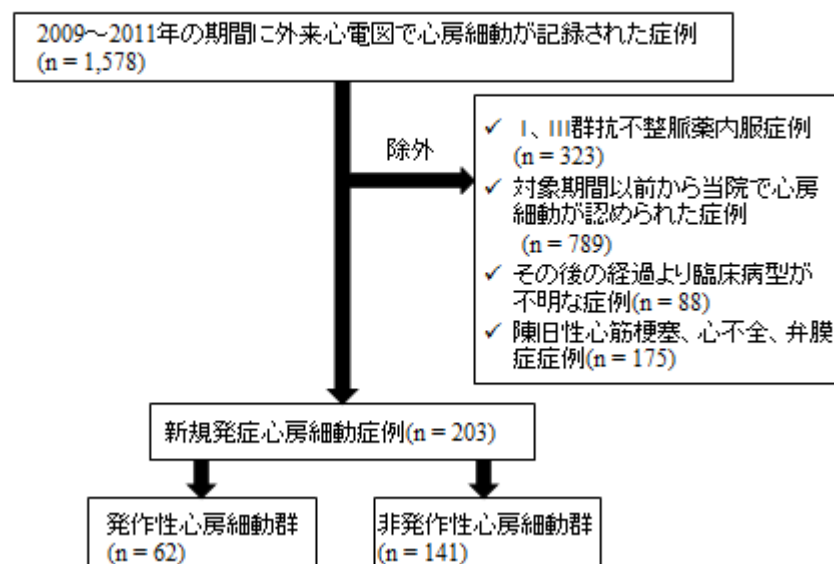
央値で 2 群に分けた。最終的にプロペンシティスコアを用いて年齢調整を行い 2 群に分けた。

(図5)スタチン内服有無でのFCLの比較



プロペンシティスコアを用いて年齢調整し、スタチン内服 53 例、非内服 53 例で FCL を比較した。平均年齢  $71 \pm 8$  歳。スタチン非内服例の FCL 平均値は  $149 \pm 16\text{ms}$  であったのに対しスタチン内服例での FCL は  $169 \pm 28\text{ms}$  と有意な延長を認めた。

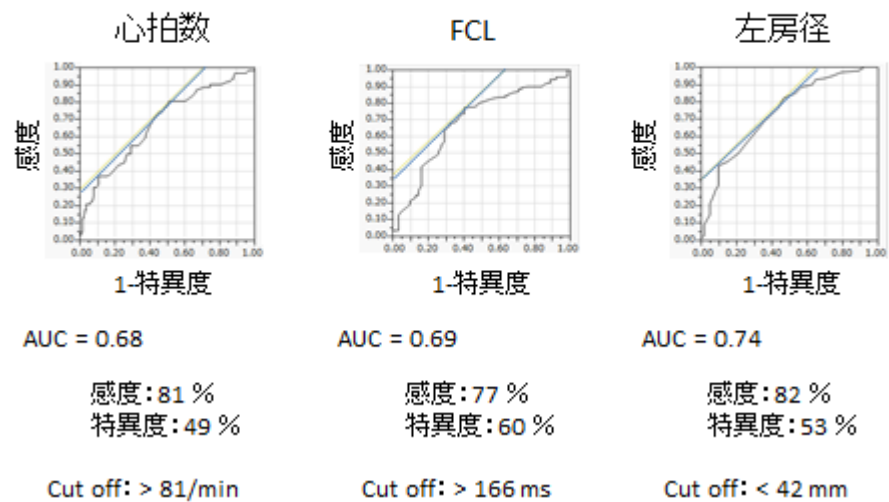
(図6)対象症例



2008 年から 2011 年の期間に心房細動が 12 誘導心電図で認められた症例を抽出し、以下の 4 つに該当する例は除外した。① I 群、III 群抗不整脈薬内服症例、②2008 年以前より発作性あるいは持続性心房細動が認められている症例、③その後の経過より発作性

