

心臓超音波組織ドプラーを用いた心房リモデリング
の評価と心房細動アブレーション後の再発の予知

日本大学医学部内科学系循環器内科学分野

園田 和正

終了年 2015 年

指導教員 廣 高史

心臓超音波組織ドプラーを用いた心房リモデリング
の評価と心房細動アブレーション後の再発の予知

日本大学医学部内科学系循環器内科学分野

園田 和正

終了年 2015 年

指導教員 廣 高史

目次

I) 概要	1 ページ
II) 緒言	3 ページ
III) 対象と方法	12 ページ
IV) 結果	16 ページ
V) 総合考察	18 ページ
VI) 結論	22 ページ
VII) 表	24 ページ
VIII) 図・図表	30 ページ
IX) 引用文献	42 ページ
X) 研究業績	49 ページ

略語一覧

ABL: ablation – カテーテル心筋焼灼術

ACE: angiotensin-converting enzyme – アンジオテンシン変換酵素

AF: atrial fibrillation - 心房細動

AFCL-egm: AF cycle length of electrogram – 心内電位での AF 心房壁周期長

AFCL-tvi: AF cycle length of tvi – TVI での AF 心房壁周期長

AFW-V-tvi: AF wall velocity – TVI での AF 心房壁運動振幅長

ARB: angiotensin receptor blocker – AT1 受容体拮抗薬

CAF: chronic AF – 永続性心房細動

CFAE: complex fractionated atrial electrogram – 分裂電位

DF: dominant frequency – 周期性興奮

EPS: electrophysiological study - 電気生理学的検査

FFT: Fast Fourier transform – 高速フーリエ変換

LA: left atrium – 左心房

LAV: LA volume – LA 容積

PAF: paroxysmal AF - 発作性心房細動

Per AF: persistent AF - 持続性心房細動

PV: pulmonary vein – 肺静脈

PVI: PV isolation – 肺静脈隔離術

TVI: tissue velocity imaging – 心臓超音波の組織ドプラー

概要

背景

心房の電気的および構造的リモデリングは心房細動(AF)の発症及び維持に関与する。これら心房筋のリモデリングは、心房細動中の心房周期長(AFCL)と心房壁運動振幅長(AFW-V)により推定できる可能性があるが、これらの指標とリモデリングの関連や、経皮的カテーテル心筋焼灼術(ABL)後の再発との関連性について詳細に検討した報告はみられない。

目的

本研究では、心房細動中に心臓超音波組織ドプラー(TVI)を施行し左心房(LA)の AFCL、AFW-V を測定し、電気生理学的指標との関連性を評価し、心房筋リモデリングの進行の程度および経皮的カテーテル心筋焼灼術後の再発のリスク評価に関し検討した。

方法と結果

対象は心房細動に対して経皮的カテーテル心筋焼灼術を施行した患者連続80例。全例経皮的カテーテル心筋焼灼術前に心臓超音波検査(GE Medical Systems, Milwaukee, WI)を施行し、TVIを用いて左心房内の僧帽弁輪付近の心房中隔側のAFCL-tviとAFW-V-tviを測定した。AFCL-tvi測定部位と相当する部位における心房電位の周期長(AFCL-egm)とは、有意に相関していた($R=0.6094$, $P=0.0002$)。非発作性心房細動(持続性心房細動および永続性心房細動)は発作性心房細動(PAF)に比較し、AFW-V-tviは有意に低く、AFCL-tviは有意に短かった(1.63 ± 0.76 cm/s vs 2.85 ± 1.00 cm/s, $P < 0.0001$, 118.4 ± 24.0 ms vs 145.0 ± 35 ms)。

ms, $P = 0.0001$)。経皮的カテーテル心筋焼灼術後、32例に心房細動再発を認め
た。再発群は非再発群に比較し、AFW-V-tviは有意に低く、AFCL-tviは有意に
短かった(1.64 ± 0.9 cm/s vs 2.31 ± 1.0 cm/s, $P = 0.0033$, 118.1 ± 24.8 ms vs $133.9 \pm$
 32.6 ms, $P = 0.0209$)。多変量解析にて調整後も、AFW-V-tvi は強い再発予測因
子であった(ハザード比 +1-cm/s変化, 0.573; 95% 信頼区間 0.337-0.930; $P =$
0.0234)。

結語

TVIによる心房壁運動指標は、発作性心房細動に比して非発作性心房細動で
はAFCL-tvi、AFW-V-tviともに低値を呈し、特にAFW-V-tviは経皮的カテー
テル心筋焼灼術後再発の強力な予測因子であった。経胸壁心臓超音波検査での
TVIを用いた心房細動の壁運動評価は、発作性心房細動だけでなく非発作性心
房細動においても心房リモデリングの程度および経皮的カテーテル心筋焼灼
術後の再発を非観血的に評価する方法として有用である可能性が示唆された。

略語一覧

AF: 心房細動、ABL: 経皮的カテーテル心筋焼灼術、TVI: 心臓超音波の組織ド
プラー、AFCL-tvi: TVIでのAF心房壁周期長、AFW-V-tvi: TVIでのAF心房壁運
動振幅長、PAF: 発作性心房細動、非PAF: 持続性AFおよび永続性AF、LA: 左心
房、PV: 肺静脈、PVI: 肺静脈隔離術

緒言：

心房細動(atrial fibrillation: AF)は日常臨床で最も高頻度に遭遇する不整脈の 1 つであり、脳梗塞や心不全をはじめとする重篤な合併症を引き起こす疾患である¹。わが国での心房細動の有病率は加齢とともに増加し、80 歳以上での有病率は男性で 4.4%、女性では 2.2%である(図 1)²。加齢以外にも高血圧、心筋梗塞、弁膜症、うっ血性心不全、糖尿病、甲状腺機能亢進症、アルコールなどが心房細動発症の危険因子として知られているが³近年、メタボリック症候群^{4,5}も注目されており、心房細動との密接な関連があると報告されている。さらにこれらの危険因子をもたない孤立性心房細動(lone AF)も存在する⁶。

① 心房細動の分類：

心房細動はその持続時間から、発作性(paroxysmal AF: PAF、発症後 7 日以内に洞調律に復帰したもの)、持続性(persistent AF: PerAF、発症後 7 日以上心房細動が持続しているもの)、および永続性(chronic AF: CAF、電气的あるいは薬理学的に除細動不可能のもの)に分類される。発作性心房細動は年間約 5.0~8.6%の頻度で慢性化し、5 年で約 25%が慢性心房細動に移行すると報告されている⁷。(本研究では持続性心房細動および永続性心房細動を非発作性心房細動として解析を行った。)

② 心房細動発症のメカニズム：

心房細動とは心房が不規則で非常に速い無秩序な興奮を繰り返している状態である。その成因として、心房局所の巣状興奮による心房細動の発生^{8,9} (focal ectopic activity) と、それを維持する機構として multiple wavelets (図 2A)¹⁰、leading

circle (図 2B)¹¹、spiral reentry (図 2C)¹²などが提唱されている。

Focal ectopic activity 説は、局所の高頻度の異常興奮が生じ、これに続いて心房細動が発症するという概念である。この考えは Haissaguerre らのグループにより証明された。彼らは、肺静脈(PV)起源の異所性心房興奮が心房細動の発生と密接に関連があると考え、その局所の興奮部位である肺静脈を焼灼し、電氣的に隔離することで心房細動が治癒したと報告した¹³。この概念は、発作性心房細動の発症維持の機序として確立されており、現在、肺静脈隔離術(PVI)は発作性心房細動の治療法として広く行われるようになっている。

Multiple wavelet reentry 説は、心房細動を維持するには、多数の興奮波が必要であるという概念である。持続性心房細動、慢性心房細動では、肺静脈隔離術後も心房細動が持続するのは、この機序によるところが大きい。興奮波の発生機序は、リエントリーが生じて旋回運動が開始すると、その中央部は不応期となり、興奮波はその周囲を旋回するという考えであり、この興奮旋回は leading circle と呼ばれている。一方、spiral reentry 説は、興奮波が渦巻き型に旋回しているという考えを基盤に、単一の渦巻き波がさまよい運動(meandering)しながら心房細動を維持しているという概念である。単一の渦巻き波の meandering により、興奮波が分裂したり新しく発生したりすることが可能であり、心房波形が刻々と変化する臨床的な心房細動の特徴を支持している。

③ 心房細動の病態：

心房細動中は、高頻度の心房興奮により心電図上 P 波が消失し(図 3)、有効な心房収縮はみられなくなるため、血行動態に悪影響を及ぼし、特に高齢者や器質的心疾患を有する患者では心不全の増悪因子となる。このため心房細動は、高齢者や器質的心疾患を有する患者では、血行動態に悪影響を及ぼし、心不全

の増悪因子となる。器質的心疾患を有さない患者であっても、頻脈性心房細動により心筋収縮力が低下し、拡張型心筋症様の所見を示すようになることがある(頻脈誘発性心筋症)¹⁴。また、心房収縮の消失は心房内の血流速度を低下させ、心房内血栓形成をきたし脳梗塞の原因となる。

④ 心房細動による心房筋のリモデリングと心房細動発症の機序：

1) 電氣的リモデリング

心房細動が長期に持続すると、洞調律に戻った後も心房細動は再発し易くなる。Wijffelsらは、ヤギの心房を高頻度で刺激し、心房細動を誘発し続けることにより、心房細動の持続時間が次第に延長し、永続化することを明らかにした¹⁵。この現象から、心房細動の持続自体がさらに心房細動を持続させやすくする”AF begets AF”という概念を提唱した。心房細動を引き起こす心房の電気生理学的特性の変化は、心房不応期の短縮、心房不応期の刺激頻度依存性変化の低下及び伝導速度の低下で説明され、いずれも心房内の興奮波長(興奮伝導速度×有効不応期)を短縮することで、心房細動を維持するためのリエントリー形成を助長する。これら一連の電気生理学的変化を電氣的リモデリングと呼んでいる。電氣的リモデリングの時間経過を次に示す。まず、数十秒から数分の心房頻回興奮による細胞内 Ca^{2+} 過負荷が、撃発活動や異常自動能を誘発して心房細動のトリガーを形成するとともに、 Ca^{2+} チャネルの不活化をきたし、有効不応期を短縮させる。心房細動が6～48時間持続するとL型 Ca^{2+} チャネルの発現が低下し、数日以降には Na^{+} チャネルの密度も減少する¹⁶。また K^{+} チャネルにおいては、内向き整流 K^{+} チャネル(I_{K1})、アセチルコリン感受性 K^{+} チャネル($I_{K,Ach}$)が増加する。これらは全て活動電位持続時間および不応期を短縮させる方向に働き、心房細動を持続させやすくする¹⁶。さらに数週間心房細動が持続すると、心房筋間の

ギャップ結合に關与するコネキシン(Cx40, Cx43)の発現が減少し¹⁷、興奮伝導速度を低下させ、リエントリー回路を形成し易くする。

2) 構造的リモデリング

心房細動が数週間維持すると、心房筋の肥大や線維化、細胞死、心房の拡大といった構造的変化が生じる。これらの組織学的変化を構造的リモデリングと呼んでいる¹⁸。このうち線維化は、心房細動の維持に最も重要な病理組織学的変化であり、伝導速度の低下と不均一化によりリエントリーを形成し易くする。心房細動が持続すると、左室拡張末期圧の上昇に伴い心房圧の上昇により心房が拡大する。その機械的刺激が細胞内アンジオテンシンⅡを増加させ、AT1 受容体を介して細胞外シグナルキナーゼ (extracellular signal-related kinase: Erk) を活性化させて心房の線維化を引き起こす¹⁹。実験的には、アンジオテンシンⅡ (ACE)阻害薬や AT1 受容体拮抗薬(ARB)が心房の線維化を抑制するという報告も散見される²⁰。臨床的にも心不全や肥大心患者を対象とした大規模臨床試験のサブ解析で心房細動の新規発症を有意に減少させるとの報告は見られるが²¹、心房細動の抑制を一次エンドポイントした日本の J-rhythm II 試験²²をはじめとする大規模臨床試験では、ACE 阻害薬や ARB の心房細動抑制作用は見られない。

⑤ 心房細動の治療：

心房細動に対する治療には洞調律への復帰を目的とするリズムコントロールと、心房細動自体を受容し、心拍数の調節を主眼におくレートコントロールがある。主として持続性心房細動患者を対象とした AFFIRM 試験²³、RACE 試験²⁴、STAF 試験²⁵では、両治療群間で生命予後に差は認められなかった。さらに主として発作性心房細動患者を対象としたわが国における J-RHYTHM 試験²⁶においても、両群間で死亡率、脳梗塞および入院率のいずれにも差は認められな

かった(図 4)。しかし AFFIRM 試験のサブ解析では、実際に洞調律が維持された患者の予後は良好であったことが示され、全体としては抗不整脈薬の副作用のために有用性が相殺された可能性があることを示唆している²⁷。実臨床においては、年齢を含めた患者背景、症状の有無、基礎疾患の有無、リモデリングの進行の程度などを総合的に評価し、その治療法を決定する。薬物療法によるリズムコントロールが困難な場合や薬物療法が有効でも症状が非常に強い場合などは、非薬物治療として確立されてきているカテーテル・アブレーションを行う。

心房細動に対するカテーテル・アブレーション：

肺静脈(pulmonary vein: PV)内の袖状心房筋由来の巣状興奮が、90%の発作性心房細動の発生に関与している事が広く知られている⁸。そのため 2000 年より左右の肺静脈を左心房から電気的に隔離する肺静脈隔離術 (PV isolation: PVI) (図 5A)が、心房細動の非薬物治療法として提唱され¹³、2011 年に改訂された日本循環器学会による不整脈の非薬物治療ガイドラインでは、薬物治療抵抗性の有症候性発作性心房細動に対するアブレーションが class 1 として位置づけられている。実際には、同側上下肺静脈にそれぞれ先端リング状カテーテル(Lasso catheter)を挿入し(Double Lasso 法)、Lasso カテーテルの手前、つまり肺静脈前庭部(肺静脈左房接合部)を高周波通電にて線状に焼灼し、上下肺静脈を同時に隔離する拡大同側肺静脈隔離術が一般的である。上下肺静脈周囲を一周焼灼し、Lasso カテーテルで記録される肺静脈電位を消失させる。現在、心内電位と左心房およびカテーテルの位置を 3 次元表示で可能な 3 次元マッピングシステムの進歩により術時間、透視時間、成功率は飛躍的に改善された(図 6)²⁸。初期治療として抗不整脈薬治療と肺静脈隔離術を比較したランダム化試験における洞調律維持率は、抗不整脈薬群の 8~34%に比べ肺静脈隔離術群で 66~89%と有意に高く、入

