

学位論文

「心房細動に対するカテーテルアブレーション成功に寄与する
因子とカテーテルアブレーション後の心機能改善予測因子に関
する臨床研究」

DM 17008 小林 周平

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

脳卒中や心不全の原因となる心房細動 (atrial fibrillation: AF) は、加齢に伴い増加し、高齢化が進む本邦においては、その患者数は年々増加傾向にある。心房細動発症の原因となる期外収縮の起源を調べた研究では、その 94% が肺静脈由来であったと報告された。以降、肺静脈をカテーテルアブレーションにより電氣的に左房から隔離する肺静脈隔離術 (pulmonary vein isolation: PVI) は、AF に対する洞調律維持療法 (リズムコントロール) として、現在ではファーストラインの治療法になりつつある。

高周波カテーテルアブレーション (radiofrequency catheter ablation: RFCA) による PVI において、恒久的な肺静脈の電氣的隔離を成功させるためには、組織を貫壁性かつ連続的に焼灼することが重要である。近年の新たな焼灼指標としてのアブレーションインデックス (ablation index: AI) は、従来の焼灼指標よりも焼灼深度をより正確に予測できたと報告され、AI ガイド下 PVI は AF に対する代表的な治療戦略の一つとなっている。一方で、通電毎の有効焼灼指標はあっても、連続する焼灼ラインの作成において、それぞれの治療部位の間の距離をどれくらいに設定すべきかの検討はいまだ不十分である。今回我々は、AF に対するカテーテルアブレーションの成功に寄与する因子として、AI を用いた PVI における至適焼灼間隔の検討を行った (研究 I)。

さらに頻脈誘発性心筋症・不整脈原性心筋症という概念が古くから知られており、その背景疾患は心房細動であることが多いが、本疾患概念はいまだ不明な点が多い。心拍調整や洞調律に復すことで心機能が改善することにより、後方視的に診断されるが、電氣的除細動や抗不整脈薬では高率に AF が再発することから、この分野においてもカテーテルアブレーションによる洞調律維持効果が期待されている。2018 年の CASTLE-AF trial では、心機能の低下した AF 合併心不全患者に対するカテーテルアブレーションが、全死亡と心不全増悪による入院の減少だけでなく、心機能の改善にも寄与したと報告された。カテーテルアブレーションにより心機能が改善するのか、術前から予想できることは臨床的意義が大きいと考えられる。そこで、AF に対するカテーテルアブレーション実施例における、術後心機能改善の予測因子の検討を行った (研究 II)。

研究 I. 心房細動に対するアブレーションインデックス (AI) ガイド下肺静脈隔離における至適焼灼間隔の検討

【背景】AF に対する PVI の成功と再発予防には、恒久的な病変を形成することが重要であり、AI は貫壁性の病変形成のための有用な焼灼指標である。しかしながら、隣り合った焼灼点間の最適な距離 (病変間距離 (ILD: interlesion distance)) は明らかではない。

【目的】AI ガイド下 PVI における至適 ILD を検討した。

【方法】2018 年 7 月から 2019 年 3 月に当院にて AI ガイド下 PVI を受けた AF 患者 49 名を対象とした。目標 AI 値は左房前壁と後壁でそれぞれ 500 と 400 に設定され、各肺静脈を 1 周焼灼後に、電氣的ギャップとなった間隔とならなかった間隔の ILD を比較検討した。

【結果】両側肺静脈共に、電氣的ギャップとなった間隔のILDは、電氣的ギャップとならなかった間隔のILDよりも長かった。receiver operating characteristic (ROC) 曲線を用いた電氣的ギャップを予測するILDのカットオフ値は、右肺静脈(RPV)前壁で5.4 mm (Area under the curve (AUC) 0.67、感度 0.42、特異度 0.84、 $P < 0.01$)、RPV 後壁で4.4 mm (AUC 0.68、感度 0.91、特異度 0.39、 $P < 0.01$)であった。同様に左肺静脈(LPV)前壁では5.5mm (AUC 0.74、感度 0.65、特異度 0.82、 $P < 0.01$)、LPV 後壁で5.1mm (AUC 0.67、感度 0.79、特異度 0.53、 $P = 0.03$)であった。【結論】AIを用いたPVI時の至適ILDは、肺静脈のセグメントごとに異なった。また電氣的なギャップを予測するILDのカットオフ値はRPV前壁、後壁でそれぞれ5.4mm、4.4 mmで、LPV前壁と後壁でそれぞれ5.5mm、5.1mmであった。

研究II. 持続性心房細動患者に対するカテーテルアブレーション後の左室駆出率改善の予測因子の検討

【背景】AFに対するカテーテルアブレーション後の左室駆出率(left ventricular ejection fraction: LVEF)の改善に寄与する因子は未だ明らかではない。

【目的】AFに対するカテーテルアブレーション後のLVEF改善に寄与する因子の検討を行った。

【方法】対象患者は、当院にて2014年6月から2019年8月までに非発作性心房細動に対する初回カテーテルアブレーションが行われた281名のうち、慢性腎不全、肥大型心筋症、採血時に洞調律であった患者およびデータ欠損例を除外した89名とした。対象患者は、1年の観察期間内に術前LVEFが10%以上改善したか否かで2群に分けられた。

【結果】LVEF改善群($N=24$ (26.9%))は、非改善群($N=65$ (73.0%))に比して、血漿心房性ナトリウム利尿ペプチド(human atrial natriuretic peptide: hANP)値および術前左室拡張末期径(left ventricular end-diastolic diameter: LVDD)が高値で、LVEFが低値であった(それぞれ166.0 [106.6-244.5] pg/ml vs. 112.5 [83.1-155.5] pg/ml, $P < 0.01$ 、50.2±5.0 mm vs. 46.7±4.7 mm, $P < 0.01$ 、53.8±10.0 % vs. 64.7±6.9 %, $P < 0.01$ 、)。多重回帰分析により、術前LVEFに次ぎhANP値は、術後10%以上のLVEF改善の独立した予測因子であった(推定値 0.07×10^{-2} 、95%CI 0.02×10^{-2} to 0.11×10^{-2} , $P < 0.01$)。

【結論】術前LVEFに加えhANP値は、非発作性心房細動患者に対するカテーテルアブレーション後のLVEF改善の、重要な予測因子の一つであることが示唆された。

目次

	頁
1. 序論 -----	1
2. 研究I:心房細動に対するアブレーションインデックス(AI)ガイド下肺静脈隔離における至 適焼灼間隔の検討 -----	2
2-1. 背景と目的 -----	2
2-2. 方法-----	2
2-2-1. 対象 -----	2
2-2-2. PVI 手技 -----	2
2-2-3. アブレーションデータ分析 -----	3
2-2-4. 統計解析 -----	3
2-3. 結果-----	4
2-3-1. 電氣的ギャップの有無による患者の臨床背景の比較 -----	4
2-3-2. 電氣的ギャップの有無によるILDの平均距離の比較-----	4
2-3-3. 電氣的ギャップを予測するILDのカットオフ値-----	5
2-4. 考察 -----	5
2-4-1. PVIにおいて貫壁性病変を形成することの重要性 -----	5
2-5. 限界 -----	6
2-6. 結語 -----	7
3. 研究II:持続性心房細動患者に対するカテーテルアブレーション後の左室駆出率改善 予測因子の検討 -----	8
3-1. 背景・目的 -----	8
3-2. 方法 -----	8
3-2-1. 対象 -----	8
3-2-2. データ収集 -----	8
3-2-3. カテーテルアブレーション -----	9
3-2-4. 統計解析 -----	9
3-3. 結果 -----	9
3-3-1. LVEF改善の有無による患者の臨床背景の比較 -----	9
3-3-2. LVEF改善率に規定する因子の検討 -----	9
3-4. 考察 -----	9
3-5. 限界 -----	10
3-6. 結語 -----	10

4. 総括 -----	11
5. 今後の課題 -----	11
6. 謝辞 -----	11
7. 参考文献 -----	11
8. 業績目録 -----	14
(9. 図表 -----	16)

1. 序論

脳卒中や心不全の原因となる心房細動 (atrial fibrillation: AF) は、加齢に伴い増加し、高齢化が進む本邦においては、その患者数は年々増加傾向にある。心房細動発症の原因となる期外収縮の起源を調べた研究では、その 94% が肺静脈由来であったと報告された。以降、肺静脈をカテーテルアブレーションにより電氣的に左房から隔離する肺静脈隔離術 (pulmonary vein isolation: PVI) は、AF に対する洞調律維持療法 (リズムコントロール) として、現在ではファーストラインの治療法になりつつある。

高周波カテーテルアブレーション (radiofrequency catheter ablation: RFCA) を用いた PVI において、恒久的な肺静脈の電氣的隔離を成功させるためには、組織を貫壁性かつ連続的に焼灼することが重要である。従来の焼灼指標として、通電による局所心房筋の電位波高値の減高や組織抵抗値の低下などが用いられてきたが、その後、カテーテル先端と組織との接触力 (contact force: CF) と焼灼時間の積分值から求められる FTI (force-time integral) が焼灼指標として有用であると報告された。現在では新たな焼灼指標として、CF と焼灼時間に高周波出力を加えて求められる、アブレーションインデックス (Ablation Index: AI) が、従来の焼灼指標よりも焼灼深度をより正確に予測できると報告され、AI ガイド下 PVI は AF に対する代表的な治療戦略の一つとなっている。一方で、通電毎の有効焼灼指標はあっても、連続する焼灼ラインの作成において、それぞれの治療部位の間の距離をどれくらいに設定すべきかの検討はいまだ不十分である。

今回我々は、AF に対するカテーテルアブレーションの成功に寄与する因子として、AI を用いた PVI における至適焼灼間隔の検討を行った (研究 I)。

さらに頻脈誘発性心筋症・不整脈原性心筋症という概念が古くから知られており、その背景疾患は心房細動であることが多いが、本疾患概念はいまだ不明な点が多い。心拍調整や洞調律に復すことで心機能が改善することにより、後方視的に診断されるが、電氣的除細動や抗不整脈薬では高率に AF が再発することから、この分野においてもカテーテルアブレーションによる洞調律維持効果が期待されている。2018 年の CASTLE-AF trial では、心機能の低下した AF 合併心不全患者に対するカテーテルアブレーションが、全死亡と心不全増悪による入院の減少だけでなく、心機能の改善にも寄与したと報告された。カテーテルアブレーションにより心機能が改善するのか、術前から予想できることは臨床的意義が大きいと考えらえる。そこで、AF に対するカテーテルアブレーション実施例における、術後心機能改善の予測因子の検討を行った (研究 II)。