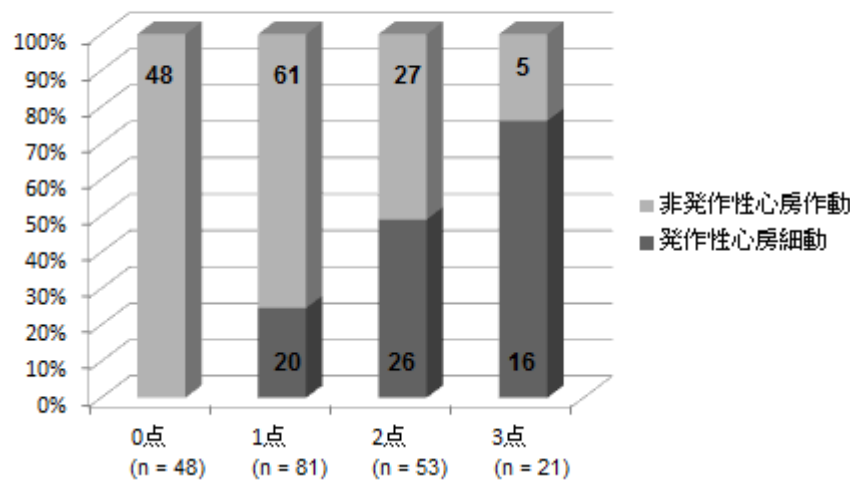
心房細動、非発作性心房細動の判別が不明であった症例、④陳旧性心筋梗塞、心不全あるいは弁膜症症例、もしくは既往例。残った 203 例を発作性心房細動群、非発作性心房細動群の 2 群に分けた。

(図7)ROC曲線



ROC 曲線を用いて、心拍数、FCL、左房径に関して Cut off 値を計測した。心拍数は 82/min 以上、FCL は 167ms 以上、左房径は 42mm 以下とすることで最も高い感度、特異度で発作性心房細動の判別が可能であった。

(図8)スコアリング毎の症例数割合

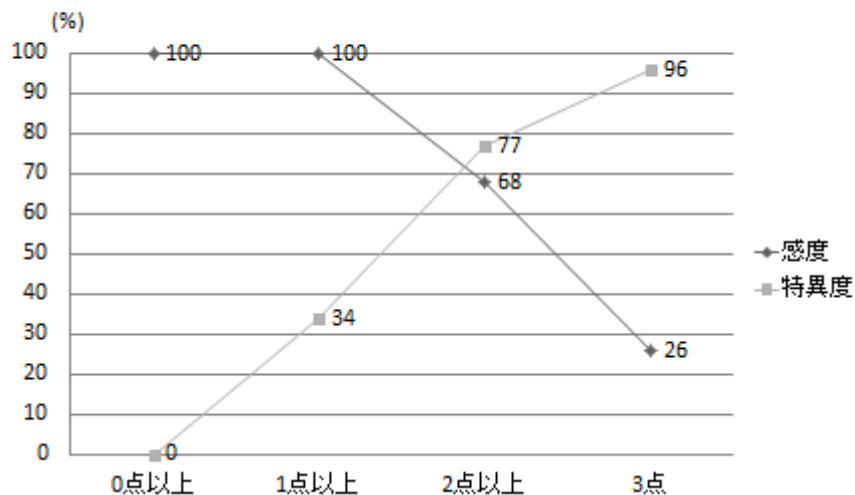


グラフ内の数値は症例数を示す。発作性心房細動の判別のため、各々の症例につき心



拍数 > 81/min で 1 点、FCL > 166ms で 1 点、左房径 < 42mm で 1 点とし、最小 0 点、最大 3 点のスコアリングを行った。3 点の内、発作性心房細動症例の割合は 84%、2 点では 47%、1 点では 24%、0 点においては心房細動の症例は認められなかった。

(図9)点数ごとの感度・特異度



各々の点数における感度・特異度を示す。発作性心房細動の判別スコアを 0 点以上とすると感度 100%、特異度 0%、1 点以上とすると感度 100%、特異度 34%、2 点以上とすると感度 68%、特異度 77%、3 点とすると感度 96%、特異度 26%がそれぞれ得られた。

表1 FCL 延長群と FCL 短縮群における比較(生理、血液検査)

	合計 (n = 466)	FCL延長群 (n = 232)	FCL短縮群 (n = 234)	p 値
平均FCL値 (ms)	165±34	188±34	143±11	
年齢	69±12	71±12	66±12	< 0.0001*
性別 (男:女)	314:152	147:85	167:67	0.07
心拍数(bpm)	90±25	92±28	88±23	0.18
収縮期血圧 (mmHg)	129±22	128±22	131±22	0.17
拡張期血圧 (mmHg)	77±15	76±17	79±14	0.05
心エコー図				
左房径(LAD) (mm)	47±9	47±10	47±7	0.97
左室駆出率(LVEF) (%)	60±12	61±11	60±13	0.55
血液検査所見				
BNP (pg/ml)	306±426	355±492	257±340	0.03*
eGFR (ml/min)	65±26	63±26	67±26	0.14
尿酸 (mg/dl)	6.3±2.3	6.4±2.8	6.2±1.6	0.37
LDLコレステロール (mg/dl)	109±37	105±35	113±38	0.03*
HbA1c (%)	6.1±1.2	6.1±1.2	6.2±1.3	0.84