院回数も減少させたと報告されている²⁹。しかし持続性心房細動のような心房のリモデリングが進行した症例に対するアブレーションの有効性は、いまだ 20～61%と低く³⁰、肺静脈隔離術に加えて心房内線状焼灼法などを追加 (図 5B, C)、または次に述べる心房内の分裂電位 (complex fractionated atrial electrogram: CFAE) や、心房内電位を高速フーリエ変換し解析した dominant frequency (DF) を指標とした左心房本体に対するアブレーション (図 5D) を追加する必要がある^{13,31}。

Complex fractionated atrial electrogram (CFAE) :

近年、肺静脈隔離術に追加すべき様々なアブレーション法が検討され、心房内の特異的な電位を指標とした方法が行われるようになってきている。その指標の一つに CFAE が注目されている。Nademanee らによって提唱された CFAE は、5～8 秒間の記録中に平均周期 120ms 以下と高頻度に興奮する電位と後で定義され³¹⁻³³、これは心筋細胞の無秩序な興奮や、旋回した興奮前面の衝突部位 (wavefront collision)、緩徐伝導部位での興奮を反映した電位と考えられている^{34,35}。このため CFAE が記録される部位は、心房細動の発生および維持に関わっている重要な部位と考えられている。近年 3 次元マッピング上で CFAE マップを作成し、この CFAE 部位での通電で心房細動が停止することが報告されている (図 7)³⁶。

Dominant frequency (DF) :

近年 CFAE に続き注目されている、肺静脈隔離術に追加すべきアブレーションの指標として、心内電位の高速フーリエ変換 (Fast Fourier transform: FFT) 解析による DF があげられる。これは前述した spiral reentry の概念のひとつである

mother rotor 仮説、つまり直径数 mm の興奮周期の非常に短いリエントリー(rotor) が心房内に一つ存在し、そのリエントリーがドライバーとなって心房細動が維持されているという仮説に基づいている。Rotor は心房内で最も興奮周期が短く、そこから離れるに従い局所伝導ブロックが生じ、興奮周期が徐々に延長する。心房細動中の局所電位は非常に無秩序であり興奮周期の計測は困難であるが、FFT 解析を用い、局所電位の中の最も優位な周期性興奮 (DF) を計測する。さらに近年、3次元マッピング上で DF マップを作成することが可能である (図 7)。この DF は心房興奮周期を良好に反映し、心房細動中に rotor を同定するのに役立つと報告されている³⁷。発作性心房細動では肺静脈領域がその他の領域に比較して DF 値が高いことが示され、肺静脈がドライバーとしての役割を果たしていることを支持している³⁸。しかしながら持続性心房細動では、心房全体がほぼ均一な DF を呈しており、ドライバー領域は明らかではなく、心房内全体にリエントリー形成を促進する素地が存在することが示唆される³⁹。

心臓超音波の組織ドプラー(TVI)と心房細動：

従来から心房リモデリングを評価する非観血的な方法として、経胸壁心臓超音波検査による左心房径、左心房容積が広く用いられている。しかしながら、左心房径は必ずしもリモデリングを反映していない場合もあり、左心房径が小さいにも関わらず心房筋の線維化が強い症例も多く経験する。心房筋の機械的収縮の低下は、洞調律中の左房の駆出率、TVI による strain や strain rate により評価可能である。strain および strain rate は心筋の組織変性の指標であり、この strain の程度を知ることで心筋局所の機能を知ることができる。strain rate は strain の時間微分、すなわち心筋に力が加わった際の柔軟性を反映しており strain と併

せて心筋局所の機能評価には重要である。strain の算出法には大きく分けて 2 種類あり、TVI で任意の 2 点の速度差から算出する方法と、その移動距離の差から算出する方法がある。電気生理学的指標では、前述した心房筋不応期の短縮、心房不応期の刺激頻度依存性変化の低下、伝導速度の低下が電氣的リモデリングを反映している。さらに、心房細動周期長(AFCL)は興奮伝導速度×不応期で表わされることから、リモデリングの進行に伴い AFCL は短縮し、リエントリー形成を起こしやすい素地を反映している。しかしながら、これらの経胸壁心臓超音波検査諸指標は洞調律中に記録する必要がある、また電気生理学的指標を得るには侵襲的検査である電気生理学的(EPS)検査が必要である。したがって、心房細動が持続していても非侵襲的に簡便にリモデリングを推定する指標の必要性が問われていた。近年、経胸壁心臓超音波検査での TVI により心房細動中の AFCL や心房壁運動振幅長(AFW-V)が、リモデリングの評価に有用である可能性が示唆されている⁴⁰⁻⁴²。Vos らの報告では電気生理学的検査中の局所電位記録による AFCL と TVI の AFCL(AFCL-tvi)は相関があり、さらに TVI の AFW-V(AFW-V-tvi)は心房収縮機能を反映していると報告している。したがって、AFCL-tvi, AFW-V-tvi を用いることで、心房の電氣的、構造的リモデリング両者を同時に評価可能であり、これらは心房細動中でも非観血的に測定可能な唯一の指標となり得る^{41,42}。

研究

心臓超音波組織ドプラー法を用いた心房リモデリングの評価と心房細動アブレーション後の再発の予知

Tissue Velocity Imaging-based Atrial Fibrillatory Cycle Length and Wall Motion measurement for Predicting Atrial Structural Remodeling in Patients Undergoing Catheter Ablation

背景

10年以上前より薬剤抵抗性の心房細動に対する非薬物治療として肺静脈隔離術が確立しているが^{23,24}、近年ではこれに加えたアブレーションの治療方法として心房の電氣的、構造的リモデリングの進行に応じてcomplex fractionated atrial electrogram (CFAE)への焼灼や、心房への線状焼灼などが行われている。心房細動に対するアブレーション後の経過については心房リモデリングの進行に伴い再発率は高くなってくるとの報告もある^{32,43}。

心房リモデリングの評価法には、心臓超音波での左心房径や心内電位の AFCL などがあるが最近の研究では経胸壁心臓超音波検査での TVI による AFCL が心内電位での AFCL とよく相関していることが示されている。また、同様に TVI での AFW-V が心房収縮機能を反映することも示されている。しかし上記 TVI 諸指標とアブレーション術後の再発についての関連性は明確にされていない。

目的

本研究では、心房細動中に記録される経胸壁心臓超音波検査での TVI 指標が、心房細動に対するアブレーション術を施行する症例の心房リモデリングの指標および術後心房細動再発の予測因子になり得るかを検討した。

方法

対象患者

本研究は、2011年5月～2013年12月に当院で経皮的カテーテル心筋焼灼術を施行した心房細動患者のうち術前に経胸壁心臓超音波検査を行った連続80例(発作性心房細動:27名、非発作性心房細動:53名、男性71名、女性10名、平均年齢 59.0 ± 10.1 歳、平均心房細動罹患期間45.5月(中間値 [IQR], 12.3-72.0月)で検討した。全ての抗不整脈薬は術前の半減期の5倍以上前から中止とし、術前には採血、胸部レントゲン、12誘導心電図、経食道心臓超音波を施行した。全例、320列3次元CTスキャナー(Aquilion ONE, Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan)を用い、造影撮影画像から三次元の左心房、肺静脈の構築を行った。CT画像のアーチファクトを最小限にするため、心拍数が80回/分を超える場合には β 遮断薬を使用し、心電図同期法により撮影した^{43,44}。80歳以上および虚血性心疾患や心筋症、弁膜症、先天性心疾患、慢性肝疾患、慢性腎疾患、甲状腺疾患、悪性腫瘍、膠原病、炎症性疾患、血液疾患の罹患または既往のある症例は除外した。本研究は、日本大学医学部附属板橋病院倫理委員会、臨床研究審査委員会の承認を取得し、全例、研究参加へのインフォームドコンセントを得て施行した。

経胸壁心臓超音波検査によるTVI 測定法

経胸壁心臓超音波検査は心房細動アブレーション術前に施行し、3.5MHz心臓用トランスデューサーと機械はVivid qシステム (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA)を用いた。測定は心房細動下で行うが、経胸壁心臓超音波検査施行時に洞調律であった場合は、電気生理学的検査施行時に心房ペーシングで心房細動を誘発し5分経過した時点で測定した。経胸壁心臓超音波検査では傍胸骨長軸

像から標準的な測定項目に加え、左心房径および左室駆出率 (Teichholtz法)の測定、四腔断面像を用いて、Ellipse法にて左心房容積を測定した⁴⁵。すべての測定値は連続3心拍の平均値とした。TVIの測定は以前の報告と同様の方法で施行した^{41,42}。まず、四腔断面像で僧帽弁直上の心房中隔側と側壁側をsample volumeとし、TVIの項目は拡張末期であるE'波の末期とS'波との間で測定した。Echopac BT11ソフトウェアversion 110.0.2.(GE Medical Systems, Horten, Norway)を使用し、オフラインで計測した。測定項目として、AFCL-tvi は2つの連続した心房壁運動間の時間、AFW-V-tviは心房壁運動の振幅長と定義した(図 8A)。AFCLとそれに関連する電気生理学的指標(例えばCFAEやdominant frequencyなど)は、3~5秒間、心房細動サイクルでは10~30サイクル記録すると、再現性のある安定した値を得る事が可能であると報告されている⁴⁶⁻⁴⁸。したがって今回のTVIの測定指標でも、10秒以上の左心房内の僧帽弁輪付近の心房中隔側および側壁側の壁運動情報のデータソースから、3~5秒、心房細動の10~30サイクルを平均化し、AFCL-tviとAFW-V-tviを算出した。さらにAFW-V-tviが心房の機械的収縮能を反映しているということを証明するために、洞調律時の心房のTVI指標を測定しAFW-V-tviの関係を評価した。術翌日に洞調律が維持されていた80例中76例では、僧帽弁輪の直上の心房中隔側にsample volumeを置き、洞調律時の拡張後期僧帽弁輪部壁移動速度(a' velocity)を測定した。80例中20例では、洞調律中のLA strainも測定し、サブ分析を行った。心室収縮期(LA充満期: LAs)時の最大LAs strainと心電図上でP波の後にある拡張末期(活動収縮期: LAa)のLAa strainを12セグメント(四腔像と二腔像における左心房前庭部、中部、僧帽弁輪測の中隔側と側壁側、および天蓋部、底部)で測定し、それらを平均した⁴⁹。すべての測定は5年以上の経歴のある2人の心臓超音波専門技師が施行した。

電気生理学的検査時の AFCL の測定および経皮的カテーテル心筋焼灼術

鎮痛および鎮静はプロポフォールとフェンタニルを使用した^{43,44}、右内頸静脈から冠静脈洞にカテーテルを留置し、続いて右大腿静脈から挿入した3本のロングシース(SL0: 2本、SL1: 1本; St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA)を用い、Brockenbrough法で左心房内に到達した。左心房内には2本のLasso catheter (15 mm Lasso, 4.5 mm 間隔; 20 mm Lasso, 6 mm 間隔; Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA)と3.5mm tipイリゲーション付きアブレーションカテーテル(Navistar ThermoCool; Biosense Webster)を留置した。3次元マッピングシステム(NavXシステム; St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA)を用いて、アブレーション用カテーテルで左心房/肺静脈の内膜面を描出し、左心房/肺静脈の3次元構築(LA geometry)を20極catheter (1.5 mm 間隔; Livewire Spiral HP catheter; St. Jude Medical)を用いて作成した。

23名に対しては心房細動下で AFCL-tvi の sample volume 相当部位である僧帽弁の左房直上の心房中隔側の心内電位でアブレーション前に AFCL (AFCL-egm) の測定を行った。AFCL-egm は LabSystem PRO EP Recording System (Bard Electrophysiology, Lowell, MA, USA)で同部位の5秒間の AFCL の平均値とした(図9)。アブレーションについては LA geometry を参照して出力 30 W、温度上限を 41°C、イリゲーションのフローレートを 17~30 mL/min として同側拡大肺静脈隔離術を施行した。肺静脈電位の消失、または肺静脈電位の左心房との解離と、隔離ラインにおける両方向性ブロックを肺静脈隔離術のエンドポイントとした。肺静脈隔離術後に心房細動が停止しなかった場合、もしくは心房細動誘発後に持続した場合、左心房内に線状アブレーションの追加を行うか、NavX システムで同定された CFAE 領域に対しアブレーションを追加した。CFAE アブレーションのエンドポイントは手技中の心房細動停止、もしくは心房細動の停止

をみない場合、左心房内の CFAE の消失とした。

アブレーション術後経過

抗不整脈薬は、術後翌日より再開したが、2 ヶ月後に中止した。すべての患者は、2 週間、1、3、6、および 12 ヶ月での外来にて動悸症状を含めた病歴の聴取と 12 誘導心電図を行った。3~6、6~12 ヶ月後に 24 時間ホルター心電図を施行した。不整脈による症状を疑わせる患者は、携帯型心電図を施行した。アブレーションの成功は、2 ヶ月後のブランキング期間後の 12 カ月の追跡期間中に心電図、携帯型心電図または 24 時間ホルター心電図で 30 秒以上の心房細動がないものと定義した。

統計学的解析

全ての統計は JMP 9 ソフトウェア(SAS Institute, Cary, NC, USA)を用いて解析した。連続変数は平均値±標準偏差で示した。正規分布している連続変数の 2 群間比較には Student *t* 検定を、非正規分布である連続変数の 2 群間比較には Mann-Whitney 検定を用いた。カテゴリー変数の 2 群間および 3 群間比較には χ^2 検定を用いた。相関関係については Spearman's rank で評価した。AFCL-tvi や AFW-V-tvi の測定値において、観察者間および観察者内での再現性の評価は Bland and Altman 解析を用いた。単変量解析で $P < 0.1$ の項目を、Logistic regression 解析または Cox hazard 分析に投入した (AFCL-tvi は、AFW-V-tvi と強い相関 [$R = 0.6003, P < 0.0001$] を示したため Cox hazard 分析からは除外した)。心房細動再発を予測する AFW-V-tvi の best cutoff 値は、receiver operating characteristic (ROC) 曲線から算出した。P 値が 0.05 未満を統計学的に有意とした。

結果

AFCL-tvi と AFW-V-tvi値の再現性

AFCL-tvi値の観察者間の平均差は、左心房内の僧帽弁輪付近の心房中隔側で+1.92ms、側壁側で+1.32msで、95%一致限界はそれぞれ-3.09~6.93ms、-2.33~4.97msと再現性は良好であった。また表1に示すように、AFCL-tvi値の観察者内の再現性、AFW-V-tvi値の観察者間、観察者内の再現性も同様に良好であった。

