

左心房における自律神経叢と心外脂肪組織の分布
及びこれらの心房細動の発生・維持への役割を
解明するための研究

日本大学大学院医学研究科博士課程
内科学系循環器内科学専攻

氏 名 高橋 啓子

2017 年

指導教員 平山 篤志

左心房における自律神経叢と心外脂肪組織の分布
及びこれらの心房細動の発生・維持への役割を
解明するための研究

日本大学大学院医学研究科博士課程
内科学系循環器内科学専攻

氏 名 高橋 啓子

2017 年

指導教員 平山 篤志

目次	
概要	p 1-2
略語一覽	p 3
緒言	p 4-9
研究①	p 10-14
研究②	p 15-17
研究③	p 18-23
謝辞	p 24
表	p 25-26
図	p 27-39
引用文献	p 40-47
研究業績	p 48-55

概要 背景

発作性心房細動 (paroxysmal atrial fibrillation: PAF) に対する肺静脈隔離術 (pulmonary vein isolation: PVI) は確立した治療法である。一方、心房のリモデリングが進行した持続性心房細動 (persistent AF: PerAF) に対しては PVI に加え不整脈基質の焼灼を追加する必要がある。しかしながら、そのストラテジーは施設により様々である。

心臓周囲の自律神経叢 (ganglionated plexus: GP) は AF の発生および病態の進行との関連性が近年注目されており、PVI に GP への焼灼を加えると AF の治療成績が向上すると報告されている。また、心外脂肪組織 (epicardial adipose tissue: EAT) も AF の発生・維持に関与しているという報告がある。GP は EAT の中に分布していると解剖学的に報告されているが臨床的に検討した報告は見られない。

目的

本研究では、AF の不整脈基質として左心房 (left atrial: LA) 周囲 EAT (LA-EAT) と LA 周囲の GP (LAGP) に注目し、その位置関係を明らかにした。さらに PVI に加え EAT に沿って焼灼を追加する EAT-based LA ablation の有効性を検討した。

方法と結果

研究①では、マルチスライス CT を用いて LA-EAT を 3 次元構築することにより、電気生理学的に同定した LAGP との位置関係を検討した。高頻度刺激による副交感神経反射を認める GP 反応陽性 (RR 間隔の 50%以上の延長) 部位において LA-EAT は全体では $93 \pm 12\%$ と高率に分布していた。

続いて研究②において AF 症例における GP 部位の高頻度刺激に対する副交感神経反射が非 AF 症例と比較し亢進しているか否かを検討した。AF 患者は非 AF 患者と比較してより多くの領域で副交感神経反射を認めた。

最後に研究③では、リモデリングの進行した AF 患者に対するアブレーション治療のストラテジーとして、拡大肺静脈隔離術 (extensive circumferential PVI: EEPVI) 後に LA-EAT を標的とした LA 焼灼 (EAT-based LA ablation) を施行し、その際の LAGP および AF 中の周期長に対する影響を検討した。さらに EAT-based LA ablation の長期予後を調査した。EAT-based LA ablation 後はほとんどの LAGP 反応陽性部位が消失し (消失率 97.6%)、冠静脈洞内で記録された AF の周期長も EAT-based LA ablation により有意に延長した。さらに慢性期の洞調律維持率は 70% と以前に報告されたストラテジーよりも良好な成績であった。

結語

本研究では、LA-EAT は GP 反応陽性部位の 90%以上に分布していた。また GP の反応性は AF 患者で高い傾向を認めた。EEPVI 後に LA-EAT に沿った LA へのアブレーションを加えることで、EEPVI 後よりもさらに多くの GP の反応性を抑制し、さらに AF 周期を延長した。以上より EAT-based LA ablation は GP や LA 心筋の異常不整脈基質が広範に焼灼されることで、AF 発生維持に抑制的に作用する有効なアブレーション方法であると考えられた。

略語一覽

心房細動 atrial fibrillation: AF, 心外脂肪組織 epicardial adipose tissue: EAT, 自律神經節叢 ganglionated plexus: GP, 肥滿指數 body mass index: BMI, 肺靜脈 pulmonary vein: PV, 癇作性心房細動 paroxysmal AF: PAF, 持續性心房細動 persistent AF: PerAF, 永続性心房細動 chronic AF: CAF, 左心房 left atrial: LA, 肺靜脈隔離術 PV isolation: PVI, 拡大肺靜脈隔離術 extensive circumferential pulmonary vein isolation: EEPVI, 心房内分裂電位 complex fractionated atrial electrogram: CFAE, dominant frequency: DF, superior left GP: SLGP, inferior left GP: ILGP, anterior right GP: ARGP, inferior right GP: IRGP

緒言

心房細動とは：

心房細動 (atrial fibrillation: AF) は臨床現場で遭遇する最も頻度の高い不整脈であり、加齢に伴い増加傾向を示すといわれている¹。日本循環器学会は 2003 年の約 63 万人の健康診断受診例 (40 歳以上) で AF の疫学研究を行っている²。その結果、有病率は男女とも加齢につれて増加し、各年齢層で男性が女性に比べ高く、70 歳代で男性 3.44%、女性 1.12%、80 歳代以上では男性 4.43%、女性 2.19%であった。この成績を日本の全人口 (2005 年の住民基本台帳) に当てはめて計算すると、我が国の AF の有病率は 0.56% で、全国で約 71.6 万人が AF に罹患していることになる。

心房細動の病型：

AF の病型は持続期間により、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 AF が持続しているもの)、及び永続性 (chronic AF: CAF、電気的あるいは薬理的に除細動不可能なもの) に分類され、年間約 5.0~8.6% の頻度で PAF は慢性化し、約 25% が 5 年で CAF に移行すると報告されている³。

心房細動の病態：

AF 中に心房電位を記録すると、多くの部位で、不規則で非常に速い、無秩序な興奮が記録される。これまで提唱されてきた AF の機序は複数のマクロリエントリー (multiple wavelet) によるとするものと、局所興奮が心房全体へ伝播する (局所興奮仮説、focal mechanism) とするものの 2 つに大きく分けられる^{4,9}。

(図 1) Maze 手術はマクロリエントリー回路を遮断する目的で行われ、multiple wavelet 仮説を支持すると考えられる。一方で肺静脈 (pulmonary vein: PV) のような限局した心房領域を焼灼することで AF が停止することが経験され、これは focal mechanism 仮説の可能性を支持した。Haïssaguerre らは AF の第 1 拍目の興奮起源を同定することに成功し、それらの 94 % は PV 起源であったと報告している⁴。(図 2) AF の機序がリエントリーとするとこの第 1 心拍は AF のトリガーと考えられる。また focal mechanism 仮説に基づけば PV 起源の興奮が連発し、心房全体へ伝播することによって AF は持続することとなる。この際の PV 起源の局所興奮はドライバーとしての役割といえる。

また、AF 自体が AF を持続させる「AF begets AF」という概念が提唱されている¹⁰。これは AF により心房の不応期が短縮し (電気的リモデリング)、興奮波長が短縮するため複数興奮波のリエントリーが可能となるもので、AF の慢性

化の要因として重要である。電氣的リモデリングの機序として、高頻度興奮による細胞内 Ca²⁺ 蓄積と膜 Ca 電流の減少、これに起因する活動電位持続時間の短縮、そして不応期の短縮が考えられている。また、AF が長期に持続すると心房筋肥大や心房線維化、ギャップ結合 (gap junction) の変化などが生じる (構造的リモデリング) ^{11, 12}、とくに線維化は伝導速度を減少させるとともに不均一伝導を生じ、リエントリーを起こしやすくする。これらのリモデリングの進行により、さらに AF は発生・維持しやすくなり薬物療法、非薬物療法による治療を困難なものとしている。

心房細動の治療：

AF の治療法には洞調律化を目的とするリズムコントロールと、AF 自体を受容し、心拍数の調節を主眼に置くレートコントロールがある。この二つを比較した AFFIRM 試験 ¹³、RACE 試験 ¹⁴、STAF 試験 ¹⁵ では、両治療群間で生命予後に差は認めなかった。さらに我が国における J-RHYTHM 試験 ¹⁶ においても、両群間で死亡率、脳梗塞及び入院率のいずれにも差は認められなかった。しかし実臨床においては、レートコントロールでは症状が強いケースなども多く、リズムコントロールが第一選択となっているのが現状である。カテーテルアブレーションは、近年 AF のリズムコントロールを目的とした非薬物治療として確立されつつある治療法である。

心房細動のカテーテルアブレーション治療：

前述のように、AF 発生の引き金となる心房期外収縮の約 90 % は、PV を起源とすることが臨床的に示されている ^{4, 5, 17}。PV 近位部の心外膜側には心房筋が袖状に進入しているが (myocardial sleeve) ^{18, 19}、洞結節細胞や Purkinje 線維に類似した細胞が存在することが知られており ²⁰、AF はこの myocardial sleeve からの期外収縮が引き金となって生じる ⁵。そのため 2000 年より左右の PV を左心房 (left atrial: LA) から電氣的に隔離する肺静脈隔離術 (PV isolation: PVI) が AF の非薬物治療法として提唱された ²¹。(図 3 A) 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 PAF に対するカテーテルアブレーションが class 1 として位置づけられている。実際の方法は、先端がリング状の形状を呈しているカテーテル (Lasso catheter) を同側の上下 PV に挿入し (Double Lasso 法)、Lasso カテーテルの手前、つまり PV 入口部の周囲を一点一点焼灼する。上下 PV を全周性に焼灼することで PV から LA の伝導を途絶させ、LA から上下 PV を電氣的に同時隔離する拡大肺静脈隔離術 (extensive encircling circumferential

pulmonary vein isolation: EEPVI) が一般的に行われている。現在、心内電位と LA およびカテーテルの位置の三次元表示が可能な三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²²。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、抗不整脈薬治療群の 8~34% に比べ PVI 群で 66~89% と有意に高いと報告されている²³。

持続性心房細動に対するカテーテルアブレーション治療：

前述のとおり、PAF に対する PVI は治療効果が高いことが証明されているが、一方で PerAF のような心房のリモデリングが進行した患者に対する有効性は、いまだ 20~61% と低い²⁴。そのため PVI に加えて不整脈基質を標的とした追加焼灼を施行する必要がある。しかしそのストラテジーは確立されておらず心房内の分裂電位 (complex fractionated atrial electrogram: CFAE) (図 3 B) や、心房内線状焼灼 (図 3 C)、心房内電位を高速フーリエ変換し解析した dominant frequency (DF)、自律神経節叢 (ganglionated plexi: GP) を指標とした焼灼など、施設により様々である²⁵⁻³⁴。

LA 線状焼灼は、Maze 手術と類似した AF 抑制効果が期待され、Jais ら²⁶ は、左下肺静脈-僧帽弁輪峡部焼灼の有効性を、また Hocini ら²⁷ は、LA 天井部焼灼の有効性を報告している。しかしもっとも効果的な線状焼灼部位は、いまだ明らかではない。

また Nadamanee らにより提唱された心房内の分裂電位である CFAE は AF 中に記録される電位であり、5~8 秒間の記録中に平均 AF 周期長 120ms 以下に高頻度に興奮する電位と定義されている²⁸⁻³⁰。これは、心筋細胞の無秩序な興奮や、巡回した興奮前面の衝突部位、緩徐伝導部位での興奮を反映し AF の発生・維持に関与すると考えられている^{31,32}。したがって、CFAE の焼灼中に AF 周期長が延長した場合は、AF の基質が抑制されていることを示唆しており、CFAE アブレーションのみならず、PerAF アブレーションにおける有効性の指標として汎用されている。近年、三次元マッピング上で CFAE マップを作成することが可能となり CFAE への通電で AF 周期長が延長し、高率に AF が停止することが報告されている³³。

CFAE に続き注目された焼灼の指標として dominant frequency (DF) が挙げられる。これは FFT 解析を用い、心房内局所電位の中で最も優位な周期性興奮を計測したものであり AF の維持に関与することが考えられている³⁴。DF もまた三次元的分布を作成し、焼灼することが可能となった。

心臓周囲の自律神経叢 (ganglionated plexus: GP) :

心臓の自律神経支配は外因性と内因性に分けられる。外因性とは脳や脊髄から心臓に分布する迷走神経や交感神経のことを指し、内因性とは心臓周囲に存在する自律神経叢である ganglionated plexus (GP) のことである。GP には副交感神経・交感神経がある一定の割合で存在しており、両者が心房筋に相互に影響を及ぼしている。(図 4) GP は独自に心房筋に作用していることから、“心臓の脳”と言われており、LA 周囲の主に 5 か所に分布する。つまり左上 PV 入口部天蓋部に存在する superior left GP [SLGP]、左 PV 入口部前壁左心耳間に存在する Marshall tract GP、右 PV 入口部前壁に存在する anterior right GP [ARGP]、左下 PV の下縁から左側 LA 底部に存在する inferior left GP [ILGP]、右下 PV 下縁から LA 底部右側に存在する inferior right GP [IRGP]である。(図 5)