2. 研究I. 心房細動に対するアブレーションインデックス(AI)ガイド下肺静脈隔離における至適焼灼間隔の検討

2-1. 背景と目的

カテーテルアブレーションは、近年では心房細動(atrial fibrillation: AF)に対する第一選択の治療として確立されている。肺静脈隔離(pulmonary vein isolation: PVI)は、AFの再発を予防するための基本的な手技であり、恒久的なPVIを達成するために重要である^{1,2,3}。従来の高周波カテーテルアブレーションにおいて、その有効な焼灼病変を形成するための指標としては、焼灼中の局所抵抗値の低下や局所電位波高値の減高、焼灼中もしくは焼灼後に局所のペーシングで心筋が補足されなくなるなどが利用されてきた^{4,5,6,7}。

アブレーションインデックス(ablation index: AI)は、従来のコンタクトフォース(contact force: CF)と焼灼時間に高周波出力を加えて算出される新たな焼灼指標であるが、イヌの心筋を用いた実験において、従来の指標より正確な焼灼深度との関連があると報告された⁸。臨床研究においては、AIガイド下PVIが従来のCFガイド下PVIと比較して、一周隔離の成功率が高かったことが報告された。さらに Philips らより、AIガイド下の「CLOSE プロトコル(目標 AI 値が左房前壁で 550 以上、左房後壁で 400 以上、焼灼間隔(interlesion distance: ILD)を 6mm 以下)」という方法で PVI を行うことで、一周隔離成功率が高率かつ、その後の AF 再発率が低率であったと報告された^{10,11}。一方で、有効な焼灼病変を形成する上で AI だけではなく、いかに連続的な焼灼病変を形成できるか、ということも重要であり、本研究において我々は AI ガイド下 PVI における至適焼灼間隔を調べるために、初回肺静脈隔離後の電氣的ギャップの有無と ILD の関連について検討した。

2-2. 方法

2-2-1. 対象

本研究における対象は、2018 年 8 月から 2019 年 3 月までに当院にて三次元マッピングシステムの CARTO3®(Biosense Webster, Inc., Diamond Bar, CA, USA)を用いて初回 AI ガイド下 PVI が施行された患者とした。過去に AF に対するカテーテルアブレーション歴や外科的 PVI 施行歴のある患者、当院での PVI 施行時に肺静脈分岐部への追加焼灼が施行された患者は対象から除外された。本研究は、北里大学病院倫理委員会からの承認を得て行われた(No. B19-254)。

2-2-2. PVI 手技

PVI は、0.4 µg/kg/h のデクスメトミジンと 0.1 mg/kg/h のプロポフォールを使用した全身麻酔で行われた。ASV(Adaptive servo-ventilation system)もしくはラリンジアルチューブ(i-gel™, Intersurgical, Berkshire, UK)を使用した人工呼吸器管理を呼吸補助として使用した。有効性に関しては一定の見解を得ていないが、食道温モニタリングシステムを使用した(Esophastar®, Japan Lifeline Co., Ltd., 東京, 日本)^{9,10}。カテーテルアブレーション中は、シースの挿入後にヘパリン 2000~3000 単位を投与し、活性化全血凝固時間(activated clotting time: ACT)300~

350 秒以上を目標にヘパリンの持続的静脈投与を行った。心腔内エコー (SOUNDSTAR®; Biosense Webster, Inc., Diamond Bar, CA, USA) を使用して三次元解剖図 (shell) を作成し、事前に撮像していた造影 CT 画像と統合した。心房中隔穿刺法は単一穿刺法 (single puncture 法) で行い、2 本のロングシース (Agilis および 8.0 Fr SL-0 sheath; Abbott, St Paul, MN, USA) を左房に挿入した。詳細な左房の三次元解剖学図は高密度マッピングカテーテル (PENTARAY®, Biosense Webster, Inc., Diamond Bar, CA, USA) を用いて作成した。左房の電位図 (voltage map) は洞調律下に作成した。患者が心房細動であった場合には、電氣的除細動を行い、可能な限り洞調律への復帰を試みた。20 極リング状カテーテル (LASSO®; Biosense Webster, Inc., Diamond Bar, CA, USA) を左または右の上肺静脈に挿入し、オープンチップイリゲーションコンタクトフォースセンサーカテーテル (THERMOCOOL SMARTTOUCH®; Biosense Webster, Inc., Diamond Bar, CA, USA) を用いて同側拡大肺静脈隔離 (extensive encircling pulmonary vein isolation: EEPVI) を行った。カテーテルアブレーションは、焼灼点のリアルタイム自動表示モジュール (VISITAG™) を使用して、カテーテルの安定性を 3 mm 以内で 5 秒間、最小 CF が通電時間の 80% で 5 g 以上と事前定義した設定で行った。高周波出力は、25~40W (最大 18 mL/min の灌流量) の電力制御モード (ランプなし) で送達した。目標 AI 値は、前壁が 500、後壁が 400 に設定した (図 1)。後壁焼灼中に食道温度が 40°C を超えた場合、目標 AI 値が得られなくても焼灼を直ちに中断した。実際の ILD は、術者の裁量にゆだねられた。EEPVI 後の肺静脈側から左房への電氣的伝導ブロックは、各肺静脈に留置した 20 極リング状カテーテルからのペーシングによって確認した。EEPVI 後は少なくとも 15 分間観察し、自然再伝導の有無、または 2µg のイソプロテレノール投与とそれに続く 20 mg のアデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate: ATP) の急速投与を行い、電氣的ギャップの有無を確認した。追加焼灼は、アブレーションラインに隣接する電氣的ギャップ部位に行った。電氣的ギャップの位置は、アブレーションラインにできるだけ近い位置に留置したリング状カテーテルを使用して検出し、アブレーションカテーテルによって記録された電位とリング状カテーテルの電位との早期性を比較して評価した。電氣的ギャップ部位での焼灼で、肺静脈の電氣的な隔離が達成された場合、またはリング状カテーテルでの電位の早期性が変化した場合、それらを電氣的ギャップ部位とした。

2-2-3. アブレーションデータ分析

全患者のアブレーションデータは、オフラインで後方視的に解析した。ILD は、隣接する 2 つの焼灼点間の最短間隔 (中心から中心までの距離 (mm)) として測定した。電氣的ギャップは、追加焼灼を要した部位と定義し、追加焼灼点から最も近い焼灼間隔を電氣的ギャップのある ILD と定義した (図 2)。ILD の除外基準は、①目標 AI 値に未到達の焼灼点を含む間隔 (目標 AI 値は前壁 500、後壁 400)、②左肺静脈が共通幹であった場合の間隔、と定義した。

2-2-4. 統計解析

データは、JMP Ver.13.2 ソフトウェア (SAS Institute, Cary, NC, USA) を使用して解析した。連続変数は、対応のない t 検定を用いて比較し、平均値 ± 標準偏差として記述した。分類変数は症例数 (%) で表記し、カイニ乗検定を用いて分析した。電氣的ギャップを識別する診断的カットオフ

値を決定するために、receiver-operator characteristic (ROC) 曲線分析を行った。変数間の相関関係を評価するために Pearson の r 相関係数を用いた。統計的有意性は、両側検定の P 値が 0.05 未満であることによって示されるとした。

2-3. 結果

本研究には 62 名の患者が登録されたが、そのうち 13 名 (21%) は PVI 手技がプロトコールに従っていないため除外され、49 名の患者が本研究の対象となった。

2-3-1. 電氣的ギャップの有無による患者の臨床背景の比較

表 1 に、電氣的ギャップを認めた患者 ($n = 31$, 63.3%) と認めなかった患者 ($n = 18$, 36.7%) の臨床背景の比較を示す。電氣的ギャップを認めた患者群では、認めなかった患者群に比べて中等度以上の僧帽弁逆流症の割合が低かったほかは、両群間に統計学的有意差は認められなかった。左肺静脈が共通幹の症例は 2 例認めた。

2-3-2. 電氣的ギャップの有無による ILD の平均距離の比較

対象となった患者における ILD の総数は 2,692 (右肺静脈 (right pulmonary vein: RPV) で 1,486、左肺静脈 (left pulmonary vein: LPV) で 1,206) であった。除外基準に従い、合計 620 がこの解析から除外された。RPV では、電氣的ギャップのある ILD は 110、電氣的ギャップのない ILD は 1,133 であった。LPV では、電氣的ギャップのある ILD は 34、電氣的ギャップのない ILD は 815 であった。ILD の抽出に関する詳細なフローチャートを図 3 に示す。

表 2 は、各患者の左右肺静脈におけるアブレーションラインの平均長を、電氣的ギャップの有無により比較したものである。いずれの肺静脈においても、電氣的ギャップを認めたアブレーションラインの平均長は、それがない場合と比較して有意に長かった。さらに、アブレーションラインの平均長と電氣的ギャップ数との間には、強くはないが有意な正の相関があった (RPV では $r = 0.49$, $P < 0.01$ 、LPV では $r = 0.35$, $P < 0.03$) (補足図)。

RPV では、電氣的ギャップのある ILD は電氣的ギャップのない ILD に比べて有意に長かった (5.6 ± 2.0 mm vs. 4.5 ± 1.4 mm, $P < 0.01$)。セグメント別の解析でも同様の所見が観察された (RPV 前壁 5.2 ± 1.7 mm vs. 4.2 ± 1.2 mm、RPV 後壁 6.0 ± 2.2 mm vs. 4.8 ± 1.6 mm、それぞれ $P < 0.01$)。LPV でも同様に電氣的ギャップのある ILD が、電氣的ギャップがないものに比べて長かった (LPV 全体で 6.1 ± 2.1 mm vs. 4.6 ± 1.7 mm, $P < 0.01$ 、LPV 前壁で 5.8 ± 1.9 mm vs. 4.3 ± 1.5 mm, $P < 0.01$ 、LPV 後壁で 6.5 ± 2.4 mm vs. 5.2 ± 1.9 mm, $P = 0.02$) (表 3)。