TVI画像記録解像度とAFCL-tvi とAFCL-egmの相関

左心房内の僧帽弁輪付近の心房中隔側からのTVI記録はすべての患者で施行することができたが、側壁側からの測定については80名中6名(7.5%)で画質が不良であったために記録できなかった。また全体的に側壁側に比べて中隔側のTVIの画質は良好であったため、AFW-V-tviとAFCL-tvi値の解析には中隔側での測定を使用した。23名については心腔内電位からもAFCL(AFCL-egm)の測定を行ったところ、中隔側のAFCL-tviと有意に相関していた($R = 0.6094$, $P = 0.0002$, 図10)。

心房細動タイプと AFCL-tvi、AFW-V-tviの関連性

全患者群と発作性心房細動および非発作性心房細動の臨床的背景と経胸壁心臓超音波検査指標を表2に示す。非発作性心房細動群は発作性心房細動群に比較し、左心房体積は大きく、LVEFは小さく、左室収縮末期径は有意に大きかった。発作性心房細動群および非発作性心房細動群のAFCL-tviとAFW-V-tviの典型例を図8Bに示す。AFCL-tviは、発作性心房細動群に比べて非発作性心房細動群で有意に短縮していた(118.4±24.0ms vs.145.0±35.0ms $P=0.0001$)。また、AFW-V-tviは、発作性心房細動群よりも非発作性心房細動群で有意に低値を呈した(1.63±0.76cm vs. 2.85±1.00cm $P<0.0001$)。非発作性心房細動に関連する因子につ

いて多変量ロジスティック回帰分析を用い調整した結果、AFW-V-tvi値（ハザード比[HR] +1-cm/秒の変化; 0.573, 95 %CI 0.337~0.930、P = 0.0234）及び女性（HR、4.106、95%信頼区間[CI]、 1.488~10.540、P = 0.0079）が有意なリスク因子であった。その他のLAV（HR +1 mLの変化;1.012, 95%CI 0.990~1.033、P = 0.2870）、LVEF（HR +1 %の変化; 0.978、95% CI 0.940~1.017、P=0.2636）には有意差は認めなかった。

左心房体積、洞調律中の左心房内の僧帽弁輪付近の心房中隔側のa' velocity、AFCL-tvi、AFW-V-tvi との関連性

AFW-V-tviはアブレーション前に計測した左心房体積と弱い相関を示しており(R = -0.2950, P = 0.0079)、アブレーション翌日の洞調律中の左心房内の僧帽弁輪付近の心房中隔側のa' velocityと中等度の相関を呈していた(R = 0.5516, P < 0.0001, 図11 A,B)。しかしながらAFCL-tviは、左心房体積 (R = -0.0490, P = 0.6658)、洞調律中の左心房内の僧帽弁輪付近の心房中隔側のa' velocity (R = 0.1519, P = 0.1832)とも相関はみられなかった。さらにAFW-V-tviは、LAs strain (R=0.5477、P=0.0109) およびLAa strain (R=0.4959、P=0.0266) と有意な相関を呈していた(図11C,D)。

患者背景、経胸壁心臓超音波検査所見と心房細動アブレーション後の再発の有無の比較

観察期間中央値 12.1(11.5-12.9)ヶ月にて、80名中32名(40%)に心房細動の再発を認めた。非再発群および再発群における患者背景、施行したアブレーション法および経胸壁心臓超音波検査所見を表3に示す。患者背景は非再発群と比較して再発群では有意に、女性が多く(22% vs 6%, P=0.0400)、非発作性心房細動の割

合が多かった(84% vs 54%, $P = 0.0039$)。また、肺静脈隔離術のみで心房細動停止に至った症例の割合は少なく(31% vs 60%, $P = 0.0099$)、左心房体積は大きく(58.0 ± 22.8 mL vs 47.6 ± 19.8 mL, $P = 0.0336$)、LVEFは低値を呈した($61.0 \pm 11.3\%$ vs $68.2 \pm 9.2\%$, $P = 0.0021$)。その他の項目には有意差は認めなかった。心房中隔側のAFCL-tviは非再発群に比べ再発群で有意に短縮し (118.1 ± 24.8 ms vs 133.9 ± 32.6 ms, $P = 0.0209$)、AFW-V-tviは低値を呈した(1.64 ± 0.9 cm/s vs 2.31 ± 1.0 cm/s, $P = 0.0033$)。単変量解析にて心房細動再発で有意差を認めた因子によりCox hazard分析を行ったところ、女性(ハザード率 [HR], 4.106; 95% CI, 1.488-10.540; $P = 0.0079$)、中隔側のAFW-V-tvi(HR for +1-cm/s change, 0.573; 95% CI, 0.337-0.930; $P = 0.0234$)が心房細動再発の強い予測因子であった(表4)。心房中隔側のAFW-V-tviにおける心房細動再発のROC曲線はarea under the curve(AUC)は0.73であり、best cut off値は1.5cm/s未満(感度61%、特異度83%)であった(図12)。

総合考察

所見

経胸壁心臓超音波検査のTVIにて左心房内の僧帽弁輪付近の心房中隔側から計測されるAFCL-tviと同様の領域で記録される心内電位から計測されるAFCL-egmは、良好に相関していた。非発作性心房細動患者は、AFCL-tviが短縮しており、AFW-V-tviは低値を呈していた。また、アブレーション再発群では、同様にAFCL-tviが短縮し、AFW-V-tviが低値であり、特にAFW-V-tviは、多変量解析による調整後も再発の強い予測因子であった。

TVIにより得られたAFCL-tvi、AFW-V-tviと心房リモデリング

本研究は左心房内の僧帽弁輪付近の心房中隔側、側壁側で記録したAFCL-tvi

とAFCL-egmに有意な相関がみられることを明らかにした。心房細動患者では、心房リモデリングの進行に伴い左心房や肺静脈の不応期の短縮や不均一性、興奮伝導時間の延長がみられると報告されている⁵⁰⁻⁵⁴。犬の心房細動モデルを用いた実験では、心房細動中の平均AFCLと心外膜からの局所の心房不応期に関連性を認めている⁵¹。臨床においても、心房不応期の短縮は、体表心電図や心内電位における心房細動中の平均AFCLと相関していると報告されている^{55,56}。従って、TVI指標であるAFCL-tviが心内電位のAFCL-egmと相関していたことは、AFCL-tviが心房の電氣的リモデリングを推測する指標として有用である可能性を示唆している。心房細動中のTVIによるAFCL値についてはDuytschaeverらにより最初に報告されている。彼らも同様に心房細動中のAFCL-tviと同時記録した心内電位のAFCL-egmに有意な相関があることを示している³⁴。我々の研究では、以前の報告より予想された如く心房リモデリングの進行した非発作性心房細動患者のAFCL-tviは短縮していた。さらにAFW-V-tviは非発作性心房細動患者で低値を呈した。心房細動患者で見られる心房不応期の短縮と興奮伝導時間の延長は、心房収縮能と関連していると報告されている^{57,58}。Vosらは発作性心房細動ではAFCL-tviが長く、持続性心房細動ではAFCL-tviが短く、また心房細動の進行によりAFCL-tviは短縮し、AFW-V-tviは減少していると報告している⁴¹。

TVIによるAF壁運動指標 AFCL-tviおよびAFW-V-tviとアブレーション後の心房細動再発との関連性

我々の研究結果では、アブレーション後の再発は、女性、非発作性心房細動に多く認められた。女性、非発作性心房細動患者では、心房リモデリングが進行しており、アブレーション後の再発にも関連していると報告されている

^{32,43,46-48,59-60}。我々が計測したTVI指標であるAFCL-tviとAFW-V-tviも心房細動の

アブレーション後の再発予測因子として有用であった。心房細動アブレーション後の再発には2つの要因が関係している。第一の要因は肺静脈の再伝導である。Ouyangらによると心房細動アブレーション後、再セッション時に肺静脈伝導を確認すると、約80%の肺静脈は再伝導していたと報告している^{61,62}。特に肺静脈が心房細動発生持続に強く関与している発作性心房細動患者では、肺静脈再伝導が心房細動アブレーション後の再発の主要因であることは広く知られている⁶⁰。2つ目の要因としては心房リモデリングの進行である。心房リモデリングが進行した持続性心房細動患者では、肺静脈隔離に左心房への焼灼を追加しても、発作性心房細動患者に比較して再発率は高く、心房リモデリングとアブレーション不成功の関連性を支持する多くの報告がある^{32,46-48}。従って、心房リモデリングの進行を反映する心房細動中のAFCL-egmの短縮、不応期の短縮や興奮伝導遅延、低電位、心房収縮機能の減少などは、アブレーション後の再発に関連すると考えられる。実際に、スペクトル解析による心房細動周期のDFの高値やAFCLの短縮は、心房細動アブレーション後の再発の鋭敏な予測指標であることは報告されており^{32,46-48}、AFCL-tviが心房細動アブレーションの再発の一指標となったことを支持している。心房の機械的収縮と心房のリモデリングには関連性については、洞調律時のTVIを用いた心房の収縮指標であるstainやstain rateにて検討されている^{59,60}。LA strainやstrain rateは、アブレーション後の独立した再発予測因子でありMirzaらはLA strainは減弱することにより心房細動再発率が高まると報告している⁶⁰。今回我々が計測した心房細動中のAFW-V-tviが低値を呈した場合、理論的には洞調律時の心房の機械的収縮も減少していると考えられるが、その関連性を評価した報告はみられない。そこで今回の研究では、AFW-V-tviとアブレーション術後1日の洞調律時の左心房内の僧帽弁輪付近の心房中隔側のa' velocity及びLA strainとの相関関係を検討した。洞調律時のa'

velocityは、左心房収縮機能や左心室収縮末期圧に起因しており、左心房収縮の増大はa'velocityの増大を反映していると言える⁵⁸。AFW-V-tviは、a' velocityだけでなく、全体の心房の機械的収縮指標であるLAs strainとLAa strainについても良好な正の相関を認めた。従って、心房リモデリングの進行を反映するAFW-V-tviは、心房細動アブレーション後の再発を強く関連していた。今回の検討では、アブレーション術後の再発予測では、AFW-V-tviの方がAFCL-tviより有用であった。これは、心房リモデリングの進行とAFCLの変化で説明することができるかもしれない⁶³。多くの臨床研究は、心房細動リモデリングの進行に伴いAFCLが短縮すると言われている^{32,46-48}。しかしながら一部の報告では、高度な心房リモデリングを有する患者では、左心房の瘢痕化によりAFCLが延長すると報告されている^{64,65}。したがって、発作性心房細動から持続性心房細動の初期の段階では心房リモデリングの進行に伴いAFCLは短縮するが、持続性心房細動から慢性心房細動では左心房の瘢痕化により左心房内の電気的活動領域を減少し、結果AFCLは延長する可能性が示唆される。一方、AFW-V-tviは心房リモデリングの進行と共に直線的に低下すると考えられる。実際に今回の検討において、心房リモデリングの簡易指標である左心房体積は、AFCL-tviは相関がみられないものの、AFW-V-tviと直線的な相関を認めている。

臨床的意義

心房の不応期、伝導速度、低電位領域などの電気生理学的指標、心房径及び心房収縮能などの超音波指標は、アブレーション後の心房細動の再発因子として知られている^{32,43,46-48,59,60}。これらはいずれも洞調律時に測定する必要があり、特に電気生理学的指標を得るには侵襲的なアプローチを要する。しかしAFCL-tviとAFW-V-tviは非侵襲的に測定可能であり、さらに持続性、慢性心房細

動症例においても、心房細動中の心房機能、電気生理学的指標を同時に評価することができる。これらのTVIを用いたAFCL-tvi、AFW-V-tviは、術後の心房細動再発のリスク評価可能であり、特に持続性、永続性心房細動に対するアブレーション治療の適応の有無にも用いることが出来ると考えられる。

研究の限界

以下に研究の限界を記す：第一に、AFCL-tvi と AFW-V-tvi は左心房の2ヶ所のみにおける評価であり、他の左心房部位や肺静脈、右心房、さらには心房全体における評価は不明である。しかしながら、画像解像度の問題から、その他の部位における評価は現実的には困難である。今回は洞調律中の左心房全体の機能評価を行うため、20人の患者においてLA strainを使用し評価を行った。その結果、LA strain と AFW-V-tvi に良好な相関が認められたことは、左心房全体の心房機能を反映していることを支持している。第二に、洞調律中のLA strain と中隔のa' velocity はアブレーション術後1日目に測定しているため、アブレーションによる影響を受けている可能性がある。しかしながら、肺静脈隔離術のみの症例および肺静脈隔離術に左心房へのアブレーションを行った症例でも僧帽弁周囲へのアブレーションは行っておらず、この影響は少ないと考えられる。

結論

アブレーション後の心房細動の再発は、TVIを用いたAFCL-tvi と AFW-V-tvi から予測可能である。心房細動患者に対してTVIを行うことにより、非侵襲的にしかも心房細動中においても心房リモデリングの評価を行うことができ、さらには心房細動アブレーション術後の再発予知、アブレーションの適応を評価することが可能と考えられる。

謝辞

本研究に全面協力頂いた、渡辺一郎教授、平山篤志教授、廣高史准教授、奥村恭男先生に感謝いたします。

表

表1. 観察者間および観察者内でのAFCL-tvi とAFW-V-tviの測定誤差

	観察者間		観察者内	
	平均差	95%一致限界	平均差	95%一致限界
AFCL-tvi (ms)				
左心房中隔側	+1.920	-3.089 ~ +6.929	+2.320	-2.163 ~ +6.803
左心房側壁側	+1.320	-2.325 ~ +4.965	-0.680	-4.635 ~ +3.275
AFW-V-tvi (cm/sec)				
左心房中隔側	-0.0012	-0.0567 ~ +0.0543	+0.0054	-0.0563 ~ +0.0672
左心房側壁側	+0.1043	-0.0115 ~ +0.2202	+0.0967	-0.0015 ~ +0.1948

AFCL-tvi = TVI での心房細動周期長; AFW-V-tvi = TVI での心房壁運動振幅

表 2

	患者背景			P 値 *
	合計 (n=80)	発作性心房細動 (n=27)	非発作性心房細動 (n=53)	
年齢(歳)	59.0±10.1	57.9±11.0	59.6±9.7	0.4675
性別(女性)	10 (13)	1 (4)	9 (17)	0.0638
心房細動罹患期間 (月)	45.5[12.3-72.0]	36.0 [10.0-60.0]	48.0 [15.5-80.0]	0.1942
Body mass index (kg/m ²)	24.6±3.7	24.7±4.4	24.4±3.3	0.7193
高血圧症	53 (66)	15 (56)	38 (72)	0.1523
糖尿病	14 (18)	4 (15)	10 (19)	0.6483
虚血性心疾患	3 (4)	2 (7)	1 (2)	0.2357
心不全	16 (20)	3 (11)	13 (25)	0.1402
脳梗塞、脳虚血	6 (8)	3 (12)	3 (6)	0.3678
心臓超音波測定値				
左心房径 (mm)	41.5 ±7.0	39.4 ±7.2	42.5 ±6.8	0.0645
左心房体積(mL)	51.8 ±21.5	43.8±16.6	55.9±22.7	0.0162
左心室収縮率 (%)	65.6 ±10.3	67.7±7.5	64.1±11.2	0.0579
左心室拡張期径 (mm)	49.6 ±5.7	48.7 ±4.9	50.1 ±6.0	0.3144
左心室収縮期径 (mm)	31.6 ±6.4	29.7 ±4.7	32.5 ±7.0	0.0681
左心室中隔径 (mm)	10.2 ±1.9	10.1 ±1.9	10.2 ±1.9	0.7574
左心室後壁径 (mm)	10.2 ±1.9	9.9 ±2.2	10.3 ±1.8	0.3866
AFCL-tvi (左心房中隔側) (ms)	127.4 ±30.5	145.0 ±35.0	118.2 ±23.0	0.0001
AFW-V-tvi (左心房中隔側) (cm/sec)	2.04 ±1.03	2.85 ±1.00	1.63 ±0.76	<.0001

罹患期間＝心房細動が初めて記録されてからの期間、AFCL-tvi = TVI での心房

細動周期長; AFW-V-tvi = TVI での心房壁運動振幅、平均値 \pm SD, 中間値 (四分位間範囲)

*発作性 vs. 非発作性.

