

心房細動時に見られる左房内異常興奮電位の
成因及びその時空間的変動に関する検討
ーバスケット型 64 極電極カテーテルを用いた検討ー

日本大学大学院医学研究科博士課程

内科系 循環器内科学専攻

古川 力丈

修了年 2016 年

指導教員 平山 篤志

心房細動時に見られる左房内異常興奮電位の
成因及びその時空間的変動に関する検討
ーバスケット型 64 極電極カテーテルを用いた検討ー

日本大学大学院医学研究科博士課程

内科系 循環器内科学専攻

古川 力丈

修了年 2016 年

指導教員 平山 篤志

目次

I) 概要	1 ページ
II) 緒言	3 ページ
III) 対象と方法	11 ページ
IV) 結果	15 ページ
V) 総合考察	21 ページ
VI) 結論	26 ページ
VII) 表	28 ページ
VIII) 図・図表	33 ページ
IX) 引用文献	47 ページ
X) 研究業績	55 ページ

略語一覽

AF: atrial fibrillation - 心房細動

CFAE: complex fractionated atrial electrogram – 複雜分裂電位

DF: dominant frequency – 優位周波数

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

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

FI: Fractionation interval – 心房細動興奮周期

LA: left atrium – 左心房

LAV: LA volume – 左心房容積

PAF: paroxysmal AF - 発作性心房細動

Per AF: persistent AF - 持続性心房細動

LS Per AF: long-lasting persistent AF – 長期持続性心房細動

PV: pulmonary vein – 肺静脈

PVI: PV isolation – 肺静脈隔離術

概要

背景

発作性心房細動（PAF）に対する肺静脈（PV）隔離術（PVI）の有効性は確立しており、PVIによる心房細動（AF）非再発率は70-80%と報告されている。それに対し、持続性AF（Per AF）或いは長期持続性AF（LS PerAF）に対するPVIのみの非再発率は20-60%と低いため、左房（LA）本体への追加焼灼が必要となる。その理由として、心房の電気的および構造的リモデリングがPer AF或いはLS PerAFにおけるAFの維持に関与しているためとされている。その心房リモデリングの指標として、時間領域（time domain）の指標のCFAE

（complex fractionated atrial electrogram）や周波数領域（frequency domain）の指標のhigh DF（high DF; high dominant frequency）部位といった、心房内異常興奮電位があり、PAFからPer AF、LS PerAFに進行するにつれてこれらの異常電位が増加するとされている。

CFAEとは、心房内電位の心房細動興奮周期（FI）を計測し、そのうちFI値が極端に短縮し120 ms以下となっている異常興奮部位のことを指す。また、high DF部位とは、心房内電位の周波数解析で、もっとも優位な周波数（DF値）を計測し、DF値が極端に高く8 Hz以上となっている異常興奮部位を指す。

Per AF或いはLS PerAFでこれらの異常電位が増加することは報告されているが、その電気的特性に関しては未だ明らかになっていない。

目的

本研究の目的は、電気生理学的検査中、多極電極カテーテルを用いたAF時の心房内電位や洞調律中の心房内興奮伝搬の様式を解析することにより、

CFAE や high DF の成因及び時間的・空間的安定性を検討し、電気生理学的に病態を明らかにする。

方法と結果

対象は、AF 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 36 例。全例経皮的カテーテル心筋焼灼術前に多極電極カテーテルを LA 内に留置した。まず、AF 中の心房内電位を 10 分間にわたり連続記録し、その時空間的变化を観察した。次に、アデノシン三リン酸 (ATP) に対する AF 中の心房内電位の変化を記録した。最後に、洞調律中に高位右房、冠状静脈洞入口部、冠状静脈洞遠位部より心房ペーシングを行い、心房内電位の変化を記録した。AF 中の 10 分間連続記録では、心房細動興奮周期 (FI) に関しては時間的、空間的な変動を認めなかったが、high DF 部位については時空間的に変動がみられた。AF 中の心房内電位は、ATP 投与により FI 値が短縮し、DF 値が増加した。PAF 症例における周波数解析では肺静脈周囲における DF 値の変動が顕著にみられた。DF 値は、心房ペーシングの部位によりその周波数及び high DF 部位の分布が変動した。

結語

AF 中の DF 値は経時空間的に変化がみられたが、FI 値、CFAE 部位には変化が見られなかった。従って、CFAE と high DF は異なった病態を反映していると考えられた。また、PAF 症例では LA の中でも肺静脈周囲で ATP 投与による FI, DF 値の変化が大きいことから、AF の発生・維持に関しては LA のうちでも肺静脈周囲が重要な役割を担っていることが示唆された。洞調律時の心房興奮電位伝搬方向によって DF 値が変化する事から、心房興奮の異方向性伝

導により規定される事が示唆された。

緒言：

心房細動（atrial fibrillation: AF）は日常臨床で目にすることの多い不整脈の1つであり、AF時には動悸や脈の欠滞などさまざまな症状を伴うだけでなく、脳梗塞や心不全など、重篤な合併症を引き起こす疾患である[1]。AFの有病率は加齢とともに増加し、80歳以上の男性で4.4%、女性で2.2%と、比較的高頻度に見られる[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AF発症の危険因子として知られている[3-5]。

① AFの病態：

AF中は心房が不規則で高頻度に興奮することにより、心電図ではP波が消失する。心房が高頻度に興奮している状態では心房収縮が有効に機能せず、血行動態に悪影響を及ぼし、高齢者や器質的心疾患を有する患者において心不全の増悪因子となる。さらに、器質的心疾患がなくても、頻脈性AFから心筋収縮力が低下することで、頻脈誘発性心筋症と呼ばれる拡張型心筋症に類似した所見を呈し、心不全の誘因となることがある[6]。また、無効な心房収縮は心房内の血流をうっ滞させ、心房内血栓ができやすい状態を作り出す。特に左房内にできた血栓は脳梗塞の原因となり、患者の生命予後や日常生活動作を著しく低下させる原因となる。

② AF の分類：

AF はその持続時間によって発作性 (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)、および長期持続性 (long-lasting persistent AF: LS PerAF、1 年以上持続している心房細動) に分類される。PAF は年間約 5.0~8.6% の頻度で PerAF となり、5 年で約 25% が LS PerAF に移行すると報告されている[7]。

③ AF の発症機序：

AF とは心房が不規則で高頻度な興奮を繰り返している状態である。AF が発生し維持される機序に関しては諸説あるが、その発生には心房局所の巣状興奮 (focal ectopic activity) [8,9] が関与し、AF の維持機構には spiral reentry[10] が大きく関与しているとされている。

Focal ectopic activity とは、局所に高頻度の異常興奮が生じ、これに続いて AF 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臨床的に証明された。すなわち、肺静脈 (PV) 起源の異所性心房興奮が AF の発生と密接に関連があると考え、その局所興奮部位が肺静脈内であることを証明し、さらに高周波による PV の電氣的隔離により AF が治癒したと報告した[8,9,11]。この概念は、PAF の発症維持機構として確立されており、現在、肺静脈隔離術 (PVI) は PAF の治療法として広く行われるようになっている。

一方、spiral reentry 説は、興奮波が渦巻き型に旋回し、さらに、単一の渦巻き波がさまよい運動 (meandering) をすることで AF の維持に関係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 AF の特徴を支持している (図 1)。

その spiral reentry の概念のひとつに mother rotor 仮説がある。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 AF が維持されているという仮説である。

Mother rotor 仮説では、図 1 のように旋回を中心 (core) 付近に興奮前面と再分極終末が接する点が存在する。Core 付近では興奮の下流 (未興奮領域) に対する上流 (既興奮領域) の比率が小さいため、興奮の伝導速度が低下し、興奮前面が下流に向かって凸に彎曲する。このため、伝導が渦巻き型となり周期の短い旋回運動が生じる。

④ AF による心房筋のリモデリング：

1) 電気的リモデリング

AF が長期に持続した場合、たとえ洞調律に戻しても、AF は再発し易くなる。Wijffels らは、ヤギを用いた実験で、高頻度心房刺激により AF を誘発し続けると、次第に AF の持続時間が延長することを明らかにした[12]。つまり、AF が持続すること自体がさらに AF を持続させやすくする「AF begets AF」という概念が提唱された。

その際に生じている心房の電気生理学的特性の変化は、心房不応期が短縮すること、心房不応期の刺激頻度依存性変化が低下すること、及び伝導速度が低下することで説明することができる。いずれの変化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、AF 維持に必要なリエントリー回路を形成しやすくする。これら一連の電気生理学的変化を電気的リモデリングと呼

んでいる。

まず初めに起こる電氣的リモデリングは、 Ca^{2+} 過負荷による変化である。数十秒から数分の心房頻回興奮は細胞内 Ca^{2+} 過負荷を引き起こし、撃発活動や異常自動能を誘発して AF のトリガーを形成するとともに、L 型 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。続いて、AF が 6~48 時間持続することで 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[13]。また、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 ($\text{I}_{\text{K, Ach}}$) の増加が、活動電位持続時間の短縮、不応期の短縮を助長する[13]。さらに AF 持続時間が数週間に及ぶと、心房筋間のギャップ結合に関与するコネキシン (Cx40 , Cx43) の発現が減少し[14]、興奮伝導速度を低下させ、AF 維持に関わるリエントリー形成を助長する。

2) 構造的リモデリング

AF が数週間持続すると、心房筋に肥大や線維化、細胞死がおり、結果的に心房が拡大する。これらの組織学的変化や構造的変化を構造的リモデリングと呼んでいる[15]。AF が持続すると左室拡張末期圧が上昇し、それにより左房圧も上昇するため、左房が拡大する。左房内圧の上昇による機械的刺激が心房筋細胞内のアンジオテンシン 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を活性化し心房筋の線維化を引き起こす[16]。この線維化が、AF 維持機構において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。

⑤ 心房内異常興奮電位

Per AF、Ls PerAF では、これらの電氣的、構造的リモデリングが進行するため、PAF に比べて心房内異常興奮電位が多く観察されることが報告されている [17-20]。心房内異常興奮電位には、時間領域 (time domain) の指標の CFAE (complex fractionated atrial electrogram) や周波数領域 (frequency domain) の指標の high DF (high DF; high dominant frequency) などがある。

1) Complex fractionated atrial electrogram (CFAE) :

Nademanee らは、AF 中の心房内電位を時間領域で解析し、平均心房細動興奮周期 (FI) が 120 ms 以下と、極端に高頻度に興奮する電位を観察した。この時間領域における心房内異常興奮電位を CFAE と定義した [17,21,22]。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 [23,24]。このため CFAE が記録される部位は、AF の維持機構における重要な部位と考えられている。実際、この CFAE 部位に対するカテーテルアブレーションで AF が停止することが報告されている [25]。カテーテルアブレーションの際には、3 次元マッピング上に FI 値ごとに色分けで表示することができるため、CFAE 部位と正常心筋部位を区別することができる (図 2-B)。

2) Dominant frequency (DF) :

また、AF 維持に関与する心房内異常興奮電位として、心房内電位の高速フーリエ変換 (Fast Fourier transform: FFT) 解析による high DF があげられる。これは前述した mother rotor 仮説における rotor を同定するのに役立つとされている [26]。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。AF 中の心房内電位は無秩序に近く、

興奮周期が短縮している部位での計測は困難であるため、FFT 解析を用い、局所電位の中の最も優位な周期性興奮 (DF 値) を計測する。この DF 値は心房興奮周期を良好に反映し、特に DF 値が極端に高く 8 Hz 以上となっている異常興奮部位を high DF 部位と定義している。

実際には、心房内電位を 5 秒間記録し、その電位の FFT 解析を行う。そこから得られた周波数のうち、最も優位な周波数を DF 値とし、その中で DF 値が特に高い異常興奮部位 (AF 中では 8 Hz 以上、洞調律中では 70 Hz 以上) を high DF 部位と定義した[27,28]。また、周波数解析で得られたグラフのうち、3 Hz から 14 Hz の間の面積を DF 値 ± 0.75 Hz の面積で割った値(regularity index)が 0.2 以上であった DF 値を信頼性のあるデータとし、解析の対象とした (図 3) [18]。

PAF では左房本体に比べ PV 内での DF 値が高く、PV が AF の発生源としての役割を果たしていることを支持している[27]。しかしながら Per AF では、心房全体がほぼ均一な DF 値を呈している為、AF 発生源は明らかではなく、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[18]。

さらに近年、3 次元マッピング上で DF 値を数値別に色分けして表示することができるようになり、high DF 部位のみを識別し、カテーテルアブレーションに用いることができるようになっている (図 2-C)。

⑥ アデノシン三リン酸 (ATP) による異常興奮電位の活性化 :

ATP が心筋細胞に作用すると、内向き整流カリウムチャンネルの Kir3.x サブファミリーを活性化することが知られている。K⁺チャンネル ($I_{K, Ach}$ 、 $I_{K, Ado}$) を活性化し、心房筋の細胞膜電位を過分極させ、また活動電位持続時間を短縮させる[29]。従って、ATP は AF 維持機構としての wave length (伝導速度×不応期) を短縮させることにより機能的リエントリーを起こしやすい方向に作用する。

実際、PAFにおいてはATPがAF維持機構としての心房内異常興奮電位を顕在化することは報告されているが、Per AF、Ls PerAFにおける反応、また、CFAE部位やhigh DF部位、異常電位以外の部位に対してどのように作用するかは明らかになっていない。つまり、Per AF、Ls PerAFでのATPに対する反応を見ることで、Per AF、Ls PerAFにおいてもAF維持機構として重要な部位も顕在化できるのではないかと考えられる。