より詳細な検討のために、肺静脈を 16 分割して解析した (図 1)。図 4 に電氣的ギャップの分布を示す。RPV において、電氣的ギャップが最も多かった部位は右分岐部後壁側 (14.9%) で、次いで右分岐部前壁側 (12.3%)、右底部 (11.6%) であった。同様に LPV では、左上部後壁側 (8.4%)、左分岐部前壁側 (6.2%)、左分岐部後壁側 (5.7%) であった。表 4 にセグメント別の平均 ILD の比較を示す。RPV では、右上部前壁側と右底部を除く 6 つのセグメントにおいて、電氣的ギャップのある ILD の方が、ないものに比べて ILD が有意に長かった。LPV では、左上部前壁側、左分岐部前壁側、左底部で、電氣的ギャップのある ILD が、ないものに比べて ILD が有意

に長かった。

2-3-3. 電氣的ギャップの予測する ILD のカットオフ値

電氣的ギャップを予測する ILD の最適なカットオフ値を、ROC 曲線解析を用いて評価した(図 5)。ILD の最適なカットオフ値は、RPV 前壁では 5.4 mm (AUC:0.67、感度:0.42、特異度:0.84、 $P < 0.01$)、RPV 後壁では 4.4 mm (AUC:0.68、感度:0.91、特異度:0.39、 $P < 0.01$)であった。同様に、LPV 前壁では 5.5 mm (AUC:0.74、感度:0.65、特異度:0.82、 $P < 0.01$)、LPV 後壁では 5.1 mm (AUC:0.67、感度:0.79、特異度:0.53、 $P = 0.03$)が ILD の最適なカットオフ値であった。

2-4. 考察

本研究では、AI ガイド下 PVI における、急性期の電氣的ギャップを減少させるための至適 ILD を後方視的に評価した。本研究の主な知見は以下の通りである。①電氣的ギャップのある ILD は電氣的ギャップのない ILD に比べて長いこと、②目標 AI 値を肺静脈の前後壁それぞれで 500/400 に設定した場合、電氣的ギャップを予測する ILD の最適なカットオフ値は、RPV 前後壁でそれぞれ 5.4/4.4 mm、LPV 前後壁でそれぞれ 5.5/5.1 mm であった。

2-4-1. PVI において貫壁性病変を形成することの重要性

恒久的な PVI を達成するためには、貫壁性の病変を形成することが重要である。従来の CF ガイド下 PVI では、病変の大きさの指標として、局所抵抗値の低下や局所温度の上昇が用いられてきた⁴。その後、一定の高周波出力下では、CF の時間積分値である FTI が焼灼病変の深度や体積と直線的な相関があることが報告された¹⁴。さらに、イヌの心筋を用いた研究において、CF と焼灼時間、高周波出力から算出される AI が、病変の大きさと深度のより正確な予測が可能であり、本研究で行われたような標準的な非高出力のアブレーションにおいては、同じ AI であれば焼灼病変の大きさはほぼ同じであったと報告された^{8,15}。AI ガイド下 PVI は、CF ガイド下 PVI と比較して、一周隔離の成功率が高く、急性期再伝導が少なく、遠隔期の心房頻脈性不整脈 (atrial tachyarrhythmia: ATA) 再発が少ないことが示され⁹、AI ガイド下 PVI は肺静脈隔離術の転帰をさらに改善した^{10,11}。

本研究で示された ILD の最適なカットオフ値は、CLOSE プロトコールにおける ILD (6 mm 未満) よりも短い結果であった。一般的に、低い AI 値や長い ILD による不十分な焼灼は、焼灼部位に心筋浮腫を生じさせ、電氣的ギャップの原因となることが知られている¹⁶。さらにそれが追加焼灼による電氣的隔離を困難にし、恒久的な病変の形成に失敗する原因となることがある¹。それゆえ、一度の焼灼で貫壁性の病変を形成することが重要となる。本研究では急性期の評価のみを行ったが、CLOSE プロトコールよりも ILD のカットオフ値をやや短めに設定したアブレーションの方が、慢性期の心房細動非再発率のより良い転帰が期待できることが示唆された。

ATA 再発を抑制するための至適 AI 値については、いくつかの報告がある。Das らは、AI 値が前壁側及び底部で 480 以上、後壁側・天蓋部で 370 以上の場合、再伝導が認められなかったと報告した。また、El らは、恒久的な PVI を得るためには、AI 値が前壁で 550 以上、後壁で 417 以上が最適であったと報告している^{17,18}。実験や臨床報告^{8,9,10,11,14} から、AI 値は病変の大きさや深さの指標として、貫壁性病変の形成に有用であると考えられているが、連続的な病変を形成す

るための ILD に関する情報はそれに含まれていない。Elらは、AIガイド下 PVI または FTI ガイド下 PVI において、5mm 以下の ILD の重要性を報告した¹⁸。しかし、彼らの研究では各セグメントにおける最長の ILD を電氣的ギャップの有無で比較しており、実際に再伝導し追加焼灼した部位での ILD を評価しているわけではなかった。この点において本研究では、より詳細な ILD の評価を行っており、その結果、一周隔離を成功させるために推奨される ILD は CLOSE プロトコルで示された 6mm 未満よりも短いという結果であった。術者にとっては、焼灼点を離しすぎるよりも少しずつ近づけていく方法が良いかもしれず、また術者が意図せず焼灼間隔を広くしてしまった場合には、電氣的ギャップを防ぐためにその間を詰めるように追加焼灼を行う方が良いかもしれない。

過去の報告において、PVI 後の急性期再伝導が病変の恒久性に影響するかどうかを検討されており^{19,20}、ATP 投与によって誘発された再伝導の存在は、心房細動の再発と関連していることが報告された。Greefらは、ATP によって誘発された急性期再伝導部位への追加焼灼により、PVI 後の AF 非再発率が改善されたと報告した^{21,22}。しかし一方で、ATP によって誘発された再伝導部位への追加焼灼では心房細動の非再発率は改善しなかったとの報告もあり^{19,20,23}、心房細動非再発率を改善するための ATP 投与による再伝導誘発の有効性については未だ議論の余地がある。また、PVI 後に左房-肺静脈間伝導が再発しても心房細動が必ずしも再発するとは限らない^{24,25,26}。このことは、不完全病変の存在が ATA 再発と必ずしも関連していなかった理由である可能性がある。しかし、これらの方法で示された急性期再伝導は焼灼による組織損傷後の浮腫や腫脹による貫壁性病変が不完全である証拠であると考えられるため^{19,21,22,27}、本研究においては、ATP 投与により再伝導を認めた部位に対して電氣的ギャップ部位として追加焼灼を行った。現状では、焼灼中の組織変性が不可逆的かどうかを確認することは不可能である。それゆえ、より連続的で貫壁性、恒久性のある病変を、短時間で簡潔な操作、すなわち一周隔離により形成することが重要である。この目的を達成するために、本研究で示された目標 ILD は、効果的な PVI を達成するための有用な指標となりうる。

2-5. 限界

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、本研究は比較的少数の患者を対象とした単施設の後方視的研究である。さらに、62 人の患者のうち 21%、総間隔数の 23% が除外されており、これは選択バイアスを引き起こす可能性がある。第二に、焼灼時の高周波出力が患者間でわずかに異なっていたことである。AI は高周波出力が組み込まれて算出されているが、過去の報告²⁸で、50~80W のより高出力のアブレーションでは同じ AI ガイド下アブレーションにおいても、非高出力アブレーションと比較して、広く浅い病変が形成されることから至適 ILD は高周波出力の設定によって変わる場合があるとされる。しかし一方で、本研究で適用した非高周波出力(25~35W)においては、病変の大きさはほぼ変わらなかったとも報告されている¹⁵。第三に本研究では、複数の電氣的ギャップにより一周隔離に失敗した場合は、リング状カテーテルまたはアブレーションカテーテルによって検出された局所電位の早期性を評価して、それらの部位を追加焼灼した。追加焼灼後の電位の早期性に変化があれば、その部位が電氣的ギャップであったと判断したが、電氣的ギャップの同定については選択バイアスが生じる可能性がある。また、リング状カテーテルによる電氣的ギャップの検出に関しては、リング状カテーテルの組織への接触不良や、肺静

脈内の心筋スリーブの方向とカテーテル電極の方向が異なることで、実際の電氣的ギャップを検出できない可能性があった。第四に、焼灼中に食道内温度が上昇した場合、特に LPV 後壁側の焼灼時には、目標 AI 値に到達する前に焼灼を停止しており、本研究では不十分な焼灼点を含む間隔は除外されていることから、左肺静脈において除外された ILD 数が少なくなかった。それゆえ食道温上昇が ILD に及ぼす影響を明らかにすることは困難であった。最後に、本研究では急性期再伝導のみを評価しているため、本研究のカットオフ値よりも長い ILD が慢性期に再伝導するかどうかの評価を行うためには、さらなる研究が必要である。

2-6. 結語

心房細動に対する AI ガイド下 PVI において、至適 ILD は各肺静脈の部位によって異なった。電氣的ギャップを作らず一周隔離を成功させるための ILD の最適なカットオフ値は、RPV の前壁、後壁でそれぞれ 5.4 mm、4.4 mm、LPV の前壁、後壁でそれぞれ 5.5 mm、5.1 mm であった。

3. 研究II. 持続性心房細動患者に対するカテーテルアブレーション後の左室駆出率改善の予測因子の検討

3-1. 背景・目的

心房細動 (atrial fibrillation: AF) に対するカテーテルアブレーションは、CASTLE-AF 試験により、心機能の低下した AF 合併心不全患者の死亡率と心不全増悪による入院を減少させることが報告された。さらに、カテーテルアブレーション後に左室駆出率 (left ventricular ejection fraction: LVEF) が改善することも示された²⁹。一方で、AF に対するカテーテルアブレーション後の LVEF の改善に寄与する因子は未だ明らかではない。今回我々は、当院にて行われた AF に対するカテーテルアブレーション後の LVEF 改善に寄与する因子の検討を行った。

3-2. 方法

3-2-1. 対象

当院にて 2014 年 6 月から 2019 年 9 月までに非発作性心房細動に対する初回カテーテルアブレーションが行われた 281 例を後ろ向きに検討した。推算糸球体濾過率 (estimated glomerular filtration rate: eGFR) < 35 ml/min/m² の腎不全、肥大型心筋症、採血時に洞調律であった患者およびデータ欠損の患者は対象から除外した。対象患者は、カテーテルアブレーションから 1 年の観察期間内に、術後 LVEF が術前から 10% 以上改善した群と改善しなかった群の 2 群に分けられた。本研究は、北里大学病院倫理委員会からの承認を得て行われた (No. B18-197)。