表 3

アブレーションの結果による患者背景と経胸壁心臓超音波所見 (0内はパーセンテージ)

	非再発 (n=48)	再発 (n=32)	P 値*
年齢(歳)	57.7±10.3	61.0±9.7	0.1593
性別(女性)	3 (6)	7 (22)	0.0400
心房細動罹患期間 (月)	36.0 [12.0-71.5]	48.0 [27.8-80.0]	0.1522
Body mass index (kg/m ²)	24.7±3.9	24.3±3.5	0.7093
非発作性心房細動 (名)	26 (54)	27 (84)	0.0039
高血圧症	31 (65)	22 (69)	0.6988
糖尿病	9 (19)	5 (16)	0.7171
虚血性心疾患	2 (4)	1 (3)	0.8081
心不全	8 (17)	8 (25)	0.3649
脳梗塞、脳虚血	3 (6)	3 (9)	0.6251
術前使用薬			
ARBs または ACE 阻害薬	19 (40)	13 (41)	0.9859
B 遮断薬	24 (50)	18 (56)	0.5831
Ca 阻害薬	14 (29)	11 (34)	0.6234
スタチン	5 (10)	3 (9)	0.8787
I 群抗不整脈薬	25 (52)	17 (53)	0.9272
III 群抗不整脈薬	6 (13)	8 (25)	0.1535
アブレーションストラテジー			
PVI のみで停止	29 (60)	10 (31)	0.0099
PVI、左心房内アブレーションで停止	19 (39)	16 (48)	0.4846

アブレーションでは停止せず	0 (0)	6 (18)	<0.0001
心臓超音波測定値 s			
左心房径 (mm)	40.2±6.7	43.3±7.2	0.0484
左心房体積(mL)	47.6±19.8	58.0±22.8	0.0336
左心室収縮率 (%)	68.2±9.2	61.0±11.3	0.0021
左心室拡張期径 (mm)	49.7 ±5.8	49.5 ±5.5	0.9224
左心室収縮期径 (mm)	30.7 ±6.5	33.0 ±6.1	0.1192
左心室中隔径 (mm)	10.0 ±1.8	10.4 ±1.9	0.3993
左心室後壁径 (mm)	10.1 ±1.6	10.3 ±2.3	0.6380
AFCL-tvi (左心房中隔側) (ms)	133.9 ±32.6	118.1 ±24.8	0.0209
AFW-V-tvi (左心房中隔側) (cm/sec)	2.31 ±1.0	1.64 ±0.9	0.0033

ACE = アンジオテンシン変換酵素; ARB = アンジオテンシン受容体遮断薬;

PVI = 肺静脈隔離術. 平均値 ± SD, 中間値 (四分位間範囲) *非再発 vs. 再発.

AFCL-tvi = TVI での心房細動周期長; AFW-V-tvi = TVI での心房壁運動振幅

表 4

アブレーション後の非発作性心房細動の再発における Cox hazard 解析

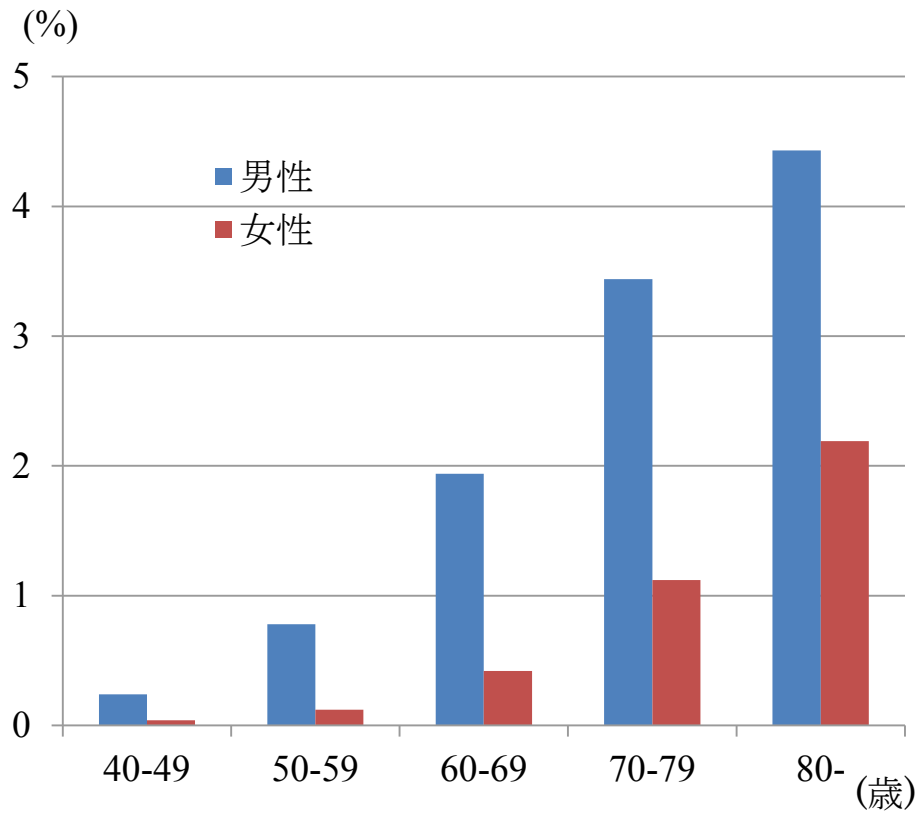
	ハザード比	95% CI	P 値
非発作性	1.215	0.414 to 4.092	0.7315
女性	4.106	1.488 to 10.540	0.0079
LAV +1-cm 変化	1.012	0.990 to 1.033	0.2870
LVEF +1% 変化	0.978*	0.940 to 1.017	0.2636
AFW-V-tvi (左心房中隔側) +1-cm/s 変化	0.573*	0.337 to 0.930	0.0234