臨床的に GP 部位を同定するには、LA 内に挿入したカテーテルを用いて、これらの主要な 5 か所の部位で高頻度・高出力の心房刺激 (high frequency stimulation: HFS) を一定時間 (5 秒以上) 行い、心電図の RR 間隔が 50%以上延長する副交感神経反射陽性部位を GP 反応陽性部位と定義している。(図 6 A) これは GP からの副交感神経線維が交感神経よりも相対的に早期に刺激され、房室結節や洞結節に連結している神経線維が興奮することで、洞房ブロックや房室ブロックが生じる機序を利用している。

GP と心房細動の関係 :

AF 発症維持においては、GP が活性化すると近傍の心房筋、特に PV 内の心房筋で早期後脱分極とそれに引き続く triggered activity が生じ AF が発生すると考えられている^{35, 36}。(図 7) また、電気生理学的な視点では、CFAE 陽性部位との関連性も報告されている。薬理的に GP を興奮させると、AF が発生し、さらに AF 中では CFAE 様の電位が GP 付近に形成されると報告され³⁷、また、臨床的にも AF 中の CFAE の分布は主要な GP 部位とほぼ一致すると報告されている^{26, 38}。

さらに、Katritsis らは PAF に対する治療で PVI に GP 部位への焼灼を加えたグループは、PVI 単独で終了したグループと比較し AF の再発率が有意に低下したと報告しており²⁵、GP が AF 発症維持を促進していることを逆説的に証明している。

心外脂肪組織 (epicardial adipose tissue: EAT) と心房細動との関係 :

AF を発症する原因としては加齢の他に、高血圧症、心筋梗塞、心臓弁膜症、うっ血性心不全、糖尿病、甲状腺機能亢進症などが挙げられるが⁴¹、近年、メ

タバリック症候群も AF 発症の危険因子であることが知られている^{40, 41}。Framingham Study⁴²では、肥満指数 (body mass index : BMI) が増すにつれ心房細動の頻度が上昇し、BMI が 30 以上の群では 25 未満の群に比べて男性は 1.52、女性は 1.46 のハザード比を示した。また、心外脂肪組織 (epicardial adipose tissue: EAT) は心不全や、虚血性心疾患に関連するという報告があるが^{43, 44}、AF 発症にも関与しているという報告も散見される⁴⁵⁻⁴⁹。Thanassoulis らは、EAT は AF の危険因子を調整後もなお、独立して AF 罹患に関連していると報告した⁴⁷。Al Chekatie ら、Shin らはさらに、EAT 量は PAF と比較し、LA のリモデリングが進行した PerAF で有意に増加していると報告した^{46, 48}。その機序として、EAT から分泌される腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor-alpha: TNF- α) やトランスフォーミング増殖因子 β 1 (transforming growth factor- β 1: TGF- β 1)、インターロイキン-6 (interleukin-6: IL-6) など炎症性サイトカインの関与が挙げられる^{50, 51}。心房は EAT に接しており、また EAT を還流した血液は、冠静脈を介し心房に流入している。そのため、EAT から分泌された炎症性サイトカインが電氣的及び構造的リモデリングを引き起こし、AF の発生に関与すると示唆されている (図 8)。また心臓周囲の EAT には自律神経叢 (Ganglionated plexus: GP) が分布しており、この GP の過活動が AF の発生に関与しているとの報告もみられる^{35, 36, 52-55}。Nagashima らの報告では、非 AF 患者、PAF 患者、PerAF 患者の順に EAT 量が増加し⁴⁶ (図 9)、さらに LA における EAT の局在は高 DF 値領域の局在とよく一致すると報告している⁵⁶。

GP と EAT の関係 :

AF に関与する左心房に存在する GP (LAGP) の多くは、剖検例や動物実験に基づく報告によると心外脂肪組織 (epicardial adipose tissue: EAT) 内に存在するといわれている^{35, 36, 52-55}。

現在の問題点および研究の目的 :

AF の機序ならびに治療法に関して、以下の点がいまだ解明されていない。まず、第一に LAGP と EAT は密接な関連性があると示唆されているが、ヒト心房筋において実際に LAGP の存在部位が EAT の分布と関連しているかは解明されていない。第二に AF の機序として GP の重要性は多く報告されているが、AF 患者では GP 反応が亢進しているか否か不明である。最後に AF 治療の最大の問題点であるリモデリングの進行した AF 患者に対して PVI に加えて行うアブレーションストラテジーに確立した方法がない。これらの問題点を明らかにする

ため、以下の3つの研究を行った。

研究①では、EATが3次元CT画像により臨床的に描出することが可能であることから、GPの位置関係と3次元CT上に描出されたEATの分布と密接な関連性があるかを比較した。続いて研究②ではAF患者と非AF患者での、LAGPのHFSに対する反応性を比較した。最後にPVI施行後もAFが持続する症例に対するアブレーション治療の戦略として、EEPVI後にEATを標的としたLA焼灼(EAT-based LA ablation)を施行し、同法を施行したAF患者の長期予後について調査した。

研究①

3次元CTを用いた心外脂肪組織と自律神経叢の位置関係

Relation between Localization of the Ganglionated Plexus Sites and Epicardial Fat Sites on Three-Dimensional Reconstructed CT Images

背景：

心臓周囲に存在する自律神経叢であるGPは、独自に心房筋に作用し、AFの発症・維持に関連していると報告されている^{54, 55}。GPはEAT内に多く存在することが解剖学的に知られているが^{52, 53}、近年、LA-EATもAFの発症・維持に関連しているとの報告が散見される⁴⁵⁻⁴⁹。しかしながら、LA-EATとGPとの位置的相関を臨床的に検討した報告は見られない。

目的：

本研究では、GP存在部位とLA-EATとの局在を詳細に検討した。

方法：

対象患者

2013年8月～2015年6月に当院でカテーテルアブレーションを施行したAF患者連続40例（平均年齢 61 ± 10 歳、男性30例、PAF26例、PerAF14例、平均LA径 40 ± 6 mm、平均左室駆出率 $66 \pm 7\%$ ）を対象とした。交絡因子を防ぐため、80歳以上及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。

マルチスライスCTによるEATの描出、EAT容量の計測

全例で、術前に320列3次元CT（Aquilion ONE, Toshiba Medical System, Tokyo, Japan）を施行した。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。EATの描出、EAT容量の計測は以前Nagashimaらの報告した方法に則り施行した⁴⁶。画像は解析ソフトであるZio workstation（ZIO M900 QUADRA; Amin Co, Ltd, Tokyo, Japan）に取り込み、肺動脈～横隔膜レベルでの0.5mm毎の横断面画像から脂肪の濃度である-200～-50のHounsfield units値を抽出してtotal EATを再構築し、EAT量を測定した。さらに心室側から僧房弁輪、右房側、冠静脈洞周囲のEATを徒手的に削除

して、LA-EAT 容積を算出した。

心臓電気生理学的検査

術前に服用していたすべての抗不整脈薬は半減期の 5 倍以上の期間内服を中止し、検査を施行した。デクスメトミジン、プロポフォール及びフェンタニールの併用による鎮静および鎮痛下に、右内頸静脈から冠静脈洞にカテーテルを留置した。続いて、右大腿静脈から 3 本のロングシースを挿入し、左大腿静脈から挿入した心腔内エコーガイド下に心房中隔を穿刺後、LA 内に 2 本のリング状電極カテーテル (1.5-mm inter-electrode distance; Livewire Spiral HP catheter; St. Jude Medical) とアブレーション用カテーテルを挿入した。さらに、Ensite NavX マッピングシステム (St. Jude Medical Inc., Minneapolis, MN, USA) を用いて、リング状カテーテルで LA および PV の心内膜面を描出し、3D LA/PV 画像を構築した。同時に CT 画像を Ensite NavX マッピングシステム内の CT 構築ソフト (EnSite Verismo; St. Jude Medical) にも取り込み、アブレーション術中に使用する LA および PV の三次元 (3D) 画像を作成した。さらに、上記と同様の手順で 3D 構築した LA-EAT を、その 3D LA 及び PV 画像上に描出した。

GP の同定

アブレーション治療前に、NavX マッピングシステム上で作成した 3D LA/PV 画像ガイド下に、従来から報告されている 5 つの主要な GP 領域 [superior left GP (SLGP), Marshall tract GP, right anterior GP (ARGP), inferior right GP (IRGP), inferior left GP (ILGP)]^{35, 36} (図 5) にアブレーション用カテーテル (4 mm tip, Safire BLU®, St. Jude Medical Inc., St. Paul, Minnesota, USA) を留置し、刺激頻度 20Hz、出力 25mA、刺激幅を 10ms に設定した高頻度・高出力の心房刺激 (high frequency stimulation: HFS) を 5 秒間、各領域につき 3 箇所で行った (各人につき 15 か所: 5 GP 領域×3 回)。洞調律または AF 中の刺激直前 10 心拍の RR 間隔の平均と比較して、刺激後に RR 間隔が 50%以上延長した場合を GP 反応陽性とし (図 6 A)、各 GP 領域内の 1 箇所以上で GP 反応が陽性の場合を GP 陽性部位と定義した。(図 6 B) 解析用の記録として、同定された各 GP 部位を 3D LA/PV 画像上に示し EAT 部位との位置関係を検討した。5 mm 以内であれば一致あり、5 mm 以上離れていれば不一致と判定した。(図 6 C)

統計学的解析

連続変数は平均値±標準偏差で示し、二群間の平均値の比較には、Student's *t* 検定またはマンホイットニーの U 検定を用いた。また、2つの連続変数の解析にはピアソンの相関係数を用いた。P 値は 0.05 未満を統計学的に有意とした。全ての解析には JMP 10 software (SAS Institute, Cary, North Carolina) を使用した。

結果：

患者背景を表 1 に示す。全体の平均 LA-EAT 容積は $64.1 \pm 21.1 \text{ cm}^3$ であり、PerAF 群は PAF 群に比して有意差は認めないが平均 LA-EAT 容積はより大きい値を示した ($71.8 \pm 19.9 \text{ cm}^3$ vs. $60.3 \pm 21.0 \text{ cm}^3$, $P = 0.1251$)。40 人の患者において 600 回の HFS (5 つの GP 部位×3 回×40 人) を施行し、319 箇所 (53.2%) で GP 反応陽性であった (一人につき 15 か所中平均 8.0 ± 3.4 か所)。また各人ごとの GP 反応陽性率 (GP 陽性箇所数 / 15 か所) を平均すると $77 \pm 23\%$ であった。各 GP 部位では、SLGP で反射を認めたのは 40 人中 25 人 (63%)、ILGP で 32 人 (80%)、ARGP で 33 人 (83%)、IRGP で 37 人 (93%)、Marshall tract GP で 28 人 (70%) であった。人毎の GP の陽性率は LA 容量 ($r = 0.004596$, $P = 0.9782$) や LA-EAT 容量 ($r = 0.05439$, $P = 0.7422$) と明らかな相関は認めなかったが、BMI とは弱い相関を認めた ($r = 0.3564$, $P = 0.0240$)。また患者一人当たりに対する GP 反応陽性部位の数に有意差は認めなかったが、平均値は PAF よりも PerAF で高かった (7.2 ± 3.3 箇所 vs. 9.2 ± 3.4 箇所, $P = 0.0817$)。

続いて EAT の分布であるが、SLGP 部位で 95%、ILGP 部位で 93%、Marshall tract GP 部位 98%、IRGP 部位で 93%、ARGP 部位で 83% に認め、全体としては LA-EAT は $93 \pm 14\%$ に認めた。さらに GP 反応陽性部位を認めた症例のうち EAT は SLGP 部位で 92%、ILGP 部位で 94%、Marshall tract GP 部位 97%、IRGP 部位で 90%、ARGP 部位で 94% に認め、全体では GP 陽性部位の $93 \pm 12\%$ で LA-EAT が分布していた。

考察：

今回の検討では GP と EAT の分布の関連性を調査した。LA-EAT は GP 陽性部位の $93 \pm 12\%$ に認めた。HFS による GP 陽性部位が AF の持続に関連しているかは不明であるが、以前の動物実験ではアセチルコリンにより誘発された CFAE 電位は GP 部位の近くに記録され、さらに GP アブレーションを施行することでアセチルコリンによる CFAE 電位の出現が抑えられたと報告されている⁵⁷。一方、LA-EAT も AF の発生維持に関連しており、PerAF は PAF に比べて LA-EAT 容量が大きいという報告がある^{43, 45}。さらに EAT は炎症性サイトカ