3-2-2. データ収集

カテーテルアブレーション前に施行された 12 誘導心電図検査またはホルター心電図検査、心臓超音波検査、血液検査データを解析した。カテーテルアブレーション後のデータは 12 か月後の 12 誘導心電図検査またはホルター心電図検査、心臓超音波検査、血液検査データを解析した。LVEF は、心尖部 2 腔および 4 腔断面を用いて、修正 Simpson 法に従って計算した。LVEF 改善率は、術前 LVEF と術後 12 ヶ月時点での LVEF から算出した。

3-2-3. カテーテルアブレーション

カテーテルアブレーションは、0.4 μg/kg/h のデクスメトミジンと 0.1 mg/kg/h のプロポフォールを使用した全身麻酔下で実施した。ASV (Adaptive servo-ventilation system) もしくはラリンジアルチューブ (i-gelTM, Intersurgical, Berkshire, UK) を使用した人工呼吸器管理を呼吸補助として使用した。アブレーションシステム及び各肺静脈隔離後の追加手技は、術者の裁量とした。

3-2-4. 統計解析

データは、JMP Ver.13.2 ソフトウェア (SAS Institute, Cary, NC, USA) を使用して分析した。連続変数は、対応のない t 検定を用いて比較し、平均値 ± 標準偏差もしくは、中央値と四分位範囲として記述した。分類変数は、症例数 (%) で表記し、カイニ乗検定を用いて分析した。LVEF 改善率とカテーテルアブレーション前の各因子において、単回帰分析にて有意であった項目を説明変

数とし、LVEF 改善率を従属変数とする重回帰分析により、LVEF 改善率の規定因子を検討した。統計的有意性は、両側検定の P 値が 0.05 未満と設定した。

3-3. 結果

本研究には、281 名の患者が登録されたが、除外基準に該当した 185 名が除外され、最終的には 89 名が検討対象となった。カテーテルアブレーション後 12 ヶ月時点での LVEF 改善群は 24 名 (26.9%) で、非改善群 65 (73.0%) であった (図 6)。

3-3-1. LVEF 改善の有無による患者の臨床背景の比較

年齢や心房細動の罹病期間、基礎疾患に両群間で有意差は認められなかった (表 5)。アブレーション術前の心臓超音波検査所見および血清学的検査所見においては、左房径や脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide: BNP) 値には両群間で有意差は認められなかったが、LVEF 改善群において、術前 LVEF が有意に低値 ($53.8 \pm 10.0\%$ vs. $64.7 \pm 6.9\%$, $P < 0.01$) で、ヒト心房ナトリウム利尿ペプチド (human atrial natriuretic peptide: hANP) 値と術前左室拡張末期径 (left ventricular end-diastolic diameter: LVDD) においては、LVEF 改善群で有意に高値であった (166.0 [106.6 to 244.5] pg/ml vs. 112.5 [83.1 to 155.5] pg/ml, $P < 0.01$, 50.2 ± 5.0 mm vs. 46.7 ± 4.7 mm, $P < 0.01$)。

3-3-2. LVEF 改善率に規定する因子の検討

LVEF 改善率に寄与する因子の検討として、各項目と LVEF 改善率による最小二乗法を用いた単回帰分析を行った結果、術前 LVEF、LVDD、中等度以上の僧帽弁閉鎖不全症の有無、虚血性心筋症の有無、術前 hANP 値、BNP 値、クレアチニン値、 β 遮断薬内服歴の有無で統計学的有意差を認めた。

単変量解析で EF 改善率と有意であった前述の 8 項目を説明変数に、LVEF 改善率を従属変数とする重回帰分析により、LVEF 改善率の規定因子を検討した。結果、LVEF、hANP 値、LVDD が、LVEF 改善率に寄与する因子であった (それぞれ、推定値 -1.3×10^{-2} 、95%信頼区間 (confidence interval: CI) -1.6×10^{-2} to -0.9×10^{-2} , $P < 0.01$ 、推定値 0.07×10^{-2} 、95%CI 0.02×10^{-2} to 0.11×10^{-2} , $P < 0.01$ 、推定値 -0.58×10^{-2} 、95%CI -0.12×10^{-2} to -0.01×10^{-2} , $P < 0.05$) (表 6)。

3-4. 考察

本研究において、非発作性心房細動に対するカテーテルアブレーション後の LVEF 改善群では、術前の LVEF が低く、LVDD、hANP 値が高値であった。多変量解析では、LVEF 改善率に寄与する因子は LVEF に次いで術前 hANP、LVDD であった。

hANP は主に心房筋の分泌顆粒内にプレホルモンとして恒常的に産生・貯蔵されており、頻脈や体液貯留などによる心房の進展刺激によって血中へ分泌されることから³⁰、心不全診断のバイオマーカーとしても推奨されており³¹、ナトリウム利尿と血管拡張作用、レニンアンジオテンシン系阻害、交感神経系の抑制などにも関与することが知られている³²。Nakanishi らは、心房細動に対するカテーテルアブレーション前の血清 hANP が高値である方が、アブレーション後の左房容積

の減少率が高いことを示し³³、Yoshiharaらは、Maze術後再発例では、非再発例と比較して、術前hANP値が低値で、左房径が拡大していると報告した³⁴。また心筋細胞の萎縮と線維化はhANP分泌能の低下の原因となることから^{35,36}、心房変性の指標の一つとして有用である可能性がある。さらに、心筋梗塞患者においては、hANPが線維化抑制作用や交感神経抑制作用、梗塞範囲の縮小、左室リモデリングの抑制に関連していることが報告されている³⁷。術前のhANP高値が、LVEF改善への寄与を示唆する本研究結果は、過去の報告を支持するものである。その機序に関しては、本研究における患者群の左室機能障害の原因が単一ではなく、組織的な検討を行っていないため一概に説明できるものではないが、前述の複数の経路による心保護作用がLVEF改善に関与しているものと考えられる。

非発作性心房細動患者は、特に無症候性の場合、その罹病期間が不明であることが多い。本研究結果は、hANP値の測定により心房変性の程度や心機能の低下した非発作性心房細動患者に対するカテーテルアブレーションの効果を予測する一助となる可能性があり、さらなる検討が必要である。

3-5. 限界

本研究には複数の限界がある。一つ目は、本研究は単施設の後ろ向き研究であり、小さい母集団であることから選択バイアスを生じる可能性がある。二つ目は、本研究の母集団に術前のLVEFが50%以上の心機能の保たれた症例が含まれており、もともとLVEFが低下していない症例や、LVDDが拡大していない症例では、LVEF改善率が低くなることが考えられるため、本研究結果に大きく影響している可能性がある。したがって、LVEFが低下していない症例を除外した母集団での、さらなる検討が必要である。三つ目は、LVEF改善群と非改善群の二群間に、罹病期間において有意差は認められず、非改善群でもhANP値が比較的高値であったことを考慮すると、母集団の心房の変性はそこまで進行していないと考えられる。したがって、罹病期間が長く、心房変性によりhANP分泌能が低下した患者群も含めたLVEF改善率の検討が必要である。最後に、研究対象としたhANP値は、採血日に心房細動が捕捉された患者で行っているものの、hANP値の半減期が短いため、その数値の再現性に乏しい可能性がある³⁸。心臓超音波検査も同様に、12か月後評価時点の心臓超音波検査は、洞調律下で行っていることがほとんどである一方で、術前のLVEF測定が心房細動下で行われており、このことは結果に大きな影響を与えている可能性がある。

3-6. 結語

術前hANP値は、術前のLVEFに次いで非発作性心房細動患者に対するカテーテルアブレーション後のLVEF改善の予測因子であることが示唆された。

4. 総括

研究Iでは、AIガイド下PVIにおける至適焼灼間隔の検討を行った。恒久的な焼灼病変を形成するには、貫壁性かつ連続的な焼灼を行うことが重要である。低いAI値や広い焼灼間隔は、組織の浮腫などの不完全な焼灼病変の原因となり、一時的に肺静脈と左房間の電氣的な伝導が遮断されても、経過とともに再伝導し心房細動再発につながる。したがって、一度の焼灼で効果的な焼灼病変を形成することが重要であり、この目的を達成するうえで本研究における結果は、カテーターアブレーション成功率の上昇に寄与し得る有用な指標の一つと考えられる。

研究IIでは、カテーターアブレーション後の心機能改善の予測因子の検討を行い、術前のhANP値が、術前LVEFに加えて、LVEF改善の予測因子である可能性が示唆された。hANPは交感神経抑制や心筋線維化抑制などの心保護作用を有することが知られており、術前hANP値を測定することで、非発作性心房細動患者に対するカテーターアブレーションが心機能に与える効果予測の一助となる可能性がある。

5. 今後の課題

本研究テーマは、心房細動に対する治療からその効果予測に至る、実臨床のプロセスの一部であり、今回の結果は将来の心房細動診療における治療効果向上や治療効果予測の一助となる。本研究は、共に単施設かつ対象症例数や観察期間に限られた後ろ向き研究であるため、今後は前向き研究や対象症例数、観察期間を拡大して検討する必要があると考える。

6. 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、深谷英平先生に厚く御礼申し上げます。

7. 参考文献

1. Neuzil P, Reddy VY, Kautzner J, Petru J, Wichterle D, Shah D, et al. Electrical reconnection after pulmonary vein isolation is contingent on contact force during initial treatment: Results from the EFFICAS-I study. *Cir Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:327–333.
2. Ouyang F, Ernst S, Chun J, Bänsch D, Li Y, Schaumann A, et al. Electrophysiological findings during ablation of persistent atrial fibrillation with electroanatomic mapping and double Lasso catheter technique. *Circulation*. 2005;112:3038–3048.
3. Kobza R, Hindricks G, Tanner H, Schirdewahn P, Dorszewski A, Piorkowski C, et al. Late recurrent arrhythmias after ablation of atrial fibrillation: Incidence, mechanisms, and treatment. *Heart Rhythm*. 2004;1:676–683.
4. Avitall B, Mughal K, Hare J, Helms R, Krum D. The effects of electrode-tissue contact on radiofrequency lesion generation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20:2899–2910.