表2 FCL 延長群と FCL 短縮群における比較(基礎疾患、内服薬)

	合計 (n=466)	FCL延長群 (n=232)	FCL短縮群 (n=234)	p 値
基礎疾患				
心不全	84 (18%)	47 (20%)	37 (19%)	0.22
弁膜症	118 (25%)	62 (27%)	56 (24%)	0.18
高血圧症	293 (62%)	155 (67%)	138 (59%)	0.04*
糖尿病	129 (28%)	68 (29%)	61 (26%)	0.47
内服薬				
ARB/ACEI	180 (39%)	101 (44%)	79 (34%)	0.02*
βブロッカー	112 (24%)	62 (27%)	50 (21%)	0.13
カルシウム拮抗薬	129 (28%)	80 (34%)	49 (21%)	0.0006*
スタチン	80 (17%)	48 (21%)	32 (14%)	0.03*
喫煙	76 (16%)	29 (13%)	47 (20%)	0.01*

ARB = アンジオテンシン受容体拮抗薬

ACEI = アンジオテンシン変換酵素阻害薬

表 3 FCL 延長群と FCL 短縮群における比較(生理、血液検査) プロペンシティスコア調整後

	合計 (n = 270)	FCL延長群 (n = 135)	FCL短縮群 (n = 135)	p 値
平均FCL値 (ms)	164±33	186±34	143±11	
年齢	68±11	68±11	68±11	1.0
性別 (男:女)	184:86	91:44	93:42	0.79
心拍数(bpm)	92±25	93±28	90±22	0.33
収縮期血圧 (mmHg)	131±23	131±22	132±23	0.66
拡張期血圧 (mmHg)	77±16	78±14	77±17	0.41
心エコー図				
左房径(LAD) (mm)	47±8	47±8	47±7	0.61
左室駆出率(LVEF) (%)	60±12	60±11	60±13	0.44
血液検査所見				
BNP (pg/ml)	300±417	350±511	251±295	0.01*
eGFR (ml/min)	65±24	63±28	64±21	0.94
尿酸 (mg/dl)	6.2±2.6	6.4±3.3	6.1±1.7	0.95
LDLコレステロール (mg/dl)	110±38	105±36	115±40	0.06
HbA1c (%)	6.3±1.3	6.2±1.1	6.3±1.4	0.59

表 4 FCL 延長群と FCL 短縮群における比較(基礎疾患、内服薬) プロペンシティスコア調整後

	合計 (n=270)	FCL延長群 (n=135)	FCL短縮群 (n=135)	p 値
基礎疾患				
心不全	55 (21%)	31 (30%)	24 (18%)	0.32
弁膜症	74 (32%)	38 (35%)	36 (29%)	0.39
高血圧症	171 (64%)	91 (68%)	80 (60%)	0.16
糖尿病	75 (30%)	41 (32%)	34 (27%)	0.38
内服薬				
ARB/ACEI	110 (42%)	64 (50%)	46 (35%)	0.02*
βブロッカー	70 (27%)	40 (31%)	30 (23%)	0.13
カルシウム拮抗薬	82 (31%)	51 (40%)	31 (23%)	0.005*
スタチン	55 (21%)	37 (29%)	18 (14%)	0.002*
喫煙	42 (33%)	21 (31%)	21 (36%)	0.53

表 5 多変量解析(血液検査所見、基礎疾患、内服薬)

	オッズ比	95 % CI	p 値
<b>基礎疾患</b>			
心不全	1.2561	0.533 - 2.935	0.60
弁膜症	1.1971	0.571 - 2.499	0.63
高血圧症	0.9311	0.356 - 2.389	0.88
糖尿病	0.9301	0.449 - 1.903	0.84
<b>内服薬</b>			
ARB/ACEI	0.7544	0.305 - 1.835	0.54
βブロッカー	0.8228	0.346 - 1.923	0.65
カルシウム拮抗薬	2.1893	0.975 - 5.026	0.06
スタチン	3.8721	1.650 - 9.656	0.002*
<b>血液検査所見</b>			
BNP	1.0005	0.999 - 1.001	0.29