インを分泌し近接する組織に働きかけることで心房筋の線維化を促進するという報告がある¹³。本研究では LA-EAT は GP 陽性部位の 90%以上が存在することが明らかになった。本研究では LA-EAT の存在しない部位において GP 陽性部位が存在するか検討していないが、追加 5 例の検討では、いずれの症例においても、LA-EAT の存在しない部位には GP 反応陽性部位は認めなかった。これらは LA-EAT と GP との密接な関連性を裏付ける間接的な所見と考えられる。主要 GP 部位には自律神経節が豊富に存在するため、HFS を行った部位すべてで本来であれば GP 陽性反応を認めると予想していた。しかしながら、全体の GP 反応陽性率は $77 \pm 23\%$ とやや低率であった。その理由として 2 つ挙げられる。一つは方法上の問題である。心内膜とカテーテルの組織コンタクトが弱く HFS の刺激が深部まで届いていない可能性があること、さらに各 GP 部位に対して 3 か所のみしか刺激していないことから過小評価している可能性がある。もう一つは、HFS に対する GP 反応は電氣的構造的リモデリングの程度により異なり、各患者により反応性に違いがあるかもしれない。実際に動物実験では、心房高頻度刺激による AF モデルでは、GP に存在する交感神経節あるいは副交感神経節が通常よりも増大していることが報告されている^{58,59}。しかしながら、今回の結果からは AF のタイプや BMI には弱い相関を認めるものの、LA 容量や LA-EAT 容量と GP 反応率は明らかな相関を認めなかった。

結語：

LA-EAT と HFS で迷走神経反射をきたす部位は高率に重複して存在した。

研究②

AF患者と非AF患者でのGPの反応性の相違に関する研究

Impact of Atrial Fibrillation on the Vagal Response by Ganglionated Plexi Stimulation: Comparison between Patients with and without atrial fibrillation

背景：

心臓周囲に存在する自律神経叢であるGPは、独自に心房筋に作用し、AFの発症・維持に関連していると報告されている^{54,55}。AFの初期の段階では、GPの興奮がPVから期外収縮を惹起し、AFの発症、維持させているといわれている。したがって、理論的にはAF患者では、非AF患者に比しGPからの興奮が亢進していることが推察される。しかしながら、臨床的に、AF症例におけるGP反応が非AF症例と比較し亢進しているか否かについての検討はなされていない。

目的：

本研究ではAF患者と、AFの既往のない非AF患者においてHFSに対するLAGPの反応性に違いがみられるかを検討した。

方法：

対象患者

2014年1月～2015年6月に当院でカテーテルアブレーションを施行したAF患者16例（平均年齢：53±6歳、男性：13例、PAF：11例、PerAF：5例、平均LA径：39±5mm、平均左室駆出率：66±6%）と、AFの既往のない左側房室副伝導路を介する房室回帰性頻拍患者8例（平均年齢52±15歳、男性5例、平均LA径31±4mm、平均左室駆出率73±6%）を対象とした。交絡因子を防ぐため、80歳以上及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。

電気生理学的検査及びカテーテルアブレーション

AF群に対しては研究①と同様に施行した。

房室回帰性頻拍症例では、通常の電気生理学的検査を施行し、頻拍を誘発した。心室刺激あるいは頻拍中の冠静脈洞内電極カテーテルに記録された心房の

最早期興奮部位を同定し、副伝導路付着部位が左房に存在することを確認した。二次元の心腔内超音波画像ガイド下に心房中隔を穿刺後、穿刺孔よりアブレーション用カテーテルを LA 内に挿入した。さらに、Ensite NavX マッピングシステム (St. Jude Medical Inc.) を用い、心室刺激中の副伝導路の心房付着端を同定し焼灼した。

GP の同定

研究①と同様の手法を用い、AF 群は術前に HFS を行い、GP 反応を評価した。房室回帰性頻拍群では副伝導路の焼灼後、同様の手法で GP 反応を評価し、AF 群と比較検討した。

統計学的解析

連続変数は平均値±標準偏差で示した。AF 群、非 AF 群の GP 反応陽性部位の個数の比較にはマンホイットニーの U 検定を使用し、各 GP 領域における GP 反応陽性率の比較にはカイ二乗検定を用いた。P 値 0.05 未満を統計学的に有意とした。全ての解析には JMP 10 software (SAS Institute, Cary, North Carolina) を使用した。

結果：

HFS を各 GP 領域につき 3 箇所で行った (各人につき 15 か所: 5 GP 領域×3 回)。AF 群の GP 反応陽性部位は一人当たり、 8.1 ± 3.3 か所、非 AF 群では一人当たり 4.3 ± 3.2 か所 ($P = 0.0007$) と AF 群は非 AF 患者に比し、高率に GP 反応陽性部位を認めた。5 か所の LA-GP でみると ILGP、ARGP、IRGP 部位では有意に AF 群で GP 反応陽性部位が多くその他の GP 領域も平均値としては AF 群で GP 反応陽性部位を多く認めた。(表 2)

考察：

本研究で AF 群と非 AF 群で HFS に対する GP の反応性を比較した場合、AF 群において GP の反応性が高い傾向を認めた。また GP の領域ごとにみると ILGP、ARGP、IRGP 部位では有意に AF 群で高い傾向を認めた。これは、AF 患者において、GP 内の自律神経の興奮が亢進していることを間接的に支持する重要な所見と考えられる。この AF 患者における GP 反応の亢進に関しては、2 つの可能性が包含されている。一つは、元々 GP の反応性が亢進している患者群が AF を発症しやすい基質を有している可能性である。もう一つは、AF が発症、持続した結果、GP に影響を及ぼし反応性が亢進した可能性である。研究①の結

果で PerAF 群の方が PAF 群よりも GP に対する反応性が高い傾向があった。さらに Yu ら、Nishida らの動物実験では、心房高頻度刺激による AF モデルを作成すると、GP に存在する交感神経及び副交感神経ニューロンの数が増加していると報告している^{57, 58}。したがって、後者の可能性、すなわち AF の持続による電氣的・構造的リモデリングが GP の反応性に影響を及ぼしていると推察される。本研究は母集団が少数であることその他、非 AF 患者群は AF 患者群よりも若年であるため、年齢による心房筋の変化が GP の反応性に影響した可能性がある。また、非 AF 群においては副伝導路の焼灼後に GP の反応性を確認しているため副伝導路の焼灼による影響も考えられる。しかしながら、副伝導路の至適通電部位は心房一心室間の弁輪部であり、左房本体周辺に位置した主要 GP 部位とは離れた部位である。そのため、副伝導路の焼灼による影響はほとんどないといえる。さらに、本研究では HFS を各 GP 領域で 3 回のみ行い、その反応性をみていることから、GP すべてを網羅していない。しかしながら、AF 群では有意に GP 反応が高率にみられていることから、GP の反応性あるいは GP 陽性反応を呈する領域に、非 AF 群とは何らかの相違があることは明らかである。

結語：

HFS に対する LAGP の反応性を AF 群と非 AF 群を比較した結果、AF 群で高率に GP 陽性反応を呈した。

研究③

拡大肺静脈隔離術 (EEPVI)後に施行した心外脂肪組織 (EAT)を標的とした LA 焼灼術の心臓自律神経叢 (GP)および AF 中の周期長に対する影響

Effects of GP response and AF cycle length after EEPVI followed by EAT-based LA ablation

背景：

GP は、独自に心房筋に作用し、AF の発症・維持に関連していると報告されている^{35, 36}。GP は EAT 内に多く存在することが知られており、本研究①においても GP 反応の陽性部位の 90%以上に EAT が存在していた^{52, 53}。一方、EAT そのものも炎症性サイトカインなどの影響により近接する心房筋にリモデリングを生じ¹³、AF の発症・維持に関連しているとの報告が散見される⁴⁵⁻⁴⁹。EAT に近接した心房内膜への焼灼 (EAT-based LA ablation) は、EAT 内に存在する GP やこれらの異常心筋にも作用するため、AF 周期長を延長させ、AF の発症維持を抑制する可能性がある。

目的：

リモデリングの進行した AF 症例において PVI 後に EAT-based LA ablation を加えることで HFS に対する LAGP の反応性及び AF の持続性にどのような影響を与えるかを調査し、EAT-based LA ablation の有効性を検討した。さらに当院で EEPVI 後に EAT-based LA ablation を加えた AF 患者の長期予後について検討する。

方法：

対象患者

2013年8月～2015年6月に当院でカテーテルアブレーションを施行した AF 患者のうち、EEPVI を施行後に AF が停止せず持続した症例あるいは、心房頻回刺激にて、5 分間以上 AF が持続した連続 10 例 (平均年齢 61±12 歳、男性 8 例、平均 LA 径 40±5 mm、平均左室駆出率 64±5%) を対象とした。本研究も研究①と同様に、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。さらに当院で EEPVI 後に EAT-based LA ablation を加えた AF 患者 133 例 (PAF 患者 31 例、平均年齢 61.4 ± 11.0 歳、男性 104 名、AF 持続期間 20 [8-60]か月、平均 LA 径 41.2 ± 6.3 mm、平均左室駆出率 65.1 ± 8.8%) の長期予後について、後ろ向きに検討した。

マルチスライス CT による EAT の描出

研究①と同様に 320 列 3 次元 CT 画像より、解析ソフト (ZIO M900 QUADRA) を用いて EAT を 3 次元再構築し LA-EAT 量を計測した。さらに、同 CT 画像より、3 次元マッピングシステム (NavX システム) 上で LA、PV 及び LA-EAT を再構築した。

心臓電気生理学的検査

研究①と同様の方法で施行した。

カテーテルアブレーション

EEPVI は前述に示したように、同側上下 PV にリング状カテーテルを留置し、構築された 3D 画像の LA、PV の解剖学的位置情報をガイドに PV 周囲の焼灼を行った。アブレーションはアブレーション用カテーテル (Safire BLU DuoTM、St. Jude Medical) を使用し、各々の焼灼は、最大出力 30W、温度上限 41℃、カテーテル先端からの冷却用生理的食塩水の流出速度 13-20 mL/min、通電時間 30 秒の設定で行った。PV 全周囲の完全焼灼ライン作成後、リング状カテーテルに記録された PV 電位の消失、すなわち LA から PV 内への入る伝導途絶 (entrance block) を確認した。さらに PV 周囲の焼灼ラインから 4 mm 離れた PV 内から刺激 (出力 10mA、パルス幅 2ms) を PV 全周に行い、PV から LA への伝導途絶 (exit block) を確認し、両方向 block を作成した。EEPVI 完遂後、構築された EAT と LA ならびに PV の三次元 CT 画像をガイドに LA への焼灼を行った。本研究では三次元構築された EAT の LA 内膜面に沿って線状焼灼ラインを作成する、我々が考案した EAT-based LA ablation を施行した⁵²。具体的には、EAT が存在する部位、すなわち冠静脈洞の LA 内膜側、左心耳周囲、LA 天蓋部、LA 中隔を連結するように LA 内膜面を連続焼灼し、LA 前方を囲むように焼灼する方法である。(図 10) 本方法は、AF 停止、非停止に関わらずこの解剖学的に EAT 存在部位に焼灼を行うことがエンドポイントである。したがって、従来からおこなわれていた CFAE や DF を標的とした LA 焼灼法や完全ブロックラインをエンドポイントとする線状焼灼法よりも、過剰な通電を要せず、術時間の短縮が望めるという利点がある。

GP の同定

研究①と同様の方法を使用した。まず EEPVI 前に、HFS により GP の反応性を評価し、術前の GP の分布を確認した。EEPVI 後、術前に認めた GP 反応

陽性部位で再度 HFS による刺激を施行し、GP 反応消失率を算出した。さらに EAT-based LA ablation を施行した後、EEPVI 後に残存した GP 陽性部位で、再度 HFS による GP 反応を評価し、GP 反応消失率を算出した。また、アブレーション前、EEPVI 後、EAT-based LA ablation 後において、AF 中に冠静脈洞内カテーテルで記録された心房電位の 5 秒間の平均 AF 周期長を計測した。