⑦ AFの治療：

AFに対する治療は、洞調律へ復帰させ洞調律を維持していくことを目的とするリズムコントロールと、AFから洞調律に戻すことではなくAFであることを受容し、心拍数の調節を主眼におくレートコントロールがある。実際には、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。リズムコントロールにおいて、薬物療法が無効な場合や薬物療法が有効でも副作用により使用継続が困難な場合などは、非薬物治療としてカテーテル・アブレーションを行う。

AFに対するカテーテル・アブレーション：

LAからPV外膜側に達する袖状心房筋から発生した巣状興奮がPAFの発生要因の9割を占めると報告されている[9]。そのため、左右のPVをLAから電氣的に隔離する肺静脈隔離術(PVI)が、AFの非薬物治療法として提唱され[11]、薬物治療抵抗性の有症候性PAFに対するカテーテルアブレーションは、不整脈の非薬物治療ガイドライン(日本循環器内科学会・2011年改訂)ではclass 1に位置づけられている。

現在、心房内電位とLA, PV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[30]。初期治療として抗不整脈薬治療と PVI 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 PVI 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[31]。しかし Per AF 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 20～60%と低く[32]、CFAE 部位や high DF 部位といった、心房内異常興奮電位を指標とした LA 本体に対するアブレーションを追加する必要がある[11,21]。

研究

心房細動時の左房内異常興奮電位の成因及びその時空間的変動に関する検討 ーバスケット型 64 極電極カテーテルを用いた検討ー

背景

10年以上前より薬剤抵抗性の心房細動（AF）に対する非薬物治療として肺静脈隔離術（PVI）が確立しているが[11]、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、CFAE部位や、high DF部位といった、異常興奮電位発生部位への追加焼灼が行われている。しかし、それらの心房内異常興奮電位の電気生理学的特性に関しては、いまだ明らかになっていない。

目的

本研究は、多極電極カテーテル（Basket catheter）を用い、AF 中および洞調律中の心房内電位を多点同時記録し、心房内異常興奮電位の有無やその変化を検討することで、心房内異常興奮電位の成因や時間的・空間的な安定性を検討し、電気生理学的に病態を明らかにする。

方法

対象患者

本研究は、2012年12月～2013年12月に日本大学医学部附属板橋病院で経皮的カテーテル心筋焼灼術を施行した連続36例のAF患者を対象とした。発作性心房細動（PAF）患者が16名、持続性AF（PerAF）と長期持続性AF（LS PerAF）を合わせた非発作性AF（non-PAF）の患者が20名であった。男女比は男性35名、女

性1名であり、平均年齢は 56.9 ± 10.7 歳で、平均AF罹患期間が23.0ヶ月（中間値 [IQR], 12.5-60.0ヶ月）であった。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[33,34]。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（平成24年12月7日承認、承認番号：RK-121109-5）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。

多極電極カテーテル（basket catheter）による心房内電位測定

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[33,34]、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（Agilisシース: 1本、SL0シース: 1本、SL1シース: 1本; St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA）を使用し、Brockenbrough法で左心房内に到達した。EnSite NavXシステムversion 8.0（St. Jude Medical, Inc., St. Paul, Minnesota）のガイド下に20極リング状カテーテル（Livewire Spiral HP catheter, St. Jude Medical, Inc.）でNavXシステム上に左心房および肺静脈のgeometry（三次元画像）を構築した。

心房内電位の多極同時記録には、basket catheter（Constellation, EP Technologies/Boston Scientific Corporation, San Jose, CA, USA）を用いた（図4-A）。Basket catheterは8本のspline（A~H）からなり、各splineに1.5 mm幅の電極が等間

隔に8個配列されており、64極すべての電極の電位情報を同時に記録することができる。Basket catheter のサイズは、患者の左心房径に応じて、長径38 mm（電極間隔3 mm）、長径48 mm（電極間隔4 mm）、長径60 mm（電極間隔5 mm）のいずれかを使用した。左心房全体の記録が可能になるよう、basket catheterは遠位端が左肺静脈入口部に位置するよう左心房に留置した（図4-B）。

入室時の心電図が洞調律であった症例では、まず心房pacing studyを施行した。Pacing study後、心房高頻度連続刺激でAFを誘発し10 minutes study、およびATP studyを行った。AFが持続しない場合は、10 minutes study、およびATP studyは施行しなかった。入室時の心電図がAFであった場合は、まず10 minutes study、およびATP studyを行った。その後、電氣的除細動で洞調律とし、pacing studyを行った。除細動後、すぐにAFとなり、持続する場合は、pacing studyは施行しなかった。計測はsoftwareの記録できる数が限られていたため、各splineの1-7番目までの電極の双極電位、計48箇所を解析した。

1) AF時のCFAE部位、high DF部位の時空間的変化 (10 minutes study)

FI解析

AF中に左房（LA）内の心房細動興奮周期（fractionation intervals; FIs）の解析には、Ensite NavX system（St. Jude Medical, Inc.）を用いた。FIsはAF中の心房内電位の振れを最大 dV/dT の位置で5秒間記録した。その条件設定として、心房内電位のpeak-to-peak voltageが0.1mV以上あり、電位幅が10 ms未満の電位のみ採用し、さらに不応期を40 msに設定した。

FIsの平均（mean FIs）が120 ms以下の部位をCFAEとし、CFAEの中でもmean FIsが50 ms以下の部位を持続性CFAE（continuous CFAE）と定義した。CFAE mapでは、CFAE部位を赤色、continuous CFAE部位を白色で示した（図2-B）。

FFT解析

LA内電位のFFT解析には、NavX mapping systemのDF softwareを用いた。各部位で5秒間の心房内電位を記録し、FFT解析して得られた周波数のうち、最も頻度の高い周波数をDF (dominant frequency) 値とした。DF値が8 Hz以上の部位を特にhigh DF部位と定義し、AF-DF mapでは紫色で示した (図 2 -C)。また、FFT解析で得られたグラフのうち、3 Hzから14 Hzの間の面積をDF値 ± 0.75 Hzの面積で割った値 (regularity index) が0.2未満であった場合は、解析対象から除外した (図 3)。

AF中の心房内電位を1分毎に計10分間記録した[35]。心房内電位は、NavX mapping systemを使用し、FIおよびDF値の解析を施行した。先ず、baselineの記録を行い、その後、1分ごとに10分後まで心房内電位の記録を施行した。BaselineのFIs, CFAE部位、DF値, high DF部位を比較し、各時間における一致率を検討した。

2) CFAE、DFのATPに対する反応(ATP study)

AF中にATP 30mgを急速静脈注射し、その前後で心房内電位の変化を記録した。まずbaselineの心房内電位を記録し、その後、ATPを急速静注し、ATPの効果がピークに達した段階、つまり、心電図のR-R間隔が3秒以上延長したタイミングで再度心房内電位を記録し、BaselineとATP投与下でのCFAE、high DF部位の変化を比較検討した。

3) 洞調律時の心房刺激部位の違いによる心房内電位波形の変化 (pacing study)

AF中の心房内興奮は様々な方向から伝わるため、興奮伝搬の方向による心房内電位の変化も観察した。検査中に洞調律が維持できた症例のみを対象に、洞

調律下に刺激発生部位を変え、心房内電位の変化を記録した。洞調律中および高位右心房（HRA）、冠状静脈洞入口部（CSos）、冠状静脈洞遠位部（CSd）からの心房連続刺激を行った。各部位からの心房刺激は、刺激周期600 ms、500 ms、400 ms、300 ms、250 msでそれぞれ施行した。心房内電位は、各spline,1-2から6-7までの6つの双極電位をAからH spline の計48箇所をNavX mapping system（St. Jude Medical, Inc., St. Paul, Minnesota）で記録し、FFT解析（sampling rate 1200 Hz, resolution 0.14 Hz, unrectified, with a Hamming window function）をEnsite NavX softwareを用いて解析し、得られた周波数解析のうち、最も頻度の高い周波数のピーク値を洞調律中のDF値とした。また、特にDF値が70 Hz以上の部位を洞調律中のhigh DF部位と定義し、洞調律下のDF mapでは紫色で示した（図5）。

統計学的解析

全ての統計はJMP 9 ソフトウェア（SAS Institute, Cary, North Carolina, 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。データの正規性の検定には Shapiro-Wilk の W 統計量を用い、正規分布している連続変数の 2 群間比較には Student *t* 検定を用い、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。正規分布また、心房内電位の一致率の検定には、Kappa 分析を用いた。

結果

患者背景

患者背景及び経胸壁心臓超音波検査の結果を表 1 に示す。患者背景はPAF症例と non-PAF症例間に有意な差のある項目は見られなかった。心臓超音波検査の項目では、左房径 (36.9 ± 5.5 mm 対 43.3 ± 6.8 mm, $P=0.0036$)、左房容積 (39.7 ± 14.4

cm³ 対 62.0 ± 23.1 cm³, $P=0.0015$)、左室収縮末期径 (29.3 ± 4.7 mm 対 34.7 ± 7.7 mm, $P=0.0167$) においてnon-PAF症例で有意に大きかった。

1) FI, CFAEの空間的分布

Basket catheterがLAに接していない部位や心室側の電位を記録している部位では心房内電位が評価出来ず、全部で48個記録した双極電位のうち 43.1 ± 3.8 個 ($89.5 \pm 7.8\%$) で電位波形の解析が可能であった。BaselineでのCFAE mapをPAF症例 (図 6 -A)、non-PAF症例 (図 6 -B) の代表的な一例をそれぞれ示す。実例のPAF症例でのmean FIは 119.8 ± 115.8 msであり、そのうちCFAEであった部位は34箇所 (73.9%) であった。また、実例のNon-PAF症例においては 122.2 ± 169.0 msであり、CFAEであった部位は30箇所 (65.2%) であった。

全症例でみると、BaselineのFIは 110.4 ± 29.1 msであり、FIがCFAEであった部位は 32.9 ± 6.7 箇所 ($68.5 \pm 14.0\%$) であった。Mean FIsはPAF症例とnon-PAF症例間で有意な差はなく (108.2 ± 25.7 vs. 112.4 ± 32.6 ms, $P = 0.6678$)、CFAE部位にも有意な差は見られなかった ($73.5 \pm 14.4\%$ vs. $75.3 \pm 14.3\%$, $P = 0.2054$)。部位別にみると、左PV入口部周囲とLA外側部ではCFAEの部位に有意差はなかったが ($80.2 \pm 14.2\%$ vs. $70.5 \pm 25.9\%$, $P = 0.1364$)、左PV入口部周囲とLA中心部を比較するとLA中心部で有意にCFAE部位が多かった ($80.2 \pm 14.2\%$ vs. $59.3 \pm 19.9\%$, $P<0.0001$)。

2) DF値, high DFの空間的分布

DF値の記録には48個の双極電位のうち 42.6 ± 10.3 個 ($88.7 \pm 4.9\%$) で解析可能であった。Baselineの平均DF値は 6.4 ± 0.6 Hzであった。BaselineでのDF mapをPAF症例 (図 7 -A)、non-PAF症例 (図 7 -B) の代表的な一例をそれぞれ示す。この

PAF症例における平均DF値は 6.8 ± 1.1 Hzであり、そのうちhigh DFであった電位は3箇所（6.5%）であった。また、代表例のNon-PAF症例における平均DF値は 6.4 ± 1.3 Hzであり、high DFであった電位は2箇所（4.3%）であった。

全症例で見ると、high DFであった電位は2（1-5）箇所、4.2（2.1-10.4）%であった。PAF症例とnon-PAF症例の比較では、平均DF値はnon-PAF症例において有意に高く（ 6.6 ± 0.7 Hz vs. 6.2 ± 0.5 Hz, $P = 0.0429$ ）、high DF部位に関してはnon-PAF症例で高い傾向を示したが、分散が大きいため、有意差は見られなかった（4.9（0.0-12.0）% vs. 7.4（2.9-13.1）%, $P = 0.2598$ ）。部位別の比較では、左PV入口部周囲が2.1（0.0-4.2）%、LA外側部が1.9（0.0-4.2）%、LA中心部2.3（0.0-6.3）%であり、有意な差は見られなかった（左PV入口部周囲vs. LA外側部: $P = 0.6621$ 、左PV入口部周囲vs. LA中心部: $P = 0.3325$ 、LA外側部vs. LA中心部: $P = 0.1131$ ）。

3) CFAE部位, high DF部位の時・空間的変動（10 minutes study）

CFAEを1分おきに計10分間記録した一例を図8に示す。10分後に記録された心房内電位のうちCFAEであった部位は、baselineで記録された心房内電位でCFAEであった部位と $89.3 \pm 11.9\%$ 一致していた。BaselineのCFAE部位と時間毎のCFAE部位の一致率をkappa解析すると、1分後との一致率は 0.76 ± 0.21 、2分後との一致率は 0.75 ± 0.18 、3分後との一致率は 0.74 ± 0.19 、4分後との一致率は 0.75 ± 0.19 、5分後との一致率は 0.79 ± 0.25 、6分後との一致率は 0.69 ± 0.23 、7分後との一致率は 0.68 ± 0.27 、8分後との一致率は 0.68 ± 0.26 、9分後との一致率は 0.67 ± 0.26 、10分後との一致率は 0.71 ± 0.24 であった（表2）。これらの結果は、PAF（平均kappa値 0.70 ± 0.20 ）とnon-PAF（平均kappa値 0.71 ± 0.27 ）の間に有意な差は見られなかった（ $P = 0.1848$ ）。

