

氏 名	堀 裕 一
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第773号
学位授与の日付	平成29年10月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項
学位論文題目	The influence of the external structures in atrial fibrillation patients : Relationship to focal low voltage areas in the left atrium （心房細動患者における左心房に近接する臓器からの影響の検討：左心房内の傷害心筋との関連性）
論文審査委員	（主査）教授 井 上 晃 男 （副査）教授 高 野 弘 志 教授 松 島 久 雄

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

発作性心房細動に対するカテーテルアブレーションによる肺静脈電氣的隔離術は、心房細動の発作の引き金となる肺静脈内の異常電気興奮を取り除き、高い治癒率が得られ、治療の第一選択となりつつある。しかしながら持続性心房細動患者では同手術の有効性は比較的低く、その理由として心房細動が持続するメカニズムが詳しく解明されていない点が挙げられる。心房細動時に生じる心房の伸展や心房内に生じる低電位領域が関与しているとの報告もある。特に一部の心房細動患者に認められる左房内の低電位領域（傷害心筋）は伝導遅延を引き起こし、多様なリエントリー回路を形成することにより心房細動の持続に関与している可能性が示唆されている。しかしながら心臓外部からの圧迫が心房細動患者の左房内の傷害心筋の形成に関与しているかについてはまだ報告されていない。

【目 的】

心房細動患者（発作性・持続性）において心臓外部からの接着部位（大動脈基部、椎骨、下行大動脈）が心房内の傷害心筋の形成に関与しているかについて検討した。また接着部位と心臓外部の構造物との距離を測定し傷害心筋形成のメカニズムとの関連を調べた。

【対象と方法】

経皮的な心筋焼灼術を行った60例の心房細動患者（発作性心房細動30例、持続性心房細動30例）を対象。術前に左房造影CTを施行し、左房の形態と左房への圧迫が疑われる部位を特定、左房3D画像内

で作成しcontact area (CoA) と定義した。CoAは大動脈弁基部、椎骨、下行大動脈によるものに分類した。

左房内の低電位領域：low voltage area (LVA) $\leq 0.5\text{mV}$ の特定は経皮的心筋焼灼術の際に行った。左房へのアクセスを確保した後、アブレーション前に左房全体の電位波高を20極のリング型多極カテテルを用いて記録し、左房内傷害心筋の存在領域、範囲を確認した。持続性心房細動患者は、アブレーション前に電氣的除細動を施行し洞調律に戻し左房内の記録を行ったが、洞調律を一定時間維持できなかった症例は除外した。

左房内のLVAの分布を作成し、LVAの好発部位を特定した。更にLVAの範囲とCoAとの重複数、面積を検討した。3つのCoAの中で大動脈基部は左房へ接しているが、椎骨と下行大動脈は接してなく症例によって距離が異なっている。今回は心臓外部からの圧迫の影響を検討するため、構造物（椎骨と下行大動脈）までの距離とLVAの存在の有無についても検討を行った。

両群間の比較はun-paired Student's t-testを用いて <0.05 を有意とした。LVAの予測因子を調べるために単変量解析で <0.2 となった因子間で多変量解析を行った。単一の予測因子が示された場合ROC解析を追加しcut off値を算出した。

【結 果】

発作性心房患者30例ではLVAを105ヶ所（合計面積： 203.3cm^2 ）とCoAを62ヶ所（合計面積： 234.4cm^2 ）認めた。また持続性心房細動患者30例ではLVAを121ヶ所（合計面積： 566.6cm^2 ）とCoAを82ヶ所（合計面積： 438.1cm^2 ）認め、1例当たりのLVAは発作性心房細動患者より有意に広範囲であった（ 17.5 ± 10.4 vs. 10.0 ± 6.3 cm^2 , $P=0.0035$ ）。心房細動患者においてLVAの好発部位は左房前壁、左房後壁、左肺静脈前庭部で、CoAの存在領域と合致していた。3つのCoA領域に存在していたLVAは発作性心房細動61ヶ所、慢性心房細動では74ヶ所であった。更にLVAとCoAの重複は発作性心房細動では47ヶ所（ $47/61$ ；77%）、持続性心房細動では63ヶ所（ $63/74$ ；85%）認めた。

椎骨までの距離を後壁のLVA（Posterior-LVA）の有無で比較した場合、発作性心房細動では「Posterior-LVAが存在する群」（ $n=15$ ）が有意に「Posterior-LVAが存在しない群」（ $n=15$ ）に比べ椎骨までの距離が短かった（Posterior-LVA (+) vs Posterior-LVA (-) = 2.8 ± 1.1 vs 4.4 ± 1.9 mm, $p = 0.0086$ ）。更にPosterior-LVAの有無で多変量解析を行ったところ、「後壁から椎骨までの距離」が予測因子として示された。ROC解析を行いカットオフ値は ≤ 2.9 mmで感度76.5%、特異度92.3%であった。それに対し持続性心房細動では「後壁から椎骨までの距離」はPosterior-LVAの有無で有意な差は認められなかった（Posterior-LVA (+) vs Posterior-LVA (-) = 2.2 ± 1.2 vs 1.9 ± 1.3 mm, $p = 0.302$ ）。

下行大動脈までの距離を左肺静脈前庭部のLVA（LPV-LVA）の有無で比較した場合、発作性心房細動では「LPV-LVAが存在する群」（ $n=19$ ）が有意に「LPV-LVAが存在しない群」（ $n=11$ ）に比べ下大動脈までの距離が短かった（LPV-LVA (+) vs LPV-LVA (-) = 2.0 ± 0.5 vs 2.7 ± 0.8 mm, $p = 0.0127$ ）。更にLPV-LVAの有無で多変量解析を行ったところ、「後壁から下行大動脈までの距離」が単独の予測因子であった。ROC解析を行いカットオフ値は ≤ 2.6 mmで感度95.0%、特異度70.0%で