EAT-based LA ablation 施行後の長期的な予後

我々は長期的な予後を調査するため、EEPVI に EAT-based LA ablation を施行した 133 人の AF 患者の追跡を行った。全例 EEPVI 後に AF が誘発され持続した症例であり、その内訳は PAF 患者 31 例、PerAF 患者 102 例となっている。追跡は術後 2 週間、1 か月、3 か月、6 か月、6 ヶ月以降は 1~3 ヶ月に一回の外來受診時を継続し、心電図や自覚症状のあるときは携帯型心電図を行った。3 か月から 6 か月後ならびに 1 年以降は年に 1 回 24 時間 Holter 心電図を施行した。再発の定義は心電図または携帯型心電図、24 時間 Holter 心電図で 30 秒以上続く AF または心房頻拍 (AT; atrial tachycardia) を認めた場合とした。

統計学的解析

EEPVI 後、EAT-based LA ablation 後の GP 反応消失率は、平均値±標準偏差で示し、アブレーション前後の比較は対応のある paired t 検定を用いた。AF 周期長のアブレーション前後の比較には Student's *t* 検定を用いた。長期フォローにおける非再発率は Kaplan-Meier 法で解析し、PAF 患者と PerAF 患者の比較は Log-Rank 検定を用いた。P 値 0.05 未満を統計学的に有意とした。全ての解析には JMP 10 software (SAS Institute, Cary, North Carolina) を使用した。

結果：

AF 患者 10 例においてアブレーション前、各主要 GP 領域で 3 箇所 (合計 : 5 主要 GP 領域×3 箇所×10 例=150 箇所) HFS を行ったところ、85 箇所 (9±3 箇所/症例) に迷走神経反射を認めた。EEPVI 後再度 HFS を施行したところ、そのうち迷走神経反射を認める部位は 26 箇所に減少 (消失率 74.7%) (P<0.0001 vs. アブレーション前) し、さらに EAT-based LA ablation 後には、1 症例のみ IRGP 部位で 2 箇所迷走神経射を認めた (消失率 97.6%) (P<0.001 vs. アブレーション前、P=0.0023 vs. EEPVI 後)。(図 11A) また、冠静脈洞内で記録された AF 周期長は術前では 160±26 ms であったが、EEPVI により 174±22 ms (P=0.0757 vs. アブレーション前)、EAT-based LA ablation により 193±27 ms (P<0.001 vs. アブレーション前、P<0.001 vs. EEPVI 後) と段階的に延長した。(図 12A) また、10 例中 2 例は EAT-based LA ablation 中に AF が停

止した。(図 12B)16±1か月のフォローアップで再発例は1例のみ認めた(10%)。

EEPVIに EAT-based LA ablation 後の長期予後に関する検討だが、133名の AF患者において18.6(9.8-27.1)ヶ月追跡を行った。Kaplan-Meier法における非再発率はPAF患者(n=31)では1年後77%、2年後72%、PerAF患者(n=102)では1年後83%、2年後73%であった。また両群をLog-Rank検定で比較するとP=0.6137と有意差を認めなかった(図13)。

考察：

術前のGP陽性部位のうち約3/4がEEPVI後には消失した。同時に冠静脈洞内のAF周期長はEEPVI後に延長した。ARGP、Marshall tract、SLGPの3部位はEEPVIの焼灼範囲内にあり、さらにAFの持続に関与するCFAEは主に4本のPV入口部付近に分布するといわれている。したがって、EEPVIは単にPVからの期外収縮を電氣的隔離により抑制しているだけでなく、AF持続に関連する肺静脈入口部付近の異常興奮やPV周囲に存在するARGP、SLGP、Marshall GPを同時焼灼による付加的作用も期待することができる。一方、EAT-based LA ablationは、EEPVIで残存するIRGPやILGP部位も網羅しており、ほぼすべてのGP部位を焼灼することが可能である。(図12B)左心耳基部や冠静脈洞入口部、心房中隔はCFAEが高率に存在し、これらのうち左心耳は、一部の症例ではAFの維持に重要な役割を呈していると報告されている⁵⁹⁻⁶¹。EAT-based LA ablationはGPへの焼灼に加え、これらの重要なCFAEを焼灼しているため、AF周期長をさらに延長させたと考える。

EEPVIにEAT-based LA ablationを施行したAF患者のカプランマイヤー法における1年、2年後の非再発率は、それぞれ80%、70%であった。従来のPVIに加えて行う、不整脈基質に対するアブレーション法として知られているCFAEアブレーションや僧房弁輪-左下PV間やLA天蓋部に線状焼灼を加える方法では、1年の非再発率は概ね70%、2年で60%程度と報告されている^{28, 33, 34}。したがって、本法は従来の方法よりも10%程度、長期成績が良好であった。これは前述したように、EATに近接したLA内膜への追加焼灼が、AF発症維持に密接に関連するGPやCFAEなどの基質を効率的に修飾したことに起因していると考えられる。PAF、PerAF両群間の比較であるが、PAF患者の成績が良好であると予想されたが、本研究においては長期成績に両群間に有意差を認めなかった。その理由として本研究のPAF症例はEEPVI施行後においてもAFが持続した症例を対象にしており、左房のリモデリングの進行した症例が多いことが関連していると考えられる。本研究は、EEPVI単独ではAFが停止しない、比較的リモデリングが進行したPAF症例、PerAF症例両者に対してEAT-based

LA ablation 法が有効であることを立証した。

一方、HFS による迷走神経反射は左房 GP から房室結節への軸索の分布により起こるといふ報告がある。EAT-based LA ablation は IRGP 付近の心房中隔を焼灼していることから、IRGP や ILGP の迷走神経反射の消失は房室結節への軸索が走行する中隔を焼灼したためとも考えられる。しかしながら IRGP や ILGP は LA-EAT に近接しているため、我々は EAT-based LA ablation による GP の直接的な効果と考えた。

結語：

EEPVI に EAT-based LA ablation を施行すると、ほぼすべての GP の反応性が消失し、AF 中の心房電位の AF 周期長が著明に延長した。これらの所見は、AF の発生・持続に関与する GP や LA 心筋の異常不整脈基質が広範に焼灼されたことを裏付けているといえる。本法はリモデリングの進行によって肺静脈以外に不整脈基質を有する AF に対し有効な治療法となり得ると考えられる。

本研究全体での結語

本研究では、まず臨床的に AF 患者において GP と LA-EAT の分布が密接に関連していることを明らかにした。さらに、非 AF 患者において GP 陽性部位は AF 患者よりも少なく、異なる反応性を呈した。従来から GP は健常人、AF 患者に関わらず存在していると考えられていたが、この所見は非 AF 患者においては刺激に対する GP の反応性が乏しいことを示した世界で初めての報告である。最後に我々は PVI に付加的に施行するアブレーションストラテジーとして、EAT-based LA ablation の有効性について検討した。本法では、術前に CT を施行することで容易に EAT の分布を把握することができ、その分布に沿って焼灼することで術前に GP の反応性を検討せずに GP 部位を網羅して焼灼することが可能である。さらに本アブレーション法は、EAT 内に存在する GP のみならず AF の発生維持に関与する EAT 本体も同時に焼灼するため、心房細動周期の延長を認めた。これらの付加的な効果により、EAT-based ablation では他のストラテジーと比較して高い洞調律維持を示したと考えられる。

謝辞

本研究に御協力頂きました渡邊一郎教授、奥村恭男准教授に感謝いたします。

表 1 患者背景 (n=40)

年齢、歳	61.1±9.9
性別：男性 (%)	30 (75)
発作性心房細動 (%)	25 (63)
身長、m	1.70±8.4
体重、kg	67.5±12.4
体格指数 (Body mass index) 、 kg/m ²	24.6±3.5
高血圧症 (%)	23 (58)
心臓超音波検査	
左室収縮率 (%)	65.7±7.3
E/A 比	1.3±0.5
左房径、mm	40.4±5.8
CT 検査	
左房容量、cm ³	219.2±54.0
心外脂肪組織容量、cm ³	64.2±21.1

平均± 標準偏差 または n (%)

E/A = early/late diastolic flow ratio

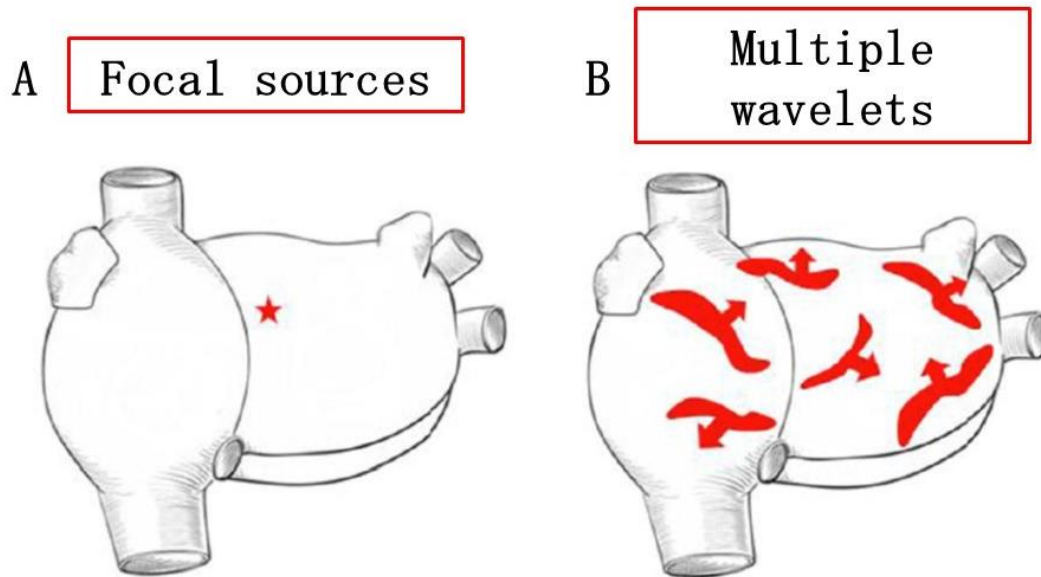
表 2 AF 患者と AF の既往のない非 AF 患者（左側副伝導路をもつ房室回帰性頻拍患者）における HFS に対する GP の反応率

	Marshall GP	SLGP	ILGP	ARGP	IRGP
非 AF 群	3/8 (38%)	4/8 (50%)	2/8 (25%)	3/8 (38%)	2/8 (25%)
AF 群	11/16 (69%)	10/16 (63%)	11/16 (69%) *	16/16 (100%) †	15/16 (94%) †

*: P<0.05、 †: P<0.01 vs. 非 AF 群.

SLGP: Superior Left GP, ILGP: Inferior Left GP, ARGP: Anterior Right GP, IRGP: Inferior Right GP

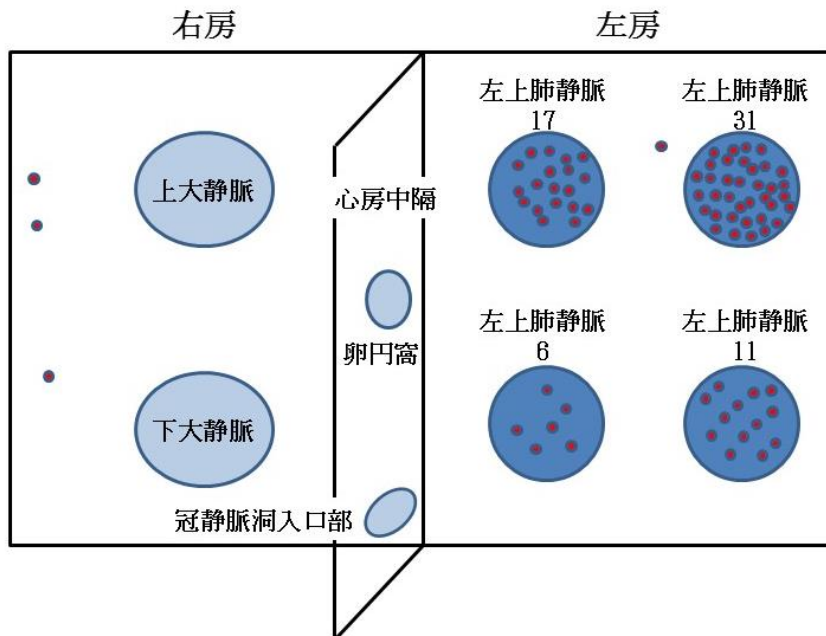
図1 心房細動の発生機序



心房細動の発生機序は、大きく分けて局所興奮が心房全体へ伝播する（局所興奮仮説、focal mechanism）とするもの（A）と、複数のマクロリエントリー（multiple wavelet）によるとするもの（B）の2つが提唱されている。multiple wavelet theory では、心房細動は全くランダムなリエントリーにより維持されていると考えられた。一方、focal mechanism theory では、心房内の興奮は不規則かつ無秩序であるが、それらは局所の異常興奮に起因することと考えられた。