DF値を1分おきに計10分間計測した一例を図9に示す。Baselineと10分後ともに心房内電位がhigh DFであった部位は、わずかに $18.1 \pm 24.7\%$ であり、時空間的な再現性に乏しかった。全体でのBaselineのhigh DF部位と時間毎のhigh DF部位の一致率をkappa解析すると、1分後との一致率は 0.03 ± 0.21 、2分後との一致率は 0.09 ± 0.23 、3分後との一致率は 0.10 ± 0.19 、4分後との一致率は 0.06 ± 0.16 、5分後との一致率は 0.08 ± 0.17 、6分後との一致率は 0.003 ± 0.10 、7分後との一致率は 0.08 ± 0.17 、8分後との一致率は 0.07 ± 0.17 、9分後との一致率は 0.09 ± 0.21 、10分後との一致率は 0.06 ± 0.25 であった（表2）。これらの結果は、PAF（平均kappa値 0.09 ± 0.22 ）とnon-PAF（平均kappa値 0.08 ± 0.17 ）では有意な差は見られなかった（ $P = 0.2821$ ）。

4) FIs, CFAE部位, DF値, high-DF部位のATPに対する反応 (ATP study)

①ATP に対する FIs、CFAE 範囲の反応の典型例

PAF 症例と non-PAF 症例における ATP による CFAE の反応の一例を示す（図10、図11）。FIs は PAF 症例、non-PAF 症例のいずれも ATP により短縮し、CFAE の範囲も拡大したが、CFAE 範囲内（図10、図11における赤色または白色の部位）に限った FIs は non-PAF 症例に比べて PAF 症例において、短縮度が有意に大きかった。

②ATP に対する FI、CFAE 範囲の反応

ATP による FIs と CFAE 範囲の変化を表3に示す。全症例でみると、FIs は ATP により有意に短縮しており（ 110.4 ± 29.1 ms から 90.5 ± 24.7 ms、 $P < 0.0001$ ）、CFAE 範囲も拡大していた（ $74.4 \pm 14.1\%$ から $82.2 \pm 12.6\%$ 、 $P < 0.0001$ ）。PAF 症例においては 108.2 ± 25.7 ms から 87.9 ± 22.6 ms（ $P = 0.0006$ ）、non-PAF 症例

においては 112.4 ± 32.6 ms から 93.0 ± 26.9 ms ($P = 0.0007$) と、何れの群でも短縮しており、その変化率にも両群間で差は見られなかった (PAF: -20.3 ± 20.5 ms、non-PAF: -19.6 ± 14.5 ms、 $P = 0.6032$)。Baseline で CFAE であった範囲に限れば、PAF 症例では ATP により有意に FIs が短縮するが (71.5 ± 7.5 ms から 65.4 ± 10.3 、 $P = 0.0056$)、non-PAF 症例においてはその変化に差は見られなかった (70.6 ± 7.2 ms から 69.6 ± 14.7 ms、 $P = 0.7385$)。CFAE 範囲に関しては PAF 症例と non-PAF 症例で差はなかった (PAF : $9.6 \pm 13.3\%$ 対 non-PAF : $6.1 \pm 6.1\%$ 、 $P = 0.2014$)。部位別の検討 (左 PV 入口部周囲、LA 外側部、LA 中心部) では、ATP が FIs や CFAE 範囲の変化に関しては、PAF 症例と non-PAF 症例で差は見られなかった (表 3)。

③ATP に対する DF 値、high DF 部位の反応の典型例

PAF 症例と non-PAF 症例における ATP による high DF 部位に対する反応の一例を示す (図 1 2、図 1 3)。DF 値および high DF 部位は PAF 症例では増加するが、non-PAF 症例では PAF 症例に比較し、その変化は小さかった。

④ATP に対する DF 値、high DF 部位の反応

ATP による DF 値と high DF 部位の変化を表 4 に示す。全症例でみると、DF 値は ATP により有意に増加しており (6.4 ± 0.6 Hz から 7.1 ± 0.8 Hz、 $P < 0.0001$)、high DF 部位も広がっていた (5.1 (2.2-11.6) % から 12.5 (4.5-30.0) %、 $P = 0.0088$)。PAF 症例において、DF 値は ATP 投与により、 6.2 ± 0.5 Hz から 7.2 ± 0.7 Hz と有意に増加し ($P < 0.0001$)、non-PAF 症例においても増加していたが、その程度は少なかった (6.6 ± 0.7 Hz から 7.0 ± 0.8 Hz、 $P = 0.0406$)。また、ATP 投与による high DF 部位の増加に関しては、PAF 症例では有意差はないものの拡大傾向にあ

り (4.4 (0.0-10.9) %から 9.6 (3.7-26.4) %、 $P=0.0644$)、non-PAF 症例では有意に拡大していた (6.7 (4.7-14.6) %から 14.6 (4.9-31.6) %、 $P = 0.0400$)。DF 値の変化に関しては、PAF 症例は non-PAF 症例に比して大きく変化していた (1.1 ± 0.8 Hz vs. 0.3 ± 0.6 Hz, $P = 0.0051$)。high DF 部位の変化に関しては、PAF 症例と non-PAF 症例でその拡大幅に差はなかった ($1.1 (-3.4 - +18.5)$ % vs. $2.6 (0.0 - 22.7)$ %、 $P = 0.4228$)。部位別に検討した ATP 投与による DF 値と high DF 部位の変化は、左肺静脈入口部周囲でそのほかの左心房の部位 (左房外側部、左房中心部) に比較し、大きく変化している傾向を示した (表 4)。

5) 心房刺激部位の相違による high DF 部位の変化

洞調律中に HRA、CSos 及び CSd からそれぞれ 600 ms で心房刺激を行った際の一例の DF-map を示す (図 1 4)。本研究での DF 解析は洞調律及び心房刺激時における心房興奮 1 心拍における DF 解析を施行した。刺激部位により、紫色で示される high DF 部位 (DF 値 > 70 Hz) の部位が異なっていた。また、HRA からの刺激時に比べて、CSos、CSd からの刺激時では high DF 部位が多くみられた。洞調律中の high DF 部位は、LA 電位の内、 $4.7 \pm 3.7\%$ に見られた。HRA から行った 600 ms での心房刺激では LA の $4.9 \pm 4.3\%$ ($P = 0.8600$)、CSos からの刺激では $8.9 \pm 5.6\%$ ($P = 0.1250$) と、いずれも洞調律と差はなかったが、CSd からの刺激のみ $14.1 \pm 8.3\%$ ($P = 0.0156$) と洞調律に比べて広範囲に見られた。刺激周期が変化しても、DF 値および high DF 部位の範囲は有意な変化はなかった (表 5)。

総合考察

1) AF中におけるCFAE 及び high DF部位の分布

BaselineのFIは 110.4 ± 29.1 msであり、心房内電位がCFAEを呈した部位は解析可能であった電極の $68.5 \pm 14.0\%$ を占めた。FIはPAF症例とnon-PAF症例で有意な差が見られなかったが、CFAE範囲はnon-PAF症例がPAF症例に比べて多い傾向にあった。部位別にみると、左PV入口部周囲に最も多く分布し、次いでLA外側部に多く、LA中心部は最も少なかった。

Baselineの平均DF値は 6.4 ± 0.6 Hzであり、high DFであった部位は解析可能であった電極の $8.9 \pm 9.9\%$ を占めた。平均DF値はnon-PAF症例において有意に高く、high DF部位に関して有意差は見られなかったがnon-PAF症例で多い傾向にあった。部位別の比較では、左PV入口部周囲、LA外側部、LA中心部には有意差は見られなかった。

以上の結果は、心房リモデリングが進行した non-PAF 症例において FI が短縮し、CFAE 範囲が広くなり、high DF 範囲も広くなるというこれまでの報告と矛盾しない結果であった[17-20]。リモデリングが進行した non-PAF 症例の心房では、AF の発生や維持に関する基質が増加することと関係しているためである。

2) CFAE, high DF部位の時空間的変化

FI値及びCFAEの範囲は、10分間の記録で、比較的高い空間的な安定性を示した。これまでの報告でも同様にCFAEは時間的、空間的に安定しているとの報告が多いが[22,36-38]、いずれの報告もリング状カテーテルを用いており、カテーテルを動かしながらCFAEを記録していた。そのため、全く同じ部位を記録しているとは必ずしも言い切れず、また、時間的なずれも生ずるという問題点があったが、我々の方法であればbasket catheterを動かさずに同時にLA全体の心房内

電位を記録でき、より正確に空間的な安定性が評価可能であった。また、CFAEの成因には伝導遅延や心臓自律神経叢からの神経伝達物質が影響する部位での局所の伝導リエントリー、心房興奮波の衝突などが考えられているが、いずれの仮説もCFAEの位置が変動しないことを前提としている[39,40]。我々のデータでは、CFAEは時間的、空間的に安定しており、これまでの報告の仮定を支持するデータとなった。

CFAEの安定性とは逆に、DF値、high DF部位は時間経過に従い変化した。High DF部位というのは、興奮周期の非常に短い機能的リエントリー(rotor)の中心に関係していると報告されている[17-19,26,41]。High DF部位が心房内の限局したrotorの中心部位と関連しているのであれば、high DF部位は時間的、空間的に安定しているべきであり、AFアブレーションのターゲットとなり得る。しかし、我々のデータではhigh DF部位は空間的な安定性に乏しかった。我々のこの結果は、rotorが移動するものと考えると、説明することが可能である。AFの興奮伝導パターンのうち、心房の多発性興奮が92%と最も多く、次にPVの巣状興奮が69%であり、rotorによるものは約15%と少なくその持続は1箇所数拍と短く、移動しているとの報告がある[42]。High DFの部位が変化するそのほかの理由として、DFというものがFIや局所の心房内電位波高などに影響されるということがある[43,44]。加えて、PAF症例ではhigh DF部位はPV周囲に分布し、LA側には少ないが、non AF症例ではLA側に多く分布すると言われているが[17,19]、basket catheterの記録には限界があり、LA中隔側や右肺PVにおけるhigh DF部位に関しては検討が不十分である。

Habelらは、basket catheterを用いた研究で、5分間のうちにhigh DF部位が変化すると報告しており、我々の結果と同様であった[45]。また、Jarmanらも同様にhigh DF部位は時間的、空間的に不安定であり、巣状興奮や心房細動の固定

された driver には関与していないと報告している[46]。これらの結果は、non-PAF 症例に対するカテーテルアブレーション治療において、high DF 部位を標的としたアブレーションが PVI のみの場合と成功率に差がない理由と考えられる[47]。つまり、high DF 部位は AF アブレーションにおいて、重要なターゲットではないと考えられる。

また、我々の結果では、CFAE 部位や high DF 部位の時間的、空間的分布は PAF 症例と non-PAF 症例に差が見られず、従来報告とは異なっていた。一般的に、AF 発生、維持に関するメカニズムは PAF 症例と non-PAF 症例で異なると報告されている[17,19,46,48]。PAF 症例では、PV 周囲に安定した AF の起源があるとされるが[22]、PV 内や右 PV 前庭部の記録ができないという basket catheter の限界が、本結果に関与していると考えられた。

3) FIs, CFAE部位, DF値及び high DF部位のATPに対する反応

FI は PAF 症例、non-PAF 症例のいずれにおいても ATP により短縮し、CFAE の範囲も拡大したが、CFAE 範囲内に限った FI は non-PAF 症例に比べて PAF 症例で、短縮度が大きかった。全症例で見ると、FI は ATP により有意に短縮し、CFAE 範囲も拡大していた。PAF 症例、non-PAF 症例何れの群でも短縮しており、その変化率にも差は見られなかった。Baseline で CFAE であった範囲に限れば、PAF 症例では ATP により有意に FI が短縮するが、non-PAF 症例においてはその変化に差は見られなかった。CFAE 範囲の変化に関しては PAF 症例と non-PAF 症例で差は見られなかった。部位別の検討においても PAF 症例と non-PAF 症例で差は見られなかった。

LA 内の DF 値および high DF の部位はいずれも増加するが、non-PAF 症例では PAF 症例に比してその変化の程度は小さかった。部位別に見ると、PAF 症例

では PV 周囲で high DF 部位が増加しているのに対し、non-PAF 症例では PV 周囲および LA 外側部も high DF 部位が増加していた。

ATP が心筋細胞に作用すると、内向き整流カリウムチャンネルの Kir3.x サブファミリーを活性化することが知られている。K⁺チャンネル (*I_K, Ach*、*I_K, Ado*) を活性化し、心房筋の細胞膜を過分極させ、また活動電位持続時間を短縮させる[29]。従って、ATP は AF 維持機構としての wave length (伝導速度×不応期) を短縮させることにより機能的リエントリーを起こしやすい方向に作用する。実際、Atienza らは、PAF 症例において、ATP が PV-LA 接合部における FI を短縮させ DF 値を増加させると報告している[23]。つまり、ATP は AF 患者の FI を短縮し、DF 値を増加させることで AF の維持に重要な部位を顕在化していることを示している。Atienza らの研究では LA 後壁の一部しか評価できていないため、左心房全体における CFAE や high DF 部位に関しては明らかになっておらず、今回、basket catheter を使用することで、より広範囲の LA の心房内電位の評価が可能であった。

PAF 症例、non-PAF 症例ともに、ATP は DF 値、high DF 範囲を増加させた。DF 値の変化に関してのみ、PAF 症例は non-PAF 症例に比して大きく変化していた。この結果は、Atienza らの報告と同様であり、彼らも ATP が DF 値を増加させ、その変化は non-PAF 症例に比べて PAF 症例でその変化が大きいと報告している[49]。