LAV=左心房体積, LVEF=左心室駆出率, AFW-V-tvi = TVI での心房壁運動振幅長, CI = 信頼区間

* ; LAV +1-cm 変化、LVEF +1% 変化したときのハザード比

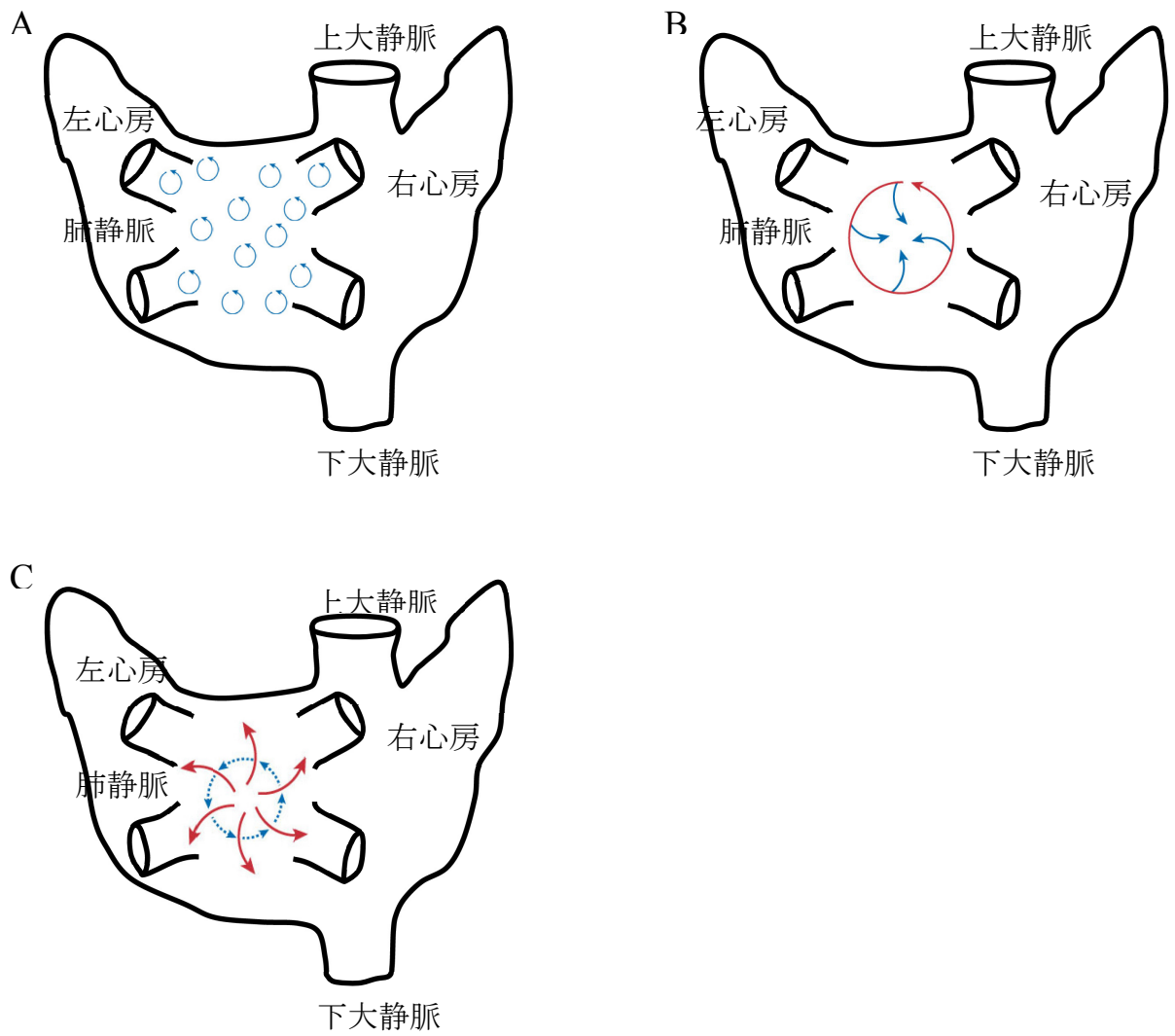
図

図 1. 心房細動の年齢別罹患率



わが国での心房細動の有病率は加齢とともに増加し、80 歳以上での有病率は男性で 4.4%、女性で 2.2%まで上昇する²。

図 2. 心房細動の機序¹⁸

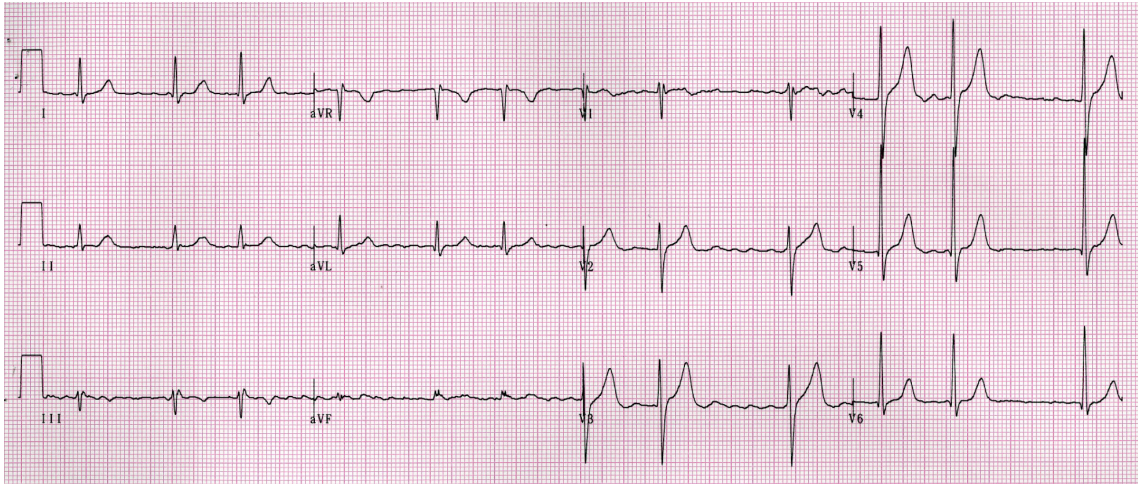


A. multiple wavelets 説。

B. leading circle 説。

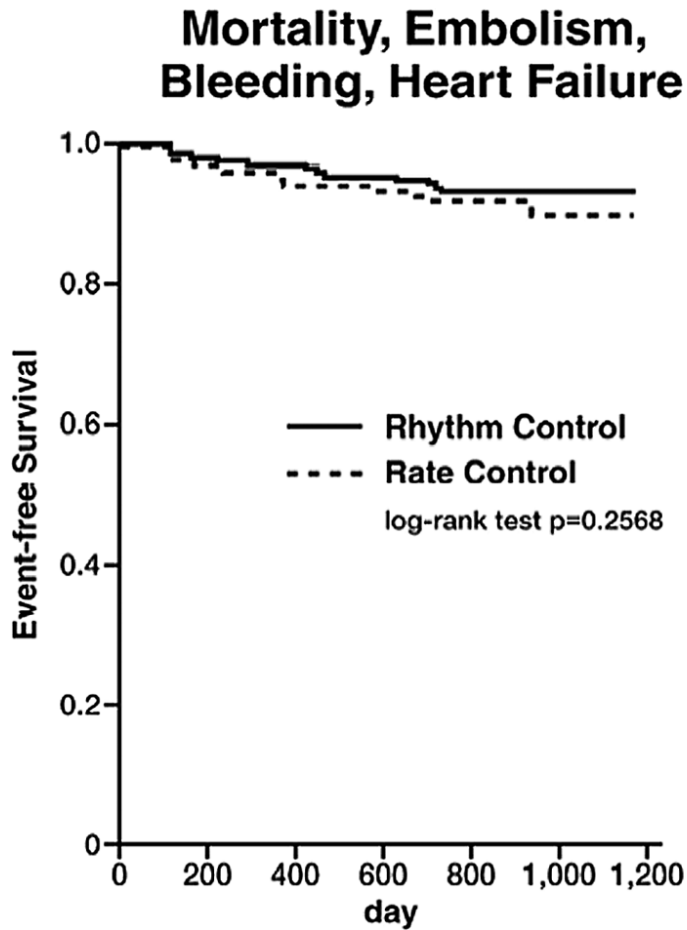
C. spiral reentry 説。

図 3. 心房細動の心電図



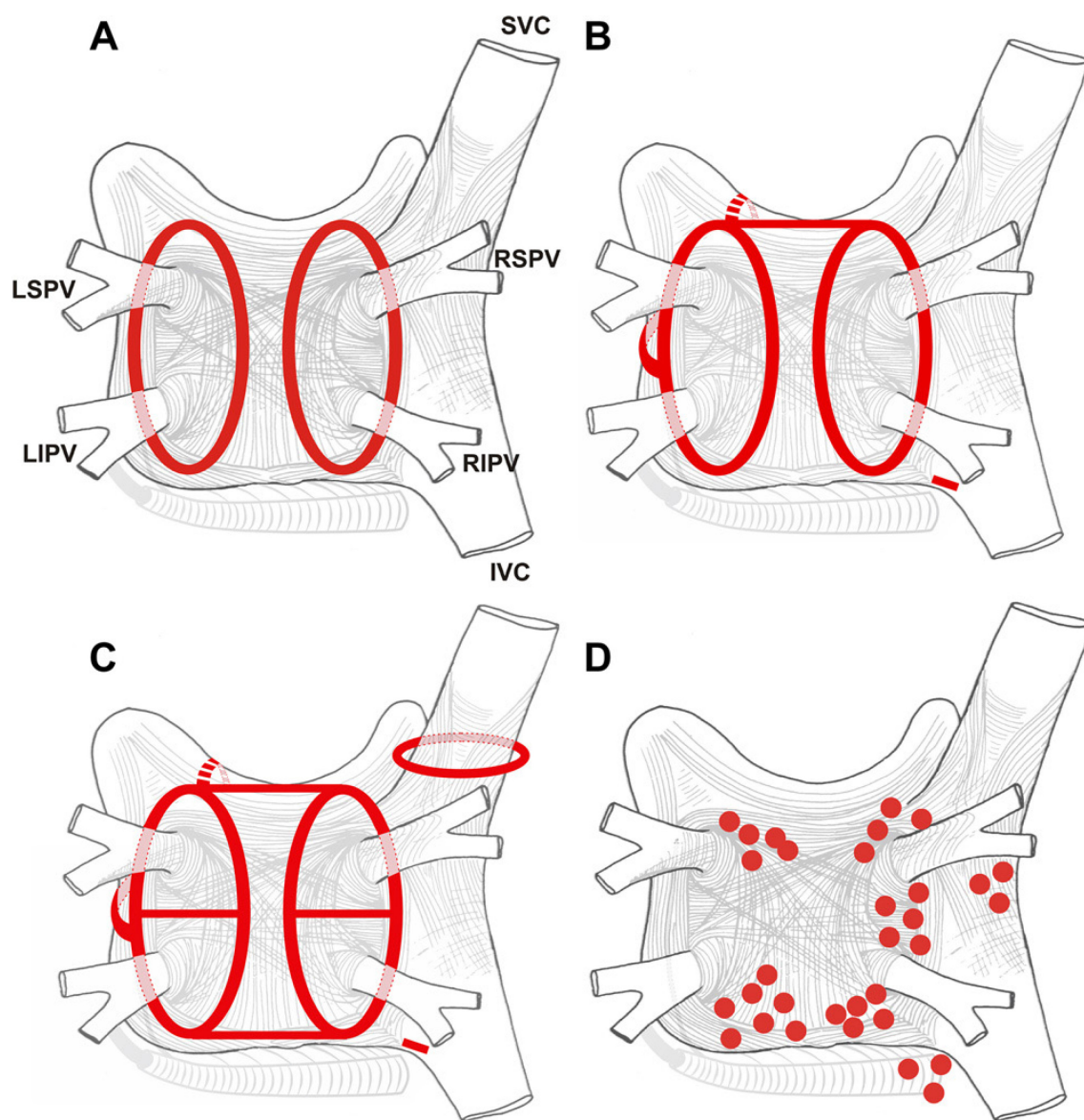
高頻度の心房興奮により心電図上 P 波が消失している。また RR 間隔が不整の絶対的不整脈である。

図 4. リズムコントロールおよびレートコントロールにおける死亡率、脳梗塞および出血、心不全の罹患率



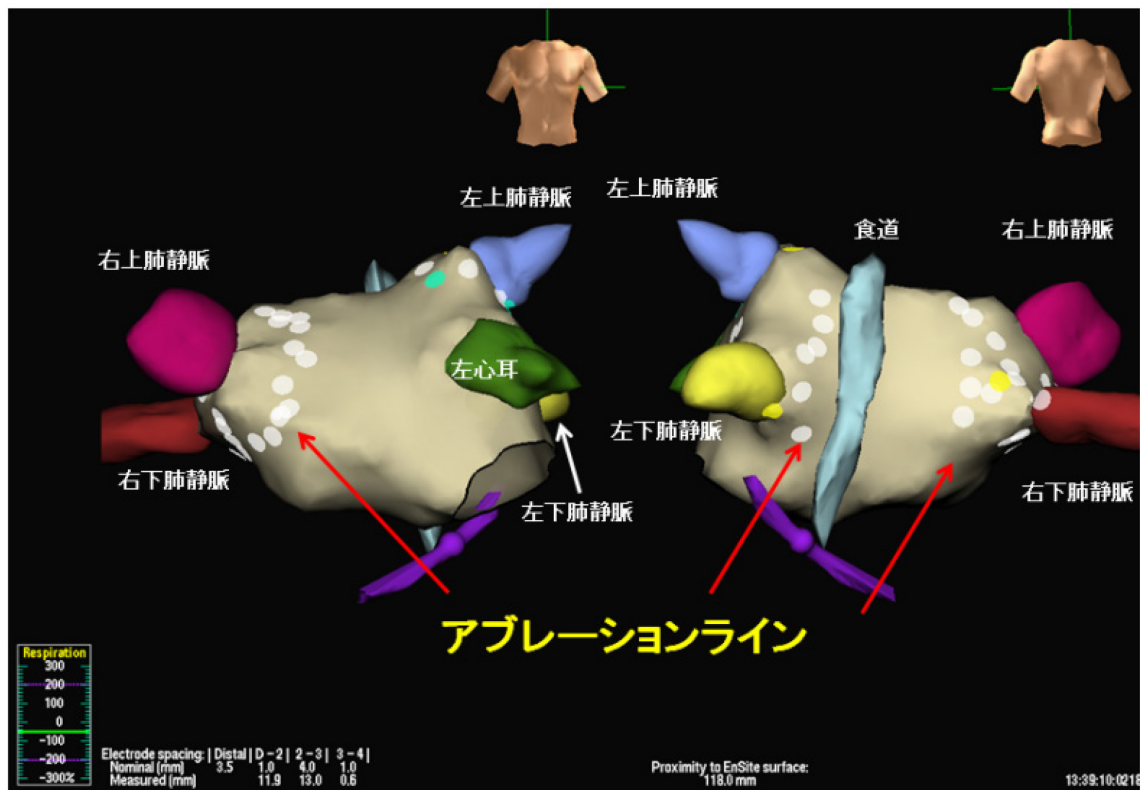
主として発作性心房細動患者を対象とした本試験では、リズムコントロール、レートコントロールの両群間で死亡率、脳梗塞および入院率のいずれにも差は認められなかった²⁴。

図 5. 近年の心房細動に対するカテーテルアブレーション戦略²⁶



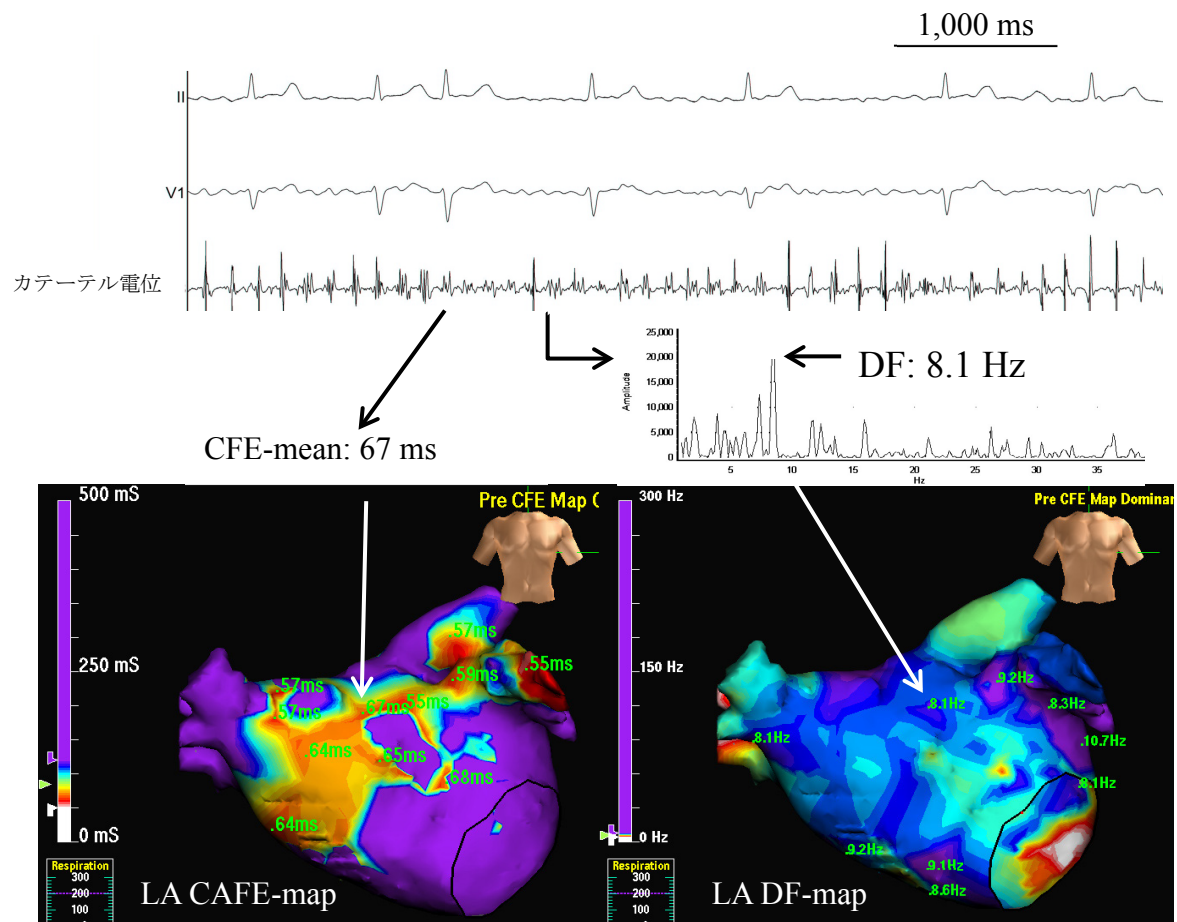
- A. 拡大肺静脈隔離術の焼灼ライン。
- B. A の拡大肺静脈隔離術に、左心房天蓋部に線状焼灼、僧帽弁輪解剖学的峡部および下大静脈-三尖弁間解剖学的狭部に線状焼灼を追加したライン。
- C. B に、更に上大静脈隔離、肺静脈分岐部に線状焼灼を追加したライン。
- D. 心房内分裂電位(CFAE)や Dominant frequency を指標としたアブレーション。

図 6. 三次元マッピングシステムを用いた広範囲同側肺静脈同時隔離法



三次元マッピングシステムによる左心房のジオメトリーはアブレーションカテーテルの軌跡を用いて、左心房の他に 4 本の肺静脈、左心耳を追加して作成する。広範囲同側肺静脈隔離術はこのジオメトリーに基づいてアブレーションを行う。

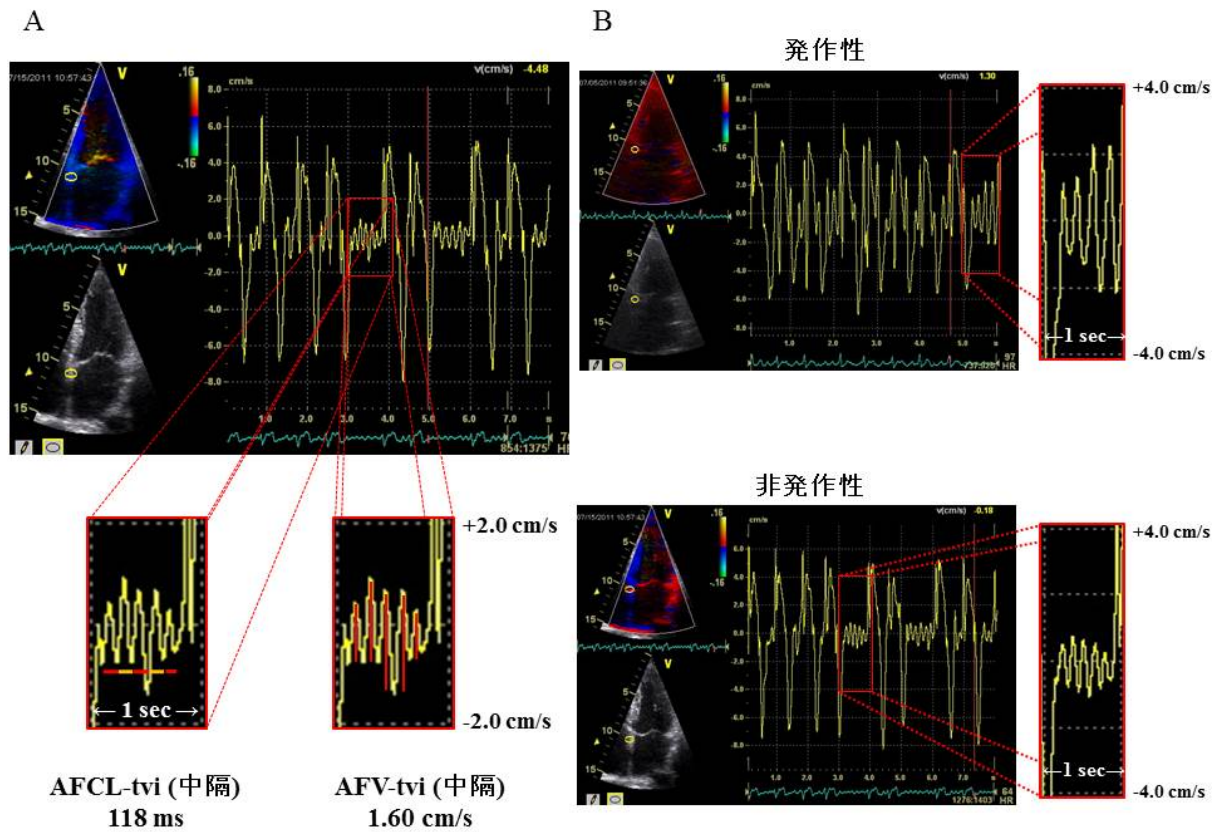
図 7. 心房細動中のカテーテルで記録された局所電位(上段)と CFAE(下段、左) および DF マップ(下段、右)



