

学位論文要旨

氏名 小林 周平



論文題目

「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」

指導教授承認印

阿古 圭司



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

医療系研究科博士課程 4 年 小林周平

【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) 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。

考察と今後の展望

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、カテーテル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、カテーテル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 に加えて重要な LVEF 改善の予測因子であることが示唆された。hANP は、交感神経抑制や利尿、心筋線維化抑制などから心保護的に作用することが知られている。本研究結果から、術前の hANP 値が高値であることが心房細動持続に伴う心筋線維化などの不可逆的な変化の抑制に寄与している可能性が考えられる。また hANP 値が低下している症例では、心房細動の持続が心筋線維化の原因となり、hANP 分泌能が低下している可能性が考えられ、持続性心房細動に対するカテーテルアブレーションを行うタイミングを決定するうえで有用であるかもしれない。

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。本研究はともに単施設かつ対象症例数や観察期間が限られた後ろ向き研究であるため、今後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。