（Haïssaguerre M, et al. J Physiol 2016; 2387–2398. 改変）

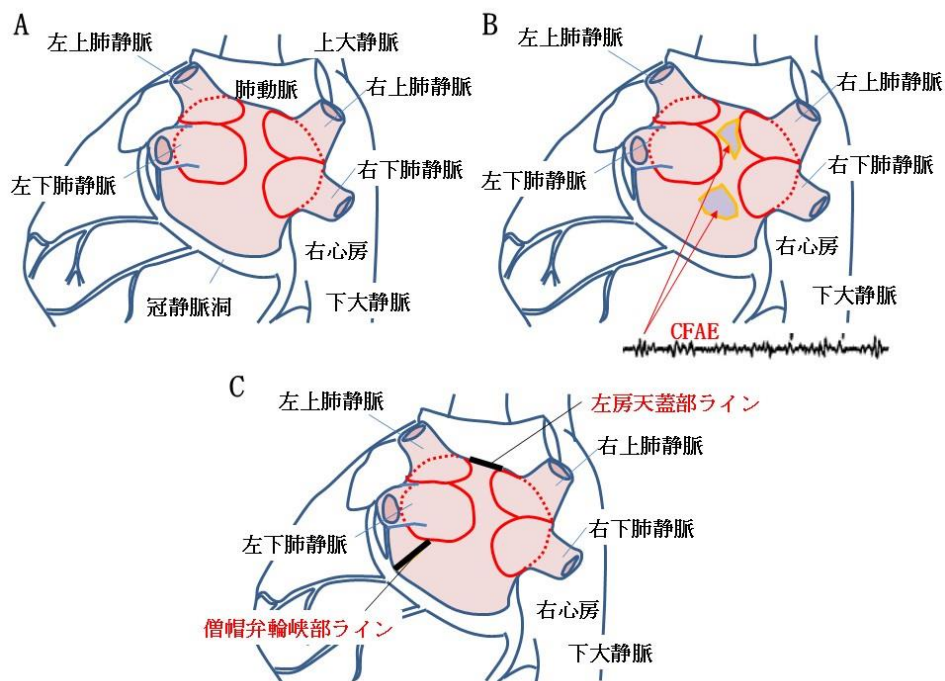
図 2 心房細動患者における頻発する心房性期外収縮の発生源



Haïssaguerre らは、45 人の心房細動患者において心房細動のトリガーとなる期外収縮のマッピングに成功し、69 か所中 65 か所 (94 %) は PV 起源であったと報告した。この研究の成功は、カオス様の心房細動中の興奮伝播様式をマッピングせずに、従来のマッピング法でも同定可能である心房細動起始の 1 拍目のマッピングを行ったことにあるといえる。

(Haïssaguerre M, et al. N Engl J Med. 1998; 339:659-666. 改変)

図3 心房細動のカテーテルアブレーション治療方法



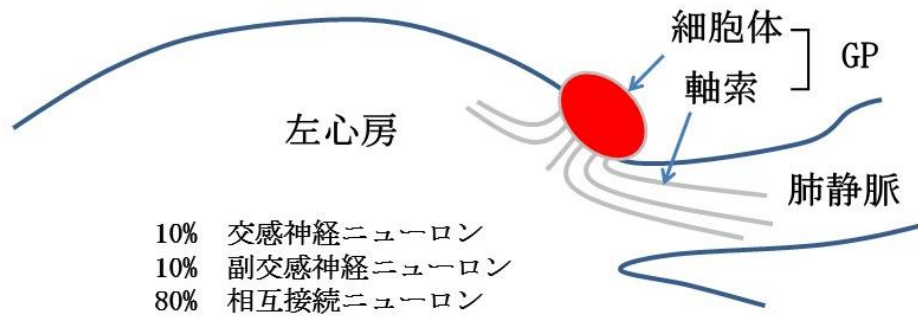
A: 上下肺静脈を隔離する肺静脈隔離術 (pulmonary vein isolation: PVI) : PV 起源の期外収縮を標的とした局所アブレーションは、治療成績を向上させるため、PV 組織を左心房 (left atria: LA) から一括して隔離する方法へと発展した。

B: 心房内の複雑電位 (complex fractionated atrial electrogram: CFAE) : Nademanee らは心房細動中に記録される複雑電位 (complex fractionated electrograms : CFAE) は心房細動の持続に関与する不整脈基質であると報告し CFAE への焼灼を PVI に追加することで心房細動の治療効果が高まると報告している。

C:左房線状焼灼 : 左房内への限局した線状焼灼は、Maze 手術と類似した AF の抑制効果が期待される。もっとも効果的な線状アブレーション部位は、いまだ明らかではないが、近年、Jais らは、左下肺静脈-僧帽弁輪峡部アブレーションの有効性を、また Hocini らは、左房天井部アブレーションの有効性を報告している。これら峡部は、焼灼距離が短く、伝導ブロックの確認が容易である点において、標的にしやすい部位と考えられる。

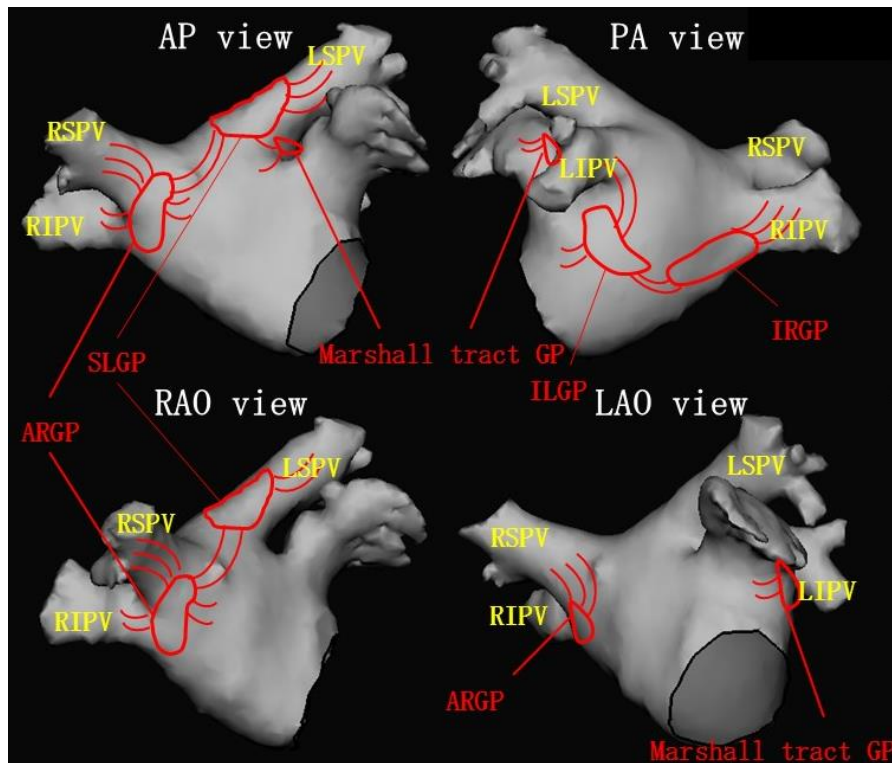
(Verma A, et al. N Engle J Med 2015; 372:1812-1822. 改変)

図 4 心臓周囲に存在する自律神経叢（ganglionated plexi: GP）の構造



GP (ganglionated plexi) は、神経細胞体と軸索からなっている。軸索は、心房筋と中枢神経からの求心性のニューロンと、心房筋への遠心性の交感神経・副交感神経ニューロン、そして GP 同士相互伝達のニューロンを含んでいる。

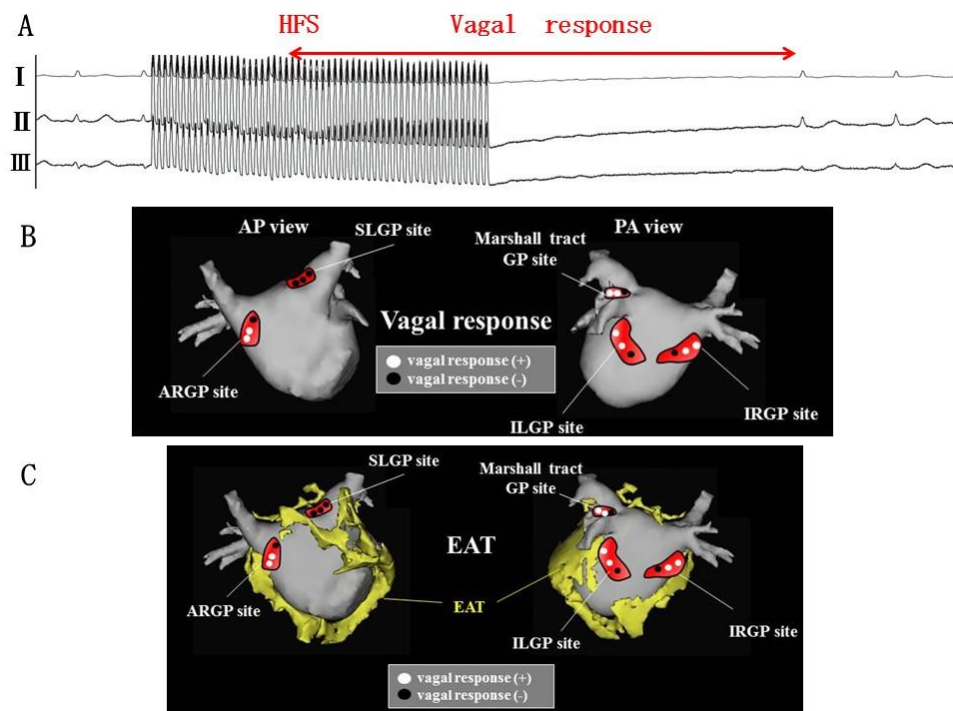
図5 ヒト左心房周囲の GP (ganglionated plexi: GP) 存在部位



GP の細胞体は左心房の 5 か所の領域に高密度に存在する。①Superior Left GP、②Marshall Tract GP、③Anterior Right GP、④Inferior Left GP、⑤Inferior Right GP。GP の細胞体から分枝する軸索は心房筋、特に肺静脈内や、GP 同士を相互に連絡するように分布している。

LSPV: 左上肺静脈、RSPV: 右上肺静脈、RIPV: 右下肺静脈、LIPV: 左下肺静脈

図6 高頻度高出力刺激 (high frequency stimulation : HFS) による GP の同定と、心外脂肪組織 (epicardial adipose tissue: EAT) との位置関係の検討



A: high frequency stimulation: HFS

5つの主要な GP 領域にカテーテルを留置し、刺激頻度 20Hz、出力 25mA、及び刺激幅を 10ms に設定した高頻度・高出力の心房刺激 (high frequency stimulation: HFS) を 5 秒間、各領域につき 3 箇所で行った。洞調律または心房細動中の刺激直前 10 心拍の RR 間隔の平均と比較して、刺激後に RR 間隔が 50%以上延長した場合を迷走神経反射陽性とした。

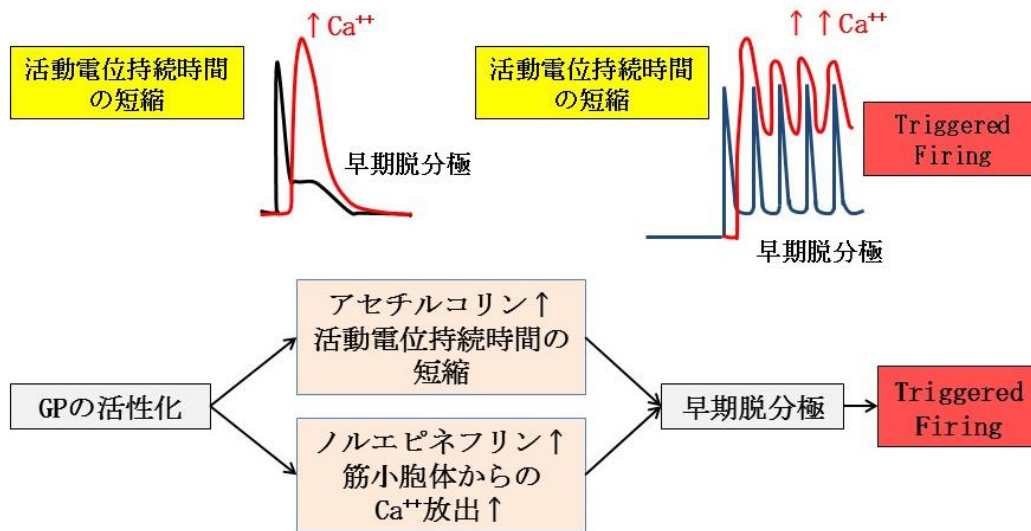
B: HFS による迷走神経反射の有無をマーキングした一例

白丸は迷走神経反射陽性部位であり、黒丸は迷走神経反射を認めなかった部位である。各 GP 領域内の 1 箇所以上で迷走神経反応が陽性の場合を GP 陽性部位と定義した。