5. Coeman M, El Haddad M, Wolf M, Choudhury R, Vandekerckhove Y, Knecht S, et al. 'CLOSE'-guided pulmonary vein isolation and changes in local bipolar and unipolar atrial electrograms: Observations from the EP lab. *J Atr Fibrillation*. 2018;10:8-13.
6. Gepstein L, Hayam G, Shpun S, Cohen D, Ben-Haim SA. Atrial linear ablations in pigs: Chronic effects on atrial electrophysiology and pathology. *Circulation*. 1999;100:419-426.
7. Squara F, Liuba I, Chik W, Santangeli P, Zado E, Callans D, et al. Loss of local capture of the pulmonary vein myocardium after antral isolation: Prevalence and clinical significance. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26:242-250.
8. Nakagawa H, Ikeda A, Govari A, Papaioannou T, Constantine G, Bar-Tal M, et al. Prospective study to test the ability to create RF lesions at predicted depth and diameter using a new formula incorporating contact force, radiofrequency power and application time (force-power-time index) in the beating canine heart. *Heart Rhythm*. 2014;11:S548.
9. Hussein A, Das M, Chaturvedi V, Asfour IK, Daryanani N, Morgan M, et al. Prospective use of Ablation Index targets improves clinical outcomes following ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28:1037–1047.
10. Philips T, Taghji P, El Haddad M, Wolf M, Knecht S, Vandekerckhove Y, et al. Improving procedural and one-year outcome after contact force-guided pulmonary vein isolation: the role of interlesion distance, ablation index, and contact force variability in the 'CLOSE'-protocol. *Europace*. 2018;20:f419–f427.
11. Taghji P, El Haddad M, Philips T, Wolf M, Knecht S, Vandekerckhove Y, et al. Evaluation of a Strategy Aiming to Enclose the Pulmonary Veins With Contiguous and Optimized Radiofrequency Lesions in Paroxysmal Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4:99–108.
12. Miyazaki S, Nakamura H, Taniguchi H, Hachiya H, Takagi T, Igarashi M, et al. Gastric hypomotility after second-generation cryoballoon ablation—Unrecognized silent nerve injury after cryoballoon ablation. *Heart Rhythm*. 2017;14:670–677.
13. Knopp H, Halm U, Lamberts R, Knigge I, Zachäus M, Sommer P, et al. Incidental and ablation-induced findings during upper gastrointestinal endoscopy in patients after ablation of atrial fibrillation: A retrospective study of 425 patients. *Heart Rhythm*. 2014;11:574–578.
14. Shah DC, Lambert H, Nakagawa H, Langenkamp A, Aeby N, Leo G. Area under the real-time contact force curve (force-time integral) predicts radiofrequency lesion size in an in vitro contractile model. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21:1038–1043.
15. Kawaji T, Hojo S, Kushiyama A, Nakatsuma K, Kaneda K, Kato M, et al. Limitations of lesion quality estimated by ablation index: An in vitro study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30:926-933.
16. Ren JF, Callans DJ, Schwartzman D, Michele JJ, Marchlinski FE. Changes in local wall thickness correlate with pathologic lesion size following radiofrequency catheter ablation: An intracardiac echocardiographic imaging study. *Echocardiography*. 2001;18:503-507.

17. Das M, Loveday JJ, Wynn GJ, Gomes S, Saeed Y, Bonnett L, et al. Ablation index, a novel marker of ablation lesion quality: Prediction of pulmonary vein reconnection at repeat electrophysiology study and regional differences in target values. *Europace*. 2017;19:775–783.
18. El Haddad M, Taghji P, Phlips T, Wolf M, Demolder A, Choudhury R, et al. Determinants of Acute and Late Pulmonary Vein Reconnection in Contact Force-Guided Pulmonary Vein Isolation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2017;10:e004867.
19. Anter E, Contreras-Valdes FM, Shvilkin A, Tschabrunn CM, Josephson M. Acute pulmonary vein reconnection is a predictor of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014; 39:225–232.
20. Efremidis M, Letsas K, Giannopoulos G, Lioni L, Vlachos K, Asvestas D, et al. Early pulmonary vein reconnection as a predictor of left atrial ablation outcomes for paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17:741–746.
21. Greef YDE, Tavernier R, Schwagten B, Keulenaer GDE, Stockman D, Duytscaever M. Impact of radiofrequency characteristics on acute pulmonary vein reconnection and clinical outcome after PVAC ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:290–296.
22. McLellan AJA, Kumar S, Smith C, Morton JB, Kalman JM, Kistler PM. The role of adenosine following pulmonary vein isolation in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation: A systematic review. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:742–751.
23. Miyazaki S, Kuwahara T, Kobori A, Takahashi Y, Takei A, Sato A, et al. Impact of adenosine-provoked acute dormant pulmonary vein conduction on recurrence of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:256–260.
24. Jiang RH, Po SS, Tung R, Liu Q, Sheng X, Zhang ZW, et al. Incidence of pulmonary vein conduction recovery in patients without clinical recurrence after ablation of paroxysmal atrial fibrillation: Mechanistic implications. *Heart Rhythm*. 2014;11:969–976.
25. Kowalski M, Grimes MM, Perez FJ, Kenigsberg DN, Koneru J, Kasirajan V, et al. Histopathologic Characterization of Chronic Radiofrequency Ablation Lesions for Pulmonary Vein Isolation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:930–938.
26. Miller MA, Davila A, Dukkipati SR, Koruth JS, Viles-Gonzalez J, Napolitano C, et al. Acute electrical isolation is a necessary but insufficient endpoint for achieving durable PV isolation: The importance of closing the visual gap. *Europace*. 2012;14:653–660.
27. Arujuna A, Karim R, Caulfield D, Knowles B, Rhode K, Schaeffter T, et al. Acute pulmonary vein isolation is achieved by a combination of reversible and irreversible atrial injury after catheter ablation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2012;5:691–700.
28. Bourrier F, Duchateau J, Vlachos K, Lam A, Martin CA, Takigawa M, et al. High-power short-duration versus standard radiofrequency ablation: Insights on lesion metrics. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018;29:1570–1575.
29. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;378:417-427.

30. Moe G. W, Grima E. A, Wong N. L. M, Howard R. J, Armstrong P. W. Plasma and cardiac tissue atrial and brain natriuretic peptides in experimental heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 27, 720–727.
31. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure (JCS 2017/JHFS 2017)
32. Nishikimi T, Maeda N, Matsuoka H. The role of natriuretic peptides in cardioprotection. *Cardiovasc Res*. 2006;69:318-328.
33. Nakanishi K, Fukuda S, Yamashita H, Kosaka M, Shirai N, Tanaka A, et al. Pre-Procedural Serum Atrial Natriuretic Peptide Levels Predict Left Atrial Reverse Remodeling after Catheter Ablation in Patients with Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*; 2016;2:151–158.
34. Yoshihara F, Nishikimi T, Sasako Y, Hino J, Kobayashi J, Minatoya K, et al. Plasma atrial natriuretic peptide concentration inversely correlates with left atrial collagen volume fraction in patients with atrial fibrillation: Plasma ANP as a possible biochemical marker to predict the outcome of the maze procedure. *J Am Coll. Cardiol*. 2002.2;288-294.
35. Berg MP Van den, Tjeerdsma G, Jan de Kam P, Boomsma F, Crijns HJGM, Veldhuisen DJ Van. Longstanding atrial fibrillation causes depletion of atrial natriuretic peptide in patients with advanced congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4:255–262.
36. Seino Y, Shimai S, Ibuki C, Itoh K, Takano T, Hayakawa H. Disturbed secretion of atrial natriuretic peptide in patients with persistent atrial standstill: Endocrinologic silence. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:459–463.
37. Kasama S, Furuya M, Toyama T, Ichikawa S, Kurabayashi M. Effect of atrial natriuretic peptide on left ventricular remodelling in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2008;29:1485–1494.
38. Nakao K, Sugawara A, Morii N, Sakamoto M, Yamada T, Itoh H, et al. The pharmacokinetics of α -human atrial natriuretic polypeptide in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;31:101–103.

8. 業績目録

(I) 主学術論文 (英文原著)

©1. **Kobayashi S**, Fukaya H, Oikawa J, Saito D, Sato T, Matsuura G, Arakawa Y, Shirakawa Y, Nishinarita R, Horiguchi A, Ishizue N, Kishihara J, Niwano S, Ako J. Optimal interlesion distance in ablation index-guided pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020 Sep 25.

(II) 原 著 (主学術論文を除く)

1. Arakawa Y, Fukaya H, Kakizaki R, Oikawa J, Saito D, Sato T, Matsuura G, **Kobayashi S**, Shirakawa Y, Nishinarita R, Horiguchi A, Ishizue N, Nabeta T, Kishihara J, Niwano S, Ako J.

Energy loss by right ventricular pacing: Patients with versus without hypertrophic cardiomyopathy. *J Arrhythmia*. in press

- 2. Shirakawa Y, Niwano S, Oikawa J, Saito D, Sato T, Matsuura G, Arakawa Y, **Kobayashi S**, Nishinarita R, Horiguchi A, Ishizue N, Kishihara J, Fukaya H, Ako J. Prediction of Lethal Arrhythmic Events Through Remote Monitoring Using Heart Rate Variability Analysis in Patients with an Implantable Cardioverter Defibrillator. *Int Heart J*. 2020; 61: 927-935.
3. Oikawa J, Fukaya H, Niwano S, Saito D, Sato T, Matsuura G, Arakawa Y, Shirakawa Y, **Kobayashi S**, Horiguchi A, Nishinarita R, Ishizue N, Kishihara J, Ako J. Precise Signals with a High-Density Grid Mapping Catheter Are Useful for an Entrainment Study. *Int Heart J*. 2020; 61: 838-842.
4. Horiguchi A, Fukaya H, Oikawa J, Shirakawa Y, **Kobayashi S**, Arakawa Y, Nishinarita R, Nakamura H, Ishizue N, Igarashi G, Satoh A, Kishihara J, Niwano S, Ako J. Real-World Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Patients with a History of Percutaneous Coronary Intervention. *Int Heart J*. 2019; 60 :1321-1327.
- 5. Nishinarita R, Niwano S, Fukaya H, Oikawa J, Nabeta T, Matsuura G, Arakawa Y, **Kobayashi S**, Shirakawa Y, Horiguchi A, Nakamura H, Ishizue N, Kishihara J, Satoh A, Ako J. Burden of Implanted-Device-Detected Atrial High-Rate Episode Is Associated With Future Heart Failure Events - Clinical Significance of Asymptomatic Atrial Fibrillation in Patients With Implantable Cardiac Electronic Devices. *Circ J*. 2019; 83 :736-742.