PAF 症例において、CFAE 範囲内の FI は ATP に対する反応がより顕著であり、また、PAF 症例の DF 値は PV 周囲でほかの部位に比べてやや ATP に対する反応が大きかった。従って、PAF 症例では PV 周囲の構造的、電気生理学的なリモデリングの程度がより少ないため、PV 周囲が AF の発生・維持に重要な役割を担っていると考えられた。

ATPに対するCFAE範囲とhigh DF範囲の反応がPAF症例とnon-PAF症例で異なっていた理由として、non-PAF症例では電氣的、構造的リモデリングがより進行していることが考えられた。電氣的リモデリングによる心房有効不応期の短縮には心房筋細胞は IK_{ACh} のdownregulationが関与していると報告されている[50]。Jadidiらはnon-PAF症例において、心房の線維化した部位ではなく、その周辺から興奮周期が長く、整った心房興奮が発生し、AFの維持に重要な役割を果たしていると報告している[51]。心房の線維化により機能的リエントリーが生じにくくなるため、non-PAF症例ではPAF症例に比べてATPによるFIの短縮やDF値の増加が少ないと考えられた。

4) 心房刺激部位の違いによる心房内電位の変化

LA内DF値およびhigh DF部位は、左房興奮伝播方向により、その数値及び位置、範囲が変化した。本結果より、DF値やhigh DF部位は心房興奮の発生部位および興奮伝搬の方向によって変化する機能的な指標と考えられた。つまり、AF中のように心房のいたる部位で心房興奮が発生しているような状態では、その心拍毎興奮伝播過程が変化し、DF値及びhigh DF部位の位置及び範囲が変化することが示唆された。

臨床的意義

PAFにおいては、PV-LA接合部の電氣的リモデリングがその発生、維持に重要な役割を果たしていると考えられる為、同側拡大肺静脈隔離術で十分な症例が多いが、non-PAF症例では、PV-LA接合部及びLA本体における電氣的、構造的リモデリングの程度が近似してきている為、肺静脈隔離術のみでは治療が不十分

であり、LA本体に対する追加焼灼が必要と考えられる。その際、CFAEは時間的、空間的に安定しているため、CFAEを指標に行うカテーテルアブレーションが non-PAF症例に対しては有効であると考えられた。

しかし、high DF部位は心房興奮の伝搬様式やrotorの移動により変化するため、high DF部位を指標に行うカテーテルアブレーションはnon-PAFに対するカテーテルアブレーションの指標としては有用性が低いと考えられた。

研究の限界

以下に研究の限界を記す：第一に、FI および DF が NavX mapping system 内の独自のアルゴリズムによって解析されていることである。しかし、5 秒間の記録では CFAE の部位の変化はごくわずかであり、そのアルゴリズムに関しても広く検証され、それゆえ AF アブレーションに用いられている[26,44,50]。第二に、basket catheter の LA 心内膜への接触が不十分である可能性があることである。すべての電極が LA 心内膜に接触することは困難である。Basket catheter の LA 内電位の記録可能範囲がわずかに 50%程度との報告もあるが[52]、今回の我々の解析では CFAE の解析で $89.5 \pm 7.8\%$ 、DF の解析では $88.7 \pm 4.9\%$ とこれまでの報告と比べて比較的広範囲の電位の解析が可能であった。最後に、右心房や心房中隔側の電位記録がないことである。つまり、それらの部位での CFAE や high DF 部位の変化に関しては本研究では明らかにすることが出来なかった。

結論

AF 中に high DF 部位は経時的に部位の変化がみられたが、CFAE 部位は変化していなかった。つまり、CFAE 部位は心房筋の局所的な異常興奮を表し、high DF 部位は AF 中の興奮伝搬の様式を表現していると考えられた。

また、PAF 症例の PV 周囲で ATP 投与による CFAE 部位、high DF 部位の変化が大きいことは、PAF 症例における AF の発生に PV 周囲が重要な役割を担っていることが示唆された。

DF 値や high DF 部位は心房興奮の発生部位および興奮伝播の方向によって変化するものと考えられた。つまり、AF 中のように心房のいたる部位で心房興奮が発生しているような状態では、その心拍ごとに high DF 部位が変化することが示唆された。

謝辞

本研究を御指導頂いた平山篤志教授及び実際の研究に協力して頂きました渡辺一郎教授、奥村恭男助教に感謝いたします。

表

表1. 患者背景

	全症例 (n=36)	PAF (n=16)	Non-PAF (n=20)	P 値*
年齢(歳)	56.9 ± 10.7	57.6 ± 12.1	56.3 ± 9.5	0.7184
性別(男性)	35 (97.2)	16 (100)	19 (95.0)	0.2628
心房細動罹患期間(日)	690 (375-1800)	570 (450-1800)	675 (307-1627)	0.2729
Body mass index (kg/m ²)	25.8 ± 4.0	25.4 ± 4.8	26.1 ± 3.1	0.5884
高血圧症	19 (52.8)	7 (43.8)	11 (55.0)	0.5153
糖尿病	4 (11.1)	2 (12.5)	2 (10.0)	0.9061
脳梗塞	4 (11.1)	1 (6.3)	3 (15.0)	0.3335
心不全	5 (19.4)	3 (18.8)	4 (20.0)	0.7963
経胸壁心臓超音波検査				
左房径(mm)	40.3 ± 6.2	36.9 ± 5.5	43.3 ± 6.8	0.0036
左房容積(cm ³)	51.7 ± 19.6	39.7 ± 14.4	62.0 ± 23.1	0.0015
左室拡張末期径(mm)	49.2 ± 5.9	47.1 ± 5.7	51.0 ± 6.0	0.0528
左室収縮末期径(mm)	32.2 ± 6.5	29.3 ± 4.7	34.7 ± 7.7	0.0167
左室駆出率(%)	64.1 ± 10.5	67.8 ± 6.6	61.0 ± 13.0	0.0601

PAF = 発作性心房細動、Non-PAF = 持続性心房細動 + 長期持続性心房細動

*PAF症例とnon-PAF症例間の検定

表 2. Baseline と比較した、CFAE 部位と high DF 部位の一致率の経時的変化

	Kappa 値	
	CFAE 部位	high DF 部位
1 分後	0.76 ± 0.21	0.03 ± 0.21
2 分後	0.75 ± 0.18	0.09 ± 0.23
3 分後	0.74 ± 0.19	0.10 ± 0.19
4 分後	0.75 ± 0.19	0.06 ± 0.16
5 分後	0.79 ± 0.25	0.08 ± 0.17
6 分後	0.69 ± 0.23	0.003 ± 0.10
7 分後	0.68 ± 0.27	0.08 ± 0.17
8 分後	0.68 ± 0.26	0.07 ± 0.17
9 分後	0.67 ± 0.26	0.09 ± 0.21
10 分後	0.71 ± 0.24	0.06 ± 0.25

CFAE = continuous fractionated atrial electrogram

high DF = high dominant frequency

表 3. ATP による FIs と CFAE 範囲の変化

部位		Baseline	ATP 投与後	変化幅*	P 値**
FIs (ms)					
PAF 症例	LA 全体	108.2 ± 25.7	87.9 ± 22.6	-20.3 ± 20.5	0.0006
	左 PV 周囲	99.7 ± 41.1	81.6 ± 28.4	-18.1 ± 25.8	0.0084
	LA 外側部	107.7 ± 27.5	90.0 ± 28.8	-17.8 ± 21.6	0.0030
	LA 中央部	117.9 ± 22.4	92.6 ± 20.8	-25.3 ± 20.9	<0.0001
Non-PAF 症例	LA 全体	112.4 ± 32.6	93.0 ± 26.9	-19.6 ± 14.5	<0.0001
	左 PV 周囲	103.8 ± 32.4	86.5 ± 28.9	-17.3 ± 18.5	0.0007
	LA 外側部	117.6 ± 40.3	95.9 ± 30.0	-21.7 ± 21.9	0.0004
	LA 中央部	119.1 ± 54.8	98.1 ± 35.2	-21.5 ± 27.1	0.0035
%CFAE 部位					
PAF 症例	LA 全体	73.5 ± 14.4	83.1 ± 12.9	+9.6 ± 13.3	<0.0001
	左 PV 周囲	26.6 ± 7.2	30.5 ± 5.6	+3.9 ± 6.0	0.0037
	LA 外側部	24.7 ± 5.9	28.0 ± 4.6	+3.3 ± 5.8	0.0267
	LA 中央部	22.2 ± 5.7	24.6 ± 4.6	+2.4 ± 4.3	0.0675
Non-PAF 症例	LA 全体	75.3 ± 14.3	81.1 ± 12.6	+6.1 ± 6.1	<0.0001
	左 PV 周囲	28.5 ± 5.2	31.0 ± 6.0	+2.5 ± 3.4	0.0045
	LA 外側部	24.3 ± 6.0	25.4 ± 5.8	+1.0 ± 2.9	0.1515
	LA 中央部	22.4 ± 7.6	25.0 ± 5.6	+2.6 ± 3.7	0.0119

ATP = アデノシン三リン酸、CFAE = complex fractionated atrial electrogram、FI = 心房細動興奮周期、LA = 左心房、PAF = 発作性心房細動、non-PAF = 持続性心房細動+長期持続性心房細動、PV = 肺静脈

*Baseline と ATP 投与後の差

** Baseline と ATP 投与後の比較

表 4. ATP による DF 値と high DF 部位の変化

	部位	Baseline	ATP 投与後	変化幅*	P 値**
DF (Hz)					
PAF 症例	LA 全体	6.2 ± 0.5	7.2 ± 0.7	1.1 ± 0.8	<0.0001
	左 PV 周囲	6.1 ± 0.4	7.4 ± 0.7	1.2 ± 0.8	<0.0001
	LA 外側部	6.2 ± 0.6	7.3 ± 0.8	0.9 ± 1.0	0.0003
	LA 中央部	6.2 ± 0.6	7.1 ± 0.8	0.9 ± 0.9	0.0009
Non-PAF 症例	LA 全体	6.6 ± 0.7	7.0 ± 0.8	0.3 ± 0.6	0.0406
	左 PV 周囲	6.7 ± 0.9	7.1 ± 0.8	0.4 ± 0.7	0.0372
	LA 外側部	6.5 ± 0.7	7.0 ± 0.8	0.5 ± 0.7	0.0129
	LA 中央部	6.6 ± 0.7	6.8 ± 0.8	0.1 ± 0.8	0.3143
%high DF 部位					
PAF 症例	LA 全体	4.4 (0 - 10.9)	9.6 (3.7 - 26.4)	+1.1 (-3.4 - +18.5)	0.0644
	左 PV 周囲	0 (0 - 4.3)	4.5 (0 - 11.4)	+2.1 (-0.5 - +11.4)	0.0325
	LA 外側部	0 (0 - 2.7)	3.2 (2.1 - 8.4)	+2.2 (-2.7 - +8.4)	0.0516
	LA 中央部	1.2 (0 - 5.0)	0 (0 - 9.0)	0 (-4.3 - +4.4)	0.2418
Non-PAF 症例	LA 全体	6.7 (4.7 - 14.6)	14.6 (4.9 - 31.6)	+2.6 (0 - +22.7)	0.0400
	左 PV 周囲	2.2 (0 - 7.0)	8.9 (2.4 - 13.2)	+2.3 (0 - +10.8)	0.0193
	LA 外側部	2.3 (0 - 5.0)	4.4 (0 - 11.4)	+2.6 (0 - +7.7)	0.0245
	LA 中央部	2.4 (0 - 6.8)	2.6 (2.3 - 7.9)	+2.2 (-4.5 - +2.9)	0.8527

ATP = アデノシン三リン酸、DF = dominant frequency、FI = 心房細動興奮周期、LA = 左心房、PAF = 発作性心房細動、non-PAF = 持続性心房細動 + 長期持続性心房細動、PV = 肺静脈

*Baseline と ATP 投与後の差

** Baseline と ATP 投与後の比較

表 5. 心房刺激部位および刺激周期による DF 値と high DF 部位の変化

DF 値 (Hz)

		刺激部位		
		高位右心房	冠状静脈洞 入口部	冠状静脈洞 遠位部
洞調律		44.2 ± 2.6		
刺激周期	600 ms		44.3 ± 3.5	48.1 ± 5.2
	500 ms		45.8 ± 4.4	47.7 ± 5.3
	400 ms		45.5 ± 3.1	47.4 ± 5.5
	300 ms		45.1 ± 4.5	49.0 ± 5.2
	250 ms		45.9 ± 4.4	48.6 ± 4.0

DF = dominant frequency

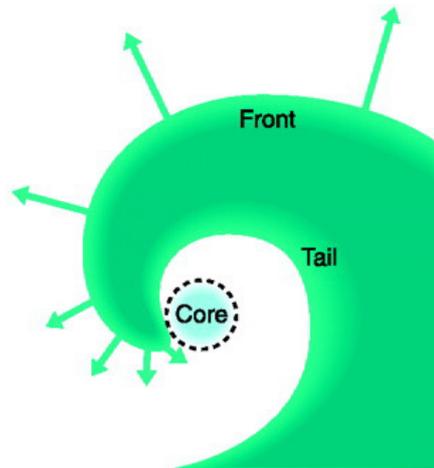
High DF 部位 (%)