C: GP 陽性部位と EAT 部位の位置関係を示した一例

同定された GP 陽性部位と EAT 部位との位置関係を検討した。5 mm 以内であれば一致あり、5 mm 以上離れていれば一致なしと判定した。

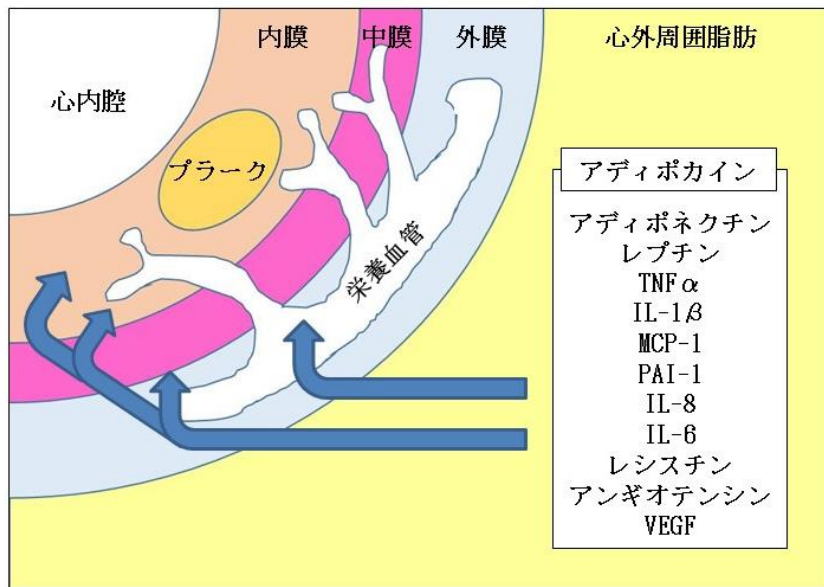
図 7 GP の活性化による triggered firing 発生のメカニズム



GP には交感神経と副交感神経の両方が含まれており、その両方が活性化することで心房細動が誘発される。副交感神経の刺激によりアセチルコリン感受性 K チャンネルが開口し、心房の、特に肺静脈の活動電位持続時間が短くなる。さらに交感神経は筋小胞体からの Ca^{2+} の放出を引き起こす。この活動電位持続時間の短縮（早期再分極）と細胞内 Ca 流入により、再分極のすぐ後に Ca の細胞内濃度が上がる。これが Na/Ca 交換を促し早期脱分極や triggered activity を促し心房細動が発生する。

(Nakagawa H, et al. Heart Rhythm 2009; 6(Supple12):S26-S34 改変)

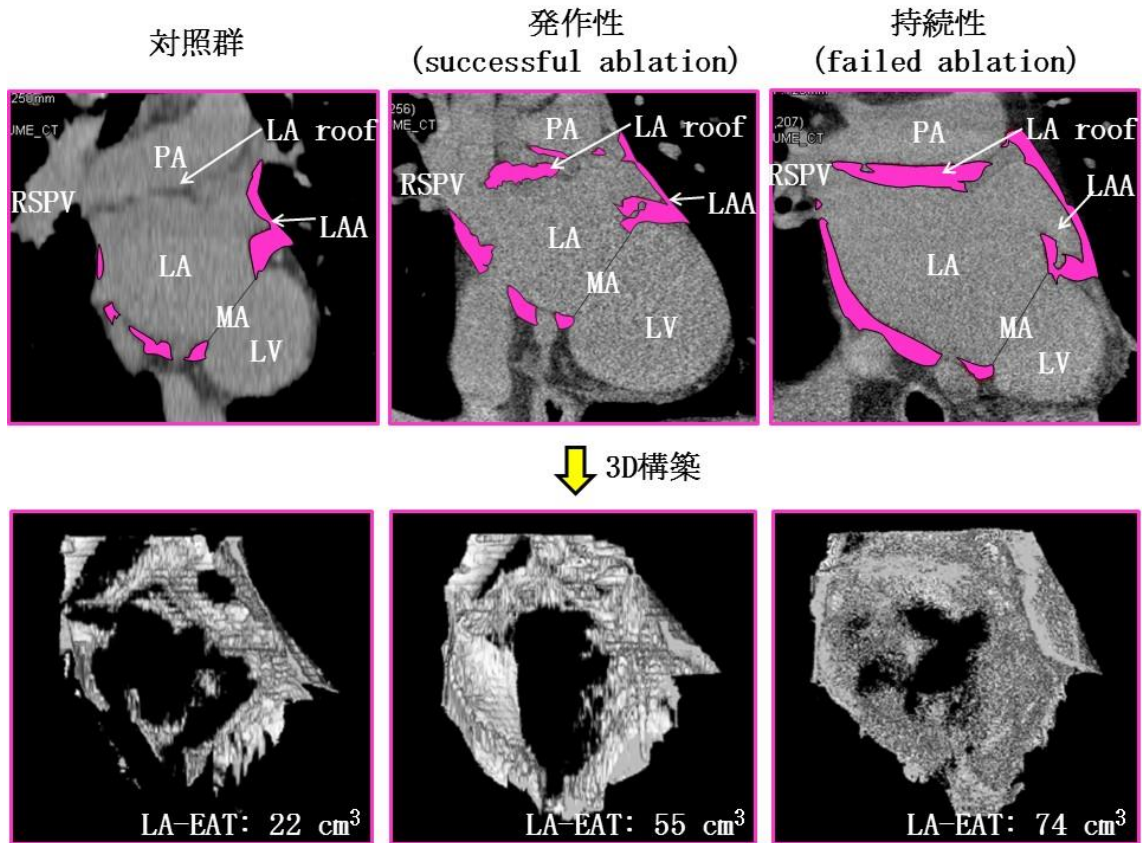
図8 心外脂肪組織 (epicardial adipose tissue: EAT) から分泌される炎症性サイトカイン



EAT から分泌される腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor- α : TNF- α) やトランスフォーミング増殖因子 β 1 (transforming growth factor- β 1: TGF- β 1)、インターロイキン-6 (interleukin-6: IL-6) などの炎症性サイトカインは、心房筋の電氣的及び構造的リモデリングを引き起こし、心房細動の発生に参与すると示唆されている。

(Higuchi K, et al. Pacing Clin Electrophysiol. 2013; 36:467-476. 改変)

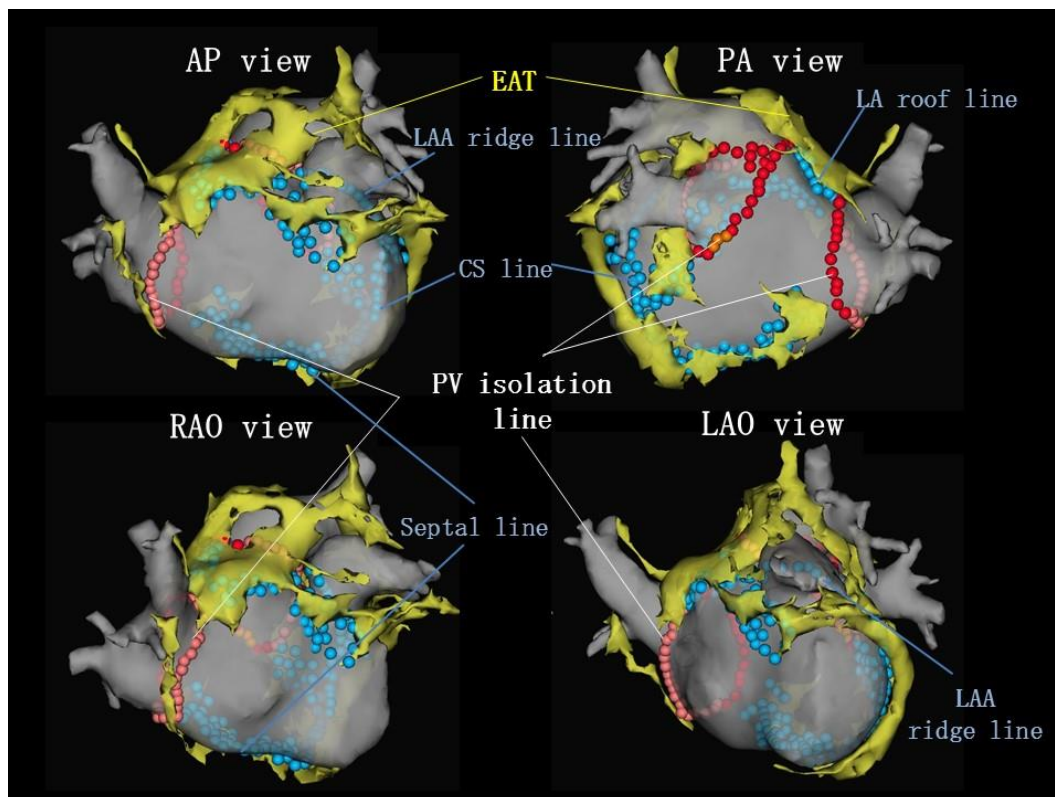
図9 心外脂肪組織 (epicardial adipose tissue: EAT) と心房細動の関連性



EAT の容量は非心房細動患者と比較して心房細動患者において高値であり、さらに発作性心房細動よりも持続性心房細動患者で増加する。また EAT の容量は年齢・性別・BMI・高血圧・糖尿病・弁膜症・左室収縮能・左房径など他のリスクファクターと独立して心房細動と関連する。

(Nagashima K, et al. Circ J. 2011; 75:2559-65.改変)

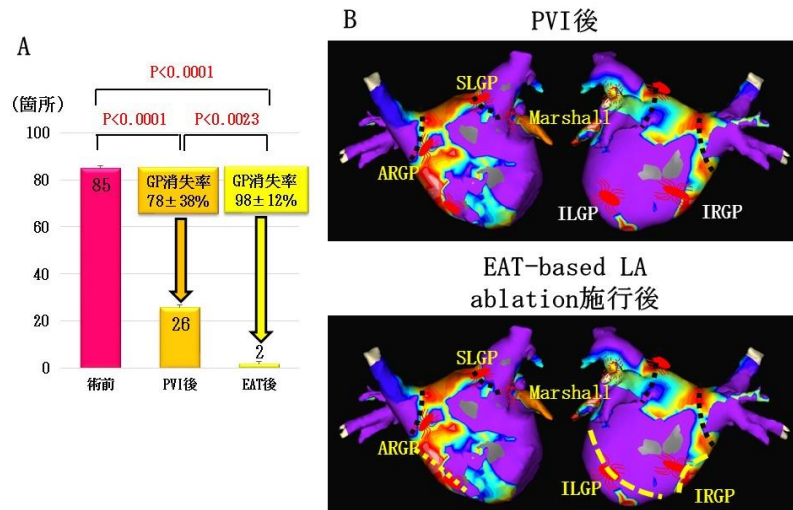
図 10 EAT-based LA ablation の施行例



肺静脈隔離術施行後、心房細動が誘発され持続した症例に対して心外脂肪組織 (epicardial adipose tissue: EAT) に近接した心房内膜への焼灼 (EAT-based LA ablation)、つまり冠静脈洞の左房内膜側、左心耳周囲、左房天蓋部、左房中隔を連結するように左房内膜面を焼灼する。