5 秒間記録したカテーテル電位より CFE-mean を算出し(上段)、各部位における CFE-mean 値を左房の三次元画像に色分けして CFAE マップを作成。CFE-mean<120ms を CFAE と定義し、CFE-mean>120ms を紫色、CFAE 領域は CFE-mean の数値により、低値から順に白→赤→橙→黄→緑→青で示した(下段、左)。

5 秒間記録したカテーテル電位から Fast Fourier transform 解析にて dominant frequency(DF)値を測定し、各部位における DF 値を左房の三次元画像に描出して DF マップを作成(下段、右)。8Hz 以上の高 DF 値領域を紫色で示す。

図 8. AFCL-tvi と AFW -V-tvi の計測(A)と発作性心房細動群および非発作性心房細動群に典型例(B)



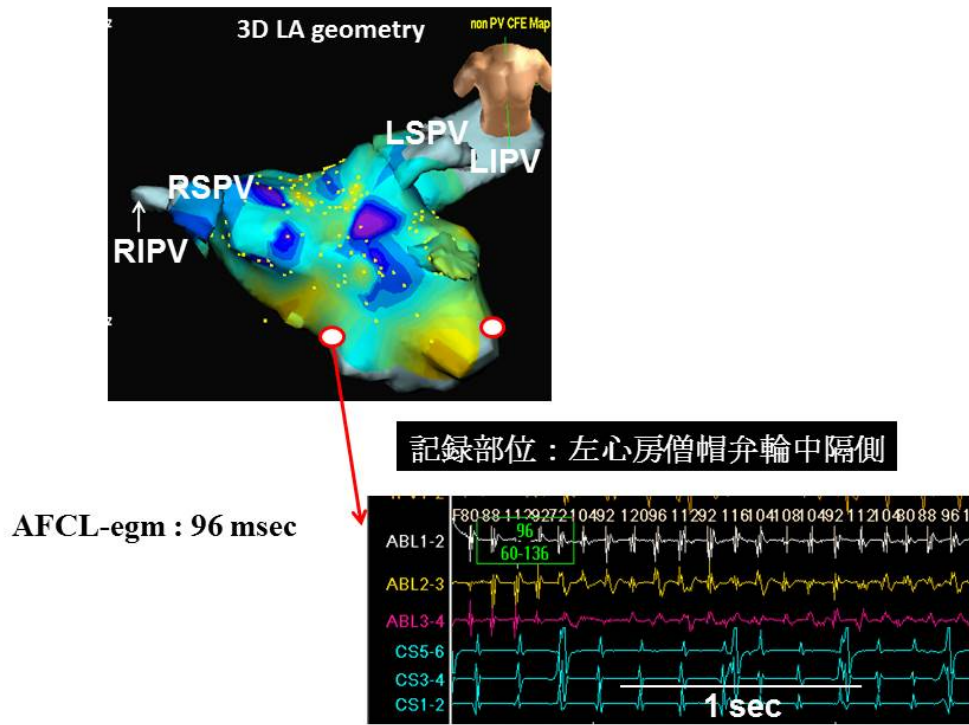
A. AFCL-tvi は 2 つの連続した心房壁運動間の時間、AFW-V-tvi は 2 つの連続した心房壁運動間の振幅と定義して算出し測定値については平均値を解析に用いた。

B. AFCL-tvi は発作性群に比べて非発作性群で有意に短く（ $118.4 \pm 24.0 \text{ms}$ vs. $145.0 \pm 35.0 \text{ms}$ $P=0.0001$ ）、AFW-V-tvi は発作性群よりも非発作性群で有意に低かった（ $1.63 \pm 0.76 \text{cm}$ vs. $2.85 \pm 1.00 \text{cm}$ $P<0.0001$ ）。

AFCL-tvi = TVI での心房細動周期長; AFW-V-tvi = TVI での心房壁運動振幅

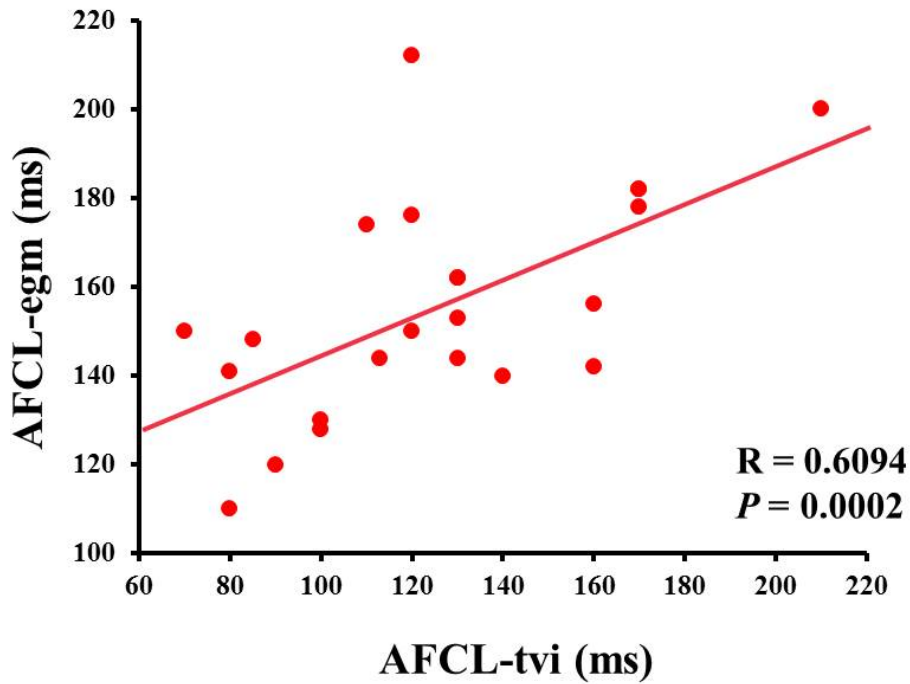
図 9. 左心房僧帽弁輪中隔側の AFCL-egm 測定方法

AFCL-egm 測定法



AFCL-egm の測定は心房細動下で AFCL-tvi の sample volume 相当部位である左心房僧帽弁輪中隔側でアブレーション前にカテーテル電位を 5 秒間記録し、LabSystem PRO EP Recording System (Bard Electrophysiology, Lowell, MA, USA) でオフライン下に測定、平均値を解析に用いた。

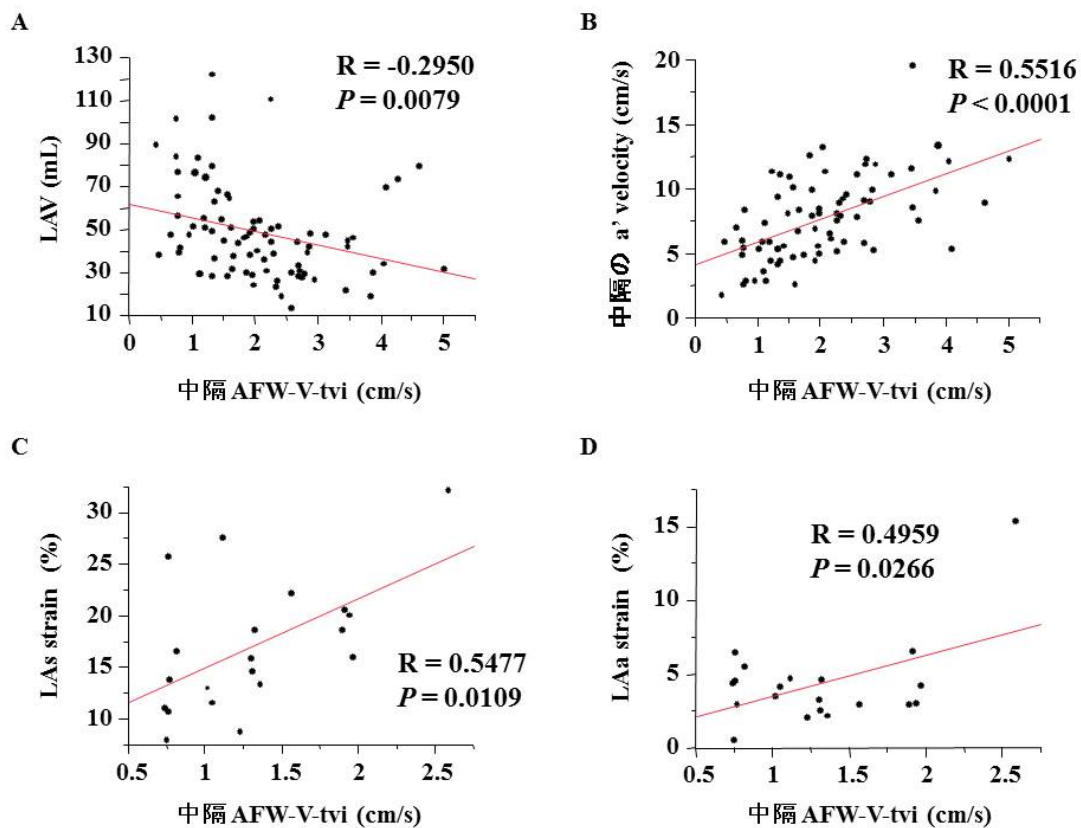
図 10. 左心房僧帽弁中隔側の AFCL-egm と AFCL-tvi の関係 (n=23)



23 名については心内電位から AFCL-egm を測定したところ、左心房僧帽弁中隔側の AFCL-tvi と有意に相関していた。(R=0.6094, P=0.0002)

AFCL-tvi = TVI での心房細動周期長、AFCL-egm= 電気生理学的検査での心房細動周期長

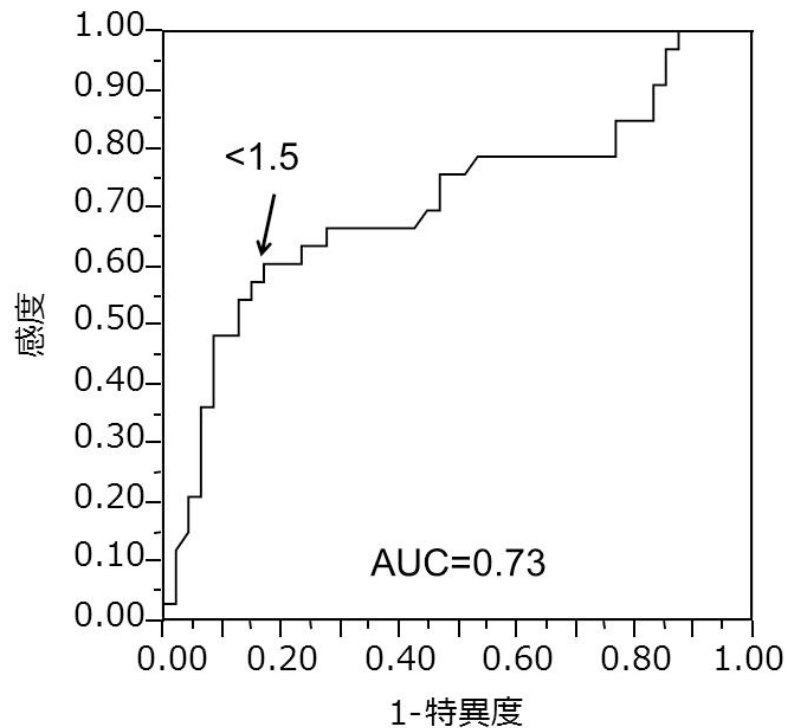
図 11. 左心房体積、左心房僧帽弁中隔側の a' velocity、LAs strain、LAa strain と AFW-V-tvi との関係



AFW-V-tvi は、左心房体積と弱い相関を示し(A、 $R = -0.2950$, $P = 0.0079$)、アブレーション術1日目の洞調律中の左心房僧帽弁中隔側の a' velocity (B、 $R = 0.5516$, $P < 0.0001$)、LAs strain (C、 $R = 0.5477$ 、 $P = 0.0109$)、LAa strain (D、 $R = 0.4959$ 、 $P = 0.0266$)と中等度の相関を呈している。

LAV=左心房体積、AFW-V-tvi=TVIでの心房壁運動振幅

図 12. 左心房僧帽弁中隔側の AFW-V-tvi における心房細動再発に対する ROC 曲線



左心房僧帽弁中隔側の AFW-V-tvi における心房細動再発に対する ROC 曲線の area under the curve (AUC)は 0.73 と比較的良好であり、心房細動の再発予測における best cutoff 値は 1.5cm/s 未満(感度 61%、特異度 83%)である。

AFW-V-tvi=TVI での心房壁運動振幅

引用文献

1. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; **98**: 946-52.
2. 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.
3. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; **271**: 840-4
4. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity--results of a meta-analysis. *Am Heart J* 2008; **155**: 310-5.
5. Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, Darbar D, Roden DM, Sasaki S, et al. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Circulation* 2008; **117**: 1255-60.
6. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR, Jr., Ilstrup DM, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987; **317**: 669-74
7. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, Klein GJ, Connolly SJ, Green M, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2005; **149**: 489-96.
8. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; **339**: 659-66.
9. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997; **95**: 572-6.
10. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A Computer Model of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 1964; **67**: 200-20.
11. Allesie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res* 1977; **41**: 9-18.
12. Davidenko JM, Pertsov AV, Salomonsz R, Baxter W, Jalife J. Stationary and

- drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac muscle. *Nature* 1992; **355**: 349-51.
13. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm* 2012; **9**: 632-96 e21
 14. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, Smith MS, Cobb FR, Coleman RE, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986; **57**: 563-70.
 15. 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.
 16. Gaspo R, Bosch RF, Talajic M, Nattel S. Functional mechanisms underlying tachycardia-induced sustained atrial fibrillation in a chronic dog model. *Circulation*. 1997;**96**:4027-35.
 17. Fukaya H, Niwano S, Satoh D, Masaki Y, Niwano H, Kojima J, et al. Inhomogenic effect of bepridil on atrial electrical remodeling in a canine rapid atrial stimulation model. *Circ J*. 2008;**72**:318-26.
 18. Corradi D, Callegari S, Maestri R, Benussi S, Alfieri O. Structural remodeling in atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;**5**:782-96.
 19. Hunyady L, Catt KJ. Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. *Mol Endocrinol*. 2006;**20**:953-70.