		刺激部位		
		高位右心 房	冠状静脈洞 入口部	冠状静脈洞 遠位部
洞調律		4.7 ± 3.7%		
刺激周期	600 ms		4.9 ± 4.3%	8.9 ± 5.6%
	500 ms		7.8 ± 5.2%	8.6 ± 7.7%
	400 ms		7.8 ± 4.5%	8.1 ± 6.3%
	300 ms		7.6 ± 6.2%	12.8 ± 10.8%
	250 ms		6.3 ± 5.9%	10.2 ± 5.8%

DF = dominant frequency

図

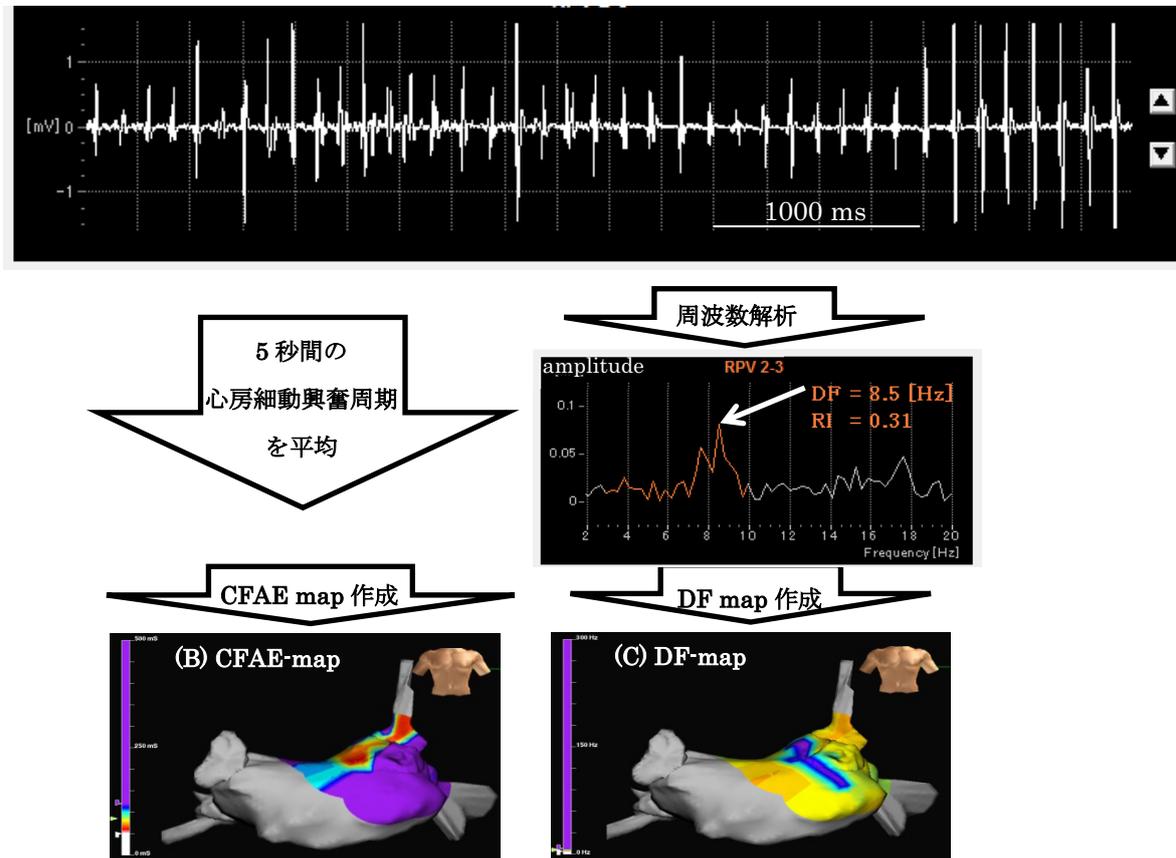
図 1. 心房細動維持機構としての spiral reentry 説



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 AF を維持しているという概念である。旋回を中心 (core) 付近に興奮前面 (Front) と再分極終末 (Tail) が接する点が存在する。Core 付近では興奮の下流 (未興奮領域) に対する上流 (既興奮領域) の比率が小さいため、興奮の伝導速度が低下し、興奮前面が下流に向かって凸に彎曲する。このため、伝導が渦巻き型となり周期の短い旋回運動が生じる。

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 AF の特徴を支持している[10,53]。

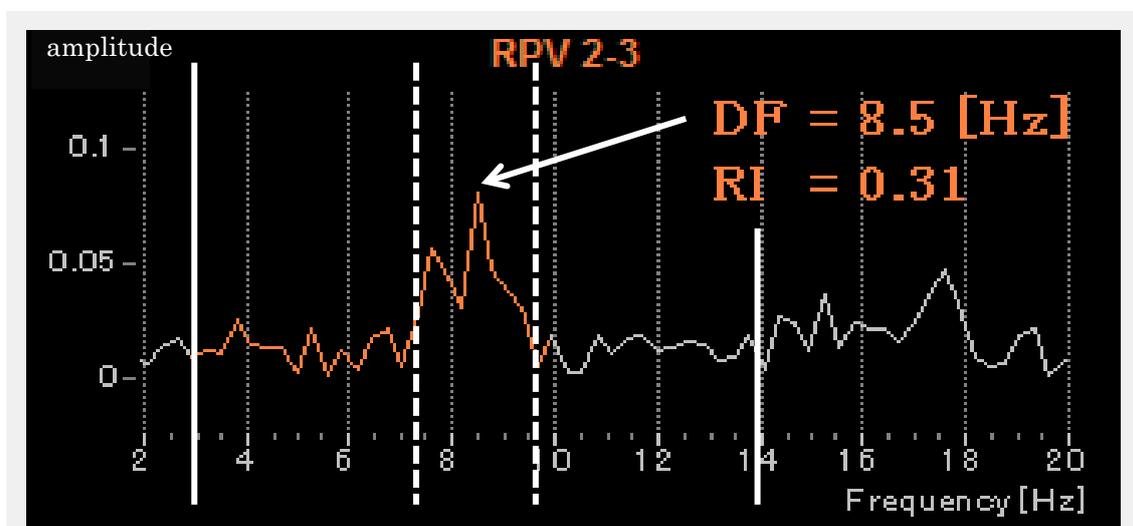
図 2. 心房細動中にカテーテルで記録された心房内電位 (A)と CFAE map (B)および DF map (C)



5 秒間記録したカテーテル電位(A)から平均心房細動興奮周期を算出し、各部位における心房細動興奮周期を左房の三次元画像に色分けして complex fractionated atrial electrogram (CFAE) map を作成。心房細動興奮周期 <120 ms を CFAE と定義し、心房細動興奮周期 >120 ms を紫色、CFAE 領域は心房細動興奮周期の数値により、高値から順に青→緑→黄→橙→赤で示し、心房細動興奮周期 <50 ms の部位を白で示した(B)。

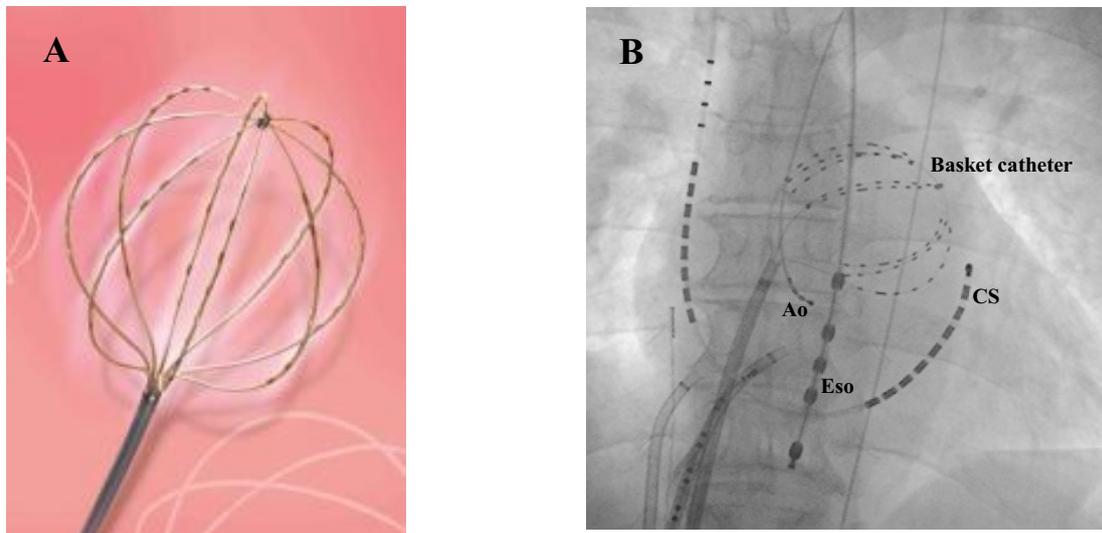
5 秒間記録したカテーテル電位から Fast Fourier transform 解析にて dominant frequency (DF)値を測定し、各部位における DF 値を三次元画像に描出して DF マップを作成。DF 値が 8 Hz 以上の部位を high DF 部位とし、紫色で示した(C)。

図 3. Regularity index



周波数解析で得られたグラフのうち、3 Hz から 14 Hz の間の面積を DF 値 ± 0.75 Hz (図では 7.75~9.25 Hz の範囲) の面積で割った値を regularity index とし (図では 0.31)、regularity index 0.2 以上であった DF 値のみを解析の対象とした [18]。

図 4. 実際の Basket catheter と左心房留置時の透視画像

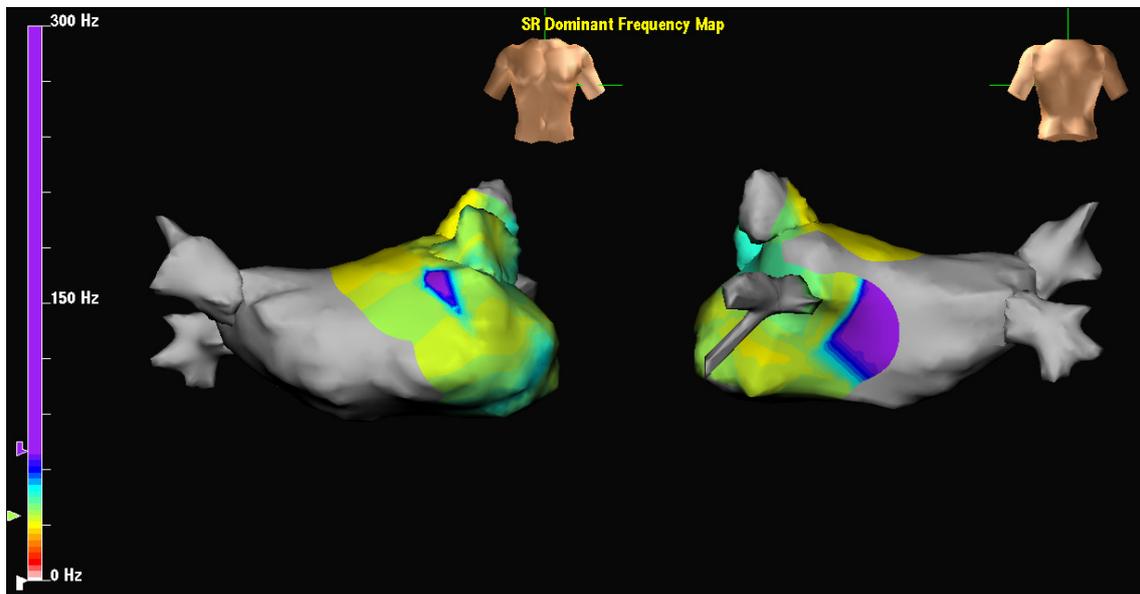


(A) 実際の Basket catheter を示す。Basket catheter は 8 本の spline (A~H) からなり、各 spline には等間隔に 1.5 mm 幅の電極が 8 個配列されており、計 64 極すべての電極の電位情報を同時に記録することができる。全ての電極が左心房に接することができるように、患者の左心房径に応じて Basket catheter のサイズを長径 38 mm(電極間隔 3 mm)、長径 48 mm(電極間隔 4 mm)、長径 60 mm(電極間隔 5 mm)のいずれかを選択し、使用した。

(B) Basket catheter を左心房内に留置した透視画像を示す。左心房全体の記録が可能になるよう、basket catheter は遠位端が左肺静脈入口部に位置するよう左心房に留置した。

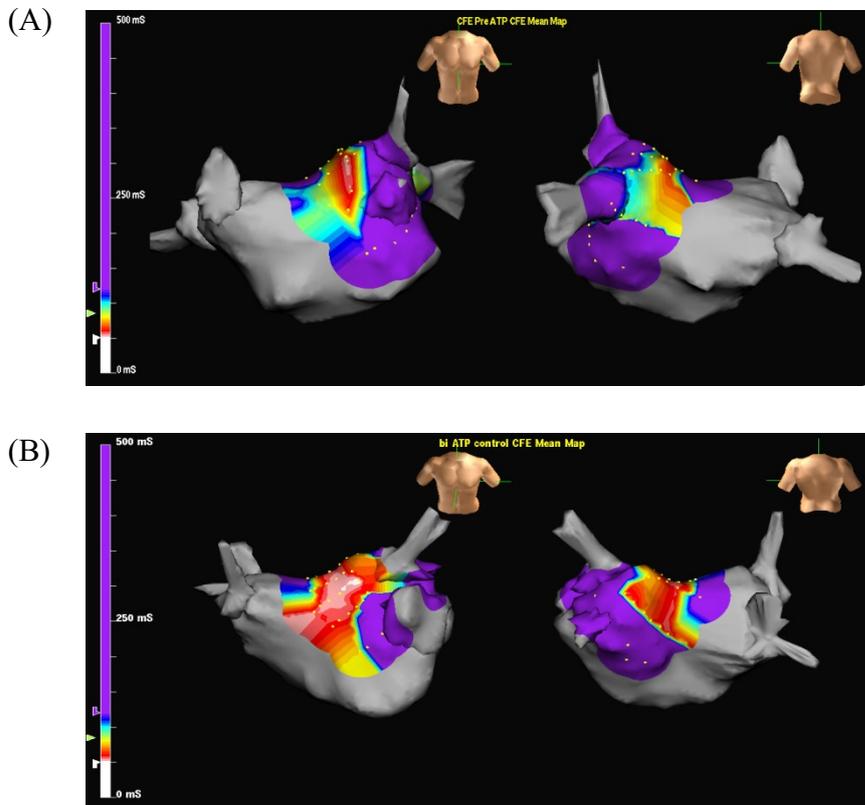
Ao = 大動脈内留置カテーテル、CS = 冠状静脈洞内留置カテーテル、Eso = 食道内留置カテーテル