本方法のエンドポイントは、心房細動停止、非停止に関わらず解剖学的に EAT と一致する部位を焼灼することとする。

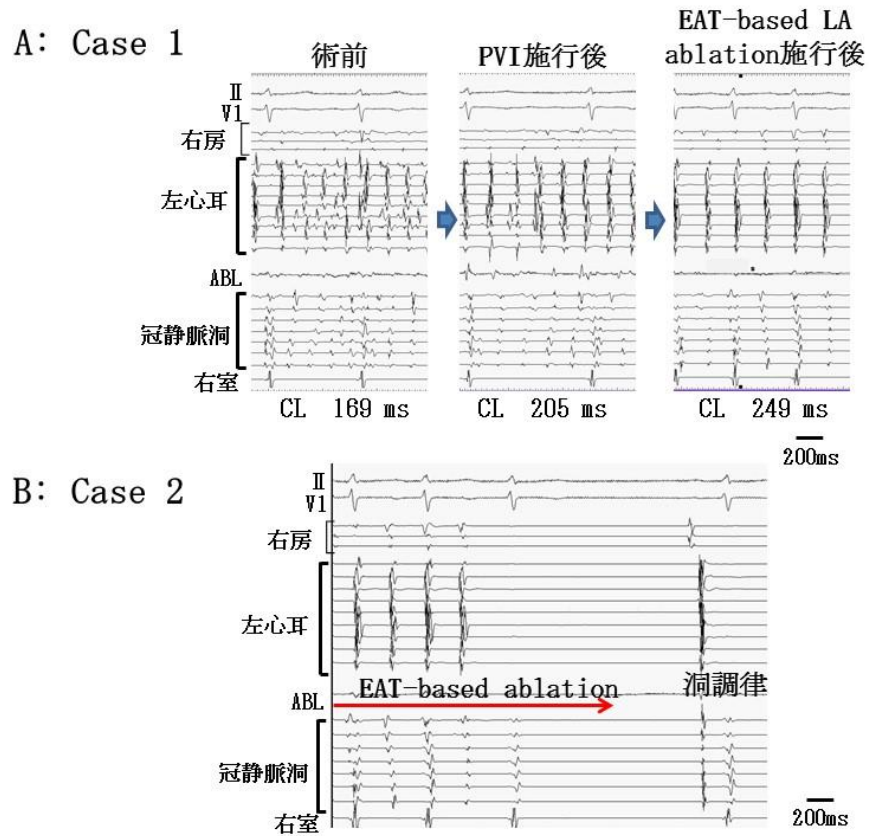
図 11 アブレーション施行前、肺静脈隔離術後、EAT-based LA ablation 後の GP の反応性



A: 肺静脈隔離術後も心房細動が誘発され持続した患者 10 例においてアブレーション施行前、各主要 GP 領域で 3 箇所ずつ (合計: 5 主要 GP 領域×3 箇所×10 例=150 箇所) 高頻度高出力刺激を行ったところ、85 箇所 (9±3 箇所/症例) に迷走神経反射を認めた。EEPVI 後再度 HFS を施行したところ、そのうち迷走神経反射を認める部位は 26 箇所に減少 (消失率 74.7%) (P<0.0001 vs. アブレーション前) し、さらに EAT-based LA ablation 後には、1 症例のみ IRGP 部位で 2 箇所迷走神経射を認めた (消失率 97.6%) (P<0.001 vs. アブレーション前、P=0.0023 vs. EEPVI 後)。

B: 術前の迷走神経反射部位のうち約 3/4 が肺静脈隔離術後に認めなくなり、同時に冠静脈洞内の心房細動周期長は延長した。これは ARG、Marshall tract、SLGP の 3 部位は肺静脈隔離術の焼灼ライン上にあり、さらに心房細動の持続に関与する分裂電位 (CFAE) が主に 4 本の肺静脈入口部付近に分布するためと考える。(図上) さらに肺静脈隔離術施行後、EAT-based LA ablation を追加することでほぼすべての GP 部位を焼灼することが可能となった。また EAT-based LA ablation により焼灼される左心耳基部や冠静脈洞入口部、心房中隔にも CFAE が高率に存在するため、心房細動周期長をさらに延長させたと考える。(図下)

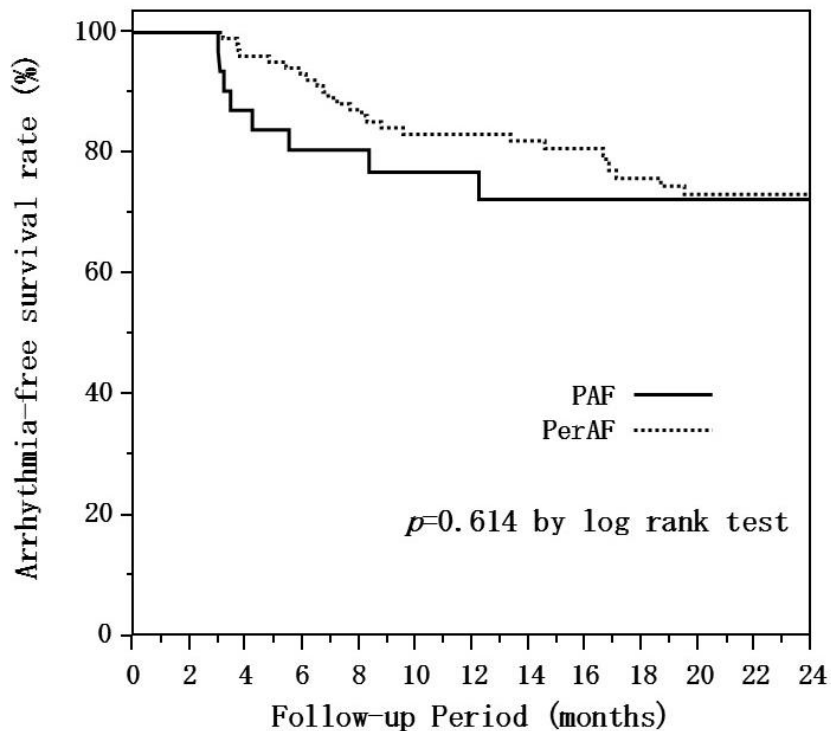
図 12



A: 術前、肺静脈隔離術後、EAT-based LA ablation 追加後と段階的に心房細動周期の延長を認めた一例。

B: EAT-based LA ablation 施行中に心房細動が停止した一例。

図 13 拡大肺静脈隔離術施行後に EAT-based LA ablation を施行した AF 患者における長期フォローでの非再発率



133 名の心房細動患者において拡大肺静脈隔離術施行後に EAT-based LA ablation を施行し、18.6 (9.8-27.1) ヶ月追跡を行った。Kaplan-Meier 法における非再発率は発作性心房細動 (paroxysmal AF: PAF) 患者(n=31) では 1 年後 77%、2 年後 72%、持続性心房細動 (persistent AF: PerAF) 患者 (n=102) では 1 年後 83%、2 年後 73%であった。また両群を Log-Rank 検定で比較すると $P = 0.6137$ と有意差を認めなかった。PAF 患者(点線)、PerAF 患者(実線)

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: 946-952.
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: 102-107.
3. 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: 489-496.
4. Haïssaguerre M, Jaïs 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: 659-666.
5. Jaïs P, Haïssaguerre 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: 572-576.
6. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A Computer Model of Atrial Fibrillation. *Am Heart J*. 1964; 67: 200-220.
7. 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.
8. Davidenko JM, Pertsov AV, Salomonsz R, Baxter W, Jalife J. Nature. Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac muscle. 1992; 355: 349-351.
9. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*. 2002; 415: 219-226.
10. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995; 92: 1954-1968.
11. Nattel S, Li D. Ionic remodeling in the heart: pathophysiological significance and new therapeutic opportunities for atrial fibrillation. *Circ Res* 2000; 87: 440-447.

12. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 230-246.
13. 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: 1825-1833.
14. 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: 1834-1840.
15. 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: 1690-1696.
16. Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, et al. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: *Circ J.* 2009; 73: 242-248.
17. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF, Prakash VS, Yu WC, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1999; 100: 1879-1886.
18. Nathan H, Eliakim M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation* 1966; 34: 412-422.
19. Saito T, Waki K, Becker AE. Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 888-894.
20. Perez-Lugones A, McMahan JT, Ratliff NB, Saliba WI, Schweikert RA, Marrouche NF, et al. Evidence of specialized conduction cells in human pulmonary veins of patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 803-809
21. 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: 632-696.
22. 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: 185-197.
 23. 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: 2634-2640.
 24. 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: 934-941.
 25. Katritsis DG, Pokushalov E, Romanov A, Giazitzoglou E, Siontis GC, Po SS, et al. Autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: 2318-2325.
 26. Jaïs P, Hocini M, Hsu LF, Sanders P, Scavee C, Weerasooriya R, et al. Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus. *Circulation* 2004; 110: 2996-3002.
 27. Hocini M, Jaïs P, Sanders P, Takahashi Y, Rotter M, Rostock T, et al. Techniques, evaluation, and consequences of linear block at the left atrial roof in paroxysmal atrial fibrillation: a prospective randomized study.

- Circulation 2005; 112: 3688-3696.
28. 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: 2044-2053.
 29. 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: 233-241.
 30. 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: 406-412.
 31. Atienza F, Calvo D, Almendral J, Zlochiver S, Grzeda KR, Martínez-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: 1081-1092.
 32. 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: 844-857.
 33. 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: 1039-1046.
 34. Takahashi Y, Sanders P, Jaïs 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: 382-388.
 35. Nakagawa H, Scherlag BJ, Patterson E, Ikeda A, Lockwood D, Jackman WM. Pathophysiologic basis of autonomic ganglionated plexus ablation in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2009; 6: S26-34.
 36. Armour JA, Murphy DA, Yuan BX, Macdonald S, Hopkins DA. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec.* 1997; 247: 289-298.

37. Lin J, Scherlag BJ, Zhou J, Lu Z, Patterson E, Jackman WM, Lazzara R, Po SS. Autonomic mechanism to explain complex fractionated atrial electrograms (CFAE) . *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007; 18: 1197-1205.
38. Yu Y, Wei C, Liu L, Lian AL, Qu XF, Yu G. Atrial fibrillation increases sympathetic and parasympathetic neurons in the intrinsic cardiac nervous system. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014; 37: 1462-1469.
39. 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: 840-844.
40. 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: 310-315.
41. 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: 1255-1260.
42. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB Sr, Wolf PA, Vasan RS, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2004; 292: 2471-2477.
43. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003; 108: 2460-2466.
44. Greulich S, Maxhara B, Vandenplas G, de Wiza DH, Smiris K, Mueller H, et al. Secretory products from epicardial adipose tissue of patients with type 2 diabetes mellitus induce cardiomyocyte dysfunction. *Circulation* 2012; 126: 2324–2334.
45. Nagashima K, Okumura Y, Watanabe I, Nakai T, Ohkubo K, Kofune T, et al. Association between epicardial adipose tissue volumes on 3-dimensional reconstructed CT images and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Circ J.* 2011; 75: 2559-2565.
46. Shin SY, Yong HS, Lim HE, Na JO, Choi CU, Choi JI, et al. Total and interatrial epicardial adipose tissues are independently associated with left atrial remodeling in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011; 22: 647-655.
47. Thanassoulis G, Massaro JM, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Levy D, Ellinor PT, et al. Pericardial fat is associated with prevalent atrial

- fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010; 3: 345-350.
48. Al Chekakie MO, Welles CC, Metoyer R, Ibrahim A, Shapira AR, Cytron J, et al. Pericardial fat is independently associated with human atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56: 784-788.
 49. Wong CX, Abed HS, Molaee P, Nelson AJ, Brooks AG, Sharma G, et al. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57: 1745-1751.
 50. Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as pro- and anti-inflammatory organ. *Horm Metab Res.* 2008; 40: 442-445.
 51. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation.* 2003; 108: 2460-2466.
 52. Higuchi K, Akkaya M, Koopmann M, Blauer JJ, Burgon NS, Damal K, et al. The effect of fat pad modification during ablation of atrial fibrillation: late gadolinium enhancement MRI analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013; 36: 467-476.
 53. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J.* 2007; 153: 907-917.
 54. Po SS, Nakagawa H, Jackman WM. Localization of left atrial ganglionated plexi in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009; 20: 1186-1189.
 55. Pokushalov E, Romanov A, Shugayev P, Artyomenko S, Shirokova N, Turov A, et al. Selective ganglionated plexi ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2009; 6: 1257-1264.
 56. Nagashima K, Okumura Y, Watanabe I, Nakai T, Ohkubo K, Kofune M, 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: 676-683.
 57. Yu Y, Wei C, Liu L, Lian AL, Qu XF, Yu G. Atrial fibrillation increases sympathetic and parasympathetic neurons in the intrinsic cardiac nervous system. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014; 37: 1462-1469.
 58. Nishida K, Maguy A, Sakabe M, Comtois P, Inoue H, Nattel S. The role of pulmonary veins vs. autonomic ganglia in different experimental

- substrates of canine atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2011; 89: 825-833.
59. Nademanee K, Lockwood E, Oketani N, Gidney B.. Catheter ablation of atrial fibrillation guided by complex fractionated atrial electrogram mapping of atrial fibrillation substrate. *J Cardiol* 2010; 55: 1-12
60. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, Sanchez J, Mohanty S, Horton R, et al. Left atrial appendage: an underrecognized trigger site of atrial fibrillation. *Circulation*. 2010; 122: 109-118
61. Narayan SM, Wright M, Derval N, Jadidi A, Forclaz A, Nault I, et al. Classifying fractionated electrograms in human atrial fibrillation using monophasic action potentials and activation mapping: evidence for localized drivers, rate acceleration, and nonlocal signal etiologies. *Heart Rhythm*. 2011; 8: 244-253.