(IV) 総説・講座

なし

(V) 症例・臨床治験・その他

1. Fukaya H, Niwano S, Tanabe S, Kishihara J, Shirakawa Y, **Kobayashi S**, Arakawa Y, Nishinarita R, Horiguchi A, Ishizue N, Wada T, Oikawa J, Ako J. Severe hypoperistalsis caused by a 3-min single shot cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation: A case report. *J Cardiol Cases*. 2020; 22 :26-28.
2. Nishinarita R, Kishihara J, Matsuura G, Arakawa Y, **Kobayashi S**, Shirakawa Y, Horiguchi A, Nakamura H, Ishizue N, Oikawa J, Fukaya H, Niwano S, Ako J. Early inappropriate shock in a subcutaneous cardiac defibrillator due to subcutaneous air. *J Arrhythm*. 2019; 35: 682-684.

9. 図表

表 1. 研究 I 電気的ギャップの有無による患者背景の比較

	合計 N = 49	電気的ギャップ あり N = 31	電気的ギャップ なし N = 18	P値
年齢 (歳)	66 ± 11	64 ± 12	70 ± 8	0.10
女性, N (%)	20 (40.8)	12 (38.7)	8 (44.4)	0.69
BMI (kg/m ²)	24.1 ± 4.5	24.9 ± 4.3	22.8 ± 4.6	0.11
診断				
発作性心房細動, N (%)	22 (44.9)	14 (45.2)	8 (44.4)	0.96
症状あり, N (%)	33 (67.3)	20 (64.5)	13 (72.2)	0.58
基礎疾患 (N, %)				
虚血性心筋症	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0.18
拡張型心筋症	1 (2.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0.44
肥大型心筋症	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0.18
高血圧症	27 (55.1)	16 (51.6)	11 (61.1)	0.52
慢性心不全	13 (26.5)	10 (32.3)	3 (16.7)	0.23
糖尿病	4 (8.2)	3 (9.7)	1 (5.6)	0.61
脳卒中	4 (8.2)	2 (6.5)	2 (11.8)	0.52
血管疾患	4 (8.2)	1 (3.2)	3 (16.7)	0.10
CHADS ₂ スコア	1.3 ± 1.0	1.3 ± 1.0	1.4 ± 1.1	0.75
CHADS ₂ -VASc スコア	2.5 ± 1.4	2.4 ± 1.4	2.8 ± 1.5	0.26
左房径 (mm)	42.1 ± 6.9	42.9 ± 6.9	40.6 ± 6.8	0.26
左室駆出率 (%)	62.5 ± 12.1	63.0 ± 11.9	61.6 ± 12.6	0.71
左室拡張期径 (mm)	49.3 ± 5.3	50.0 ± 4.8	48.2 ± 6.1	0.28
E/e'	10.5 ± 5.0	9.7 ± 4.4	11.8 ± 5.8	0.18
中等度以上の僧帽弁閉鎖不全症, N (%)	20 (42.6)	9 (30.0)	11 (64.7)	0.02*
CCr (ml/min/1.73m ²)	63.9 ± 27.7	66.7 ± 29.3	59.1 ± 24.6	0.37
hANP (pg/ml)	128.1 ± 101.2	135.5 ± 111.5	116.6 ± 84.8	0.57
BNP (pg/ml)	187.4 ± 190.9	172.8 ± 192.0	213.1 ± 191.8	0.49
内服薬, N (%)				
β 遮断薬	22 (44.9)	14 (45.2)	8 (44.4)	0.96
レニン・アンジオテンシン系阻害薬	24 (49.0)	14 (45.2)	10 (55.6)	0.48
ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬	8 (16.3)	4 (12.9)	4 (22.2)	0.40
スタチン	11 (22.4)	7 (22.6)	4 (22.2)	0.98

数値は平均 ± 標準偏差および N (%)で表記した。*は統計学的有意を示す。

BMI, body mass index; BNP, brain natriuretic peptide; CCr, creatinine clearance; hANP, human atrial natriuretic peptide

表 2. 研究 I 各肺静脈における電氣的ギャップの有無による平均アブレーションライン長の比較

	電氣的ギャップあり		電氣的ギャップなし		P値
	n	平均アブレーション ライン長 (mm)	n	平均アブレーション ライン長 (mm)	
右肺静脈	26	149.6 ± 19.2	23	128.8 ± 18.3	< 0.01*
左肺静脈	15	129.2 ± 20.5	32	116.7 ± 17.7	< 0.05*

*は統計学的有意を示す。

表 3. 研究 I 電気的ギャップの有無による平均 ILD の比較

	電気的ギャップあり		電気的ギャップなし		P値
	n	平均 ILD (mm)	n	平均 ILD (mm)	
右肺静脈	110	5.6 ± 2.0	1113	4.5 ± 1.4	< 0.01*
前壁側	53	5.2 ± 1.7	668	4.2 ± 1.2	< 0.01*
後壁側	57	6.0 ± 2.2	445	4.8 ± 1.6	< 0.01*
左肺静脈	34	6.1 ± 2.1	815	4.6 ± 1.7	< 0.01*
前壁側	20	5.8 ± 1.9	545	4.3 ± 1.5	< 0.01*
後壁側	14	6.5 ± 2.4	270	5.2 ± 1.9	0.02*

*は統計学的有意を示す。

ILD; interlesion distance

表 4. 研究 I 電気的ギャップの有無による詳細なセグメント毎の平均 ILD の比較

セグメント	電気的ギャップあり		電気的ギャップなし		P値
	n	平均ILD (mm)	n	平均ILD (mm)	
右肺静脈					
右天蓋部	4	7.1 ± 1.5	184	4.5 ± 1.6	< 0.01*
右上部前壁側	9	4.1 ± 1.1	185	3.9 ± 1.0	0.56
右分岐部前壁側	26	4.9 ± 1.5	185	4.1 ± 1.0	< 0.01*
右下部前壁側	14	5.8 ± 2.0	114	4.6 ± 1.3	< 0.01*
右底部	16	5.9 ± 1.2	122	5.1 ± 1.7	0.07
右下部後壁側	9	6.6 ± 4.0	102	5.0 ± 1.4	< 0.01*
右分岐部後壁側	22	5.5 ± 1.3	126	4.5 ± 1.5	< 0.01*
右上部後壁側	10	6.7 ± 2.7	95	4.7 ± 1.8	< 0.01*
左肺静脈					
左天蓋部	8	4.8 ± 1.3	183	4.4 ± 1.6	0.57
左上部前壁側	4	5.8 ± 1.4	157	4.2 ± 1.5	0.03*
左分岐部前壁側	7	7.4 ± 1.9	106	4.3 ± 1.4	< 0.01*
左下部前壁側	1	3.5	99	4.0 ± 1.5	0.71
左底部	2	10.3 ± 3.1	61	5.5 ± 2.5	0.01*
左下部後壁側	0	-	51	5.6 ± 2.2	-
左分岐分後壁側	5	6.5 ± 1.7	82	5.1 ± 1.5	0.05
左上部後壁側	7	5.4 ± 1.7	76	4.8 ± 1.5	0.27

* は統計学的有意を示す。

ILD; interlesion distance

表 5. 研究 II LVEF 改善の有無による患者背景の比較

	合計 N = 89	LVEF改善群 N = 24	LVEF非改善群 N = 65	P値
年齢 (歳)	67 ± 9	66 ± 9	67 ± 10	0.53
女性, N (%)	19 (21)	3 (13)	16 (25)	0.22
BMI (kg/cm ²)	24.5 ± 4.6	24.9 ± 3.9	24.3 ± 4.9	0.55
体表面積 (cm ²)	1.7 ± 0.2	1.8 ± 0.2	1.7 ± 0.2	0.14
罹病期間 (月)	12 [5.0-42.3]	9 [4.5-35.8]	15 [5.0-44.3]	0.60
症状, N (%)	56 (63)	17 (71)	39 (60)	0.35
基礎疾患, N (%)				
虚血性心筋症	1 (1)	1 (4)	0 (0)	0.10
拡張型心筋症	2 (2)	1 (4)	1 (2)	0.46
慢性心不全	16 (18)	4 (17)	12 (18)	0.84
高血圧症	56 (63)	18 (75)	38 (59)	0.15
糖尿病	9 (10)	2 (8)	7 (11)	0.74
脳卒中	7 (8)	2 (8)	5 (8)	0.92
CHADS ₂ スコア	1.3 ± 1.0	1.3 ± 0.9	1.3 ± 1.0	0.72
左房径 (mm)	42.8 ± 4.9	43.7 ± 4.5	42.5 ± 5.0	0.34
左室駆出率 (%)	61.8 ± 9.2	53.8 ± 10.0	64.7 ± 6.9	< 0.01*
左房径/体表面積 (mm/cm ²)	25.3 ± 3.4	25.0 ± 2.8	25.4 ± 3.6	0.58
左室拡張末期径 (mm)	47.7 ± 5.0	50.2 ± 5.0	46.7 ± 4.7	< 0.01*
中等度以上の僧帽弁閉鎖不全症, N (%)	40 (45)	14 (58)	26 (40)	0.12
hANP (pg/ml)	127.0 [84.4-170.5]	166.0 [106.6-244.5]	112.0 [83.1-155.5]	< 0.01*
BNP (pg/ml)	199.0 [132.8-277.7]	202.7 [118.3-362.2]	194.4 [132.8-269.6]	0.53
ANP/BNP	0.63 [0.46-0.90]	0.89 [0.62-0.98]	0.58 [0.41-0.85]	< 0.01*
クレアチニン (mg/dl)	0.92 ± 0.13	0.97 ± 0.16	0.91 ± 0.18	0.13
eGFR (ml/min/1.73m ²)	48.9 ± 10.8	46.1 ± 8.6	50.0 ± 11.4	0.13
1年後AF再発, N (%)	9 (10)	3 (13)	6 (9)	0.65

* は統計学的有意を示す。

AF, atrial fibrillation; BMI, body mass index; BNP, brain natriuretic peptide; eGFR, estimated glomerular filtration rate; hANP, human atrial natriuretic peptide