20. Kumagai K, Nakashima 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.
21. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J*. 2006;**152**:86-92.
22. Yamashita T, Ogawa S, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Ohe T, et al. Randomized study of angiotensin II type 1 receptor blocker vs dihydropyridine calcium antagonist for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation in patients with hypertension. *Circ J*. 2006;**70**:1318-21.
23. 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.
24. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; **347**: 1834-40.
25. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**: 1690-6.
26. 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.
27. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004; **109**: 1509-13.
28. Pappone C, Rosanio S, Augello G, Gallus G, Vicedomini G, Mazzone P, et al. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**: 185-97.
29. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; **293**: 2634-40.

30. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F, Jr., et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006;**354**: 934-41.
31. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 2044-53.
32. Lin YJ, Tai CT, Kao T, Chang SL, Lo LW, Tuan TC, et al. Spatiotemporal organization of the left atrial substrate after circumferential pulmonary vein isolation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; **2**: 233-41.
33. Lin YJ, Tai CT, Kao T, Chang SL, Wongcharoen W, Lo LW, et al. Consistency of complex fractionated atrial electrograms during atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2008; **5**: 406-12.
34. Atienza F, Calvo D, Almendral J, Zlochiver S, Grzeda KR, Martinez-Alzamora N, et al. Mechanisms of fractionated electrograms formation in the posterior left atrium during paroxysmal atrial fibrillation in humans. *J Am Coll Cardiol* 2011; **57**: 1081-92.
35. Gerstenfeld EP, Lavi N, Bazan V, Gojraty S, Kim SJ, Michele J. Mechanism of complex fractionated electrograms recorded during atrial fibrillation in a canine model. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011; **34**: 844-57.
36. Schmitt C, Estner H, Hecher B, Luik A, Kolb C, Karch M, et al. Radiofrequency ablation of complex fractionated atrial electrograms (CFAE): preferential sites of acute termination and regularization in paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; **18**: 1039-46.
37. Takahashi Y, Sanders P, Jais P, Hocini M, Dubois R, Rotter M, et al. Organization of frequency spectra of atrial fibrillation: relevance to radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; **17**: 382-8.
38. Sanders P, Berenfeld O, Hocini M, Jais P, Vaidyanathan R, Hsu LF, et al. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2005; **112**: 789-97.
39. Lin YJ, Tsao HM, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Chang CJ, et al. Role of high dominant frequency sites in nonparoxysmal atrial fibrillation patients: insights from high-density frequency and fractionation mapping. *Heart Rhythm* 2010; **7**: 1255-62.
40. Duytschaever M, Heyse A, de Sutter J, Crijns H, Gillebert T, Tavernier R, et al. Transthoracic tissue Doppler imaging of the atria: a novel method to determine the atrial fibrillation cycle length. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;**17**:1202-9.

41. De Vos CB, Pison L, Pisters R, Schotten U, Cheriex EC, Prins MH, et al. Atrial fibrillatory wall motion and degree of atrial remodeling in patients with atrial fibrillation: a tissue velocity imaging study. *Transthoracic tissue Doppler imaging of the atria: a novel method to determine the atrial fibrillation cycle length.* *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;**20**:1374–81.
42. De Vos CB, Crijns HJ, Tieleman RG. The fibrillating atrial myocardium visualized: an unexploited source of information. *Heart Rhythm* 2009;**6**:1247–8.
43. Okumura Y, Watanabe I, Nakai T, Ohkubo K, Kofune T, Kofune M, et al. Impact of biomarkers of inflammation and extracellular matrix turnover on the outcome of atrial fibrillation ablation: importance of matrix metalloproteinase-2 as a predictor of atrial fibrillation recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;**22**:987–93
44. Sasaki N, Okumura Y, Watanabe I, Hirayama A. Pulmonary vein remnant as a trigger site for atrial fibrillation. *Circ J.* 2013;**77**:494-6.
45. Ujino K, Barnes ME, Cha SS, Langins AP, Bailey KR, Seward JB, et al. Two-dimensional echocardiographic methods for assessment of left atrial volume. *Am J Cardiol* 2006;**98**:1185-8.
46. Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, Hsu LF, Shah DC, Scavee C, et al. Changes in atrial fibrillation cycle length and inducibility during catheter ablation and their relation to outcome. *Circulation* 2004;**109**:3007–13.
47. Okumura Y, Watanabe I, Kofune M, Nagashima K, Sonoda K, Mano H, et al. Characteristics and distribution of complex fractionated atrial electrograms and the dominant frequency during atrial fibrillation: relationship to the response and outcome of circumferential pulmonary vein isolation. *J Interv Card Electrophysiol* 2012;**34**:267–75.
48. Matsuo S, Lellouche N, Wright M, Bevilacqua M, Knecht S, Nault I, et al. Clinical predictors of termination and clinical outcome of catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:788–95.
49. Machino-Ohtsuka T, Seo Y, Ishizu T, Yanaka S, Nakajima H, Atsumi A, et al. Significant improvement of left atrial and left atrial appendage function after catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *Circ J.* 2013;**77**:1695-704.
50. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:2357–63.
51. Sih HJ, Zipes DP, Berbari EJ, Adams DE, Olgin JE. Differences in organization between acute and chronic atrial fibrillation in dogs. *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**:924–31.

52. Jaïs P, Hocini M, Macle L, Choi KJ, Deisenhofer I, Weerasooriya R, et al. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2002;**106**:2479–85.
53. Kistler PM, Sanders P, Fynn SP, Stevenson IH, Spence SJ, Vohra JK, et al. Electrophysiologic and electroanatomic changes in the human atrium associated with age. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**:109–16.
54. Teh AW, Kistler PM, Lee G, Medi C, Heck PM, Spence S, et al. Electroanatomic properties of the pulmonary veins: slowed conduction, low voltage and altered refractoriness in AF patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;**22**:1083–91.
55. Misier AR, Opthof T, van Hemel NM, Defauw JJ, de Bakker JM, Janse MJ, et al. Increased dispersion of refractoriness in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1992;**19**:1531–5.
56. Capucci A, Biffi M, Boriani G, Ravelli F, Nollo G, Sabbatani P, et al. Dynamic electrophysiological behavior of human atria during paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1995;**92**:1193–202.
57. Schotten U, Duytschaever M, Ausma J, Eijsbouts S, Neuberger HR, Allessie M. Electrical and contractile remodeling during the first days of atrial fibrillation go hand in hand. *Circulation* 2003;**107**:1433–9.
58. Sung SH, Chang SL, Hsu TL, Yu WC, Tai CT, Lin YJ, et al. Do the left atrial substrate properties correlate with the left atrial mechanical function? A novel insight from the electromechanical study in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008:165–71.
59. Tops LF, Delgado V, Bertini M, Marsan NA, Den Uijl DW, Trines SA, et al. Left atrial strain predicts reverse remodeling after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:324–31.
60. Mirza M, Caracciolo G, Khan U, Mori N, Saha SK, Srivathsan K, et al. Left atrial reservoir function predicts atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a two-dimensional speckle strain study. *J Interv Card Electrophysiol* 2011;**31**:197–206.
61. Gerstenfeld EP, Callans DJ, Dixit S, Zado E, Marchlinski FE. Incidence and location of focal atrial fibrillation triggers in patients undergoing repeat pulmonary vein isolation: implications for ablation strategies. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;**14**:685–90.
62. Ouyang F, Antz M, Ernst S, Hachiya H, Mavrakis H, Deger FT, et al. Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial

- tachyarrhythmias after complete circular isolation of the pulmonary veins: lessons from double Lasso technique. *Circulation* 2005;**111**:127–35.
63. Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, Middleton KJ, Khoury DS. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *J Am Coll Cardiol*. 2001;**37**:278-85.
 64. Yoshida K, Rabbani A B, Oral H, Bach D, Morady F, Chugh A, et al. Left atrial volume and dominant frequency of atrial fibrillation in patients undergoing catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 2011;**32**:155–61.
 65. Yokokawa M, Latchamsetty R, Good E, Crawford T, Jongnarangsin 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. *J Interv Card Electrophysiol* 2012;**34**:287–94.

研 究 業 績

園田和正

I	発表	①一般発表	27				
			②特別発表	0			
II	論文	①原著論文	25	(単	0/	供	25)
		②症例報告	2				
		③総説	なし				
III	著書		なし				

以上

I 発表

① 一般発表

1. 園田和正、奥村恭男、渡辺一郎、小船雅義、永嶋孝一、真野博明、大久保公恵、中井俊子、国本聡、笠巻祐二、平山篤志 Large Volume and High Dominant Frequency of Left Atrial Appendage Is Associated With a Refractory to Pulmonary Vein Isolation 第4回 Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS 2011)、第7回 Asia Pacific Atrial Fibrillation Symposium(7th APAFS)、第26回 日本不整脈学会学術集会、第28回 日本心電学会学術集会、福岡、2011年9月
2. 園田和正、奥村恭男、渡辺一郎、小船雅義、永嶋孝一、真野博明、大久保公恵、中井俊子、国本聡、笠巻祐二、平山篤志 Activation pattern in the left atrium during sinus rhythm in the intact human heart with contact mapping system 第4回 Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS 2011)、第7回 Asia Pacific Atrial Fibrillation Symposium(7th APAFS)、第26回 日本不整脈学会学術集会、第28回 日本心電学会学術集会、福岡、2011年9月
3. 園田和正、奥村恭男、渡辺一郎、小船雅義、永嶋孝一、真野博明、大久保公恵、中井俊子、国本聡、笠巻祐二、平山篤志 陳旧性心筋梗塞患者に合併した僧房弁輪峡部起源の心室頻拍に対してアブレーションが奏効した2症例 第23回 カテーテル・アブレーション委員会公開研究会、横浜、2011年11月
4. 園田和正、奥村恭男、渡辺一郎、小船雅義、永嶋孝一、真野博明、大久保公恵、中井俊子、国本聡、笠巻祐二、平山篤志 陳旧性心筋梗塞症例に合併した心室頻拍が心筋梗塞巣とは異なった発生源であった1症例 第223回 日本循環器学会関東甲信越地方会、東京、2012年2月

5. 園田和正、奥村恭男、渡辺一郎、小船雅義、永嶋孝一、真野博明、大久保公恵、中井俊子、国本聡、笠巻祐二、平山篤志 Tissue Velocity Imaging-based Atrial Fibrillatory Cycle Length and Wall Motion Predict Atrial Structural Remodeling in Patients Undergoing Catheter Ablation 第76回日本循環器学会総会・学術集会、福岡、2012年3月
6. 園田和正、渡辺一郎、奥村恭男、真野博明、小船雅義、芦野園子、永嶋孝一、大久保公恵、中井俊子、国本聡、笠巻祐二、平山篤志 Contact Bipolar Mappingによる洞調律時の左房興奮様式 第27回日本不整脈学会学術大会、横浜、2012年7月
7. 園田和正、渡辺一郎、奥村恭男、真野博明、小船雅義、芦野園子、永嶋孝一、大久保公恵、中井俊子、国本聡、笠巻祐二、平山篤志 CE-MRIを用いたDelayed Imageによる心筋梗塞後心室頻拍症例の特徴 第27回日本不整脈学会学術大会、横浜、2012年7月
8. 園田和正、渡辺一郎、奥村恭男、真野博明、小船雅義、永嶋孝一、古川力丈、佐々木直子、大久保公恵、中井俊子、国本聡、平山篤志 Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia Accompanying Cardiac Sarcoidosis 第29回日本心電学会学術大会、幕張、2012年10月
9. 園田和正、渡辺一郎、奥村恭男、真野博明、小船雅義、永嶋孝一、古川力丈、佐々木直子、大久保公恵、中井俊子、国本聡、平山篤志 左室緻密化障害に合併した房室結節回帰性頻拍の一例 第29回日本心電学会学術大会、幕張、2012年10月
10. 園田和正、奥村恭男、渡辺一郎、佐々木直子、古川力丈、小船雅義、永嶋孝一、真野博明、大久保公恵、中井俊子、國本聡、平山篤志 器質的心疾患に合併した Purkinje 源性心室頻拍に対してカテーテル・アブレーションを

施行した 3 症例 第 24 回カテーテル・アブレーション委員会公開研究会、
下関、2012 年 11 月

11. 園田和正、渡邊一郎、奥村恭男、永嶋孝一、小船雅義、真野博明、古川力
丈、佐々木直子、大久保公恵、中井俊子、國本聡、平山篤志 心室細動
で発症し下肢誘導で J 波を合併した不整脈源性右室心筋症の 1 例 第 26 回
臨床不整脈研究会、東京、2013 年 1 月
12. 園田和正、渡辺一郎、奥村恭男、永嶋孝一、真野博明、小船雅義、古川力
丈、佐々木直子、大久保公恵、中井俊子、國本聡、平山篤志 遅延造影 MRI
により scar area の特徴を評価した心筋梗塞後の心室頻拍の 1 症例 第 8 回
東京湾岸不整脈画像研究会、東京、2013 年 2 月
13. 園田和正、渡辺一郎、奥村恭男、永嶋孝一、真野博明、小船雅義、古川力
丈、佐々木直子、大久保公恵、中井俊子、平山篤志 **Loss of Pace Capture on
the Ablation Line: A New Marker for Complete Radiofrequency Lesions to
Achieve Pulmonary Vein Isolation** 第 77 回日本循環器学会総会・学術集会、
横浜、2012 年 3 月
14. 園田和正、渡辺一郎、奥村恭男、永嶋孝一、真野博明、小船雅義、古川力
丈、佐々木直子、大久保公恵、中井俊子、平山篤志 **Relationship between
Complex Fractionated Atrial Electrograms and Dominant Frequency during
Atrial Fibrillation and Sinus Rhythm Fractionation** 第 77 回日本循環器学会
総会・学術集会、横浜、2012 年 3 月
15. Kazumasa Sonoda, Yasuo Okumura, Ichiro Watanabe, Masayoshi Kofune, Koichi
Nagashima, Hiroaki Mano, Rikitake Kogawa, Naoko Sasaki, Kimie Okubo,

Toshiko Nakai, Yuji Kasamaki, Atsushi Hirayama, **Prediction of the Extent of Atrial Electrical and Structural Remodeling from Tissue Velocity Imaging in Patients with Atrial Fibrillation.** Heart Rhythm 2013, Denver, USA, 2013, May