図 5. 洞調律下の DF map



洞調律下のDF mapを示す。NavX mapping system で記録された各電極の心房内電位をFast Fourier transform解析した。それによって得られたもののうち、最も頻度の高い周波数をdominant frequency (DF)値とした。特にDF値が70 Hz以上の部位を洞調律中のhigh DF部位と定義し、洞調律下のDF mapでは紫色で示した。

図 6. PAF 症例、non-PAF 症例における Baseline の CFAE map



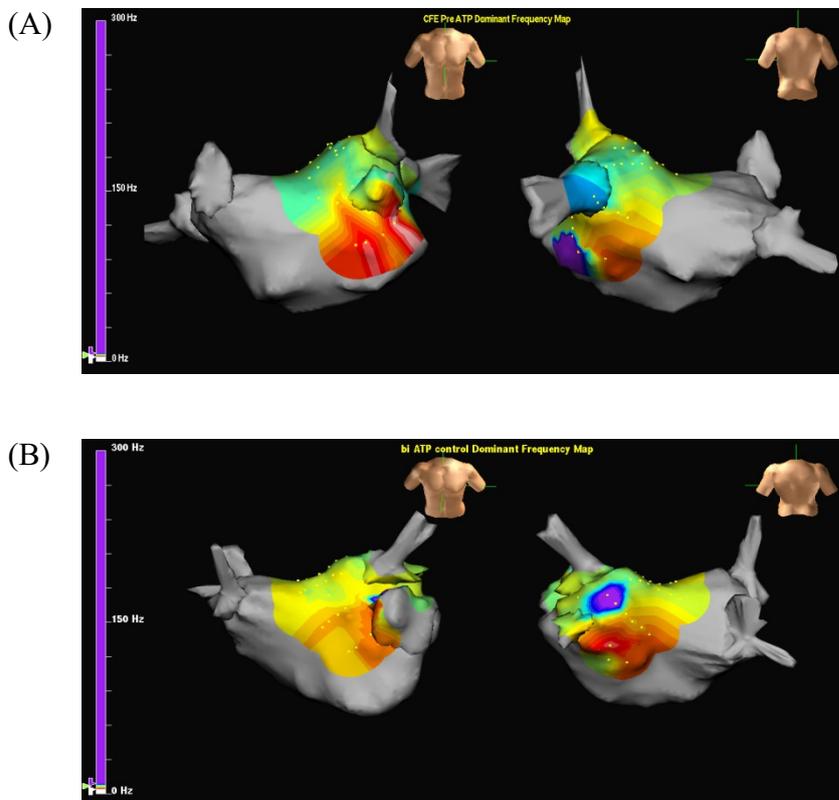
(A) PAF 症例における CFAE map を示す。平均 FI は 119.8 ± 115.8 ms、CFAE であった部位は 34 箇所 (73.9%) であった。

(B) Non-PAF 症例における CFAE map を示す。平均 FI は 122.2 ± 169.0 ms、CFAE であった部位は 30 箇所 (65.2%) であった。

PAF = 発作性心房細動、non-PAF = 持続性心房細動 + 長期持続性心房細動、

CFAE = complex fractionated atrial electrogram、FI = 心房細動興奮周期

図 7. PAF 症例、non-PAF 症例における Baseline の DF map

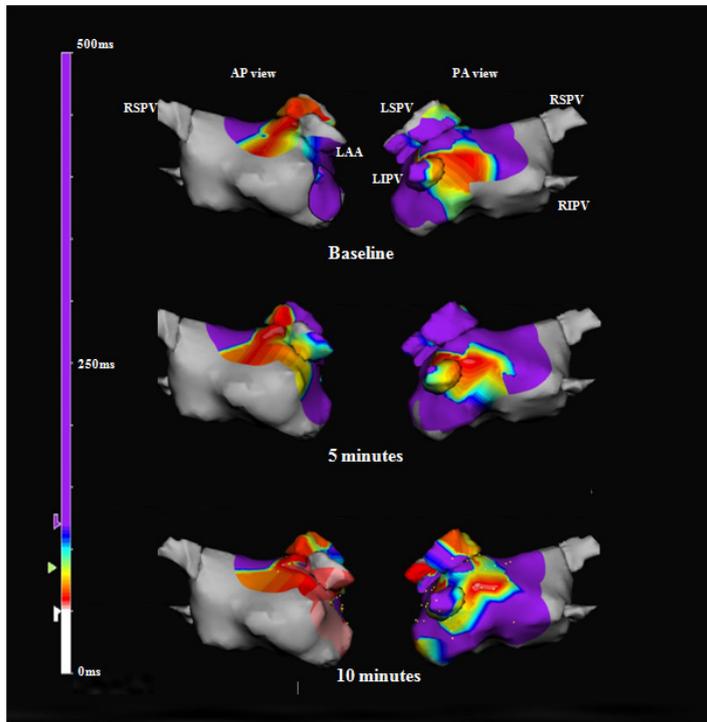


(A) PAF 症例における DF map を示す。平均 DF 値は 6.8 ± 1.1 Hz であり、そのうち high DF であった電位は 3 個 (6.5%) であった。

(B) Non-PAF 症例における DF map を示す。平均 DF 値は 6.4 ± 1.3 Hz であり、high DF であった電位は 2 個 (4.3%) であった。

PAF = 発作性心房細動、non-PAF = 持続性心房細動 + 長期持続性心房細動、DF = dominant frequency

図 8. CFAE map の経時的変化

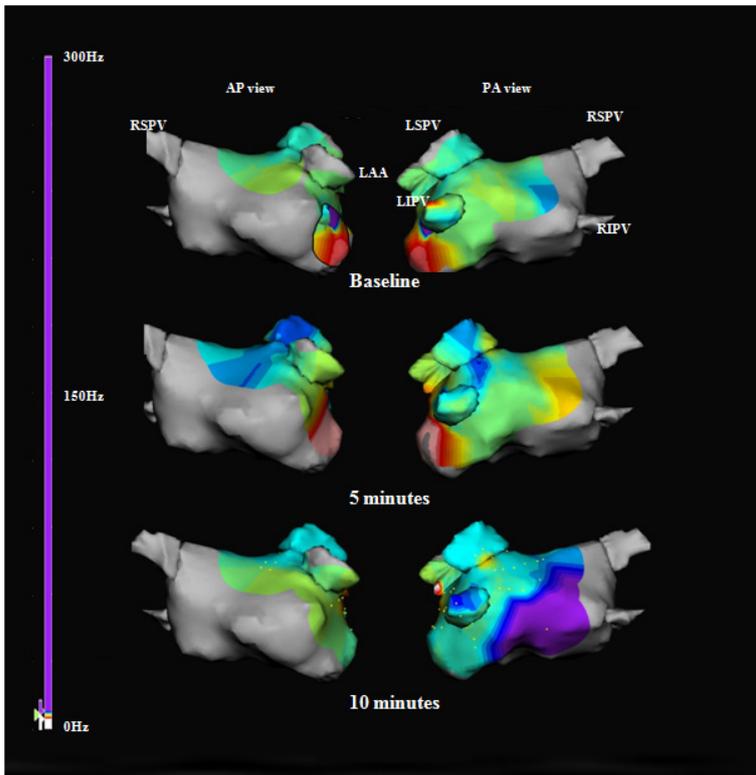


CFAE map の経時的変化を示す。NavX mapping system で記録された各電極の心房内電位のうち心房細動興奮周期 <120 ms を CFAE とし、心房細動興奮周期 >120 ms を紫色、CFAE 領域は心房細動興奮周期の数値により、高値から順に青→緑→黄→橙→赤で示し、心房細動興奮周期 <50 ms の部位を白で示した。

CFAE 部位は時間経過でその部位に変化はなかった。

CFAE = complex fractionated atrial electrogram 、LIPV = 左下肺静脈、LSPV = 左上肺静脈、RIPV = 右下肺静脈、RSPV = 右上肺静脈

図 9. High DF map の経時的変化

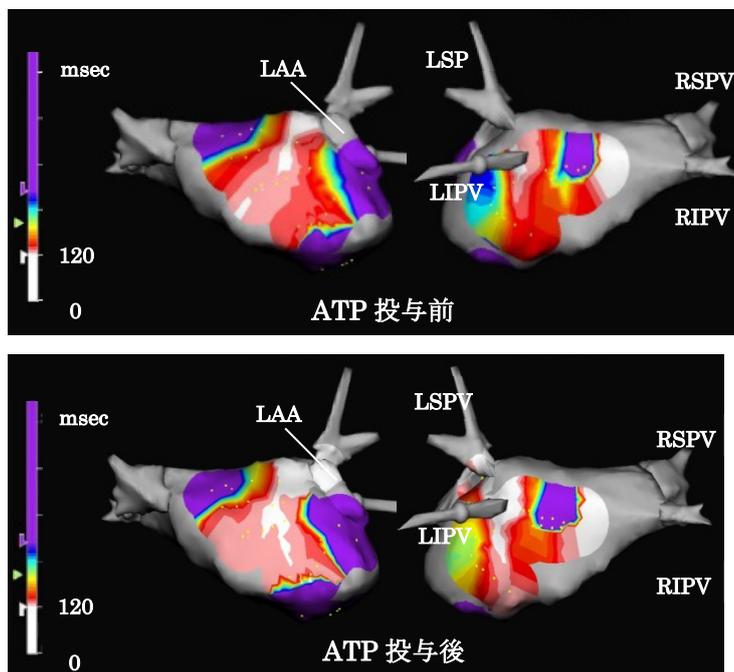


High DF map の経時的変化を示す。NavX mapping system で記録された各電極の心房内電位を Fast Fourier transform 解析し、そのうちもっとも優位な周波数を DF 値とし、特に 8 Hz 以上の部位を high DF 部位とした。High DF 部位は、DF map 上に紫色で示した。

High DF 部位は時間経過とともにその部位が変化していた。

DF = dominant frequency、LIPV = 左下肺静脈、LSPV = 左上肺静脈、RIPV = 右下肺静脈、RSPV = 右上肺静脈

図 10. PAF 症例における ATP 投与前後の CFAE map の変化

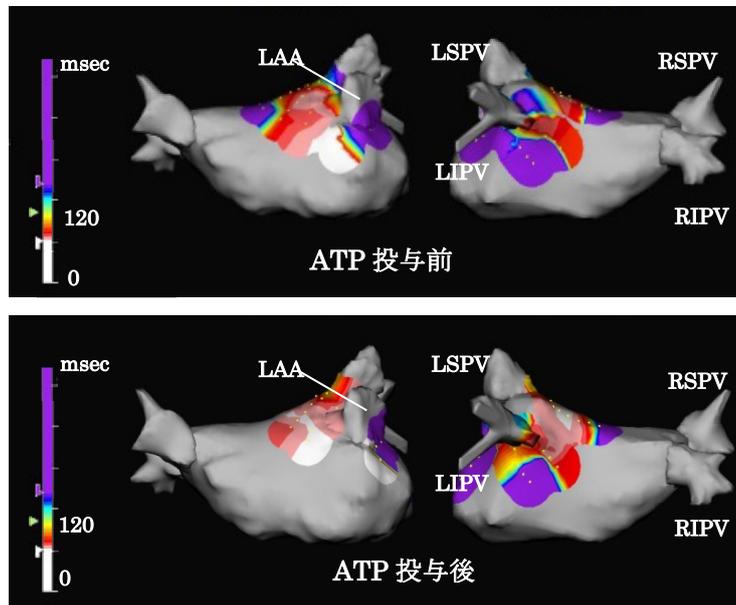


発作性心房細動 (PAF) 症例における ATP 投与前後での CFAE map の変化を示す。NavX mapping system で記録された各電極の心房内電位のうち心房細動興奮周期 $<120\text{ ms}$ を CFAE とし、心房細動興奮周期 $>120\text{ ms}$ を紫色、CFAE 領域は心房細動興奮周期の数値により、高値から順に青→緑→黄→橙→赤で示し、心房細動興奮周期 $<50\text{ ms}$ の部位を持続性 CFAE とし、白で示した。

ATP 投与により、CFAE 範囲は広がり、持続性 CFAE も増加している。

ATP = アデノシン三リン酸、CFAE = complex fractionated atrial electrogram、LAA = 左心耳、LIPV = 左下肺静脈、LSPV = 左上肺静脈、RIPV = 右下肺静脈、RSPV = 右上肺静脈