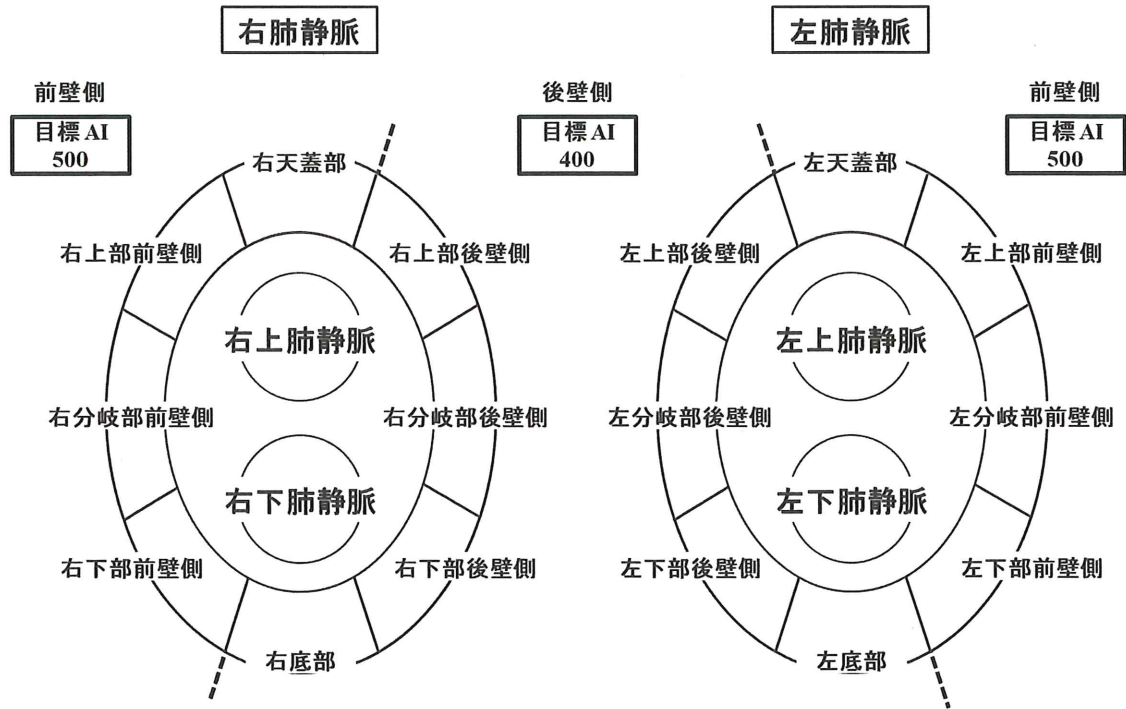
表 6. 研究 II LVEF 改善率と単回帰分析で有意であった項目の重回帰分析

	推定値	P値	95% CI
左室駆出率	-1.3×10^{-2}	$< 0.01^*$	-1.6×10^{-2} to -0.9×10^{-2}
hANP	0.07×10^{-2}	$< 0.01^*$	0.02×10^{-2} to 0.11×10^{-2}
クレアチニン	1.7×10^{-2}	0.82	-0.12 to 0.16
β遮断薬なし	0.89×10^{-2}	0.49	-1.7×10^{-2} to 3.5×10^{-2}
虚血性心筋症なし	-3.4×10^{-2}	0.55	-0.15 to 0.08
中等度以上の 僧帽弁閉鎖不全症なし	-1.7×10^{-2}	0.17	-4.0×10^{-2} to 0.7×10^{-2}
左室拡張末期径	-0.58×10^{-2}	$< 0.05^*$	-1.2×10^{-2} to -0.01×10^{-2}
BNP	-1.6×10^{-4}	0.17	-0.04×10^{-4} to 0.01×10^{-4}

$R^2 = 0.59$, * は統計学的有意を示す。

hANP, human atrial natriuretic peptide; BNP, brain natriuretic peptide; CI, confidence interval

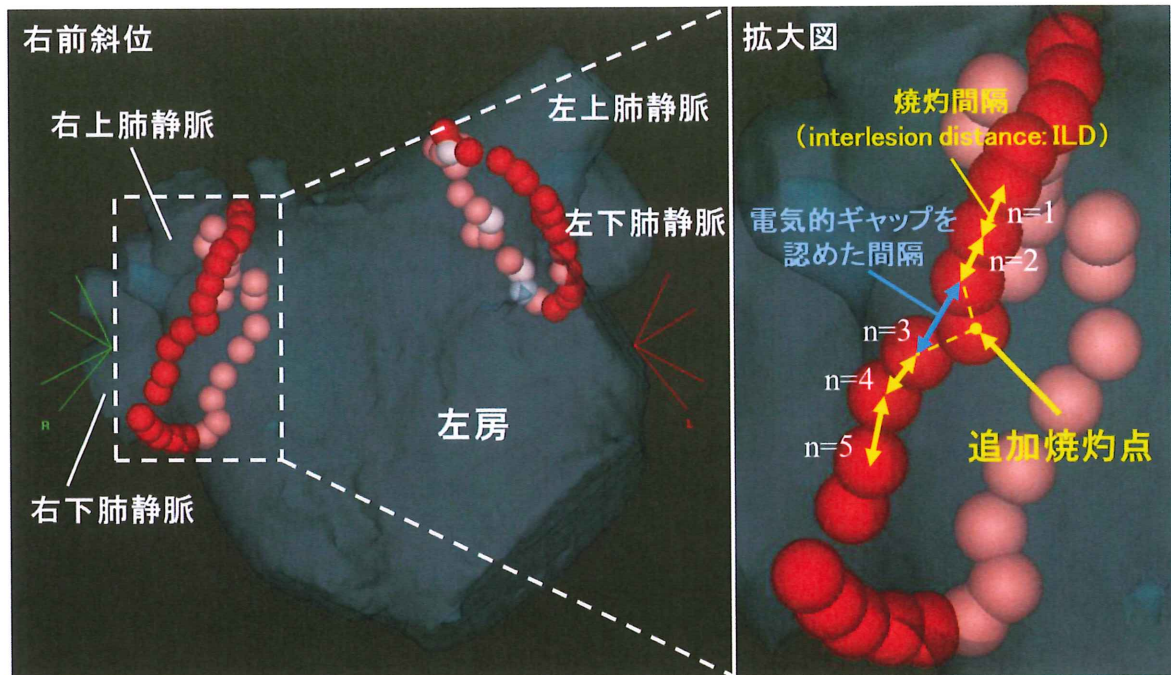
図 1. 研究I



肺静脈を前壁側と後壁側、および 16 セグメントに分割した。前壁側は、天蓋部と上部前壁側、分岐部前壁側、下部前壁側で、後壁側は底部と下部後壁側、分岐部後壁側、上部後壁側で構成されると定義した。目標 AI 値は前壁側で 500、後壁側で 400 とした。

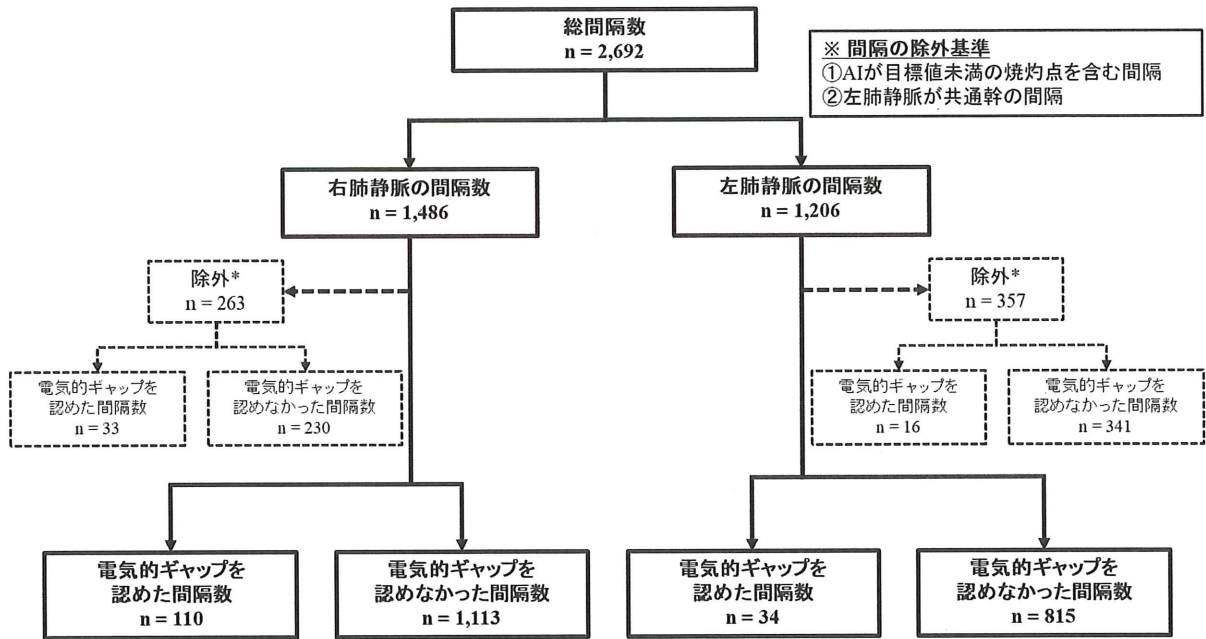
AI; ablation index

図 2. 研究 I



CARTO3®を用いて作成された左房の三次元解剖学図と焼灼点(アブレーションタグ)である。赤およびピンク、白の球は VISITAG®モジュールを使用したアブレーションタグを表している。右図は、左図の点線枠で囲んだ領域の拡大図である。焼灼間隔 (interlesion distance: ILD) は、二つの隣接したアブレーションタグの中心を結んだ距離 (黄色の双方向矢印) と定義した。電氣的ギャップを認めた間隔は、追加焼灼点から最も近い間隔と定義した (青の双方向矢印)。

