

学 位 論 文 要 旨

氏 名

及川 淳



論 文 題 目

「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」

指 導 教 授 承 認 印

阿部 雅司



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

氏 名 及川 淳

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、過去の通常の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 秒間の通常の体表面 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、心房の構造学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±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±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±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 $> 81/\text{min}$ 、FCL $> 166\text{ms}$ 、LAD $< 42\text{mm}$ 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。