あった。それに対し持続性心房細動では「左肺静脈前庭部から下行大動脈までの距離」はLPV-LVAの有無で有意な差は認められなかった (LPV-LVA (+) vs LPV-LVA (-) = 1.9 ± 0.9 vs 2.3 ± 1.1 mm, $p = 0.0728$)。

【考 察】

本研究では術前の造影CTにより左心房への外部からの解剖学的接着範囲を推測しえた。また接着範囲は左心房内の低電位領域と強い関連性があり、低電位領域の形成に関与している可能性が示唆された。低電位領域形成のメカニズムは圧迫によるアポトーシスと繊維化、伸展活性化チャネル (stretch activated channel) が考えられ、心房内の伝導遅延や伝導変化をきたすと考えられた。更に左房から椎骨と下行大動脈までの距離を測定し、発作性心房細動患者において傷害心筋である低電位領域の予測因子であることが示された。本研究結果から心臓外部から左房への圧迫が存在するとされる範囲は高度に伸展されている可能性があり、心房細動のメカニズムに強く関与している可能性があった。

以上より心臓外部からの影響が心房細動患者において低電位領域の形成に影響を及ぼしている可能性を示すことができた。しかし心房細動発症と持続への関与は証明できておらず更なる研究が必要である。

【結 論】

心房細動患者において、外部からの解剖学的な圧迫が左心房内の低電位領域の形成に関与していることが示唆された。発作性心房細動症例では左心房から椎骨と下行大動脈までの距離が左心房後壁および左肺静脈前庭部の低電位領域の予測因子として示された。一方、持続性心房細動ではより広範囲な低電位領域を認めたが、心房自体の拡大により周辺構造物との距離が短くなり予測因子となり得なかった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

発作性心房細動に対するカテーテル治療、アブレーションによる肺静脈電氣的隔離術は、心房細動の発作のtriggerとなる肺静脈内の異常電気興奮を取り除き、高い治癒率が得られ、現在は治療の第一選択となっている。しかしながら、心房細動が一週間以上持続する持続性心房細動患者では、同手術の有効性は低くなる。その理由として、持続性心房細動症例はtriggerだけでなく、心房内で細動波の維持に関わる不整脈基質 (substrate) が、より強く影響しているためと考えられている。最新の知見では、心房細動時に生じる心房の伸展や心房内に生じる低電位領域が、substrateの形成に強く関与していると報告されている。申請論文では心房細動患者 (発作性・持続性) において、心臓周辺構造物が左心房へ接着する部位が、心房内の傷害心筋の形成に関与しうるか検討した。アブレーション治療を行った60例の心房細動患者 (発作性30例、持続性30例) を登録。術前に施行した心臓造影CTから心臓外構造物 (大動脈弁基部、椎骨、下行大動脈) と左房が接着する部位 (contact area : CoA) を同定し、さらに術中に左房内の高密度電位波高マップより算出した低電位領域 (≤ 0.5 mV ;

洞調律率下)を測定し、それぞれが空間的に重なる領域の割合とその距離を計測し検討した。その結果、低電位領域の好発部位は、左房前壁、左房後壁、左下肺静脈前庭部で、CoAの存在領域とほぼ合致していた。発作性心房細動症例では、左房から椎骨と下行大動脈までの距離が、左房後壁および左下肺静脈前庭部の低電位領域の予測因子として示された。一方、持続性心房細動では広範囲な低電位領域を認めたと、心房自体の著しい拡大によって周辺構造物との近接性が増加し、その距離は予測因子となり得なかった。以上の結果より、左心房の拡大が比較的少ない発作性心房細動例では、外部からの解剖学的な圧迫が左心房内の低電位領域の形成に関与していると結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では当施設での症例を用いて、左房内の低電位領域の分布を作成し、その好発部位を特定した。最新の心臓内マッピング装置を使用し、その高密度電位記録データから電気生理学的な解析を行った。さらに心臓造影CTを用いて、心臓周辺構造物(椎骨と下行大動脈)と低電位領域との空間的近接性について詳細に検討した。適切な統計解析も行っており、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

心臓周辺構造物からの外的圧迫が、心房細動患者の左房内の傷害心筋の形成に関与しているかについてはまだ報告されていない。左房後壁から心臓周辺構造物からの距離が低電位領域と関与する可能性を示した点において、本研究は新奇性を有し、独創的研究であると評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、適切な症例群の設定の下、的確な画像評価法と統計解析を用い、心臓外部からの外的圧迫と左心房内の低電位領域との空間的関連性を示すことができた。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものでなく、また、臨床解剖学・臨床心臓電気生理学など関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、心臓周辺構造物と左房内低電位領域との空間的関連性を明らかにしようと試み、その結果、発作性心房細動症例では、左心房から椎骨もしくは下行大動脈までの距離が、左房後壁および左下肺静脈前庭部の低電位領域の予測因子として示された。この結果は、心房内で心房細動波の維持に関与するsubstrateの形成メカニズムの解明に寄与する可能性がある。さらに心房細動症例に対し、カテーテル治療の新しいストラテジーの立案の可能性も見出した、大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、臨床不整脈学などの理論を学び実践したうえで、作業仮説を立て、研究計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果はInternational Journal of Cardiology誌に掲載されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度は高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

International Journal of Cardiology

81 : 225-231, 2015