図 11. Non-PAF 症例における ATP 投与前後の CFAE map の変化

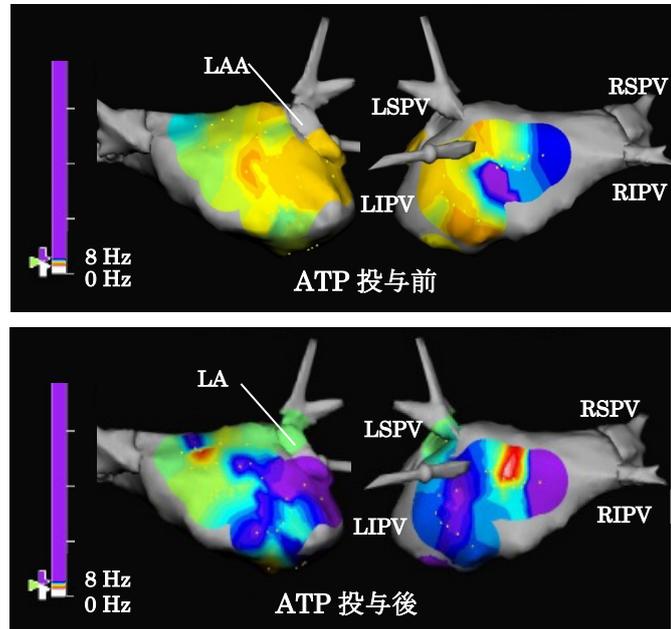


非持続性心房細動 (Non-PAF) 症例における ATP 投与前後での CFAE map の変化を示す。NavX mapping system で記録された各電極の心房内電位のうち心房細動興奮周期 <120 ms を CFAE とし、心房細動興奮周期 >120 ms を紫色、CFAE 領域は心房細動興奮周期の数値により、高値から順に青→緑→黄→橙→赤で示し、心房細動興奮周期 <50 ms の部位を持続性 CFAE とし、白で示した。

ATP 投与により、CFAE 範囲は広がり、持続性 CFAE も増加している。

ATP = アデノシン三リン酸、CFAE = complex fractionated atrial electrogram、LAA = 左心耳、LIPV = 左下肺静脈、LSPV = 左上肺静脈、RIPV = 右下肺静脈、RSPV = 右上肺静脈

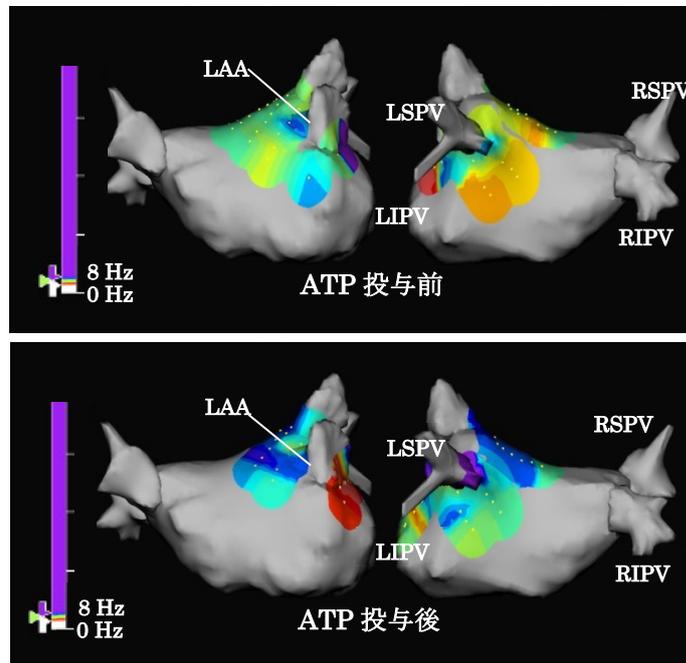
図 12. PAF 症例における ATP 投与前後の DF map の変化



発作性心房細動 (PAF) 症例における ATP 投与前後の High DF map の変化を示す。NavX mapping system で記録された各電極の心房内電位を Fast Fourier transform 解析し、そのうち最も優位な周波数を DF 値とした。特に、DF 値が 8 Hz 以上であった部位を high DF 部位とした。High DF 部位は、DF map 上に紫色で示した。

ATP 投与によって、全体的な DF 値が上昇し、high DF 範囲も拡大している。DF = dominant frequency、CFAE = complex fractionated atrial electrogram、LAA = 左心耳、LIPV = 左下肺静脈、LSPV = 左上肺静脈、RIPV = 右下肺静脈、RSPV = 右上肺静脈

図 13. Non-PAF 症例における ATP 投与前後の DF map の変化

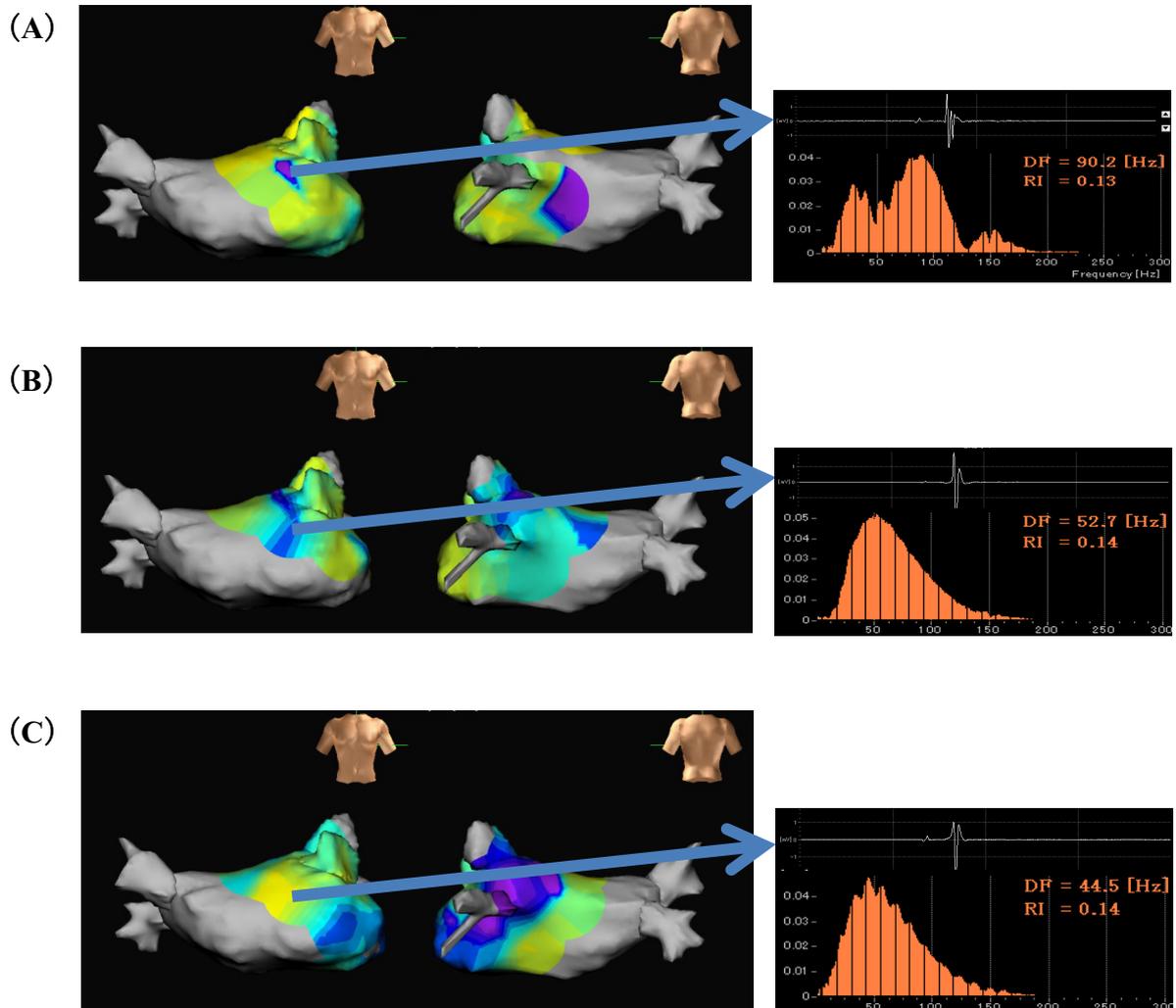


持続性心房細動+長期持続性心房細動(non-PAF) 症例における ATP 投与前後の High DF map の変化を示す。NavX mapping system で記録された各電極の心房内電位を Fast Fourier transform 解析し、そのうち最も頻度の高い周波数を DF とし、特に DF 値が 8 Hz 以上の部位を high DF 部位とした。High DF 部位は、DF map 上に紫色で示した。

ATP 投与によって、全体的な DF 値が上昇し、high DF 範囲も広がっている。しかし、その変化は発作性心房細動症例に比べて小さい。

DF = dominant frequency、CFAE = complex fractionated atrial electrogram、LAA = 左心耳、LIPV = 左下肺静脈、LSPV = 左上肺静脈、RIPV = 右下肺静脈、RSPV = 右上肺静脈

図 14. 心房刺激部位による DF map の変化



高位右心房 (A)、冠状静脈洞入口部 (B)、冠状静脈洞遠位部 (C) から刺激周期 600 ms で心房刺激を行った際の DF map の一例を示す。High DF 部位 (>70 Hz) を紫色で表示した。刺激部位が異なると、high DF 部位が異なっている。また、高位右心房、冠状静脈洞入口部からの心房刺激時に比べて、冠状静脈洞遠位部からの心房刺激時では High DF 部位が多くみられた。

同一部位を比較すると、高位右心房からの心房刺激時に high DF であった部位が (A)、冠状静脈洞入口部からの心房刺激 (B)、冠状静脈洞遠位部からの心房刺激 (C) では DF 値が変化していた。

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. 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.
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. 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.
9. 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.
 10. 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.
 11. 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
 12. 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.
13. 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.
 14. 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.
 15. Corradi D, Callegari S, Maestri R, Benussi S, Alfieri O. Structural remodeling in atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5:782-96.
 16. Hunyady L, Catt KJ. Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. *Mol Endocrinol*. 2006;20:953-70.
 17. 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.
 18. 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.
 19. Okumura Y, Watanabe I, Kofune M, *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.
 20. Wu J, Estner H, Luik A, *et al*. Automatic 3D mapping of complex fractionated atrial

- electrograms (CFAE) in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19:897–903.
21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
28. Lin YJ, Kao T, Tai CT, Chang SL, Lo LW, Tuan TC et al. Spectral analysis during sinus rhythm predicts an abnormal atrial substrate in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2008; 5: 968-74.
 29. Khositseth A, Clapham DE, Ackerman MJ. Intracellular Signaling and Regulation of Cardiac Ion Channels. In: Zipes DP, Jalife J (eds.): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. 4th ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Co., 2004, pp. 33–41.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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
 34. Sasaki N, Okumura Y, Watanabe I, Hirayama A. Pulmonary vein remnant as a trigger site for atrial fibrillation. *Circ J*. 2013;77:494-6.
 35. Kogawa R, Okumura Y, Watanabe I, Kofune M, Nagashima K, Mano H, Sonoda K,

- Sasaki N, et al. Spatial and temporal variability of the complex fractionated atrial electrogram activity and dominant frequency in human atrial fibrillation. *J Arrhythm*. 2015 ;31: 101–107.
36. Scherr D, Dalal D, Cheema A, *et al*. Long- and short-term temporal stability of complex fractionated atrial electrograms in human left atrium during atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 13–21.
37. Verma A, Wulffhart Z, Beardsall M, *et al*. Spatial and temporal stability of complex fractionated electrograms in patients with persistent atrial fibrillation over longer time periods: Relationship to local electrogram cycle length. *Heart Rhythm* 2008; 5: 1127–33.
38. Roux JF, Gojraty S, Bala R, *et al*. Complex fractionated electrogram distribution and temporal stability in patients undergoing atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008, 19: 815–20.
39. Katritsis D, Sougiannis D, Batsikas K, *et al*. Autonomic modulation of complex fractionated atrial electrograms in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2011; 31: 217–23.
40. Katritsis D, Giazitzoglou E, Sougiannis D, *et al*. Complex fractionated atrial electrograms at anatomic sites of ganglionated plexi in atrial fibrillation. *Europace* 2009; 11: 308–15.
41. Nagashima K, Okumura Y, Watanabe I, *et al*. Does location of epicardial adipose tissue correspond to endocardial high dominant frequency or complex fractionated atrial electrogram sites during atrial fibrillation? *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 676–83.

42. Cuculich PS, Wang Y, Lindsay BD, *et al.* Noninvasive characterization of epicardial activation in humans with diverse atrial fibrillation patterns. *Circulation* 2010; 122: 1364–72.
43. Ng J, Kadish AH, Goldberger JJ. Effect of electrogram characteristics on the relationship of dominant frequency to atrial activation rate in atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2006, 3: 1295–305.
44. Elvan A, Linnenbank AC, van Bommel MW, *et al.* Dominant frequency of atrial fibrillation correlates poorly with atrial fibrillation cycle length. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 634–44.
45. Habel N, Znojkwicz P, Thompson N, *et al.* The temporal variability of dominant frequency and complex fractionated atrial electrograms constrains the validity of sequential mapping in human atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2010; 7: 586–93.
46. Jarman JW, Wong T, Kojodjojo P, *et al.* Spatiotemporal behavior of high dominant frequency during paroxysmal and persistent atrial fibrillation in the human left atrium. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 650–8.
47. Verma A, Lakkireddy D, Wulffhart Z, *et al.* Relationship between complex fractionated electrograms (CFE) and dominant frequency (DF) sites and prospective assessment of adding DF-guided ablation to pulmonary vein isolation in persistent atrial fibrillation (AF). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 1309–16.
48. Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, *et al.* Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 628–36.