表 6 各種スタチンにおける FCL 延長群、FCL 短縮群の比較

	合計 (n=55)	FCL延長群 (n=37)	FCL短縮群 (n=18)	p 値
<b>Pravastatin</b>	17 (31%)	12 (71%)	5 (29%)	0.61
<b>Atorvastatin</b>	13 (24%)	8 (62%)	5 (38%)	0.59
<b>Pitavastatin</b>	10 (18%)	6 (60%)	4 (40%)	0.61
<b>Rosuvastatin</b>	8 (15%)	6 (75%)	2 (25%)	0.73
<b>Simvastatin</b>	6 (11%)	5 (83%)	1 (17%)	0.37
<b>Fluvastatin</b>	1 (1%)	0 (0%)	1 (100%)	0.14

表 7 患者背景

n = 203			
年齢(歳)	68 ± 12	基礎疾患	
性別(男:女)	144:59	高血圧症	128 (63%)
心拍数(bpm)	88 ± 22	糖尿病	49 (25%)
収縮期血圧 (mmHg)	129 ± 18	内服状況	
拡張期血圧 (mmHg)	78 ± 13	ARB/ACEI	77 (38%)
FCL平均 (ms)	161 ± 31	β遮断薬	50 (25%)
心臓超音波検査所見		カルシウム拮抗薬	62 (31%)
左房径 (mm)	46 ± 8	スタチン	38 (19%)
左室駆出率 (%)	64 ± 8	喫煙	35 (40%)
血液検査所見			
BNP (pg/ml)	161 ± 112		
eGFR (ml/min)	66 ± 20		
UA (mg/dl)	6.1 ± 1.5		
LDL コレステロール(mg/dl)	114 ± 38		
HbA1c (%)	6.0 ± 1.1		
TSH (μU/ml)	2.3 ± 2.8		
FT3 (pg/ml)	3.8 ± 3.6		
FT4 (ng/dl)	1.6 ± 1.3		

表 8 発作性心房細動と非発作性心房細動の比較(生理、血液検査)

	発作性心房細動 (n = 62)	非発作性心房細動 (n = 141)	p 値
年齢(歳)	69 ± 13	67 ± 12	0.32
性別(男:女)	35:27	109:32	0.0026*
心拍数(bpm)	98 ± 25	83 ± 18	< 0.0001*
収縮期血圧 (mmHg)	130 ± 20	129 ± 18	0.78
拡張期血圧 (mmHg)	79 ± 15	77 ± 12	0.52
FCL平均 (ms)	171 ± 30	157 ± 30	< 0.0001*
心臓超音波検査所見			
左房径 (mm)	41 ± 7	48 ± 7	< 0.0001*
左室駆出率 (%)	65 ± 8	53 ± 8	0.28
血液検査所見			
BNP (pg/ml)	162 ± 115	161 ± 111	0.95
eGFR (ml/min)	68 ± 23	66 ± 18	0.53
UA (mg/dl)	5.8 ± 1.3	6.2 ± 1.5	0.14
LDL コレステロール(mg/dl)	122 ± 42	111 ± 36	0.08
HbA1c (%)	6.2 ± 1.3	5.9 ± 0.9	0.18
TSH (μU/ml)	3.1 ± 4.2	2.0 ± 1.6	0.07
FT3 (pg/ml)	3.6 ± 3.8	3.8 ± 3.6	0.83
FT4 (ng/dl)	1.7 ± 1.4	1.6 ± 1.2	0.86

表 9 発作性心房細動と非発作性心房細動の比較(基礎疾患、内服)

	発作性心房細動 (n = 62)	非発作性心房細動 (n = 141)	p 値
<b>基礎疾患</b>			
高血圧症	34 (56%)	77 (32%)	0.12
糖尿病	20 (30%)	71 (27%)	0.09
<b>内服状況</b>			
ARB/ACEI	21 (34%)	56 (40%)	0.43
β遮断薬	11 (18%)	39 (28%)	0.13
カルシウム拮抗薬	19 (31%)	43 (31%)	0.98
スタチン	13 (21%)	25 (18%)	0.54
<b>喫煙</b>	8 (33%)	26 (45%)	0.18

表 10 多変量解析(単変量解析で有意差が認められたものを抽出)

	オッズ比	95 % CI	p 値
性別	0.5392	0.255 – 1.143	0.11
心拍数	0.9749	0.957 – 0.992	0.003*
FCL	0.9892	0.977 – 1.000	0.049*
左房径	1.1301	1.074 – 1.196	< 0.0001*