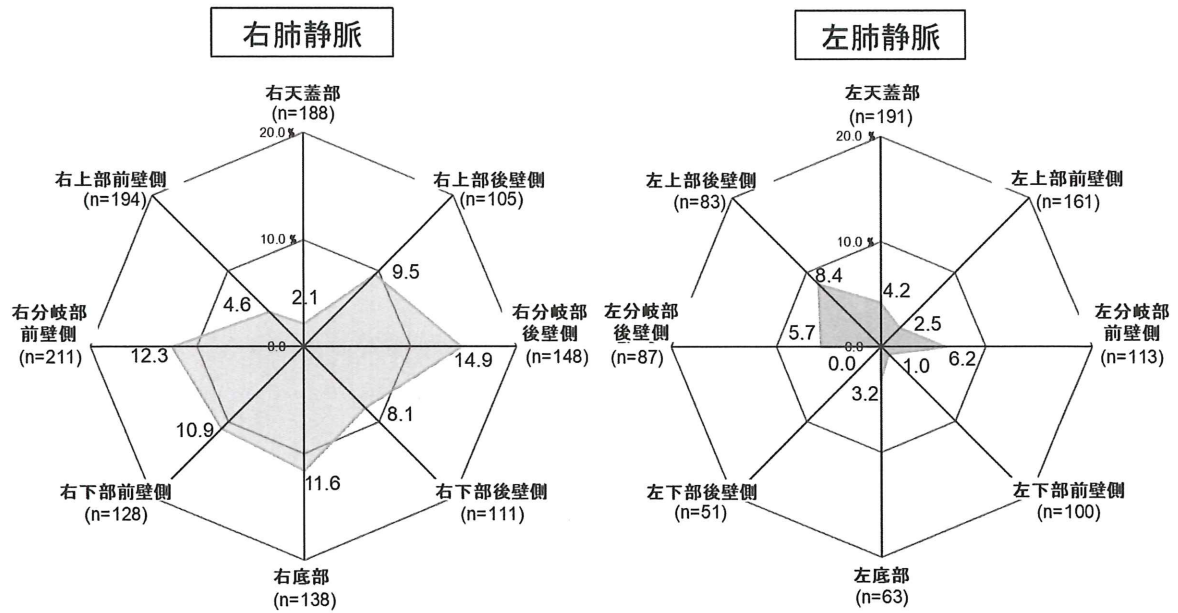
図 3. 研究 I



対象となる焼灼間隔の選択に関するフローチャートである。すべての焼灼間隔は※印の除外基準に従い評価され、各肺静脈で電氣的ギャップの有無により2群に分けられた。

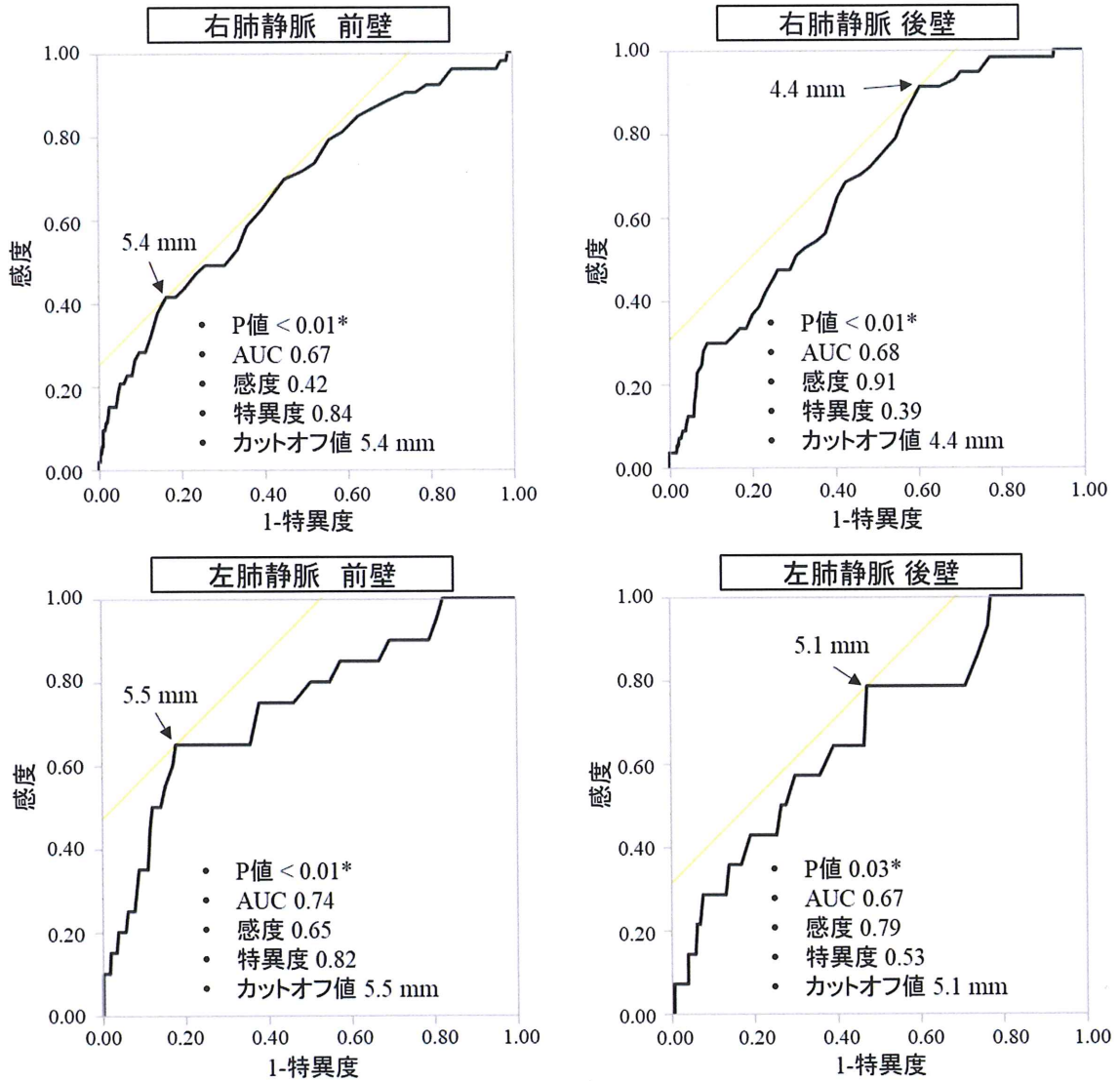
AI; ablation index

図 4. 研究 I



詳細なセグメントにおける電気的ギャップを認めた間隔数 (n) 及び、各セグメントにおける総間隔数に対する、電気的ギャップを認めた間隔数の割合 (%) を示している。電気的ギャップは、右肺静脈においては、右分岐部後壁側 (14.9%)、右分岐部前壁側 (12.3%)、底部 (11.6%) の順に多く、左肺静脈においては、左上部後壁側 (8.4%)、左分岐部前壁側 (6.2%)、左分岐部後壁側 (5.7%) の順に多かった。

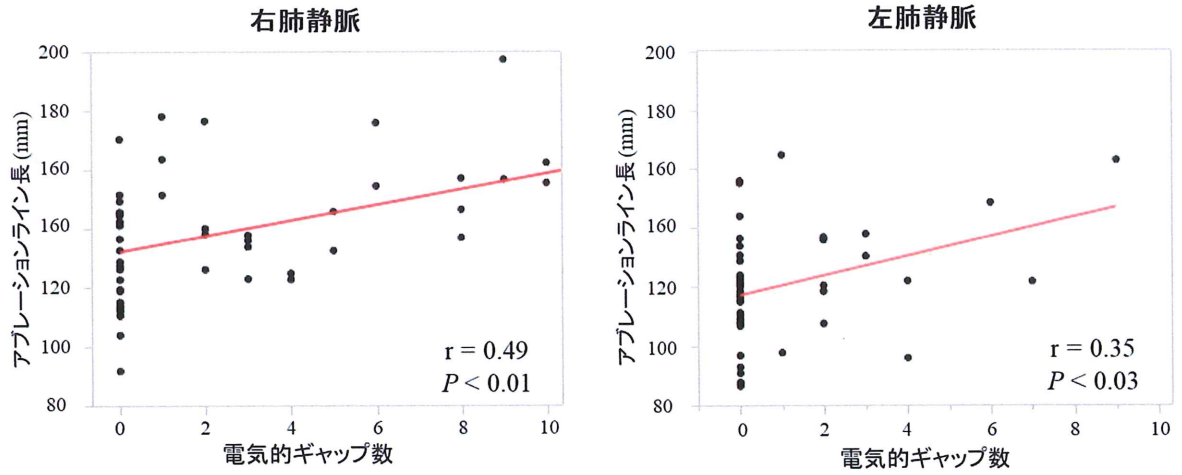
図 5. 研究 I



左右肺静脈の前後壁側における電氣的ギャップを予測するためのILDのROC曲線分析である。電氣的ギャップを予測するILDの最適なカットオフ値は、右肺静脈前壁側で5.4 mm(左上図)、後壁側で4.4 mm(右上図)で、左肺静脈前壁側で5.5 mm(左下図)、後壁側で5.1 mm(右下図)であった。* は統計学的有意を示す。

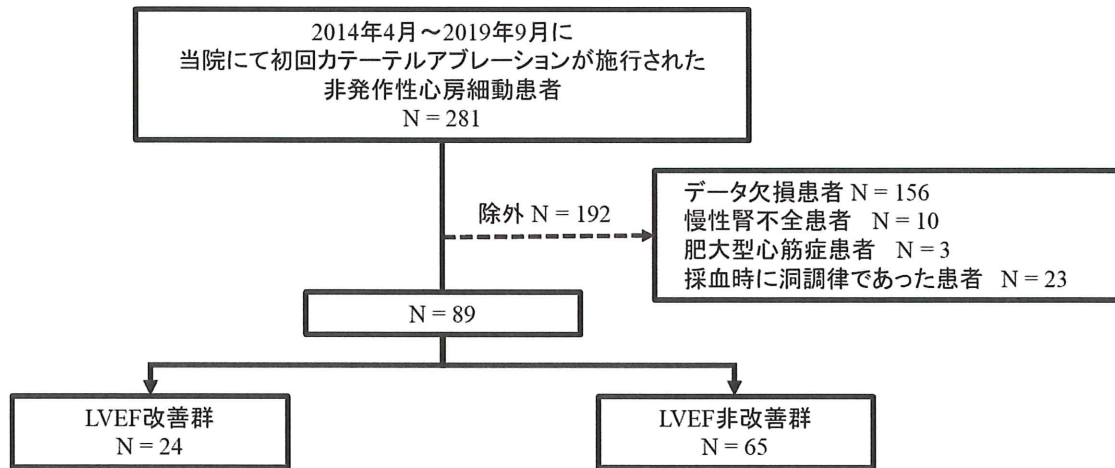
AUC; area under the curve

補足図. 研究 I



左右肺静脈におけるアブレーションラインの平均長と電氣的ギャップ数との関連を示す散布図である。アブレーションラインの平均長と電氣的ギャップ数との間には弱いが有意な正の相関が認められた(右肺静脈 $r = 0.49$, $P < 0.01$ 、左肺静脈 $r = 0.35$, $P < 0.03$)。

図 6. 研究 II



対象患者抽出のためのフローチャートである。対象患者は除外基準に従い評価され、左室駆出率が10%以上か否かで2群に分けられた。

LVEF, left ventricular ejection fraction