49. Atienza F, Almendral J, Moreno J, *et al.* Activation of inward rectifier potassium channels accelerates atrial fibrillation in humans: evidence for a reentrant mechanism. *Circulation* 2006; 114: 2434–42.
50. Dobrev D, Graf E, Wettwer E, *et al.* Molecular basis of downregulation of G-protein-coupled inward rectifying K(+) current I(K,ACh) in chronic human atrial fibrillation: decrease in GIRK4 mRNA correlates with reduced I(K,ACh) and muscarinic receptor-mediated shortening of action potentials. *Circulation* 2001; 104:2551–7.
51. Jadidi AS, Cochet H, Shah AJ, *et al.* Inverse relationship between fractionated electrograms and atrial fibrosis in persistent atrial fibrillation: combined magnetic resonance imaging and high-density mapping. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:802–12.
52. Buch EF, Nagel R, Benharash P, *et al.* Does the 64-pole basket catheter provide adequate spatial coverage and electrode contact for mapping atrial fibrillation in humans? *Heart Rhythm* 2014; 5:S20.
53. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A *Physiol Rev.* Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev.* 2011;91:265-325.

研 究 業 績

古川力丈

I	発表	①一般発表	17			
		②特別発表	0			
II	論文	①原著論文	23	(単	2/ 供	21)
		②症例報告	3			
		③総説	なし			
III	著書		なし			

以上

I 発表

① 一般発表

1. 古川力丈、奥村恭男、渡辺一郎、小船雅義、永嶋孝一、真野博明、園田和正、佐々木直子、大久保公恵、中井俊子、国本聡、平山篤志、洞不全症候群を合併した発作性心房細動に対する肺静脈隔離術の有用性について、第29回日本心電学会学術集会、千葉、2012年10月
2. 古川力丈、奥村恭男、渡邊一郎、小船雅義、真野博明、永嶋孝一、園田和正、佐々木直子、磯一貴、高橋啓子、大久保公恵、中井俊子、平山篤志、僧帽弁形成術後に合併した心房細動カテーテルアブレーション後、右房切開線関連心房頻拍が誘発され根治し得た2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
3. 古川力丈、奥村恭男、中原志朗、渡邊一郎、平山篤志、左室前乳頭筋起源の心室性期外収縮に対して CARTO SOUND による超音波ガイド下のアブレーションが有効であった一例第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
4. Rikitake Kogawa, Yasuo Okumura, Ichiro Watanabe, Masayoshi Kofune, Hiroaki Mano, Koichi Nagashima, Kazumasa Sonoda, Naoko Sasaki, Kazuki Iso, Keiko Takahashi, Toshiko Nakai, Kimie Ohkubo, Atsushi Hirayama, Regional Difference in Left Atrial Remodeling in Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation, 第28回日本不整脈学会学術大会、東京、2013年7月

5. Rikitake Kogawa, Yasuo Okumura, Ichiro Watanabe, Masayoshi Kofune, Hiroaki Mano, Koichi Nagashima, Kazumasa Sonoda, Naoko Sasaki, Kazuki Iso, Keiko Takahashi, Toshiko Nakai, Kimie Ohkubo, Atsushi Hirayama, Impact of Adenosine Triphosphate on Complex Fractionated Atrial Electrograms in Human Atrial Fibrillation, Heart Rhythm 2013, Denver, USA, May 2013
6. Rikitake Kogawa, Yasuo Okumura, Ichiro Watanabe, Masayoshi Kofune, Hiroaki Mano, Koichi Nagashima, Kazumasa Sonoda, Naoko Sasaki, Kazuki Iso, Keiko Takahashi, Toshiko Nakai, Kimie Ohkubo, Atsushi Hirayama, The spatial and temporal variability of dominant frequency and complex fractionated atrial electrograms in human atrial fibrillation 6th APHRS & CardioRhythm 2013, Hong Kong, June 2013, Heart Rhythm 2014, San Francisco, California, May 2014
7. 古川力丈、奥村恭男、渡邊一郎、小船雅義、真野博明、永嶋孝一、園田和正、佐々木直子、磯一貴、高橋啓子、大久保公恵、中井俊子、平山篤志、肥大型心筋症に合併した心房細動に対するカテーテルアブレーションの有効性、第 30 回 日本心電学会学術集会、青森、2013 年 10 月
8. 古川力丈、奥村恭男、渡邊一郎、小船雅義、真野博明、永嶋孝一、園田和正、佐々木直子、磯一貴、高橋啓子、大久保公恵、中井俊子、平山篤志、腹部解離性大動脈瘤の合併により、経大動脈アプローチを断念し、経中隔アプローチで左室起源心室頻拍の電氣的焼灼に成功した陳旧性心筋梗塞患者の一例、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
9. 古川力丈、中井俊子、奥村恭男、真野博明、池谷之利、園田和正、佐々木直子、渡邊一郎、平山篤志、AV optimization により CRT が奏功した

narrow QRS の拡張型心筋症の 1 例、第 6 回植込みデバイス関連冬季大会、
広島、2014 月 2 月

10. 古川力丈、奥村恭男、渡邊一郎、小船雅義、真野博明、永嶋孝一、園田和正、佐々木直子、磯一貴、高橋啓子、大久保公恵、中井俊子、平山篤志、
Difference Between Dormant Pulmonary Vein Reconnection Sites and the Pace Capture Sites along the Ablation Line After Pulmonary Vein Isolation、第 78 回日本循環器学会学術集会、2014 年 3 月、Heart Rhythm 2014, San Francisco, California, May 2014
11. 古川力丈、奥村恭男、渡邊一郎、小船雅義、真野博明、永嶋孝一、園田和正、佐々木直子、磯一貴、高橋啓子、大久保公恵、中井俊子、平山篤志、
Efficacy and Safety of Ablation for Atrial Fibrillation in Patients with Hemodialysis using Irrigated-tip Catheter、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
12. 古川力丈、奥村恭男、渡邊一郎、小船雅義、真野博明、永嶋孝一、園田和正、佐々木直子、磯一貴、高橋啓子、大久保公恵、中井俊子、平山篤志、
Difficult Cases of Perimitral Flutter Ablation – Two Cases Reports、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
13. 古川力丈、奥村恭男、渡邊一郎、永嶋孝一、園田和正、佐々木直子、磯一貴、高橋啓子、大久保公恵、黒川早矢香、中井俊子、國本聡、平山篤志、
肥大型心筋症に心筋緻密化障害を合併した院外心肺停止の一例、第 27 回心臓性急死研究会、東京、2014 年 12 月

14. 古川力丈、奥村恭男、渡邊一郎、永嶋孝一、園田和正、佐々木直子、磯一貴、高橋啓子、大久保公恵、黒川早矢香、中井俊子、平山篤志、房室結節二重伝導の遅伝導路に対するカテーテルアブレーションに難渋した2例、第27回臨床不整脈研究会、東京、2015年1月
15. 古川力丈、奥村恭男、渡邊一郎、永嶋孝一、園田和正、佐々木直子、磯一貴、高橋啓子、大久保公恵、黒川早矢香、中井俊子、平山篤志、実臨床における経口抗凝固療法の現状、第2回心血管脳卒中学会、徳島、2015年6月
16. 古川力丈、奥村恭男、渡邊一郎、永嶋孝一、園田和正、佐々木直子、磯一貴、高橋啓子、大久保公恵、黒川早矢香、中井俊子、平山篤志、Comparison of Dominant Frequency with Atrial Fibrillation Cycle Length Derived From Bipolar and Unipolar Electrograms、第30回日本不整脈学会学術集会、第32回日本心電学会学術集会、京都、2015年7月
17. 古川力丈、奥村恭男、渡邊一郎、永嶋孝一、園田和正、佐々木直子、磯一貴、高橋啓子、大久保公恵、黒川早矢香、中井俊子、中原志朗、平山篤志、Influence of Pulmonary Vein Locations on the Catheter Stability Assessed by VISITAG™ Module of CARTO 3 System、第30回日本不整脈学会学術集会、第32回日本心電学会学術集会、京都、2015年7月

II 論文

① 原著論文

1. 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(6):375-82.
2. Nagashima K, Nakahara S, Okumura Y, Mano H, Sonoda K, Kogawa R, Sasaki N, Takayanagi K, Watanabe I, Hirayama A. Termination of atrial fibrillation by ablation of high-dominant frequency sites adjacent to epicardial adipose tissue. *Journal of Arrhythmia* 2012; 29(4): 242–243.
3. Ohkubo K, Watanabe I, Okumura Y, Kofune M, Nagashima K, Mano H, Sonoda K, Sasaki N, Kogawa R, Takahashi K, Nakai T, Kunimoto S, Kasamaki Y, Hirayama A. Brugada syndrome in the presence of coronary artery disease. *Journal of Arrhythmia* 2013; 29(4): 211–216.
4. 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(3):259-66.
5. 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(3):297-306.

6. 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(5):279-84.
7. Sonoda K, Watanabe I, Okumura Y, Sasaki N, Kogawa R, Takahashi K, Mano H, Kofune M, Ohkubo K, Nakai T, Hirayama A. Monophasic action potential duration alternans after abrupt shortening of the cardiac cycle in humans. *Journal of Arrhythmia* 2013; 30(3): 204–207.
8. 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(5):285-8.
9. 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(1):27-34.
10. Ohkubo K, Watanabe I, Okumura Y, Sonoda K, Sasaki N, Kogawa R, Takahashi K, Nakai T, Kunimoto S, Kasamaki Y, Hirayama A. Analysis of the spatial and transmural dispersion of repolarization and late potentials derived using signal-averaged vector-projected 187-channel

high-resolution electrocardiogram in patients with early repolarization pattern. *Journal of Arrhythmia* 2014; 30(6): 446–452.

11. Sasaki N, Watanabe I, Okumura Y, Sonoda K, Kogawa R, Takahashi K, Ohkubo K, Nakai T, Hirayama A. Shortening of intraventricular conduction time with rapid ventricular pacing. *Journal of Arrhythmia* 2013; 30(5): 372–375.
12. Mano H, Okumura Y, Watanabe I, Ohta M, Kogawa R, Sasaki N, Nakai T, Ohkubo K, Nakai T, Hirayama A. Changes over time in echocardiographic variables and atrial electromechanical intervals after ablation for atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmia*.2014;30(6): 466–472.
13. 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; 78(7):1619-27.
14. 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; 55(3):244-8.
15. 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(3):241-9.
16. 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; 40(1):39-45.
 17. 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 ablation outcome. *Heart Rhythm.* 2014; 11:1343-51.
 18. Kogawa R, Okumura Y, Watanabe W, Kofune M, Nagashima K, Mano H, Sonoda K, Sasaki N, Takahashi K, Iso K, Ohkubo K, Nakai T, Hirayama A. Spatial and temporal variability of the complex fractionated atrial electrogram activity and dominant frequency in human atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmia* 2015; 31: 101–107.
 19. Sasaki N, Okumura Y, Watanabe I, Nagashima K, Sonoda K, Kogawa R, Takahashi K, Iso K, Ohkubo K, Nakai T, Hiro T, Hirayama A. Transthoracic echocardiographic backscatter-based assessment of left atrial remodeling involving left atrial and ventricular fibrosis in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2014; 176: 1064-6.

20. Sasaki N, Okumura Y, Watanabe I, Sonoda K, Kogawa R, Takahashi K, Iso K, Nakahara S, Maruyama A, Takemura S, Hirayama A. Relations between contact force, bipolar voltage amplitude, and mapping point distance from the left atrial surfaces of 3D ultrasound- and merged 3D CT-derived images: Implication for atrial fibrillation mapping and ablation. *Heart Rhythm*. 2015; 12: 36-43.
21. Kogawa R, Okumura Y, Watanabe W, Kofune M, Nagashima K, Mano H, Sonoda K, Sasaki N, Takahashi K, Iso K, Ohkubo K, Nakai T, Hirayama A. Effect of adenosine triphosphate on left atrial electrogram interval and dominant frequency in human atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmia* 2015: In Press.
22. Takahashi K, Okumura Y, Watanabe I, Nagashima K, Sonoda K, Sasaki N, Kogawa R, Iso K, Ohkubo K, Nakai T, Hirayama A. Relation Between Left Atrial Wall Thickness in Patients with Atrial Fibrillation and Intracardiac Electrogram Characteristics and ATP-Provoked Dormant Pulmonary Vein Conduction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015; 26: 597-605.
23. Okumura Y, Watanabe I, Nagashima K, Sonoda K, Sasaki N, Kogawa R, Takahashi K, Iso K, Ohkubo K, Nakai T, Takahashi R, Taniguchi Y, Mitsumata M, Nikaido M, Hirayama A. Effects of a high-fat diet on the electrical properties of porcine atria. *Journal of Arrhythmia* 2015; In Press.

②症例報告

1. Takahashi K, Okumura Y, Watanabe I, Nagashima K, Mano H, Sonoda K, Kogawa R, Sasaki N, Ohkubo K, Nakai T, Hirayama A. A case of cardiac sarcoidosis presenting with double tachycardia. *Journal of Arrhythmia* 2014; 31, 58–59.
2. Kogawa R, Nakai T, Ikeya Y, Mano H, Sonoda K, Okumura Y, Ohkubo K, Kunimoto S, Watanabe I, Hirayama A. CRT With AV Delay Optimization for a Case of Narrow QRS Heart Failure. *Experimental and Clinical Cardiology* 2015.
3. Kogawa R, Kofune M, Watanabe I. A Rare Form of Intra-isthmus Reentry. *Internal Medicine* 2015; 54: 1673-1674.