研究業績

高橋 啓子

I	発表	①一般発表	23	
		②特別発表	なし	
II	論文	①原著論文	8	(単 0 / 供 8)
		②症例報告	2	
		③総説	なし	
III	著書		なし	

I 発表

① 一般発表

1. 高橋啓子、奥村恭男、渡辺一郎、園田和正、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 A Case of Cardiac Sarcoidosis Associated With Double Tachycardias、第 28 回日本不整脈学会学術大会、東京、2013 年 7 月
2. 高橋啓子、奥村恭男、渡邊一郎、永嶋孝一、古川力丈、園田和正、佐々木直子、磯一貴、大久保公恵、中井俊子、平山篤志 心サルコイドーシスに合併する心室頻拍の特徴と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
3. 高橋啓子、奥村恭男、渡邊一郎、永嶋孝一、古川力丈、園田和正、佐々木直子、磯一貴、大久保公恵、中井俊子、平山篤志 Anatomical Proximity of the Ganglionated Plexi and Epicardial Adipose Tissue: Implication for Atrial Fibrillation Ablation、第 78 回日本循環器学会総会・学術集会、東京、2014 年 3 月
4. 高橋啓子、奥村恭男、渡邊一郎、永嶋孝一、古川力丈、園田和正、佐々木直子、磯一貴、大久保公恵、中井俊子、平山篤志 Relationship Between Left Atrial Wall Thickness and Intracardiac Electrogram Characteristics During Atrial Fibrillation and Sinus Rhythm、第 78 回日本循環器学会総会・学術集会、東京、2014 年 3 月
5. 高橋啓子、奥村恭男、渡辺一郎、園田和正、古川力丈、佐々木直子、磯一貴、大久保公恵、中井俊子、平山篤志 A Rare Variant of Left Inferior Pulmonary Vein Originating From the Right Inferior Pulmonary Vein Orifice、第 29 回日本不整脈学会学術大会、東京、2014 年 7 月
6. 高橋啓子、奥村恭男、渡辺一郎、園田和正、古川力丈、佐々木直子、磯一貴、大久保公恵、中井俊子、平山篤志 Successful Slow Pathway Ablation in 2 Patients With Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia Associated With Persistent Left Superior Vena Cava、第 29 回日本不整脈学会学術大会、東京、2014 年 7 月

7. Keiko Takahashi, Yasuo Okumura, Ichiro Watanabe, Koichi Nagashima, Kazumasa Sonoda, Rikitake Kogawa, Naoko Sasaki, Kazuki Iso, Sayaka Kurokawa, Kimie Okubo, Toshiko Nakai, Atsushi Hirayama, Relationship Between Left Atrial Wall Thickness and Intracardiac Electrogram Characteristics During Atrial Fibrillation and Sinus Rhythm, Heart Rhythm 2015, Boston, USA, 2015,May.
8. Keiko Takahashi, Yasuo Okumura, Ichiro Watanabe, Shiro Nakahara, Koichi Nagashima, Kazumasa Sonoda, Rikitake Kogawa, Naoko Sasaki, Kazuki Iso, Sayaka Kurokawa, Kimie Okubo, Toshiko Nakai, Atsushi Hirayama, Anatomical Proximity Between the Ganglionated Plexi and Epicardial Adipose Tissue: Implication for 3 Dimensional Reconstructed Epicardial Adipose Tissue-guided Ablation、Heart Rhythm 2015, Boston, USA, 2015,May.
9. Keiko Takahashi, Yasuo Okumura, Ichiro Watanabe, Koichi Nagashima, Kazumasa Sonoda, Rikitake Kogawa, Naoko Sasaki, Kazuki Iso, Sayaka Kurokawa, Kimie Okubo, Toshiko Nakai, Atsushi Hirayama, Relationship Between the Left Atrial Wall Thickness in Patients With Atrial Fibrillation and ATP-Provoked Pulmonary Vein Reconnections, Heart Rhythm 2015, Boston, USA, 2015,May.
10. 高橋啓子、奥村恭男、渡邊一郎、永嶋孝一、古川力丈、園田和正、佐々木直子、磯一貴、黒川早矢香、黒澤毅文、山本顕介、大久保公恵、中井俊子、國本聡、平山篤志、Association of Atrial Tissue Fibrosis Identified by Delayed Enhancement MRI and Atrial Fibrillation Catheter Ablation、第 79 回日本循環器学会総会・学術集会、大阪、2015 年 4 月
11. 高橋啓子、奥村恭男、渡邊一郎、永嶋孝一、古川力丈、園田和正、佐々木直子、磯一貴、黒川早矢香、大久保公恵、中井俊子、平山篤志、Dormant Conduction after Second-Generation Cryoballoon Mediated Pulmonary Vein Isolation for Atrial Fibrillation: Comparison with Irrigated-Tip Radiofrequency Ablation、第 79 回日本循環器学会総会・学術集会、大阪、2015 年 4 月

12. 高橋啓子、奥村恭男、渡邊一郎、永嶋孝一、古川力丈、園田和正、佐々木直子、磯一貴、黒川早矢香、大久保公恵、中井俊子、平山篤志、**Relationship Between the Left Atrial Wall Thickness in Patients With Atrial Fibrillation and ATP-Provoked Pulmonary Vein Reconnections**、第 79 回日本循環器学会総会・学術集会、大阪、2015 年 4 月
13. 高橋啓子、奥村恭男、渡邊一郎、永嶋孝一、古川力丈、園田和正、佐々木直子、磯一貴、黒川早矢香、大久保公恵、中井俊子、平山篤志、**Two cases of difficult perimitral atrial flutter ablation due to rare structural anomaly**、第 30 回日本不整脈学会学術大会・第 32 回日本心電学会学術集会合同学術大会、京都、2015 年 7 月
14. 高橋啓子、奥村恭男、渡邊一郎、永嶋孝一、古川力丈、園田和正、佐々木直子、磯一貴、黒川早矢香、大久保公恵、中井俊子、平山篤志、**Spatial Relationship of Continuous Fractionated Atrial Electrogram with Regular Electrogram Interval and Low Voltage Zone in Patients with Atrial Fibrillation**、第 80 回日本循環器学会総会・学術集会、仙台、2016 年 3 月
15. 高橋啓子、奥村恭男、渡邊一郎、永嶋孝一、古川力丈、園田和正、佐々木直子、磯一貴、黒川早矢香、大久保公恵、中井俊子、平山篤志、**Additional Benefit of Cryoballoon-Based Atrial Fibrillation Ablation: Modification of Ganglionated Plexi**、第 80 回日本循環器学会総会・学術集会、仙台、2016 年 3 月
16. 高橋啓子、奥村恭男、渡邊一郎、永嶋孝一、古川力丈、園田和正、佐々木直子、磯一貴、黒川早矢香、大久保公恵、中井俊子、平山篤志、**Cryoballoon Temperature Monitoring During Pulmonary Vein Isolation as a Surrogate for Acute Procedural Success**、第 80 回日本循環器学会総会・学術集会、仙台、2016 年 3 月
17. Keiko Takahashi, Yasuo Okumura, Ichiro Watanabe, Koichi Nagashima, Kazumasa Sonoda, Rikitake Kogawa, Naoko Sasaki, Kazuki Iso, Sayaka Kurokawa, Kimie Okubo, Toshiko Nakai, Atsushi Hirayama, **Additional Benefit of Cryoballoon-Based Atrial**

Fibrillation Ablation: Modification of Ganglionated Plexi, Heart Rhythm 2016, San Francisco, USA, 2016, May.

18. Keiko Takahashi, Yasuo Okumura, Ichiro Watanabe, Koichi Nagashima, Kazumasa Sonoda, Rikitake Kogawa, Naoko Sasaki, Kazuki Iso, Sayaka Kurokawa, Kimie Okubo, Toshiko Nakai, Atsushi Hirayama, Cryoballoon Temperature Monitoring During Pulmonary Vein Isolation as a Surrogate for Acute Procedural Success, Heart Rhythm 2016, San Francisco, USA, 2016, May.
19. Keiko Takahashi, Yasuo Okumura, Ichiro Watanabe, Koichi Nagashima, Kazumasa Sonoda, Rikitake Kogawa, Naoko Sasaki, Kazuki Iso, Sayaka Kurokawa, Kimie Okubo, Toshiko Nakai, Atsushi Hirayama, Dormant Conduction after Second-Generation Cryoballoon Ablation: Comparison with Automated Ablation Lesion Tagging (VisiTag™)-based Contact Force-Sensing Radiofrequency Ablation, Heart Rhythm 2016, San Francisco, USA, 2016, May.
20. Keiko Takahashi, Yasuo Okumura, Ichiro Watanabe, Koichi Nagashima, Kazumasa Sonoda, Rikitake Kogawa, Naoko Sasaki, Kazuki Iso, Sayaka Kurokawa, Kimie Okubo, Toshiko Nakai, Atsushi Hirayama, Comparison Between Unexcitable Ablation Lesions Around the Pulmonary Vein Orifice Created by Second-generation Cryoballoon Ablation and Contact Force-guided Ablation of Paroxysmal Atrial fibrillation, Heart Rhythm 2016, San Francisco, USA, 2016, May.
21. 高橋啓子、奥村恭男、渡邊一郎、永嶋孝一、古川力丈、園田和正、佐々木直子、磯一貴、黒川早矢香、大久保公恵、中井俊子、平山篤志、Impact of Atrial Fibrillation on the Vagal Response by Ganglionated Plexi Stimulation: Comparison Between Patients with and without Atrial Fibrillation、第 31 回日本不整脈学会学術大会・第 33 回日本心電学会学術集会合同学術大会、札幌、2016 年 7 月
22. 高橋啓子、奥村恭男、渡邊一郎、永嶋孝一、古川力丈、園田和正、佐々

木直子、磯一貴、黒川早矢香、大久保公恵、中井俊子、平山篤志、Impact of Atrial fibrillation on the Voltage of Bipolar Signals from the Left Atria、第 31 回日本不整脈学会学術大会・第 33 回日本心電学会学術集会合同学術大会、札幌、2016 年 7 月

23. 高橋啓子、奥村恭男、渡邊一郎、永嶋孝一、古川力丈、園田和正、佐々木直子、磯一貴、黒川早矢香、大久保公恵、中井俊子、平山篤志、Comparison of the Radiofrequency ablation and Cryoablation Zone Demarcated by Pre- and Postprocedural Electroanatomic Mapping in Patients with Atrial Fibrillation、第 31 回日本不整脈学会学術大会・第 33 回日本心電学会学術集会合同学術大会、札幌、2016 年 7 月

II 論文

② 原著論文

1. Iso K, Nagashima K, Okumura Y, Watanabe I, Nakai T, Ohkubo K, Sonoda K, Kogawa R, Sasaki N, Takahashi K, Kurokawa S, Nikaido M, Hirayama A. Effect of cryoballoon inflation at the right superior pulmonary vein orifice on phrenic nerve location. *Heart Rhythm*. 2015; S1547-5271.
2. Sasaki N, Okumura Y, Watanabe I, Madry A, Hamano Y, Nikaido M, Nagashima K, Sonoda K, Kogawa R, Takahashi K, Iso K, Ohkubo K, Nakai T, Hirayama A. Frequency analysis of atrial fibrillation from the specific ECG leads V7-V9: A lower DF in lead V9 is a marker of potential atrial remodeling. *J Cardiol*. 2015; 66:388-94.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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; 55:244-8.

7. 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; 40:39-45.
8. Takahashi K, Okumura Y, Watanabe I, Nagashima K, Sonoda K, Sasaki N, Kogawa R, Iso K, Kurokawa S, Ohkubo K, Nakai T, Nakahara S, Hori Y, Nikaido M, Hirayama A. Anatomical proximity between ganglionated plexi and epicardial adipose tissue in the left atrium: implication for 3-D reconstructed epicardial adipose tissue-based ablation. *J Interv Card Electrophysiol* accepted for publication.

③ 症例報告

1. Takahashi K, Okumura Y, Watanabe I, Nagashima K, Mano H, Sonoda K, Kogawa R, Sasaki N, Iso K, Okubo K, Nakai T, Hirayama A. A case of cardiac sarcoidosis presenting with double tachycardia. *J Arrhythm.* 2015; 31:58-59.
2. Takahashi K, Okumura Y, Watanabe I, Hirayama A. A rare variant of pulmonary vein drainage. *Heart Rhythm Case Report.* 2015; 1: 87-88.