16. Kazumasa Sonoda, Ichiro Watanabe, Satoshi Kunimoto, Yasuo Okumura, Koichi Nagashima, Hiroaki Mano, Naoko Sasaki, Rikitake Kogawa, Kimie Ohkubo, Toshiko Nakai, Atsushi Hirayama. **Scar Size and Characteristics Assessed by Delayed-enhanced CMRI Predict Ventricular Arrhythmias in Structural Heart Disease.** 第 28 回日本不整脈学会学術大会、東京、2013 年 7 月
17. 園田和正、渡辺一郎、奥村恭男、永嶋孝一、佐々木直子、古川力丈、真野博明、小船雅義、大久保公恵、中井俊子、國本聡、平山篤志、器質的心疾患に合併した心室頻拍症例の CE-MRI での Q-Mass® MR software による Delayed Image の特徴 第 30 回 日本心電学会学術集会、青森、2013 年 10 月
18. Kazumasa Sonoda, Yasuo Okumura, Ichiro Watanabe, Masayoshi Kofune, Koichi Nagashima, Hiroaki Mano, Rikitake Kogawa, Naoko Sasaki, Kimie Okubo, Toshiko Nakai, Yuji Kasamaki, Atsushi Hirayama **Prediction of the Atrial Remodeling from Tissue Velocity Imaging in Patients with Atrial Fibrillation.** 6th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session 2013, Hong Kong, China, 2013, October.
19. 園田和正、奥村恭男、渡辺一郎、永嶋孝一、真野博明、佐々木直子、古川力丈、磯一貴、高橋啓子、大久保公恵、中井俊子、平山篤志、通常のアブレーションカテーテルでは mitral isthmus line 作成が不成功であったが、再手術時、contact force ガイド下の焼灼により成功に至った perimitral flutter の

1例 第25回 カテーテル・アブレーション委員会公開研究会、横浜、2013年11月

20. 園田和正、中井俊子、眞野博明、池谷之利、古川力丈、磯一貴、佐々木直子、奥村泰男、大久保公恵、國本聡、渡辺一郎、平山篤志、特定の体位によってノイズが記録された ICD 症例：誤検出および不適切作動の危険性
第6回植込みデバイス関連冬季大会、広島、2014年2月

21. 園田和正、渡辺一郎、奥村恭男、加藤真帆人、国本聡、平山篤志、心室頻拍と CMR による Delayed Enhancement の関連についての研究
厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）北風班 特発性心筋症に関する調査研究 2013年度 第2回総会・研究報告会、大阪、2014年3月

22. Kazumasa Sonoda, Yasuo Okumura, Ichiro Watanabe, Rikitake Kogawa, Naoko Sasaki, Keiko Takahashi, Kazuki Iso, Koichi Nagashima, Kimie Ohkubo, Toshiko Nakai, Atsushi Hirayama, **The Effects of Contact Force-Guided versus “pace and ablate” PV Isolation on ATP-provoked PV Reconnection.** 第78回日本循環器学会総会・学術集会、東京、2014年3月

23. Kazumasa Sonoda, Ichiro Watanabe, Satoshi Kunimoto, Yasuo Okumura, Koichi Nagashima, Hiroaki Mano, Naoko Sasaki, Rikitake Kogawa, Kimie Ohkubo, Toshiko Nakai, Atsushi Hirayama, **Three-dimensional Reconstruction of Cardiac DE-MRI; Relation of Scar and Border Zone Area/ Total Area to VT/VF Induction, and Localization of VT/VF Judged from Ablation Success.** 第78回日本循環器学会総会・学術集会、東京、2014年3月

24. Kazumasa Sonoda, Yasuo Okumura, Ichiro Watanabe, Rikitake Kogawa, Naoko Sasaki, Keiko Takahashi, Kazuki Iso, Koichi Nagashima, Kimie Ohkubo, Toshiko Nakai, Atsushi Hirayama, **The Effects of Contact Force-Guided versus “pace and ablate” on ATP-provoked PV Reconnection.** 第 78 回日本循環器学会総会・学術集会、東京、2014 年 3 月
25. 園田和正、奥村恭男、渡辺一郎、古川力丈、佐々木直子、高橋啓子、磯一貴、大久保公恵、中井俊子、國本聡、平山篤志 冠静脈洞入口部の Atrio-His bypass tract を介した発作性上室性頻拍の 1 症例 第 44 回 臨床心臓電気生理研究会、東京、2014 年 5 月
26. Kazumasa Sonoda, Ichiro Watanabe, Satoshi Kunimoto, Yasuo Okumura, Koichi Nagashima, Hiroaki Mano, Naoko Sasaki, Rikitake Kogawa, Kimie Ohkubo, Toshiko Nakai, Atsushi Hirayama **Non-sustained Ventricular Tachycardia Associated With Dermatomyositis: A Case Report** 第 29 回日本不整脈学会学術大会、第 31 回 日本心電学会学術集会、東京、2014 年 7 月
27. 園田和正、奥村恭男、渡辺一郎、永嶋孝一、小船雅義、真野博明、古川力丈、佐々木直子、大久保公恵、中井俊子、平山篤志 心房細動アブレーション後の心房細動誘発性と左房本体及び、左心耳の容積と dominant frequency の関係（**最優秀論文賞選**） 第 29 回日本不整脈学会学術大会、第 31 回 日本心電学会学術集会、東京、2014 年 7 月

II 論文

① 原著論文

1. Okumura Y, Watanabe I, Nakai T, Ohkubo K, Kofune T, Kofune M, Nagashima K, Mano H, Sonoda K, Kasamaki Y, Hirayama A. Impact of Biomarkers of Inflammation and Extracellular Matrix Turnover on the Outcome of Atrial Fibrillation Ablation: Importance of Matrix Metalloproteinase-2 as a Predictor of Atrial Fibrillation Recurrence. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2011;**22**:987-93.
2. Nagashima K, Okumura Y, Watanabe I, Nakai T, Ohkubo K, Kofune T, Kofune M, Mano H, Sonoda K, Hirayama A. Association Between Epicardial Adipose Tissue Volumes on 3-Dimensional Reconstructed CT Images and Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation. *Circulation Journal*. 2011;**75**:2559-65.
3. Watanabe I, Okumura Y, Ohkubo K, Nagashima K, Mano H, Sonoda K, Kofune M, Kunimoto S, Kasamaki Y, Hirayama A. Effect of the ATP-sensitive K⁺ channel opener nicorandil in a canine model of proarrhythmia. *International Heart Journal*. 2011;**52**:318-22.
4. Nagashima K, Watanabe I, Okumura Y, Sonoda K, Kofune M, Mano H, Ohkubo K, Nakai T, Kunimoto S, Kasamaki Y, Hirayama A. Epicardial ablation with irrigated electrodes: – effect of bipolar vs. unipolar ablation on lesion formation –. *Circulation Journal*. 2012;**76**:322-7.
5. Watanabe I, Okumura Y, Nagashima K, Kofune M, Ohkubo K, Mano H, Sonoda K, Kasamaki Y, Hirayama A. Combined effect of disopyramide and erythromycin on ventricular repolarization in dogs with complete atrioventricular block. *International Heart Journal*. 2011;**52**:393-7.

6. Okumura Y, Watanabe I, Kofune M, Nagashima K, Sonoda K, Mano H, Ohkubo K, Nakai T, Hirayama A. Characteristics and distribution of complex fractionated atrial electrograms and the dominant frequency during atrial fibrillation: relationship to the response and outcome of circumferential pulmonary vein isolation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2012;**34**:267-75.
7. Nagashima K, Okumura Y, Watanabe I, Nakai T, Ohkubo K, Kofune T, Kofune M, Mano H, Sonoda K, Hirayama A. Effects of inter-electrode spacing on complex fractionated atrial electrograms and dominant frequency detection. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2012;**34**:51-7.
8. Ohkubo K, Watanabe I, Okumura Y, Kofune M, Nagashima K, Mano H, Sonoda K, Nakai T, Kasamaki Y, Hirayama A. Prevalence of prominent J waves in patients presenting with ventricular fibrillation without structural heart disease: A single-center study. *Journal of Cardiology*. 2012;**59**:313-20.
9. Watanabe I, Okumura Y, Ohkubo K, Nagashima K, Sonoda K, Mano H, Kofune M, Hirayama A. Pharmacologic atrial defibrillation by drug delivery into the temporarily occluded coronary sinus. *International Heart Journal*. 2012;**53**:125-8.
10. Ohkubo K, Watanabe I, Okumura Y, Kofune M, Nagashima K, Sonoda K, Mano H, Nakai T, Kunimoto S, Kasamaki Y, Hirayama A. A novel technique for improved lesions in the coronary sinus. *International Heart Journal*. 2012;**53**:129-32.
11. Nagashima K, Okumura Y, Watanabe I, Nakai T, Ohkubo K, Kofune M, Mano H, Sonoda K, Hiro T, Nikaido M, Hirayama A. Does Location of

Epicardial Adipose Tissue Correspond to Endocardial High Dominant Frequency or Complex Fractionated Atrial Electrogram Sites During Atrial Fibrillation? *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012;**5**:676-83.

12. Watanabe I, Okumura Y, Nagashima K, Kofune M, Ohkubo K, Mano H, Sonoda K, Kasamaki Y, Hirayama A. Effects of the antianginal drug trapidil on atrioventricular conduction disturbances during acute myocardial ischemia. *International Heart Journal*. 2012;**53**:187-92.
13. Nakai T, Sonoda K, Watanabe I. Diagnosis of coronary spastic angina by implantable loop recorder. *Europace*. 2013;**15**:662.
14. Kofune M, Okumura Y, Watanabe I, Nagashima K, Sonoda K, Mano H, Kogawa R, Sasaki N, Ohkubo K, Nakai T, Nikaido M, Hirayama A. Comparative distribution of complex fractionated atrial electrograms, high dominant frequency (HDF) sites during atrial fibrillation and HDF sites during sinus rhythm. *J Interv Card Electrophysiol*. 2013 ;**36**:297-306.
15. Watanabe I, Okumura Y, Kogawa R, Sasaki N, Ohkubo K, Kofune M, Nagashima K, Sonoda K, Mano H, Hirayama A. Linear catheter ablation of the right atrium for rapid atrial pacing-induced sustained atrial fibrillation in dogs. *Int Heart J*. 2012;**53**:375-82.
16. Okumura Y, Watanabe I, Kofune M, Nagashima K, Sonoda K, Mano H, Ohkubo K, Nakai T, Sasaki N, Kogawa R, Maruyama A, Hirayama A. Effect of catheter tip-tissue surface contact on three-dimensional left atrial and pulmonary vein geometries: potential anatomic distortion of 3D ultrasound, fast anatomical mapping, and merged 3D CT-derived

images. J Cardiovasc Electrophysiol. 2013;**24**:259-66.

17. Mano H, Okumura Y, Watanabe I, Sasaki N, Kogawa R, Sonoda K, Nagashima K, Haruta H, Kofune M, Ohkubo K, Nakai T, Hirayama A. Potential anatomic substrate of peri-atrioventricular nodal atrial tachycardia ablated from the noncoronary sinus of Valsalva. J Interv Card Electrophysiol. 2013;**38**:27-34.
18. Sonoda K, Watanabe I, Ohkubo K, Okumura Y, Kofune M, Sasaki N, Kogawa R, Mano H, Nakai T, Hirayama A. Rate-dependent electrophysiologic effects of the class III antiarrhythmic drugs nifekalant, amiodarone, and ibutilide on the atrium in patients with persistent atrial fibrillation. Int Heart J. 2013;**54**:279-84.
19. Sonoda K, Okumura Y, Watanabe I, Nagashima K, Kofune M, Mano H, Kogawa R, Sasaki N, Ohkubo K, Nakai T, Hirayama A. Three-dimensional high-density bipolar contact mapping of left atrial endocardial activation during sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. Int Heart J. 2013;**54**:285-8.
20. Sasaki N, Okumura Y, Watanabe I, Mano H, Nagashima K, Sonoda K, Kogawa R, Ohkubo K, Nakai T, Hirayama A. Increased levels of inflammatory and extracellular matrix turnover biomarkers persist despite reverse atrial structural remodeling during the first year after atrial fibrillation ablation. J Interv Card Electrophysiol. 2014 ;**39**:241-9.
21. Okumura Y, Watanabe I, Nagashima K, Sonoda K, Mano H, Sasaki N, Kogawa R, Takahashi K, Iso K, Ohkubo K, Nakai T, Hirayama A. The effects of standard electrical PV isolation vs. "pace and ablate" on

ATP-provoked PV reconnections. J Interv Card Electrophysiol. 2014 Feb 25.

22. Nakahara S, Hori Y, Kobayashi S, Sakai Y, Taguchi I, Takayanagi K, Nagashima K, Sonoda K, Kogawa R, Sasaki N, Watanabe I, Okumura Y. Epicardial adipose tissue-based defragmentation approach to persistent atrial fibrillation: its impact on complex fractionated electrograms and the ablation outcome. Heart Rhythm. 2014 Apr 30. pii: S1547-5271(14)00502-5.
23. Sasaki N, Watanabe I, Kogawa R, Sonoda K, Takahashi K, Okumura Y, Ohkubo K, Nakai T, Hirayama A. Effects of Intravenous Amiodarone and Ibutilide on Action Potential Duration and Atrial Conduction Kinetics in Patients With Persistent Atrial Fibrillation. Int Heart J. 2014 May 7.
24. Sonoda K, Okumura Y, Watanabe I, Nagashima K, Kofune M, Mano H, Kogawa R, Sasaki N, Ohkubo K, Nakai T, Hirayama A. Tissue Velocity Imaging-Based Atrial Fibrillatory Cycle Length and Wall Motion for Predicting Atrial Structural Remodeling in Patients Undergoing Catheter Ablation. Circ J. 2014 May 21.
25. 園田和正、奥村恭男、渡辺一郎、永嶋孝一、小船雅義、真野博明、古川力丈、佐々木直子、大久保公恵、中井俊子、平山篤志 心房細動アブレーション後の心房細動誘発性と左房本体および、左心耳の容積と dominant frequency の関係. 心電図, 2013;**33**:291~299

② 症例報告

1. 園田和正、奥村恭男、渡辺一郎、永嶋孝一、小船雅義、真野博明、古川力丈、佐々木直子、大久保公恵、中井俊子、平山篤志 心室細動で発症し、下肢誘導に J 波を認めた不整脈源性右室心筋症の 1 例. 心臓, 2013;**45**:166~172

26. Sonoda K, Okumura Y, Watanabe I, Nagashima K, Kofune M, Mano H, , Ohkubo K, Nakai T, Hirayama A. Successful Catheter Ablation of Premature Ventricular Contractions Originating From the Anterior Fascicule of the Left Bundle Branch in a Patient With Hypertrophic Cardiomyopathy. Journal of arrhythmia, 2013;**29**:232-234